

微小 RNA 介导慢性创面愈合机制研究进展

张笑天 柴益民

摘要 微小 RNA(miRNA)广泛存在于人体各组织器官中,调控细胞新陈代谢全过程。目前认为 miRNA 调节异常可能参与了难愈伤口的形成,但其确切发病机制和相关分子生物学改变仍存有争议。研究表明,miRNA 以各种方式在创面炎症反应阶段、细胞增殖阶段和组织重建阶段调控炎症。各种体外、体内实验研究的关注点也集中在 miRNA 介导慢性创面愈合作用机制上。该文就 miRNA 介导慢性创面愈合机制作一综述。

关键词 微小 RNA;慢性创面;炎症反应;低氧诱导因子;dicer 酶;血管新生

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2016.06.012

慢性创面是指超过 4 周末愈合或长期不愈合的伤口及其他皮肤表面连续性的中断。慢性创面长期停留于创面愈合的第一阶段,即炎症反应期,典型的慢性创面包括糖尿病足溃疡、静脉溃疡和压疮等,临床上常引起一系列并发症。近年来研究^[1-3]发现,微小 RNA(miRNA)可能参与难愈伤口的形成。

1 定义及生理功能

1.1 定义及特征

miRNA 是一类仅包含 21~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA,在物种进化中相当保守^[1],可调控多达 50% 的基因表达^[4]。

miRNA 有 3 大特征:①广泛存在于真核生物中,是一类短链非编码 RNA 序列,无开放阅读框(ORF);②其长度尚无统一标准,但大多数在 21~25 nt,3'端可有 1~2 nt 的长度变化;③成熟的 miRNA 有 5'端磷酸基和 3'端羟基,这使其有别于其他寡核苷酸及功能 RNA 降解片段。此外,miRNA 在生物进化中相当保守,仅在特定组织细

胞及其发生发展的特定阶段表达。

1.2 生理功能

miRNA 广泛存在于人体各组织器官中,调控细胞新陈代谢全过程。有研究^[3,5]通过与编码蛋白质的信使 RNA(mRNA)结合方式使其降解或抑制其翻译。首先由 RNA 聚合酶 II 合成原 miRNA,然后通过核糖核酸酶(RNase) III/drosha 酶/迪格奥尔综合征染色体区域(DGCR)8 复合体再次加工形成发卡形结构的前体 miRNA(约 70 nt),输出蛋白(XPO)5 将其转运至细胞质,最后 dicer 酶将其加工形成成熟 miRNA,成熟 miRNA 通过 RNA 诱导沉默复合体(RISC)与靶 mRNA 相互作用^[6],其互补链被迅速降解。miRNA 与靶 mRNA 遵循碱基互补配对原则,通常 miRNA 结合于 3'端非编码区,也有 miRNA 直接结合于编码区、内含子外显子交界处或 5'端非编码区来影响 mRNA^[7-8]。miRNA 与 mRNA 结合并使其退变及抑制其翻译(图 1)。

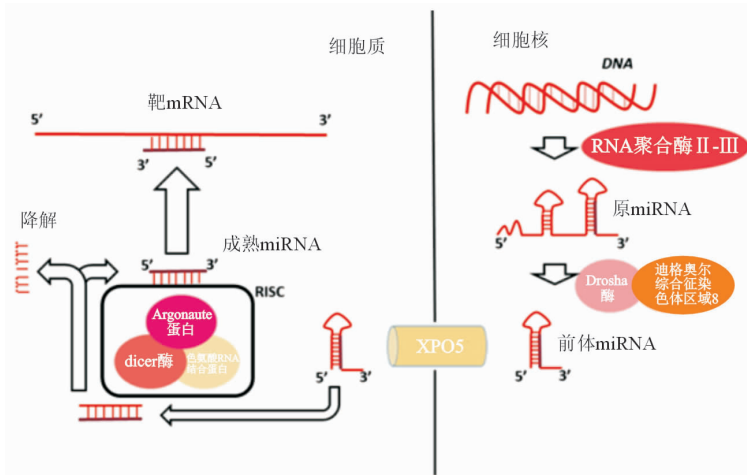


图 1 miRNA 与编码蛋白质的 mRNA 结合使其降解或抑制其翻译过程

2 影响创面愈合机制

miRNA 存在于人体所有组织中,起到调节细胞增殖、分化、凋亡等进程的作用。基于 miRNA 的基因沉默机制在创面修复过程中至关重要。人为调控 miRNA 的整体或局部表达水平可激发难愈伤口的修复潜力^[2]。

2.1 在炎症反应阶段中的作用

作为创面愈合的第一步,炎症反应阶段从皮肤连续性一中断便开始,逐渐出现伤口出血,纤维蛋白沉积,趋化因子和细胞因子如血小板源性生长因子(PDGF)、白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等随血流到达创面。由于皮肤屏障功能被破坏,其下组织易受病原体侵袭,感染概率大大增加。免疫细胞因上述趋化因子和细胞因子而迁移至伤口处。这些信号分子的分泌及受体基因的表达都属于 miRNA 调控炎症反应的方式。

2.1.1 miRNA 与 Toll 样受体

炎症细胞(包括巨噬细胞及中性粒细胞)通过 Toll 样受体(TLR)来识别病原体。最先报道 miRNA 与炎症反应有关的是关于脂多糖(LPS)TLR4 配体的研究,认为 miRNA 可诱导 miRNA-146a、miRNA-155 和 miRNA-132 表达^[9]。其中,miRNA-155 首次被发现可通过 TLR 配体、炎性因子及特定抗原参与炎症反应。miRNA-155 调控多种参与慢性创面中对病原体进行细胞免疫应答的蛋白^[10],可直接抑制负向调控 TLR 信号转导通路的分子 SHIP1^[11],且 miRNA-155 通过影响 LPS 信号转导通路调节点如 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)、受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1 等间接加强 TNF- α 的翻译^[12]。此外,LPS 诱导下调 miRNA-125b 的同时也促进 TNF- α 的产生,因为 miRNA-125b 可与 TNF- α 的 3'端非编码区相结合来抑制其翻译^[13]。同时,miRNA-146a、miRNA-155 和 miRNA-132 也受 TNF- α 的调节。

研究^[14]发现,miRNA-146a 广泛参与炎症反应的抑制,特别是在固有免疫系统内。IL-1 受体关联激酶(IRAK)1 和肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)6 是 miRNA-146a 下调 IL-8、T 细胞表达和分泌调节性激活因子(RANTES)的 2 个主要途径,IRAK2 也是 miRNA-146a 的靶蛋白之一,它能调节干扰素(IFN)- γ ^[15]。在糖尿病大鼠创面中,miRNA-146a 下调,从而增加其下游炎症前体基因的表达^[13,16]。miRNA-146a 也被认为是对固有免疫以及获得性免疫过度激活的重要生理保护机制^[17]。

巨噬细胞受 miRNA-146a 和 miRNA-155 的调节,它们促进使单核细胞分化为巨噬细胞所必需的细胞因子分泌,从而调节巨噬细胞^[18-19]。

受 miRNA-21 影响的程序性细胞死亡因子(PDCD)4 可以调控 TLR-4 介导的炎症^[20]。在创伤处,巨噬细胞有效清除坏死细胞是抑制炎症的先决条件,内源性脂类调节因子 Resolvin D1 在炎症反应期能诱导产生 miRNA-21,而 miRNA-21 可参与急性炎症的消散过程^[21]。miRNA-21 能沉默 PTEN 基因、糖原合成酶激酶(GSK)-3 β 和 PDCD4 等炎症反应中的关键影响因子^[22]。miRNA-146a、miRNA-155 与 miRNA-21 均与伤口愈合进程相关^[23-24]。

2.1.2 miRNA 与细胞趋化黏附

除上述 TLR 信号转导通路受 miRNA 调控外,选择素 E 和细胞间黏附分子(ICAM)-1 分别是 miRNA-31 和 miRNA-17-3p 的直接作用目标^[17,25]。单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 在单核-巨噬细胞趋化作用中有重要地位。在创面中,MCP-1 表达明显上调(约 70 倍)^[26],而 miRNA-124a 参与 MCP-1 基因转录后的沉默^[27]。

2.2 在细胞增殖阶段中的作用

细胞增殖阶段往往开始于伤后 2~3 d,包括伤口处纤维母细胞募集形成肉芽组织、胶原和黏多糖沉积、表皮细胞分化、角质形成以及伤口收缩等过程。伤后 1 周时,纤维母细胞成为伤口最主要的细胞类型。miRNA-155 能加快纤维母细胞迁移^[28]。成纤维细胞分泌胶原、纤粘连蛋白形成新细胞外基质(ECM)的基础。miRNA-21、miRNA-99、miRNA-155、miRNA-184、miRNA-198、miRNA-203、miRNA-205、miRNA-210 和 miRNA-483-3p 等均参与调节角质细胞发生、分化及迁移^[23,28-33]。

2.2.1 oxymiR 与血管新生

在细胞增殖期中,细胞低氧状态是诱导宿主产生适应性血管新生的因素之一,低氧环境对创面血管内皮细胞有益,而新生血管能为伤口愈合区域带来足够的氧气和营养。涉及组织氧化还原反应的 miRNA 被称为 oxymiR^[34],其可能直接或通过影响低氧敏感的翻译因子、pH 值、生物代谢等方式影响组织氧化状态。低氧诱导因子(HIF)是人体内低氧微环境最重要的调节因子,有明显的促血管生成能力。HIF 在细胞内稳定存在时,可诱导许多对低氧敏感的 oxymiR 产生^[35]。HIF 激活基因包括血管内

皮生长因子(VEGF)、正葡萄糖转运蛋白(GLUT)1等,可促进血管新生^[36]。低氧敏感的 miRNA 包括 miRNA-23、miRNA-24、miRNA-26、miRNA-27、miRNA-103、miRNA-107、miRNA-181、miRNA-210 和 miRNA-213 等,其翻译受 HIF 调控^[37]。在炎症反应及细胞增殖阶段初期,组织因新生毛细血管网络而呈红色。参与血管新生的 miRNA 有 miRNA-15b、miRNA-16、miRNA-17、miRNA-92、miRNA-126、miRNA-130a、miRNA-210、miRNA-221、miRNA-222、miRNA-296、miRNA-320、miRNA-378 和 miRNA-503 等^[33,38-54]。其中 miRNA-210 是影响缺血伤口关闭的关键因子,它通过沉默相关基因来减缓角质细胞生长并抑制其线粒体功能。在大鼠和患者的慢性创面中,miRNA-210 表达明显增高,乳酸盐水平同样增高。为使细胞适应低氧环境,乳酸可激活 HIF-1 α 细胞通路^[55],也可增加 miRNA-210 表达。转录因子 E2F3 表达受 miRNA-210 的调控,在缺血创面其含量明显降低,而在非缺血创面则含量较高。在缺血创面边缘处,E2F3 显著下调。相反,部分 miRNA 也同样能影响 HIF 的稳定性。miRNA-424 能使 HIF-1 α 稳定,而使 HIF-1 α 翻译的 miRNA(如 miRNA-20b、miRNA-199a 和 miRNA-17~92 等)受抑制,从而增加 HIF-1 α 的表达和翻译^[56-57]。通过检测低氧敏感的 oxymiR 可以发现潜在难愈创面,为之后的治疗提供可能。

2.2.2 dicer 酶与血管新生

在低氧条件下,由于细胞缺乏氧分子,呼吸链被抑制。为了生存,细胞会转需氧代谢为厌氧代谢。低氧环境使细胞尽可能紧缩能量开支以维持生存。细胞微环境氧含量能影响细胞的生存方式及功能,也影响其基因表达。慢性低氧环境会损害 dicer 酶(尤其是 dicer1 酶)的表达和激活,从而降低 miRNA 生物效应。研究^[58]表明,当角质细胞 dicer 酶受抑制时,皮肤恢复屏障功能受到严重扰乱,并影响伤口愈合。血管再生的各方面(如血管内皮细胞生成、增殖、分化等)都受特定 miRNA 的调控。这些 miRNA 被称为 angiomiR,包括 miRNA-17-5p、miRNA-17-92cluster、miRNA-15b、miRNA-16、miRNA-20、miRNA-21、miRNA-23a、miRNA-23b、miRNA-24、miRNA-27a、miRNA-29a、miRNA-30a、miRNA-30c、miRNA-31、miRNA-100、miRNA-103、miRNA-106、miRNA-125a、miRNA-b、miRNA-126、miRNA-181a、miRNA-191、miRNA-199a、miRNA-221、miRNA-222、

miRNA-320 和 let-7 家族等^[59-60]。研究^[34]发现,在敲除 dicer 酶基因的人内皮细胞中佛波酯、TNF- α 或 VEGF 诱导产生的活性氧簇(ROS)水平降低。ROS 是创面血管新生重要的第二信使。转录因子 HBP1 可下调 p47phox 的表达,它在 dicer 酶基因敲减时表达也减少。敲除 HBP1 可恢复产生 ROS 以及修复内皮细胞由于 miRNA 缺陷导致的血管新生障碍^[61]。此外,Argonaute 蛋白(Ago)2 在细胞处于低氧状态时含量增加,它能诱导一些不依赖 dicer 酶的 miRNA 产生。低氧条件下,Ago2 羟化并与热休克蛋白(HSP)90 结合,将 miRNA 转移至 RISC 并运送至应激颗粒(SG)^[62]。低氧或线粒体功能异常会引起不同基因表达,对伤口愈合有着深远意义。

2.2.3 miRNA 与 VEGF

低氧抑制的 miRNA-200b 通过直接作用于转录因子 Ets-1 来参与诱导血管新生过程^[63]。某些特定转录因子 Ets-1 基因如基质金属蛋白酶(MMP)-1 和血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 能被 miRNA-200b 沉默。转录因子 Ets-1 过表达可逆转 miRNA-200b 造成的血管新生抑制效应。VEGF 和成纤维细胞生长因子(FGF)-2 相互作用可促进伤口血管新生。在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中,VEGF-A 可诱导产生 miRNA-191、miRNA-155、miRNA-31、miRNA-17-5p、miRNA-18a 和 miRNA-20a^[64]。VEGF-A 和 FGF-2 都能诱导 miRNA-130a 表达,还能通过磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(P-CREB)来转录 miRNA-132,促进内皮细胞增殖^[65]。miRNA-221 和 miRNA-222 可调节 c-Kit 的表达,它们相互作用形成环路调控内皮细胞新生毛细血管形成^[66]。c-Kit 表达受抑制可导致 VEGF 表达下降^[67]。

2.2.4 角质形成细胞与 miRNA

角质形成细胞从伤口边缘迁移到伤口部位并开始增殖和分化恢复皮肤屏障的过程由各种不同 miRNA(包括 miRNA-198、miRNA-203 和 miRNA-483-3p 等)调控^[30-32]。miRNA-1 也能被低氧诱导产生,在人和鼠缺血创面表达显著提高,它可直接降低酪氨酸蛋白激酶受体(c-met)水平,使水通道蛋白(角质细胞迁移的重要蛋白)3 表达降低^[68]。因此,过表达 miRNA-1 会抑制细胞迁移。miRNA-21 也能通过沉默胰岛素样生长因子(IGF)-1 来干扰细胞迁移^[69]。

2.3 在组织重建阶段中的作用

组织重建阶段包括 ECM 调整、胶原重组(Ⅲ型胶原转化为 I 型胶原)和临时肉芽组织被瘢痕组织所替代,起始于伤口关闭。在组织重建阶段,新生血管减少,细胞活动变安静。具体而言,miRNA-29a 能通过接头蛋白(TAB)1 来调节真皮成纤维细胞的收缩功能^[70]。miRNA-192/215 通过抑制 E 盒结合锌指蛋白(ZEB)2 的翻译来增加上皮细胞钙黏附蛋白的表达^[41],而上皮细胞钙黏附蛋白在重建皮肤屏障完整性中起重要作用。miRNA 在组织重塑阶段中的调控作用仍需进一步研究来揭示。

3 介导慢性创面愈合机制

3.1 体外实验

3.1.1 miRNA-21 与 miRNA-130a

在人类上皮角质形成细胞(HaCaT)中,miRNA-21 受转化生长因子(TGF)- β 1 上调,而 miRNA-21 过度表达可增强角化细胞迁移能力,miRNA-21 敲减可抑制 TGF- β 1 诱导角质形成细胞的迁移,表明 miRNA-21 在 TGF- β 促进角化细胞迁移中起重要作用^[23]。Pastar 等^[71]对原代人类角质细胞模型进行研究,发现 miRNA-21 和 miRNA-130a 过表达可抑制和下调瘦素受体编码基因(LepR)和早期生长反应因子-3;荧光素酶实验显示 LepR 是 miRNA-21 和 miRNA-130a 的直接目标;miRNA-21 和 miRNA-130a 都能在急性皮肤创伤模型中延迟上皮形成。

3.1.2 miRNA-31

Li 等^[25]研究认为,miRNA-31 能促进伤口愈合过程中人原代角质形成细胞分化增殖和迁移。在人体创面模型中,从炎症阶段至增殖阶段创面边缘的角质细胞 miRNA-31 表达上调。抑制 miRNA-31 则会抑制人原代角质形成细胞分化增殖和迁移。此外,上皮细胞膜蛋白(EMP)-1 是 miRNA-31 的靶蛋白之一,沉默 EMP-1 可造成与 miRNA-31 过表达的类似效果,而 TGF- β 2 能上调 miRNA-31 的表达。

3.1.3 miRNA-99 与 miRNA-100

Jin 等^[72]对 HaCaT 细胞进行研究,将其分为实验组和对照组,实验组予以异位转染 miRNA-99a、miRNA-99b 和 miRNA-100,对照组不予转染,结果发现与对照组相比,实验组细胞增殖和迁移极大下调且有 63 个 miRNA 表达水平发生改变($P < 0.05$)。

3.1.4 miRNA-210

Fasanaro 等^[33]研究发现,HaCaT 细胞模型中

HIF-1 α 的存在能引起 E2F3 衰减,并提出 HIF-1 α 通过依赖 miRNA-210 通路下调 E2F3, HIF-1 α 可促进 miRNA-210 翻译,将 miRNA-210 下调至基础水平以下会极大提高细胞增殖能力;在角质形成细胞中, HIF-1 α 能促进 miRNA-210 表达,从而通过 E2F3 发挥减弱细胞增殖的能力。

3.1.5 miRNA-483-3p

Bertero 等^[32]研究发现,被刮伤的人角质形成细胞模型中受损的人角质形成细胞 miRNA-483-3p 表达上调,这个效应在伤后 15 h 开始增加,24 ~ 72 h 达到顶峰(约为正常人角质形成细胞中的 6 ~ 8 倍);显微镜下,创面在伤后 24 h 完全关闭,因此提出 miRNA-483-3p 增加可能在伤口关闭最后阶段起作用的假设。

3.1.6 miRNA-21

Yang 等^[23]研究发现,在刮伤的人角质形成细胞模型中敲低内源性 miRNA-21 可导致 TGF- β 1 减少、角质细胞迁移和再上皮化减弱。这进一步说明 miRNA-21 是 TGF- β 驱动的伤口愈合过程中重要一环。

3.2 体内实验

3.2.1 miRNA-27b

Wang 等^[73]对 2 型糖尿病 db/db 小鼠和 db/+ 小鼠进行研究,发现 2 型糖尿病 db/db 小鼠的骨髓源性血管生成细胞(BMAC) miRNA-27b 表达降低,且细胞内 miRNA-27b 模拟可促进 BMAC 的成血管功能;miRNA-276 对糖尿病创面的 BMAC 有局部细胞治疗效果,而对于非糖尿病创面 BMAC,抑制 miRNA-27b 会引起小鼠伤口愈合减缓。以上研究表明,局部 miRNA-27b 可改善糖尿病小鼠伤口愈合情况。

3.2.2 miRNA-146a

Xu 等^[74]对比 2 型糖尿病 db/db 小鼠和 db/+ 小鼠创面模型中 miRNA-146a 与其靶基因表达情况,发现 2 型糖尿病 db/db 小鼠创面中 miRNA-146a 表达明显下调与促炎基因的表达增加相关,miRNA-146a 表达增加能减少促炎基因的表达且利于创面愈合。

3.2.3 miRNA-155

van Solingen 等^[75]对小鼠创面模型进行研究,发现创面处 miRNA-155 表达高于正常组织;与野生型小鼠相比,miRNA-155 基因敲除小鼠伤口闭合能力更强;应用 IL-4 敲除 miRNA-155 基因的小鼠

炎症区域 1 基因表达增加是 I 型胶原沉积和伤口愈合过程中的关键。

3.2.4 miRNA-378a

Tang 等^[76]对 miRNA-378a 转基因小鼠创面模型进行研究,发现与野生小鼠相比,miRNA-378a 转基因小鼠伤口愈合能力更强,伤后第 6 天伤口更小,这是由于波形蛋白和 B3 整联蛋白在转基因小鼠中的表达上调,而 miRNA-378a 表达下调,导致成纤维细胞增殖分化和血管新生速度加快,最终促进伤口愈合。

4 展望

人类基因组大部分为非编码,因此 miRNA 是新研究热点。miRNA 调控创面愈合过程各阶段,包括炎症反应阶段、细胞增殖阶段和组织重建阶段等。在创面愈合甚至许多其他疾病中,miRNA 扮演着重要角色。虽然部分 miRNA 的作用机制已经明确,但这只是人体内 miRNA 非常小的一部分。理解和识别特定的 miRNA 及其作用靶点有助于发现潜在的治疗伤口愈合的新方式。miRNA 作为新兴药物靶点有许多优势。首先,miRNA 分子量很小且序列保守;其次,单一 miRNA 直接影响下游基因可引起一系列细胞效应及信号级联放大机制。以上表明 1 个 miRNA 表达的改变可能会通过下游靶基因对细胞功能产生巨大影响。

miRNA 不能通过脂质细胞膜,将其运送至靶细胞内需克服的障碍包括细胞对 RNA 的低摄取、细胞胞吐作用、核酸免疫原性、miRNA 在血液中退化变性以及肾脏清除作用^[77]。miRNA 起作用必须将其运送至靶器官细胞内,并成为活化形态与胞内目标结合。目前已知的运送方法有通过 RNA 寡核苷酸与亲脂性分子结合运送、通过静脉注射 antagomiR(一类胆固醇共轭单链 RNA 分子,与成熟的靶向 miRNA 互补,可以特异且有效抑制 miRNA 表达)、通过锁核酸修饰的寡核苷酸运送和表达载体运送^[78]。因此,现阶段大量研究都是探索如何高效地运送这些 miRNA,测试 miRNA 安全剂量以免出现不可预测的不良反应,尚需进一步研究。目前 miRNA 运送效率以及 RNA 抗体产生是 miRNA 应用的关键限制,使 miRNA 在靶细胞内达到有效浓度来发挥作用是一项巨大的挑战。随着科学研究的发展,相信将来以 miRNA 为基础的治疗能为慢性难愈创面患者带来个性化治疗,并减轻医疗负担。

参考文献

- [1] Moreno-Moya JM, Vilella F, Simon C. MicroRNA: key gene expression regulators[J]. Fertil Steril, 2014, 101(6):1516-1523.
- [2] Fahs F, Bi X, Yu FS, et al. New insights into microRNAs in skin wound healing[J]. IUBMB Life, 2015, 67(12):889-896.
- [3] Ardekani AM, Naeini MM. The role of micrnas in human diseases[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2010, 2(4):161-179.
- [4] Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A pattern-based method for the identification of microRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes[J]. Cell, 2006, 126(6):1203-1217.
- [5] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(8):509-524.
- [6] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2):215-233.
- [7] Tay Y, Zhang J, Thomson AM, et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation[J]. Nature, 2008, 455(7216):1124-1128.
- [8] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation[J]. Mol Cell, 2008, 30(4):460-471.
- [9] Li D, Wang A, Liu X, et al. MicroRNA-132 enhances transition from inflammation to proliferation during wound healing[J]. J Clin Invest, 2015, 125(8):3008-3026.
- [10] Martinez-Nunez RT, Louafi F, Friedmann PS, et al. MicroRNA-155 modulates the pathogen binding ability of dendritic cells (DCs) by down-regulation of DC-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN)[J]. J Biol Chem, 2009, 284(24):16334-16342.
- [11] Yang LL, Liu JQ, Bai XZ, et al. Acute downregulation of miR-155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 453(1):153-159.
- [12] Tili E, Croce CM, Michaille JJ. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer[J]. Int Rev Immunol, 2009, 28(5):264-284.
- [13] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock[J]. J Immunol, 2007, 179(8):5082-5089.
- [14] O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30:295-312.
- [15] O'Connell RM, Chaudhuri AA, Rao DS, et al. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155[J]. Proc

- Natl Acad Sci USA, 2009, 106(17):7113-7118.
- [16] Rebane A, Runnel T, Aab A, et al. MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 836-847.
 - [17] Suarez Y, Wang C, Manes TD, et al. Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNF-induced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation [J]. *J Immunol*, 2010, 184(1):21-25.
 - [18] Lu LF, Thai TH, Calado DP, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein[J]. *Immunity*, 2009, 30(1):80-91.
 - [19] Park H, Huang X, Lu C, et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b regulate human dendritic cell apoptosis and cytokine production by targeting TRAF6 and IRAK1 proteins [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(5):2831-2841.
 - [20] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141-147.
 - [21] Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, et al. MicroRNAs in resolution of acute inflammation; identification of novel resolvin D1-miRNA circuits [J]. *FASEB J*, 2011, 25(2):544-560.
 - [22] Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages; a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3):1120-1129.
 - [23] Yang X, Wang J, Guo SL, et al. miR-21 promotes keratinocyte migration and re-epithelialization during wound healing[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5):685-690.
 - [24] Xu J, Wu W, Zhang L, et al. The role of microRNA-146a in the pathogenesis of the diabetic wound-healing impairment; correction with mesenchymal stem cell treatment [J]. *Diabetes*, 2012, 61(11):2906-2912.
 - [25] Li D, Li X, Wang A, et al. MicroRNA-31 promotes skin wound healing by enhancing keratinocyte proliferation and migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(6):1676-1685.
 - [26] Roy S, Khanna S, Rink C, et al. Characterization of the acute temporal changes in excisional murine cutaneous wound inflammation by screening of the wound-edge transcriptome [J]. *Physiol Genomics*, 2008, 34(2):162-184.
 - [27] Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5):1294-1304.
 - [28] Pottier N, Maurin T, Chevalier B, et al. Identification of keratinocyte growth factor as a target of microRNA-155 in lung fibroblasts: implication in epithelial-mesenchymal interactions[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6718.
 - [29] Yu J, Peng H, Ruan Q, et al. MicroRNA-205 promotes keratinocyte migration via the lipid phosphatase SHIP2[J]. *FASEB J*, 2010, 24(10):3950-3959.
 - [30] Sundaram GM, Common JE, Gopal FE, et al. 'See-saw' expression of microRNA-198 and FSTL1 from a single transcript in wound healing[J]. *Nature*, 2013, 495(7439): 103-106.
 - [31] Viticchie G, Lena AM, Cianfarani F, et al. MicroRNA-203 contributes to skin re-epithelialization[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(11):e435.
 - [32] Bertero T, Gastaldi C, Bourget-Ponzio I, et al. miR-483-3p controls proliferation in wounded epithelial cells[J]. *FASEB J*, 2011, 25(9):3092-3105.
 - [33] Fasanaro P, D' Alessandra Y, Di Stefano V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23):15878-15883.
 - [34] Sen CK, Roy S. OxyMiRs in cutaneous development, wound repair and regeneration[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(9):971-980.
 - [35] Loscalzo J. The cellular response to hypoxia: tuning the system with microRNAs[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3815-3817.
 - [36] Brancato SK, Albina JE. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1):19-25.
 - [37] Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, et al. A microRNA signature of hypoxia[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(5):1859-1867.
 - [38] Pin AL, Houle F, Guillonnet M, et al. miR-20a represses endothelial cell migration by targeting MKK3 and inhibiting p38 MAP kinase activation in response to VEGF [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(4):593-608.
 - [39] Caporali A, Meloni M, Vollenkle C, et al. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia[J]. *Circulation*, 2011, 123(3):282-291.
 - [40] Doebele C, Bonauer A, Fischer A, et al. Members of the microRNA-17-92 cluster exhibit a cell-intrinsic antiangiogenic function in endothelial cells[J]. *Blood*, 2010, 115(23):4944-4950.
 - [41] Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta[J]. *Diabetes*, 2010, 59(7):1794-1802.
 - [42] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic

- tissues in mice[J]. *Science*, 2009, 324(5935):1710-1713.
- [43] Lei Z, Li B, Yang Z, et al. Regulation of HIF-1 α and VEGF by miR-20b tunes tumor cells to adapt to the alteration of oxygen concentration[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7629.
- [44] Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Yu J, et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(37):14082-14087.
- [45] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5):1516-1521.
- [46] Wurdinger T, Tannous BA, Saydam O, et al. miR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(5):382-393.
- [47] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2):261-271.
- [48] Chen Y, Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5[J]. *Blood*, 2008, 111(3):1217-1226.
- [49] Kuehbachner A, Urbich C, Dimmeler S. Targeting microRNA expression to regulate angiogenesis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(1):12-15.
- [50] Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Pober JS, et al. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2007, 100(8):1164-1173.
- [51] Hua Z, Lv Q, Ye W, et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia[J]. *PLoS One*, 2006, 1(1):e116.
- [52] Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(50):18081-18086.
- [53] Xu J, Zgheib C, Hu J, et al. The role of microRNA-15b in the impaired angiogenesis in diabetic wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(5):671-677.
- [54] Li H, Chang L, Du WW, et al. Anti-microRNA-378a enhances wound healing process by upregulating integrin beta-3 and vimentin[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(10):1839-1850.
- [55] Hunt TK, Aslam RS, Beckert S, et al. Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(8):1115-1124.
- [56] Cascio S, D'Andrea A, Ferla R, et al. miR-20b modulates VEGF expression by targeting HIF-1 α and STAT3 in MCF-7 breast cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(1):242-249.
- [57] Rane S, He M, Sayed D, et al. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1 α and Sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 2009, 104(7):879-886.
- [58] Ghatak S, Chan YC, Khanna S, et al. Barrier function of the repaired skin is disrupted following arrest of dicer in keratinocytes[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(7):1201-1210.
- [59] Caporali A, Emanuelli C. MicroRNA regulation in angiogenesis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(4):79-86.
- [60] Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1[J]. *Nat Med*, 2014, 20(4):368-376.
- [61] Shilo S, Roy S, Khanna S, et al. Evidence for the involvement of miRNA in redox regulated angiogenic response of human microvascular endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3):471-477.
- [62] Wu C, So J, Davis-Dusenbery BN, et al. Hypoxia potentiates microRNA-mediated gene silencing through posttranslational modification of Argonaute2[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(23):4760-4774.
- [63] Sinha M, Ghatak S, Roy S, et al. microRNA-200b as a switch for inducible adult angiogenesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(14):1257-1272.
- [64] Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Yu J, et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(37):14082-14087.
- [65] Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, et al. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(8):909-914.
- [66] Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs[J]. *Blood*, 2006, 108(9):3068-3071.
- [67] Litz J, Krystal GW. Imatinib inhibits c-Kit-induced hypoxia-inducible factor-1 α activity and vascular endothelial growth factor expression in small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(6):1415-1422.
- [68] Wang J, Gui Z, Deng L, et al. c-Met upregulates aquaporin 3 expression in human gastric carcinoma cells via the ERK signalling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1):109-117.
- [69] Elia L, Contu R, Quintavalle M, et al. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions[J]. *Circulation*, 2009, 120(23):2377-2385.
- [70] Ciechomska M, O'Reilly S, Suwara M, et al. MiR-29a reduces TIMP-1 production by dermal fibroblasts via targeting TGF- β activated kinase 1 binding protein 1, implications for systemic sclerosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9

(12):e115596.

[71] Pastar I, Khan AA, Stojadinovic O, et al. Induction of specific microRNAs inhibits cutaneous wound healing[J]. J Biol Chem, 2012, 287(35):29324-29335.

[72] Jin Y, Tymen SD, Chen D, et al. MicroRNA-99 family targets AKT/mTOR signaling pathway in dermal wound healing[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e64434.

[73] 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.

[74] Xu J, Wu W, Zhang L, et al. The role of microRNA-146a in the pathogenesis of the diabetic wound-healing impairment: correction with mesenchymal stem cell treatment [J]. Diabetes, 2012, 61(11):2906-2912.

[75] van Solingen C, Araldi E, Chamorro-Jorganes A, et al. Improved repair of dermal wounds in mice lacking microRNA-155[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(6):1104-1112.

[76] Tang H, Jin X, Li Y, et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis[J]. Nat Genet, 2014, 46(1):45-50.

[77] Ben-Shushan D, Markovsky E, Gibori H, et al. Overcoming obstacles in microRNA delivery towards improved cancer therapy[J]. Drug Deliv Transl Res, 2014, 4(1):38-49.

[78] Fasanaro P, Greco S, Ivan M, et al. microRNA: emerging therapeutic targets in acute ischemic diseases[J]. Pharmacol Ther, 2010, 125(1):92-104.

(收稿:2016-07-25;修回:2016-08-11)

(本文编辑:李圆圆)

《国际骨科学杂志》第八届编辑委员会名单

顾问

戴尅戎	顾玉东	邱贵兴	徐建光	王 岩	曾炳芳	杨庆铭	侯春林	田 伟
裴国献	裴福兴	陈启明	郑诚功					

主编

张长青

常务副主编(以姓氏拼音为序)

邓廉夫	姜保国	唐佩福	王坤正	袁 文	张伟滨	张英泽
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

副主编(以姓氏拼音为序)

柴益民	郭 卫	姜建元	马信龙	邱 勇	曲铁兵	王满宜	王秋根	王以朋
翁习生	严世贵	杨惠林	赵德伟	朱振安				

常务编委(以姓氏拼音为序)

毕郑刚	蔡郑东	曹 力	陈 亮	陈世益	陈晓东	范存义	范卫民	郝定均
侯铁胜	胡懿邻	蒋电明	蒋 青	孔 荣	李 明	廖威明	刘 璠	刘 强
刘忠军	罗从风	牛晓辉	沈慧勇	田晓滨	王 蕾	王栓科	王义生	王 臻
卫小春	吴海山	夏 春	许建中	徐永清	阎作勤	杨述华	姚振均	查振刚
张先龙	赵劲民	郑秋坚	周东生					

编委(以姓氏拼音为序)

陈博昌	丁 任	丁真奇	范顺武	冯建民	付中国	顾立强	官 众	郭晓山
郝永强	黄富国	霍洪军	纪 方	李建民	梁 裕	廖 琦	林伟龙	刘祖德
吕维加	梅 炯	潘志军	尚 剑	孙月华	汤亭亭	汤 欣	童培建	王 钢
王 友	王 跃	王志坚	吴景明	吴克俭	肖建如	肖涟波	徐向阳	徐又佳
杨 军	杨铁毅	尹宗生	禹宝庆	俞光荣	于秀淳	张保中	张开刚	张 堃
张世民	张亚东	赵 杰	赵金忠	赵 黎	赵 群	周 方	周一新	周 跃
朱仕文								

秘书

杨庆诚