

· 综述 ·

竞争性内源 RNA 及其调控网络在皮肤病理性瘢痕中的作用研究进展

李敏¹ 刘德伍² 雷弯³¹南昌大学第一附属医院妇产科 330006; ²南昌大学第一附属医院烧伤科 330006;³南昌大学第一附属医院科技处 330006

通信作者:李敏, Email: ericalimin@163.com



【摘要】 皮肤病理性瘢痕是一组以成纤维细胞异常增殖、细胞外基质过度沉积为组织学特点的皮肤纤维增生性疾病,发生发展机制不清是制约其诊疗的重要原因。近年来研究证实,微小 RNA 在病理性瘢痕的调控机制中发挥着重要作用。竞争性内源 RNA(ceRNA)由于拥有微小 RNA 应答元件,可通过海绵吸附作用竞争性结合微小 RNA,实现 RNA 间的相互调节,从而调控靶基因的表达,参与疾病的发展过程。本文从 ceRNA 假说入手,对 ceRNA 在皮肤病理性瘢痕发生发展机制中的生物学功能及临床意义进行系统综述,探讨 ceRNA 及 RNA-微小 RNA-RNA 调节网络在皮肤病理性瘢痕中的作用。ceRNA 治疗可能成为未来 RNA 治疗皮肤瘢痕性疾病的新模式。

【关键词】 核糖核酸酶类; 瘢痕; 竞争性内源核糖核酸

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.09.011

Advances in the research of effects of competing endogenous RNAs and their regulatory networks in pathological scars of skin

Li Min¹, Liu Dewu², Lei Wan³¹Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;²Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ³Department of Science and Technology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Li Min, Email: ericalimin@163.com

【Abstract】 The skin pathologic scar is a skin fibrous proliferative disease characterized by abnormal proliferation of fibroblasts and overdeposition of extracellular matrix. Unclearity of genesis and development mechanism is the main reason that restricts its diagnosis and treatment. In recent years, it has been found that microRNAs play important roles in the regulation mechanism of pathological scars. The competing endogenous RNAs (ceRNAs) have microRNA response elements which can be competitively combined with microRNAs through sponge adsorption. Through the mutual regulation of RNAs, ceRNAs regulate the expression of target gene and participate in the development of disease. Based on the ceRNA hypothesis, this paper systematically reviews the biological functions and clinical significance of ceRNAs in pathological scars of skin, and discusses the role of ceRNAs and "RNA-microRNA-RNA" regulation net-

work in pathologic scars. The ceRNA therapy may become a new model therapy for skin scars in the future.

【Key words】 Ribonucleases; Cicatrix; Competing endogenous ribonucleic acid

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.09.011

皮肤病理性瘢痕是皮肤创伤修复和愈合过程中的产物,是以 Fb 异常增殖、ECM 过度沉积为组织学特点的皮肤纤维增生性疾病。其不仅影响美观,还可造成器官功能障碍,影响患者的生活质量。皮肤瘢痕的形成与多因素相关,但其确切的发病机制尚不清楚,且治疗效果不理想,阐明其发病机制并探讨有效的治疗方法成为目前的研究热点。

近年来越来越多的研究表明,微小 RNA 的表达失调与皮肤瘢痕的发生、发展密切相关。其可通过调控 TGF- β /Smads 信号通路、上皮间质转化以及 ECM 的合成与降解、Fb 增殖与分化等多种机制调控皮肤瘢痕的发生。但微小 RNA 与上述经典信号通路存在大量的交叉信号分子,其作用靶点、具体作用机制仍有待于进一步研究。Salmena 等^[1]于 2011 年提出了“竞争性内源 RNA(ceRNA)假说”,指出 RNA 之间可以通过竞争结合共同的微小 RNA 反应元件影响游离微小 RNA 的表达水平,实现相互调节,并共同构成庞大的“RNA-微小 RNA-RNA”调节网络,在人类疾病的发生中发挥重要作用。

ceRNA 的发现赋予 mRNA 和非编码 RNA 新的、更广泛的生物学功能^[2],对 ceRNA 调控网络(ceRNET)的研究有助于我们更深入地理解基因网络的调控机制,同时也为基因靶向治疗提供了可能的分子生物学基础。本文从 ceRNA 假说入手,就 ceRNA 及 ceRNET 在皮肤病理性瘢痕中的作用作一综述。

1 ceRNA 及 ceRNET 概述

ceRNA,又称微小 RNA“海绵”,是能够与其他 RNA 分子竞争性结合微小 RNA 的 RNA 转录产物,包括 mRNA、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA、假基因(pseudogene)转录产物等^[3]。各类 RNA 之间通过 RNA-RNA 的相互“交流”,在立体空间中形成复杂而庞大的 ceRNET,并在生物学和病理生理过程中发挥作用。

ceRNET 的主体为微小 RNA,有研究指出微小 RNA 可通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区结合,抑制靶基因的表达,影响蛋白的合成^[1]。每个 mRNA 有不同的微小 RNA 应答元件(MRE),可与多个微小 RNA 结合;同时每个微小 RNA 都

有大量潜在的靶 RNA 分子,通过与各自的 MRE 结合调控多个靶基因的表达,并通过对 mRNA 的降解或翻译抑制,进一步调控多种生物学行为。

ceRNA 可通过多种途径参与疾病的发生和发展过程。如 CCR4-NOT 转录物复合体亚基 6 样基因和囊泡相关膜蛋白相关蛋白 A (vesicle-associated membrane protein-associated protein A, VAPA) 基因的 mRNA 含有相同的 MRE,可与第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (PTEN) 的 mRNA 竞争结合相同的微小 RNA,拮抗磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 信号通路^[4],从而达到抑制肿瘤的效应。H19 可以通过调节微小 RNA675 抑制 Runt 相关转录因子 1 的表达,从而促进胃癌细胞的增殖^[5]。linc-MD1 可通过竞争性地与微小 RNA133 结合,抑制主导控制样蛋白 1、肌细胞增强因子 2C 的表达,影响肌细胞的分化^[6]。Wang 等^[7]在人胚胎干细胞的研究中提示 linc-RoR 与核心转录因子具有相同的 MRE,如包含 POU 结构域的干细胞多能性调节基因 4、包含 HMG 盒的胚胎干细胞关键蛋白 2 和维持胚胎干细胞自我更新和多能性的重要转录因子——Nanog 基因等。linc-RoR 可通过调节微小 RNA145 抑制这些核心转录因子的表达,共同维持胚胎干细胞的自我更新和多能性。这些研究表明 ceRNA 能够通过竞争同种微小 RNA 调控多种生物学行为。

2 ceRNA 与皮肤病理性瘢痕

2.1 mRNA 作为 ceRNA 在皮肤病理性瘢痕中的作用

到目前为止,已被证实的人类蛋白质编码基因大多数都含有 MRE^[8],许多 mRNA 都被证实为 ceRNA,其 3' 非翻译区可与微小 RNA 互补结合从而抑制 mRNA 的功能,含有相同微小 RNA 结合位点的不同 mRNA 相互之间可以发挥 ceRNA 的作用,从而参与基因的表达调控。

近年来,在 PTEN 基因表达调控的众多机制中,基于 ceRNA 的转录后调控机制研究甚为广泛。Tay 等^[9]对人前列腺癌细胞中 PTEN 的基因分析结果提示其可与微小 RNA17-5p、微小 RNA19a、微小 RNA20b、微小 RNA26a 等十余种微小 RNA 靶向结合。在评估这些微小 RNA 的表达水平对 PTEN ceRNA 的影响时证实,锌指蛋白 460、VAPA 和丝氨酸整合因子 1 的表达与 PTEN 和这些微小 RNA 的竞争结合调控密切相关,锌指蛋白 460、VAPA、丝氨酸整合因子 1 的减少可导致 PTEN 蛋白水平显著降低。该研究通过构建的嵌合荧光素酶标记的 PTEN 3' 非翻译区片段,进一步验证了这些 mRNA 有共同的 MRE,可通过 3' 非翻译区与微小 RNA 竞争性结合反向调节基因的表达。Shen 等^[10]的研究提示微小 RNA21 可与 PTEN 的 3' 非翻译区靶向结合,通过 PTEN/PI3K/蛋白激酶 B 信号通路调控人端粒酶逆转录酶 (hTERT) 的表达,并认为微小 RNA21/PTEN/蛋白激酶 B 信号通路参与了纤维化进程的调节。

关于增生性瘢痕的研究证实微小 RNA143-3p 可与结缔组织生长因子 (CTGF) 的 3' 非翻译区结合,通过抑制蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白磷酸化,靶向抑制 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 等 ECM 相关蛋白表达,从而抑制增生性瘢痕的发生发展^[11]。另外有研究证实微小 RNA27b 可与 TGF- β 受体 1 和 Smad 2 的 3'

非翻译区结合,抑制 I 型胶原蛋白 α 1、III 型胶原蛋白 α 1、IV 型胶原蛋白 α 1 和 α -SMA 的表达,从而发挥抗纤维化的效应^[12]。这些研究结果进一步证实除了蛋白编码功能外,mRNA 作为 ceRNA 成员,可能在瘢痕性疾病的发生发展中起到重要作用。

2.2 lncRNA 作为 ceRNA 在皮肤病理性瘢痕中的作用

lncRNA 是一类不具备蛋白质编码功能的转录产物,其广泛参与核转运、选择性剪接及表观遗传学等各种生理过程。有研究报道 lncRNA 的表达异常与皮肤瘢痕的发生、发展密切相关,但其具体的调控机制尚不清楚。由于 lncRNA 可作为 ceRNA 参与疾病的调控,因此发挥 ceRNA 海绵效应吸附微小 RNA 调控靶基因的表达,可能是 lncRNA 在瘢痕调控中的重要形式。

Tu 等^[13]的生物学分析结果提示在体外培养的人增生性瘢痕的 Fb 中 NR_125715 作为 ceRNA,可与微小 RNA1413p、微小 RNA200a-3p 和微小 RNA29 相结合调节包括 TGF- β_2 在内的微小 RNA 靶标的表达。NR_046402 则与微小 RNA133a-3p 和微小 RNA4469 结合调节 DNA 聚合酶 δ 催化亚基基因 1 的表达。Zhu 等^[14]关于人瘢痕疙瘩的研究证实,被 TGF- β 活化的 lncRNA (lncRNA-ATB) 可竞争性抑制微小 RNA200c 结合抑制瘢痕疙瘩 Fb 中锌指蛋白 217 的表达,从而影响 TGF- β_2 的自分泌。还提示 lncRNA-ATB/微小 RNA200c/锌指蛋白 217/TGF- β_2 信号通路参与调节瘢痕疙瘩的形成与发展,认为其可能成为瘢痕疙瘩治疗中的新的靶点。除此之外,Nong 等^[15]在人瘢痕疙瘩及增生性瘢痕 Fb 中证实过表达 lncRNA COL1A2-AS1 可以增加 Smad7 及其靶基因 I 型胶原蛋白 α 1 和 α -SMA 的表达,增加微小 RNA21 的表达可显著抑制 lncRNA COL1A2-AS1 对 Smad7、COL1A1 和 α -SMA 的调控作用。另外他们的研究还证实 lncRNA COL1A2-AS1 含有微小 RNA21 的 1 个保守结合位点,lncRNA COL1A2-AS1 可作为 ceRNA “海绵”吸附微小 RNA21,通过抑制微小 RNA21 诱导的 Smad7 表达,从而发挥抗纤维化效应。其研究显示 COL1A2-AS1/微小 RNA21/Smad 通路在抑制增生性瘢痕形成过程中起着重要作用,提示这一新途径可能是增生性瘢痕治疗的新靶点。这些研究进一步证实 lncRNA 竞争性结合位点是参与瘢痕相关基因转录调控的一种重要方式。

2.3 环状 RNA 作为 ceRNA 在皮肤病理性瘢痕中的作用

环状 RNA 最初被认为是 RNA 的异常拼接产物而不被关注,近年大量研究表明环状 RNA 富含微小 RNA 的结合位点,可以发挥 ceRNA 作用,作为微小 RNA “海绵”来解除对微小 RNA 靶基因的抑制效应,从而调控其他相关 RNA 的表达水平,参与疾病的发生发展^[16-17]。然而与 mRNA、微小 RNA 及 lncRNA 相比,关于环状 RNA 的研究仍相当有限,且也多集中在肿瘤性疾病方面,有关瘢痕的研究鲜有报道。

Tang 等^[18]在心肌纤维化的研究中证实环状 RNA_000203 含有微小 RNA26b-5p 的 2 个结合位点,可阻断微小 RNA26b-5p 与 I 型胶原蛋白 a2 及 CTGF 的 3' 非翻译区结合。转染微小 RNA26b-5p 可以在转录后水平抑制 I 型胶原蛋白 a2 及 CTGF 的表达,从而抑制 III 型胶原蛋白 a1 和 α -SMA 在心肌 Fb 中的表达,而过表达环状 RNA_000203 则

可弱化微小 RNA26b-5p 的这种抗纤维化效应。该研究显示环状 RNA_000203 可通过与微小 RNA26b-5p 竞争性结合,增加 I 型胶原蛋白 a2、III 型胶原蛋白 a1 和 α -SMA 的表达,促进心肌纤维化的形成。Chen 等^[19]关于人肝纤维化的研究提示 has_circ_0071410 有微小 RNA9-5p 的多个结合位点,可竞争性结合微小 RNA9-5p,影响其靶基因多药耐药相关蛋白的表达。当沉默 has_circ_0071410 时微小 RNA9-5p 的表达增加, α -SMA 的表达明显下降。该研究显示降低 has_circ_0071410 的表达可通过调节微小 RNA9-5p 显著抑制肝星状细胞的激活与增殖,限制肝纤维化进程。这些研究提示环状 RNA 可作为 ceRNA 在纤维化疾病中发挥重要的调控作用。目前已知功能的环状 RNA 仍较少,环状 RNA 作为 ceRNA 对瘢痕的发生发展产生的调控作用还需更多更深入的研究。

2.4 假基因作为 ceRNA 在皮肤病理性瘢痕中的作用

假基因是一类与其功能基因序列相似,但不具有蛋白质翻译功能的基因。有证据表明,一些假基因发挥着类似 lncRNA 的功能调控基因的表达,并被认为是 lncRNA 的一个子类。现有的研究显示假基因在各种肿瘤的发病中起着重要的作用。

Poliseno 等^[20]2010 年的研究显示 PTEN 假基因 1 (PTENP1) 与 PTEN 具有高度的同源性,是一个能转录的加工型假基因。PTENP1 的 3' 非翻译区可竞争性结合微小 RNA,并阻挡微小 RNA 结合 PTEN 的 3' 非翻译区,从而确保 PTEN 的正常表达。PTENP1 在多种癌细胞中已被证明是一种肿瘤抑制因子。有研究提示 PTENP1 可充当微小 RNA21 的 ceRNA,保护 PTEN 转录物免于被微小 RNA21 抑制,调节 PTEN 的表达,并通过蛋白激酶 B 途径触发 S-G2/M 细胞周期停滞,从而抑制细胞增殖和集落形成^[21]。Yu 等^[22]证实,在透明细胞癌细胞的临床样本中存在微小 RNA21 的过度表达,并证实 PTENP1 和 PTEN 作为微小 RNA21 的直接靶标可竞争性地与微小 RNA21 结合,而 PTENP1 过表达可以减少细胞增殖、入侵、肿瘤生长和转移。现有研究表明,在病理性瘢痕中微小 RNA21 的高表达、PTEN 的低表达或缺失,可促进 Fb 的增殖。微小 RNA21 可能与 PTEN 3' 非翻译区结合,通过 PTEN/PI3K/蛋白激酶 B 信号通路调控 TGF- β /hTERT 蛋白的表达,参与瘢痕疙瘩等的形成过程^[23-24]。由于 PTENP1 可作为 ceRNA 吸附微小 RNA21,从而调节 PTEN 的表达,笔者推测 PTENP1 可在病理性瘢痕形成过程中发挥抑制作用。虽然假基因作为 ceRNA 对疾病的发生有着重要的作用,但是目前关于假基因与病理性瘢痕的相关研究却很少,需进一步研究以期更好了解其在瘢痕中的调控作用。

3 小结与展望

ceRNA 假说的提出,为疾病发生发展机制的研究提供了大量的分子基础,随着一系列 RNA 分子被逐一发现,RNA-微小 RNA-RNA 在转录及转录后水平的分子调控网络分析使得各种 RNA 的功能得到了极大地丰富,也为寻找合适的疾病诊疗和预后判断的生物学标志提供了有力的理论支持。

皮肤病理性瘢痕的发生发展是多基因参与的病理过程,有着复杂的调控网络。目前已有研究证实了 ceRNA 在病理

性瘢痕的发生发展中的重要作用,各种类型的 RNA 分子只要有共同的 MRE,就可能通过竞争性结合并抑制微小 RNA 而相互调控,从而影响纤维化进程。ceRNA 治疗可能成为未来 RNA 治疗皮肤瘢痕性疾病的新模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [2] Yuan Y, Ren XY, Xie Z, et al. A quantitative understanding of microRNA-mediated competing endogenous RNA regulation [J]. *Quantitative Biology*, 2016, 4(1):47-57. DOI:10.1007/s40484-016-0062-5.
- [3] Yang C, Wu D, Gao L, et al. Competing endogenous RNA networks in human cancer: hypothesis, validation, and perspectives [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):13479-13490. DOI:10.18632/oncotarget.7266.
- [4] Phelps M, Coss C, Wang H, et al. Registered report: coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs [J]. *Elife*, 2016, 5:e12470. DOI:10.7554/eLife.12470.
- [5] Liu G, Xiang T, Wu QF, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 enhances proliferation and invasion via RUNX1 in gastric cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2016, 23(3):99-107. DOI:10.3727/096504015X14496932933575.
- [6] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Cell*, 2011, 147(2):358-369. DOI:10.1016/j.cell.2011.09.028.
- [7] Wang Y, Xu Z, Jiang J, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal [J]. *Dev Cell*, 2013, 25(1):69-80. DOI:10.1016/j.devcel.2013.03.002.
- [8] Carroll AP, Goodall GJ, Liu B. Understanding principles of miRNA target recognition and function through integrated biological and bioinformatics approaches [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2014, 5(3):361-379. DOI:10.1002/wrna.1217.
- [9] Tay Y, Kats L, Salmena L, et al. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs [J]. *Cell*, 2011, 147(2):344-357. DOI:10.1016/j.cell.2011.09.029.
- [10] Shen W, Chen G, Dong R, et al. MicroRNA-21/PTEN/Akt axis in the fibrogenesis of biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(12):1738-1741. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.009.
- [11] 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.
- [12] Zeng X, Huang C, Senavirathna L, et al. miR-27b inhibits fibroblast activation via targeting TGF β signaling pathway [J]. *BMC Cell Biol*, 2017, 18(1):9. DOI:10.1186/s12860-016-0123-7.
- [13] Tu L, Huang Q, Fu S, et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs in hypertrophic scar fibroblasts in vitro: a microarray study [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):1917-1930. DOI:10.3892/ijmm.2018.3430.
- [14] Zhu HY, Bai WD, Li C, et al. Knockdown of lincRNA-ATB suppresses autocrine secretion of TGF- β 2 by targeting ZNF217 via miR-200c in keloid fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24728.

- DOI:10.1038/srep24728.
- [15] Nong Q, Li S, Wu Y, et al. LncRNA COL1A2-AS1 inhibits the scar fibroblasts proliferation via regulating miR-21/Smad7 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):319-324. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.11.027.
- [16] Greene J, Baird AM, Brady L, et al. Circular RNAs: biogenesis, function and role in human diseases[J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4:38. DOI:10.3389/fmolb.2017.00038.
- [17] Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, et al. Oncogenic role of fusion-circrnas derived from cancer-associated chromosomal translocations[J]. *Cell*, 2016, 166(4):1055-1056. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.035.
- [18] Tang CM, Zhang M, Huang L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40342. DOI:10.1038/srep40342.
- [19] Chen Y, Yuan B, Wu Z, et al. Microarray profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of hsa_circ_0071410 in the activated human hepatic stellate cell induced by irradiation[J]. *Gene*, 2017, 629:35-42. DOI:10.1016/j.gene.2017.07.078.
- [20] Polisen L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(7301):1033-1038. DOI:10.1038/nature09144.
- [21] Gao L, Ren W, Zhang L, et al. PTENp1, a natural sponge of miR-21, mediates PTEN expression to inhibit the proliferation of oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(4):1322-1334. DOI:10.1002/mc.22594.
- [22] Yu G, Yao W, Gumireddy K, et al. Pseudogene PTENP1 functions as a competing endogenous RNA to suppress clear-cell renal cell carcinoma progression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12):3086-3097. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0245.
- [23] Zhu HY, Li C, Bai WD, et al. MicroRNA-21 regulates hTERT via PTEN in hypertrophic scar fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97114. DOI:10.1371/journal.pone.0097114.
- [24] Liu Y, Wang X, Yang D, et al. MicroRNA-21 affects proliferation and apoptosis by regulating expression of PTEN in human keloid fibroblasts[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134(4):e561-573. DOI:10.1097/PRS.0000000000000577.

(收稿日期:2018-06-25)

本文引用格式

李敏,刘德伍,雷弯.竞争性内源 RNA 及其调控网络在皮肤病理性瘢痕中的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(9):701-704. DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2019.09.011.

Li M, Liu DW, Lei W. Advances in the research of effects of competing endogenous RNAs and their regulatory networks in pathological scars of skin[J]. *Chin J Burns*, 2019, 35(9):701-704. DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2019.09.011.

· 科技快讯 ·**白细胞介素 4/白细胞介素 13 诱导的真皮成纤维细胞骨膜蛋白通过 RhoA/ROCK 通路****促进转化生长因子 β_1 分泌参与病理性瘢痕形成**

皮肤损伤后可导致瘢痕疙瘩或增生性瘢痕形成,其特征表现为真皮中 ECM 大量沉积。骨膜蛋白是一种 ECM 蛋白,在皮肤发育和维持 ECM 平衡中起着重要作用,并参与硬皮病、创面愈合和异常瘢痕形成等过程。然而,骨膜蛋白参与瘢痕形成的分子机制尚未完全清楚。该研究模拟瘢痕生成中 Th2 型免疫应答的病理过程,应用 IL-4 和 IL-13 处理人真皮 Fb,结果显示骨膜蛋白的 mRNA 和蛋白水平均显著增高。研究显示,增加的骨膜蛋白通过 RhoA/ROCK 信号通路促进 Fb 分泌 TGF- β_1 ,并进一步以正反馈促进骨膜蛋白表达。因此,骨膜蛋白上调诱导 TGF- β_1 分泌,两者可能协同促进 ECM 蛋白和 α 平滑肌肌动蛋白的表达,降低基质金属蛋白酶 1 和 Smad7 的表达,共同发挥促进瘢痕生成的生物学作用。研究揭示了 IL-4/IL-13/骨膜蛋白/RhoA/ROCK/TGF- β_1 的新分子环路,为瘢痕药物开发提供了潜在的分子靶点。

朱华宇,编译自《*J Plast Surg Hand Surg*》,2019, DOI: 10.1080/2000656X.2019.1612752;胡大海,审校

普鲁兰/明胶多孔皮肤替代品促进皮肤再生

与目前临床早期切除和自体植皮术修复巨大创面的方法相比,组织工程真皮替代物的应用能明显促进伤口愈合和提供更加充分再生治疗途径。然而,再生能力不足、再生/降解能力受损以及目前商品化组织工程真皮的高成本阻碍了其应用,因此开发一种高效、经济的组织工程真皮替代物仍然是一个很大挑战。作者根据他们之前报道的普鲁兰/明胶支架材料的相关数据,研发出了新一代化学及结构改性的多孔普鲁兰/明胶支架材料(PG2)作为真皮替代品。该研究通过体外加入人真皮 Fb 来评估 PG2 生物相容性,与对照组 Integra[®] 真皮再生模板相比,PG2 显示出更加优越的生物相容性(细胞存活率、迁移和增殖)。将 PG2 应用于小鼠全层皮肤切除创面,与对照组比较,术后 20 d PG2 支架降解速度加快,肉芽组织、胶原沉积、细胞形成等增多。降解速度的增快可能是由于炎性巨噬细胞从伤口聚集到了支架上,致使肉芽组织成熟较早,肌 Fb 减少。总体而言,该研究表明 PG2 作为一种可应用的真皮替代品具有良好的真皮再生特点,可减少瘢痕形成。

杨云舒,编译自《*J Tissue Eng Regen Med*》,2019, DOI: 10.1002/term.2946;胡大海,审校