

蜗牛粘液来源的活性肽 SK-14 促进成纤维细胞的增殖和迁移

李观强¹, 施昱诚¹, 朱可涵², 胡波¹, 黄献琛¹, 孙元¹, 李笃信², 张喜成¹

(1. 苏州大学附属第四医院血管外科与介入科, 江苏 苏州 215000; 2. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215000)

摘要: **目的** 基于蜗牛粘液的分离提取、酶解和序列测定, 筛选并人工合成活性肽序列, 评价其对成纤维细胞增殖、迁移能力的影响。 **方法** 提取蜗牛粘液蛋白并用胰蛋白酶消化 4 h, 液相色谱-质谱结合生物信息学分析, 筛选具有促进增殖的肽段序列, 通过固相合成法制备。经培养人外膜成纤维细胞(human adventitial fibroblasts, HAFs)并用不同浓度的活性肽处理, 评估其对细胞增殖、迁移能力的影响。 **结果** 合成的肽序列为 SK-14(N 端序列: SSTIFPPTSGGAAK), 分子量为 1 268 Da。SK-14 能显著促进成纤维细胞增殖($P<0.001$)。细胞增殖能力随 SK-14 质量浓度增加而呈现浓度依赖性增强, 增殖能力随 SK-14 质量浓度升高而显著提高, 并在 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 达平台期。SK-14 同样可显著促进 HAFs 的迁移能力($P<0.001$), 其作用效果随着 SK-14 质量浓度递增上升, 以 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的作用最明显。 **结论** 蜗牛粘液来源的活性肽序列 SK-14 可促进人成纤维细胞的增殖、迁移能力, 可能是蜗牛粘液参与促进伤口愈合的活性成分之一。

关键词: 蜗牛粘液; 活性肽; 成纤维细胞; 增殖; 迁移

中图分类号: R654.4

文献标志码: A

Active peptide SK-14 derived from snail mucus promotes fibroblast proliferation and migration

LI Guanqiang¹, SHI Yucheng¹, ZHU Kehan², HU Bo¹, HUANG Xianchen¹,
SUN Yuan¹, LI Duxin², ZHANG Xicheng¹

(1. Department of Vascular Surgery and Intervention, The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To screen and synthesize the active peptide sequence, and to evaluate its effects on the proliferation and migration of fibroblasts based on the isolation, enzymatic digestion and sequencing of snail mucus.

Methods Snail mucus protein was extracted and digested with trypsin for 4 h. The peptide sequence with proliferation promotion was screened by liquid chromatography-mass spectrometry and bioinformatics analysis, and then prepared by solid phase synthesis. Human adventitial fibroblasts(HAFs) were cultured and treated with different concentrations of active peptides to evaluate their effects on cell proliferation and migration. **Results** The synthesized peptide sequence was SK-14 (N-terminal sequence: SSTIFPPTSGGAAK), with a molecular weight of 1,268 Da. Compared with the control group, SK-14 could significantly promote fibroblast proliferation at different concentrations ($P<0.001$). The cell proliferation ability increased in a concentration-dependent manner with the increase of SK-14 concentration. Within the test concentration range, the proliferation ability significantly increased with the increase of drug SK-14 concentration, and reached the plateau at 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. SK-14 can also significantly promote the migration ability of HAFs ($P<0.001$), and its effect increased with the increase of SK-14 concentration, with the most obvious effect at 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the test

concentration range. **Conclusion** The active peptide SK-14 derived from snail mucus can promote the proliferation and migration of HAFs, which may be one of the active components of snail mucus in promoting wound healing.

Key words: Snail mucus; Active peptides; Fibroblasts; Proliferation; Migration

慢性创面的管理是临床挑战性课题,常见于下肢慢性血管疾病、糖尿病等患病人群。这类伤口不仅感染发生率高,且多因成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞的功能障碍,导致血管生成和细胞外基质沉积受抑制,引起愈合延迟。此外慢性创面环境存在的炎症因子、活性氧及合成过量的基质金属蛋白酶也对成纤维细胞的增殖产生抑制作用,这些因素都影响伤口的正常愈合^[1]。

伤口的修复和再生是一个复杂的过程,包括止血、炎症反应、细胞增殖、肉芽组织形成和组织重塑^[2-3],其中涉及多种机制的复杂相互作用,这些机制协同工作,发挥协同效应^[4-6]。成纤维细胞是形成肉芽组织的关键细胞类型,它不仅分泌细胞外基质,还合成并分泌多种细胞因子促进血管生成、细胞增殖和基质沉积^[7-11]。因此,成纤维细胞的结构与功能变化,对于慢性溃疡的治疗有重要意义^[12]。

蜗牛粘液治疗慢性伤口方面具有悠久历史,它富含多种生物活性成分,包括活性蛋白、尿囊素、糖胺聚糖等,这些成分可通过直接或间接机制,发挥抗炎、抗菌作用,同时促进细胞增殖和组织再生,加速伤口愈合^[13-16]。然而,关于蜗牛粘液的活性成分、作用机制的研究鲜有报道。本研究中对蜗牛粘液来源的活性肽进行提取分离、筛选和合成,评估其对成人成纤维细胞(human adventitial fibroblasts, HAFs)的增殖和迁移能力的影响,为深入研究其促愈合的机制,以及为开发治疗慢性溃疡的药物产品提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与细胞

成年中华白玉蜗牛由嘉兴市潜福食品有限公司惠赠,HAFs购自上海金源科技发展有限公司。

1.1.2 主要试剂

胰蛋白酶、磷酸氢二钠、Krebs-Henseleit 缓冲液、5%苯酚水溶液购自上海源叶生物科技有限公司。DMEM 培养基、CCK8 试剂购自翌舒蝶圣生物科技(上海)股份有限公司,胎牛血清购于美国 Gibco 生物公司,成纤维细胞培养基等购自上海富衡生物科技有限公司。

1.1.3 主要仪器

包括超滤装置(CLW-003,江苏红豆杉药业康希分公司)、高速离心机(TGL-16,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)、电子天平(AR522CN,奥豪斯仪器有限公司)、冷冻干燥机(FreeZone 2.5L,美国 LABCONCO 公司)、倒置光学显微镜(CK53,奥林巴斯株式会社)、多功能微孔板读数器(Spark,瑞士 Tecan)、液相色谱-质谱联用仪(Exploris 480,美国赛默飞世尔科技公司)等。

1.2 方法

1.2.1 蜗牛粘液冻干粉的制备

选择体质量 20 g 以上的成年中华白玉蜗牛,用自来水和蒸馏水反复冲洗,置于运动的旋转筒中以刺激粘液分泌。收集的粘液溶解于超纯水中,以 5 000 r/min 离心 10 min,并通过 0.45 μm 水膜过滤以去除杂质,再以 3 000 r/min 离心 10 min,上清液冷冻干燥,以冻干粉储存。

1.2.2 冻干粉的酶解分离

蜗牛粘液冻干粉 300 mg,溶解于 30 mL 的 0.2 mol/L 磷酸氢二钠-0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液中(pH=6.8)。加入胰蛋白酶 6 mg(活性 2 500 U/mg),混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴中孵育 4 h。随后取 10 mL 反应液加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 以灭活酶,以 5 000 r/min 离心 10 min,收集上清液并冷冻干燥,获得蜗牛粘液多肽混合物。

1.2.3 质谱测序及肽段的筛选与合成

酶解后的蜗牛粘液肽混合物,委托杭州景杰生物科技股份有限公司进行液相色谱-质谱联用仪(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS/MS)蛋白组学研究,对蜗牛粘液多肽分子进行鉴定,建立粘液多肽谱。采用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,对鉴定多肽进行功能注释。筛选参与“细胞生长与死亡”调控通路的多肽分子,根据分子量进行限制性筛选,并由苏州泰米克生物科技有限公司采用固相合成法合成。以 2-氯三酰氯树脂为固体载体,利用 9-氟酰甲基羰基保护基,经高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC),并通过质谱验证分子量的一致性(分子量误差 <0.1 Da)。所得的 SK-14 以冻干粉形式保存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.4 细胞培养及增殖试验

复苏 HAFs,用含 10%胎牛血清的 DMEM 中培

养。当细胞在培养皿中生长至 80%~90% 面积时,进行传代。SK-14 溶解于无菌磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 中,以对数梯度制备一系列浓度 (67.5、125、250、500、750 和 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。将 HAFs 以每孔 100 μL 的密度接种于 96 孔板中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的环境中孵育 24 h,待细胞贴壁。实验组按照 SK-14 不同浓度分组,对照组则加入相同体积的 PBS 的无药培养基,继续培养 24 h,每组设置 6 个复孔作为平行实验减小误差。向每孔中加入 10 μL 的 CCK-8 试剂。随后,将培养板继续在细胞培养箱中孵育 2 h。使用微板读数器在 450 nm 处测量吸光度,以评估细胞活力。

1.2.5 细胞划痕实验

细胞以 2×10^5 个/孔的密度接种于 12 孔板,常规培养后,细胞融合达到 100%,用无菌的 200 μL 枪头在单层细胞表面划痕,确保划痕宽度相同。PBS 漂洗脱落细胞及碎片。向各孔中加入常规培养基以及不同质量浓度的 SK-14 (500、750 和 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$),以加入相同体积的 PBS 作为对照组。分别于划痕后 6、12、24 h 倒置相差显微镜下观察,计算不同时间点细胞迁移率 (cell migration, CM),计算方式如下:

$$\text{CM}(\%) = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%$$

其中,CM 为细胞迁移率, S_0 为 0 h 的划痕面积, S 为观察时间的划痕面积。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,两两比较采用 Dunnett 法;重复测量数据使用重复测量方差分析。图表通过 Origin 2024 (OriginLab 公司,美国) 内置的 Paired Comparison Plot 插件自动执行。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 活性肽序列的筛选与合成

通过质谱分析结合生物信息学筛选过程,从蜗牛粘液蛋白中鉴定出总计 621 个候选肽。采用 KEGG 通路富集分析,对 621 种多肽进行功能注释 (图 1)。鉴定出 88 种多肽显著参与细胞基本生物学过程。在上述 88 种多肽中,进一步筛选出 12 种多肽直接参与“细胞生长与死亡”调控通路。

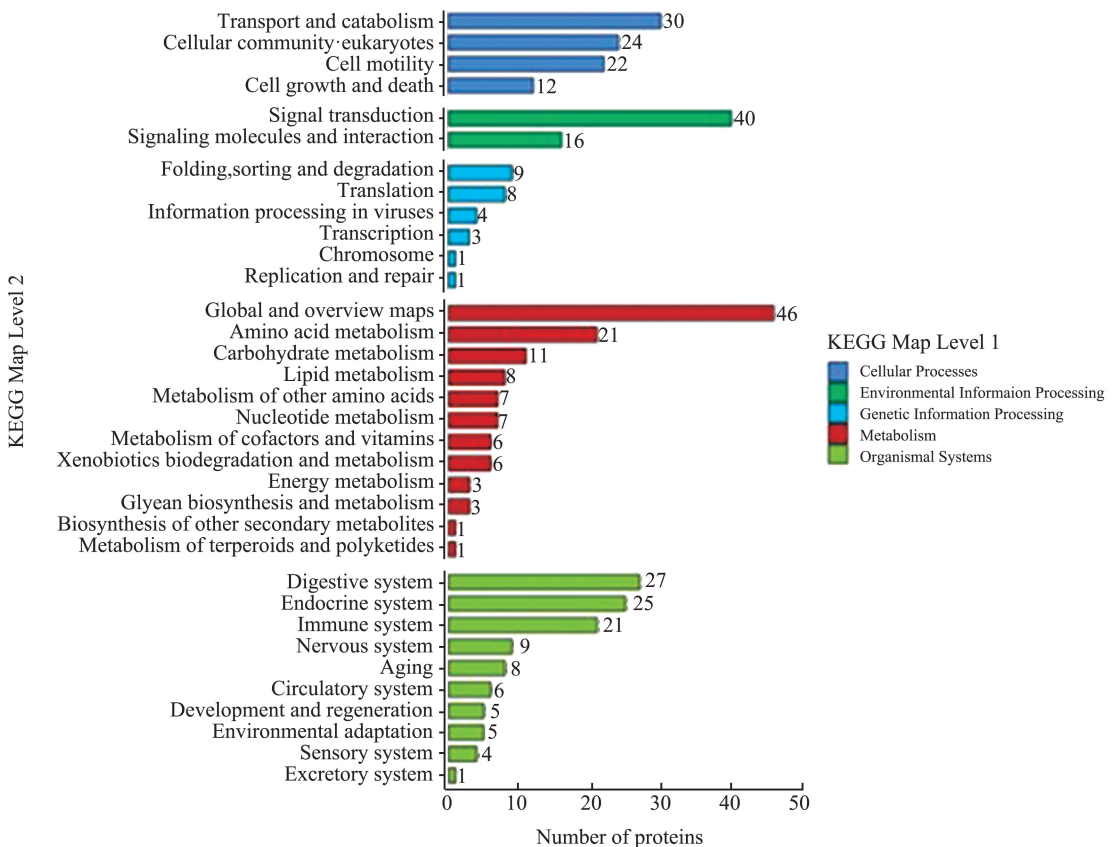
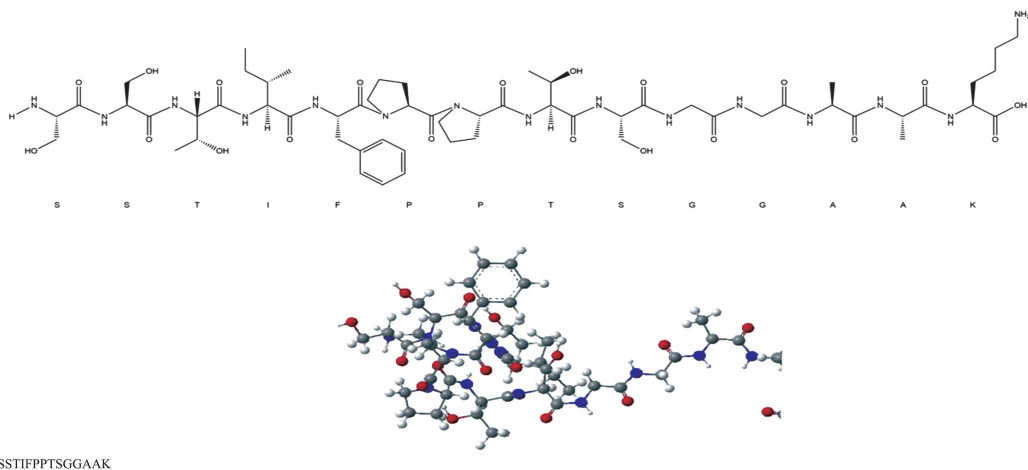


图 1 京都基因与基因组百科全书通路富集分析
Figure 1 KEGG pathway enrichment analysis

鉴于小分子多肽更易跨膜转运,且有相对更高的生物利用度,本研究针对12种目标多肽,设定分子量阈值 $<3\ 000\ \text{Da}$ 的筛选标准,最终选择获得

SK-14(N端序列:SSTIFPPTSGGAAK),分子量为 $1\ 268\ \text{Da}$ (图2)。



SSTIFPPTSGGAAK

图2 合成的SK-14氨基酸序列
Figure 2 Synthetic SK-14 amino acid sequence

2.2 SK-14对HAFs增殖能力的影响

CCK8法测定在 $450\ \text{nm}$ 下的吸光度可判断细胞的增殖情况。如图3所示,与对照组相比,不同浓度梯度的SK-14均显著增强了HAFs的增殖活性($F=241.419, P<0.001$)。这种效应呈浓度依赖性,随

着SK-14质量浓度从 $67.5\sim 1\ 000\ \mu\text{g}/\text{mL}$,细胞增殖效应呈现显著上升趋势($P<0.05$),增加的趋势符合线性变化($F=896.172, P<0.001$)。然而值得注意的是,当SK-14浓度达到 $500\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 时,增殖能力不再进一步增加,表明该浓度下增殖效应已达到平台期。

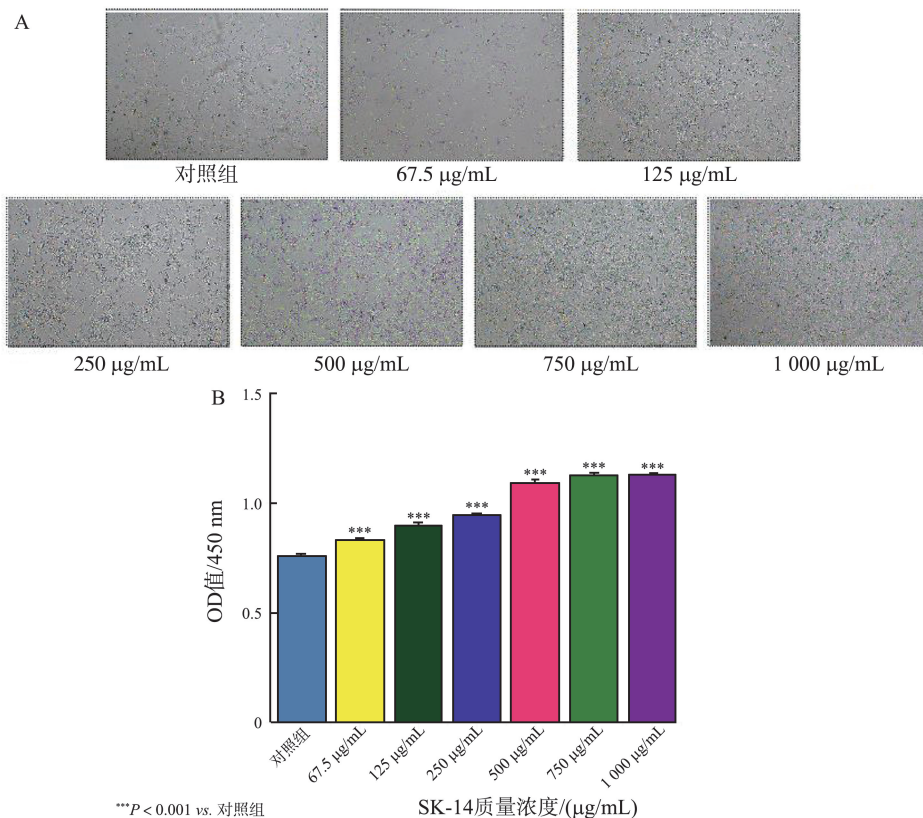


图3 细胞增殖试验

A: SK-14不同浓度下的细胞增殖代表性图像(40 \times); B:不同质量浓度的SK-14组对HAFs的增殖效应定量分析。

Figure 3 Cell proliferation test

A: Representative images of cell proliferation at different concentrations of SK-14(40 \times); B: Quantitative analysis of the proliferation effect of different concentrations of SK-14 groups on HAFs.

2.3 SK-14 对 HAFs 迁移能力的影响

如表 1 所示,质量浓度为 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 SK-14 溶液均能提高 HAFs 的迁移率,随着浓度递增细胞迁移率显著上升

($F_{\text{浓度}} = 34.92, P < 0.001$),在测试的 3 个质量浓度下,1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 SK-14 溶液对促细胞迁移效应最明显(图 4)。

表 1 不同 SK-14 质量浓度下 HAFs 的迁移率
Table 1 The mobility of HAFs at different concentrations of SK-14

观察时间/h	重复次数	对照组	500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组	1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组
6	9	7.55 \pm 1.15	8.18 \pm 1.86	8.59 \pm 3.98	10.60 \pm 3.55
12	9	15.02 \pm 2.17	18.44 \pm 2.79	23.64 \pm 3.21	28.64 \pm 9.08
24	9	21.89 \pm 2.22	27.33 \pm 2.61	32.81 \pm 7.01	38.56 \pm 4.06

注:数据服从正态分布, $F_{\text{浓度}} = 34.92, P < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 247.845, P < 0.001$; $F_{\text{交互}} = 5.290, P < 0.001$ 。

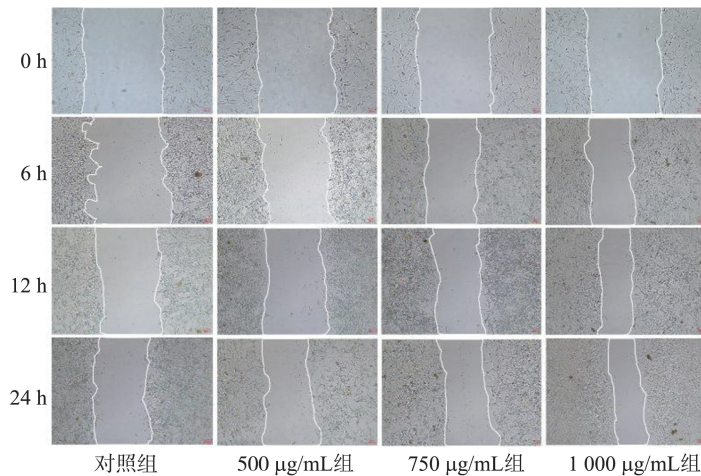


图 4 细胞划痕试验结果(40 \times)

Figure 4 The result of the cell scratch test (40 \times)

3 讨论

慢性创面的治疗是临床面临的严峻挑战^[17]。在此背景下,兼具高效性、安全性、靶向特异性及低过敏性等优势生物活性多肽,已成为治疗研究的新焦点^[18]。蜗牛粘液作为一种复杂的生物材料,在促进创面愈合和修复等方面具有重要作用^[16]。研究发现,蜗牛粘液含有多种具有细胞保护及细胞再生有关的多肽物质,对创面愈合作用呈现多功能性,不仅能刺激细胞有丝分裂,促进细胞增殖和分化,还可以提供创面愈合所需的多种物质,可进一步促进细胞自身和周围细胞的分裂、增殖、分化^[19]。然而,其关键活性多肽单体及具体作用机制尚未明确。

针对这一科学问题,本研究聚焦于慢性创面愈合的核心环节——成纤维细胞功能障碍^[20]。在关于成纤维细胞功能的相关机制研究中发现,Wnt/ β -catenin信号通路的激活可促进成纤维细胞增殖和迁移,进而促进创面的愈合^[21]。此外还有研究发现,多种 MicroRNA 的表达变化在创面愈合中发挥

重要作用,如上调 miR-424-5p 的表达可以促进成纤维细胞的迁移^[22],而抑制 MicroRNA-139-5P 则可改善成纤维细胞生存能力并促进糖尿病足伤口愈合^[23]。而在静脉溃疡机制研究中,成纤维细胞增殖的调节受丝裂原活化蛋白激酶 p38 通路的影响。通过生长因子或细胞因子抑制 p38 途径可能会改善成纤维细胞增殖和静脉溃疡愈合^[24]。这些发现共同印证了靶向成纤维细胞是可行的治疗策略。

基于此,本研究通过体外酶解蜗牛粘液,并经过序列测定及筛选合成,获得活性肽 SK-14。实验结果表明,SK-14 能够显著促进 HAFs 增殖,但在 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时达到增殖平台期。平台期的形成可能源于受体饱和效应或细胞内负反馈机制激活(如细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的上调^[25])。SK-14 的平台效应暗示其具备自限性促修复特性,可降低过度增殖导致的瘢痕风险^[26]。

划痕实验表明,SK-14 在 500~1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内持续增强 HAFs 迁移能力,且 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时效应最优。值得注意的是,其促迁移有效浓度高于促增殖平台期浓度,表明两种生物学效应可能涉及

不同的分子机制——增殖可能依赖高亲和力受体,而迁移需更高配体浓度以激活低亲和力受体或次级信号。揭示不同亲和力相互作用如何激活不同的信号传导路径,对未来的研究和治疗策略开发具有重要的潜在影响^[27]。

本研究存在以下局限:①细胞模型单一性,仅使用 HAFs 评估活性,未涵盖内皮细胞等其他伤口愈合中关键细胞;②机制深度不足,未解析 SK-14 作用的直接靶点及下游信号通路;③体内实验缺失,缺乏动物模型验证 SK-14 在复杂伤口微环境中的实际疗效。

总之,本研究证实蜗牛粘液肽 SK-14 是促进成纤维细胞功能的关键活性成分,可以显著提高成纤维细胞的增殖、迁移能力,这可能是促进伤口愈合的机制之一。但蜗牛粘液成分及作用机制非常复杂,其生物活性也可能源于多种成分之间的协同效应。进一步揭示其作用机制、验证体内功能、探索协同效应、优化临床转化对促进这类产品的开发具有重要意义^[28]。因此,今后还对需要对蜗牛粘液进行进一步的分离提纯、表征和鉴定,筛选出具体活性成分并阐明机制,为此类促愈合产品的开发提供依据。

参考文献:

- [1] 刘振中,姜笃银,王魏,等. 转化生长因子- β 1 噬菌体模拟肽促进成纤维细胞增殖的效果[J]. 山东大学学报(医学版), 2015, 53(3): 50-55.
LIU Zhenzhong, JIANG Duyin, WANG Wei, et al. Proliferative effect of TGF- β 1 phage model peptide on fibroblasts[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2015, 53(3): 50-55.
- [2] Khavkin J, Ellis DAF. Aging skin: histology, physiology, and pathology[J]. Facial Plast Surg Clin North Am, 2011, 19(2): 229-234.
- [3] 朱琳,李薇薇,刘志凯. 人血管基质片段联合脂肪干细胞促进裸鼠放射性皮肤损伤的愈合[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(9): 66-72.
ZHU Lin, LI Weiwei, LIU Zhikai. Human stromal vascular fraction combined with adipose stem cells promotes the healing of radiation skin damage in nude mice[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2017, 55(9): 66-72.
- [4] Zhu YS, Lin YZ, Xie SJ, et al. Mapping intellectual structures and research hotspots of chronic wound in global perspective[J]. Regen Ther, 2025, 30: 47-62. doi: 10.1016/j.reth.2025.05.002
- [5] Altalbawy FMA, Mukhlif BAM, Hussien A, et al. Regenerative potential of PRP-based scaffolds in chronic wound healing: mechanisms, advances, and therapeutic insights[J]. Regen Ther, 2025, 30: 278-298. doi: 10.1016/j.reth.2025.06.008
- [6] 张华宇,殷思源,刘健,等. 氧糖剥夺条件下培养表皮干细胞的定量蛋白质组学分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(4): 17-27.
ZHANG Huayu, YIN Siyuan, LIU Jian, et al. Quantitative proteomic analysis of epidermal stem cells in oxygen-glucose deprivation conditions[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2021, 59(4): 17-27.
- [7] Song JL, Zhao T, Wang CF, et al. Cell migration in diabetic wound healing: molecular mechanisms and therapeutic strategies (Review)[J]. Int J Mol Med, 2025, 56(2): 126. doi: 10.3892/ijmm.2025.5567
- [8] Gao HJ, Fang XW, Chen H, et al. Polydopamine-modified collagen membrane loading with platelet-rich plasma for enhancing diabetic wound healing[J]. Biomed Phys Eng Express, 2025, 11(4): 045033. doi: 10.1088/2057-1976/adebf6
- [9] Abedin-Do A, Zhang Z, Douville Y, et al. Electrical stimulation promotes the wound-healing properties of diabetic human skin fibroblasts[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2022, 16(7): 643-652.
- [10] Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, et al. Updates in diabetic wound healing, inflammation, and scarring[J]. Semin Plast Surg, 2021, 35(3): 153-158.
- [11] Huang L, Cai HA, Zhang MS, et al. Ginsenoside Rg1 promoted the wound healing in diabetic foot ulcers via miR-489-3p/Sirt1 axis[J]. J Pharmacol Sci, 2021, 147(3): 271-283.
- [12] Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. Role of fibroblast plasticity and heterogeneity in modulating angiogenesis and healing in the diabetic foot ulcer[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(2): 1913-1929.
- [13] Mishra R, Singh TG, Bhatia R, et al. Unveiling the therapeutic journey of snail mucus in diabetic wound care[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(6): 6531-6560.
- [14] Sarkar P, Iyengar D, Mukhopadhyay K. Emergence of snail mucus as a multifunctional biogenic material for biomedical applications[J]. Acta Biomater, 2025, 200: 21-46. doi: 10.1016/j.actbio.2025.05.006
- [15] Alarfaj K, Almatroudi A, Alrumaihi F, et al. Evaluation of the white garden snail (Theba pisana) mucus slime for its efficacy as an antimicrobial agent[J]. J Pure Appl Microbiol, 2024, 18(2): 900-906.
- [16] Zhu KH, Zhang ZY, Li GQ, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and applications of polysaccharides and proteins isolated from snail mucus[J].

- Int J Biol Macromol, 2024, 258: 128878. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128878
- [17] Zhai MZ, Tan HX, Xu AH, et al. Immunomodulatory hydrogel loaded with PD-L1-expressing exosomes reprograms macrophages and accelerates diabetic wound healing[J]. Biomater Adv, 2025, 176: 214362. doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214362
- [18] Zheng K, Yang ZW, Ba T. Marine bioactive peptides as potential therapeutic agents for wound healing—a review [J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2530693. doi: 10.1080/07853890.2025.2530693
- [19] Akita S, Akino K, Hirano A. Basic fibroblast growth factor in scarless wound healing[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013, 2(2): 44-49.
- [20] 张雯, 于文慧, 赵钢, 等. 糖尿病创面中“肠-皮肤-表观遗传”三维调控轴的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(17): 80-86.
ZHANG Wen, YU Wenhui, ZHAO Gang, et al. Research progress on three-dimensional regulatory axis of “gut-skin-epigenetic inheritance” in diabetic wound[J]. China Medical Herald, 2025, 22(17): 80-86.
- [21] Wu MF, Huang JH, Shi JJ, et al. Ruyi Jinhuang Powder accelerated diabetic ulcer wound healing by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway of fibroblasts *in vivo* and *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115321. doi: 10.1016/j.jep.2022.115321
- [22] Xia YD, Han BB, Zhang FY, et al. Pae/exo@ PF-127 promote diabetic wound healing through miR-424-5p[J]. Phytomedicine, 2025, 142: 156688. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156688
- [23] Mo JK, Zhang JQ, Meng XB, et al. Inhibition of microRNA-139-5p improves fibroblasts viability and enhances wound repair in diabetic rats through AP-1 (c-fos/c-Jun) [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2025, 18: 237-248. doi: 10.2147/DMSO.S496556
- [24] Raffetto JD, Gram CH, Overman KC, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 pathway in venous ulcer fibroblasts[J]. Vasc Endovascular Surg, 2008, 42(4): 367-374.
- [25] Fukui R, Shibata N, Kohbayashi E, et al. Inhibition of smooth muscle cell migration by the p21 cyclin-dependent kinase inhibitor (Cip1) [J]. Atherosclerosis, 1997, 132(1): 53-59.
- [26] 洗文娇, 梁景南, 卢巍, 等. 微小RNA-199a-3p 对小鼠皮肤瘢痕疙瘩成纤维细胞的抑制作用及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(6): 934-940.
XIAN Wenjiao, LIANG Jingnan, LU Wei, et al. Inhibition of microRNA-199a-3p on mouse skin keloid formation and its mechanism[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2024, 45(6): 934-940.
- [27] Krall JA, Beyer EM, MacBeath G. High- and low-affinity epidermal growth factor receptor-ligand interactions activate distinct signaling pathways[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15945. doi: 10.1371/journal.pone.0015945
- [28] Bazeer AB, Ekambaram G, Louis LRP, et al. Snail mucus: unlocking a natural powerhouse for dermatological innovation [J]. Arch Dermatol Res, 2024, 317(1): 113. doi: 10.1007/s00403-024-03638-1

(编辑:房红娟)