

微小RNA在增生性瘢痕中的作用及其机制研究进展

田文融 左俊 艾江 齐郁松 卜盼盼 赵皎均 余扬 马少林

新疆医科大学第一附属医院整形外科, 乌鲁木齐 830011

通信作者: 马少林, Email: mashaolin9@163.com

【摘要】 增生性瘢痕(HS)影响患者功能与美观,给患者带来沉重的心理负担,但其具体的分子生物学水平发病机制尚不明确,因此该病仍然是临床难防难治疾病之一。微小RNA(miR)是一类具有调节基因表达作用的单链内源性非编码RNA。miR在HS的成纤维细胞内的异常转录可影响下游信号通路或蛋白的转导与表达,对miR及其下游信号通路、蛋白的探究有助于深入了解瘢痕增生的发生和发展机制。该文总结并分析近年来miR与多种信号通路如何参与HS的形成与发展,并进一步概述miR与HS中靶基因之间的相互作用。

【关键词】 瘢痕; 微RNAs; MAP激酶信号系统; 肿瘤坏死因子- β -Smad信号通路; 磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81760345); 自治区研究生科研创新项目(XJ2919G202、XJ2022G174)

Research advances on the role and mechanism of microRNA in hypertrophic scar

Tian Wenrong, Zuo Jun, Ai Jiang, Qi Yulong, Bu Panpan, Zhao Jiaojun, Yu Yang, Ma Shaolin

Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Ma Shaolin, Email: mashaolin9@163.com

【Abstract】 Hypertrophic scar (HS) affects the function and beauty of patients, and brings a heavy psychological burden to patients. However, the specific pathogenesis mechanism of HS in molecular biology level is not yet clear, and this disease is still one of the clinical diseases difficult to prevent and cure. MicroRNA (miR) is a family of single-stranded endogenous noncoding RNAs that can regulate gene expression. The abnormal transcription of miR in hypertrophic scar fibroblasts can affect the transduction and expression of downstream

signal pathway or protein, and the exploration of miR and its downstream signal pathway and protein helps deeply understand the occurrence and development mechanism of scar hyperplasia. This article summarized and analyzed how miR and multiple signal pathways involve in the formation and development of HS in recent years, and further outlined the interaction between miR and target genes in HS.

【Key words】 Cicatrix; MicroRNAs; MAP kinase signaling system; Transforming growth factor- β -Smad signaling pathway; Phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B-mammalian target of rapamycin signaling pathway

Fund program: Regional Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (81760345); Autonomous Region Postgraduate Scientific Research Innovation Project (XJ2919G202, XJ2022G174)

增生性瘢痕(HS)与正常皮肤在外观、功能与生理病理上有很大差异^[1],其不仅影响患者的美观,有时还会伴有瘙痒、疼痛和挛缩,若瘢痕生长过大且靠近关节等部位,还会对患者的运动功能造成影响^[2]。在外观上,HS微突出皮面,色泽发生改变并缺乏正常皮肤的柔韧性^[3];在病理学上,HS的形成与创面愈合各个阶段受到的干预密不可分^[4]。但HS具体的分子生物学水平发病机制尚未被完全阐明,其仍然是临床难防难治疾病之一^[2],因此,寻找新的治疗靶点或手段对减少HS形成、提高患者生活质量而言意义重大。近年来,有关将微小RNA(miR)作为HS治疗靶点的研究持续增多,该类研究的快速进展反映了miR作为人类疾病关键调节因子的重要性,并有望产生新的诊断和治疗方法^[5-6]。本文主要就miR在HS中的作用及其机制进行综述。

1 miR在HS中的作用

miR是一种具有调节细胞功能的高度保守的内源性非编码小RNA分子,可与靶基因的3'非翻译区结合,导致靶

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220508-00179

本文引用格式: 田文融, 左俊, 艾江, 等. 微小RNA在增生性瘢痕中的作用及其机制研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(2): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220508-00179.

Tian WR, Zuo J, Ai J, et al. Research advances on the role and mechanism of microRNA in hypertrophic scar[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(2): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220508-00179.



基因的翻译抑制或降解^[7]。miR 的过表达或下调已被证明与多种疾病有关。研究表明,通过给予 miR 模拟物或抑制物来调节 miR,对心、肝、肺、肾纤维化等多种疾病都具有良好的治疗效果^[8-10]。因此,相关学者认为 miR 是前景广阔的新治疗靶点。miR 可在 HS 的关键阶段,包括炎症、增殖、再上皮化和重塑阶段控制基因表达以及各种信号通路,从而调控 HS 的形成。一些 miR 模拟物、抑制物、激动剂或拮抗剂对 HS 的预防和治疗存在有益作用,miR 主要通过作用于 TGF- β -Smad 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路、MAPK 信号通路及 Janus 激酶(JAK)-信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路以实现对 Fb 的影响,同时 miR 与各信号通路之间也存在着协同、抑制、负反馈等关系。

2 miR 通过各信号通路影响 HS

2.1 TGF- β -Smad 信号通路

TGF- β -Smad 信号通路是导致 HS 形成的信号通路中最经典者,在创面愈合的各个阶段,尤其是增殖阶段发挥重要作用,其中 TGF- β 及其亚型、Smad2、Smad3 促进 HS 纤维化,Smad7 抑制 HS 纤维化^[6]。miR-29 家族在鼠、大鼠和兔 HS 形成中起重要的负向调控作用。在一项双盲、安慰剂随机、受试者内对照临床试验中,研究者使用 miR-29b 模拟物(remlarsen)抑制了 HS 中胶原蛋白的表达和纤维化进程,表明 remlarsen 可能是一种预防 HS 的有效制剂^[11]。

体外实验显示,miR-26a、miR-205-5p、miR-486-5p、miR-133a、miR-519d、miR-663、miR-143-3p、miR-211-5p、miR-145-5p 在人 HS 中表达下调,其中 miR-133a、miR-663 通过靶向抑制 TGF- β_1 ,从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖并促进 Fb 的凋亡^[12-13];miR-26a、miR-205-5p、miR-486-5p 则通过靶向抑制 Smad2,从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖并促进 Fb 的凋亡^[14-16]。miR-143-3p 通过靶向抑制 Smad3 而 miR-211-5p 通过靶向抑制 TGF- β 受体 2,从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖和迁移^[17-18];miR-145-5p 则可以通过同时靶向抑制 Smad2、Smad3 与 TGF- β_2 ,从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖、迁移并促进 Fb 的凋亡^[17];miR-519d 可以通过靶向抑制沉默调节蛋白 7 且下调 TGF- β 受体 1 与 Smad2,从而促进人 HS 中 Fb 的凋亡^[18]。有研究表明,miR-497-5p 在人 HS 中表达上调,其可以靶向抑制 Smad7,从而促进人 HS 的 Fb 中 I、III 型胶原的沉积及 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的增多,促进 Fb 向肌 Fb 的转化^[19]。另有研究表明,miR-296 能够通过下调 TGF- β_1 的表达,从而抑制兔耳 HS 中 Fb 的增殖和 I 型胶原的表达^[20];miR-411-3p 在博来霉素诱导的小鼠皮肤纤维化模型中表达下调,并可以通过靶向抑制 Smad 泛素调节因子来抑制 TGF- β -Smad 信号通路,从而减少胶原的表达^[21]。

干细胞来源的外泌体中富含非编码 RNA,预示着外泌体在无细胞疗法中具有重要意义。有研究表明,小鼠深 II 度烧伤后形成 HS 组织与人 HS 的 Fb 中 miR-29a 表达下调,miR-29a 修饰的人脂肪间充质干细胞来源的外泌体

(hADSC-Exo) 通过靶向抑制 TGF- β_2 的表达,从而抑制 TGF- β_2 -Smad3 信号通路,致使 HS 的 Fb 纤维化受到抑制,并可抑制 HS 的进展^[22]。有学者在博来霉素诱导的小鼠皮肤纤维化模型与人 HS 的 Fb 中观察到,抑制 miR-192 可靶向抑制 Smad 相互作用蛋白 1,从而降低 I、III 型胶原与 α -SMA 的表达^[23];该研究团队后续通过相同模型研究了解到,hADSC-Exo 可通过 miR-192-5p/IL-17 受体 A/Smad 轴减少胶原的沉积、Fb 向肌 Fb 的转化以及 HS 的形成^[24]。

以上研究显示,miR 可以通过调控 HS 中 TGF- β -Smad 信号通路中的分子来影响 Fb 的增殖、迁移、凋亡与胶原沉积,且多个 miR 可以靶向调控同一个基因,1 个 miR 也可靶向多个基因,从而形成调控网络影响 HS 的形成与发展。

2.2 PI3K-Akt-mTOR 信号通路

PI3K-Akt-mTOR 信号通路是近些年新发现的细胞内关键的信号转导途径,此信号通路对 HS 的形成和发展有着重要的调节作用,近年来在 HS 研究领域热度极高。有研究显示,miR-143-3p、miR-155 在人 HS 中的表达下调,其中的 miR-143-3p 通过靶向抑制结缔组织生长因子(CTGF),从而抑制 HS 的 Fb 中 Akt/mTOR 磷酸化以及 I、III 型胶原和 α -SMA 的表达,抑制 Fb 的增殖并促进 Fb 的凋亡,减少 ECM 的沉积,以避免 HS 进一步发展^[25]。有研究显示,miR-155 可直接靶向抑制缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖,降低磷酸化 Akt 的表达(证实 PI3K-Akt 通路参与了此过程),但未抑制 Fb 的迁移;进一步研究显示,过表达 miR-155 会显著减小兔耳 HS 的体积,并使胶原排列更有序^[26]。研究表明,miR-205 在人 HS 的 Fb 中不仅可以通过靶向抑制 Smad2 影响 TGF- β -Smad 信号通路,也可影响 PI3K-Akt 信号通路^[15],还可通过调控血小板反应蛋白从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖与迁移,且促进 Fb 的凋亡^[27]。

研究表明,miR-130a、miR-181a 在人 HS 中表达上调,其中 miR-130a 通过靶向抑制圆柱蛋白和增强 Akt 的活性,从而促进人 HS 中 I、III 型胶原的分泌及 Fb 向肌 Fb 的转化以及 Fb 的增殖,使用 miR-130a 抑制剂可以显著减轻博来霉素诱导的皮肤纤维化小鼠模型中过度的胶原沉积^[28];miR-181a 通过靶向抑制人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(*PTEN*),从而促进人 HS 中 I、III 型胶原的表达,促进 Fb 的增殖,抑制 Fb 的凋亡,进而促使 HS 进一步发展^[29]。与预期不同的是,miR-494 在人 HS 中表达下调,而 miR-494 的功能却是促进 HS 的形成的,即过表达 miR-494 可使 I、III 型胶原的水平增加,Fb 的凋亡减少,其机制可能与靶向抑制 *PTEN* 激活了 PI3K-Akt 信号通路有关^[30]。造成这种表达与功能差异的原因可能是,创面为了平衡胶原的表达,使 miR-494 的表达降低,而降低的程度不足以抵消创面生成的胶原。

以上研究显示,miR 可以通过调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路中的分子来影响 HS 中 Fb 的增殖、迁移、凋亡与胶原沉积,1 个 miR 可以影响多条信号通路,达到调控 HS 的作

用,且 miR 调节细胞功能的程度不一可以互相平衡。

2.3 MAPK 信号通路

胞外信号调节激酶(ERK)是一类分布于细胞质内且具有丝氨酸和苏氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶,主要包含 ERK1 和 ERK2 这 2 种亚型。ERK 在细胞增殖凋亡过程中起重要作用,ERK 信号通路是 MAPK 家族中的一条重要信号通路。此外,MAPK 激酶(MEK)1/2 等分子亦在 MAPK 信号通路中起关键作用,活化后的 MEK1/2 可以激活 ERK,而磷酸化的 ERK 进入细胞核可调节 Fb 的增殖分化,最终促进 HS 的进展^[31]。

研究显示,miR-22 在人 HS 中表达下调,过表达 miR-22 可以使人 HS 中 Fb 的 MEK 与磷酸化的 ERK1/2 表达降低,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 表达增加,Fb 增殖抑制、凋亡增加,提示 miR-22 可能通过调节 MEK-ERK-p21 信号通路,在 HS 的发病机制中发挥重要作用^[32]。研究表明,miR-181b-5p 在人 HS 中表达上调,其可靶向抑制核心蛋白聚糖的表达从而促进 Fb 增殖,减少 Fb 凋亡,增加 MEK、磷酸化 ERK 和 p21 的表达;且在过表达 miR-181b-5p 的人 HS 的 Fb 中使用 MEK 抑制剂,可部分抵消 miR-181b-5p 诱导的促凋亡作用^[33]。

2.4 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路由信号因子受体、JAK、STAT 蛋白 3 个部分组成,JAK 和 STAT 蛋白功能异常或细胞因子过度表达均会引起该信号通路失调而导致疾病发生,寻找调节该通路的分子对于 HS 的防治有重要意义。

现有研究显示,miR-210-5p 可靶向抑制 STAT-5A 并激活 STAT3,导致真皮 Fb 转化为肌 Fb,通过 JAK-STAT 信号通路促进人 HS 中 Fb 的迁移^[34],且下调 miR-210-5p 可减轻 TGF- β 诱导的人 HS 的 Fb 中 α -SMA 的表达;miR-382-3p 在人 HS 中表达下调,其通过靶向抑制 STAT-1 从而抑制 HS 中 Fb 的增殖^[35]。有研究者观察到 miR-190a-3p 在人 HS 中表达上调,其可以靶向调控 CUB 和 Sushi 多结构域 1,从而促进人 HS 中 Fb 的迁移和纤维连接蛋白 1 的分泌,并认为过表达 miR-190a-3p 可能激活 Fb 中的 JAK-STAT 信号通路^[36]。

3 miR 与其他靶基因在 HS 中的作用概述

miR 在 HS 中不仅与以上信号通路相互调控,还可以靶向其他靶基因来发挥其功能,以达到调控 HS 形成的作用。研究表明,miR-9-5p、miR-10a、miR-98、miR-137、miR-205、miR-495、miR-627、miR-3187-3p、miR-3613-3p 在人 HS 中表达下调,其中 miR-98 可以通过直接靶向 I 型胶原从而抑制 HS 中 Fb 的增殖。有研究者利用生物信息学技术绘制以 miR-422a、miR-2116-3p 和 miR-3187-3p 为中心的內源竞争 RNA 网络,分析显示这些网络在人 HS 中与泛素蛋白酶体通路高度相关^[37]。有关人 HS 的 Fb 实验显示,miR-10a 以纤溶酶原激活物抑制物-1 为靶点,抑制 I 型胶原的表达并促进基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的表达,从而抑制 HS 的形成;抑制 miR-181c 的表达也可靶向调节尿激酶型纤溶酶原激

活物,从而抑制 HS 的形成^[38]。miR-137 通过靶向抑制多效生长因子,从而抑制人 HS 中 Fb 的增殖和迁移^[39];miR-627 通过靶向抑制人 HS 的 Fb 中胰岛素样生长因子的表达,从而抑制人 HS 中 Fb 增殖并促进 Fb 凋亡^[40]。miR-9-5p 通过靶向抑制人 HS 的 Fb 中的过氧化物酶体增殖物激活受体,以抑制 Fb 增殖并诱导 Fb 凋亡^[41];miR-3613-3p 则通过靶向抑制富精谷氨酸 1 从而抑制 HS 的形成^[42]。有关纤维化小鼠模型与人 HS 中 Fb 的研究表明,miR-101 可靶向结合 zeste 同源物增强子 2,从而降低 HS 的 Fb 中 I、III 型胶原和 α -SMA 的表达^[43]。有研究者通过构建大鼠 HS 模型表明,miR-495 通过靶向调控黏着斑激酶可以使 HS 形成的面积减小,同时表明 miR-495 可以抑制 HS 中 Fb 的增殖、迁移,减少胶原沉积且促进 Fb 的凋亡^[44]。

miR-31-5p、miR-222、miR-6836-3p 在人 HS 中表达上调。有研究显示,在低氧条件下人 HS 的 Fb 中 miR-31-5p 靶向抑制 HIF-1 抑制因子,从而激活了 HIF-1 α ,刺激 HS 中 Fb 的增殖和 ECM 的合成^[45];miR-222 过表达靶向抑制 MMP-1,从而促进人 HS 的 Fb 增殖,调控 Fb 的周期,抑制 Fb 的凋亡,促进 HS 的形成^[46];miR-6836-3p 通过靶向促进 CTGF 表达,从而促进人 HS 中 Fb 的增殖和 ECM 的合成^[47]。

以上研究结果显示,miR 在 HS 中可调节的靶基因种类繁多,既可以直接靶向调节胶原的表达,也可以通过调节胶原酶的表达来促进胶原的降解,并且可以通过调节各生长因子以达到抑制 HS 的目的。

4 总结与展望

越来越多的研究表明,在体外调节 HS 中某些关键 miR 的表达可通过活化或抑制复杂多元的下游信号通路,从而有效抑制 HS 中 Fb 过度增殖和胶原异常表达,针对 miR 的靶向药物可能会成为未来 HS 预防和治疗领域的新药。上述有研究表明,干细胞来源的外泌体对 HS 的预防和治疗具有良好效果,临床有望用外泌体转运 miR,或者靶向上游的长链非编码 RNA 来调控 miR,有望实现更理想的无瘢痕愈合。但单一的 miR 治疗在临床上往往达不到显著效果,原因可能是 miR 参与调控由多种信号通路与细胞因子组成的复杂网络,依赖单一 miR 或下游信号通路,难以纠正复杂网络中的 miR 失衡,且参与 HS 形成的细胞类型繁多。这些影响 HS 形成的细胞与 miR 之间的相互作用,还有待利用生物信息学技术进行进一步的研究。希望随着研究的深入与进步,能够最终实现通过 miR 对 HS 进行高效预防和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids: overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(1): 146-161. DOI: 10.1111/exd.14121.
- [2] Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, et al. Hypertrophic

- scarring: the greatest unmet challenge after burn injury[J]. *Lancet*, 2016, 388(10052): 1427-1436. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31406-4.
- [3] Lv K, Xia Z, Chinese consensus panel on the prevention and treatment of scars. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar[J/OL]. *Burns Trauma*, 2018, 6: 27[2020-05-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30263894/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0129-9.
- [4] Potekaev NN, Borzykh OB, Medvedev GV, et al. The role of extracellular matrix in skin wound healing[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5947. DOI: 10.3390/jcm10245947.
- [5] Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 711. DOI: 10.3390/ijms19030711.
- [6] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [7] Herter EK, Xu Landén N. Non-coding RNAs: new players in skin wound healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(3): 93-107. DOI: 10.1089/wound.2016.0711.
- [8] La Rocca G, King B, Shui B, et al. Inducible and reversible inhibition of miRNA-mediated gene repression in vivo[J]. *Elife*, 2021, 10: e70948. DOI: 10.7554/eLife.70948.
- [9] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 784-795. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526.
- [10] Wonnacott A, Denby L, Coward RJM, et al. MicroRNAs and their delivery in diabetic fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114045. DOI: 10.1016/j.addr.2021.114045.
- [11] Gallant-Behm CL, Piper J, Lynch JM, et al. A microRNA-29 mimic (remlarsen) represses extracellular matrix expression and fibroplasia in the skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(5): 1073-1081. DOI: 10.1016/j.jid.2018.11.007.
- [12] Chen Q, Zhao T, Xie X, et al. MicroRNA-663 regulates the proliferation of fibroblasts in hypertrophic scars via transforming growth factor- β 1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1311-1317. DOI: 10.3892/etm.2018.6350.
- [13] 张权, 白泽明, 陶凯. miR-133a 抑制增生性瘢痕成纤维细胞增殖及相关蛋白表达[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(11): 658-661, 681. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2021.11.006.
- [14] Qi J, Liu Y, Hu K, et al. MicroRNA-26a inhibits hyperplastic scar formation by targeting Smad2[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4332-4338. DOI: 10.3892/etm.2018.5984.
- [15] Qi J, Liu Y, Hu K, et al. MicroRNA-205-5p regulates extracellular matrix production in hyperplastic scars by targeting Smad2[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2284-2290. DOI: 10.3892/etm.2019.7187.
- [16] Xiao Y. MiR-486-5p inhibits the hyperproliferation and production of collagen in hypertrophic scar fibroblasts via IGF1/PI3K/AKT pathway[J]. *J Dermatolog Treat*, 2021, 32(8): 973-982. DOI: 10.1080/09546634.2020.1728210.
- [17] Shen W, Wang Y, Wang D, et al. miR-145-5p attenuates hypertrophic scar via reducing Smad2/Smad3 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 1042-1048. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.040.
- [18] Zhou X, Xie Y, Xiao H, et al. MicroRNA-519d inhibits proliferation and induces apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts through targeting Sirtuin 7[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 184-190. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.158.
- [19] Li Z, Wang P, Zhang J, et al. MicroRNA-497-5p downregulation inhibits cell viability, reduces extracellular matrix deposition and induces apoptosis in human hyperplastic scar fibroblasts by regulating Smad7[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 384. DOI: 10.3892/etm.2021.9815.
- [20] 郭冰玉, 林枫, 白泽明, 等. 微小 RNA-296 在兔增生性瘢痕中的表达及对成人成纤维细胞的作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(8): 725-730. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210420-00142.
- [21] Zhang Z, Gao X, He Y, et al. MicroRNA-411-3p inhibits bleomycin-induced skin fibrosis by regulating transforming growth factor- β /Smad ubiquitin regulatory factor-2 signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(24): 11290-11299. DOI: 10.1111/jcmm.17055.
- [22] Yuan R, Dai X, Li Y, et al. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF- β 2/Smad3 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 758. DOI: 10.3892/mmr.2021.12398.
- [23] Li Y, Zhang J, Zhang W, et al. MicroRNA-192 regulates hypertrophic scar fibrosis by targeting SIP1[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(5/6): 357-366. DOI: 10.1007/s10735-017-9734-3.
- [24] Li Y, Zhang J, Shi J, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 221. DOI: 10.1186/s13287-021-02290-0.
- [25] Mu S, Kang B, Zeng W, et al. MicroRNA-143-3p inhibits hyperplastic scar formation by targeting connective tissue growth factor CTGF/CCN2 via the Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1/2): 99-108. DOI: 10.1007/s11010-016-2699-9.
- [26] Wu X, Li J, Yang X, et al. miR-155 inhibits the formation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting HIF-1 α via PI3K/AKT pathway[J]. *J Mol Histol*, 2018, 49(4): 377-387. DOI: 10.1007/s10735-018-9778-z.
- [27] 郭冰玉, 姜栋文, 回蕾, 等. 微小 RNA-205 在增生性瘢痕中的表达及作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(2): 180-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200219-00071.
- [28] Zhang J, Zhou Q, Wang H, et al. MicroRNA-130a has pro-fibroproliferative potential in hypertrophic scar by targeting CYLD[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671: 152-161. DOI: 10.1016/j.abb.2019.07.003.
- [29] Zhou Y, Shi X, Li S, et al. microRNA-181a promotes the proliferation of hypertrophic scar fibroblasts and inhibits their apoptosis via targeting phosphatase and tensin homolog[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4563-4571. DOI: 10.21037/apm-21-604.
- [30] He T, Zhang Y, Liu Y, et al. MicroRNA-494 targets PTEN and suppresses PI3K/AKT pathway to alleviate hypertrophic scar formation[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(4): 315-323. DOI: 10.1007/s10735-019-09828-w.
- [31] 罗滨林, 张轩龙, 姚刚. MicroRNA 在增生性瘢痕中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4200-4206. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.21.009.
- [32] Dong S, Sun Y. MicroRNA-22 may promote apoptosis and inhibit the proliferation of hypertrophic scar fibroblasts by regulating the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase/p21 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3841-3845. DOI: 10.3892/etm.2017.4942.

- [33] Liu B, Guo Z, Gao W. miR-181b-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of hypertrophic scar fibroblasts through regulating the MEK/ERK/p21 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1537-1544. DOI: 10.3892/etm.2019.7159.
- [34] Wei S, Qiu Y. MiR-210-5p regulates STAT3 activation by targeting STAT5A in the differentiation of dermal fibroblasts [J]. *3 Biotech*, 2021, 11(5): 243. DOI: 10.1007/s13205-021-02777-w.
- [35] 贺茜, 马芳, 万瑀, 等. miR-382-3p 抑制人增生性瘢痕成纤维细胞的增殖[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(11): 1758-1764.
- [36] Gu S, Huang X, Xu X, et al. Inhibition of CUB and sushi multiple domains 1 (CSMD1) expression by miRNA-190a-3p enhances hypertrophic scar-derived fibroblast migration in vitro[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 613. DOI: 10.1186/s12864-021-07920-8.
- [37] Zhang Z, Huang X, Yang J, et al. Identification and functional analysis of a three-miRNA ceRNA network in hypertrophic scars[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 451. DOI: 10.1186/s12967-021-03091-y.
- [38] Li C, Zhu HY, Bai WD, et al. MiR-10a and miR-181c regulate collagen type I generation in hypertrophic scars by targeting PAI-1 and uPA[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(3): 380-389. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.12.024.
- [39] Zhang Q, Guo B, Hui Q, et al. miR-137 inhibits proliferation and metastasis of hypertrophic scar fibroblasts via targeting pleiotrophin[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 985-995. DOI: 10.1159/000493236.
- [40] 郭冰玉, 林枫, 回蕾, 等. 微小 RNA-627 在人增生性瘢痕中的表达及作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(4): 369-376. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200225-00090.
- [41] Chai CY, Tai IC, Zhou R, et al. MicroRNA-9-5p inhibits proliferation and induces apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts through targeting peroxisome proliferator-activated receptor β [J]. *Biol Open*, 2020, 9(12): bio051904. DOI: 10.1242/bio.051904.
- [42] Li L, Han W, Chen Y, et al. MiR-3613-3p inhibits hypertrophic scar formation by down-regulating arginine and glutamate-rich 1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 1025-1036. DOI: 10.1007/s11010-020-03968-4.
- [43] Li J, Li Y, Wang Y, et al. Overexpression of miR-101 suppresses collagen synthesis by targeting EZH2 in hypertrophic scar fibroblasts[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab038[2022-05-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34859108/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab038.
- [44] Guo B, Hui Q, Xu Z, et al. miR-495 inhibits the growth of fibroblasts in hypertrophic scars[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(9): 2898-2910. DOI: 10.18632/aging.101965.
- [45] Wang X, Zhang Y, Jiang BH, et al. Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 201-209. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.09.009.
- [46] Zhang Y, Hong WL, Li ZM, et al. The mechanism of miR-222 targets matrix metalloproteinase 1 in regulating fibroblast proliferation in hypertrophic scars[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2021, 45(2): 749-757. DOI: 10.1007/s00266-020-01727-w.
- [47] Liu F, Chen WW, Li Y, et al. MiR-6836-3p promotes proliferation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting CTGF[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(13): 4069-4074. DOI: 10.26355/eurev_201807_15396.

(收稿日期: 2022-05-08)

· 科技快讯 ·

诱导型一氧化氮合酶与转化生长因子- β_1 的相互调控: 诱导型一氧化氮合酶参与创面愈合的分子和细胞机制

引用格式: Abd El-Aleem SA, Mohammed HH, Saber EA, et al. Mutual inter-regulation between iNOS and TGF- β_1 : possible molecular and cellular mechanisms of iNOS in wound healing[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165850. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165850.

创面愈合异常和瘢痕影响健康, 并对社会经济和患者心理造成影响。慢性创面和瘢痕的形成与诱导型 NOS(iNOS)的上调有关。为了进一步明确 iNOS 在创面愈合中的生理调控作用, 研究人员通过生物化学和免疫组织化学分析研究了 iNOS 在创面愈合中的作用机制, 研究显示: (1) iNOS 是创面一氧化氮的主要来源; (2) 在创面中抑制 NOS 的表达, iNOS mRNA 和酶活性下调, 创面一氧化氮水平降低; (3) 在创面形成早期抑制 iNOS 会导致愈合延迟, 在晚期抑制 iNOS 会导致瘢痕加重。对创面的分子和细胞进行分析表明, 抑制 iNOS 可显著增加 TGF- β_1 mRNA 及其蛋白水平, 增加 Fb 和胶原沉积, 提示 iNOS 可能通过 TGF- β_1 信号通路在创面中发挥作用, TGF- β_1 激活创面 Fb 产生过多的胶原蛋白。该研究结果证明 iNOS 对生理性创面愈合至关重要, 炎症期 iNOS 的失调会损害愈合, 并导致愈合后瘢痕; iNOS 与 TGF- β_1 之间在基因、蛋白和功能水平上相互反馈调节, 可能是 iNOS 调节愈合的机制; 监测和维持创面一氧化氮水平对易感人群(包括糖尿病创面、静脉溃疡或瘢痕疙瘩易感人群)创面的愈合和避免长期并发症可能很重要。

胡文刚, 编译自《*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*》, 2020, 1866(10): 165850; 贺伟峰, 审校