

·综述·创面愈合及其调控机制·

非编码 RNA 调控糖尿病创面愈合机制的研究进展

李晓亮¹ 谢江帆¹ 叶向阳¹ 李琰光¹ 刘德伍²¹郑州市第一人民医院烧伤科, 郑州 450004; ²南昌大学第一附属医院烧伤整形与创面

修复医学中心, 南昌 330006

通信作者: 刘德伍, Email: dewuliu@126.com

【摘要】 糖尿病创面是糖尿病患者的常见并发症, 近年来其发病率不断上升, 且临床预后较差, 严重影响患者的生活质量, 逐渐成为糖尿病治疗的重点和难点。非编码 RNA 作为调控基因表达的 RNA, 可调控许多疾病的病理生理过程, 在糖尿病创面的愈合过程中起着重要作用。该文对 3 种常见非编码 RNA 在糖尿病创面愈合过程中的调控作用、诊断价值、治疗潜力进行了综述, 从基因层面和分子水平上为糖尿病创面的诊疗提供了新思路。

【关键词】 糖尿病; RNA, 长链非编码; 伤口愈合

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20200700、LHGJ20210714)

Research advances on the mechanism of non-coding RNA regulated diabetic wound healing

Li Xiaoliang¹, Xie Jiangfan¹, Ye Xiangyang¹, Li Yanguang¹, Liu Dewu²

¹Department of Burns, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China; ²Medical Center of Burn Plastic and Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Liu Dewu, Email: dewuliu@126.com

【Abstract】 Diabetic wounds are a common complication of diabetic patients, and the incidence has been increasing in recent years. In addition, its poor clinical prognosis seriously affects the quality of life of patients, which has become the focus and difficulty of diabetes treatment. As the RNA regulating gene expression, non-coding RNA can regulate the pathophysiological process of diseases, and play an important role in the healing process of diabetic wounds. In this paper, we reviewed the regulatory role, diagnostic value, and therapeutic potential of three common non-coding RNA in diabetic wounds, in order to provide a new solution for the diagnosis and treatment of diabetic

wounds at the genetic and molecular level.

【Key words】 Diabetes mellitus; RNA, long noncoding; Wound healing

Fund program: Henan Medical Science and Technology Project (LHGJ20200700, LHGJ20210714)

随着我国经济不断发展, 高热量饮食和缺乏体育锻炼等不健康的生活方式逐渐增多, 导致国民糖尿病发病率逐年上升, 社会医疗负担也逐年增加。糖尿病创面是糖尿病患者的主要并发症, 后期多形成顽固性感染、慢性难愈性创面, 甚至需要截肢(趾)^[1]。局部过度的炎症反应、血管再生受损、ECM 异常积聚和上皮化受损是糖尿病创面显著的组织病理生理变化^[2]。即使医疗人员采取严格的血糖控制和精细化的创面护理, 糖尿病创面的预后依然较差, 严重影响患者生活质量。因此, 探究更有效的糖尿病创面治疗措施是目前临床上亟待解决的问题。

近年来, 非编码 RNA (ncRNA) 因在糖尿病创面中的异常表达而备受研究者关注。本文结合糖尿病创面愈合的进程, 综述了 3 种常见 ncRNA 在创面炎症反应、血管生成、组织愈合和 ECM 重塑中的调控作用和机制, 阐述了它们在糖尿病创面诊疗中的价值和局限性。

1 ncRNA 简介

ncRNA 是一种非编码蛋白质的 RNA, 参与了机体多种生物学过程, 并发挥重要的转录和转录后调节功能。根据含有核苷酸数量的不同, ncRNA 可被分为长链 ncRNA (lncRNA) 和小核 RNA, lncRNA 长度 ≥ 200 个核苷酸, 小核 RNA 长度 < 200 个核苷酸。小核 RNA 根据生成途径的不同可被分为微小 RNA (miRNA) 和环状 RNA (circRNA)。

lncRNA 可以在多个水平上调控基因表达, 例如通过调控甲基化和组蛋白修饰发挥表观遗传调控作用, 与 RNA 分子或蛋白质复合物相互作用进行转录调控, 作为 miRNA 的

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221101-00477

本文引用格式: 李晓亮, 谢江帆, 叶向阳, 等. 非编码 RNA 调控糖尿病创面愈合机制的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(2): 184-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221101-00477.

Li XL, Xie JF, Ye XY, et al. Research advances on the mechanism of non-coding RNA regulated diabetic wound healing[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(2): 184-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221101-00477.



分子海绵来调控下游靶基因进行转录后调控。lncRNA 还可通过直接和蛋白质结合,导致蛋白质活性发生变化,从而干扰蛋白间的正常结合。故 lncRNA 是细胞增殖、分化、凋亡等细胞生物学过程的关键调控因子,从细胞修复方面调节创面愈合进程。

miRNA 通过与 mRNA 的 3' 非编码区相互作用诱导 mRNA 降解,抑制 mRNA 翻译。在糖尿病创面微环境中,高血糖、炎症因子可诱导下游基因与 miRNA 启动子结合或影响 miRNA 甲基化过程,从而调控 miRNA 水平,抑制 Dicer 酶的活性,降低相关 miRNA 的表达^[3]。

circRNA 的 5' 端和 3' 端相互连接从而形成一个完整的闭环结构,从而使 circRNA 不易被核酸外切酶降解,比线性 RNA 更稳定。circRNA 分子富含 miRNA 结合位点,在细胞中起到 miRNA 海绵的作用,可以解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用,升高靶基因的表达水平。研究表明,circRNA 的异常表达与糖尿病患者创面的发生发展密切相关^[4]。

综上所述,lncRNA、miRNA、circRNA 通过相互交联,形成巨大而复杂的调控网络,通过改变下游基因表达水平,从而参与糖尿病创面修复的多个阶段的调控。

2 ncRNA 在糖尿病创面愈合中的调控作用

糖尿病创面的发生发展与其高血糖水平密切相关,创面形成的原因包括晚期糖基化终末产物(AGE)的过度积累、过度氧化应激反应、持续性炎症反应和信号通路激活失衡,它们会削弱免疫细胞功能,诱导过度炎症,损伤创面周围的修复细胞,所有这些都伴随着 ECM 和其他成分的显著变化,最终破坏创面愈合的微环境^[5-6]。在多种复杂因素的共同作用下,糖尿病创面可诱发和加重其他创面的发生及发展,从而阻碍糖尿病患者皮肤缺损的愈合过程。

2.1 ncRNA 调控创面炎症

在创面愈合过程中,从炎症阶段过渡到细胞增殖阶段至关重要。既往研究表明 ncRNA 表达失调与创面持续炎症密切相关。

2.1.1 lncRNA 调控创面炎症反应 巨噬细胞是参与创面炎症反应的关键细胞,具有免疫前哨和炎症趋化功能。它由血液中的单核细胞穿血管后分化而来,在皮肤创面炎症反应阶段起重要作用。巨噬细胞浸润可发挥抗炎作用,清除细胞碎片,防止创面愈合早期感染,其在促炎表型和抗炎表型之间的转变是创面进入增殖期的关键^[7]。研究表明 lncRNA 可通过调节巨噬细胞的数量、表型和分化发挥抗炎调节作用,通过调节 M1 型巨噬细胞转化为 M2 表型,调控糖尿病患者炎症反应阶段的创面愈合^[8]。例如,糖尿病患者创面中可以检测到高表达的 lncRNA-生长停滞特异性转录本 5,降低 lncRNA-生长停滞特异性转录本 5 的表达水平可以促进 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞^[9]。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是机体炎症细胞分泌的一种氧化酶,可在创面局部产生大量活性氧,高水平的活性氧可抑制糖尿病患者创面愈合。在糖尿病大鼠

创面中,活性氧异常增高使淋巴细胞凋亡增加,诱发机体促凋亡蛋白上调和抗凋亡蛋白下调,导致创面局部细胞凋亡增加和愈合延迟^[10]。lncRNA-Lethe 和 lncRNA-神经营养因子 5 均可调控血清活性氧的浓度。其中,lncRNA-Lethe 通过核因子 κ B 信号通路调节还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 基因的表达,影响血清活性氧的浓度,而 lncRNA-神经营养因子 5 则是通过增加血清活性氧和 IL-1 浓度,抑制 IL-10 和胰岛素分泌,造成糖尿病小鼠创面愈合延迟^[11]。

T 淋巴细胞是参与创面愈合的关键免疫细胞,在糖尿病创面中其活性经常受损,导致不平衡的炎症反应。研究表明,lncRNA-ENST00000411554 可以通过下调下游靶基因 MAPK1 进而调控 T 淋巴细胞免疫应答中炎症因子的表达,lncRNA-ENST00000411554 在糖尿病足溃疡(DFU)患者中的低表达介导了这些患者的免疫调节失衡^[12]。因此,lncRNA 在创面中的表达异常,导致 T 淋巴细胞功能紊乱,创面炎症反应异常。

2.1.2 miRNA 调控创面炎症反应 急性炎症的起始阶段主要由中性粒细胞数量反应性增多引起。既往研究报告,2 型糖尿病小鼠的中性粒细胞数量明显多于非糖尿病小鼠,miRNA-129-2-3p 的表达却显著降低,创面延迟愈合。进一步研究显示,过表达 miRNA-129-2-3p 可以促进小鼠背部创面愈合^[13]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 会增加过度氧化应激,导致 2 型糖尿病小鼠造血干细胞中 miRNA-let-7d-3p 表达降低。miRNA-let-7d-3p 在健康人外周血的 CD4⁺T 淋巴细胞中直接通过靶向调控蛋白激酶 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号转导来调节促炎因子 IL-17 的表达,从而加重炎症反应^[14]。

炎症因子和趋化因子在糖尿病创面中发挥着不可或缺的作用。miRNA-124a 和 miRNA-125b 通过抑制糖尿病小鼠创面趋化因子和细胞因子的积累,发挥抗炎作用,加速创面愈合^[15]。体内和体外研究均表明,miRNA-497 可降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,促进创面上皮化和肉芽组织形成,加速糖尿病小鼠创面愈合^[16]。

2.1.3 circRNA 调控创面炎症反应 circRNA 可通过靶向调控 miRNA 调节糖尿病创面炎症反应。研究表明,circRNA-溴区结构域转录因子通过调控 miRNA-384/lncRNA-28B 轴,从而减少高血糖引起的创面组织炎症损伤和氧化应激^[17]。miRNA-124 是 circRNA-WD 重复结构域 77 和 circRNA-同源结构域相互作用蛋白激酶 3 共同的作用靶点,miRNA-124 可通过调节趋化因子和细胞因子的表达,阻断糖尿病创面炎症浸润的持续过程,进而影响糖尿病患者的创面愈合^[18]。人脂肪干细胞来源的外泌体中的 circRNA-0075932 通过直接与 Pumilio RNA 结合家族成员 2 结合,促进其介导的极光蛋白 A-核因子 κ B 通路激活,诱导人真皮 KC 凋亡,从而调控创面炎症反应^[19]。

2.2 ncRNA 调控创面血管生成

血管生成是创面愈合的另一个关键过程,毛细血管是

机体向创面输送营养物质,以促进其愈合的基础。新生血管内皮细胞可以形成完整的血管内膜结构,而血管内皮细胞结构的完整性对维持血管内皮细胞紧密相连、形成完整的血管内膜结构至关重要。ncRNA 可通过调控血管内皮细胞功能和血管生成相关因子的表达,参与血管生成过程,在创面愈合中既可以促进血管生成,也可以抑制血管生成^[20]。糖尿病创面愈合的关键信号通路的失调与 VEGF、EGF、骨形态发生蛋白和 TGF- β 相关的 ncRNA 的表达紊乱是糖尿病患者创面血管生成异常的主要原因。

2.2.1 lncRNA 调控创面血管生成 lncRNA 通过调控多个信号分子促进糖尿病创面新生毛细血管的形成。lncRNA H19 是一种促血管生成的 lncRNA,与正常组织相比,在糖尿病患者溃疡组织中其表达水平显著降低。研究表明,lncRNA H19 通过将血清反应因子募集到结缔组织生长因子的启动子区域上来上调结缔组织生长因子的表达,从而促进血管生成,加速糖尿病大鼠 DFU 愈合^[21]。此外,lncRNA H19 也可能通过调控 miRNA-200b 和 miRNA-29 的表达影响糖尿病患者创面的血管生成过程^[22]。

2.2.2 miRNA 调控创面血管生成 miRNA 通过调控信号通路影响 VEGF 的表达和内皮细胞的功能,进而影响血管生成。在糖尿病小鼠模型受损骨髓源性血管生成细胞中,miRNA-27b 直接靶向调控血小板反应蛋白 1、血小板反应蛋白 2、磷酸化酪氨酸信号适配蛋白和信号蛋白 6A,促进血管生成,增加血流灌注,加速糖尿病皮肤创伤的愈合^[23]。过表达的 miRNA-126 可降低糖尿病患者血脑屏障活性氧的产生和凋亡,激活内皮细胞向损伤部位的迁移和招募,加速组织修复^[24]。miRNA-23c 通过抑制 DFU 患者创面组织内皮细胞 NOS、缺氧诱导因子 1 α 、VEGF 等血管生成因子的表达,抑制血管生成^[25]。

2.2.3 circRNA 调控创面血管生成 circRNA 可以通过调控细胞自噬和凋亡影响血管内皮细胞增殖和血管生成。研究表明,上调糖尿病大鼠中的 circRNA-0000250 可促进其创面愈合,circRNA-0000250 可通过吸附 miRNA-128-3p,上调去乙酰化酶 1 的表达,进而激活细胞自噬、抑制细胞凋亡,促进血管生成^[26]。circRNA- I 型胶原 $\alpha 2$ 链可通过调节 miRNA-29b/VEGF 轴从而调节糖尿病视网膜病变小鼠创面组织内 I 型胶原含量,影响创面愈合^[27]。

2.3 ncRNA 调控组织愈合

ncRNA 可通过调控在创面修复中起重要作用的 KC 和 Fb,从而影响创面愈合过程。目前关于调控糖尿病创面愈合的 ncRNA 研究主要为鉴别糖尿病患者组和健康对照组的血浆、血清和皮肤组织中显著变化的 ncRNA,然后验证它们是否在糖尿病创面愈合中发挥重要作用。

lncRNA 可以通过促进 Fb 的增殖和迁移,抑制 Fb 的凋亡,进而促进糖尿病患者的创面愈合。lncRNA MALAT1 可以通过调节缺氧诱导因子 1 α 信号通路来加速 Fb 的增殖,促进糖尿病大鼠创面愈合^[28]。糖尿病大鼠创面组织中 lncRNA 上调,AGE 治疗可使其下调,促进真皮 Fb 的迁移,

加速创面愈合^[29]。糖尿病患者皮肤组织中一种与四甲基吡啶双加氧酶 2 相互作用的 lncRNA (lncRNA-TETILA) 的表达水平较非糖尿病患者显著升高,高浓度的 lncRNA-TETILA 可促进基质金属蛋白酶 9 的启动子去甲基化,降低基质金属蛋白酶 9 的表达水平,从而降解 ECM,延迟创面愈合。而抑制创面组织内 lncRNA-TETILA 的表达,可增强 HaCaT 细胞的迁移,加速糖尿病创面愈合^[30]。

miRNA 通过调控 KC 的迁移和增殖,影响创面组织愈合。miRNA-5591-5p 可靶向调控 AGE/AGE 受体/应激活化蛋白激酶信号轴,减少脂肪干细胞中活性氧的产生和抑制细胞凋亡,提高细胞的存活率,促进创面再上皮化,加速糖尿病患者创面的愈合。miRNA-203 是表皮中最丰富的角化细胞特异性 miRNA,在细胞分化和增殖中发挥重要作用。与正常皮肤组织相比,糖尿病患者 miRNA-203 表达水平显著升高,且与糖尿病严重程度呈正相关。miRNA-203 直接靶向并下调组织内 IL-8 表达,阻碍表皮-间充质转化过程,抑制 KC 增殖和迁移,从而延缓大鼠创面的愈合^[31]。同样,miRNA-155 通过抑制糖尿病创面中 FGF-7 的表达,阻碍 KC 的增殖和迁移,延迟 2 型糖尿病小鼠创面的再上皮化^[32]。

2.4 ncRNA 调控 ECM 重塑

ECM 重塑是创面愈合的最后阶段,ncRNA 在调整 ECM 重塑过程中起重要作用。lncRNA 和 miRNA 的相互作用和异常表达可能是糖尿病创面 ECM 重建受到抑制的原因之一。既往研究表明 lncRNA-H19/miRNA-152-3p/第 10 号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因轴可调控 Fb 的生物活性和炎症反应,影响 DFU 的愈合^[33]。在 DFU 小鼠中,使用过表达 lncRNA-H19 的小鼠间充质干细胞治疗创面,观察到 Fb 的增殖和迁移明显改善,凋亡和炎症受到抑制,创面愈合时间缩短^[33]。miRNA-21 是一种具有多种功能的 miRNA,包括在创面愈合过程中调节炎症、血管生成和 ECM 重构。miRNA-21 在正常皮肤创面愈合后期表达增加,而在糖尿病创面愈合过程中表达减少,其可能通过 TGF- β_1 -核因子 κB 信号通路调控 Fb 功能,在糖尿病创面愈合过程中发挥关键作用^[34]。

3 ncRNA 在糖尿病创面诊疗中的应用与局限性

3.1 ncRNA 可作为糖尿病创面诊疗标志物

ncRNA 在糖尿病患者中表达异常,且与疾病的发生发展密切相关,可作为诊断性的生物标志物,为 DFU 的临床分型提供新的参考指标。与健康人相比,DFU 患者的血清 miRNA-217 水平显著上调,而且随着 Wagner 分级的升高,血清 miRNA-217 水平也逐渐升高^[35]。另一项研究观察到,与正常皮肤组织相比,DFU 患者皮肤中 miRNA-203 的表达水平显著升高,且 miRNA-203 的表达谱与 DFU 的严重程度呈正相关,故与其他评估 DFU 严重程度的参数相比较,miRNA-203 更加准确和有效^[32]。

血液中 ncRNA 表达的变化可以反映人体的生理和病理变化。例如,循环外泌体 miRNA-20b-5p 已被证明是早期诊

断非小细胞肺癌和鼻咽癌的一种有效的、无创的生物标志物。研究显示,miRNA-20b-5p在糖尿病患者的循环外泌体中高表达,这种高表达会阻碍创面愈合和血管生成^[36]。与健康人相比,2型糖尿病患者血液中 miRNA-191 和 miRNA-200b 的水平降低时,血液循环内 C 反应蛋白和促炎性细胞因子水平升高^[37]。这些结果表明,ncRNA 的表达可以作为临床评估糖尿病创面严重程度的一种准确有效的生物标志物。

ncRNA 同样可作为创面治疗的靶点。近期研究表明,ncRNA 在癌症和心血管疾病中发挥重要作用,并且目前大多数药物都有潜在的 ncRNA 结合位点,这为开发以 ncRNA 为治疗靶点的药物提供了基础。例如,人参皂苷以 miRNA-23a 为靶点,通过下调 miRNA-23a 的表达,降低其对下游基因干扰素调节因子 1 的抑制作用,上调诱导型 NOS 水平,促进创面血管生成,加速糖尿病大鼠创面的愈合^[38]。局部应用美伐他汀可加速 DFU 患者创面愈合,其中可能的机制之一是美伐他汀诱导 lncRNA-神经营养因子 5 的表达, lncRNA-神经营养因子 5 抑制转录因子 *c-myc* 基因的表达,调节 KC 的增殖和迁移,从而促进创面愈合^[39]。同时,ncRNA 还可以作为干细胞治疗的靶点,以调节糖尿病创面的愈合过程。例如骨髓间充质干细胞治疗糖尿病创面有 3 种作用机制^[40]:(1)通过上调 miRNA-146a 的表达水平,导致下游炎症因子表达下降,从而减轻创面的炎症反应;(2)通过下调 miRNA-29a 的表达水平,增加胶原蛋白含量,改善糖尿病患者皮肤受损的生物力学特性;(3)通过上调 miRNA-29b 的表达水平,抑制基质金属蛋白酶 9 的表达,增加 I 型胶原的表达,从而促进创面愈合。

3.2 ncRNA 在糖尿病创面诊疗中的局限性

特异性不足、敏感性低和个体差异等是限制 ncRNA 作为糖尿病创面诊断标志物和治疗靶点的根本原因。ncRNA 是动态的、不稳定的,其作用方式存在很大差异,所以敏感性有余,而特异性不足。例如,在糖尿病创面中的巨噬细胞向 M1 型极化的过程中,miRNA-21 的表达水平显著上调,进而上调炎症相关因子的表达,从而发挥促炎作用;然而在创面愈合中期,miRNA-21 的表达降低,其促炎作用减弱,从而发挥抗炎作用^[32]。此外,各种 ncRNA 的水平受机体创伤中多种细胞因子表达水平的影响,造成个体之间的表达不稳定^[37],同时糖尿病患者机体炎症水平的差异也会导致 ncRNA 活性的差异。

除了动态表达和个体差异外,不同 ncRNA 的调控作用可能重叠,相互作用复杂。ncRNA 的作用因细胞、组织和靶部位的不同而不同,且 ncRNA 具有多个下游靶基因,可以调控不同的信号通路,参与不同细胞和组织的不同生理过程^[41]。ncRNA 的动态表达、个体差异以及相互作用,如同复杂的网络,极大地增加了 ncRNA 临床应用的难度。

ncRNA 研究使用的模型也存在一定的局限性,其体内研究主要局限于小鼠和大鼠的创伤模型。鼠的创面愈合主要通过皮肤收缩来完成,而人类的创面愈合则涉及肉芽组

织修复,鼠类模型无法模拟人体皮肤缺损的全部生理修复过程。且现有的糖尿病创面模型主要是急性创面模型,不能模拟长期高血糖引起的慢性状态。

4 小结与展望

总之,ncRNA 广泛参与了糖尿病创面的愈合过程,在糖尿病创面愈合的不同阶段起着不同的病理生理作用,主要包括调节创面炎症、血管生成、再上皮化和 ECM 重塑。随着技术和研究的进步,ncRNA 有望成为一种新的、准确、有效的诊断生物标志物。而针对 ncRNA 的研究以基础研究为主,仍处于起步阶段,尤其是 lncRNA 和 circRNA。因此,仍需要大量临床研究筛选出更特异的 ncRNA 作为诊断标志物,研究更高效、更方便的 ncRNA 传递系统作为临床治疗的靶点,为糖尿病创面的诊断和治疗提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xie WG, Hu WG, 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[2022-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35415192/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac007.
- [2] Xie WG, Zhou XQ, Hu WG, et al. Pterostilbene accelerates wound healing by modulating diabetes-induced estrogen receptor β suppression in hematopoietic stem cells[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9: tkaa045[2022-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654697/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa045.
- [3] Singh K, Pal D, Sinha M, et al. Epigenetic modification of microRNA-200b contributes to diabetic vasculopathy[J]. Mol Ther, 2017,25(12):2689-2704. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.009.
- [4] Jin GX, Wang Q, Hu XL, et al. Profiling and functional analysis of differentially expressed circular RNAs in high glucose-induced human umbilical vein endothelial cells[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(9): 1640-1651. DOI: 10.1002/2211-5463.12709.
- [5] Ren HY, Zhao F, Zhang QQ, et al. Autophagy and skin wound healing[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac003[2022-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187180/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac003.
- [6] Li X, Li N, Li BX, et al. Noncoding RNAs and RNA-binding proteins in diabetic wound healing[J]. Bioorg Med Chem Lett,2021,50:128311.DOI:10.1016/j.bmcl.2021.128311.
- [7] Li SY, Yang P, Ding XF, et al. Puerarin improves diabetic wound healing via regulation of macrophage M2 polarization phenotype[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac046[2022-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36568527/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac046.
- [8] Wu XQ, He WJ, Mu XR, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing[J/OL]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac051[2022-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601058/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac051.
- [9] Hu JY, Zhang LP, Liechty C, et al. Long noncoding RNA GAS5 regulates macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. J Invest Dermatol, 2020,140(8):1629-1638. DOI:

- 10.1016/j.jid.2019.12.030.
- [10] Ding JX, Gao BB, Chen ZH, et al. An NIR-triggered Au nanocage used for photo-thermo therapy of chronic wound in diabetic rats through bacterial membrane destruction and skin cell mitochondrial protection[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:779944.DOI:10.3389/fphar.2021.779944.
- [11] Zgheib C, Hodges MM, Hu JY, et al. Long non-coding RNA Lethe regulates hyperglycemia-induced reactive oxygen species production in macrophages[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177453. DOI: 10.1371/journal.pone.0177453.
- [12] Xu SJ, Weng XY, Wang Y, et al. Screening and preliminary validation of T lymphocyte immunoregulation-associated long noncoding RNAs in diabetic foot ulcers[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 2368-2376. DOI: 10.3892/mmr.2019.9877.
- [13] Umehara T, Mori R, Mace KA, et al. Identification of specific miRNAs in neutrophils of type 2 diabetic mice: overexpression of miRNA-129-2-3p accelerates diabetic wound healing[J]. *Diabetes*, 2019, 68(3): 617-630. DOI: 10.2337/db18-0313.
- [14] Wang J, Wang X, Wang LF, et al. MiR-let-7d-3p regulates IL-17 expression through targeting AKT1/mTOR signaling in CD4⁺ T cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(1): 67-74. DOI: 10.1007/s11626-019-00409-5.
- [15] Geiger A, Walker A, Nissen E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2): 303-309. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.166.
- [16] Ban E, Jeong S, Park M, et al. Accelerated wound healing in diabetic mice by miRNA-497 and its anti-inflammatory activity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109613. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109613.
- [17] Zhang W, Sui Y. CircBPTF knockdown ameliorates high glucose-induced inflammatory injuries and oxidative stress by targeting the miR-384/LIN28B axis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020,471(1/2): 101-111. DOI: 10.1007/s11010-020-03770-2.
- [18] Chen JJ, Cui LQ, Yuan JL, et al. Circular RNA WDR77 target FGF-2 to regulate vascular smooth muscle cells proliferation and migration by sponging miR-124[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 126-132. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.068.
- [19] Zhang X, Chen L, Xiao B, et al. Circ_0075932 in adipocyte-derived exosomes induces inflammation and apoptosis in human dermal keratinocytes by directly binding with PUM2 and promoting PUM2-mediated activation of AuroraA/NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(3): 551-558. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.082.
- [20] Yan CQ, Chen J, Wang C, et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis[J]. *Drug Deliv*, 2022,29(1): 214-228. DOI: 10.1080/10717544.2021.2023699.
- [21] Li B, Zhou Y, Chen J, et al. Long non-coding RNA H19 contributes to wound healing of diabetic foot ulcer[J]. *J Mol Endocrinol*, 2020,65(3): 69-84.DOI:10.1530/JME-19-0242.
- [22] Alfai M, Verma AK, Alshahrani MY, et al. Assessment of cell-free long non-coding RNA-H19 and miRNA-29a, miRNA-29b expression and severity of diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3727-3737. DOI: 10.2147/DMSO.S273586.
- [23] Wang JM, Tao J, Chen DD, et al. MicroRNA miR-27b rescues bone marrow-derived angiogenic cell function and accelerates wound healing in type 2 diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1): 99-109. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302104.
- [24] Xu XB, Zhang HT, Li JH, et al. Combination of EPC-EXs and NPC-EXs with miR-126 and miR-210 overexpression produces better therapeutic effects on ischemic stroke by protecting neurons through the Nox2/ROS and BDNF/TrkB pathways[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114235. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114235.
- [25] Amin KN, Umapathy D, Anandharaj A, et al. miR-23c regulates wound healing by targeting stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α /CXCL12) among patients with diabetic foot ulcer[J]. *Microvasc Res*, 2020,127:103924.DOI:10.1016/j.mvr.2019.103924.
- [26] Zheng JJ, Mao YQ, Dong PH, et al. Long noncoding RNA HOTTIP mediates SRF expression through sponging miR-150 in hepatic stellate cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2):1572-1580.DOI:10.1111/jcmm.14068.
- [27] Zou J, Liu KC, Wang WP, et al. Circular RNA COL1A2 promotes angiogenesis via regulating miR-29b/VEGF axis in diabetic retinopathy[J]. *Life Sci*, 2020,256:117888. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117888.
- [28] Liu XQ, Duan LS, Chen YQ, et al. lncRNA MALAT1 accelerates wound healing of diabetic mice transfused with modified autologous blood via the HIF-1 α signaling pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 504-515. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.05.020.
- [29] Hu MD, Wu YX, Yang C, et al. Novel long noncoding RNA lnc-URIDS delays diabetic wound healing by targeting Plod1[J]. *Diabetes*, 2020,69(10):2144-2156. DOI: 10.2337/db20-0147.
- [30] Zhou LY, Ren M, Zeng TT, et al. TET2-interacting long noncoding RNA promotes active DNA demethylation of the MMP-9 promoter in diabetic wound healing[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(11):813. DOI: 10.1038/s41419-019-2047-6.
- [31] Yuan LQ, Sun Y, Xu ML, et al. miR-203 acts as an inhibitor for epithelial-mesenchymal transition process in diabetic foot ulcers via targeting interleukin-8[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2019, 26(5): 239-249. DOI: 10.1159/000503087.
- [32] Moura J, Sørensen A, Leal EC, et al. microRNA-155 inhibition restores fibroblast growth factor 7 expression in diabetic skin and decreases wound inflammation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5836.DOI:10.1038/s41598-019-42309-4.
- [33] Li B, Luan S, Chen J, et al. The MSC-derived exosomal lncRNA H19 promotes wound healing in diabetic foot ulcers by upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 814-826. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.034.
- [34] Zeng TT, Wang XY, Wang W, et al. Endothelial cell-derived small extracellular vesicles suppress cutaneous wound healing through regulating fibroblasts autophagy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(9): CS20190008. DOI: 10.1042/CS20190008.
- [35] Lin CJ, Lan YM, Ou MQ, et al. Expression of miR-217 and HIF-1 α /VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11): 1307-1317. DOI: 10.1007/s40618-019-01053-2.

- [36] Dangwal S, Stratmann B, Bang C, et al. Impairment of wound healing in patients with type 2 diabetes mellitus influences circulating microRNA patterns via inflammatory cytokines[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1480-1488. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305048.
- [37] Xu YX, Pu SD, Li X, et al. Exosomal ncRNAs: novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106135. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106135.
- [38] Cai HA, Huang L, Zheng LJ, et al. Ginsenoside (Rg-1) promoted the wound closure of diabetic foot ulcer through iNOS elevation via miR-23a/IRF-1 axis[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116525. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.081.
- [39] Sawaya AP, Jozic I, Stone RC, et al. Mevastatin promotes healing by targeting caveolin-1 to restore EGFR signaling [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(23): e129320. DOI: 10.1172/jci.insight.129320.
- [40] Xiao X, Xu MQ, Yu HL, et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles mitigate oxidative stress-induced senescence in endothelial cells via regulation of miR-146a/Src[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 354. DOI: 10.1038/s41392-021-00765-3.
- [41] Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. Role of miRNAs in diabetic neuropathy: mechanisms and possible interventions[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1836-1849. DOI: 10.1007/s12035-021-02662-w.

(收稿日期:2022-11-01)

· 科技快讯 ·

聚集蛋白-基质金属蛋白酶 12 轴在皮肤创面愈合中提供了一个机械力感应的微环境

引用格式: Chakraborty S, Sampath D, Yu Lin MO, et al. Agrin-Matrix Metalloproteinase-12 axis confers a mechanically competent microenvironment in skin wound healing[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6349. DOI: 10.1038/s41467-021-26717-7.

创面愈合的实现涉及集体性的表皮细胞增殖和迁移,创面愈合的组织微环境中的分子因素的作用仍不明确。研究人员观察到蛋白聚糖聚集蛋白(Agrin),在早期创面微环境中富集,是创面发生有效愈合不可或缺的因素。Agrin 在对抗基质刚度的过程中,通过增强 KC 的刚度、牵引应力和流体速度场来增强 KC 的机械感知, Agrin 一旦感知到损伤引起的几何应力的变化,即会通过增强肌球蛋白全面检查细胞骨架结构。此外,研究人员还观察到基质金属蛋白酶 12(MMP-12)是 Agrin 机械感知的下游效应物。该研究进一步揭示了重组 Agrin 片段作为生物添加材料的巨大潜力,该材料融合了最佳的机械生物学和促血管生成效能,通过调控 MMP-12 加速创面愈合。该研究提出 Agrin-MMP-12 通路整合了广泛的机械刺激,促成了高效的创面愈合环境。

胡文刚,编译自《Nat Commun》,2021,12(1):6349;贺伟峰,审校

· 《Burns & Trauma》好文推荐 ·

两栖动物来源的肽同源二聚体 OA-GL17d 通过微小 RNA-663a/转化生长因子- β_1 /Smad 轴促进皮肤创面再生

引用格式: Zhang Y, Wang Y, Zeng L, et al. Amphibian-derived peptide homodimer OA-GL17d promotes skin wound regeneration through the miR-663a/TGF- β_1 /Smad axis[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10:tkac032[2023-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35832307/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac032.

两栖动物来源的多肽以及微小 RNA(miR)在促进慢性创面的愈合方面具有很大的研发潜能,发现新的多肽药物以及其相关 miR,并开发相应的 miR 靶向药物对于促进创面愈合具有重要的价值。昆明医科大学基础医学院杨新旺教授团队近期于《Burns & Trauma》发文《Amphibian-derived peptide homodimer OA-GL17d promotes skin wound regeneration through the miR-663a/TGF- β_1 /Smad axis》,该研究采用凝胶过滤层析及反相高效液相色谱法从青蛙皮肤分泌物中分离出来一种新的多肽(命名为 OA-GL17d),通过 Edman 降解、质谱法和与互补 DNA 克隆相结合的方法对其氨基酸序列进行了测定,通过钙黄绿素乙酰氧基甲酯/碘化丙啶对人永生表皮细胞 HaCaT 的双重染色实验、小鼠血细胞的溶血活性实验和小鼠对急性毒性反应实验评估了该多肽的毒性,采用淋巴细胞增殖检测实验、细胞划痕试验、与 HaCaT 细胞进行 Transwell 共培养实验、小鼠全层皮肤损伤及烫伤模型等实验观察了 OA-GL17d 的促愈合效果并采用 miR 转录组测序分析、ELISA、实时荧光定量 RT-PCR 分析和蛋白质印迹法等方法探讨了其分子机制。研究显示 OA-GL17d 在肽单体的第 16 个半胱氨酸残基和序列“GLFKWHPRCGEEQSMWT”之间含有二硫键,OA-GL17d 无溶血活性或急性毒性,能有效促进 KC 增殖和迁移,强烈刺激小鼠背侧全层皮肤损伤创面和烫伤创面的修复,在机制上,OA-GL17d 降低了 miR-663a 的水平,增加了 TGF- β_1 的水平,并激活了 TGF- β_1 /Smad 信号通路,从而加速了皮肤创面的再上皮化和肉芽组织形成。该研究提示 OA-GL17d 是一种用于皮肤创面修复的新型多肽候选药物,并表明 miR-663a 可能是一种促进皮肤修复的有效靶点,为临床促进创面愈合提供了一种潜在的方法。

胡文刚,编译自《Burns Trauma》,2022,10:tkac032;贺伟峰,审校