

·综述·

## 核转录因子红系 2 相关因子 2 在创面愈合中的作用研究进展

郭佳 张军霞

武汉科技大学医学院, 武汉 430065

通信作者: 张军霞, Email: zhangjx023@163.com

**【摘要】** 创面愈合是机体常见的病理生理过程之一。如何改善创面愈合条件, 使创面快速愈合, 一直是研究的热点。氧化应激是影响创面愈合的重要因素之一。核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 是一种经典的抗氧化应激因子, 也是极具潜力的促创面愈合因子。Nrf2 的激活可以调控下游的抗氧化应激元件, 发挥抗细胞凋亡、维持细胞稳态的作用, 从而改善创面的愈合环境, 促进创面的修复。该文概述了 Nrf2 常见的激动剂及抑制剂, 并综述了 Nrf2 促进糖尿病溃疡、辐射损伤、缺血再灌注损害等皮肤创面愈合的作用。

**【关键词】** 皮肤; 创伤和损伤; 氧化性应激; 活性氧; 核转录因子红系 2 相关因子 2; 创面愈合; 再上皮化

**基金项目:** 湖北省自然科学基金(2020CFB574); 湖北省卫生健康科研基金重点支撑项目(WJ2021Z010)

### Research advances on the role of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 in wound healing

Guo Jia, Zhang Junxia

School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

Corresponding author: Zhang Junxia, Email: zhangjx023@163.com

**【Abstract】** Wound healing is one of the common pathophysiological processes in the body. How to improve the condition of wound healing to promote rapid wound healing has always been a hotspot in research. Oxidative stress is one of the important factors affecting wound healing. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a classic antioxidant stress factor as well as a factor with great potential in facilitating wound healing. The activation of Nrf2 can regulate the downstream antioxidant stress elements and play roles of anti-apoptosis and cell homeostasis maintaining, which improves wound healing environment and promotes wound repair. This paper

summarized the common agonists and inhibitors of Nrf2 and reviewed the roles of Nrf2 in promoting skin wound healing including diabetic ulcers, radiation injury, and ischemia-reperfusion injury, etc.

**【Key words】** Skin; Wounds and injuries; Oxidative stress; Reactive oxygen species; Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; Wound healing; Re-epithelialization

**Fund program:** Natural Science Foundation of Hubei Province of China (2020CFB574); Key Supporting Projects of Hubei Provincial Health Research Fund (WJ2021Z010)

皮肤是直接与外界接触的器官, 可以通过其屏障功能保护机体免于各类刺激的损伤。皮肤组织受损后形成创面, 创面不能愈合将导致机体脱水、感染甚至死亡<sup>[1]</sup>。创面愈合, 即皮肤组织从缺损或离断到修复愈合的过程, 是机体常见的病理生理过程之一<sup>[2]</sup>。我国每年需要进行各种创面处理的患者多达 1 亿多人次<sup>[3]</sup>, 由此产生的高额治疗费用给个人及公共卫生系统造成沉重的负担。

创面愈合是一个精细又复杂的过程, 而氧化应激、炎症反应、血液循环供应不良、胶原蛋白的合成减少等多种因素均可使创面愈合延迟<sup>[4]</sup>。其中, 氧化应激在创面愈合不良中扮演的角色尤其引人注目。在氧化应激状态下, 皮肤组织中活性氧大量生成<sup>[5]</sup>, 加剧了炎症反应和细胞凋亡, 干扰了 ECM 的生成和组织重塑等, 使创面的愈合环境恶化<sup>[6]</sup>。研究表明, 改善创面氧化应激能有效缩短创面的愈合时间, 促进创面愈合<sup>[7]</sup>。核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 是一种经典的抗氧化因子, 激活或上调 Nrf2 的表达可以有效缓解氧化应激对创面愈合的不利影响。本文将围绕 Nrf2 在创面愈合中的作用及其机制进行文献综述。

### 1 Nrf2 的分子结构和调控

Nrf2 是一种转录因子<sup>[8]</sup>, 于 1994 年首次被发现<sup>[9]</sup>, 属于

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220531-00209

本文引用格式: 郭佳, 张军霞. 核转录因子红系 2 相关因子 2 在创面愈合中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(1): 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220531-00209.

Guo J, Zhang JX. Research advances on the role of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 in wound healing[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(1): 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220531-00209.



Cap'n'Collar(CNC)转录因子家族<sup>[10]</sup>。Nrf2 是 CNC 转录因子家族中具有调节氧化应激功能的因子,含有 7 个 Nrf2-环氧氯丙烷同源(Nrf2-epichlorohydrin homology, Neh)结构域<sup>[11]</sup>,每个结构域具有不同的功能。Neh1 结构域与小 Maf 蛋白结合形成异二聚体,该结构域能识别抗氧化响应元件(ARE)基因上特定的序列,具有高度的保守性。Neh2 结构域与 Nrf2 负调控因子 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)相互作用,有助于 Nrf2 泛素化及蛋白酶体的降解<sup>[12]</sup>。Neh3、Neh4、Neh5 结构域具有反转录功能,参与靶基因 *Nrf2* 的转录<sup>[13]</sup>。Neh6 是一个富含丝氨酸的结构域,可以不依赖 Keap1 负性调控 Nrf2<sup>[14]</sup>。Neh7 和视黄醛 X 受体  $\alpha$  的结合对 Nrf2 转录活性发挥抑制作用<sup>[15]</sup>。生理状态下, Nrf2 的 Neh2 结构域和 Keap1 相结合,使 Nrf2 持续性泛素化和降解,因此,在无外界刺激时, Nrf2 的基础含量维持在较低的水平。当机体处于氧化应激环境中时, Keap1 在活性半胱氨酸残基处被氧化后与 Nrf2 分离,使得 Nrf2 处于稳定状态并易位至细胞核,之后与下游的 ARE 等抗氧化应激元件进一步反应,并诱导醌氧化还原酶 1(NQO1)、谷胱甘肽硫转移酶、血红素加氧酶 1(HO-1)、谷氨酰半胱氨酸连接酶等一系列细胞保护应激因子表达<sup>[16]</sup>,发挥抗氧化应激作用。

## 2 Nrf2 激动剂和抑制剂

皮肤组织 Nrf2 含量的高低对创面愈合具有重要影响。Nrf2 激动剂和抑制剂,是研究者探索 Nrf2 在创面愈合中作用的重要工具,也是新药研发的重要参考。近年来研究显示,越来越多的药物或因子可作为 Nrf2 激动剂或抑制剂,在创面愈合过程中使用这些药物干预,可通过调节 Nrf2 的活性加快或延迟创面愈合。

目前报道的 Nrf2 激动剂包括萝卜硫素、肉桂醛、富马酸二甲酯(DMF)、非瑟酮、芍药苷、川穹嗪、咖啡酸苯乙酯(CAPE)、异甘草素、芒果苷、辅酶 Q10、白藜芦醇、5,7-二羟基色酮、奥马索酮、黄柏酮、马来酸二乙酯<sup>[17-20]</sup>等, Nrf2 抑制剂包括 ML385<sup>[21]</sup>、布鲁沙醇<sup>[22]</sup>、氧化槐果碱<sup>[23]</sup>。随着研究的深入,未来可能会有更多的 Nrf2 的调节因子或药物问世。

## 3 Nrf2 在不同类型创面愈合中的作用

临床上,创面愈合受多种因素的干扰,部分创面难以愈合甚至不愈合,造成严重后果。现有研究显示, Nrf2 在多种类型的创面愈合过程中发挥重要作用。

### 3.1 促进糖尿病创面愈合

糖尿病创面是临床上常见的创面类型之一。流行病学调查显示,650 万慢性创面患者中,35.3% 是糖尿病患者<sup>[24]</sup>。高糖环境下 DNA 氧化损伤严重,氧化应激加剧了炎症反应<sup>[25-26]</sup>,导致细胞凋亡增加、血流供应难以恢复、新生上皮生成受阻<sup>[27]</sup>,以上病理因素导致糖尿病创面愈合非常困难。

已有研究证明,高糖环境下 Nrf2 的表达被抑制,而通过激动剂上调 Nrf2 表达可以有效促进创面愈合<sup>[28]</sup>。有研究显示,敲除了 *Nrf2* 基因的糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面愈合

时间较野生型糖尿病小鼠明显延长;腹腔注射 Nrf2 激动剂肉桂醛治疗敲除了 *Nrf2* 基因的糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面 7 d 后,创面中 Nrf2 及其下游的 ARE 被激活,利于创面组织增生和重塑的 TGF- $\beta_1$  上调,创面愈合速度较未经治疗的同型对照明显加快<sup>[7]</sup>。为了进一步验证 Nrf2 的作用机制,研究者在高糖条件下培养人永生化的 KC(HaCaT),观察到 HaCaT 中 Nrf2 表达降低,活性氧水平升高,细胞增殖、迁移能力减弱;使用 Nrf2 激动剂干预 48 h 后, HaCaT 中活性氧水平显著下降,细胞增殖、迁移能力增强<sup>[20]</sup>。研究者利用糖尿病大鼠构建 III 度烧伤创面模型,研究显示,与未经治疗同型对照比较,腹腔注射了 Nrf2 激动剂 DMF 的大鼠伤后第 6 天创面中 Nrf2 表达提高,下游的抗氧化基因 *HO-1*、*NQO1* 等被激活, IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达降低了约 87%,活性氧生成减少,氧化应激现象改善;与仅注射玉米油载体的同型对照比较,腹腔注射了 Nrf2 激动剂 DMF 的大鼠创面愈合的时间明显缩短;相反,经 Nrf2 抑制剂化合物 ML385 干预 12 d 后的大鼠创面中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达较未经治疗同型对照增加了 3.7 倍,创面愈合时间较经 DMF 治疗的大鼠延长<sup>[28]</sup>。研究者对高糖环境下培养的大鼠腹膜巨噬细胞分别予以 Nrf2 激动剂和抑制剂干预 5 d 后,观察到 Nrf2 激动剂提高了巨噬细胞中 Nrf2 的表达,抑制了细胞的氧化应激水平,而 Nrf2 抑制剂则加剧了细胞的氧化应激<sup>[28]</sup>。

除了使用 Nrf2 激动剂,通过沉默 *Keap1* 基因,也可以提高 Nrf2 的表达,促进糖尿病创面愈合<sup>[29]</sup>。前文已述,生理情况下 Keap1 与 Nrf2 结合并使 Nrf2 降解, Keap1 的失活可以使 Nrf2 发挥其抗氧化作用<sup>[16]</sup>。基于此原理,研究者利用糖尿病小鼠构建背部全层皮肤缺损创面模型,并将小鼠分为 2 组,使用搭载了 Keap1-小干扰 RNA(siRNA)的新型脂质脂蛋白复合物液体治疗实验组创面,使用搭载了空白对照 siRNA 的脂蛋白复合物液体治疗对照组创面,10 d 后观察到相较于对照组小鼠,实验组小鼠创面中 Nrf2 表达提高, VEGF、TGF 表达增加,活性氧含量降低;此外,实验组小鼠创面愈合时间较对照组缩短了 11 d<sup>[29]</sup>。

以上研究表明, Nrf2 可以通过抗氧化应激作用加快创面愈合的速度。Nrf2 还可能通过增加皮肤新生血管生成促进创面愈合。研究显示,与仅注射生理盐水的同型对照比较,腹腔注射 Nrf2 激动剂木犀草素的糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面伤后 7~14 d 的 VEGF 表达升高,血管再生能力明显提高,肉芽组织和血管生成增多,创面愈合时间缩短<sup>[30]</sup>。

### 3.2 减轻辐射造成的皮肤损伤

辐射是指发射源发出的电磁波或粒子向远处传播扩散的现象<sup>[31]</sup>。紫外线辐射是日常生活中最常见的辐射之一,人体皮肤长期暴露于紫外线之下会出现水肿、红斑、色素沉着、松弛老化等<sup>[32]</sup>。除此以外,紫外线还能诱发真皮炎症和皮肤癌<sup>[33]</sup>。

有研究者认为,紫外线损伤皮肤的机制可能与皮肤局部活性氧的蓄积有关<sup>[34]</sup>。作为经典的抗氧化因子, Nrf2 在减轻紫外线损伤中的作用引起了人们的关注。研究者将无

毛 BALB/c 小鼠暴露于紫外线下 10 周,观察到所有被照射的小鼠背部皮肤均出现了水分丢失、老化、红肿和皮肤炎,皮肤中活性氧、IL-6 和核因子  $\kappa$ B 表达上升,Nrf2 的表达降低;使用 Nrf2 激动剂非瑟酮干预治疗 6 周后,皮肤中胶原蛋白、水通道蛋白合成增加,水分丢失程度降低,活性氧、环氧合酶 2、IL-6 和核因子  $\kappa$ B 表达降低,红肿消退,皱纹减少<sup>[32]</sup>。研究者将人皮肤 KC 暴露于紫外线下 48 h,观察到与照射前比较,细胞凋亡数量增多,活性氧含量明显上升,DNA 受损;使用 Gremlin 蛋白干预细胞 8 h 后,Nrf2 表达增加且程度与 Gremlin 蛋白剂量呈正相关,细胞的凋亡数量减少,活性氧含量显著下降,DNA 损伤程度降低<sup>[28]</sup>。为了进一步验证 Nrf2 对细胞的保护作用,研究者使用 Nrf2-短发夹 RNA 沉默细胞中 Nrf2 的表达,观察到细胞凋亡数量增多,活性氧含量上升,DNA 损伤加重,Gremlin 蛋白在紫外线下对细胞的保护能力基本消失<sup>[35]</sup>。上述实验表明,使用激动剂上调 Nrf2 表达,可以减轻紫外线辐射诱导的皮肤氧化应激,保护皮肤细胞。

### 3.3 提高移植皮瓣的存活率

皮瓣由皮肤以及皮下脂肪组织构成,常用于覆盖外科手术中的软组织缺损。目前皮瓣移植是外科创伤修复常用的方法之一<sup>[36]</sup>,但皮瓣在临床应用中存在远端血管供血不足的情况,由此导致的缺血坏死使皮瓣的实际存活率较低。皮瓣的缺血坏死可能与氧化应激导致的细胞凋亡有关<sup>[37]</sup>。Nrf2 作为重要的抗氧化因子,在提高皮瓣存活率中发挥着重要的作用<sup>[21]</sup>。

Jiang 等<sup>[21]</sup>在 SD 大鼠背部制作了面积为 9 cm $\times$ 3 cm、与筋膜完全分离的皮瓣,并将皮瓣缝合到供体床上,在第 3 天观察到皮瓣远端区域逐渐出现水肿和坏死,给予 Nrf2 激动剂芍药苷干预治疗,7 d 后观察到皮瓣中抗氧化因子 HO-1 表达增加,新生血管数量、血流强度明显增加,皮瓣坏死和水肿状况好转;而在给予 Nrf2 抑制剂 ML385 干预 7 d 后,大鼠皮瓣的水肿和坏死进一步加重,血管生成数量减少,皮瓣存活面积减小。为了进一步明确芍药苷保护皮瓣的作用机制,研究者在体外利用过氧化氢叔丁醇诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)产生氧化应激,干预 24 h 后观察到与干预前比较,HUVEC 凋亡数量明显减少,抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达水平上升,促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达水平下调,细胞中活性氧含量减少,Nrf2 及下游抗氧化元件 HO-1 表达增加;使用 Nrf2-siRNA 沉默了 Nrf2 表达后,几乎完全逆转了芍药苷对细胞的保护作用,活性氧含量增加,促凋亡蛋白 Bax 表达水平提高,细胞凋亡数量增加<sup>[21]</sup>。另有研究者在 SD 大鼠背部皮肤实施皮瓣手术,将皮瓣与筋膜完全分离并抬高,仅留下 2 条血管对皮瓣供血,给予其中部分大鼠皮瓣 Nrf2 激动剂川穹嗪干预治疗,在治疗第 7 天可观察到 Nrf2、Nrf2 上游信号分子蛋白激酶 B(Akt)表达增加,促凋亡蛋白 Bax 表达水平显著下调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平显著上升,皮肤水肿程度减轻,新生血管数量增多,皮瓣存活面积明显增加;而在经川穹嗪

治疗的皮瓣上使用 Akt 抑制剂 LY294002,可观察到 Nrf2 表达被抑制,皮瓣水肿和坏死进一步加重,抑制了川穹嗪对皮瓣的保护作用<sup>[38]</sup>。

上述研究说明,提高 Nrf2 的表达可以降低皮瓣组织的氧化应激水平,有利于新生血管生成,从而改善皮瓣水肿坏死,提高移植皮瓣的存活率。

### 3.4 改善皮肤缺血再灌注损伤

长期卧床患者的局部皮肤组织因受到长时间的压迫,容易形成慢性皮肤病变——压疮<sup>[39]</sup>。目前的研究认为,缺血再灌注损伤是压疮形成的重要因素之一<sup>[40]</sup>。具体而言,压迫使皮肤局部血液循环受阻,随着患者体位改变,压迫的部位再次得到血流灌注,这个过程反反复复,会诱导大量活性氧和炎症细胞蓄积<sup>[41]</sup>,直至损伤局部皮肤组织。

Schanuel 等<sup>[42]</sup>利用一对钕磁片夹起小鼠皮肤使其缺血,数小时后再释放,反复多次,模拟机体缺血再灌注过程,造成小鼠背部 2 块对称的圆形溃疡,之后予以橄榄油饲料或者普通饲料。结果显示,与进食普通饲料的小鼠比较,经橄榄油饲料喂养的小鼠在进食后第 7 天即出现创面中 Nrf2 表达增加、中性粒细胞等炎症细胞数量减少、活性氧含量降低、胶原蛋白合成增多、创面收缩率增加等现象。另有研究者利用磁板周期性夹闭小鼠背部皮肤构建皮肤缺血再灌注模型后,给予对照组腹腔注射生理盐水、实验组腹腔注射 Nrf2 激动剂 CAPE 干预,结果显示,与对照组比较,实验组小鼠创面中 TNF- $\alpha$ 、核因子  $\kappa$ B 等促炎性细胞因子水平以及炎症细胞数量均在模型建立 7 d 后明显降低,胶原蛋白表达水平在模型建立后 3~12 d 持续升高,模型建立 7 d 后上皮细胞增殖数量、Fb 密度增加,创面再上皮化速度明显加快<sup>[43]</sup>。

上述研究表明,通过不同手段增加 Nrf2 的表达水平,可以有效降低炎症水平,改善氧化应激,促进缺血再灌注损伤创面的愈合。

## 4 总结

作为一个经典的抗氧化应激因子,Nrf2 不仅可以促进糖尿病皮肤创面愈合,减轻辐射造成的皮肤损伤,而且能提高移植皮瓣的存活率,改善皮肤缺血再灌注损伤,在多种类型的创面愈合过程中扮演着重要角色。Nrf2 被激活后与 Keap1 因子分离,易位至细胞核与 ARE 结合,激活下游 HO-1、NQO1 等抗氧化因子,从而减轻创面中氧化应激及炎症反应造成的细胞损伤和凋亡,同时 Nrf2 可加快新生血管的形成,通过以上效应促进创面胶原蛋白合成、恢复局部血液供应、促进再上皮化等。Nrf2 可被激动剂激活发挥效应,沉默 Keap1 基因则能解除 Keap1 对 Nrf2 的负性调节作用,促进创面愈合。

然而,目前有关 Nrf2 在创面愈合中的有益作用研究多数局限于动物实验和体外研究,尚缺乏将 Nrf2 应用于人体的高质量随机对照研究。鉴于创面不愈合给患者个人、家庭及社会卫生医疗体系带来的沉重负担,Nrf2 在创面愈合

领域的临床研究是一个重要的方向。在未来的研究中,深入探讨 Nrf2 作用的分子机制,寻找新的 Nrf2 抑制剂或激动剂,将是研究者不懈努力的方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 738-746. DOI: 10.1056/NEJM199909023411006.
- [2] Liu Y, Yang X, Liu Y, et al. NRF2 signalling pathway: new insights and progress in the field of wound healing[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 5857-5868. DOI: 10.1111/jcmm.16597.
- [3] 彭译莹,肖志波. 脂肪干细胞外泌体在创面修复中的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(2): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2021.02.019.
- [4] Mohan RR, Kempuraj D, D'Souza S, et al. Corneal stromal repair and regeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 91: 101090. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101090.
- [5] Kallis PJ, Friedman AJ. Collagen powder in wound healing[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(4): 403-408.
- [6] Bi H, Li H, Zhang C, et al. Stromal vascular fraction promotes migration of fibroblasts and angiogenesis through regulation of extracellular matrix in the skin wound healing process[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 302. DOI: 10.1186/s13287-019-1415-6.
- [7] 丁欣,高翠翠,隋委伽,等. 富血小板血浆促进糖尿病创面愈合机制研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2022, 37(12): 15-18. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2022.12.006.
- [8] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777. DOI: 10.3390/ijms21134777.
- [9] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): 9926-9930. DOI: 10.1073/pnas.91.21.9926.
- [10] Vashi R, Patel BM. NRF2 in cardiovascular diseases: a ray of hope! [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(3): 573-586. DOI: 10.1007/s12265-020-10083-8.
- [11] Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-14. DOI: 10.1038/s12276-018-0058-5.
- [12] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86. DOI: 10.1101/gad.13.1.76.
- [13] Rada P, Rojo AI, Chowdhry S, et al. SCF/ $\beta$ -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(6): 1121-1133. DOI: 10.1128/MCB.01204-10.
- [14] Chen Y, Liu K, Zhang J, et al. c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal protein kinase phosphorylates the Nrf2-ECH homology 6 domain of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and downregulates cytoprotective genes in acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1787-1801. DOI: 10.1002/hep.31116.
- [15] Wang H, Liu K, Geng M, et al. RXR $\alpha$  inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3097-3108. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3386.
- [16] Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(20): 2179-2191. DOI: 10.1101/gad.225680.113.
- [17] Long M, Rojo de la Vega M, Wen Q, et al. An essential role of NRF2 in diabetic wound healing [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 780-793. DOI: 10.2337/db15-0564.
- [18] Zeng J, Chen Y, Ding R, et al. Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS- and/or NF- $\kappa$ B-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 119. DOI: 10.1186/s12974-017-0895-5.
- [19] Imran M, Arshad MS, Butt MS, et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 84. DOI: 10.1186/s12944-017-0449-y.
- [20] Li X, Zhan J, Hou Y, et al. Coenzyme Q10 regulation of apoptosis and oxidative stress in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced BMSC death by modulating the Nrf-2/NQO-1 signaling pathway and its application in a model of spinal cord injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6493081. DOI: 10.1155/2019/6493081.
- [21] Jiang J, Dong C, Zhai L, et al. Paeoniflorin suppresses TBHP-induced oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via the Nrf2/HO-1 signaling pathway and improves skin flap survival [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735530. DOI: 10.3389/fphar.2021.735530.
- [22] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342.
- [23] Liu R, Peng J, Wang H, et al. Oxysophocarpine retards the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma by targeting the Nrf2/HO-1 axis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5): 1717-1733. DOI: 10.1159/000493615.
- [24] Jiang Y, Huang S, Fu X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China [J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(2): 181-188. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x.
- [25] Niu H, Li H, Guan Y, et al. Sustained delivery of rhMG53 promotes diabetic wound healing and hair follicle development [J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 104-115. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.017.
- [26] Xie W, Hu W, Huang Z, et al. Betulinic acid accelerates diabetic wound healing by modulating hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and glucose intolerance [J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac007[2022-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35415192/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac007.
- [27] Yang S, Hu L, Han R, et al. Neuropeptides, inflammation, biofilms, and diabetic foot ulcers [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(7): 439-446. DOI: 10.1055/a-1493-0458.
- [28] Li M, Yu H, Pan H, et al. Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1099. DOI: 10.3389/fphar.2019.01099.
- [29] Rabbani PS, Zhou A, Borab ZM, et al. Novel lipoproteplex

- delivers Keap1 siRNA based gene therapy to accelerate diabetic wound healing[J]. *Biomaterials*, 2017, 132:1-15. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.001.
- [30] Chen LY, Cheng HL, Kuan YH, et al. Therapeutic potential of luteolin on impaired wound healing in streptozotocin-induced rats[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 761. DOI:10.3390/biomedicines9070761.
- [31] Ryšavá A, Čížková K, Franková J, et al. Effect of UVA radiation on the Nrf2 signalling pathway in human skin cells[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 209: 111948. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111948.
- [32] Wu PY, Lyu JL, Liu Y, et al. Fisetin regulates Nrf2 expression and the inflammation-related signaling pathway to prevent UVB-induced skin damage in hairless mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2118. DOI:10.3390/ijms18102118.
- [33] Holick MF. Sunlight, UV radiation, vitamin D, and skin cancer: how much sunlight do we need? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1268:19-36. DOI:10.1007/978-3-030-46227-7\_2.
- [34] Xu P, Xin Y, Zhang Z, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells ameliorate ultraviolet B-induced skin photoaging by attenuating reactive oxygen species production and inflammation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):264. DOI:10.1186/s13287-020-01777-6.
- [35] Ji C, Huang JW, Xu QY, et al. Gremlin inhibits UV-induced skin cell damages via activating VEGFR2-Nrf2 signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84748-84757. DOI: 10.18632/oncotarget.12454.
- [36] Qing L, Wu P, Luo G, et al. Waveform-arranged multiple skin paddles: a novel design to reconstruct complex soft tissue defects of the extremities with a modified multi-lobed perforator flap[J]. *Injury*, 2022, 53(7): 2550-2556. DOI: 10.1016/j.injury.2022.05.040.
- [37] 邝依敏, 黄昕, 蒙旭昌, 等. 瞬时受体电位香草酸亚型 4 特异性激活剂对人血管内皮细胞功能和大鼠穿支皮瓣血供的影响及其机制 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(5): 434-446. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20210419-00138.
- [38] Qing L, Wu P, Zhou Z, et al. Tetramethylpyrazine improved the survival of multiterritory perforator flaps by inducing angiogenesis and suppressing apoptosis via the Akt/Nrf2 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1437-1447. DOI: 10.2147/DDDT.S195090.
- [39] Adibelli S, Korkmaz F. Pressure injury prevention practices of intensive care unit nurses in Turkey: a descriptive multiple-methods qualitative study[J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(2):319-325. DOI:10.1016/j.jtv.2022.02.001.
- [40] Li Y, Jiang S, Song L, et al. Zwitterionic hydrogel activates autophagy to promote extracellular matrix remodeling for improved pressure ulcer healing[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:740863. DOI:10.3389/fbioe.2021.740863.
- [41] Kwek MSY, Thangaveloo M, Hui SLB, 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.
- [42] Schanuel FS, Saguie BO, Monte-Alto-Costa A. Olive oil promotes wound healing of mice pressure injuries through NOS-2 and Nrf2[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(11): 1199-1208. DOI:10.1139/apnm-2018-0845.
- [43] Romana-Souza B, Dos Santos JS, Monte-Alto-Costa A. Caffeic acid phenethyl ester promotes wound healing of mice pressure ulcers affecting NF- $\kappa$ B, NOS2 and NRF2 expression [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 158-165. DOI: 10.1016/j.lfs. 2018. 05.057.

(收稿日期:2022-05-31)

## ·《Burns & Trauma》好文推荐·

### 原位还原银纳米颗粒修饰的多功能单宁酸-壳聚糖/明胶冷冻凝胶促进创面愈合

引用格式: Xu N, Yuan Y, Ding L, et al. Multifunctional chitosan/gelatin@tannic acid cryogels decorated with in situ reduced silver nanoparticles for wound healing[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac019[2022-11-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9327735/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac019.

传统的创面敷料功能单一,只能部分满足创面愈合的需要。频繁更换创面敷料会造成治疗费用的增加而且使患者遭受更多的痛苦。陆军军医大学西南医院于云龙教授课题组在《Burns & Trauma》发表论著《Multifunctional chitosan/gelatin@tannic acid cryogels decorated with *in situ* reduced silver nanoparticles for wound healing》,介绍了研究人员基于生物相容性良好的多糖开发的一种多功能冷冻凝胶,用于促进细菌感染创面的愈合。

该多功能冷冻凝胶由壳聚糖、明胶、单宁酸和原位形成的含银纳米颗粒(AgNP)组成。采用大鼠肝出血模型,评价各种冷冻凝胶的动态止血性能。通过将革兰阳性金黄色葡萄球菌和革兰阴性大肠埃希菌与不同冷冻凝胶混合培养 12 h,观察评价冷冻凝胶的抗菌性能。同时建立金黄色葡萄球菌体内感染模型,治疗 2 d 后,收集创面渗出液进行菌落培养,使用蛋白质印迹法和 ELISA 法评价不同冷冻凝胶的抗炎效果。最后,在 SD 大鼠背部建立全层皮肤缺损模型,评价冷冻凝胶的促创面愈合性能。研究显示,由于具有多孔结构,多功能冷冻凝胶具有快速的肝脏止血作用。引入的 AgNP 使冷冻凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌具有 99.9% 的抗菌效率。冷冻凝胶利用单宁酸中的多酚基团,抑制核因子  $\kappa$ B 核转位,下调炎症细胞因子而发挥抗炎作用。同时,过量的活性氧也能被有效清除,含有 AgNP 的冷冻凝胶并没有表现出细胞毒性和溶血作用。体内实验表明,具有生物相容性的冷冻凝胶能够有效杀灭细菌和促进创面愈合。综上,该多功能冷冻凝胶具有快速止血、抗菌、抗炎和促进细胞增殖的功能,可作为治疗细菌性感染的创面敷料广泛应用。

卢毅飞,编译自《Burns Trauma》, 2022, 10: tkac019; 罗高兴, 审校