

·综述·创面愈合及其调控机制·

Wnt/ β 连环蛋白信号通路在体表创面愈合中的作用机制研究进展

伍倩¹ 谭晓宇¹ 王怡佳¹ 程少文² 崔红旺² 姚江凌²

¹海南医学院,海口 570105;²海南医学院第一附属医院急诊和创伤外科,海口 570102

通信作者:姚江凌,Email:yaojiangling917@126.com

【摘要】 创面愈合是一个缓慢而复杂的生物学过程,包括炎症反应、细胞增殖分化和迁移、血管新生、细胞外基质沉积和组织重塑等。Wnt 信号通路可分为经典通路和非经典通路,其中 Wnt 经典通路又称 Wnt/ β 连环蛋白信号通路,其在细胞分化、迁移和组织稳态维持过程中发挥重要作用。许多炎症因子、生长因子等都参与该通路上游调控。Wnt/ β 连环蛋白信号通路的激活在皮肤创面的发生、发展、再生、修复及相关治疗的过程中,起到了重要作用。该文综述了 Wnt/ β 连环蛋白信号通路与创面愈合的关系,并总结了其对炎症反应、细胞增殖、血管新生、毛囊再生和皮肤纤维化等创面愈合重要过程的影响以及 Wnt 信号通路抑制因子在创面愈合中的作用。

【关键词】 皮肤; Wnt 信号通路; 伤口愈合; 细胞增殖; β 连环蛋白

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金(82260373、81860347); 海南省自然科学基金(822QN463、822MS174); 海南省卫生健康行业科研项目(21A200062、21A200231); 海南医学院第一附属医院青年培育基金(HYYFYYPY202005); 海南医学院大学生创新创业训练计划项目(X202211810008)

Research advances on the mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway in body surface wound healing

Wu Qian¹, Tan Xiaoyu¹, Wang Yijia¹, Cheng Shaowen², Cui Hongwang², Yao Jiangling²

¹Hainan Medical University, Haikou 570105, China;

²Department of Emergency and Trauma Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

Corresponding author: Yao Jiangling, Email: yaojiangling917@126.com

【Abstract】 Wound healing is a slow and complex biological process, including inflammatory reaction, cell proliferation, cell differentiation, cell migration, angiogenesis, extracellular matrix deposition, tissue remodeling, and so on. Wnt signaling pathway can be divided into classical pathway and non-classical pathway. Wnt classical pathway, also known as Wnt/ β -catenin signaling pathway, plays an important role in cell differentiation, cell migration, and maintenance of tissue homeostasis. Many inflammatory factors and growth factors are involved in the upstream regulation of this pathway. The activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway plays an important role in the occurrence, development, regeneration, repair and related treatment of skin wounds. This article review the relationship between Wnt/ β -catenin signaling pathway and wound healing, meanwhile summarizes its effects on important processes of wound healing, such as inflammation, cell proliferation, angiogenesis, hair follicle regeneration, and skin fibrosis, as well as the role of inhibitors of Wnt signaling pathway in wound healing.

【Key words】 Skin; Wnt signaling pathway; Wound healing; Cell proliferation; β -catenin protein

Fund program: Regional Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (82260373, 81860347); Natural Science Foundation of Hainan Province of China (822QN463, 822MS174); Research Project of Health Industry in Hainan Province of China (21A200062, 21A200231); Youth Development Fund of the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University (HYYFYYPY202005); Innovative Entrepreneurship Training

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220816-00348

本文引用格式:伍倩,谭晓宇,王怡佳,等. Wnt/ β 连环蛋白信号通路在体表创面愈合中的作用机制研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(2): 190-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220816-00348.

Wu Q,Tan XY,Wang YJ,et al.Research advances on the mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway in body surface wound healing[J]. Chin J Burns Wounds,2023,39(2): 190-195.DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220816-00348.



Program for Hainan Medical University College Students (X202211810008)

创面愈合是一个复杂而缓慢的动态过程,此过程中需要多种级联反应协调以修复损伤部位,包括炎症反应、细胞定向迁移、细胞增殖分化、血管新生、ECM 沉积和组织重塑等^[1]。糖尿病和癌症等常见疾病以及愈合过程中伴随的多种病理状态或感染都可能造成创面迁延不愈甚至进一步发展成慢性难愈创面^[2]。如果不加以治疗或干预将会出现局部血流减少、肌肉痉挛、炎症浸润甚至缺血坏死,进一步导致创面愈合不良。因此如何有效促进创面愈合,同时提高创面愈合质量一直是临床研究的重点问题之一。本文阐述 Wnt/ β 连环蛋白信号通路在创面愈合各个阶段的作用和其与炎症因子、生长因子以及相关信号通路抑制因子之间的联系,为进一步深入研究 Wnt 信号通路促进创面愈合的机制以及其在临床上的应用提供理论依据。

1 Wnt/ β 连环蛋白信号通路概述

Wnt/ β 连环蛋白信号通路广泛存在于无脊椎和有脊椎动物中,除了在胚胎发育与肿瘤的发生发展中具有重要作用外,该通路在创面愈合过程中的重要性也逐渐显现。目前已证实至少有 3 条 Wnt 信号通路,即经典的 Wnt/ β 连环蛋白信号通路和 2 条非经典的 Wnt 信号通路^[3]。Wnt/ β 连环蛋白信号通路是 3 条 Wnt 信号通路中被研究得最多的一条,它的主要组成部分包括 Wnt 蛋白、Frizzled 家族跨膜受体蛋白(Fzd)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)、散乱蛋白、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、轴蛋白、结肠腺瘤性息肉病蛋白、酪蛋白激酶 1 和 β 连环蛋白以及 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(TCF/LEF)。Wnt/ β 连环蛋白信号通路在人体成熟器官中是静止的,但受损后能被重新激活^[4],同时 β 连环蛋白依赖的 Wnt 信号的激活也是损伤的初始分子反应之一,通常十分快速且局限于受损部位。创面愈合的每个阶段都受该通路的调控,从炎症反应和程序性细胞死亡的控制,到损伤部位干细胞储液器的动员,再到调节多种细胞的增殖、修复、血管生成,都有 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的参与^[5]。此外, β 连环蛋白的稳定性和核定位是 Wnt/ β 连环蛋白信号通路核心过程,是细胞增殖、分化和组织稳态维持中不可或缺的环节。

作为一个高度保守的分泌性糖蛋白家族,Wnt 分泌蛋白可与 Fzd 和 LRP5/6 结合,改变膜受体构象并将信号传递至胞内,诱导一系列细胞内下游信号分子生成,涉及散乱蛋白、轴蛋白和 GSK-3 β ,导致 β 连环蛋白去磷酸化,促进 β 连环蛋白复合物的形成和 mRNA 表达^[6],进而调控 β 连环蛋白的稳定及其转到核的过程。

当细胞受 Wnt 信号刺激时,分泌型的配体蛋白 Wnt 与膜表面受体蛋白 Fzd 结合,激活下游散乱蛋白,对蛋白激酶 GSK-3 β 抑制作用增强,从而负调控多亚基复合物对 β 连环蛋白的降解作用。胞质中稳定积累的 β 连环蛋白进入细胞

核后结合 TCF/LEF 转录因子家族^[3],同时招募转录共激活因子、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白或 P300 蛋白,启动下游靶基因[如原癌基因 *c-myc*、细胞周期素 D1(*cyclinD1*)等]的转录和 mRNA 的表达^[6],调控组织器官再生和稳态的维持^[7]。

2 Wnt/ β 连环蛋白信号通路与创面愈合的关系

创面愈合通常可以分为时间上相互重叠但空间上功能相异的 3 个阶段:炎症期、增殖期和重塑期^[8]。Wnt 信号通路经局部损伤激活^[9],调控创面的愈合^[10]。与正常表皮相比,创面边缘 Wnt 信号通路相关分子表达明显上升。有研究表明,Wnt/ β 连环蛋白信号通路被抑制时糖尿病患者创面愈合受限,但 Wnt 信号通路受体下游水平被激活可促进糖尿病患者创面愈合^[11]。既往研究表明, β 连环蛋白依赖性和非依赖性 Wnt 信号通路的表达模式相同。在创面重塑早期(损伤后 14~21 d)信号通路表现为特异性增加,其中 Wnt10a 和 Wnt11 在表皮和真皮中均有表达,但在损伤后 21 d ECM 发生重塑时,Wnt10a 和 Wnt11 表达水平显著升高^[12]。除此之外,多种细胞、ECM 蛋白及细胞因子也在创面修复中起着重要作用,创面修复细胞功能缺失往往导致组织再生缓慢、创面愈合延迟甚至瘢痕形成。

2.1 组织再生

Wnt 信号通路对组织再生的调控表现在许多方面,包括胚胎发生期间的毛囊发育和新毛囊的生成、膨大干细胞中的 Wnt-LEF1 转录激活、成人皮肤中毛发周期的启动及部分定向祖细胞(如滤泡间上皮干细胞或真皮乳头分化细胞等)和多能干细胞样表型的恢复^[4]。此外,Wnt 信号通路的激活参与炎症调控,还促进了表皮和胶原蛋白的再生^[13]、血管新生、细胞增殖迁移以及成纤维化等。

2.2 病理性瘢痕形成

Wnt 信号通路在皮肤损伤反应中的调控具有双重性,Wnt 信号通路在表皮干细胞维持、毛囊发育和再生中发挥关键作用,但也在真皮 Fb 介导的瘢痕形成中发挥作用^[14]。目前认为,瘢痕的主要形成阶段在重塑期,在此阶段,ECM 进行胶原的合成与降解,形成一个更接近正常组织的结构,瘢痕组织逐渐收缩、抗张力程度增强。TGF- β_1 是创面修复过程中的一类重要因子,促进病理性瘢痕形成,抑制 Wnt/ β 连环蛋白信号通路^[15]。有研究表明阿司匹林可通过抑制 Wnt/ β 连环蛋白信号通路抑制兔耳增生性瘢痕生长^[16]。此外,创面瘢痕中常见异常色素沉着,而 Wnt 信号通路具有促进黑素细胞再生的潜力,并在损伤和白癜风等条件下提供适当潜在的黑素细胞再生分子窗口^[17],但目前病理性瘢痕的发病机制尚不明确,Wnt 信号通路对其的调控有待进一步研究证明。

3 Wnt/ β 连环蛋白信号通路在创面愈合过程中的作用

Wnt/ β 连环蛋白信号通路在炎症反应、细胞增殖和迁移、皮肤干细胞维持和分化、毛囊形态发育和再生、皮肤纤

维化以及血管新生中都发挥着重要作用^[18]。

3.1 炎症反应

Wnt/ β 连环蛋白信号通路除在胚胎发育和成人组织稳态自我更新中扮演重要角色,在抗炎和促炎方面也发挥作用^[19]。研究显示 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1) 和 Porcupine 抑制因子通过调节 Wnt/ β 连环蛋白信号通路可抑制 LPS 诱导的炎症反应^[20]。核因子 κ B 通过抑制 GSK-3 β 激活 Wnt 信号通路,进而激活许多炎症因子,如 TNF- α 、TGF- β 、IL-6、VEGF、基质金属蛋白酶、环氧合酶 2、B 淋巴细胞瘤-2 和诱导型 NOS 等^[21]。有研究者证明 Wnt/ β 连环蛋白信号通路可以调节 TNF- α 诱导的一系列炎症反应,如 TNF- α 增强细胞因子、IL-6 和 IL-1 β 的分泌^[15],此外促炎性细胞因子的表达也受 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的调控^[22]。可见 Wnt/ β 连环蛋白信号通路与炎症的关系具有双重性。

3.2 细胞增殖分化和迁移

上皮化是 KC 增殖、迁移和分化 3 个功能重叠的结果。Fb 的分化、迁移和增殖被确定为皮肤创面愈合的关键因素。在皮肤创面愈合过程中,Fb 样细胞在创面修复过程中重建损伤皮肤真皮层,填补创面间隙^[23]。肌 Fb 是创面愈合反应的关键调节因子,Wnt3a 蛋白诱导 Fb 呈纺锤状,激活 β 连环蛋白并促进肌 Fb 表型转化,阻止 Fb 的增殖,但显著促进细胞的迁移以及 Fb 介导的胶原晶格收缩。 β 连环蛋白还是 Fb 迁移的有效促进剂,可正向调控碱性 FGF 和 FGF-21 的转录^[24]。此外,Fzd 受体的过度表达与 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的过度激活存在相关性,Fzd1 的下调可抑制上皮细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转化。

Wnt/ β 连环蛋白信号通路拥有 20 多种靶基因,包含 *c-myc*、*survivin*、*cyclinD1*、*CD44*、*VEGF*、金属蛋白酶基因等。有研究显示激活的 Wnt/ β 连环蛋白信号通路通过上调 *cyclinD1* 及其相关蛋白激酶(如周期蛋白依赖性激酶 4)和/或下调其抑制蛋白(如 p21、p27),在 G0 期加速细胞周期^[25]。此外,Wnt 信号通路分子的过表达还可通过靶向 *c-myc* 等促进干细胞、KC 和 Fb 的增殖、迁移和 ECM 的降解及滤泡再生^[26]。

TCF 蛋白(如哺乳动物中的 TCF1、TCF3、TCF4 和 LEF1)是经典 Wnt 信号通路的 DNA 结合转录调节因子。有研究表明下调 TCF3 可通过激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路促进骨髓间充质干细胞增殖,并促进上皮样细胞转分化为间充质细胞,从而有利于创面愈合^[27]。有研究表明微小 RNA-147b 会增加人血管平滑肌细胞中 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的活性,在血管平滑肌细胞增殖和迁移的过程中发挥重要作用^[28]。有研究表明人脂肪干细胞在不同成骨分化阶段分泌外泌体,从而通过激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路促进细胞增殖和迁移、抑制细胞凋亡,介导创面愈合^[17]。人脐带间充质干细胞分泌的外泌体激活 Wnt4 信号通路,从而提升 β 连环蛋白细胞核易位能力和增强 β 连环蛋白细胞核活性,提升皮肤细胞的增殖和迁移能力^[29]。Wnt7a 信号通路可增加 ECM 成分的表达,从而促进角质形成。Wnt10a 信

号通路可以通过调节胶原的表达和合成在创面愈合中发挥关键的作用^[30]。脂肪来源的间充质干细胞及其外泌体被认为是组织再生的潜在治疗工具,Wnt/ β 连环蛋白抑制因子(XAV939)逆转了间充质干细胞外泌体对创面愈合和 β 连环蛋白表达的促进作用^[26]。人表皮干细胞联合环黄芪醇具有改善难愈性皮肤创面愈合的作用,但在沉默 β 连环蛋白的大鼠主动脉内皮细胞和脑血管内皮细胞中二者联合没有促进细胞增殖和迁移的作用^[31]。此外有研究表明,缺氧通过激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路诱导人 KC 上皮-间充质转化和迁移来促进小鼠创面愈合^[32]。

3.3 血管新生

新血管生成是创面愈合过程中的重要环节。VEGF 是最强的促血管生成因子,调控血管生成的多个环节,在血管新生和促进创面愈合的研究中有重要意义。有研究表明,通过抑制 Wnt/ β 连环蛋白信号通路中的胞内信号蛋白 GSK-3 β 可激活 VEGF^[6]。内皮细胞衍生的非经典 Wnt 信号通路在血管发育和病理性血管生成过程中调节内皮细胞存活、增殖、分化和血管通透性。Sirtuins 第 7 种蛋白质(SIRT7)作为一种重要的细胞调控因子,是 SIRT 蛋白家族中最年轻的成员,在细胞增殖、迁移、侵袭和蛋白质合成中起着决定性的作用。研究证明 SIRT7 通过激活 Wnt/ β 连环蛋白抑制人血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[33]。

黏着斑蛋白 2(Kindlin-2)作为细胞骨架蛋白家族的成员,可以调节细胞与 ECM 的相互作用。有研究表明,Kindlin-2 在 Wnt/ β 连环蛋白信号通路中与 β 连环蛋白结合,并与 β 连环蛋白协同进入细胞核,激活下游 Wnt/ β 连环蛋白信号通路^[3]。下调 Kindlin-2 的表达将影响 β 连环蛋白的定位,减少 β 连环蛋白在血管内皮细胞中的核转位,抑制皮肤创面愈合过程,减少血管形成和胶原沉积^[3]。旁分泌因子基质细胞衍生因子 1 可在 Wnt 信号通路的介导下增强巨噬细胞的浸润、活化和血管新生。人脐带间充质干细胞及其外泌体因能促进创面愈合和血管生成,被认为是组织再生的潜在治疗工具,而 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的激活是人脐带间充质干细胞外泌体诱导血管生成的关键^[14]。Wnt4 信号通路能诱导内皮细胞 β 连环蛋白活化并促进创面愈合和血管生成。值得一提的是,富亮氨酸的 α -2-糖蛋白 1(LRG1)被称为血管生成的有效调节剂。有研究者观察到 LRG1 主要通过激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路来促进大鼠血管生成和糖尿病创面愈合,但上述信号通路在糖尿病创面中受到抑制^[34]。可见激活的 Wnt 信号通路可通过多种方式促进血管新生。

3.4 毛囊再生

新生的毛囊起源于毛囊干细胞生态位外的上皮细胞。创面的表皮细胞具有毛囊干细胞表型,抑制表皮细胞的 Wnt 信号通路将抑制毛囊再生,而表皮细胞中 Wnt 配体过表达时则会增加创面再生毛囊的数量^[35]。有研究表明,Wnt 反应细胞的空间和时间分布模式,观察到 Wnt 反应性模式随毛囊周期而变化,与创面愈合潜力相关,并证明放大

的 Wnt 信号可以改善创面愈合情况^[36]。此外,有研究表明, Wnt7a 和人脐带间质干细胞具有协同作用,它们可以加速创面修复,并通过创面微环境中的细胞通讯诱导毛囊再生^[37]。但也有研究表示在小鼠真皮 Fb 中抑制 β 连环蛋白信号将促进创面愈合过程中的毛囊再生^[38]。

3.5 皮肤纤维化

有研究表明,在小鼠的整个皮肤创面愈合过程中, β 连环蛋白依赖性和 β 连环蛋白非依赖性 Wnt 信号通路(如 Wnt10a 和 Wnt11)的表达模式是相同的,在 ECM 早期重塑阶段(伤后第 14~21 天)增加,并且在第 21 天显著升高^[39], β 连环蛋白在细胞内堆积后进入细胞核内,促进 TGF- β_1 的激活^[40],进而调控 Fb 分化为肌 Fb。有研究表明,激活经典 Wnt 信号通路可刺激人基质细胞衍生因子 1 α 的释放,而人基质细胞衍生因子 1 α 是激活造血干细胞的关键旁分泌分子,可调节巨噬细胞活化、迁移和内皮细胞活化从而影响纤维生成、炎症反应和血管生成^[7]。此外,创面的拉伸强度与皮肤中 β 连环蛋白表达水平呈正相关。有研究表明,在 C2Bl/939J 小鼠中局部应用小分子 Wnt 抑制因子可以减少纤维化和促进皮肤创面修复^[24]。有研究表明,小鼠损伤模型创面修复晚期的巨噬细胞通过吞噬真皮 Wnt 抑制因子分泌型卷曲相关蛋白 4(SFRP4)来驱动纤维化,以维持 Wnt 的活性^[41]。间充质细胞中过度表达 Wnt10b 可提升 β 连环蛋白细胞核易位能力,并促进皮肤自发性纤维化。腺病毒介导的 Wnt3a 过度表达,促进 Fb 向 Fb 纤维化表型转化及 Fb 的增殖、迁移以及分化。可见 Wnt 信号通路的激活可促进皮肤纤维化的发生。

4 Wnt 信号通路抑制因子在创面愈合中的作用

除通路本身,Wnt 信号通路抑制因子也被观察到对创面愈合有重要影响。Wnt/ β 连环蛋白信号通路抑制因子 XAV939 负载脂质体后具有抗炎和抗血管生成的作用,并可以明显抑制 LPS 诱导的 *IL-1 β* 、*IL-6* 和 *IL-17 α* 促炎基因的表达^[42]。有研究证明,一种局部小分子 Wnt 信号通路抑制因子 SM04755 可降低 Wnt 信号通路活性,诱导肌腱细胞分化,并抑制人问充质干细胞、大鼠肌腱来源干细胞和人外周血单核细胞中的分解代谢酶和促炎性细胞因子,从而减轻炎症反应^[43]。此外,有研究表明血清外泌体中的微小 RNA-20b-5p 在 2 型糖尿病患者外泌体中高度富集,并且可以转移到血管内皮细胞中,靶向调控 Wnt9b 信号转导以负调节细胞功能和血管生成^[44]。

Wnt 信号通路抑制因子不仅在炎症和增殖期发挥作用,也参与创面晚期愈合以及组织再生等过程。创面晚期的巨噬细胞通过吞噬真皮 Wnt 抑制因子 SFRP4 来驱动纤维化,以维持 Wnt 的活性^[41]。Wnt 抑制因子 DKK-1 抑制黑素细胞基因表达,从而使创面瘢痕中的黑素细胞减少^[17]。有研究表明,在 C2Bl/939J 小鼠中局部应用小分子 Wnt 抑制因子可以减少纤维化和促进皮肤创面再生修复,此外,在耳穿孔损伤中,Wnt 抑制因子治疗可使耳软骨再生^[24]。Wnt 信号

通路的激活广泛存在于创面愈合过程中,靶向 Wnt 信号通路抑制因子拥有良好的应用前景,同时 Wnt 信号通路在组织器官再生和稳态维持中也发挥着重要作用,但是抑制 Wnt 信号通路引起的机体的功能失调问题也不容忽视。

5 总结与展望

综上所述,Wnt/ β 连环蛋白信号通路是创面再生和修复过程中的重要信号通路,并参与创面愈合的每一个阶段,对维持干细胞表型和多向分化潜能及上皮细胞转化、细胞增殖迁移、组织再生、免疫炎症反应都有重要的调控作用,对创面的发生发展、再生修复均有重要作用,在很大程度上决定了创面患者的预后情况。本研究团队也在尝试通过 Wnt/ β 连环蛋白信号通路探讨创新性使用骨水泥促进慢性难愈合创面愈合的机制。所以深入研究 Wnt/ β 连环蛋白信号通路与创面愈合的关系有助于改善创面患者的预后,促进 Wnt/ β 连环蛋白信号通路靶向治疗在体表创面治疗中的应用,为体表创面的治疗提供新思路及新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration[J]. Nature, 2008, 453(7193): 314-321. DOI: 10.1038/nature07039.
- [2] Liu HF, Zhang F, Lineaweaver WC. History and advancement of burn treatments[J]. Ann Plast Surg, 2017, 78(2 Suppl 1): S2-8. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000896.
- [3] Ying JH, Wang Q, Lu L, et al. Fermitin family homolog 2 (Kindlin-2) affects vascularization during the wound healing process by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in vascular endothelial cells[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4654-4665. DOI: 10.1080/21655979.2021.1957526.
- [4] Bastakoty D, Young PP. Wnt/ β -catenin pathway in tissue injury: roles in pathology and therapeutic opportunities for regeneration[J]. FASEB J, 2016, 30(10): 3271-3284. DOI: 10.1096/fj.201600502R.
- [5] Jere SW, Houreld NN. Regulatory processes of the canonical Wnt/ β -catenin pathway and photobiomodulation in diabetic wound repair[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4210. DOI: 10.3390/ijms23084210.
- [6] Nie XQ, Zhang H, Shi XJ, et al. Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106109. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106109.
- [7] Akcora BÖ, Storm G, Bansal R. Inhibition of canonical WNT signaling pathway by β -catenin/CBP inhibitor ICG-001 ameliorates liver fibrosis in vivo through suppression of stromal CXCL12[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(3): 804-818. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.12.001.
- [8] Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice[J]. Wound Repair Regen, 1999, 7(5): 362-374. DOI: 10.1046/j.1524-475x.1999.00362.x.
- [9] Whyte JL, Smith AA, Helms JA. Wnt signaling and injury repair[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(8): a008078. DOI: 10.1101/cshperspect.a008078.

- [10] Stojadinovic O, Brem H, Vouhounis C, et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of β -catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(1): 59-69. DOI:10.1016/S0002-9440(10)62953-7.
- [11] Zhang F, Liu Y, Wang SQ, et al. Inter-leukin-25-mediated-IL-17RB upregulation promotes cutaneous wound healing in diabetic mice by improving endothelial cell functions[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 809755. DOI: 10.3389/fimmu.2022.809755.
- [12] Bukowska J, Walendzik K, Kopcewicz M, et al. Wnt signaling and the transcription factor Foxn1 contribute to cutaneous wound repair in mice[J]. *Connect Tissue Res*, 2021, 62(2): 238-248. DOI:10.1080/03008207.2019.1688314.
- [13] Wang ZJ, Lu H, Tang T, et al. Tetrahedral framework nucleic acids promote diabetic wound healing via the Wnt signalling pathway[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(11): e13316. DOI: 10.1111/cpr.13316.
- [14] Zhang B, Wu XD, Zhang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/ β -catenin pathway[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5): 513-522. DOI:10.5966/sctm.2014-0267.
- [15] Wei W, Jiang F, Liu XC, et al. TMEM9 mediates IL-6 and IL-1 β secretion and is modulated by the Wnt pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 253-260. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.036.
- [16] 林志琥, 韩笑, 张孟瑶, 等. 阿司匹林通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制兔耳增生性瘢痕的生长[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(6): 698-706. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220038.
- [17] Sun Q, Rabbani P, Takeo M, et al. Dissecting Wnt signaling for melanocyte regulation during wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(7): 1591-1600. DOI:10.1016/j.jid.2018.01.030.
- [18] Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, et al. β -Catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin[J]. *Cell*, 2001, 105(4): 533-545. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00336-1.
- [19] Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 378. DOI:10.3389/fimmu.2016.00378.
- [20] Jang J, Jung Y, Kim Y, et al. LPS-induced inflammatory response is suppressed by Wnt inhibitors, Dickkopf-1 and LGK974[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41612. DOI:10.1038/srep41612.
- [21] Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical Wnt/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 745. DOI:10.3389/fimmu.2018.00745.
- [22] Jang J, Jung Y, Chae S, et al. WNT/ β -catenin pathway modulates the TNF- α -induced inflammatory response in bronchial epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(2): 442-449. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.01.156.
- [23] Amini-Nik S, Glancy D, Boimer C, et al. Pax7 expressing cells contribute to dermal wound repair, regulating scar size through a β -catenin mediated process[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(9): 1371-1379. DOI:10.1002/stem.688.
- [24] Bastakoty D, Saraswati S, Cates J, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin pathway promotes regenerative repair of cutaneous and cartilage injury[J]. *FASEB J*, 2015, 29(12): 4881-4892. DOI:10.1096/fj.15-275941.
- [25] Yang HL, Tsai YC, Korivi M, et al. Lucidone promotes the cutaneous wound healing process via activation of the PI₃K/AKT, Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(1): 151-168. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.10.021.
- [26] Li C, An Y, Sun Y, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote wound healing through the WNT/ β -catenin signaling pathway in dermal fibroblasts[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6): 2059-2073. DOI: 10.1007/s12015-022-10378-0.
- [27] He B, Chen J, Liu L, et al. Knockdown of Tcf3 enhances the wound healing effect of bone marrow mesenchymal stem cells in rats[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): BSR20180369. DOI: 10.1042/BSR20180369.
- [28] Yue YL, Lv WY, Zhang L, et al. miR-147b influences vascular smooth muscle cell proliferation and migration via targeting YY1 and modulating Wnt/ β -catenin activities[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(9): 905-913. DOI:10.1093/abbs/gmy086.
- [29] Zhang B, Wang M, Gong AH, et al. HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2158-2168. DOI:10.1002/stem.1771.
- [30] Wang KY, Yamada S, Izumi H, et al. Critical in vivo roles of WNT10A in wound healing by regulating collagen expression/synthesis in WNT10A-deficient mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0195156. DOI:10.1371/journal.pone.0195156.
- [31] Gao J, Zhang JY, Xia LH, et al. Up-regulation of caveolin 1 mediated by chitosan activates Wnt/ β -catenin pathway in chronic refractory wound diabetic rat model[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1388-1398. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017625.
- [32] Shi Y, Wang S, Yang RH, et al. ROS promote hypoxia-induced keratinocyte epithelial-mesenchymal transition by inducing SOX2 expression and subsequent activation of Wnt/ β -catenin[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1084006. DOI:10.1155/2022/1084006.
- [33] Zheng JH, Chen K, Wang HF, et al. SIRT7 regulates the vascular smooth muscle cells proliferation and migration via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4769596. DOI:10.1155/2018/4769596.
- [34] Yang P, Li SY, Zhang H, et al. LRG1 accelerates wound healing in diabetic rats by promoting angiogenesis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022: 15347346221081610 [2022-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35188432/>. DOI:10.1177/15347346221081610. [published online ahead of print].
- [35] Wang XX, Liu YH, He J, et al. Regulation of signaling pathways in hair follicle stem cells[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac022 [2022-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35795256/>. DOI:10.1093/burnst/tkac022.
- [36] Whyte JL, Smith AA, Liu B, et al. Augmenting endogenous Wnt signaling improves skin wound healing[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76883. DOI:10.1371/journal.pone.0076883.
- [37] Dong L, Hao HJ, Liu JJ, et al. A conditioned medium of umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing Wnt7a promotes wound repair and regeneration of hair follicles in mice[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 3738071. DOI: 10.1155/2017/3738071.
- [38] Rognoni E, Gomez C, Pisco AO, et al. Inhibition of β -catenin

- signalling in dermal fibroblasts enhances hair follicle regeneration during wound healing[J]. *Development*, 2016, 143(14): 2522-2535. DOI:10.1242/dev.131797.
- [39] Bukowska J, Walendzik K, Kopcewicz M, et al. Wnt signaling and the transcription factor Foxn1 contribute to cutaneous wound repair in mice[J]. *Connect Tissue Res*, 2021, 62(2): 238-248. DOI:10.1080/03008207.2019.1688314.
- [40] Han NN, Jia L, Su YY, et al. Lactobacillus reuteri extracts promoted wound healing via PI3K/AKT/ β -catenin/TGF β 1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 243. DOI: 10.1186/s13287-019-1324-8.
- [41] Gay D, Ghinatti G, Guerrero-Juarez CF, et al. Phagocytosis of Wnt inhibitor SFRP4 by late wound macrophages drives chronic Wnt activity for fibrotic skin healing[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(12): eaay3704. DOI:10.1126/sciadv.aay3704.
- [42] Zhong YY, Wang K, Zhang Y, et al. Ocular Wnt/ β -catenin pathway inhibitor XAV939-loaded liposomes for treating alkali-burned corneal wound and neovascularization[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 753879. DOI: 10.3389/fbioe.2021.753879.
- [43] Deshmukh V, Seo T, O'Green AL, et al. SM04755, a small-molecule inhibitor of the Wnt pathway, as a potential topical treatment for tendinopathy[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(9):2048-2061. DOI:10.1002/jor.24898.
- [44] Xiong Y, Chen L, Yan CC, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p inhibition restores Wnt9b signaling and reverses diabetes-associated impaired wound healing[J]. *Small*, 2020, 16(3): e1904044. DOI: 10.1002/smll. 201904044.

(收稿日期:2022-08-16)

· 消息 ·

《生物活性材料与战创伤早期急救》书讯

由著名创伤医学专家刘良明教授和付小兵院士主编的《生物活性材料与战创伤早期急救》是一部介绍生物活性材料研发与转化应用于战创伤救治的重要创伤医学专著。本书共 12 章,约 50 万字,较详细地介绍了生物活性材料与医学应用、战创伤流行病学特点及其早期救治,以及生物活性材料与急救止血、组织工程血管、创面早期处理、可吸收缝线、骨损伤修复、急救通气、血浆容量扩充剂、血液代用品、生物医用保暖材料,几种新型功能材料与战创伤早期急救应用。内容从理论到实践,丰富新颖,重点突出,层次分明,注重实用,汇集了国内外有关生物材料基础理论与战创伤急救应用研究的最新进展,融入了编著者丰富的科研成果和宝贵的实践经验,彰显了我国在该领域的研究和应用水平,对生物活性材料在战创伤急救中的应用有较大的指导意义和参考价值。本书是对从事与涉足创伤医学和生物活性材料学的研究人员与临床各级医师,医学院校高年级本科生、研究生及相关专业医护人员,了解、熟悉和掌握生物活性材料在战创伤早期急救中的应用,具有重要指导作用的理论参考书。

本书为 16 开,精装,全彩印制,定价 320 元,由郑州大学出版社于 2023 年元月出版发行。

联系人:吴昊,电话:13838100301,地址:郑州市大学路 40 号,单位:郑州大学出版社发行部。

郑州大学出版社

广告目次

南海朗肽制药有限公司	对中文目次 1
江西省科星生物工程有限公司	对中文目次 2
保赫曼(上海)贸易有限公司	对英文目次 2
浙江医学科技开发有限公司	插页 1
苏州汇涵医用科技发展有限公司	插页 2
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司	封底