

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-001

· 专家论坛 ·

· EXPERT FORUM ·

miRNA-146a 抑制凋亡和促进胞外基质合成改善皮肤微环境

王咏枝^{1,2}, 焦志昂^{1,2}, 程文轩¹, 朱凤圆^{1,2}, 马思静^{1,2}, 陈蕾¹, 李洪林^{1,2}, 张健^{1,2}

(1. 华东理工大学药学院, 上海 200237; 2. 上海市新药设计重点实验室, 上海 200237)

专家简介 张健, 博士生导师, 研究员, 一直从事血管重构机制研究及药物新靶点发现相关研究工作, 围绕前列腺素在血管重构中的关键调控作用为切入点, 探索肺动脉高压发生发展机制, 并发现新的潜在药物靶点和候选药物; 在 *Circulation Research*, *Hypertension* 等期刊发表论文 23 篇; 参编血管生物学(第二版); 荣获华夏医学科技二等奖和中国中医科学院科学技术二等奖; 主持国家自然科学基金 3 项; 担任 *Frontiers in Pharmacology* 副主编, 《华夏医学》特约编委等。



摘要 **目的** 探究 miRNA-146a 在皮肤修复过程中的作用及机制。**方法** 本研究通过斑马鱼皮肤损伤模型评价 miRNA-146a 在皮肤修复中的作用; 通过 miRNA-146a 类似物处理皮肤成纤维细胞, 检测胞外基质合成情况; 采用转录组深度测序分析 miRNA-146a 类似物处理的皮肤角质细胞基因表达水平, 并通过 miRWalk, miRBD 及 Targetscan 数据库对 miRNA-146a 靶基因进行预测分析。**结果** miRNA-146a 类似物显著减少斑马鱼损伤皮肤黑色素沉积促进伤口愈合; 转录组深度测序分析结果表明, miRNA-146a 主要通过抑制角质细胞凋亡保护皮肤。此外, miRNA-146a 类似物能显著促进皮肤成纤维细胞的胞外基质的合成。**结论** miRNA-146a 可抑制皮肤角质细胞凋亡, 促进皮肤成纤维细胞胞外基质合成, 可为临床皮肤修复提供理论指导。

关键词: miRNA-146a; 皮肤角质细胞; 皮肤成纤维细胞; 皮肤修复

中图分类号: Q594.5

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0001-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82370068); 华东理工大学大学生创新创业训练计划创新训练类项目(X202310251124)。

第一作者: 王咏枝, 博士研究生, 研究方向为纤维化机制研究及药物靶点发现。

通信作者: 张健, zhangjian_tina@163.com; 李洪林, hlli@ecust.edu.cn。

miRNA-146a protects skin microenvironment through apoptosis inhibition and extracellular matrix deposition

WANG Yongzhi, JIAO Zhi'ang, CHENG Wenxuan, ZHU Fengyuan, MA Sijing, CHEN Lei, LI Honglin, ZHANG Jian
(1.College of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;
2. Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, Shanghai 200237, China)

Abstract Objective To study the role and mechanism of miRNA-146a in skin repair. **Methods** The role of miRNA-146a in skin repair was evaluated by a skin injury model in zebra fish. Fibroblasts were treated with miRNA-146a mimic and the expression of extracellular matrix related genes were detected. The mRNA expression in keratinocytes treated with miRNA-146a mimic were analyzed by RNA deep sequencing. The target genes of miRNA-146a were predicted by miRWalk, miRBD and Targetscan databases. **Results** miRNA-146a mimic significantly reduced melanin deposition and promoted wound healing in damaged skin. RNA deep sequencing showed that miRNA-146a mimic protected against keratinocyte apoptosis. In addition, miRNA-146a mimic significantly promoted the extracellular matrix deposition in fibroblasts. **Conclusion** miRNA-146a promotes skin repair by inhibiting keratinocyte apoptosis and promoting extracellular matrix deposition in skin fibroblasts. This study provides new theoretical guidance for skin repair in clinical practice.

Keywords: miRNA-146a; skin keratinocytes; skin fibroblasts; skin repair

皮肤是身体的第一道防线,主要由表皮和真皮部分组成,表皮由参与角质形成的角质形成细胞、黑素细胞等多种细胞组成,而真皮主要由成纤维细胞及肥大细胞、巨噬细胞等细胞组成^[1-2]。皮肤角质形成细胞在促进伤口愈合中发挥重要作用,而皮肤成纤维细胞产生的细胞外基质是皮肤再生的关键环节^[3]。因此,探究皮肤角质细胞凋亡和成纤维细胞外基质沉积机制,可为开发皮肤核酸药物提供理论指导^[4-6],而且对皮肤疾病和皮肤健康防护均具有重要意义^[7-10]。

微小RNA(microRNAs, miRNA)是一种短RNA分子,miRNA参与了转录后蛋白质编码基因的表达调控^[11]及胞外基质重塑过程^[12],同时在皮肤稳态和炎症调节中发挥重要作用^[12-15]。其中,miRNA-146a广泛参与不同的生物进程^[16-17],包括炎症过程^[14]、造血^[18]、过敏反应^[19]和纤维化调节^[20]等。此外,miRNA-146a在特应性皮炎中缓解了疾病症状^[21],并促进糖尿病足皮肤伤口愈合^[22],而miRNA-146a在皮肤修复过程中的作用和机制仍然有待进一步探究。

跨膜蛋白(transmembrane protein, TMEM)家族成员在细胞凋亡和细胞迁移及细胞外基质重塑等重要过程中发挥作用^[23]。TMEM154是TMEM家族成员之一,在人类和其他哺乳动物中可发现该基因的表达,而且有研究^[24]发现该基因与传染性化脓性皮炎密切相关。本研究通过斑马鱼的皮肤损伤模型对miRNA-146a作用进行研究,探讨miRNA-146a类似物细胞毒性和胞外基质合成能力,通过测序对角质细胞miRNA-146a影响的信号通路进行分析,并通过数据库对miRNA-146a的靶点进行验证,旨在为临床皮肤修复相关治疗方案提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验用鱼以及养鱼专用水由浙江环特生物有限公司养鱼中心提供,实验动物使用许可证号为SYXK(浙)2022-0004,饲养管理符合国际AAALAC认证(认证编号:001458)的要求。斑马鱼饲养于28℃的养鱼专用水中(水质要求为每1L反渗透水中含有200mg速溶海盐,水质pH为6.5~8.5,含有50~

100 mg/L的CaCO₃)。实验所用的斑马鱼为野生型AB品系斑马鱼,由自然成对交配繁殖方式产生。斑马鱼的组织损伤部位黑色素募集和细胞凋亡评价,采用的是受精后2 d的斑马鱼幼鱼。

1.2 仪器和试剂

实验仪器和耗材。解剖显微镜(购自日本奥林巴斯公司),显微注射器(购自日本成茂公司),拉针仪(购自日本成茂公司),荧光显微镜(购自日本尼康公司),超净工作台(购自中国苏州安泰空气技术有限公司),二氧化碳培养箱(购自日本松下健康医疗器械公司),荧光定量PCR仪(购自美国伯乐公司),便携式小离心机(购自中国珠海黑马医学仪器)。

实验试剂。甲基纤维素(购自中国上海阿拉丁生化科技股份有限公司),冰乙酸(购自中国上海麦克林生化科技有限公司),重组人表皮生长因子(购自中国上海昊海生物科技股份有限公司),培养基(购自美国赛默飞世尔公司),转染试剂(购自美国赛默飞世尔公司),总核酸提取试剂盒(购自中国天根生物科技有限公司),反转录试剂(购自中国诺唯赞生物科技有限公司)

1.3 方法

1.3.1 斑马鱼皮损伤修复模型的建立 随机选取受精后2 d的野生型AB品系斑马鱼于6孔板中,每组均处理30尾斑马鱼。分别静脉注射给予miRNA-146a类似物,每孔容量为3 mL。除正常对照组外,其余各实验组均注射冰乙酸建立斑马鱼损伤模型。28℃处理48 h后,每个实验组随机选取10尾斑马鱼置于解剖显微镜下拍照,使用图像处理软件采集数据,并对斑马鱼损伤部位黑色素信号强度进行分析,以该指标的统计学分析结果评价伤口愈合情况。

1.3.2 斑马鱼受伤组织凋亡细胞清除评估 通过细胞凋亡染色评估斑马鱼受伤组织凋亡细胞的清除情况。注射冰乙酸建立斑马鱼损伤模型,28℃处理48 h后,采用4%多聚甲醛固定6 h后,按照试剂盒说明对凋亡细胞进行染色。染色结束后,每个实验组随机选取10尾斑马鱼置于荧光显微镜下拍照,使用图像处理软件,分析斑马鱼损伤部位凋亡细胞荧光强度,评价斑马鱼损伤部位细胞凋亡情况。

1.3.3 细胞培养和细胞毒性实验 人永生角质形成细胞(购自中国科学院昆明细胞库细胞)与小鼠结缔组织成纤维细胞(购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库)从公司购回后,先于37℃ 5% CO₂的培养箱中静置6 h,随后进行细胞处理,并通过细胞毒性实验测定毒性。

1.3.4 转录组测序技术(RNA-Seq) 为了探究miRNA-146a类似物处理后细胞在转录水平的差异变化,在培养细胞的六孔板中加入miRNA-146a类似物,收集细胞,加入0.5 mL核酸提取试剂提取核酸用于测序分析。该测序是由联川生物科技有限公司完成,该实验使用二代高通量真核有参转录分析。同时对基因的表达量进行统计分析,评估各监测样本组内及组间基因表达的差异性。以差异倍数FC>2为变化阈值, $P<0.05$ 为差异基因的筛选标准,比较miRNA-146a类似物处理的结果,将获得的差异基因进行富集。实验数据经欧易云平台(<https://cloud.oebiotech.com/#/home>)绘制火山图、气泡图、热图、富集分析图,并进行可视化分析。

1.3.5 细胞增殖实验 将消化后的皮肤角质细胞布于96孔板后在培养箱中进行培养。按分组加入对应的转染混合物、样品、阳性工作液,然后将96孔板放入培养箱中培养72 h。对细胞状态图进行采集,检测并制备MTT工作液,孵育完成后,在酶标仪中测量各孔在490 nm处波长的吸光度值。

1.3.6 划痕实验 细胞划痕实验在体外培养皿单层贴壁细胞上,用微量枪头或其他硬物在细胞生长的中央区域划线,去除中央部分的细胞,然后继续培养细胞至实验设定的时间,取出细胞培养板,观察周边细胞的生长迁移能力。根据转染试剂说明书制备转染混合物培养细胞,取出细胞培养板,加入对应的划痕实验组样品工作液加入对应孔中。分别于0、24 h培养后采集划痕图像;采用图像分析软件分析每个图像划痕区域的面积,计算各时间点的伤口愈合百分比。

1.3.7 实时荧光定量PCR(RT-PCR) 将细胞接种于6孔板中进行培养,培养24 h后弃去孔中培养液,按照试验分组列表分别加入不同浓度的工作液,继续培养24 h。参考培养细胞/细菌总核酸提取试剂

盒说明书提取 RNA,参考逆转录试剂盒说明书进行反转录实验,利用实时荧光定量 PCR 法对细胞内多种基因,如 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、A 型核纤层蛋白(lamin A/C, LMNA)、弹性蛋白(elastin, ELN)和基质金属蛋白酶 1(matrix

metallopeptidase 1, MMP1) 的基因表达水平进行检测。配制实时定量 PCR 反应体系后,按照试剂说明书设置实时定量 PCR 仪扩增条件,进行相对定量。实时荧光定量引物信息参考引物序列如表 1 所示。

表 1 引物序列

序号	基因名称	引物名称	序列(5'-3')
1	<i>HYAL2</i>	hHYAL2-F	TTCTACCGCGACCGTCTAGG
		hHYAL2-R	TGTCCGAATGTAGTGCTCCAC
2	<i>CEMIP1</i>	hCEMIP-F	GAACCCGGCACATCCTGATT
		hCEMIP-R	GATCCGGCTGAATACCTTCATC
3	<i>COL3A1</i>	hCOL3A1-F	GGAGCTGGCTACTTCTCGC
		hCOL3A1-R	GGGAACATCCTCCTTCAACAG
4	<i>COL7A1</i>	hCOL7A1-F	TTACGCCGCTGACATTGTGTT
		hCOL7A1-R	ACCAGCCCTTCGAGAAAGC
5	<i>LMNA</i>	hLMNA-F	CCCGCAAGACCCTTGACTC
		hLMNA-R	CCTTAAACTCCTCACGCACTTT
6	<i>ELN</i>	hELN-F	GCAGGAGTTAAGCCCAAGG
		hELN-R	TGTAGGGCAGTCCATAGCCA
7	<i>HAS2</i>	hHAS2-F	CTCTTTTGGACTGTATGGTGCC
		hHAS2-R	AGGGTAGGTTAGCCTTTTCACA
8	<i>COL4A1</i>	hCOL4A1-F	GGGATGCTGTGAAAGGTGAA
		hCOL4A1-R	GGTGGTCCGGTAAATCCTGG
9	<i>CEMIP2</i>	hCEMIP2-F	TCACCCATCTGGCTATGTTCC
		hCEMIP2-R	CCCGGTCTTCTCGTCTGAT
10	<i>COL1A1</i>	hCOL1A1-F	GAGGGCCAAGACGAAGACATC
		hCOL1A1-R	CAGATCACGTCATCGCACAAAC
11	<i>MMP1</i>	hMMP1-F	CTCTGGAGTAATGTCACACCTCT
		hMMP1-R	TGTTGGTCCACCTTTCATCTTC

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;采用 GraphPad Prism 8.0 绘制直方图;各组数据均呈正态分布且方差齐时,采用单因素方差分析进行检验;采用 LSD 检验进行多组间的多重比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

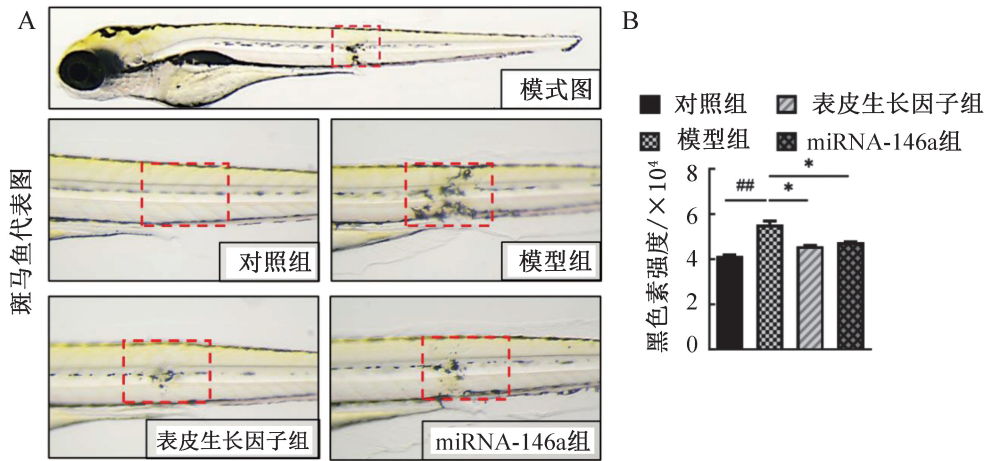
2 结果

2.1 miRNA-146a 类似物可抑制斑马鱼的组织损伤后黑色素积聚

构建斑马鱼的皮肤损伤模型,对斑马鱼的皮肤组织伤口处的黑色素聚集进行评估。如图 1 所示,与对照组相比,在组织损伤的模型组中,斑马鱼的皮

皮肤损伤处黑色素聚集显著性增加。而与组织损伤模型相比,采用剂量为 7.5×10^{-8} mol/L 的 miRNA-146a 类似物 (5'-CCATCTATGGAATTCAGTTCTCA-3') 和 7.0 mg/L 的生长因子干预后,黑色素聚集量显著性

降低,皮肤损伤面积降低。由此表明,miRNA-146a 类似物可抑制黑色素积聚,并具有促进皮肤损伤后的修复作用,结果如图 1A 与图 1B 所示。



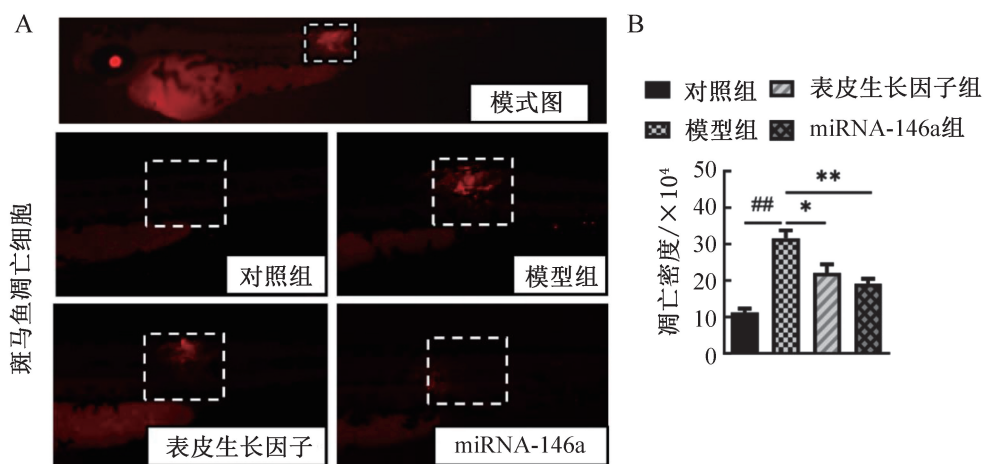
注:A.斑马鱼的组织损伤部位黑色素典型图(红色虚线框为分析部位);B.斑马鱼的组织损伤部位黑色素信号强度。与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图 1 miRNA-146a 类似物对斑马鱼组织损伤后的黑色素积聚和细胞修复情况

2.2 miRNA-146a 类似物可减少斑马鱼的皮肤组织损伤部位的细胞凋亡

如图 2A 与图 2B 所示,与空白组比较,模型组的组织损伤部位细胞凋亡水平较高,而 miRNA-146a 类

似物处理后的斑马鱼的皮肤损伤部位的细胞凋亡水平降低,由此可知,miRNA-146a 能够明显减轻斑马鱼的组织损伤部位的细胞凋亡,进而保护皮肤屏障。



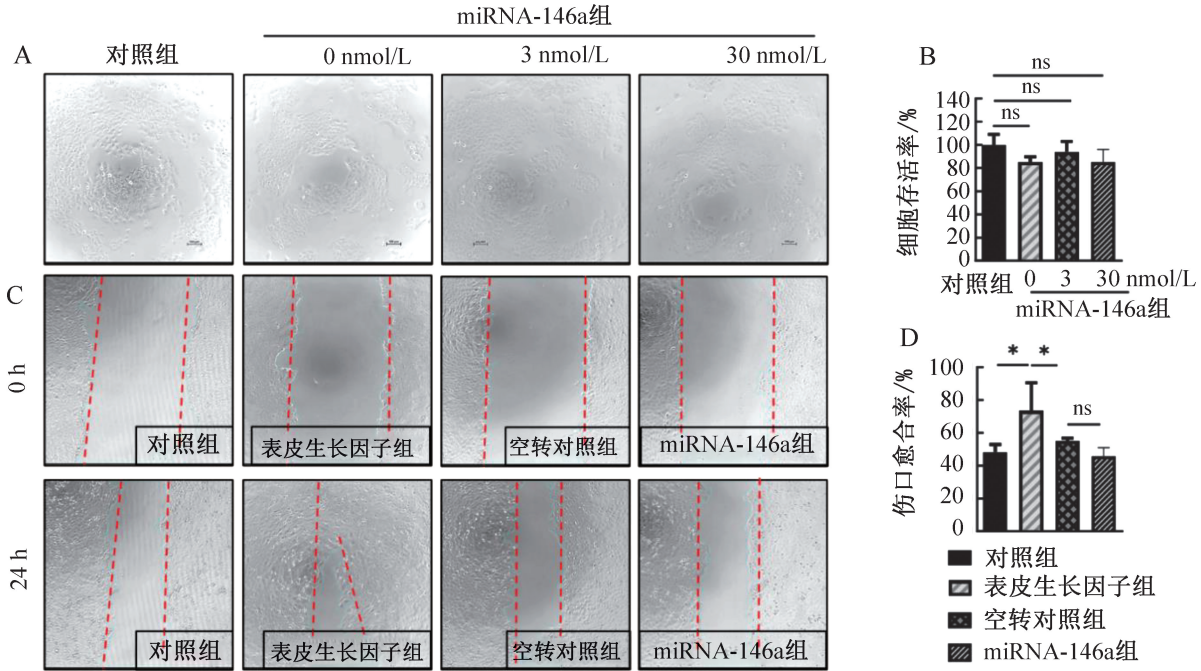
注:A.miRNA-146a 类似物处理后斑马鱼的组织损伤部位凋亡细胞典型图(虚线框为分析部位);B.样品处理后斑马鱼的组织损伤部位凋亡细胞荧光强度。 $n = 10$,与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图 2 miRNA-146a 类似物对斑马鱼组织损伤部位的影响

2.3 miRNA-146a 不影响皮肤角质细胞迁移

与对照组相比,miRNA-146a 处理后的细胞无明显变化,结果如图 3A、图 3B 所示。与空白组相比,表皮生长因子处理组中的皮肤成纤维细胞迁移显著

增强,而且 miRNA-146a 类似物处理后的皮肤角质细胞与空转对照组相比,皮肤角质细胞的划痕面积无明显变化,结果如图 3C、图 3D 所示。由此推断,miRNA-146a 类似物不影响皮肤角质细胞迁移能力。



注:A. miRNA-146a 类似物处理后细胞状态代表图;B. miRNA-146a 类似物处理后细胞活力;C. 划痕实验代表图;D. miRNA-146a 类似物处理后细胞迁移统计图。n=3,与对照组相比,ns 表示无统计学差异,*P<0.05,**P<0.01。

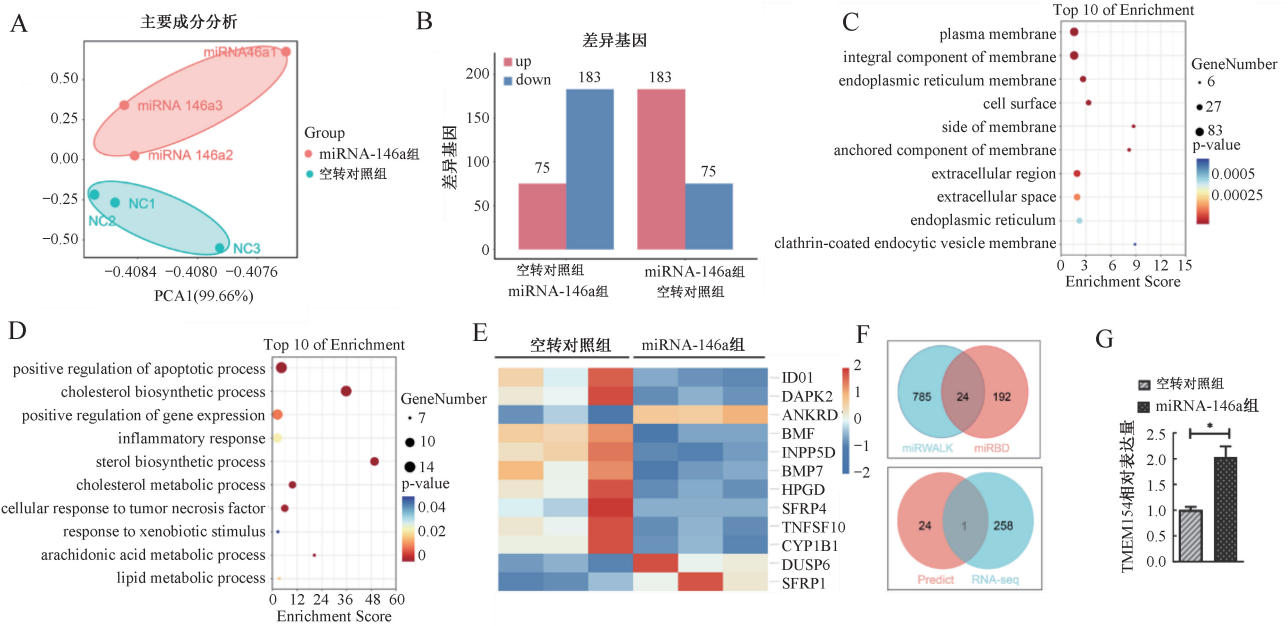
图 3 miRNA-146a 类似物对皮肤角质细胞的迁移影响和细胞毒性实验

2.4 miRNA-146a 通过 TMEM154 助力细胞修复

本研究发现,miRNA-146a 类似物处理皮肤角质细胞,基因表达变化倍数大于 2 的基因有 258 个,其中上调基因有 75 个,下调基因有 183 个,且主成分分子显示样本之间差异性较大,结果如图 4A、图 4B 所示。通过(gene ontology, GO)数据库对细胞成分进行分析,发现 miRNA-146a 处理后,受到影响的基因会富集在细胞膜等膜结构通路。通过 GO 生物进程分析发现,miRNA-146a 处理后主要受到影响的生物学过程是细胞凋亡过程,以及胆固醇合成过程,结果如图 4C 和图 4D 所示。

miRNA-146a 处理后,IDO1, DAPK2, BMF, INPP50, BMP7, HPGD, SRF4, TNFSF10, CYP11B1 等凋亡相关基因表达下调,而 ANKRD, DUSP6, SFRP1 等凋亡相关基因表达上调,结果如图 4E 所示。

采用 miRWalk 和 miRBD 数据库预测 miRNA-146a 靶基因,如图 4F 所示,miRWalk 预测得到靶基因 785 个,miRBD 预测得到靶基因 192 个,共同的靶基因有 24 个,与转录组中有显著性差异变化的 258 个基因有交集,结果如图 7F 所示,由此推测 miRNA-146a 靶基因为 TMEM154。此外,转录组中 TMEM154 的 mRNA 水平上调,结果如图 4G 所示。



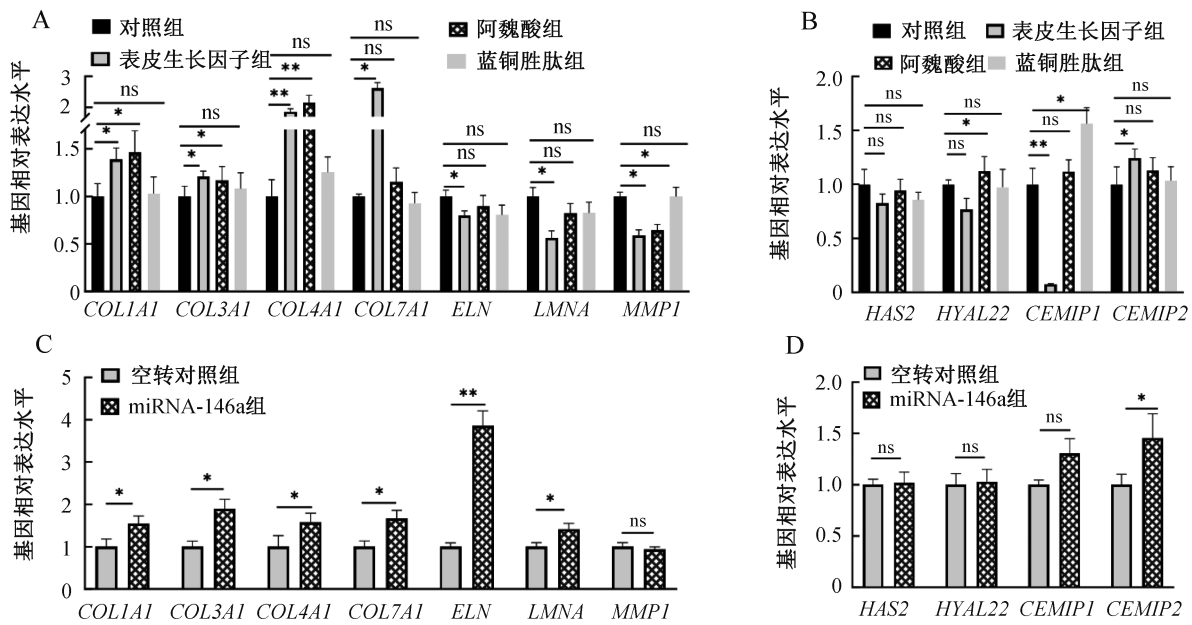
注: A.miRNA-146a 类似物处理后样本主成分分析; B.差异基因个数的柱状图分析; C.GO 细胞成分富集分析图; D.GO 生物学过程通路富集图; E.通路热图分析; F.miRWalk 和 miRBD 数据库预测靶基因交集与 RNA-Seq 显著变化基因的交集; G.TMEM154在角质细胞中的表达。n=3,与空转对照组相比,*P<0.05,**P<0.01。

图 4 miRNA-146a 类似物处理皮肤角质细胞基因表达及靶点的预测

2.5 miRNA-146a 通过增加胞外基质的合成促进细胞修复

通过对 miRNA-146a 类似物处理后的成纤维细胞胞外基质合成基因和透明质酸合成基因的表达检测发现,与对照组相比,转化生长因子和蓝铜胜肽处理后,增加了胞外基质合成相关基因 (*COL1A1*, *COL3A1*, *COL4A1*, *CIL7A1*, *ELN*, *LMNA*) 的表达和影响了透明质酸合成基因 (*HAS2*, *HYAL2*, *CEMIP1*, *CEMIP2*) 的表达,结果如图 5 A、图 5B 所示。

与空白组相比,miRNA-146a 类似物处理 24 h 后的成纤维细胞,胞外基质合成相关基因 (*COL1A1*, *COL3A1*, *COL4A1*, *CIL7A1*, *ELN*, *LMNA*) 的表达明显增加,结果如图 5C 所示,而对透明质酸合成基因 (*HAS2*, *HYAL2*, *CEMIP1*, *CEMIP2*) 表达量无明显影响,结果如图 5D 所示。由此可见,miRNA-146a 类似物提高了成纤维细胞中胶原蛋白合成和抑制细胞外基质中胶原蛋白的降解。



注:A.RT-PCR 检测皮肤胞外基质表达水平;B.RT-PCR 检测透明质酸合成基因的表达水平;C. miRNA-146a (剂量为 37.5 nmol/L) 类似物处理后皮肤胞外基质合成基因的表达;D.miRNA-146a 类似物(剂量为 37.5 nmol/L)处理后皮肤透明质酸合成基因的表达。n=3,与空转对照组相比,ns 表示无统计学差异,*P<0.05,**P<0.01。

图 5 miRNA-146a 类似物处理后的皮肤成纤维细胞中胞外基质和透明质酸合成相关基因的相对表达水平

3 讨论

皮肤损伤修复的作用机制是特应性皮炎等皮肤疾病的研究重点,皮肤保护可防止生物(如微生物)、物理(如紫外线辐射)和化学等因素对机体造成损伤^[7,25]。皮肤疾病进程包括皮炎和皮肤创伤修复及衰老等过程^[26-27],完整的皮肤屏障功能调节依赖于多种分子和免疫信号通路^[5],对维持皮肤健康很重要^[8,28],然而目前人们对皮肤损伤修复的作用机制尚不清楚。研究^[29]表明,在皮肤组织损伤时,局部细胞凋亡增加,进而造成局部炎症水平增加、黑色素异常积累。皮肤损伤过程中的凋亡水平及黑色素积累是皮肤修复的重要评价指标。本研究发现,与对照组相比,miRNA-146a 类似物处理的斑马鱼凋亡水平和黑色素积累显著性降低,而 miRNA-146a 在皮肤损伤修复中的作用机制有待进一步研究。

miRNA-146a 在多种疾病中表现出多重药理活性^[30],在不同的生物进程中均发挥作用,包括炎症和纤维化调节^[23]等,并在特应性皮炎和促进糖尿病足皮肤伤口愈合^[22]等疾病过程中发挥作用。TMEM 家族成员在细胞凋亡和细胞迁移及细胞外基质重塑

等过程中均发挥重要作用^[23]。TMEM154 基因是 TMEM 家族成员之一,是一类当下研究较少的跨膜蛋白基因,在人类和其他哺乳动物发现了该基因的表达^[31]。本课题组前期通过 miRWalk, miRBD 及 Targetscan 等数据库对 miRNA-146a 靶基因进行分析,发现 TMEM154 是 miRNA-146a 的靶基因,由此推断, TMEM154 可能介导了 miRNA-146a 在皮肤修复中的保护作用。

本研究中,通过斑马鱼的皮肤损伤模型评价 miRNA-146a 在皮肤修复中的作用,发现 miRNA-146a 能够明显减少细胞凋亡,促进细胞修复,从而减轻斑马鱼的组织损伤引起的黑色素的聚集;采用 RNA 深度测序分析 miRNA-146a 类似物处理的皮肤角质细胞基因表达水平,并通过 miRWalk、miRBD 及 Targetscan 数据库对 miRNA-146a 靶基因进行预测,发现 miRNA-146a 可通过影响 TMEM154 减少角质细胞凋亡;采用 miRNA-146a 类似物处理皮肤成纤维细胞,检测胞外基质合成情况,发现 miRNA-146a 可增加胶原蛋白的生成,并通过增加胞外基质的含量增强皮肤细胞强度,进而促进皮肤的修复能力。本

研究揭示了 miRNA-146a 在皮肤损伤修复过程中通过靶向 *TMEM154* 基因发挥抗凋亡作用,从而加强细

胞膜保护和成纤维细胞中胞外基质合成及胶原蛋白生成的作用机制,具体如图6所示。

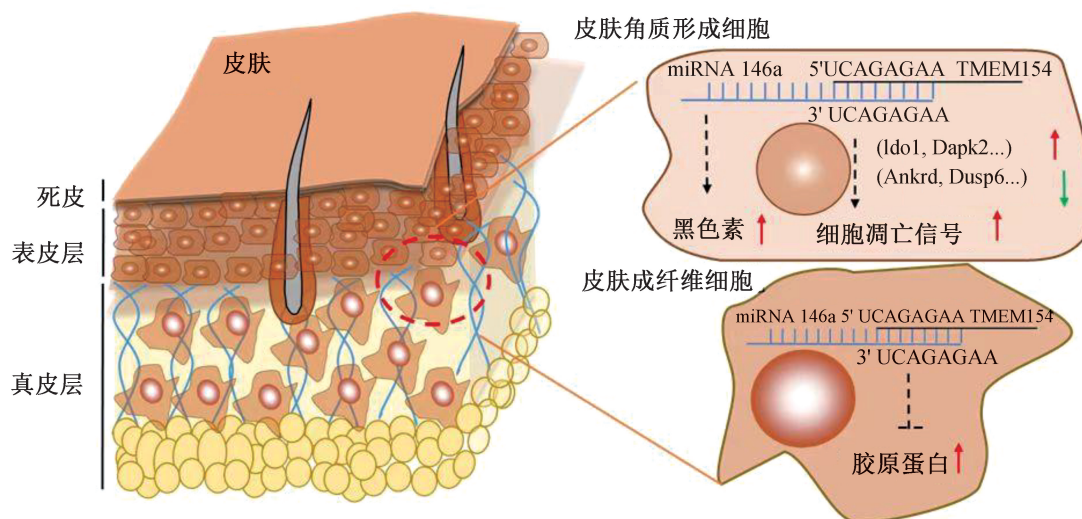


图6 miRNA-146a 拮抗剂处理后的皮肤成纤维细胞中胞外基质和透明质酸合成相关基因表达

本研究发现,miRNA-146a 通过靶向 *TMEM154* 基因抑制皮肤角质细胞的凋亡,并通过促进成纤维细胞的胞外基质和胶原生成发挥皮肤修复作用。这说明 miRNA-146a 不仅限于在皮炎中的应用^[14],同时具有皮肤修复的作用,由此推测,采用 miRNA-146a 激动剂修复损伤皮肤是一种比较可靠的皮肤病治疗方式。

4 结论

miRNA-146a 能够减少细胞凋亡,促进细胞修复。miRNA-146a 在皮肤损伤修复过程中,通过靶向 *TMEM154* 基因发挥抗细胞凋亡作用,并通过促进成纤维细胞中胞外基质合成及胶原蛋白生成发挥皮肤保护作用。

参考文献

- [1] LEE T, FRIEDMAN A. Skin barrier health: regulation and repair of the stratum corneum and the role of over-the-counter skin care[J]. J Drugs Dermatol, 2016, 15(9): 1047-1051.
- [2] MICHALAK M. Plant extracts as skin care and therapeutic agents[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15444.
- [3] THULABANDU V, CHEN D M, ATIT R P. Dermal fibro-

blast in cutaneous development and healing[J]. Wires Dev Biol, 2018, 7(2): 6616-6631.

- [4] ELIAS P M, WOOD L C, FEINGOLD K R. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses[J]. Am J Contact Dermat, 1999, 10(3): 119-126.
- [5] KIM B E, LEUNG D Y M. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(3): 207-215.
- [6] ZHANG J, YU H Y, MAN M Q, et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance[J]. Aging Cell, 2024, 23(2): e14054.
- [7] MICHALAK M, PIERZAK M, KR ĘCISZ B, et al. Bioactive compounds for skin health: a review[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 203.
- [8] BAKER P, HUANG C, RADI R, et al. Skin barrier function: the interplay of physical, chemical, and immunologic properties[J]. Cells, 2023, 12(23): 2745.
- [9] DAI M S, WANG L, YANG J X, et al. LDHA as a regulator of T cell fate and its mechanisms in disease[J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 158: 114164.
- [10] RADZIKOWSKA-BÜCHNER E, ŁOPUSZY Ń SKA I, FLIEGER W, et al. An overview of recent developments in the management of burn injuries[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16357.

- [11] HUANG Y, SHEN X J, ZOU Q, et al. Biological functions of microRNAs: a review [J]. *J Physiol Biochem*, 2011, 67(1): 129-139.
- [12] KIM S. LncRNA-miRNA-mRNA regulatory networks in skin aging and therapeutic potentials [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1303151.
- [13] HA M J, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524.
- [14] SANADA T, SANO T, SOTOMARU Y, et al. Anti-inflammatory effects of miRNA-146a induced in adipose and periodontal tissues [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2020, 22: 100757.
- [15] YANG S C, ALALAIWE A, LIN Z C, et al. Anti-inflammatory microRNAs for treating inflammatory skin diseases [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1072.
- [16] GILYAZOVA I, IVANOVA E, PAVLOV V, et al. Exosomal miRNA-155 and miRNA-146a are promising prognostic biomarkers of the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Noncoding RNA Res*, 2022, 8(1): 75-82.
- [17] GILYAZOVA I, ASADULLINA D, KAGIROVA E, et al. MiRNA-146a-a key player in immunity and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12767.
- [18] HIGAZI A M, KAMEL H M, NASR M H, et al. Potential role of circulating miRNA-146a and serum kallikrein 1 as biomarkers of renal disease in biopsy-proven lupus nephritis patients [J]. *Egypt Rheumatol*, 2023, 45(1): 73-80.
- [19] IVANOVA E, ASADULLINA D, RAKHIMOV R, et al. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events [J]. *Noncoding RNA Res*, 2022, 7(3): 159-163.
- [20] LIAO Z F, ZHENG R J, SHAO G F. Mechanisms and application strategies of miRNA-146a regulating inflammation and fibrosis at molecular and cellular levels (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(1): 7.
- [21] 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.
- [22] BI X L, ZHOU L, LIU Y F, et al. MicroRNA-146a deficiency delays wound healing in normal and diabetic mice [J]. *Adv Wound Care*, 2022, 11(1): 19-27.
- [23] MARX S, DAL MASO T, CHEN J W, et al. Transmembrane (TMEM) protein family members: poorly characterized even if essential for the metastatic process [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 96-106.
- [24] ALSHANBARI F A, MOUSEL M R, REYNOLDS J O, et al. Mutations in *Ovis aries* TMEM154 are associated with lower small ruminant lentivirus proviral concentration in one sheep flock [J]. *Anim Genet*, 2014, 45(4): 565-571.
- [25] CHEN X F, WEN J, WU W J, et al. A review of factors influencing sensitive skin: an emphasis on built environment characteristics [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1269314.
- [26] IVEY K N, SRIVASTAVA D. MicroRNAs as developmental regulators [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(7): a008144.
- [27] GONG H, CHEN H H, XIAO P, et al. MiR-146a impedes the anti-aging effect of AMPK via NAMPT suppression and NAD⁺/SIRT inactivation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 66.
- [28] WILLIAMS S, MCDONALD K A, BEACH R A. Same but different: an 18-month cross-sectional study of cosmetic procedures in patients with skin phototype I-III versus IV-VI in Toronto, Canada [J]. *Dermatol Surg*, 2023, 50(3): 272-276.
- [29] LU L F, BOLDIN M P, CHAUDHRY A, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses [J]. *Cell*, 2010, 142(6): 914-929.
- [30] LI X J, PENG H, KANG J S, et al. IL-1 β induced down-regulation of miR-146a-5p promoted pyroptosis and apoptosis of corneal epithelial cell in dry eye disease through targeting STAT3 [J]. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1): 144.
- [31] 陈磊, 刘书东, 倪文浩, 等. 新疆地区绵羊品种 TMEM154 基因第 2 外显子 G103A 位点的多态性分析 [J]. *家畜生态学报*, 2018, 39(12): 12-16.

[收稿日期: 2024-04-28]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 张勇]