

·综述·

各种组学分析在体表慢性难愈合创面中的研究进展

曾帅丹 杨磊

南方医科大学南方医院烧伤科, 广州 510515

通信作者: 杨磊, Email: yuanyang@smu.edu.cn

【摘要】 体表慢性难愈合创面的诊断和治疗一直充满着挑战, 对医疗和社会造成巨大负担。利用高通量测序技术结合组学分析可以揭示慢性创面形成的潜在机制, 识别与慢性创面诊断、预后和筛查相关的潜在生物标志物。而联合多个水平的组学分析能进一步探索和理解其中详细的分子机制, 为制订个性化治疗方法提供线索, 为慢性创面的精准医疗打下坚实的基础。因此, 该文针对近年各种组学分析在体表慢性难愈合创面相关研究中的进展进行综述。

【关键词】 精准医学; 蛋白质组学; 慢性创面; 创面修复

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2020B111150001); 广东省自然科学基金项目(2020A151501108); 广东省省级科技计划项目(2018KJY2005); 深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM202011012)

Research advances of various omics analyses in chronic refractory wounds on body surface

Zeng Shuaidan, Yang Lei

Department of Burns, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Yang Lei, Email: yuanyang@smu.edu.cn

【Abstract】 The diagnosis and treatment of chronic refractory wounds on body surface has always been full of challenges, and it also poses a huge burden on medical care and society. High-throughput sequencing combined with omics analysis can reveal potential mechanisms of chronic wound formation, and identify potential biomarkers related to diagnosis, prognosis, and screening of chronic wound. Combined with multiple levels of omics analysis, the detailed molecular mechanism of chronic wound development can be further explored and understood, so as to provide clues for the formulation of personalized treatment methods and lay a solid foundation for the precision medicine of chronic wounds. Therefore, this review addresses the recent progress of

various omics analyses in chronic refractory wounds on body surface.

【Key words】 Precision medicine; Proteomics; Chronic wounds; Wound repair

Fund program: Guangdong Province Key Field R&D Program Project (2020B111150001); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2020A151501108); Science and Technology Innovation Project of Guangdong Province of China (2018KJY2005); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM202011012)

体表慢性难愈合创面一直是创面修复的重点和难点, 目前被认为是一种全球性的潜在流行性疾病, 尤其是在老龄化进展快的地区, 严重影响着患者的工作和生活, 给个人、家庭及社会都造成沉重负担^[1-2]。目前对慢性创面的治疗方式主要局限于症状性治疗, 而非针对发病机制, 对皮肤愈合基本动力学的认知仍然处于较低水平^[3]。

随着新一代测序技术和高分辨质谱技术的发展, 大规模、低成本、多组学分析开始被广泛运用^[4-5]。在多种组学层面上分析生物样本可以更好地理解遗传变异和环境之间的相互作用, 了解它们是如何影响生物系统的; 另外还能更准确地判断疾病的预后、分析机体对治疗的反应及建立疾病模型, 有助于转化医学研究。因此, 本文对慢性难愈合创面以及与其相关的多组学研究进展进行综述, 为今后的慢性创面研究和治疗提供新的思路 and 方向。

1 慢性难愈合创面

1.1 定义与分类

慢性难愈合创面是指由于各种因素引起的经过常规治疗干预, 不能在可预期时间(4周到3个月)内按生物学规律完全愈合的创面^[6-7]。国际创面愈合协会根据慢性难愈合创面的病因将其分为压力性溃疡(pressure ulcer, PU)、糖尿病性溃疡(diabetic ulcer, DU)、静脉性溃疡(venous ulcer, VU)和动脉性溃疡(arterial ulcer, AU)^[8]。国内也有报道将

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220216-00030

本文引用格式: 曾帅丹, 杨磊. 各种组学分析在体表慢性难愈合创面中的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(1): 75-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220216-00030.

Zeng SD, Yang L. Research advances of various omics analyses in chronic refractory wounds on body surface[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(1): 75-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220216-00030.



慢性难愈合创面进一步分为 VU、缺血性溃疡、PU、代谢性溃疡、感染性溃疡、恶性溃疡、创伤性溃疡和其他等 8 个类型^[9]。

1.2 VU

VU 是慢性难愈合创面中最常见的类型,大约占下肢慢性难愈合创面的 70%^[11]。这类创面通常由瓣膜功能失调、静脉功能不全或阻塞引起^[10]。炎症细胞在 VU 的病理生理中起着核心作用。血管内皮细胞糖被的破坏以及应力的变化会导致血管内皮功能失调和黏附分子的表达增加,白细胞被招募;同时,细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(MMP)的共同作用导致炎症反应进一步加剧。持续的炎症状态导致组织的损伤和降解,最终引发皮肤溃疡。另外,遗传和环境因素在慢性静脉疾病的发展中也很重要,已有研究表明该疾病具有促进可变外显率的常染色体呈显性遗传的可能^[11]。

1.3 AU

AU 是腿部创面形成慢性难愈合创面的第 2 常见原因。通常由动脉粥样硬化及进行性狭窄、灌注减少等导致。在动脉粥样硬化的发生过程中,已经明确了几种致病机制,如血管内皮功能障碍、炎症、血小板聚集和血管平滑肌细胞功能障碍等^[12]。缺血和细菌感染引起的反复损伤会导致创面中的炎症细胞持续被激活,而炎症细胞分泌的细胞因子会促进蛋白水解酶(如 MMP)的表达,从而降解创面愈合所需的 ECM 和动脉壁结构蛋白,影响平滑肌细胞的正常功能及迁移^[13]。

1.4 DU

DU 的主要病理生理学诱因包括溃疡中的神经病变、继发感染和动脉闭塞性疾病等。神经病变会导致机体感觉功能减退、肌肉萎缩和足形态变化,最终引发溃疡和感染^[14]。活性氧的增加、炎症细胞因子和生长因子的产生以及一氧化氮减少均会导致内皮细胞通透性增加、白细胞募集进而引起炎症,最终导致动脉粥样硬化。高糖状态会导致血小板活化,并释放活性氧和促炎介质,如 VEGF、血小板衍生生长因子(PDGF)等,这些变化又会导致血管平滑肌细胞的迁移和增殖,血管平滑肌细胞与内皮泡沫细胞结合后会形成脂肪条纹,并被重塑成粥样硬化斑块^[12]。

1.5 PU

PU 通常由外界压力和剪切力共同作用引起。持续的外部压力会导致底层组织的血液供应减少、缺氧,最终引发坏死;而剪切力来自 2 个相反方向移动的表面,例如身体与衣物、床单的摩擦也会导致血管撕裂和组织缺血坏死^[15]。PU 的本质是长时间缺血后再灌注损伤,当组织的血供耗尽时会降低其代谢以保持功能,而再灌注时会产生过多的氧自由基,引起细胞毒性作用^[16];此外,组织发生损伤会招募中性粒细胞并刺激一系列细胞因子如 IL、TNF- α 以及 MMP2、MMP9 的释放,这些细胞因子的上调会诱发持续的炎症反应和 ECM 分解,最终引发慢性难愈合创面^[17]。

尽管病因不同,慢性难愈合创面的形成仍有某些共同

特征,例如炎症细胞功能失调^[18-19]、促炎性细胞因子水平过高、持续感染、细菌耐药生物膜形成以及衰老细胞增多等^[8]。另一个与慢性难愈合创面有密切关联的是 MMP 产生增加以及金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)的减少,这一过程会降解生长因子及其受体、破坏 ECM、促进细菌耐药生物膜的形成^[20]。生长因子受体减少意味着细胞有丝分裂和迁移能力降低,从而阻碍了肉芽组织的形成、ECM 的沉积和重塑。另外,TNF- α 等细胞因子的上调,也会通过阻碍 Fb 合成 TIMP 导致创面延迟愈合^[21-22]。

1.6 慢性难愈合创面治疗原则

根据发生机制和病理生理的不同,慢性难愈合创面的处理方法也有差异^[23],但其原则始终是以充分清创、预防感染、重建微循环、改善微环境为主,再辅以一系列促进创面愈合的技术^[24-25]。德国慢性创面协会提出以“ABCDE”的方式来诊断和评估创面的发病机制,其中 A 为既往史(anamnesis)、B 为细菌(bacteria)、C 为临床查体(clinical examination)、D 为血液循环缺乏(defective vascular system)、E 为其他(extras);以及以“M.O.I.S.T”的概念来系统性制订慢性创面诊断和治疗策略,其中 M 代表水分平衡(moisture balance)、O 代表氧平衡(oxygen balance)、I 代表感染控制(infection control)、S 代表支持治疗(support)、T 代表组织处理(tissue management)^[26]。美国学者 Jones 等^[2]提出,对慢性难愈合创面的处理首先需要进行准确的诊断,在治疗局部创面的同时处理好基础病和并发症,并把握好手术指征。我国学者同样也结合国内、国际共识及基于临床经验总结提出了《中国慢性难愈合创面诊疗思路及原则》^[6]。这些规范和准则为临床治疗慢性难愈合创面提供了指导性建议。

2 各种组学分析

组学分析是打开慢性难愈合创面形成机制的一把钥匙,主要包括基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学^[5]。基因组学研究可以找到不同人群相关疾病的潜在差异来源,通过寻找与疾病相关的特定基因的变化来加深对疾病的了解^[27]。转录组学可同时获得生物样本中多个 mRNA 的丰度信息,了解机体即将发生的生物学活动以及检测基因组中参与选择性剪接的过程;蛋白质组学能够通过生物样本中所有蛋白质进行识别分类,从而验证基因组学获得的信息^[28-29]。代谢组学则是通过对细胞生命过程中代谢物化学变化的系统研究,以得知细胞的生理状态^[30]。另外,人体细胞具有异质性,在个体水平上也会表现出显著的变化。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)则可以针对这些异质性来研究不同细胞亚群中 DNA 和 RNA 的细胞功能。然而测序的数据仍面临各种计算挑战,因为更新的测序技术意味着会产生大量数据,而这些数据需要新的生物信息学算法和分析工具^[31]。此外。许多基因、蛋白质或代谢水平的表达差异只能在以上其中一个水平上得到检测,为了揭示完整的信息,必要时则需要获得与疾病相关的多个甚至所有组学水平的数据。

3 各种组学在慢性难愈合创面中的应用研究

近年来,针对慢性难愈合创面的各种组学分析也在逐渐开展,这些研究不仅揭示了慢性难愈合创面在各个水平上的发生发展机制,也为精准医疗提供了依据。

3.1 基因组学与慢性难愈合创面

研究特定组织中的基因表达不仅能够了解基因组与疾病发展之间的关系,还能确定药物治疗的敏感性^[32]。2016年印度学者 Patel 等^[33]通过联合基因组学和蛋白质组学确定了几个可作为创面愈合相关生物标志物的细胞因子和介质,包括 TNF- α 、IL 和各种生长因子。该研究表明,在未愈合创面中,IL-1、IL-6 和 MMP 水平较正常组织明显升高,对这些介质进行检测也许可预测创面是否能如期愈合;而生长因子的应用,尤其是 PDGF,能够明显改善慢性难愈合创面的恢复过程。

美国学者 Stone 等^[34]通过将高通量测序与基因组学和转录组学结合,针对人体多种脏器纤维化进行了研究,在皮肤慢性溃疡中观察到急性炎症会随着时间的推移转变为慢性炎症,最终不再发生上皮化;尤其是在 VU 中,炎症反应和纤维化途径的激活与胶原和基质细胞蛋白的富集及纤维连接蛋白、纤丝蛋白、骨桥蛋白、结缔组织生长因子和肝细胞生长因子以及纤溶酶原激活物抑制剂的上调均有关,另外 TGF- β 信号通路在 VU 的发生发展中也显著激活。这意味着降低 TGF- β 通路的靶基因表达,或增加 TGF- β 通路抑制剂的表达,将有可能逆转慢性炎症反应,促进创面重塑。

国内学者 Fu 等^[35]在对线粒体和组织损伤修复再生的研究中观察到斑马鱼组织中细胞的损伤会触发线粒体断裂,机体则会通过上调保护性反应来恢复损伤组织的结构和代谢功能,因此线粒体是维持细胞内稳态的氧化代谢信号的关键来源。另外遗传组学和转录组学分析表明,增强的线粒体碎片可通过上调线粒体中的活性氧和细胞色素加速创面愈合。

3.2 转录组学与慢性难愈合创面

DNA 中的内含子在转录后被移除,随后这些内含子会与外显子重新发生选择性剪接,对转录组分析的主要目的之一就是探究选择性剪接的过程。1 条 mRNA 可以产生多种蛋白质,若剪接 mRNA 的过程中发生错误则可能导致疾病发生,转录组学可以揭示这些错误,从而设计更可靠的治疗方法。因此,转录组学是基因组学和蛋白质组学之间的桥梁^[36]。

来自美国的 James 等^[37]是早期从转录组学角度研究慢性难愈合创面的团队之一,他们研究了细菌生物膜与小鼠全层皮肤缺损创面愈合延迟之间的关系,结果显示在创面生长的细菌会产生可能抑制创面愈合的外毒素和胞外酶;此外,细菌生物膜和白细胞的耗氧量可能会耗尽创面愈合所需的氧气,从而阻碍创面愈合。该研究对糖尿病模型小鼠全层皮肤缺损创面中的铜绿假单胞菌生物膜的转录组学分析表明,这些生物膜通过其代谢活动及诱发的创面中的免疫反应消耗了氧气,造成了局部持续的低氧,从而导致慢

性难愈合创面的发生。

3.3 单细胞转录组学与慢性难愈合创面

随着单细胞测序技术的发展,scRNA-seq 已成为热点,与普通转录组测序不同,该技术可以在单个细胞水平上构建表达谱,揭示基因表达状态,反映细胞间的异质性,或发现新的细胞类型,从而深入了解细胞生长过程中的表达调控机制。Beeler 等^[38]通过对小鼠表皮干细胞和人 KC 进行 scRNA-seq 显示,p53 转录因子家族中由表皮和毛囊干细胞表达的 p73 是皮肤创面愈合过程中的关键因子。此外,p73 亚型在从间充质细胞分化为基底 KC 的过程中起到重要的促进作用。随后,该研究还鉴定了由 p73 亚型直接或间接调控的 44 个基因,它们参与了皮肤发育、细胞连接、细胞角化、细胞增殖和创面愈合的过程,进一步确定了 p73 在皮肤创面愈合中的作用。

随后在 2021 年,来自瑞典的研究团队也对人体组织进行了一项 scRNA-seq 相关研究^[39]。该研究分析比较了压疮患者创面边缘的表皮细胞和健康捐赠者皮肤或急性创面中单细胞的转录组谱。结果显示在压疮患者的样本中,聚集了较多表达主要组织相容性复合体 II (MHC- II) 的 KC;创面渗出液中的 γ 干扰素可诱导 MHC- II 的表达,抑制自体 T 细胞活化;来自富含这类 KC 的脓液中的 T 细胞产生更少的炎性细胞因子。

scRNA-seq 技术可从单个细胞层面揭示一类细胞的多样性。通过研究参与组织修复和再生的细胞群,对比各类细胞在转录水平和蛋白表达上的差异,能更全面地找到转录过程中导致慢性难愈合创面形成的关键因素。

3.4 蛋白质组学与慢性难愈合创面

蛋白质是生命活动的主要执行者和生物化学反应的催化剂,蛋白质组学可以补充基因组数据。在细胞中,蛋白质分布在特定的位置,并可以在多个细胞器之间转移,而蛋白质的表达却不是恒定的,其活性由翻译后修饰、剪切和合成来调节^[40]。

通过蛋白质组学分析慢性难愈合创面,可以确定参与愈合或靶向治疗的诊断及预后标志物。早在 2007 年就有学者将蛋白质组学运用到慢性难愈合创面研究中^[41],该研究团队开发了一种新的方法来分析患者在慢性下肢静脉曲张期间分泌的蛋白质,这种方法可以特异性提取创面中的蛋白质,并通过质谱分析提高识别潜在生物标志物的可能性。经过 10 余年的发展,蛋白质的分离鉴定技术和系统生物学分析技术都达到了新的高度,这使得蛋白质组学分析可以获得更精准的信息。2020 年来自德国和瑞士的研究团队从患者的慢性创面中分离 Fb 并进行培养,再使用蛋白质组学结合细胞功能表征进行分析,结果显示这些 Fb 存在溶酶体功能障碍和 TGF- β 信号失调,表现为细胞增殖和迁移倾向降低,同时 ECM 收缩能力增强,最终造成了创面愈合的不稳定性,这也提示了一个药物干预的潜在靶点^[42]。

目前的蛋白质组学技术能在时间和空间上对蛋白质进行全面的分析和定量,对比出正常和病理样本之间蛋白质

表达的微小差异,从而更加灵敏地识别出慢性难愈合创面的潜在生物标志物。但是仅仅寻找差异蛋白似乎还不能完全说明创面形成的原因,需要结合其他组学才能更好地理解翻译过程中出现的异常修饰和功能改变。

3.5 代谢组学与慢性难愈合创面

代谢产物处于基因调控和蛋白质作用的下游,提供了生物活动的终端信息,包括靶向/非靶向分析、代谢指纹图谱和代谢足迹等研究方法^[43]。它可以综合分析样本中的各类代谢产物,以及样本中由于各种刺激导致的变化,从而揭示生物体在特定时间点的状态,提供生物体的生长、基因修饰、疾病、环境影响等生物反应中的信息^[44]。

2017年波兰学者 Junka 等^[45]利用代谢组学分析了患者慢性腿部溃疡的微生物群和渗出液,试图鉴定渗出液中的代谢物及其与微生物的相关性,结果检测出 42 种来自微生物和患者的代谢产物,其中浓度较大的有乳酸、赖氨酸和亮氨酸;通过进一步分析显示,这些产物主要与创面处中性粒细胞聚集、微环境紊乱和缺氧有关。2021 年该团队再次利用代谢组学对慢性难愈合创面的微生物进行了分析,以寻求开发一种快速诊断慢性难愈合创面被感染的工具^[46]。该研究在体外研究金黄色葡萄球菌生物膜和 Fb 之间的相互作用,寻找可被视为定植和感染的生物标志物的潜在关键代谢物。该研究通过核磁共振波谱进行代谢组学分析,鉴定了一组与厌氧代谢转换相关的代谢物,并认识到了葡萄球菌生物膜与 Fb 共培养的特征,为早期快速诊断奠定了基础。由此可见,代谢组学的运用在慢性难愈合创面领域中仍处于初期,并且单水平的代谢组学分析也面临相似的问题——无法直接地将研究结果与疾病发生机制之间联系起来。

4 DU 与多种组学

在慢性难愈合创面的研究中,DU 一直是研究中的热点,因此也出现了较多相关的组学研究。尽管多水平组学研究仍较缺乏,但通过整合这些研究还是能够找到其潜在的联系。

4.1 DU 与基因组学、转录组学

2015 年,Ramirez 等^[47]针对糖尿病是否会改变足部皮肤的生物学特性进而导致 DU 进行了对比和分析。该研究通过对比糖尿病足皮肤(DFS)和正常足部皮肤(NFS)的基因表达谱确定了有 36 个基因在 DFS 中表达下降,其中包括多个编码 T 细胞受体的基因,这说明糖尿病皮肤中可能存在 T 细胞功能异常。后续的定量 PCR 进一步验证了 3 个具有统计学差异的基因表达,分别为嗅觉受体 2 家族 A4(*OR2A4*)和富亮氨酸重复 G 蛋白偶联受体 5(*LGR5*)的下调,和人丝氨酸蛋白酶抑制剂 B3(*SERPINB3*) 基因表达增高。*OR2A4* 是一种 G 蛋白偶联受体,与创面愈合和糖尿病的关系尚不清楚;*LGR5* 是一种毛囊干细胞标志物,但在皮肤中的作用也尚未被描述。*SERPINB3* 是炎症反应的调控基因,在 KC 中高表达,而在炎症性皮肤病中表达会降低。然而

SERPINB3 在组织学、胶原沉积、血管或淋巴细胞中的表达无明显差异,这表示糖尿病只会对足部皮肤造成细微的变化;组织愈合能力下降、溃疡形成可能是因为神经病变、血管并发症或糖尿病持续时间等其他因素导致的。该研究还在转录组水平上对比分析了 5 个微小 RNA(miR)的表达下调。尽管这些表达差异较小,无统计学意义($P>0.05$),但因为 miR 介导的基因表达的调节能力可能同时影响数百个转录分子,所以即使微小的变化也可能产生重要的生物学影响。同时作者也提到,未能出现统计学差异可能是由于样本量较小,将来还需要更大规模的人群研究才能得出可靠的结果。

2019 年 Icli 等^[48]多国研究者共同针对组织损伤修复中的血管生成因子进行了转录组学研究,结果显示 miR-135a-3p 可通过靶向亨廷顿相互作用蛋白 1(HIP1)抑制内皮细胞中的 p38 信号通路,参与抗血管生成作用。并且该研究通过使用 HIP1 抑制剂显著增加了糖尿病小鼠的血管生成、肉芽组织厚度和创面闭合率。这些结果确立了 VEGF-HIP1-p38 信号轴以及 miR-135a-3p 为病理生理性血管生成和组织修复的关键调节因子,为促进组织修复的血管生成治疗提供了方向。此外在 2021 年,国内学者 Zhong 等^[49]也对 miR 与慢性难愈合创面血管生成的关系进行了探索。该研究利用基因表达综合数据库结合转录组学分析,检测到了病例组中 EGF 受体(EGFR)的显著下调,并在体内(糖尿病小鼠模型)和体外(人脐静脉上皮细胞)实验中进行验证。该研究还表明 miR-133b 可能是 EGFR 表达的上游调节因子,通过抑制 miR-133b 可增强脐静脉上皮细胞的增殖和血管生成潜能,加速创面愈合,提示 miR-133b 诱导的 EGFR 下调可能导致糖尿病患者创面愈合延迟,而抑制 miR-133b 可能是治疗 DU 的有效方法。

4.2 DU 与单细胞组学

Januszyk 等^[50]首次在糖尿病患者慢性难愈合创面样本和健康对照样本中利用 scRNA-seq 技术对捕获的细胞进行了鉴定,并对其在糖尿病和非糖尿病组织中的分布和转录程序进行了比较,结果显示在 2 组样本中 Fb、KC、中性粒细胞、单核细胞和内皮细胞的基因表达谱存在转录差异。其中糖尿病患者创面 Fb 表现出 ECM 沉积、纤维化和炎症相关基因表达升高;与正常对照组相比,病例组细胞中有丝分裂和再生以及抑制细胞凋亡相关基因均出现表达下降。随后的富集分析表明,这些表达上调的基因与 ECM 沉积、炎症反应和局灶性细胞黏附通路相关。最后,结合既往动物实验,作者根据 Fb 标志物鉴别确定了 3 个不同转录模式的细胞亚群,其中具有纤维化潜能的细胞亚群的分布在糖尿病患者细胞和健康对照者细胞中发生了改变。

同年,美国学者 Theocharidis 等^[51]对糖尿病患者足部皮肤进行了 scRNA-seq 分析,结果显示皮肤组织中的确存在多个 Fb 簇;另外溶质载体蛋白家族 2A1(*SLCO2A1*)和细胞色素 P450 家族 1A1(*CYP1A1*)基因在患者皮肤组织中的表达升高,而 *CYP1A1* 在皮脂腺表达与皮肤屏障功能相关,而

SLCO2A1 在血管上皮细胞中表达被抑制后可加速糖尿病患者的创面愈合。

4.3 DU 与代谢组学

Álvarez-Rodríguez 等^[52]通过非靶向代谢组学比较了有足部溃疡(病例组)和无溃疡(对照组)的糖尿病患者之间的代谢差异,显示病例组中的磷脂水平显著降低而溶酶体水平升高。磷脂是细胞膜的主要成分,其代谢紊乱会影响细胞膜的完整性,导致细胞功能障碍和死亡。但该研究中鉴定的磷脂都属于甘油磷脂,甘油磷脂与胰岛素抵抗有关,并被提议作为 2 型糖尿病的生物标志物。低水平的溶酶体同样与胰岛素抵抗增加有关,可作为糖尿病患者和健康人之间的鉴别代谢物,但溶酶体的代谢改变对 DU 发生发展的影响尚未被探明。所以能否将这 2 种代谢物作为 DU 早期诊断的生物标志物还需要进一步研究。值得注意的是,在 DU 的不同阶段观察到的代谢谱很相似,表明 DU 的进展可能取决于外部因素,而不是代谢的改变。

5 展望

组学研究是一门以系统生物学为基础的交叉学科,通过统计计算和数学建模的方法对复杂的遗传信息、细胞间信号通路、蛋白表达以及代谢产物进行定性、定量和功能预测等研究来理解一系列生物功能和疾病的病理生理机制。本文概述了近年来针对慢性难愈合创面的各种组学研究,可以看到这类研究打开了领域中一扇新的大门。未来计算设备和程序的发展为组学技术提供了更全面、更简单的策略和数据分析方法。在生物信息学技术发展的推动下,不同组学数据的整合将对慢性难愈合创面中发生的生理病理变化进行更完整的描述。组学研究也将不再局限于生物标志物的发现,还能描述机体生理活动或疾病过程、挖掘新的治疗靶点,为今后的疾病管理和治疗提供支持,最终减轻患者的痛苦,也减轻患者家庭和社区的医疗负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Graves N, Phillips CJ, Harding K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds[J]. Br J Dermatol, 2022, 187(2): 141-148. DOI: 10.1111/bjd.20692.
- Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of chronic wounds-2018[J]. JAMA, 2018, 320(14): 1481-1482. DOI: 10.1001/jama.2018.12426.
- Shaw TJ, Martin P. Wound repair: a showcase for cell plasticity and migration[J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 42: 29-37. DOI: 10.1016/j.ceb.2016.04.001.
- Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4781. DOI: 10.3390/ijms20194781.
- Lu M, Zhan X. The crucial role of multiomic approach in cancer research and clinically relevant outcomes[J]. EPMA J, 2018, 9(1): 77-102. DOI: 10.1007/s13167-018-0128-8.
- 董炜,肖玉瑞,吴敏洁,等.中国慢性难愈性创面诊疗思路及原则[J].中华烧伤杂志,2018,34(12):868-873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.12.010.
- Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2015, 4(9): 560-582. DOI: 10.1089/wound.2015.0635.
- The Wound Healing Society. Chronic wound care guidelines [EB/OL]. (2016-04-21) [2022-02-16]. <https://woundheal.org/Publications/WHS-Wound-Care-Guidelines.cgi>.
- 廖新成,郭光华.慢性难愈性创面的分类鉴别及临床评估[J/CD].中华损伤与修复杂志:电子版,2017,12(4):303-305. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2017.04.012.
- Bowers S, Franco E. Chronic wounds: evaluation and management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(3): 159-166.
- Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers[J]. Surg Clin North Am, 2018, 98(2): 337-347. DOI: 10.1016/j.suc.2017.11.002.
- Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, et al. Diabetes and peripheral artery disease: a review[J]. World J Diabetes, 2021, 12(6): 827-838. DOI: 10.4239/wjdv12.i6.827.
- Hutchings G, Kruszyna Ł, Nawrocki MJ, et al. Molecular mechanisms associated with ROS-dependent angiogenesis in lower extremity artery disease[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(5): 735. DOI: 10.3390/antiox10050735.
- Bandyk DF. The diabetic foot: pathophysiology, evaluation, and treatment[J]. Semin Vasc Surg, 2018, 31(2/3/4): 43-48. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.
- Headlam J, Illsley A. Pressure ulcers: an overview[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2020, 81(12): 1-9. DOI: 10.12968/hmed.2020.0074.
- Kwek M, Thangaveloo M, Hui S, et al. Characterisation of an ischemia reperfusion model for the formation of a stage I pressure ulcer in mouse skin[J]. J Tissue Viability, 2021, 30(3): 352-362. DOI: 10.1016/j.jtv.2021.03.004.
- Kurose T, Hashimoto M, Ozawa J, et al. Analysis of gene expression in eExperimental pressure ulcers in the rat with special reference to inflammatory cytokines[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132622. DOI: 10.1371/journal.pone.0132622.
- Mirza RE, Fang MM, Weinheimer-Haus EM, et al. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice[J]. Diabetes, 2014, 63(3): 1103-1114. DOI: 10.2337/db13-0927.
- Mirza R, Koh TJ. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 256-264. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.06.016.
- Parnham A, Bousfield C. The influence of matrix metalloproteases and biofilm on chronic wound healing: a discussion[J]. Br J Community Nurs, 2018, 23(Suppl 3): S22-29. DOI: 10.12968/bjcn.2018.23.Sup3.S22.
- Zhang C, Lim J, Jeon HH, et al. FOXO1 deletion in keratinocytes improves diabetic wound healing through MMP9 regulation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10565. DOI: 10.1038/s41598-017-10999-3.
- Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds[J]. Biol Res Nurs, 2010, 11(4): 336-344. DOI: 10.1177/1099800409346333.
- Kathawala MH, Ng WL, Liu D, et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2019, 25(5): 429-444. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0019.
- 温学良,荣新洲.慢性创面治疗新进展[J/CD].中华损伤与修

- 复杂志:电子版,2018,13(4):308-311.DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2018.04.013.
- [25] 郝擎宇,葛乃航,宋德恒,等.慢性难愈性创面治疗方法的研究进展[J].感染、炎症、修复,2017,18(3):186-189.DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2017.03.017.
- [26] Gould L, Stuntz M, Giovannelli M, et al. Wound Healing Society 2015 update on guidelines for pressure ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(1): 145-162. DOI: 10.1111/wrr.12396.
- [27] Chin L, Andersen JN, Futreal PA. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine[J]. Nat Med, 2011, 17(3): 297-303. DOI: 10.1038/nm.2323.
- [28] Eckhard U, Marino G, Butler GS, et al. Positional proteomics in the era of the human proteome project on the doorstep of precision medicine[J]. Biochimie, 2016, 122: 110-118. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.10.018.
- [29] Duarte TT, Spencer CT. Personalized proteomics: the future of precision medicine[J]. Proteomes, 2016, 4(4): 29. DOI: 10.3390/proteomes4040029.
- [30] Everett JR. NMR-based pharmacometabonomics: a new paradigm for personalised or precision medicine[J]. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2017, 102-103: 1-14. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2017.04.003.
- [31] Adil A, Kumar V, Jan AT, et al. Single-cell transcriptomics: current methods and challenges in data acquisition and analysis[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 591122. DOI: 10.3389/fnins.2021.591122.
- [32] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.
- [33] Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation[J]. J Wound Care, 2016, 25(1): 46-55. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.1.46.
- [34] Stone RC, Chen V, Burgess J, et al. Genomics of human fibrotic diseases: disordered wound healing response[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (22): 8590. DOI: 10.3390/ijms21228590.
- [35] Fu H, Zhou H, Yu X, et al. Wounding triggers MIRO-1 dependent mitochondrial fragmentation that accelerates epidermal wound closure through oxidative signaling[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1050. DOI: 10.1038/s41467-020-14885-x.
- [36] Scotti MM, Swanson MS. RNA mis-splicing in disease[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(1): 19-32. DOI: 10.1038/nrg.2015.3.
- [37] James GA, Ge Zhao A, Usui M, et al. Microsensor and transcriptomic signatures of oxygen depletion in biofilms associated with chronic wounds[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(2): 373-383. DOI: 10.1111/wrr.12401.
- [38] Beeler JS, Marshall CB, Gonzalez-Ericsson PI, et al. p73 regulates epidermal wound healing and induced keratinocyte programming[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218458. DOI: 10.1371/journal.pone.0218458.
- [39] Li D, Cheng S, Pei Y, et al. Single-cell analysis reveals major histocompatibility complex II -expressing keratinocytes in pressure ulcers with worse healing outcomes[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(3 Pt A): 705-716. DOI: 10.1016/j.jid.2021.07.176.
- [40] Yue L, Zhang F, Sun R, et al. Generating proteomic big data for precision medicine[J]. Proteomics, 2020, 20(21/22): e1900358. DOI: 10.1002/pmic.201900358.
- [41] Fernandez ML, Broadbent JA, Shooter GK, et al. Development of an enhanced proteomic method to detect prognostic and diagnostic markers of healing in chronic wound fluid[J]. Br J Dermatol, 2008, 158(2): 281-290. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08362.x.
- [42] Berberich B, Thriene K, Gretzmeier C, et al. Proteomic profiling of fibroblasts isolated from chronic wounds identifies disease-relevant signaling pathways[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(11): 2280-2290. e4. DOI: 10.1016/j.jid.2020.02.040.
- [43] Beale DJ, Pinu FR, Kouremenos KA, et al. Review of recent developments in GC-MS approaches to metabolomics-based research[J]. Metabolomics, 2018, 14(11): 152. DOI: 10.1007/s11306-018-1449-2.
- [44] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. "Metabonomics": understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189. DOI: 10.1080/004982599238047.
- [45] Junka A, Wojtowicz W, Ząbek A, et al. Metabolic profiles of exudates from chronic leg ulcerations[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 137: 13-22. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.01.018.
- [46] Czajkowska J, Junka A, Hoppe J, et al. The co-culture of staphylococcal biofilm and fibroblast cell line: the correlation of biological phenomena with metabolic NMR¹ footprint[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5826. DOI: 10.3390/ijms22115826.
- [47] Ramirez HA, Liang L, Pastar I, et al. Comparative genomic, microRNA, and tissue analyses reveal subtle differences between non-diabetic and diabetic foot skin[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0137133. DOI: 10.1371/journal.pone.0137133.
- [48] Icli B, Wu W, Ozdemir D, et al. MicroRNA-135a-3p regulates angiogenesis and tissue repair by targeting p38 signaling in endothelial cells[J]. FASEB J, 2019, 33(4): 5599-5614. DOI: 10.1096/fj.201802063RR.
- [49] Zhong H, Qian J, Xiao Z, et al. MicroRNA-133b inhibition restores EGFR expression and accelerates diabetes-impaired wound healing[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9306760. DOI: 10.1155/2021/9306760.
- [50] Januszyk M, Chen K, Henn D, et al. Characterization of diabetic and non-diabetic foot ulcers using single-cell RNA-sequencing[J]. Micromachines (Basel), 2020, 11(9): 815. DOI: 10.3390/mi11090815.
- [51] Theocharidis G, Baltzis D, Roustit M, et al. Integrated skin transcriptomics and serum multiplex assays reveal novel mechanisms of wound healing in diabetic foot ulcers[J]. Diabetes, 2020, 69(10): 2157-2169. DOI: 10.2337/db20-0188.
- [52] Álvarez-Rodríguez II, Castaño-Tostado E, García-Gutiérrez DG, et al. Non-targeted metabolomic analysis reveals serum phospholipid alterations in patients with early stages of diabetic foot ulcer[J]. Biomark Insights, 2020, 15: 1177271920954828. DOI: 10.1177/1177271920954828.

(收稿日期:2022-02-16)