

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.037

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190904.1644.002.html>(2019-09-04)

微 RNA 在治疗慢性创面上的研究进展

余梦婷,唐秋霞 综述,简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急救部 400010)

[摘要] 伤口愈合是一个高度复杂的过程,主要经过炎症反应期、组织增生及肉芽形成期、伤口收缩及瘢痕形成期 3 个阶段,当超过 1 个月仍未愈合甚至无愈合倾向时,称为慢性创面。慢性创面大多治疗时间长,费用高,严重影响患者生活质量及心理健康。因此,随着社会的发展及人民对生活品质追求的提高,治疗慢性创面成了如今的研究热点。微 RNA(miRNA)是一种非编码 RNA,是一组通过降解或抑制靶 RNA 翻译,从而调控多种蛋白在信号通路中的表达的调控因子。已有大量研究表明 miRNA 参与创面愈合的过程,其表达水平在创面愈合的不同时期有明显的差异,其中慢性创面中 miRNA 的表达与正常创面不同。本研究主要就创面愈合的不同时期,miRNA 在其中参与的过程进行综述,并讨论以 miRNA 表达水平的上调或下调作为治疗慢性创面靶点的治疗效果。

[关键词] 微 RNA;慢性创面;炎症反应;炎症因子;新生血管

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)03-0510-05

Research progress of microRNA in treatment of chronic wound

YU Mengting, TANG Qiuxia, JIAN Huagang[△]

(Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Wound healing is a highly complex process, which mainly goes through the three stages of the inflammatory reaction stage, tissue hyperplasia and granulation formation stage, wound contraction and scar formation stage. When the wound is not healed or even has no tend to heal for more than one month, this wound is named as chronic wound. Most chronic wounds have a long treatment time, high cost, which seriously affects patient's quality of life and mental health. Therefore, with the development of society and the enhancement of people's pursuit of quality of life, the treatment of chronic wound has become a research hotspot. MicroRNAs are non-coding RNA, and a set of regulatory factors for regulating the expression of various proteins in signaling pathways by degrading or inhibiting the translation of target RNA. A large number of studies have shown that microRNA is involved in the process of wound healing, its expression level has obvious difference in different times of wound healing, among which the expression of microRNA in chronic wounds is different from that of normal wounds. This study mainly reviews the processes in which microRNA is involved in different periods of wound healing, and discusses the therapeutic effects of up-regulating or down-regulating the expression level of miRNA as a target for treating chronic wounds.

[Key words] microRNA; chronic wound; inflammatory reaction; inflammatory factors; neovascularization

皮肤覆盖于人体表面,是人体最大的器官,其约占一个成人体质量的 16%,由表皮、真皮、皮下组织、皮肤附属器组成,具有屏障、吸收、感觉、分泌、排泄、体温调节、物质代谢、免疫等多种功能。当皮肤受到损伤,伤口的愈合大致经历如下 3 个基本阶段:(1)炎症反应期;(2)组织增生及肉芽形成期;(3)伤口收缩

及瘢痕形成期。在伤口愈合的过程中,上述 3 个阶段并不是独立存在,而是互相有所重叠。慢性创面则是指,当机体皮肤及组织损伤后,无法有序地通过上述 3 个阶段,及时修复以达到解剖和功能完整的创面,临床上多指超过 1 个月仍未愈合甚至无愈合倾向的创面^[1]。慢性创面的主要病因有:创伤感染、压疮、静脉

性溃疡、糖尿病溃疡及其他。现在随着人们的平均寿命延长,对生活质量的要求提高,治疗慢性创面已是人们极为关注的领域。如今现代医学技术飞速发展,学者们也通过各种创新的技术来研究慢性创面的治疗,如超声波清创、负压封闭治疗、横向骨搬运术、富血小板凝胶的应用、干细胞移植等。其中,已有学者研究证明,微 RNA(microRNA, miRNA)可能参与慢性创面的形成过程^[2-3]。目前在研究其作用机制、应用等方面均有积极进展,本文就 miRNA 在创面愈合的不同时期中参与的过程进行综述。

1 miRNA 的定义及合成过程

miRNA,是一类长度为 19~22 个核苷酸序列的内源性非编码单链 RNA。可以通过碱基互补配对原则与靶 mRNA 结合,使靶 mRNA 降解或被抑制翻译。大致经历 3 个阶段:(1)在细胞核内,miRNA 基因被 RNA 聚合酶 II 转录为初级 miRNAs(pri-miRNA),长度为 100~1 000 个碱基。然后 pri-miRNA 被 RNase III /RNase III 核内酶(deosha 酶)/迪格奥尔综合征染色体区域 8(DGCR8)复合体剪切,产生长度为 60~70 个碱基具有发夹结构的前体 miRNAs(pre-miRNA)。(2)Pre-miRNA 由 Exportin-5(XPO5)转运至细胞质,被 Dicer 酶加工产生双链 miRNA,即成熟的 miRNA(互补链 miRNA),再被解旋酶展开。(3)成熟的 miRNA 通过 RNA 诱导沉默复合体(RISC,由 Dicer 酶、Argonaute 蛋白、siRNA 等多种生物大分子装配而成)与靶 mRNA 结合发挥作用,其互补链被迅速降解。根据靶 mRNA 与 miRNA 之间的互补性,可能会产生两种不同的由 RISC 介导的基因调控机制。在几乎完全互补的情况下,RISC 可以降解靶 mRNA,阻止翻译。在不完全互补的情况下,靶 mRNA 通过脱盖和(或)脱腺苷化被抑制^[4]。

2 miRNA 在伤口愈合过程中的作用

2.1 miRNA 在炎症反应期的作用

在伤口愈合的不同阶段,miRNA 的表达可有上调或下调,故有学者提出,可以通过调控 miRNA 的表达从而人为干预伤口愈合的过程^[2]。

感染是导致创面延迟愈合甚至不愈合的重要局部因素。几乎所有开放性的伤口上都存在微生物生长,根据微生物的数量、创面周围炎症表现,可分为污染、定植、感染。无论以上哪种情况若伤口处的微生物不能被有效、完全地清除,都可能导致炎症阶段延长,以致慢性创面形成。微生物通过开放的伤口进入机体后,被巨噬细胞表面的模式识别受体(PRRs)识别,TOLL 样受体(TLR)被激活。由 TLR 介导的信号传导,使效应细胞表达和分泌多种促炎性细胞因

子,以及补体系统被激活从而产生炎症反应,杀伤消灭微生物。有研究证明,miRNA 可以参与以上途径,调控炎症反应^[5]。

有研究表明,miRNA-21、miRNA-146a 和 miRNA-155 在调控炎症过程中发挥关键作用^[6-10]。程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)是一种促炎蛋白,参与脂多糖(LPS)介导的 NF- κ B 的激活和白细胞介素 6(IL-6)的表达。miRNA-21 可以通过沉默 PDCD4 抑制炎症反应。在炎症反应的前期,miRNA-21 上调,通过触发 TLR7/TLR8 相关的免疫应答,促进炎症。到了炎症反应中后期,miRNA-21 下调,此时主要对 PDCD4 产生作用,从而延长炎症反应^[7]。miRNA-146a 在固有免疫内,通过负反馈,影响肿瘤坏死因子相关因子 6(TRAFA6)和 IL-1 受体相关激酶(IRAK1)的表达水平,参与抑制炎症反应^[8]。miRNA-155 可以调控多种与伤口愈合过程中免疫反应相关的蛋白,在炎症反应期起到促进和抑制两方面作用:一方面 miRNA-155 的过表达可以延长 TNF- α mRNA 的半衰期^[9];另一方面可以抑制 TLR 信号通路中的肌酸 5'磷酸酶 1(SHIP1)^[10]。

NAQVID 等^[11]的研究指出,如果 miRNA-24、miRNA-30b、miRNA-142-3p 过度表达,不仅将明显抑制单核巨噬细胞对大肠埃希菌及金黄色葡萄球菌的吞噬作用,还可以抑制炎症介质的分泌,包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-12-p40 等细胞因子。其中,miRNA 142-3p 可以直接调节蛋白激酶 C- α (PKC- α),从而抑制吞噬作用。

NK 细胞无 MHC 限制,可以通过释放穿孔素、NK 细胞毒因子和 TNF 等直接杀伤靶细胞,活化的 NK 细胞还可以合成和分泌多种细胞因子,发挥调节免疫作用。有研究发现,miRNA 可以调节 NK 细胞的功能。过度表达的 miRNA-30c 可以通过调节 NKG2D、CD107a 和 FasL 的表达水平来提高 NK 细胞的细胞毒性,并能明显上调 FasL 的表达^[12]。miRNA-362-5p 通过靶向 nf- κ b 信号通路中的负调控子肿瘤抑制因子(CYLD),调节 NK 细胞的功能。当 miRNA-362-5p 的过度表达时,可以增强由 CYLD 调控的 IFN- γ 、穿孔素、颗粒酶和 CD107a 的表达,从而增加 NK 细胞的细胞毒作用^[13]。

LI 等^[14]发现,在伤口边缘的角质形成细胞中,miRNA-132 表达水平在炎症阶段增加,在增生阶段达到峰值。通过实验,他们证明了 miRNA-132 可以抑制 NF- κ B 通路,使多种趋化因子产生减少,如 IL-8、CXCL5、CXCL1 和 CCL20,从而抑制炎症反应。而 miRNA-132 的过度表达,增加了表皮生长因子受体(EGFR)、信号转导与转录活化因子 3(STAT3)和细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化,从而导致角质形成细胞的增殖。因此,miRNA-132 可以减轻炎症和促进角质细胞增殖,促进伤口从炎症阶段过渡到增殖

阶段。

2.2 miRNA 在组织增生及肉芽形成期的作用

在伤后 24~48 h, 伤口边缘的上皮细胞开始增生, 向缺损区移行, 同时伤口内成纤维细胞及新生毛细血管生成。增生的成纤维细胞与新生的毛细血管合称为肉芽组织, 肉芽组织不仅可以填补和修复伤口的缺损, 还有较强的抗感染、吸收及清除坏死组织的能力。要使这个过程高效快速, 需要充足的氧气和营养供给, 故其中最关键的过程是新鲜血管的生成。

2.2.1 miRNA 与成纤维细胞

在伤口愈合的过程, 成纤维细胞通过有丝分裂实现大量增殖, 并且合成、分泌大量的胶原纤维及基质成分, 与新生的血管共同形成肉芽组织。TGF- β 可以促进成纤维细胞生长, 还可以促进细胞外基质表达和抑制其降解, 如胶原蛋白、纤黏连蛋白等。有研究指出, miRNA-29 家族成员可以抑制成纤维细胞中多个基质成分的表达, 如 miRNA-29a 的靶基因是与细胞外基质相关的基因, 纤维蛋白-1、整合素、胶原蛋白和层黏连蛋白等; TGF- β 可以抑制 miRNA-29 家族成员的表达, 从而抑制纤维化^[15-16]。

2.2.2 miRNA 与新生血管

与血管再生有关的 miRNA 有两种, 一种促进血管生成, 如 miRNA-21、miRNA-31、miRNA-27b、miRNA-126、miRNA-Boa、let-7f、miRNA-17-92、miRNA-210、miRNA-378、miRNA-296; 另一种抑制血管生成, 如 miRNA-200b、miRNA-15/16、miRNA-20、miRNA-92a、miRNA-214、miRNA-221/222、miRNA-320、miRNA-328。在伤口愈合的早期, 促血管生成的 miRNA 上调, 通过激活与血管再生相关的生长因子促进毛细血管内皮细胞迁移, 使新生血管形成; 到了伤口愈合的后期, 抑制血管生成的 miRNA 表达超过促血管生成的 miRNA, 避免新生血管过度生成。其中, 对 miRNA-200b 在血管再生过程中的作用的研究进行得比较深入。miRNA-200b 可以沉默血管生成生长因子及其受体, 控制上皮细胞间充质转化, 抑制血管再生。因此, miRNA-200b 是调节诱导血管生成的一个重要枢纽。它的靶点主要有: 血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF-R1、GATA、E26 转录因子(Ets-1)、VEGF-R2、锌指 E-盒结合同源异形盒蛋白(ZEB)-1、ZEB-2 等。其中, GATA 蛋白具有调节转录活性的功能, 从而调控多种组织的发育^[17]。已知 GATA1、GATA2 和 GATA3 与造血相关, 其中 GATA2 参与造血和内皮细胞发育。miRNA-200b 可以负向调节 GATA2 的表达, 当 miRNA-200b 表达上调, GATA2 表达减少, 从而抑制血管再生^[18]。VEGF-A 是 VEGF 家族的重要成员。各种细胞均可以产生 VEGF-A, 如成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞、角质形成细胞等。其中后面两个是在伤口愈合过程中主要产生 VEGF-A 的细胞。VEGF-A 主要通过与

酪氨酸激酶域相连的跨膜受体发挥其生物活性, 从而促进血管生成。因此, 抗 VEGF-A 可以抑制伤口肉芽组织的形成。除 VEGF-A 外, miRNA-200b 还可以通过其受体 VEGF-R1 和 VEGF-R2, 调控血管的生成。

WANG 等^[19]研究表明, miRNA-195 通过与 VEGF mRNA 3' Untranslated 区结合, 抑制 VEGF 的表达, 从而影响 VEGF/VEGFR 信号通路, 抑制血管生成。miRNA-195 还被证明可以下调 FGF1/CDC42 的表达, 从而抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 减少新生内膜的形成, 从而影响血管生成。

2.2.3 miRNA 与弹性蛋白

弹性蛋白是结缔组织中的一种高弹性蛋白质, 在肺、大动脉、某些韧带、皮肤及耳部软骨等具有弹性的组织内大量存在, 可以使体内的许多组织在拉伸或收缩后恢复原始形状。miRNA-21 通过 Smad7-Smad2/3Elastin 途径促进伤口愈合的过程。Smad7 是 miRNA-21 的直接靶点, 当 miRNA-21 缺乏时, Smad7 表达上调。Smad7 可以拮抗 Smad2/3 的磷酸化, 抑制 Smad2/3 磷酸化可间接降低弹性蛋白的表达, 影响创面愈合过程^[6]。

3 miRNA 在伤口收缩及瘢痕形成期的作用

在伤后 3~5 d, 伤口边缘开始向中心收缩, 以恢复组织的连续性。随着伤口愈合过程的进展, 胶原纤维不断增加, 成纤维细胞及毛细血管逐渐减少, 最后转变为瘢痕组织。

miRNA-155 在伤口部位急性下调, 可以通过 PI3K/Akt 途径靶向 SHIP1, 使巨噬细胞分泌 TGF- β 1 和 IL-1 β 减少, 抑制成纤维细胞增殖和胶原合成^[10]。因 TGF- β 可以促进细胞外基质的表达, 当细胞外基质不断增加时, 伤口愈合由增生过度到瘢痕形成。故 TGF- β 在瘢痕愈合的过程中依旧起到重要的作用, 而在其家族成员中, TGF- β 1 是研究最多与纤维化发生过程相关的细胞因子。TGF- β 1 在体内的表达主要与 TGF- β Smad 信号通路有关。Smad7 被认为可以拮抗 TGF- β 1 促纤维化的过程, TGF- β 1 可以上调 miRNA-21, 而 miRNA-21 也会抑制 Smad7 的表达, 进而减轻 Smad7 对 TGF- β 1 促纤维化的抑制作用。此外, miRNA-503 也可以通过降低 Smad7 的表达而影响 TGF- β 1 在伤口瘢痕形成过程中的作用。

Seq-915_x4024 是一种新型 miRNA, 在妊娠早期, 其在胎儿的角质形成细胞中高度表达。实验证明, 当角质层形成细胞过度表达 Seq-915_x4024 时, 将具有较高的增殖活性和促进成纤维细胞迁移和成纤维细胞增殖的能力, 有助于皮肤再生。此外, Seq-915_x4024 可以抑制促炎症标志物 TNF- α 、IL-6、IL-8 及促炎趋化因子 CXCL1 和 CXCL5 的表达。因此, Seq-915_x4024 可作为治疗创面愈合的抗纤维化因子^[20]。

4 miRNA 在慢性创面中的表达

在慢性创面愈合过程中 miRNA 的表达,与在正常的伤口愈合过程中相比是不同的^[3]。最近的一项研究发现,与对照组相比,miRNA 在糖尿病鼠模型的表达中,有 18 个 miRNA 被上调,65 个 miRNA 被下调^[21]。因此,许多不同的 miRNA 可以作为治疗慢性伤口的靶点。

对于难治性慢性创面,负压创面治疗(NPWT)是一种广泛使用且有效的治疗手段之一。在 LIU 等^[22] 研究中,通过收集患者 NPWT 前后肉芽组织中微血管密度(MVD)的变化,评估 miRNA-195、NLRX1 及 NPWT 三者之间的关系。结果表明,miRNA-195 和 NLRX1 表达水平之间存在负相关关系,miRNA-195 和 MVD 呈正相关,NLRX1 与 MVD 呈负相关。NPWT 可以通过诱导 miRNA-195 表达的上调来抑制 NLRX1 的表达,从而促进创面肉芽组织血管生成,最终促进伤口愈合。该研究表明,组织中 miRNA-195 的高表达可以促进创面愈合,但与前 miRNA 与新生血管关系部分结果不一致,仍需进一步研究验证。

糖尿病足创面常迁延不愈,有学者认为,这是由于细胞外基质(ECM)的合成和降解不平衡所致^[23]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一种需要钙、锌等金属离子作为辅助因子的内皮肽酶家族,可降解在组织重塑中涉及的 ECM 成分。在许多慢性创面,如糖尿病足溃疡中,MMP-9 的表达水平升高,而表达异常升高的 MMP-9 将导致创面愈合延迟,故减少 MMP-9 的表达可以促进糖尿病足溃疡愈合^[24-25]。MMP-9 的表达受转录因子 Sp1 的调节^[22]。而 Sp1 是 miRNA-129 和 miRNA-335 的共同靶点。因此,miRNA-129 和 miRNA-335 可以通过降低 Sp1 介导的 MMP-9 的表达,促进伤口愈合^[26]。

对于下肢骨折术后、瘫痪等长期卧床患者,发生压疮风险很高。压疮不仅对患者的生活质量有很大的影响,对其经济也是很大的负担。有研究通过微阵列显著性分析方法,得到了 12 个在压疮组织中差异表达的 miRNA,其中 5 个上调(miRNA-599、miRNA-296-3p、miRNA-183、miRNA-211、miRNA-330-5p),7 个下调(miRNA-17、miRNA-361-5p、miRNA-214、miRNA-544、miRNA-15a、miRNA-15b、miRNA-491-5p)。miRNA-17 的变化倍数超过 3 倍,这种变化可能与压疮的发展相关^[27-28]。

5 展 望

随着医学的不断发展,对于慢性创面的有效治疗方式不断被各学者提出,在其中以 miRNA 作为治疗

慢性创面的靶点是一个有吸引力的命题。在伤口愈合的不同阶段,许多 miRNA 有不同的表达水平,目前已有多种 miRNA 被研究出其参与创面愈合的具体机制。因此,可以对于伤口愈合在不同阶段停滞而导致的慢性创面,制订有针对性的 miRNA 治疗方案,通过调控具体的 miRNA 的表达水平从而控制创面愈合的进程,以达到精准治疗的效果。然而,实施 miRNA 疗法的主要限制因素之一在于 miRNA 的载体系统。这个载体系统必须能够通过细胞内外屏障,以确保 miRNA 基因能顺利到达靶点,并且不会引起排异反应。

此外,miRNA 被发现除了可存在于细胞内,也可存在于大多数体液中,如血清、血浆、唾液等。这不仅表明 miRNA 有更简易的方式被提取作为新的检验标志物,从而作为反应创面愈合进行到某阶段的指标之一,还表明 miRNA 可能通过不同的途径调解旁分泌信号,从而在创面愈合的过程中起作用^[29]。

参考文献

- [1] CLINTON A, CARTER T. Chronic wound biofilms pathogenesis and potential therapies[J]. Lab Med, 2015, 46(4): 277-284.
- [2] FAHS F, BI X, YU F S, et al. New insights into microRNAs in skin wound healing[J]. IUBMB Life, 2015, 67(12): 889-896.
- [3] BANERJEE J, CHAN Y C, SEN C K. MicroRNAs in skin RNAs and wound healing [J]. Physiol Genomics, 2011, 43(10): 543-556.
- [4] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- [5] FABBRI M, PAONE A, CALORE F. MicroRNAs bind to toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(31): 2110-2116.
- [6] LI X Y, GUO L J, LIU Y T, et al. MicroRNA-21 promotes wound healing via the Smad7-Smad2/3-Elastin pathway [J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 245-251.
- [7] SHEEDY F J, PALSSON-MCDERMOTT E, HENNESSY E J, 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.
- [8] YANG L, BOLDIN M P, YU Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice[J]. J Exp Med, 2012, 209(9): 1655-1670.
- [9] BALA S, MARCOS M, KODYS K, et al. Up-

- regulation of MicroRNA-155 in Macrophages Contributes to Increased Tumor Necrosis Factor α (TNF α) Production via Increased mRNA Half-life in Alcoholic Liver Disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(2):1436-1444.
- [10] YANG L L, LIU L Y, YING H N, et al. Acute downregulation of miR-155 leads to a reduced collagen synthesis through attenuating macrophages inflammatory factor secretion by targeting SHIP1[J]. *J Mol Histol*, 2018, 49(2):165-174.
- [11] NAQVI A R, FORDHAM J B, NARES S. miR-24, miR-30b, and miR-142-3p regulate phagocytosis in myeloid inflammatory cell[J]. *J Immunol*, 2015, 194(4):1916-1927.
- [12] MA Y, GONG J Y, LIU Y, et al. MicroRNA-30c promotes natural killer cell cytotoxicity via up-regulating the expression level of NKG2D[J]. *Life Sci*, 2016, 151:174-181.
- [13] NI F, GUO C, SUN R, et al. MicroRNA transcriptomes of distinct human NK cell populations identify miR-362-5p as an essential regulator of NK cell function[J]. *Sci Reports*, 2015, 5:9993.
- [14] LI D, WANG A, LIU X. MicroRNA-132 enhances transition from inflammation to proliferation during wound healing[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8):3008-3026.
- [15] MATSUMOTO Y, ITAMI S, KURODA M. MiR-29a assists in preventing the activation of human stellate cells and promotes recovery from liver fibrosis in mice[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(10):1848-1859.
- [16] ZEYER K A, ZHANG R M, KUMRA H, et al. The fibrillin-1 RGD integrin binding site regulates gene expression and cell function through microRNAs[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(2):401-421.
- [17] 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.
- [18] YANG Y, AHN Y H, YCHEN Y, et al. ZEB1 sensitizes lung adenocarcinoma to metastasis suppression by PI3K antagonism[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2696-2708.
- [19] WANG Y S, WANG H Y, LIAO Y C, et al. MicroRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4):517-526.
- [20] ZHAO F, LANG H, WANG Z, et al. Human novel microRNA Seq-915_x4024 in keratinocytes contributes to skin regeneration by suppressing scar formation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14:410-423.
- [21] LIU Y F, DING M, LIU D W, et al. MicroRNA profiling in cutaneous wounds of diabetic rats[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):9614-9625.
- [22] LIU Y, TANG N, CAO K, et al. Negative-pressure wound therapy promotes wound healing by enhancing angiogenesis through suppression of NLRX1 via miR-195 upregulation[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2018, 17(3):144-150.
- [23] KUNKEMOELLER B, KYRIAKIDES T R. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(12):823-838.
- [24] GAO M, NGUYEN T T, SUCKOW M A, et al. Acceleration of diabetic wound healing using a novel protease-anti-protease combination therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 122(49):15226-15231.
- [25] LI N, LUO H C, REN M, et al. Efficiency and safety of β -CD-(D3)7 as siRNA carrier for decreasing matrix metalloproteinase-9 expression and improving wound healing in diabetic rats[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(20):17417-17426.
- [26] LING L, REN M, YANG C, et al. Role of site-specific DNA demethylation in TNF α -induced MMP9 expression in keratinocytes[J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 50(3):279-90.
- [27] WANG W, YANG C, WANG X. MicroRNA-129 and -335 Promote Diabetic Wound Healing by Inhibiting Sp1-Mediated MMP-9 Expression[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1627-1638.
- [28] WANG Y, YAN Z, CHEN H, et al. Abdominal expression of microRNA in tissue of human pressure ulcers[J]. *J Clin Med Pract*, 2016, 20(15):24-27.
- [29] MORENO-MOYA J M, VILELLA F, Simon C. MicroRNA: key gene expression regulators[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(6):1516-1523.