

·综述·

神经再生相关蛋白在皮肤纤维化中的作用机制研究进展

陈伟 徐广超 黄仲路 陈丽 聂开瑜
遵义医科大学附属医院烧伤整形外科,遵义 563003
通信作者:聂开瑜,Email:1147900529@qq.com

【摘要】 皮肤损伤后的愈合是多种细胞、细胞因子及细胞外基质相互作用的动态过程,纤维化是皮肤损伤修复的主要方式之一。纤维化过程涉及多种因素调节,研究显示神经再生相关蛋白(NREP)在皮肤组织和脏器的纤维化中起关键作用。该文从皮肤纤维化的机制出发,探讨NREP三级结构的构建,归纳NREP与皮肤中不同细胞对皮肤纤维化的影响、NREP在皮肤纤维化中的作用机制研究进展,以为皮肤纤维化疾病的治疗提供新的思路。

【关键词】 皮肤; 瘢痕; 纤维化; 神经再生相关蛋白

基金项目:省部共建协同创新中心项目(教科科技厅函[2020]39号)

Research advances on the mechanism of nerve regeneration-related protein in skin fibrosis

Chen Wei, Xu Guangchao, Huang Zhonglu, Chen Li, Nie Kaiyu

Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Corresponding author: Nie Kaiyu, Email: 1147900529@qq.com

【Abstract】 The healing process after skin injury is a dynamic process of interaction between various cells, cytokines, and extracellular matrix. Fibrosis is one of the main ways of skin injury repair. The process of fibrosis involves the regulation of many factors. Studies have shown that nerve regeneration-related protein (NREP) plays a key role in the fibrosis of skin tissue and organs. Based on the mechanism of skin fibrosis, this paper discusses the construction of tertiary structure of NREP, summarizes the effects of NREP and different cells in the skin on skin fibrosis and the research progress of mechanism of NREP in skin fibrosis, thus providing new ideas for the treatment of skin fibrosis diseases.

【Key words】 Skin; Cicatrix; Fibrosis; Nerve

regeneration-related protein

Fund program: Collaborative Innovation Center of Chinese Ministry of Education (No. 2020-39)

在皮肤疾病中,有很多疾病的病理表现为皮肤纤维化,例如增生性瘢痕、瘢痕疙瘩以及系统性硬化等。这些疾病在分子层面可能涉及一些共同的关键调控因子。神经再生相关蛋白(nerve regeneration-related, NREP)最初在神经再生研究中被观察到^[1],它是一个结构复杂的蛋白,能与许多蛋白结合,如整合素 β_4 蛋白^[2-4];其最显著的化学特点是能被酶迅速降解,目前可通过显微镜对其进行追踪检测^[5-6]。以往研究显示,敲除NREP基因的小鼠在觅食行为、恐惧情绪和疼痛感知方面发生改变。近来研究显示,NREP在炎症反应、细胞增殖、凝血以及皮肤纤维化中也发挥重要作用。NREP在小鼠皮肤中可以通过TGF- β 途径参与Fb介导的皮肤纤维化^[7-9],还能通过影响脂肪细胞的脂肪生成来调控皮肤纤维化的程度,并且可通过血管内皮细胞影响血管的生成而调控皮肤纤维化,进一步观察到其在纤维化的皮肤中对多种细胞系的影响^[10-11]。本文将从皮肤纤维化的共同机制出发,系统阐述NREP三级结构构建所需的蛋白,围绕NREP通过皮肤中不同细胞系来调控皮肤纤维化的机制进行综述。

1 皮肤纤维化机制

皮肤纤维化的本质是实质细胞减少和ECM沉积增加。在影响ECM沉积的细胞中,介导皮肤纤维化的Fb占主导地位^[12]。皮肤纤维化是创面修复的主要方式之一,人类皮肤创伤愈合后可以表现为表浅性瘢痕、增生性瘢痕或瘢痕疙瘩^[13],增生性瘢痕较表浅性瘢痕皮肤纤维化更明显^[14]。纤维化程度的影响因素是复杂多样的,不同器官的纤维化却有着一些共同的病理基础,例如炎症反应的刺激、胶原合成与降解的失衡等。

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220701-00278

本文引用格式:陈伟,徐广超,黄仲路,等.神经再生相关蛋白在皮肤纤维化中的作用机制研究进展[J].

中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(5):491-495. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20220701-00278.

Chen W, Xu GC, Huang ZL, et al. Research advances on the mechanism of nerve regeneration-related protein in skin fibrosis[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(5): 491-495. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20220701-00278.



1.1 炎症反应

皮肤创面修复早期为炎症期,此阶段的特征是释放以 IL-1 β 为主的大量炎症因子,炎症的结局是以纤维化为基础的创面愈合,然而炎症期的长短以及严重程度,对皮肤纤维化及瘢痕形成的程度意义重大。从早期中性粒细胞的募集到晚期单核细胞的转变,都为皮肤纤维化和瘢痕形成奠定基础。一方面炎症反应可对抗损伤和感染,另一方面也可促进创面愈合。因此,炎症期的延长使炎症因子刺激创面产生更多的纤维化组织^[15]。在炎症反应中,受损的皮肤组织周围的细胞如上皮细胞、内皮细胞会分泌促炎性细胞因子和促纤维化因子,为纤维化的启动做好准备^[16]。

1.2 胶原合成与降解失衡

皮肤创面修复进入中期后,以胶原的合成为主。皮肤的胶原合成与降解在正常情况下处于一种动态平衡状态,当皮肤受到创伤后,这种平衡被打破。有学者在皮肤病患者中对病理性瘢痕与表浅性瘢痕进行比较观察到,二者胶原合成的总量和持续时间存在差异^[17],病理性瘢痕表现为 ECM 的过度沉积,这是由 I、III 型胶原比例失调导致的。有学者观察到在增生性瘢痕患者中, I、III 型胶原的比例可以高达 6:1,远高于在正常皮肤中的比例^[18],并且在后期逐渐以 I 型胶原为主。皮肤组织中胶原的合成主要受 Fb 的影响,胶原的产生是皮肤组织形成瘢痕的主要基础。影响胶原合成与降解失调的因素很多,如低氧、自由基以及细胞因子,这些均可导致创伤过后皮肤组织的 ECM 过度沉积,但目前尚未有系统的机制阐述。

1.3 基因对皮肤纤维化的调控

皮肤创面修复的各个时期,均离不开基因的调节。目前在皮肤纤维化和瘢痕机制的研究中,基于基因的分子机制越来越受到研究者的关注。研究者观察到 TGF- β 具有 5 种亚型, TGF- β_1 是促进皮肤纤维化的主要因子^[19],关于 TGF- β_2 对纤维化的作用方向尚未统一,而关于 TGF- β_3 作用的研究更少。研究者试图找到与皮肤纤维化有关的调控靶点和主要基因,如同源框 1^[20]、NREP、Yes 相关蛋白^[21]等。近几年关于这些基因的研究也取得了一些成果。以往一些其他研究领域热门的基因,在近期的研究中也证明与皮肤组织的纤维化有着重要的关系,例如 NREP 之前的研究热点是在神经系统及肿瘤中,由于其能调控皮肤中细胞的迁移和增殖,使得研究者们把它与皮肤创面愈合联系起来, NREP 在创伤后皮肤的 Fb 中表达,激发了研究者对其在皮肤纤维化中作用的研究热潮,并取得了一定的进展。

2 NREP 三级结构的构建

研究显示 NREP 不属于任何的已知蛋白家族,因此研究者们对其功能掌握不多。NREP 是一个分子量为 8×10^3 、具有 68 个氨基酸以及 1 个脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸-苏氨酸结构域的蛋白,目前已知 NREP 需要与其他蛋白结合获得蛋白质的三级结构后才能发挥作用。同时, NREP 的表达受激素、视黄酸、生长因子和机械张力等的影响。随着相关研

究的进展,研究者观察到能与 NREP 结合的蛋白越来越多, NREP 的功能也逐渐被挖掘出来。

基因转录水平的调控有转录调控和转录后调控。转录水平中,研究者观察到间充质同源盒 1 (Meox1) 是 NREP 基因上游的控制因子^[22]。Meox1 在 TGF- β_1 的刺激下与 NREP 的启动子结合,结合后的复合物可增强 RNA 聚合酶 II 以及 NREP 转录的活性,从而影响人皮肤 Fb 的迁移与增殖。因此, Meox1 被认为可能是 NREP 在转录水平中的有效靶点。研究显示 NREP 能被某些金属蛋白酶迅速降解。研究者们通过同源建模的 NREP 三维模型,利用软件计算出了可能与金属硫蛋白 II A 结合的区域^[23],并推测出金属硫蛋白 II A 可能在 NREP 基因的表达过程中起关键调控作用。

NREP 是一种 RNA 的结合蛋白,在人皮肤组织细胞胞质中可与真核起始因子 3 结合,形成转录起始复合物后,增强 TGF- β_1 的 RNA 转录活性,从而促进 TGF- β_1 的募集,产生的 TGF- β_1 跨过细胞膜后,在细胞膜表面与其细胞膜表面受体结合,开放 Smad 依赖的纤维化通道,从而促进 Fb 的增殖、迁移^[24]。Fb 中的 TGF- β_1 信号通路被公认为可促进皮肤纤维化,并且在皮肤纤维化中占据主要调控位置。有学者在 NREP 与 TGF- β_1 作用关系的研究中观察到,在 NREP 过表达的小鼠皮肤组织中, TGF- β_1 、平滑肌肌动蛋白的 mRNA 水平也随之增加,在上调 TGF- β_1 基因的表达后,可以观察到 NREP 基因表达也随之增加的结果。这一研究显示, NREP 与 TGF- β 之间具有某种作用关系,这种关系会促进 Fb 在皮肤纤维化中的作用^[25]。随后,研究者在带有血凝素标签的羟基丙酮酸异构酶 (HT036) 融合蛋白中通过免疫荧光技术,观察到 HT036 可与 NREP 结合^[26]。但其结合的具体机制及结合后的生物学影响有待进一步研究。

研究者在小鼠肺泡的 Fb 中,利用酵母双杂交筛选得出含半胱氨酸的酸性分泌糖蛋白 (SPARC) 可能与 NREP 相结合^[27]。SPARC 被证实是在皮肤纤维化中是一个关键因素^[28],进一步研究皮肤组织中 NREP 与 SPARC 的相互作用情况,可能为 NREP 对纤维化影响的作用机制带来更多的认识。研究者试图探索 NREP 对 ECM 形成的影响机制,通过酵母双杂交技术探索出 NREP 可以与整合素 β_4 蛋白^[3]相结合,并且进一步证实了整合素 β_4 蛋白对 NREP 三级结构形成的作用方向。在皮肤的 Fb 中, NREP 与整合素 β_4 蛋白结合,影响了皮肤中 ECM 的形成。整合素 β_4 的高表达可能对 ECM 的形成起了抑制作用^[29], NREP 与整合素 β_4 蛋白的结合影响了皮肤纤维化。

3 NREP 在皮肤的不同细胞系中表达及其对皮肤纤维化的影响

在皮肤创面愈合中, Fb 占据主要地位。皮肤中的 Fb 可由上皮细胞向间质细胞转化而来,也可由邻近组织内或血液中处于静止期的 Fb 活化、迁移而来,还可通过骨髓间充质干细胞转化而来,还能由血管内皮细胞或脂肪细胞等转化而来^[30-33]。在皮肤创面愈合的机制中, Fb 系主导着皮肤

纤维化的病理形成过程。Fb 的增加为皮肤创面愈合提供了细胞条件,导致皮肤创面纤维化增加而促进创面快速闭合。由于基因对疾病的影响越来越受到人们的重视,*NREP* 在皮肤纤维化中作用的机制也受到了研究者的关注。2017 年的研究显示,*NREP* 在皮肤的创面、增生性瘢痕中表达上调,敲除小鼠 *NREP* 基因后可观察到胶原沉积减少。进一步研究显示,*NREP* 作为 TGF- β 的上游调节因子,可以调控小鼠和人体外培养细胞的 TGF- β_1 、TGF- β_2 表达,并且 *NREP* 的表达可促进整个 TGF- β 家族的产生^[7]。

此外,*NREP* 还可通过多种细胞对皮肤纤维化进行调控。肌 Fb 是皮肤纤维化中最主要的 Fb 类型,*NREP* 在创伤皮肤的原肌 Fb 和肌 Fb 中表达增强。研究者通过小鼠皮肤来源的细胞培养观察到,*NREP* 能够通过潜伏期相关蛋白相结合,促进胚胎 Fb 向肌 Fb 转化,此时的肌 Fb 是非纤维化的表型^[34-35]。*NREP* 的作用是使肌 Fb 以阿米巴样运动迁移至创面周围堵塞基质,为创面愈合提供支架。创面愈合的后期,在 TGF- β_1 的刺激下,肌 Fb 转化为间质表型,促进胶原的形成和沉积,导致 ECM 的增加,促进皮肤纤维化。在创面愈合的初期,*NREP* 在皮肤纤维化的细胞储备阶段已经开始发挥作用。研究者在人原代 Fb 中转染 *NREP* 基因观察到,TGF- β_1 、I 型胶原以及 α 平滑肌肌动蛋白的表达增加;在人原代 Fb 及小鼠皮肤的 Fb 中敲除 *NREP* 基因,观察到了这些蛋白的表达减少^[36]。这些研究表明,*NREP* 在肌 Fb 所导致的皮肤纤维化中起着重要的作用。

皮肤纤维化过程中,脂肪生成也发挥重要作用,在脂肪细胞中 *NREP* 的表达与脂肪生成密切相关。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ 和 CCAAT 增强子结合蛋白作为脂肪生成过程中的主要调控因子,在脂肪生成中起重要作用;过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ 和 CCAAT 增强子结合蛋白可以通过对 *NREP* 表达的调控来影响皮肤中脂肪生成^[37];它们自身分泌的增加也会促进 *NREP* 的表达,这种相互作用最终使得脂肪生成增强;敲除脂肪细胞中的 *NREP* 基因,脂肪生成也会随之减弱,也印证了 *NREP* 与脂肪生成的关系。近年来,研究者在细胞培养中观察到了 *NREP* 在脂肪生成中发挥重要作用。前面已阐述脂肪细胞作为 Fb 来源之一,对皮肤纤维化起到协调促进作用,因此,后续研究再次佐证了 *NREP* 与皮肤纤维化存在密切联系。

表皮干细胞是皮肤细胞中的主要成分,它参与皮肤纤维化过程,表皮干细胞的减少促进了皮肤纤维化进程。*NREP* 在表皮干细胞中通过 TGF 家族调控皮肤纤维化,在转录水平通过影响 TGF 家族的甲基化和磷酸化来调控皮肤纤维化,还可刺激增强 TGF 非编码区的活性。研究显示,创伤后的小鼠皮肤中 *NREP* 基因表达增加,*NREP* 可促进小鼠表皮干细胞向 Fb 的转分化,*NREP* 这种促进细胞转分化的机制是通过 TGF- β_1 信号通路实现的^[38]。因此,无论是表皮干细胞自身导致纤维化,还是通过向 Fb 转分化来影响纤维化,其在皮肤纤维化中的作用均是不可忽视的。

皮肤中的血管内皮细胞对皮肤血管的形成起着关键作

用,而血管能够为皮肤周围细胞的活动提供营养支持。皮肤发生纤维化的过程中,新生血管的形成成为皮肤纤维化提供营养基础。新生的血管为皮肤创面带来新的血运,为创面组织和细胞提供必需的营养,为创面细胞的增殖与迁移提供保障。有研究者观察到,一定浓度的 TNF- α 和 IL-1 β 可以促进小鼠血管内皮细胞增殖,从而促进小鼠皮肤创面中 *NREP* 基因的表达,最终促进创面愈合^[39]。研究人员在敲除 *NREP* 基因的小鼠中观察到,皮肤创面中 *NREP* 基因表达的降低导致血管生成减弱^[40]。在影响血管内皮细胞增殖的信号通路中,*NREP* 通过某些通路的下游调控创面修复,可能通过 VEGF、血小板内皮细胞黏附分子等参与的信号通路实现,也可能通过 TGF- β 参与的纤维化信号通路实现,但仍需要进一步实验的验证。值得注意的是,研究者们需要进一步探讨 *NREP* 在不同组织的血管内皮细胞中的作用方向,因为同一蛋白在不同的血管中可能对血管生成存在不同的作用方向。如在肝脏中,白细胞衍生趋化因子 2 在门静脉的血管内皮中是抑制血管生成的,而在肝血窦的血管内皮中是促进血管生成的^[41]。

4 小结与展望

皮肤纤维化疾病给医疗系统、社会带来了沉重负担,对于患者而言更是严重的创伤。虽然各种皮肤纤维化疾病有着不同病因,增加了研究难度;但其共同的病理基础为研究者对其分子机制的探索提供了理论依据。*NREP* 的出现为皮肤纤维化疾病分子机制的研究带来了新的希望,让研究者更加接近系统的、全面的和准确的皮肤纤维化分子机制。

在 *NREP* 对皮肤纤维化作用的分子机制中,*NREP* 对 TGF- β 家族的作用方向尚存争议。有研究者认为 *NREP* 上调了 TGF- β 的表达,也有人认为其抑制了 TGF- β 的表达。有学者认为 *NREP* 仅上调了 TGF- β_1 ,也有学者认为其上调了 TGF- β 家族中的所有成员,包括 TGF- β_1 、TGF- β_2 以及 TGF- β_3 。种种争议使得目前缺乏一个权威的研究,来明确 *NREP* 对 TGF- β 家族的作用方向。*NREP* 与一些关键的皮肤纤维化信号通路之间的交汇,为其研究价值提供了依据。在 *NREP* 对皮肤纤维化的研究中,*NREP* 在细胞层面中通过多种方式来影响纤维化的程度。比如直接影响 Fb 系的增殖、迁移和转化或间接通过皮肤组织中的表皮干细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞等影响着纤维化而促进创面的愈合。这意味着,*NREP* 在皮肤创面愈合过程中可能参与了多个层次的调控,提示其可能通过多个信号通路调控皮肤纤维化。这为未来研究 *NREP* 在皮肤纤维化中的作用奠定了基础,为进一步研究提供了动力。

在长期与纤维化疾病斗争的研究史中,研究者们试图寻找治疗皮肤纤维化疾病的有效靶点。遗憾的是目前的皮肤纤维化分子机制研究中,大多数仅在动物实验上获得较佳疗效,而在临床研究中疗效较弱。*NREP* 为皮肤纤维化疾病的治疗带来了新的希望,但目前尚缺乏更准确的研究去全面认识它,比如体内实验的验证、条件性敲除后的影响以

及临床研究的验证等,期待有更多的研究来阐明它在皮肤纤维化中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Studler JM, Glowinski J, Lévi-Strauss M. An abundant mRNA of the embryonic brain persists at a high level in cerebellum, hippocampus and olfactory bulb during adulthood[J]. *Eur J Neurosci*, 1993, 5(6): 614-623. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00527.x.
- [2] Stradiot L, Mannaerts I, van Grunsven LA. P311, friend, or foe of tissue fibrosis? [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1151. DOI:10.3389/fphar.2018.01151.
- [3] Peng X, Yuan SZ, Tan JL, et al. Identification of ITGB4BP as a new interaction protein of P311[J]. *Life Sci*, 2012, 90(15/16): 585-590. DOI:10.1016/j.lfs.2012.02.008.
- [4] Liu Y, Zhou XH, Hu NY, et al. P311 regulates distal lung development via its interaction with several binding proteins[J]. *Mech Dev*, 2020, 163: 103633. DOI: 10.1016/j.mod.2020.103633.
- [5] Mariani L, McDonough WS, Hoelzinger DB, et al. Identification and validation of P311 as a glioblastoma invasion gene using laser capture microdissection[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(10):4190-4196.
- [6] Kim H, Kim JH, Kim SY, et al. Meta-analysis of large-scale toxicogenomic data finds neuronal regeneration related protein and cathepsin D to be novel biomarkers of drug-induced toxicity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163403. DOI:10.1371/journal.pone.0163403.
- [7] Cheng T, Yue M, Aslam MN, et al. Neuronal protein 3.1 deficiency leads to reduced cutaneous scar collagen deposition and tensile strength due to impaired transforming growth factor- β 1 to - β 3 translation[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(2):292-303. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.10.004.
- [8] Duan FF, Barron G, Meliton A, et al. P311 promotes lung fibrosis via stimulation of transforming growth factor- β 1, - β 2, and - β 3 translation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(2): 221-231. DOI:10.1165/rcmb.2018-00280C.
- [9] Paliwal S, Shi JH, Dhru U, et al. P311 binds to the latency associated protein and downregulates the expression of TGF- β 1 and TGF- β 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(4):1104-1109. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.01.171.
- [10] Yao ZH, Li HS, He WF, et al. P311 accelerates skin wound reepithelialization by promoting epidermal stem cell migration through RhoA and Rac1 activation[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(6): 451-460. DOI:10.1089/scd.2016.0249.
- [11] Tan JL, Peng X, Luo GX, et al. Investigating the role of P311 in the hypertrophic scar[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9995. DOI: 10.1371/journal.pone.0009995.
- [12] Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2018, 7(2): 10.1002/wdev.307. DOI:10.1002/wdev.307.
- [13] Hong YK, Chang YH, Lin YC, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2023, 12(5): 288-300. DOI: 10.1089/wound.2021.0161.
- [14] Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, et al. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-787. DOI:10.12688/f1000research.18293.1.
- [15] Wang ZC, Zhao WY, Cao YY, et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 603187. DOI:10.3389/fimmu.2020.603187.
- [16] ElAttar Y, Mourad B, Alngomy HA, et al. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(10): 4864-4870. DOI: 10.1111/jocd.14852.
- [17] Deng CC, Hu YF, Zhu DH, et al. Single-cell RNA-seq reveals fibroblast heterogeneity and increased mesenchymal fibroblasts in human fibrotic skin diseases[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3709. DOI:10.1038/s41467-021-24110-y.
- [18] Kakinuma T, Kagimoto M, Kaneko A, et al. Prevention and management of hypertrophic scars after laparoscopic surgery using silicone gel sheets: a pilot study[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(8): 3000605221107597. DOI: 10.1177/03000605221107597.
- [19] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103. DOI: 10.1084/jem.20190103.
- [20] Mascharak S, desJardins-Park HE, Davitt MF, et al. Preventing Engrailed-1 activation in fibroblasts yields wound regeneration without scarring[J]. *Science*, 2021, 372(6540): eaba2374. DOI:10.1126/science.aba2374.
- [21] Brewer CM, Nelson BR, Wakenight P, et al. Adaptations in Hippo-Yap signaling and myofibroblast fate underlie scar-free ear appendage wound healing in spiny mice[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(19): 2722-2740. e6. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.09.008.
- [22] Wei ZY, Han C, Li HS, et al. Molecular mechanism of mesenchyme homeobox 1 in transforming growth factor β 1-induced P311 gene transcription in fibrosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 59. DOI:10.3389/fmolb.2020.00059.
- [23] 薛晓怡, 冯铁男, 王群群, 等. P311 蛋白与金属硫蛋白 II A 相互作用位点的计算机预测[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2011, 17(6):728-733. DOI:10.3969/j.issn.1007-2861.2011.06.008.
- [24] Yue MM, Lv KS, Meredith SC, et al. Novel RNA-binding protein P311 binds eukaryotic translation initiation factor 3 subunit b (eIF3b) to promote translation of transforming growth factor β 1-3 (TGF- β 1-3) [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(49):33971-33983. DOI:10.1074/jbc.M114.609495.
- [25] 卫志远. TGF- β 1 调控成纤维细胞 P311 转录的机制研究[D]. 重庆:陆军军医大学, 2020.
- [26] 袁顺宗, 彭旭, 马兵, 等. 利用免疫共沉淀验证 HT036 与 P311 间的相互作用[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(24): 2400-2402. DOI:10.3321/j.issn:1000-5404.2006.24.003.
- [27] 周小海, 刘宇, 胡乃月, 等. 神经元蛋白 3.1 结合蛋白的筛选与鉴定[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2010, 37(12):1303-1312. DOI:10.3724/SPJ.1206.2010.00283.
- [28] Su CT, Urban Z. LTBP4 in health and disease[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6):795. DOI:10.3390/genes12060795.
- [29] Tan JL, Luo GX, Wu J. The biological roles of ITGB4BP and its potential effect on fibrosis[J]. *Int J Burns Trauma*, 2011, 1(1): 51-55.
- [30] Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1587. DOI:10.3390/cells10071587.
- [31] Jiang DS, Christ S, Correa-Gallegos D, et al. Injury triggers

- fascia fibroblast collective cell migration to drive scar formation through N-cadherin[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5653. DOI:10.1038/s41467-020-19425-1.
- [32] Soundararajan M, Kannan S. Fibroblasts and mesenchymal stem cells: two sides of the same coin? [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9099-9109. DOI:10.1002/jcp.26860.
- [33] Buechler MB, Pradhan RN, Krishnamurthy AT, et al. Cross-tissue organization of the fibroblast lineage[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 575-579. DOI: 10.1038/s41586-021-03549-5.
- [34] Pan D, Zhe XN, Jakkaraju S, et al. P311 induces a TGF- β 1-independent, nonfibrogenic myofibroblast phenotype[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(9): 1349-1358. DOI: 10.1172/JCI15614.
- [35] 张路,李海胜,姚智慧,等. P311 和转化生长因子 β_1 相互作用及其对小鼠成纤维细胞功能的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(4): 208-215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.04.005.
- [36] Liu JQ, Zhao B, Zhu HY, et al. Wnt4 negatively regulates the TGF- β 1-induced human dermal fibroblast-to-myofibroblast transition via targeting Smad3 and ERK[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 379(3): 537-548. DOI: 10.1007/s00441-019-03110-x.
- [37] Nunez S, Young C, Adebayo O, et al. P311, a novel intrinsically disordered protein, regulates adipocyte development[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(1): 234-240. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.105.
- [38] Li HS, Yao ZH, He WF, et al. P311 induces the transdifferentiation of epidermal stem cells to myofibroblast-like cells by stimulating transforming growth factor β 1 expression[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 175. DOI: 10.1186/s13287-016-0421-1.
- [39] Zhou DJ, Liu TF, Wang S, et al. Effects of IL-1 β and TNF- α on the expression of P311 in vascular endothelial cells and wound healing in mice[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 545008. DOI: 10.3389/fphys.2020.545008.
- [40] Wang S, Zhang XR, Qian W, et al. P311 deficiency leads to attenuated angiogenesis in cutaneous wound healing[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1004. DOI: 10.3389/fphys.2017.01004.
- [41] Xu M, Xu HH, Lin Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1478-1492.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.021.

(收稿日期: 2022-07-01)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

含鱼油的营养治疗对成年脓毒症患者的影响: 系统综述和荟萃分析

引用格式: Wang HY, Su S, Wang C, et al. Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac012[2023-03-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35702267/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac012.

脓毒症是由感染引起的机体反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。尽管鱼油已被作为免疫营养制剂用于脓毒症患者的治疗,但对其是否有益仍存在争议。陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院彭曦教授团队近期于《Burns & Trauma》发文《Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis》。该研究检索了 5 个数据库,最终纳入 25 项随机对照试验(RCT),1 903 例成年脓毒症患者,其中 959 例患者接受含鱼油的营养治疗纳入鱼油组,944 例患者接受不含鱼油或 ω -3 脂肪酸的营养治疗纳入对照组。与对照组相比,含鱼油的营养治疗降低了脓毒症患者的病死率(相对危险度=0.74,95% 置信区间为 0.63~0.86, $P<0.000 1$),且缩短了 ICU 住院时间(平均差=-3.57,95% 置信区间为 -4.54~-2.59, $P<0.000 01$)、总住院时间(平均差=-9.92,95% 置信区间为 -15.37~-4.46, $P=0.000 4$)以及机械通气时间(平均差=-2.84,95% 置信区间为 -5.24~-0.44, $P=0.02$)。基于给药途径的亚组分析显示,静脉补充鱼油可以降低脓毒症患者的病死率(相对危险度=0.68,95% 置信区间为 0.56~0.84, $P=0.000 4$, $I^2=0$),而肠内给药并未显示这一益处。该文表明含鱼油的静脉营养治疗可以显著降低脓毒症患者的病死率,而肠内给药则不能。同时含鱼油的营养治疗还缩短了患者的 ICU 住院时间、总住院时间和机械通气时间。但该结论尚需更多高质量 RCT 进一步验证。

汤文彬,编译自《Burns Trauma》,2022,10:tkac012;李孝建,审校