

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.04.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20260328.1247.002\(2026-03-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20260328.1247.002(2026-03-31))

## SIRT5 拮抗低氧微环境下 BH3 模拟物抑制角质形成细胞迁移的作用及机制研究\*

邬建新<sup>1,2</sup> 冯燕海<sup>1</sup> 李政霖<sup>1</sup> 李凌波<sup>1</sup> 杨卢琦<sup>1</sup> 李凌霄<sup>1,3,△</sup>

(1. 陆军军医大学大坪医院皮肤科/重庆市高校皮肤组织工程研究中心, 重庆 400042;

2. 中部战区空军医院皮肤科, 山西大同 037006; 3. 陆军军医大学

大坪医院创伤与化学中毒全国重点实验室, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 该研究拟探讨低氧环境下沉默信息调节因子 5(SIRT5)在拮抗 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白同源结构域 3(BH3)模拟物抑制角质形成细胞迁移中的作用及机制,为创面修复新靶点的探索提供理论依据。**方法** 分别建立 2% O<sub>2</sub> 低氧、15% O<sub>2</sub> 常氧培养模型,采用 BH3 模拟物 ABT-199 和 S63845 干预细胞,通过小干扰 RNA si-SIRT5 或高表达腺病毒 Ad-SIRT5 实现 SIRT5 敲低或过表达;划痕实验和活细胞成像追踪评估细胞迁移能力;Western blot 检测 SIRT5 表达水平。**结果** 在低氧和常氧环境下,ABT-199 和 S63845 处理角质形成细胞后迁移能力较对照组(除常氧或低氧处理外,细胞不作其他处理)均明显降低( $P < 0.01$ ),且细胞内 SIRT5 表达水平下调( $P < 0.01$ );过表达 SIRT5 后,ABT-199 和 S63845 所致的迁移抑制被逆转( $P < 0.05$ ),而敲低 SIRT5,迁移抑制现象会进一步加重( $P < 0.05$ )。**结论** 在低氧微环境下,SIRT5 可拮抗 BH3 模拟物诱导的角质形成细胞迁移抑制,为解析 BH3 模拟物抗肿瘤治疗时创面愈合障碍的分子机制、寻找干预靶点提供了新视角。

**[关键词]** BH3 模拟物;信息调节因子 5;低氧;角质形成细胞;创面愈合

**[中图法分类号]** R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)04-0770-08

## The role and mechanism of SIRT5 in antagonizing the inhibition of keratinocyte migration by BH3 mimetics in a hypoxic microenvironment\*

WU Jianxin<sup>1,2</sup>, FENG Yanhai<sup>1</sup>, LI Zhenglin<sup>1</sup>, LI Lingbo<sup>1</sup>, YANG Luqi<sup>1</sup>, LI Lingfei<sup>1,3,△</sup>

(1. Department of Dermatology, Daping Hospital, Army Medical University/Chongqing University

Skin Tissue Engineering Research Center, Chongqing 400042, China; 2. Department of

Dermatology, Air Force Hospital of the Central Theater, Datong, Shanxi 037006,

China; 3. National Key Laboratory of Trauma, Chemical Intoxication and Combined

Injury, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the role and mechanism of SIRT5 in antagonizing the inhibition of keratinocyte migration by Bcl-2 BH3 mimetics under hypoxic conditions, and to provide a theoretical basis for exploring new targets for wound repair. **Methods** A 2% O<sub>2</sub> hypoxia model and a 15% O<sub>2</sub> normoxia culture model were established. Cells were treated with the BH3 mimetics ABT-199 and S63845. Knockdown or overexpression of SIRT5 was achieved using small interfering RNA si-SIRT5 or the high-expression adenovirus Ad-SIRT5, respectively. SIRT5 expression levels were detected by Western blot. Cell migration ability was assessed by scratch wound healing assay and live-cell imaging tracking. **Results** Results showed that under both hypoxic and normoxic conditions, the migratory ability of keratinocytes treated with ABT-199 and S63845 was significantly reduced compared to the control group (cells without any treatment other than normoxic or hypoxic exposure) ( $P < 0.01$ ), and the intracellular expression level of SIRT5 was downregulated ( $P < 0.01$ ). After overexpression of SIRT5, the migration inhibition induced by ABT-199 and S63845 was reversed ( $P < 0.05$ ), whereas knockdown of SIRT5 further aggravated the migration inhibition ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Under a hypoxic microenvironment, SIRT5 counteracts the inhibition of keratinocyte migration induced by BH3 mimetics. This provides a new perspective for elucidating the molecular mechanisms and identifying potential therapeutic targets for wound healing impairment during anti-tumor therapy with BH3 mimetics.

\* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2024NSCQ-MSX0018);创伤与化学中毒全国重点实验室开放基金(SKLO202513);国家自然科学基金青年基金项目(82402921)。△ 通信作者, E-mail: lingfeili@tmmu.edu.cn.

[Key words] BH3 mimetics; information regulatory factor 5; hypoxia; keratinocytes; wound healing

慢性创面是当今全球面临的一项重大公共卫生挑战,阐明创面愈合障碍的分子机制并研究治疗策略,已成为创伤医学与再生医学领域亟待突破的关键科学问题<sup>[1]</sup>。创面愈合是一个高度协调、时空有序的生物过程,再上皮化是影响愈合进程的核心环节<sup>[2]</sup>。研究表明,创面形成后局部会形成低氧微环境<sup>[3]</sup>,角质形成细胞感受低氧并启动迁移,同时还促进细胞外基质合成和血管生成,随着再上皮化完成,创缘氧分压也恢复正常<sup>[4]</sup>。然而,持续低氧会损害细胞迁移能力,导致再上皮化进程受阻,说明适度低氧刺激是促进再上皮化的重要因素<sup>[5]</sup>。因此,深入探索低氧微环境下细胞迁移介导创面再上皮化的机制十分必要。

B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)同源结构域 3(BH3)是 BH3-only 蛋白的标志性序列,在 Bcl-2 家族中高度保守<sup>[6]</sup>。既往研究发现,含 BH3 结构域的蛋白如 Bcl-2 相互作用蛋白 3(Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3)和微管相关蛋白 4(microtubule-associated protein 4, MAP4)等,可通过该结构域激活自噬参与创面愈合,而 BH3 结构域失活则会导致线粒体功能紊乱,并抑制低氧条件下角质形成细胞的迁移<sup>[7-8]</sup>。BH3-only 蛋白是线粒体稳态的关键上游调控因子,其功能状态直接决定线粒体的功能完整性<sup>[9]</sup>,基于此研发的 BH3 模拟物(如 ABT-199、S63845)已获批用于血液系统肿瘤治疗<sup>[10]</sup>。然而,在临床上应用 ABT-199 时常引发口腔溃疡、舌溃疡等不良反应<sup>[11-12]</sup>,提示 BH3 模拟物可能干扰黏膜创面愈合过程。BH3 结构域在创面愈合中的作用及机制尚不完全清楚,因此,阐明该过程有望为创面治疗提供新靶点。

沉默信息调节因子 5(sirtuin 5, SIRT5)是 Sirtuin 家族重要成员,主要定位于线粒体基质,具有去酰化酶活性,参与调控能量代谢、应激响应及细胞命运等多种生物学过程<sup>[13]</sup>。研究发现,在结直肠癌、肺癌中,SIRT5 表达水平与肿瘤细胞迁移能力密切相关;SIRT5 高表达促进肿瘤细胞迁移;而 SIRT5 表达下调则抑制细胞迁移能力。此外,SIRT5 高表达可通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路提升丝聚蛋白、兜甲蛋白及水通道蛋白-3 等屏障相关蛋白的表达,从而改善角质形成细胞屏障功能障碍<sup>[14]</sup>,提示,SIRT5 可能是细胞迁移过程中的调控因子<sup>[15-16]</sup>。BH3 结构域可以影响线粒体稳态,而 SIRT5 作为线粒体蛋白,在调节线粒体稳态中发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。基于上述线索,作者推测低氧微环境下,BH3 结构域通过影响 SIRT5 的表达调控角质形成细胞迁移,进而调控创面再上皮化速率。本研究系

统探讨了低氧微环境下 ABT-199 和 S63845 对角质形成细胞迁移的作用,旨在揭示 SIRT5 在调控创面再上皮化中的机制,希望能为慢性创面的干预提供潜在新靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

HaCaT 细胞购自中国科学院细胞库。RPMI-1640 培养基、胎牛血清购于美国 Gibco 公司;BCA 试剂盒、快速封闭液、一抗稀释液、二抗稀释液、青霉素-链霉素双抗、胰酶购于上海碧云天生物技术有限公司;十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)试剂盒、电泳液、电转液、Tris 缓冲盐溶液-吐温 20(Tris-buffered saline with Tween 20, TBST)及  $\beta$ -actin 抗体购自武汉赛维尔生物科技有限公司;ABT-199、S63845 购自上海蓝木化工有限公司,增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)液购于重庆葆光生物技术有限公司;SIRT5 抗体购自美国 Abcam 公司。SIRT5 小干扰 RNA(si-SIRT5)及其阴性对照 si-NC 由苏州吉玛基因股份有限公司合成;Ad-SIRT5 过表达腺病毒及其阴性对照(CMV-null)由上海汉恒生物科技有限公司包装。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞分组

基于 SIRT5 可调控肿瘤细胞迁移的既往报道<sup>[19]</sup>,本研究拟探讨 SIRT5 在 BH3 模拟物抑制角质形成细胞 HaCaT 迁移中的作用机制。在常氧和低氧环境下,首先将角质形成细胞分为对照组(除常氧或低氧处理外,细胞未做任何处理)、ABT-199 组(加 ABT-199)和 S63845 组(加 S63845)。应用 Ad-SIRT5 腺病毒转染构建 SIRT5 过表达细胞模型,细胞分为:CMV-null 组、Ad-SIRT5 组、ABT-199 + CMV-null 组、ABT-199 + Ad-SIRT5 组、S63845 + CMV-null 组、S63845 + Ad-SIRT5 组。采用小干扰 RNA 构建 SIRT5 敲低细胞模型,细胞分为:si-NC 组、si-SIRT5 组、ABT-199 + si-NC 组、ABT-199 + si-SIRT5 组、S63845 + si-NC 组、S63845 + si-SIRT5 组。

#### 1.2.2 细胞培养

HaCaT 细胞复苏后接种于含 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、1% 青霉素-链霉素的 RPMI-1640 完全培养基,置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的常氧培养箱中。每 48 小时更换新鲜培养基,生长至融合度 80%~90%时消化传代。

#### 1.2.3 SIRT5 过表达细胞模型构建

取适量 HaCaT 细胞接种于 6 孔板,待细胞生长至适宜密度,在 6 孔板中加入含 Ad-SIRT5 或阴性对照病毒的 RPMI-1640 培养基,37 °C 孵育 4 h 后补加等量完全培养基,继续培养 24 h 后,进行后续的低氧

或药物处理。Western blot 验证过表达效果后,用于后续实验。

#### 1.2.4 SIRT5 敲低细胞模型构建

取适量 HaCaT 细胞接种于 6 孔板,待细胞生长至融合度约 60% 时,制备 siRNA 预混液,按 siRNA-mate plus 说明书加入 siRNA-mate plus 转染试剂并迅速吹打混匀,按实验所需量进行加样,继续培养 48 h 后进行后续的低氧或药物处理。Western blot 验证敲低效果后,用于后续实验。

#### 1.2.5 Western blot 实验

收集各组细胞,加入细胞裂解液(含苯甲基磺酰氟、磷酸酶抑制剂)在冰上裂解 30 min,于转速 15 000 r/min、4 °C 条件下离心 15 min,BCA 法测定蛋白浓度。取蛋白样品经 10% SDS-PAGE 分离后湿转至聚偏氟乙烯膜上,快速封闭液封闭 10 min,4 °C 下一抗孵育过夜(SIRT5 按 1:1 000 稀释, $\beta$ -actin 按 1:1 000 稀释)。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,孵育二抗 1 h 后再次洗膜,ECL 曝光显影。灰度值由 Image J 软件定量,蛋白表达水平=目的条带灰度值/内参蛋白灰度值,本研究以  $\beta$ -actin 作为内参,实验重复 3 次。

#### 1.2.6 常氧、低氧培养

Thermo 三气培养箱可精准调控  $O_2$  浓度(通过调节氮气流量)、 $CO_2$  浓度及温度。实验前预先将参数设定为,常氧:37 °C,15%  $O_2$ ,5%  $CO_2$ ;低氧:37 °C 2%  $O_2$ ,5%  $CO_2$ 。将 HaCaT 细胞迅速置于 Thermo 三气培养箱中,待氧浓度稳定至设定值后,开始计时常氧或低氧处理时间,并依据实验需求调整处理时间<sup>[20]</sup>。

#### 1.2.7 划痕实验

取适量 HaCaT 细胞接种于 6 孔板,观察细胞生长状况,待生长至融合度 90%~95% 时,用无菌枪头垂直于 6 孔板底划“十”字痕,无菌磷酸盐缓冲液

(phosphate-buffered saline,PBS)轻柔漂洗 3 次,每次 5 min。分别于划痕后 0 h 和 24 h 在显微镜下拍摄划痕图像。使用 Image J 软件分别测量划痕后 0 h(S0 h)、24 h(S24 h)细胞划痕面积,划痕愈合率=(S0 h-S24 h)/S0 h $\times$ 100%。

#### 1.2.8 单个细胞运动性检测

选取适量 HaCaT 细胞接种于 24 孔板,待细胞贴壁生长良好后,按实验分组处理通过活细胞工作站动态观测细胞迁移:每 3 分钟拍照 1 次,持续 3 h,每孔追踪细胞数 $\geq$ 100 个。采用 Image J 软件进行轨迹分析,迁移速度=曲线距离/运动时间。

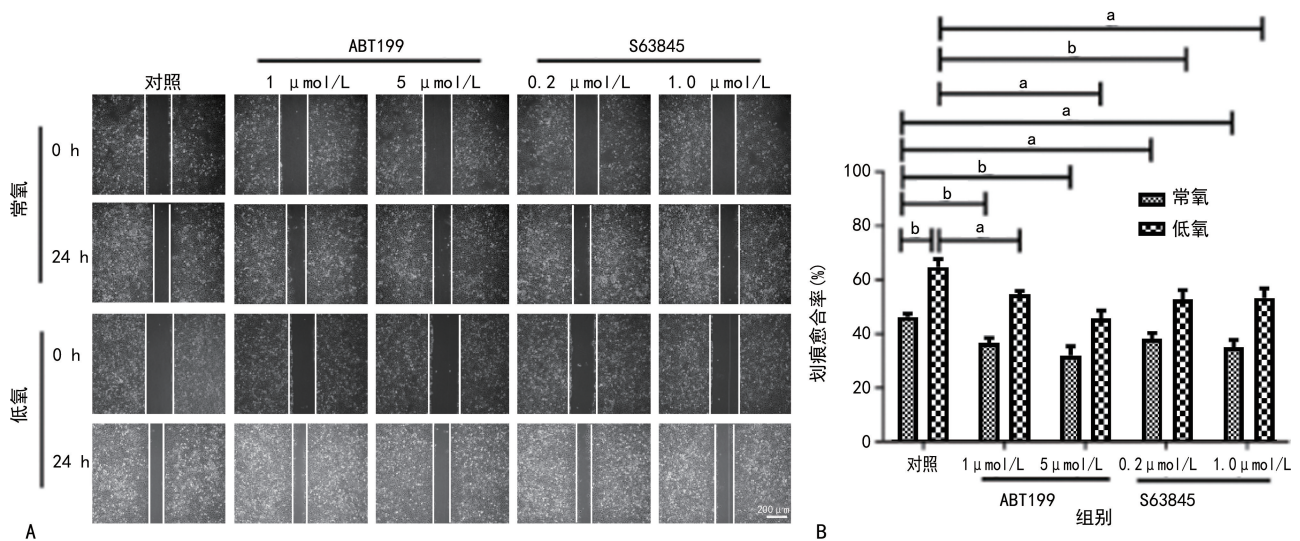
#### 1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism9.5.0 软件进行数据统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BH3 模拟物抑制低氧微环境下角质形成细胞迁移

为明确低氧微环境下,BH3 模拟物对角质形成细胞迁移的影响,本研究利用 BH3 模拟物 ABT-199 和 S63845 处理 HaCaT 细胞并行划痕实验。结果显示,无论常氧还是低氧环境下,ABT-199 (1  $\mu$ mol/L、5  $\mu$ mol/L)与 S63845 (0.2  $\mu$ mol/L、1.0  $\mu$ mol/L)均可明显抑制细胞迁移( $P<0.01$ ),见图 1A、B。活细胞工作站动态监测数据进一步表明,在常氧和低氧环境下,ABT-199 或 S63845 预处理后,细胞迁移能力明显下降( $P<0.001$ ),见图 2A、B。综合药物浓度对细胞迁移能力影响的差异及剂量效应,选用较低浓度(ABT-199 1  $\mu$ mol/L 与 S63845 0.2  $\mu$ mol/L)进行后续实验。综上所述,BH3 模拟物可以抑制低氧微环境下角质形成细胞的迁移能力。



A、B:ABT-199 或 S63845 处理后细胞划痕实验及定量分析;C、D:ABT-199 或 S63845 处理后活细胞工作站观测细胞迁移及定量分析;<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,<sup>b</sup>: $P<0.01$ ;①:对照组;②:S63845 0.2  $\mu$ mol/L;③:S63845 1.0  $\mu$ mol/L;④:ABT-199 1  $\mu$ mol/L;⑤:ABT-199 5  $\mu$ mol/L。

图 1 BH3 模拟物抑制角质形成细胞迁移和运动

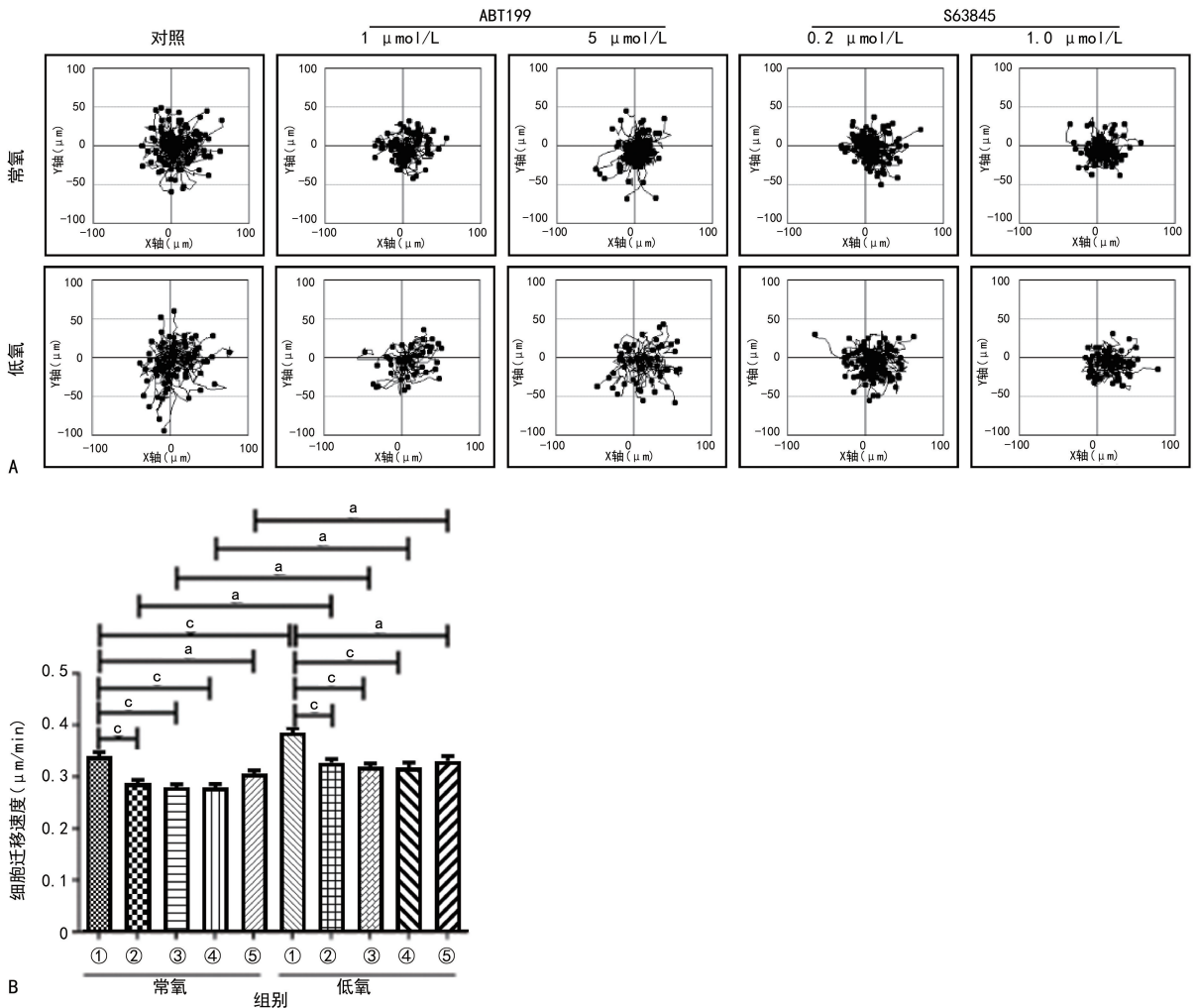
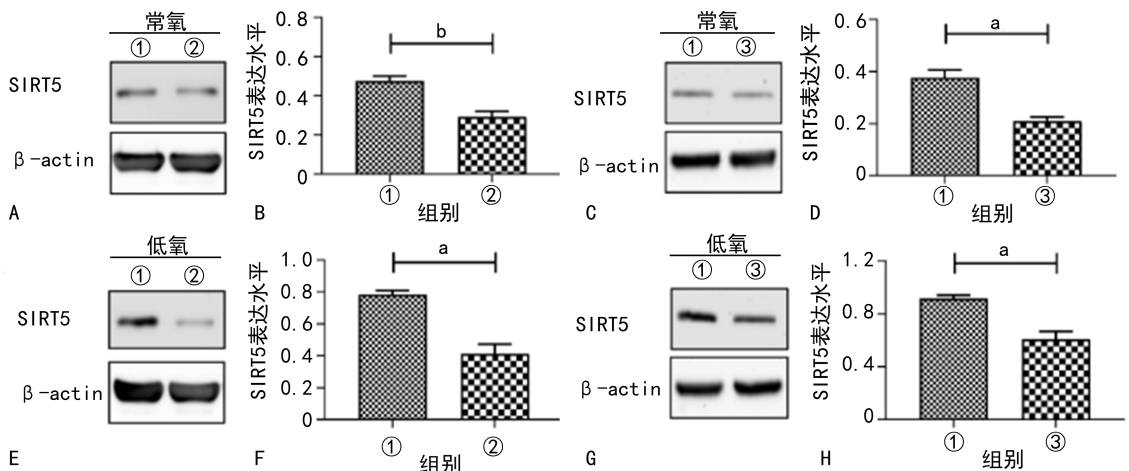


图 2 BH3 模拟物抑制角质形成细胞迁移和运动

2.2 BH3 模拟物抑制低氧微环境下角质形成细胞 SIRT5 表达

收集经 BH3 模拟物处理的 HaCaT 细胞, 进行 Western blot 检测。结果显示, 无论是常氧还是低氧

条件下, ABT-199 或 S63845 处理 24 h 后, 细胞 SIRT5 表达水平均明显下调 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 见图 3A~H。



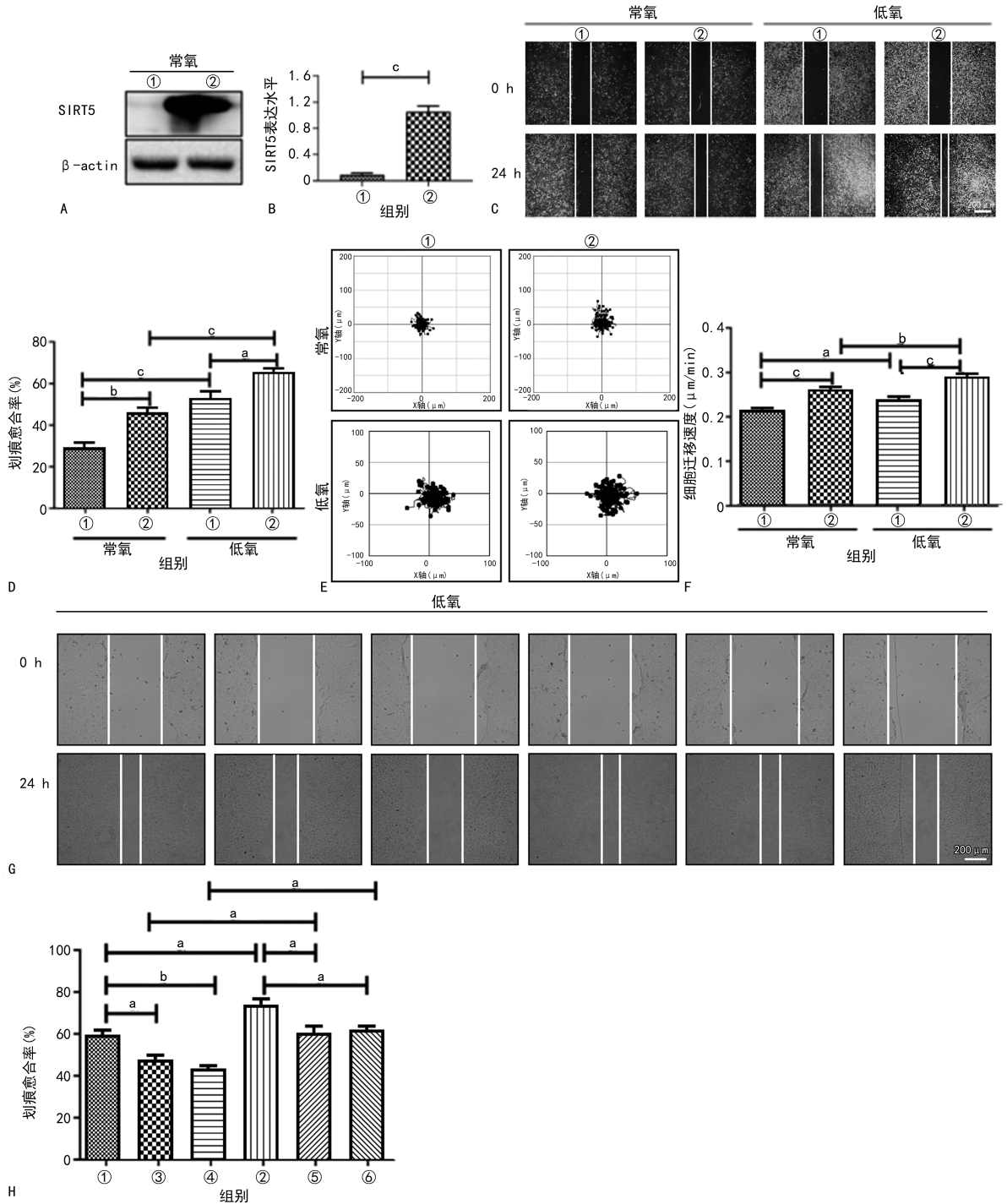
A~D: 常氧下, ABT-199 或 S63845 处理后 Western blot 实验检测细胞 SIRT5 表达水平及定量分析; E~H: 低氧下, ABT-199 或 S63845 处理后 Western blot 实验检测细胞 SIRT5 表达水平及定量分析;  $a: P < 0.05$ ,  $b: P < 0.01$ ; ①: 对照组; ②: ABT-199 组; ③: S63845 组。

图 3 BH3 模拟物抑制角质形成细胞 SIRT5 表达

### 2.3 SIRT5 高表达减轻 BH3 模拟物在低氧微环境下对角质形成细胞迁移的抑制

Western blot 结果显示,常氧下,Ad-SIRT5 组 SIRT5 表达水平较 CMV-null 组明显升高 ( $P < 0.001$ ),说明 SIRT5 过表达细胞模型构建成功,见图 4A、B。划痕实验及活细胞工作站中动态监测结果显示,在常氧与低氧环境下,Ad-SIRT5 组细胞迁移能力

较 CMV-null 组明显增强 ( $P < 0.01$ ),见图 4C~F。划痕实验结果显示,SIRT5 高表达可以逆转 ABT-199 和 S63845 在低氧环境下对细胞迁移能力的抑制作用 ( $P < 0.05$ ),见图 4G、H。表明 SIRT5 高表达可减轻 BH3 模拟物在低氧微环境下对角质形成细胞迁移的抑制作用。



A、B: 转染腺病毒 Ad-SIRT5 或对照病毒(CMV-null)后 Western blot 实验检测 SIRT5 表达水平及定量分析;C、D: 转染腺病毒 Ad-SIRT5 或 CMV-null 后细胞划痕实验及定量分析;E、F: 转染 Ad-SIRT5 或 CMV-null 后活细胞工作站观测结果及定量分析;G、H: 低氧下,转染 Ad-SIRT5 或 CMV-null,并予以 ABT-199 或 S63845 处理后细胞划痕实验及定量分析;<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,<sup>b</sup>:  $P < 0.01$ ,<sup>c</sup>:  $P < 0.001$ ;①:CMV-null 组;②:Ad-SIRT5 组;③:ABT-199+CMV-null 组;④:S63845+CMV-null 组;⑤:ABT-199+Ad-SIRT5 组;⑥:S63845+Ad-SIRT5 组。

图 4 SIRT5 高表达减轻 BH3 模拟物对角质形成细胞迁移的抑制

### 2.4 SIRT5 敲低加重 BH3 模拟物在低氧微环境下对角质形成细胞迁移的抑制

Western blot 实验结果显示,常氧环境下,si-SIRT5 组、ABT-199+si-NC 组 SIRT5 表达水平较 si-NC 组明显降低( $P < 0.001$ ),ABT-199+si-SIRT5 组较 si-SIRT5 组、ABT-199+si-NC 组进一步降低( $P < 0.001$ ),见图 5A、B。划痕实验及活细胞工作站动态

监测结果提示,常氧和低氧环境下,ABT-199+si-NC 组细胞迁移能力较 si-NC 组明显降低( $P < 0.001$ ),ABT-199+si-SIRT5 组较 ABT-199+si-NC 组进一步降低,见图 5C~F。以上现象在加入 S63845 时同样可以观察到,见图 5G~L。表明 SIRT5 敲低可加重 BH3 模拟物在低氧微环境下对角质形成细胞迁移的抑制作用。

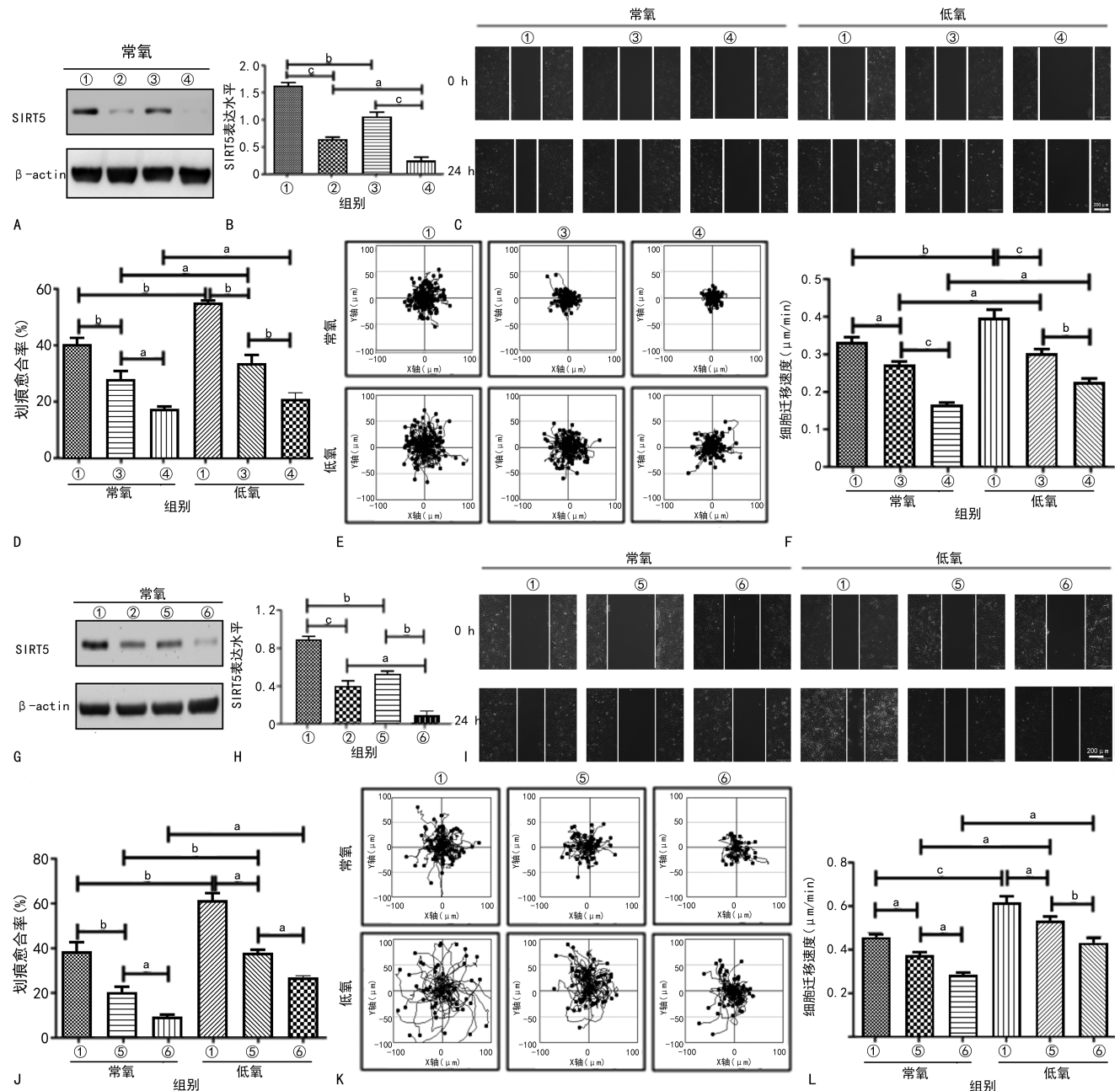


图 5 SIRT5 敲低加重 BH3 模拟物对角质形成细胞迁移的抑制

### 3 讨论

既往研究发现, BNIP3 和 MAP4 等含 BH3 结构

域的蛋白可促进创面再上皮化, BH3 结构域诱导自噬或调控线粒体功能在此过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>, 但具

体机制尚不清楚。鉴于 ABT-199 与 S63845 具有模拟 BH3 结构域的作用,且在临床抗肿瘤治疗中出现诱发创面形成的不良反应<sup>[21]</sup>,因此本研究借助上述两种药物探究 BH3 结构域对角质形成细胞迁移的影响并阐明 BH3 结构域在创面再上皮化中的作用机制。首先通过体外低氧处理模拟创面形成后的早期低氧微环境,证实 BH3 模拟物 ABT-199 与 S63845 均可明显抑制角质形成细胞的迁移能力,并同步下调 SIRT5 表达。进一步调控 SIRT5 表达后证实,SIRT5 是 BH3 模拟物抑制角质形成细胞迁移的关键分子。因此,在低氧环境下 BH3 模拟物通过下调 SIRT5 表达水平,从而抑制角质形成细胞迁移,这为临床靶向 SIRT5 的创面治疗提供了理论证据。

现研究表明,BH3 模拟物在肝细胞癌和黑色素瘤中能够抑制肿瘤细胞的黏附与迁移<sup>[22-23]</sup>,且 ABT-199 在临床使用中常诱发口腔溃疡、舌溃疡等不良反应,然而其在影响角质形成细胞迁移中的作用机制尚不明确。本研究通过划痕实验结合活细胞工作站动态监测,证实两种经典 BH3 模拟物 ABT-199 与 S63845 均能抑制角质形成细胞的迁移能力。SIRT5 主要位于线粒体<sup>[24]</sup>,已被报道与 Bcl-2 家族蛋白存在密切的相互作用<sup>[25-26]</sup>。SIRT5 在 HK-2 细胞中能够上调 Bcl-2 蛋白表达并抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达,而敲低 SIRT5 则产生相反的调控作用<sup>[27]</sup>。前期研究显示,BNIP3、MAP4 可通过其 BH3 结构域与 Bcl-2 家族成员结合,参与调控细胞凋亡或自噬,进而影响细胞迁移<sup>[7-8,28]</sup>。最新的研究进一步揭示,SIRT5 通过调节羟基酰基辅酶 A 脱氢酶三功能多酶复合物亚基  $\alpha$  (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha, HADHA) 酶活性维持线粒体稳态,敲低 SIRT5 可加重 ABT-199 诱导的凋亡<sup>[29]</sup>。上述证据表明,SIRT5 可能通过调节凋亡或自噬途径参与影响角质形成细胞迁移并在 BH3 结构域调控创面愈合中发挥作用。

Sirtuin 家族在创面愈合中发挥重要作用,其中 SIRT1、SIRT3 可促进创面修复<sup>[20]</sup>,但是 SIRT5 在创面愈合中的作用鲜有报道。有间接证据提示环状 RNA circ-Klh8 过表达通过微 RNA-212-3p/SIRT5 通路促进糖尿病创面愈合。然而,目前关于 SIRT5 在创面愈合中的具体作用机制仍缺乏实验证据<sup>[30]</sup>。本研究发现,无论在常氧或低氧条件下,BH3 模拟物均可明显抑制 SIRT5 表达。Western blot 结果显示 SIRT5 正向调控角质形成细胞的迁移能力,BH3 模拟物可能通过下调 SIRT5 表达影响细胞迁移能力。干预 SIRT5 表达水平后,无论在常氧或低氧条件下,过表达 SIRT5 均可明显逆转 BH3 模拟物对角质形成细胞迁移的抑制作用;反之,敲低 SIRT5 则加重该抑制效应,提示 SIRT5 是影响角质形成细胞迁移的关键分

子。表明 BH3 模拟物通过下调 SIRT5 表达水平进而抑制角质形成细胞迁移,提示靶向 SIRT5 可能成为干预慢性创面再上皮化的潜在靶点。

综上所述,本研究发现 SIRT5 在角质形成细胞迁移中的关键作用,并证实其能够拮抗 BH3 模拟物对细胞迁移的抑制效应。后续研究将进一步探索该过程的内在机制,以期为靶向 SIRT5 治疗创面提供更深层次的理论依据。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 胡大海,李梦洋,王鹏.复杂创面修复前沿进展:从微环境调控到精准医疗实践[J].中华烧伤与创面修复杂志,2025(5):417-425.
- [2] PEÑA O A, MARTIN P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(8):599-616.
- [3] RUTHENBORG R J, BAN J J, WAZIR A, et al. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1[J]. Mol Cells, 2014, 37(9):637-643.
- [4] 阮琼芳,章思语,席毛毛,等.糖尿病足患者创缘皮肤组织中成纤维细胞与角质形成细胞的相互作用及其机制[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(8):762-771.
- [5] 蔡程浩,韩春茂,王新刚.创面外部微环境因素对创面愈合影响的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(5):489-494.
- [6] CZABOTAR P E, GARCIA-SAEZ A J. Mechanisms of Bcl-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(10):732-748.
- [7] FENG Y, LI L, ZHANG Q, et al. Mitophagy associated self-degradation of phosphorylated MAP4 guarantees the migration and proliferation responses of keratinocytes to hypoxia[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):168.
- [8] ZHANG J, LI L, ZHANG Q, et al. Microtubule-associated protein 4 phosphorylation regulates epidermal keratinocyte migration and proliferation[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(9):1962-1976.
- [9] GLYTSOU C, CHEN X, ZACHARIOUDAKIS E, et al. Mitophagy promotes resistance to BH3 mimetics in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Discov, 2023, 13(7):1656-1677.
- [10] VOGLER M, BRAUN Y, SMITH V M, et al. The Bcl-2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy[J]. Signal

- Transduct Target Ther, 2025, 10(1):91.
- [11] PICCINI M, PILERCI S, MERLINI M, et al. Venetoclax-based regimens for relapsed/refractory acute myeloid leukemia in a real-life setting: a retrospective single-center experience [J]. J Clin Med, 2021, 10(8):1684.
- [12] 朱婷, 赵菲, 李寅珊, 等. 维奈克拉致药品不良反应的文献病例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2026, 26(1):114-119.
- [13] WU Q J, ZHANG T N, CHEN H H, et al. The sirtuin family in health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):402.
- [14] WANG C, HE D, SHI C. SIRT5 reduces the inflammatory response and barrier dysfunction in IL-17A-induced epidermal keratinocytes [J]. Allergol Immunopathol, 2023, 51(1):30-36.
- [15] JIANG Z, LI X, HU L, et al. Succinylation-related molecular activities in cancer: metabolic adaptations, immune landscape, and prognostic significance in colorectal cancer [J]. Front Immunol, 2025, 16:1571446.
- [16] CHEN X, LI Z, YI X, et al. Lidocaine inhibits the lung cancer progression through decreasing the HIST1H2BL levels via SIRT5 mediated succinylation [J]. Sci Rep, 2024, 14(1):23310.
- [17] PRABHAKARAN H S, HU D, HE W, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: crucial players in burn trauma and wound healing [J]. Burns Trauma, 2023, 11:tkad029.
- [18] HUNT M, TORRES M, BACHAR-WIKSTRÖM E, et al. Multifaceted roles of mitochondria in wound healing and chronic wound pathogenesis [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11:1252318.
- [19] SU S, NDIAYE M, SINGH C K, et al. Mitochondrial sirtuins in skin and skin cancers [J]. Photochem Photobiol, 2020, 96(5):973-980.
- [20] 张均辉. BNIP3 介导的自噬对角质形成细胞迁移的影响及其机制研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [21] KLENER P, SOVILJ D, RENESOVA N, et al. BH3 mimetics in hematologic malignancies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):10157.
- [22] VOGT F, LIEBER J, DEWERTH A, et al. BH3 mimetics reduce adhesion and migration of hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma cells [J]. Exp Cell Res, 2013, 319(10):1443-1450.
- [23] ESPONA-FIEDLER M, MANUEL-MANRESA P, BENÍTEZ-GARCÍA C, et al. Antimetastatic properties of prodigiosin and the BH3-mimetic obatoclax (GX15-070) in melanoma [J]. Pharmaceutics, 2022, 15(1):97.
- [24] KE Z, SHEN K, WANG L, et al. Emerging roles of mitochondrial sirtuin SIRT5 in succinylation modification and cancer development [J]. Front Immunol, 2025, 16:1531246.
- [25] WANG Y, LIU Q, HUAN Y, et al. Sirtuin 5 overexpression attenuates glucolipotoxicity-induced pancreatic  $\beta$  cells apoptosis and dysfunction [J]. Exp Cell Res, 2018, 371(1):205-213.
- [26] YANG L L, WANG H L, YAN Y H, et al. Sensitive fluorogenic substrates for sirtuin deacetylase inhibitor discovery [J]. Eur J Med Chem, 2020, 192:112201.
- [27] LI W, YANG Y, LI Y, et al. SIRT5 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury through regulation of Nrf2/HO-1 and Bcl-2 [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:4745132.
- [28] ZHANG J, ZHANG D, YAN T, et al. BNIP3 promotes the motility and migration of keratinocyte under hypoxia [J]. Exp Dermatol, 2017, 26(5):416-422.
- [29] WANG M, ZHU R, SMALL D, et al. SIRT5 inhibition impairs mitochondrial metabolism and enhances venetoclax-induced elimination of acute myeloid leukemia cells [J]. Leukemia, 2025, 39(8):1871-1882.
- [30] SHANG B, XU T, HU N, et al. Circ-Klhl8 overexpression increased the therapeutic effect of EPCs in diabetic wound healing via the miR-212-3p/SIRT5 axis [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(11):108020.

(收稿日期: 2025-09-22 修回日期: 2026-01-28)

(编辑: 姚雪)