

# miR 在压力性损伤研究进展中的作用

李晔辉 柏志玉 曾平

(广西中医药大学 广西南宁 530000)

**摘要:** 压力性损伤是可以预防但非常普遍的慢性伤口, 具有显著的患者发病率以及需要高昂的医疗费用。像其他慢性伤口一样, 压力性损伤的特征是由于免疫过程失调而导致的伤口愈合受损。近年来, 研究发现 miR 与压力性损伤的发病机制显著相关。miR 相关的关键生化途径能够介导免疫过程, 导致伤口愈合受损, 在 PI 发生、发展过程中发挥关键作用。本综述介绍了目前关于 miR 对压力性损伤病理生理调控的文献。

**关键词:** 压力性损伤; miR; 慢性伤口

压力性损伤 (pressure injury, PI) 是位于骨突出处的皮肤或下层组织的局部损伤, 是全球性健康问题, 发生 PI 会加重病人的原发病, 也会增加医疗资源消耗<sup>[1]</sup>。近年来, 研究发现 miR 作为蛋白编码基因的调节因子, 在细胞增殖、凋亡、细胞外基质调节和免疫应答中扮演重要角色, 参与了多种疾病的病理生理过程<sup>[2]</sup>。随着对 miR 的深入研究, 学者发现其在慢性伤口的发生发展中同样重要。慢性伤口发展过程中的许多病理生理途径都受到 miR 的调节, 并且 miR 已被作为糖尿病伤口的治疗靶点进行了研究, 但其尚未作为 PI 的治疗靶点进行研究<sup>[3]</sup>。下面从 miR 与 PI 相关的研究进展进行综述, 为临床治疗提供依据。

## 1 PI 炎症反应中 miR 异常表达

伤口正常愈合要遵循炎症、增殖和重塑三阶段免疫反应。PI 处于以愈合受损为特征的炎症期<sup>[4]</sup>。在 PI 中, 伤口床内持续的炎症导致免疫反应异常和愈合延迟。最近在 PI 研究中 miR-21 被发现能够调控炎症反应。

MiR-21 是一种抗炎 miR, 在伤口愈合过程中具有免疫调节活性。它已被证明, 在伤口炎症、创伤发生以及修复过程中表达上调。当 miR-21 被抑制时, 再上皮化过程会被延迟, 受损的伤口收缩也会被抑制<sup>[5]</sup>。俄亥俄州立大学韦克斯纳医学中心研究 miR-21 在创伤发生后炎症消退过程中的作用时, 发现从血液中通过密度梯度离心法分离人外周血单核细胞, 再诱导分化为巨噬细胞, 加入脂多糖处理 6 h 后, 吞噬凋亡细胞的巨噬细胞中 miR-21 的表达明显升高<sup>[6]</sup>。Song 等人在暴露于脂多糖的角质形成细胞 PI 模型中也发现了类似的炎症感染损伤模型<sup>[7]</sup>。磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 是一种双蛋白-脂质磷酸酶, 能够磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 产生的第二信使, 并阻断蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 的下游活化<sup>[8]</sup>。miR-21 通过沉默 PTEN, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 产生, 抑制脂多糖诱导的炎症反应<sup>[9]</sup>。

## 2 miR 对 PI 缺氧的反应

缺氧是 PI 发生发展的必需条件。miR-449a 通过缺氧体外模型被证明与 PI 有关<sup>[10]</sup>。Yu 等人评估了缺氧对角质形成细胞内 miR-449a 水平的影响, 发现缺氧导致细胞凋亡、p53 基因表达以及 miR-449a 水平升高。用环 RNA 下调 miR-449a 能够降低 p53 表达和角质形成细胞凋亡<sup>[11]</sup>。进一步发现通过下调 miR-449a 能够增加 PI3K/AKT 活性, 这可能有助于通过改善细

胞活力来防止缺氧损伤<sup>[12]</sup>。降低 miR-449a 也增加了核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 表达水平。NF- $\kappa$ B 具有促炎活性, 对 PI 持续促炎免疫反应有影响, 并且在 PI 发病机制和预防中可能具有复杂的作用<sup>[13]</sup>。缺氧能够激活 NF- $\kappa$ B 途径, 这个途径可以增强抗菌因子的产生、刺激吞噬作用和适应性免疫。在小鼠 PI 模型的发展过程中, 已经观察到 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的升高, 它们被认为有助于在维持慢性伤口中持续的促炎免疫反应<sup>[13]</sup>。相反, 缺氧诱导的 NF- $\kappa$ B 激活可减少细胞凋亡并提高细胞存活率<sup>[14]</sup>。在 PI 过程中, miR-449a 对 NF- $\kappa$ B 活性的相互作用以及它们在调节细胞凋亡和免疫反应所扮演的角色, 仍需进一步评估。

## 3 miR 对 PI 氧化应激的调节作用

氧化应激在促进 PI 和抑制创面愈合中起关键作用<sup>[14]</sup>。miR-126 是一种血管生成 miR, 调节多个基因和信号通路, 其过表达能够减少血管内皮细胞凋亡及抑制氧化应激<sup>[15]</sup>。当 PI 模型中的氧化应激水平升高时, 角质形成细胞中的 miR-126 水平下调<sup>[16]</sup>。此外, 在正常伤口愈合中, miR-126 可增加 Erk2 和 PI3K/AKT 活性, 从而改善角质形成细胞的活力和迁移, 促进伤口闭合<sup>[17]</sup>。由此可见, miR-126 的变化可以调节 PI 的氧化应激反应。

## 4 miR-491-5p 在 PI 中对细胞外基质的重塑作用

PI 持续的缺血再灌注循环使伤口维持在促炎免疫状态, 促炎巨噬细胞水平升高。这些促炎巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase system, MMPs) 9, 这会导致持续的细胞外基质分解<sup>[18]</sup>。在慢性伤口模型中, 持续的细胞外基质分解会损害伤口闭合<sup>[4]</sup>。MMPs-9 用于角质形成细胞迁移, 但是过量的 MMPs-9 是有害的, 会破坏细胞外基质并阻止伤口愈合<sup>[19]</sup>。

MiR-491 对 MMPs 活性因组织类型不同, 影响有所差异。miR-491-5p 对 MMPs-9 的抑制与增加动脉粥样硬化性脑梗死的发生率有关<sup>[20]</sup>。在胎盘组织内, miR-491-5p 抑制 MMPs9 活性, 导致滋养层侵袭降低<sup>[21]</sup>。MMPs 不仅通过细胞外基质的降解, 还可以通过增加 TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子的释放抑制慢性伤口愈合, 因此 miR-491-5p 降低 PI 风险可能涉及降低炎症信号传导和减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 分解以及调节 MMPs9 活性等方面<sup>[22]</sup>。

## 5 靶向 miR 以促进 PI 愈合

PI 内 miR 表达尚未在临床模型中得到广泛研究, 但其为改进 PI 的预防和治疗策略提供了潜在途径。miR 可以通过病毒载

体、脂质囊泡或纳米颗粒等直接递送到皮肤和软组织，以增强伤口愈合，这在其他伤口类型中已被大量证明<sup>[23]</sup>。研究报道，miR-126 可以通过脂质体偶联成功递送，减少 PI 模型中的氧化损伤，以改善缺血后的血管生成和伤口愈合<sup>[16]</sup>。

## 6 结论

PI 给患者带来了重大的生理和经济负担，但其发病机制尚未完全明确，这为我们的研究带来巨大困难。PI 患者 miR 变化，尤其是相关 miR 异常表达可能是导致 PI 发生发展的重要因素。从 miR 入手深入研究 PI 相关机制对 PI 的治疗和预防意义深远，也为本课题组后期以 PI 为中心进行更进一步的研究奠定了坚实的基础。

## 参考文献

- [1] Y. K. Al-Otaibi, N. Al-Nowaiser, A. Rahman. Reducing hospital-acquired pressure injuries[J]. *BMJ Open Qual*, 2019, 8(1): e000464.
- [2] 李文涛, 徐明鹏, 黎雨, 等. MiRNA 在增生性瘢痕和纤维化疾病中的作用研究进展 %J 内科[J]. 2022, 17(06): 645-649.
- [3] 崔泽方, 梁永林, 李钦, 等. miRNA 在 2 型糖尿病中的研究进展 %J 医学信息[J]. 2023, 36(09): 174-178.
- [4] S. M. Niemiec, A. E. Louiselle, K. W. Liechty, 等. Role of microRNAs in Pressure Ulcer Immune Response, Pathogenesis, and Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1)
- [5] 郝兆虎, 黄霄, 邵海琳. MicroRNA21 在伤口愈合中的作用及研究进展 %J 医疗装备[J]. 2020, 33(11): 195-198.
- [6] A. Das, K. Ganesh, S. Khanna, 等. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1120-9.
- [7] D. R. Yager, L. Y. Zhang, H. X. Liang, 等. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids[J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 107(5): 743-8.
- [8] 黄梓涵, 孔亮, 严艾文, 等. 楮实子水提物对二乙基亚硝胺诱发小鼠肝细胞癌的抑制作用及 PTEN/PI3K/Akt 信号通路的影响 %J 中国实验方剂学杂志[J]. 1-11.
- [9] 王晶, 宫瑜, 张茜, 等. miR-21/PTEN/Akt 信号通路水平与 Hp 感染结石性胆囊炎胆囊黏膜病变的关系 %J 中华医院感染学杂志[J]. 2023, (17): 2643-2646.
- [10] L. Yu, Q. Wang, N. Liu, 等. Circular RNA circ-Ttc3 protects HaCaT cells from hypoxic injury by downregulation of miR-449a[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(3): 505-514.
- [11] 张颖, 寇现娟, 陈宁. MiR-449, 潜在的癌症治疗药物 %J 生命的化学[J]. 2020, 40(05): 722-729.
- [12] X. Ji, J. Mao, S. Zhou. Rs739837 Polymorphism in

MiR-885-3p Binding Site Within 3'-Untranslated Region of Vitamin D Receptor is Associated with a Decreased Risk of Pressure Ulcers[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2129-2137.

[13] F. Yang, C. Shen. Sodium Danshensu Cream Promotes the Healing of Pressure Ulcers in Mice through the Nrf2/HO-1 and NF-κ B Pathways[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(12)

[14] 赵健衡, 王丽, 蒋燕, 等. 丙泊酚调节 SIRT1/HMGB1/NF-κ B 信号通路对缺血缺氧性脑损伤新生大鼠神经元损伤的影响 %J 中国优生与遗传杂志[J]. 2023, 31(04): 708-714.

[15] 成凯. miR-126 对脑血管生成的影响及其机制研究[D]. 海南医学院, 2022.

[16] P. Jin, T. Li, X. Li, 等. [Retracted] Suppression of oxidative stress in endothelial progenitor cells promotes angiogenesis and improves cardiac function following myocardial infarction in diabetic mice[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5): 690.

[17] L. Chang, J. Liang, X. Xia, 等. miRNA-126 enhances viability, colony formation, and migration of keratinocytes HaCaT cells by regulating PI3 K/AKT signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(2): 182-191.

[18] 宋美毅, 李贤. 基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1 在大鼠 III 期、IV 期压疮创面组织中的表达及意义 %J 护理研究[J]. 2020, 34(21): 3759-3763.

[19] M. Chang, T. T. Nguyen. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5): 1080-1093.

[20] Y. Liao, E. Zhu, W. Zhou. Ox-LDL Aggravates the Oxidative Stress and Inflammatory Responses of THP-1 Macrophages by Reducing the Inhibition Effect of miR-491-5p on MMP-9[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 697236.

[21] E. Liu, Y. Zhou, J. Li, 等. MicroRNA-491-5p inhibits trophoblast cell migration and invasion through targeting matrix metalloproteinase-9 in preeclampsia[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5033-5040.

[22] D. Rodríguez, C. J. Morrison, C. M. Overall. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1): 39-54.

[23] E. K. Herter, N. Xu Land é n. Non-Coding RNAs: New Players in Skin Wound Healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(3): 93-107.

基金项目: 广西中医药大学校级科研项目 (2020MS023)

作者简介: 李晔辉(1997-), 男, 硕士在读, 无职称, 研究方向: 股骨头坏死与缺血性疾病的中医防治研究;

通信作者: 柏志玉(1971-), 女, 学士, 副主任医师, 研究方向: 外治法