LETTER TO THE EDITOR

กลุ่มโปรตีนแมททริกซ์เมทัลโลโปรตีเนส (เอ็มเอ็มพีเอส) และการสมานบาดแผลที่เกี่ยวข้องกับภาวะเบาหวาน [Matrix metalloproteinases (MMPs) and diabetic wound healing]

ภัสรา อาณัติ

ภาควิชาชีวเคมี ชั้น 5 อาคารเจ้าฟ้าเพชรรัตน วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
เลขที่ 317 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10400
โทรศัพท์: +66 (0) 83 619 8689 Email: pasra@pcm.ac.th, pasra@hotmail.com

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ผู้นิพนธ์แจ้งให้ทราบโดยทั่วกันว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในเนื้อหาของบทความนี้

ส่งต้นฉบับ: วันที่ 1 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2564
รับลงตีพิมพ์: วันที่ 10 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2564
ตีพิมพ์เผยแพร่: วันที่ 1 เดือนมกราคม พ.ศ. 2565

การศึกษาทางสรีรวิทยาการหายของบาดแผลปกติพบว่า เป็นปฏิกิริยาที่ทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์และสารต่าง ๆ ได้แก่ เซลล์ผิวหนังชั้นนอก (Epidermal cells) เซลล์ผิวหนังชั้นใน (Dermal cells) สารประกอบที่อยู่ระหว่างเซลล์ (Extracellular matrix) การสร้างหลอดเลือดใหม่ (Angiogenesis) โปรตีนในเลือด (Plasma protein) สาร Cytokines รวมถึงปัจจัยในการเจริญเติบโต (Growth factors)[1] โดยกระบวนการหายของบาดแผลสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ระยะ ได้แก่ ระยะห้ามเลือด (Haemostasis) ระยะอักเสบ (Inflammation) ระยะแบ่งเซลล์ (Proliferation) และระยะเสริมสร้างความแข็งแรง (Remodeling) ซึ่งแต่ละระยะจะเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องและทับซ้อนกัน[2,3] ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดแผลเรื้อรังหรือแผลที่ยังไม่หายมี 2 ประการ คือ ปัจจัยเฉพาะที่ (Local factor) และปัจจัยทางระบบของร่างกาย (Systemic factors)[1,4] สำหรับปัจจัยเฉพาะที่ ได้แก่ การติดเชื้อ การเปื่อยนุ่มของผิวหนังรอบแผลจากสารน้ำในแผลออกมาบริเวณผิวหนังปกติรอบแผลมากเกินไป (Tissue maceration) มีสิ่งแปลกปลอมในแผล การขาดเลือดมาเลี้ยง มะเร็งที่ผิวหนัง หลอดเลือดดำผิดปกติ การชอกช้ำที่แผล (Mechanical trauma) สารพิษ การฉายรังสี หรือเป็นผลจากการรักษา (Iatrogenic) ส่วนปัจจัยทางระบบของร่างกาย ได้แก่ โรคเรื้อรัง ภาวะขาดสารอาหาร ภาวะติดสุราเรื้อรัง การใช้สาร Glucocorticoid steroids ยาเคมีบำบัด คนสูงอายุ มะเร็ง และการมีของเสียคั่งในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (Uraemia) แผลเรื้อรังหรือแผลที่ยังไม่หายมักมีการหยุดชะงักที่ระยะอักเสบ ระยะแบ่งเซลล์ และระยะเสริมสร้างความแข็งแรง โดยพบว่าการมีระยะอักเสบที่ยาวนานเป็นปัจจัยสำคัญที่สุดในการเกิดแผลหายช้า[5-7] นอกจากนี้แผลเรื้อรังจะมีสิ่งที่แตกต่างจากแผลปกติ คือ การเพิ่มจำนวนของ Epithelium การอักเสบ การเกิด Fibrosis และการสร้างหลอดเลือด (Capillary proliferation)[8]

ในภาวะปกติการสมานบาดแผล (Wound healing) จะมีการสร้างกลุ่มโปรตีนแมททริกซ์เมทัลโลโปรตีเนส (เอ็มเอ็มพีเอส) [Matrix metalloproteinases (MMPs)] ซึ่งเป็นกลุ่มของเอ็นไซม์ที่มีบทบาทในขบวนการจัดโครงร่างเนื้อเยื่อด้วยการย่อยสาร Extracellular matrix โดยกลุ่มโปรตีน MMPs สามารถแบ่งได้เป็นหลายชนิดขึ้นอยู่กับ Substrate เช่น โปรตีน MMP-1 (Collagenase) มีบทบาทในเรื่อง Keratinocyte migration และ Re-epithelialisation และโปรตีน MMP-9 (Gelatinase) มีบทบาทในเรื่อง Promote inflammation และช่วยเพิ่มการ Migration ของ Neutrophils ซึ่งมีโปรตีน TIMP-1 เป็นตัวควบคุมและยับยั้งการทำงานของโปรตีน MMP-1 และโปรตีน MMP-9 ทั้งนี้จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาการหายของบาดแผลเรื้อรังพบว่า แผลเรื้อรังมีระดับของโปรตีน MMPs สูงกว่าในแผลเฉียบพลัน จึงทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่าง Proteinases และตัวยับยั้ง (Inhibitors) เมื่อมีกระบวนการ Proteolytic เพิ่มขึ้นจึงลดการควบคุมการทำลายเนื้อเยื่อ ซึ่งอาจทำให้เกิดแผลเรื้อรังและไม่หายของแผล อนึ่งแผลที่ระดับของโปรตีน MMPs สูงจะเกิดการลดการแบ่งเซลล์และการสร้างหลอดเลือดใหม่ รวมทั้งการเพิ่มการทำลาย Extracellular matrix จึงทำให้การซ่อมแซมเนื้อเยื่อทำได้ไม่ดี[1,5,6] นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ Keratinocytes ของแผลเรื้อรังจะลดการปล่อยกลุ่มสารประกอบโปรตีน TIMPs อีกด้วย ซึ่งโดยทั่วไปกลุ่มสารประกอบโปรตีน TIMPs จะก่อให้เกิดความสมดุล (Counterbalance) ของกลุ่มโปรตีน MMPs[9] โดยโปรตีน TIMP-1 มีหน้าที่ในการป้องกันเนื้อเยื่อจากการถูกทำลายโดยกระบวนการ Proteolytic ซึ่งโปรตีน Epidermal TIMP-1 จะยับยั้งการทำงานของกลุ่มโปรตีน

MMPs ที่ทำลาย Epidermal basement membrane นั่นคือเมื่อระดับของกลุ่มโปรตีน TIMPs ในบาดแผลลดลงก็จะส่งผลให้แผลหายช้าได้[8]

ภาวะเบาหวาน (Diabetes mellitus) เป็นโรคเรื้อรังทางสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่งในปัจจุบัน ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของโรคนี้ คือ การเกิดบาดแผลเรื้อรังของเบาหวานที่เท้า (Chronic diabetic foot ulcer) โดยสามารถพบได้ถึงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยเบาหวาน และคิดเป็นร้อยละ 84 ของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการตัดขา[10-12] สาเหตุของบาดแผลเบาหวานเกิดจากการสูญเสียสภาพของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (Macrocirculation) หลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (Microcirculation) และระบบเส้นประสาทรับความรู้สึก (Sensory nerve) ซึ่งกลุ่มโปรตีน MMPs เป็นกลุ่มเอ็นไซม์ที่มีบทบาทสำคัญต่อการหายของแผลเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวาน โดยระดับของโปรตีน MMP-1 ที่เพิ่มสูงขึ้นจะช่วยในการรักษาบาดแผล ขณะที่ปริมาณโปรตีน MMP-9 ที่มากเกินไปจะทำให้เกิดอันตรายต่อบาดแผล โดยทำให้เนื้อเยื่อใหม่ที่จะเกิดขึ้นไม่สามารถถูกสร้างได้ตามปกติ[13] นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระดับของกลุ่มโปรตีน TIMPs ในบาดแผล จะพบว่าบาดแผลเรื้อรังมีระดับของกลุ่มโปรตีน TIMPs ต่ำกว่าในบาดแผลเฉียบพลัน ผลจากอัตราส่วน MMP/TIMP ที่สูงขึ้นทำให้มีการส่งเสริมการย่อยสลาย Extracellular matrix ที่มากเกินไปและเป็นผลให้ยังคงมีการอักเสบอย่างต่อเนื่อง[14] ทั้งนี้ในบาดแผลเรื้อรังจากภาวะเบาหวานจะพบปริมาณของโปรตีน MMP-1 โปรตีน MMP-8 โปรตีน MMP-9 และโปรตีน Activated MMP-2 สูงขึ้น ในขณะที่โปรตีน TIMP-2 จะมีปริมาณต่ำกว่าในบาดแผลเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ภาวะเบาหวาน (Acute wound from non-diabetics) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[15] อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับของกลุ่มโปรตีน MMPs ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของการเกิดการสมานแผลในบาดแผลเรื้อรังเบาหวานยังมีไม่มาก

เอกสารอ้างอิง

(1). Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. BMJ. 2002; 324(7330): 160-3.

(2). Beitz JM. Wound debridement: therapeutic options and care considerations. Nurs Clin North Am. 2005; 40(2): 233-49.

(3). Keast DH, Orsted H. The basic principles of wound care. Ostomy Wound Manage. 1998; 44(8): 24-8, 30-1.

(4). Hess CT, Kirsner RS. Uncover the latest techniques in wound bed preparation. Nurs Manage. 2003 Dec; 34(12): 54-6.

(5). Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. J Burn Care Rehabil. 2005; 26(4): 306-19.

(6). Ayello EA, Cuddigan JE. Conquer chronic wounds with wound bed preparation. Nurse Pract. 2004; 29(3): 8-25; 26-7.

(7). Bates-Jensen BM. Chronic wound assessment. Nurs Clin North Am. 1999; 34(4): 799-845.

(8). Vaalamo M, Weckroth M, Puolakkainen P, et al. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. Br J Dermatol. 1996; 135(1): 52-9.

(9). Quatresooz P, Henry F, Paquet P, Pierard-Franchimont C, Harding K, Pierard GE. Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers (review). Int J Mol Med. 2003; 11(4): 411-8.

(10). American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2004; 27(1): 5-10.

(11). Stanley S, Turner L. A collaborative care approach to complex diabetic foot ulceration. Br J Nurs. 2004; 13(13): 788-93.

(12). Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest. 2007; 117(5): 1219-22.

(13). Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. Diabetologia. 2002; 45(7): 1011-6.

(14). Ravanti L, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). Int J Mol Med. 2000; 6(4): 391-407.

(15). Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. Diabet Med 2008; 25(4): 419-26.