

microRNA对角质形成细胞功能的影响☆

王睿恒, 李世荣

MicroRNA influences the function of keratinocytes

Wang Rui-heng, Li Shi-rong

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China

Wang Rui-heng☆, Doctor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China
ruiheng.wang1986@gmail.com

Correspondence to: Li Shi-rong, Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China
zhengxing@vip163.com

Received: 2011-05-21
Accepted: 2011-08-04

Abstract

BACKGROUND: The re-epithelialization process based on keratinocyte is essential for the regeneration of wound stratified epithelium. It is reported that microRNA-210 can negatively regulate the keratinocyte proliferation in murine ischemic wound model, and can block the re-epithelialization process of the wound. It indicates that microRNAs may involve in wound repair by influencing the biological activities of keratinocyte.

OBJECTIVE: To thoroughly understand the effects of microRNAs on the biological activities of keratinocyte; to direct the research strategies on wound healing; and to provide theoretical basis for the prevention and treatment of abnormal wound repair.

METHODS: An online search of PubMed and Embase database (2011-05) was performed using key words of "keratinocyte", "microRNA" for articles published in English. A total of 59 papers were collected. The irrelevant or repetitive papers were eliminated by screening for the titles and abstracts. A number of 12 papers were retained. These papers were manually retrieved in addition with 30 additional papers and 2 microRNA databases.

RESULTS AND CONCLUSION: MicroRNA can regulate the proliferation, differentiation and migration of keratinocyte. In particular, it can block the re-epithelialization process of ischemic wound. It is expected to be a possible therapeutic target. But most of the present research is focused on *in vitro* experiment. It is necessary that the existed findings can be applied in animal model and clinical research.

Wang RH, Li SR. MicroRNA influences the function of keratinocytes. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(2): 336-340. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 以角质形成细胞为基础的再上皮化过程是皮肤创面得以顺利修复的关键环节之一。有研究报道在小鼠缺血性创面中 microRNA-210 负向调控角质形成细胞的增殖, 阻碍创面再上皮化的进行, 提示 microRNA 可能通过影响角质形成细胞的生物学活动, 进而参与创面修复过程。

目的: 全面了解 microRNA 对角质形成细胞生物学活动的影响, 指导创面愈合研究领域研究方向的选择, 以及为异常创面修复的预防和治疗提供理论依据。

方法: 以 "keratinocyte, microRNA" 为检索词检索 PubMed, Embase 数据库(2011-05), 语言限定为英文。共收集文献 59 篇, 阅读题目和摘要进行初筛, 排除研究方向与本文无关、内容重复性研究, 共保留 12 篇文章。对所保留文章的参考文献进行手工检索后, 另添加文献 30 篇以及 microRNA 数据库 2 个。

结果与结论: microRNA 对角质形成细胞的增殖、分化和移行能力具有调控作用, 特别在缺血性创面中对再上皮化有阻碍作用, 有望成为一种潜在的治疗靶点。但目前大部分研究仍为体外实验, 需要将现有发现向动物模型以及临床研究转化。

关键词: 角质形成细胞; microRNA; 创面修复; 细胞增殖; 细胞分化; 细胞移行; 组织构建

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.02.033

王睿恒, 李世荣. microRNA 对角质形成细胞功能的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(2): 336-340. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

创面愈合是一个由多种细胞、细胞因子、细胞外基质参与的复杂的生物学过程^[1-2], 以角质形成细胞为基础的再上皮化过程是创面得以顺利修复的关键环节之一, 此过程异常导致创面长期不愈^[3-4]。

微小 RNA (microRNA) 是一类存在于多种动物体内, 在转录后水平调控基因表达的非编码小分子 RNA^[5], 因其广泛参与机体正常的生理和异常的病理过程而成为近几年许多领域研究的重点和热点之一^[5-7]。

有研究报道在小鼠缺血性创面中 microRNA-210 负向调控角质形成细胞的增殖, 阻碍创面再上皮化的进行^[8], 提示 microRNAs 可能通过影响角质形成细胞的生物学活动, 进而参与创面修复过程。为了解 microRNA 对角质形成细胞生物学活动的影响, 为异常创面修复的预防和治疗提供理论依据, 本文采用全面的检索策略对 PubMed, Embase 数据库进行检索, 通过阅读题目及摘要后我们了解到近年来 microRNA 与角质形成细胞领域的研究内容集中在 microRNA 对角质形成细胞增殖、分化、移行能力的影响方面^[8-14], 现就这些研究进展做一综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者于 2011-05 应用计算机检索, 以“keratinocyte”, “microRNA”为检索词, 对 PubMed 和 Embase 数据库 2011-05 及之前收录的相关文献进行检索, 语言限定为英文, 检索到文献 59 篇。另对筛选后所纳入文章的参考文献进行人工检索, 以补充必要的对理解其作用机制有帮助的文献。

1.2 入选标准

纳入标准: ①与 microRNA 对角质形成细胞生物学的影响密切相关。②非密切相关, 但能帮助理解其作用机制。③同一领域选择在权威杂志上发表或近期发表的文章。

排除标准: 研究目的与本文内容无关或重复性研究。

1.3 资料提取 计算机初检得到 59 篇文献。阅读标题和摘要进行初筛, 排除研究内容与本文无关和内容重复性研究, 共纳入文章 12 篇。对这 12 篇文章的参考文献进行人工检索, 以补充必要的对理解其作用机制有帮助的文献, 遂补充文献 30 篇及 microRNA 数据库 2 个, 网址分别为: ① <http://www.mirbase.org/>。② <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>。从 microRNA 对角质形成细胞增殖、分化、移行能力的影响方面进行阐述。

1.4 文献质量评价 文献筛选和质量评价由第一作者独立进行并核对。由通讯作者审核把关, 如有分歧, 通过讨论解决。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 纳入的 42 篇文献^[1-42], 有关 microRNA、角质形成细胞和创面愈合研究背景类文章 10 篇^[1-7, 40-42]; 有关 microRNA 与角质形成细胞增殖、分化方面的研究 5 篇^[8-12], 此方面相关背景类文章 17 篇^[15-24, 26-32]; 有关 microRNA 与角质形成细胞移行方面的研究 2 篇^[13-14], 此方面相关背景类文章 8 篇^[25, 33-39]。

2.2 纳入资料的研究结果特征 角质形成细胞是组织工程研究中一类重要的种子细胞, 其生物学活性关系到组织工程产物的构建与应用。研究近来研究发现, microRNA-34s 对小鼠角质形成细胞的分裂增殖也具有负向调控作用^[9]。表达于小鼠角质形成细胞中的 microRNA-34a 和-34c 通过沉默细胞周期蛋白

发现 microRNA 对角质形成细胞的增殖、分化和移行等生物学活性具有重要调控作用。

2.2.1 microRNA 和角质形成细胞的增殖与分化

microRNA-210 负向调控角质形成细胞的增殖: 人 microRNA-210 的基因座 (loci) 位于 11 号染色体长臂 15.5 区 (11q15.5)^[43-44], 其转录受到缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的正向调控^[15]。HIF-1 α 是一种转录因子 (transcription factor), 与 microRNA-210 启动子区的缺氧反应元件 (hypoxia-responsive element, HRE) 结合后, 激活 microRNA-210 基因的转录^[16]。

在 microRNA-210 对角质形成细胞增殖能力影响的研究中, 以小鼠缺血性创面为模型发现, 因缺血引起组织氧分压下降, 创面局部的角质形成细胞内 HIF-1 α 的浓度升高^[8]。受 HIF-1 α 的转录调控, 角质形成细胞 microRNA-210 基因的转录增强, 胞内 microRNA-210 浓度随之上升, 进而引起其靶标 E2F3 蛋白的基因表达下降^[8]。E2F3 是一种转录因子, 属于 E2F 家族, 与细胞周期蛋白 A (cyclin A) 基因的启动子结合后激活其转录, 细胞周期蛋白 A 可促进角质形成细胞通过细胞周期的 S 期完成增殖^[17]。干扰 E2F3 的功能, 则细胞周期蛋白 A 基因表达降低, 角质形成细胞停滞于 S 期, 不能完成增殖^[17]。因此在缺血性创面中, microRNA-210 作为一种 E2F3 的负向调控因子, 对角质形成细胞的增殖具有抑制作用, 阻碍创面再上皮化的进行^[8]。

microRNA-34 负向调控角质形成细胞的增殖: 人 microRNA-34 家族(简称 microRNA-34s)有 3 个成员: microRNA-34a、-34b 和-34c^[18]。microRNA-34a 的基因座位于 1 号染色体短臂 36.23 区 (1p36.23), microRNA-34b 和-34c 分享同一个基因座, 所以 microRNA-34b 和-34c 常写作 microRNA-34b/c, 其共同基因座位于 11 号染色体长臂 23.1 区 (11q23.1)^[43-44]。microRNA-34s 基因的转录受到 p53 蛋白的正向调控, p53 蛋白作为一种转录因子, 能够与 microRNA-34s 基因序列上游大约 3 kb 处的 p53 结合位点结合, 激活 microRNA-34s 基因的转录^[18-19]。

microRNA-34s 是对细胞周期进程有阻碍作用的一类 microRNA 分子, 在细胞增殖方面具有重要的负向调控作用^[26]。以不同癌细胞株为研究对象发现, microRNA-34 s 可沉默细胞周期蛋白 D1, 细胞周期蛋白 E2, 细胞周期蛋白依赖激酶 4 或细胞周期蛋白依赖激酶 6 等基因的表达, 使细胞周期停滞, 导致细胞分裂增殖能力降低^[19, 27-28]。

D1 和细胞周期蛋白依赖激酶 4 基因的表达, 使细胞周期停滞于 G₁ 期, 降低角质形成细胞的增殖能力^[9]。但是在正常生理情况下, 这种负向调控作

解放军第三军医大学附属西南医院整形美容科, 重庆市 400038

王睿恒, 男, 1986 年生, 北京市人, 汉族, 2009 年解放军第三军医大学毕业, 博士, 主要从事 microRNA 对角质形成细胞功能影响与创面愈合方面的研究工作。ruiheng.wang1986@gmail.com

通讯作者: 李世荣, 教授, 解放军第三军医大学附属西南医院整形美容科, 重庆市 400038 zhenxing@vip163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)02-00336-05

收稿日期: 2011-05-21
修回日期: 2011-08-04
(20110510015WJ · LX)

用受到 p63 异构体 Δ Np63 的抑制^[9]。p63 是 p53 家族成员之一, 其基因含有两个独立的启动子, 从第一启动子开始转录具有反式激活区的异构体称为反式激活区异构体 (TAp63); 从第二启动子开始转录不具有反式激活区的异构体称为 Δ N 异构体 (Δ Np63)^[20]。由于具有同源性很高的 DNA 结合区, Δ Np63 和 p53 能够结合同一 DNA 结合位点, 但是 Δ Np63 缺乏反式激活区, 不能激活 p53 靶标基因的转录, 所以能够以显性失活的方式竞争性抑制 p53 对 microRNA -34s 基因转录的激活, 达到抑制 microRNA -34s 基因转录的作用^[9]。因此在生理情况下, 对于小鼠角质形成细胞而言, microRNA -34s 能够抑制其分裂增殖, 但是这种抑制同时受到 Δ Np63 的负向调控^[9]。

microRNA-125b 负向调控角质形成细胞增殖、正向调控分化: 人 microRNA -125b 有 2 个基因座, 分别位于 11 号染色体长臂 24.1 区 (11q24.1) 和 21 号染色体长臂 21.1 区 (21q21.1)^[43-44]。两个基因各自的转录产物分别命名为 microRNA-125b-1 和 microRNA-125b-2, 具有相同的成熟 microRNA-125b 序列^[43]。人表皮角质形成细胞表达 microRNA-125b-1, 不表达 microRNA-125b-2, 提示 microRNA-125b 基因的表达具有组织特异性^[10]。关于 microRNA -125b 基因表达的调控机制, 虽有研究观察到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白能够降低骨骼肌细胞内 microRNA -125b 基因的转录, 但其具体机制/通路仍不明确^[29]。特别对于 microRNA -125b 基因转录的激活机制研究尚未有明确结论。

microRNA-125b 的功能可大致分为 2 类: 第一类是调控细胞分化, 如通过沉默胰岛素样生长因子 II 基因的表达, 负向调控骨骼肌细胞的分化^[29]; 第二类是调控细胞周期/细胞增殖, 如沉默癌基因 LIN28B 的表达, 引起一种名为 p21Cip1/waf1 的细胞周期蛋白依赖激酶抑制物表达的上调, 导致肝癌细胞株细胞周期停滞在 G₁ 期, 从而负向调控肝癌细胞株的增殖^[30]。

近来研究发现, microRNA-125b 对人角质形成细胞的增殖、分化也具有调控作用^[10]。体外研究发现, microRNA-125b 对人原代角质形成细胞的分裂增殖具有抑制作用, 同时对分化具有促进作用; 拮抗 microRNA-125b, 则细胞分裂增殖能力增强, 同时分化能力降低^[10]。microRNA-125b 负向调控增殖的分子基础是沉默成纤维细胞生长因子受体 2 基因的表达, 而正向调控分化的分子基础尚不明确^[10]。

microRNA-203 负向调控角质形成细胞增殖、正向调控分化: 人 microRNA-203 的基因座位于 14 号染色体长臂 32.33 区 (14q32.33)^[43-44], 是一种特异性表达于皮肤角质形成细胞的 microRNA, 在其他组织或细胞中的表达量很低甚至无表达^[21]。并且 microRNA-203 的表达具有细胞状态特异性: 表皮基底层分化状态低、增殖能力强

的角质形成细胞几乎不表达 microRNA-203; 相反, 表皮浅层分化状态高、增殖能力低的角质形成细胞内 microRNA-203 的表达量很高, 提示 microRNA-203 对角质形成细胞的增殖-分化平衡具有调控作用^[11-12]。

控制这种差异表达的具体机制/通路, 目前观点尚不统一。有研究认为 microRNA-203 基因的转录受到蛋白激酶 C 信号转导通路的正向调控^[22-23], 以人原代角质形成细胞为研究对象发现, 激活蛋白激酶 C 信号通路则 microRNA-203 的表达升高^[23], 抑制蛋白激酶 C 信号通路则 microRNA-203 的表达不再升高并回落到基线水平^[22]。一种名为激活蛋白 1 的转录因子是蛋白激酶 C 信号通路的下游分子, 生物信息学分析提示 microRNA-203 的启动子区存在激活蛋白 1 的结合位点^[22]。激活蛋白 1 的主要组成成员是 Jun-B 蛋白和 c-Jun 蛋白, 前者抑制细胞增殖, 促进分化, 后者的功能则刚好相反^[31-32]。在角质形成细胞中蛋白激酶 C 信号通路的活化, 引起 Jun-B 的活性升高以及 c-Jun 的活性降低, 最终导致 microRNA-203 的表达升高^[22]。另有研究认为, p53 蛋白也对 microRNA-203 的表达具有正向调控作用, 如观察到 microRNA-203 基因转录的增减与 p53 基因表达的增减成相同趋势, 但是在 microRNA-203 基因启动子区未能发现 p53 蛋白结合位点^[24]。

近来研究发现, microRNA-203 对人和小鼠的表皮角质形成细胞的增殖-分化平衡具有调控作用。就 microRNA-203 对角质形成细胞分裂增殖的调控而言, 体内外研究均表明 microRNA-203 负向调控人和小鼠角质形成细胞的分裂增殖, 拮抗 microRNA-203 则细胞增殖的能力增强^[11-12]。其机制在于, microRNA-203 沉默 Δ Np63 基因的表达, 引起 p21Cip1/waf1 水平上升, 导致角质形成细胞的细胞周期停滞, 增殖能力下降^[11]。就 microRNA-203 对角质形成细胞分化的调控而言, 目前观点尚不同一。大多数研究认为 microRNA-203 对角质形成细胞的分化具有促进作用, 至少 microRNA-203 有助于角质形成细胞走上向终末分化的道路^[11, 22]。如 Sonkolyd 在研究中以人原代角质形成细胞为对象, 以外皮蛋白表达升高作为分化标志发现, microRNA-203 具有促进分化的作用, 拮抗 microRNA-203 则 Ca²⁺ 不能诱导角质形成细胞分化^[22]。但是, 有学者在研究中以小鼠原代角质形成细胞为研究对象, 同样以外皮蛋白作为分化标志发现, 过表达 microRNA-203 不能促进分化的发生^[11]。这种不一致或许归因于物种差异, 但也可能归因于其他潜在的调控机制。

2.2.2 microRNA 和角质形成细胞的移行

micro RNA-205 正向调控角质形成细胞移行: 人 microRNA-205 的基因座位于 1 号染色体长臂 32.2 区 (1q32.2)^[43-44], 其基因转录的调控机制尚不明确^[33]。人表皮角质形成细胞表达 microRNA-205^[25]。近来研究发

现, microRNA-205 通过沉默含 SH2 结构域的磷酸肌酸 5'-磷酸酶-2 (SH2-containing phosphoinositide 5'-phosphatase-2, SHIP2) 基因的表达, 减弱 SHIP2 对 PI3-K/Akt 通路的负向调节作用, 从而维护 PI3-K/Akt 依赖的细胞移行机制^[13,25]。

在 PI3-K/Akt 依赖的细胞移行机制中, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3-K) 活化后催化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化生成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3)。PIP3 作为重要的第二信使, 可启动蛋白激酶 B (protein-kinase B, PKB; 或称 Akt), 引发肌动蛋白丝 (actin filament) 重构, 促进细胞进行位置移动^[34-36]。可见, PI3-K/Akt 信号通路作为细胞移行活动的中心环节之一, 阻断该通路的信号转导就可抑制 PI3-K/Akt 依赖的细胞移行机制, 导致创面愈合延迟^[34]。SHIP2 就是一种能够阻断 PI3-K/Akt 信号通路的分子^[37], SHIP2 是一种磷酸酶, 属于磷酸肌醇 5'-磷酸酶家族, 在蛋白结构上从 N 端到 C 端具有 SH2 区、5'-磷酸酶催化区和脯氨酸富集区 3 个结构域。对于 PI3-K/Akt 信号通路, SHIP2 通过其 5'-磷酸酶特异性水解 PIP3 生成 PIP2, 引起 PIP3 浓度下降^[37], 从而负向调节 PI3-K/Akt 依赖的细胞移行机制^[13]。

在 microRNA-205 对 SHIP2 基因表达影响和对角质形成细胞移行能力影响的研究中发现, microRNA-205 能够沉默 SHIP2 基因的表达, 维护 PI3-K/Akt 通路信号, 增强角质形成细胞的移行能力, 加速伤口愈合; 相反, 拮抗 microRNA-205 后 SHIP2 蛋白水平增加, 引起 PI3-K/Akt 通路信号受抑制, 导致角质形成细胞移行能力减弱, 伤口愈合延迟^[13]。

microRNA-1 负向调控角质形成细胞移行: 人 microRNA-1 有两个基因座, 分别位于 18 号染色体长臂 11.2 区 (18q11.2) 和 20 号染色体长臂 13.33 区 (20q13.33) (<http://www.mirbase.org/>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>)。两个基因各自的转录产物分别命名为 microRNA-1-1 和 microRNA-1-2, 具有相同的成熟 microRNA-1 序列 (<http://www.mirbase.org/>)。microRNA-1 基因的表达具有组织特异性, 在心肌及骨骼肌细胞内表达最为丰富, 对肌细胞的增殖、分化具有调控作用^[38]。但是以癌细胞株为研究对象发现, microRNA-1 对癌细胞的移行能力同样具有调控作用, 如通过沉默 c-Met 基因的表达, 负向调控平滑肌肉瘤细胞的移行能力^[39]。

在 microRNA-1 对角质形成细胞移行能力影响的研究中, 以小鼠缺血性创面为研究对象发现, 创面局部角质形成细胞内 microRNA-1 的表达升高, 引起其靶标分子水孔蛋白 3 基因沉默, 最终导致角质形成细胞移行能

力下降^[14]。

3 小结

通过对 PubMed 和 Embase 数据库进行全面的检索, 可以很好地了解某一研究领域的研究动态。利用该检索策略, 作者注意到 microRNA 对角质形成细胞生物学功能影响方面的研究起始于 2007 年, 目前已发表的文献数目尚少且研究内容较为局限, 提示该领域的研究刚刚起步仍有很大的空间亟待深入挖掘。

就 microRNA 对角质形成细胞增殖的影响而言, 首先, 目前所有的研究均以 microRNA 负向调控角质形成细胞的增殖为切入点^[8-12], microRNA 是否具有正向调控角质形成细胞增殖的能力尚不可知。对其他类型细胞的研究发现 microRNA 同样具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用^[40], 如促进肝细胞再生^[41]、抑制心肌缺血损伤后心肌细胞凋亡等^[42], 所以有理由认为应该存在 microRNA 正向调控角质形成细胞增殖的机制, 这是需要深入研究的重点之一。其次, 目前的研究中仅有 1 篇是以小鼠创面模型为研究对象^[8], 其他研究则集中在体外试验或正常生理情况下^[9-12]。众所周知, 创面的愈合过程有大量的细胞及细胞因子参与, 并且具有协调的时间、空间调控机制^[1-2]。microRNA 对机体发育的调控, 也表现出协调的时间、空间调控特点^[6]。所以, 以合理的动物创面模型为研究对象, 探讨 microRNA 在创面愈合过程中对角质形成细胞生物学功能的影响也是需要深入研究的重点。就 microRNA 对角质形成细胞移行的影响而言, 目前仅发现 microRNA-205 和 microRNA-1 调控其移行^[13-14], 这与复杂的角质形成细胞移行调控机制是不相匹配的^[3]。

总之, 角质形成细胞的增殖、移行能力是创面再上皮化的基础, 而再上皮化又是创面得以顺利修复的关键环节之一, 任何异常都有可能引起病理性创面修复, 导致慢性不愈合创面或增生性瘢痕的发生。

4 参考文献

- [1] Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75-81.
- [2] Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738-746.
- [3] Raja, Sivamani K, Garcia MS, et al. Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci*. 2007;12:2849-2868.
- [4] Hosoya A, Lee JM, Cho SW, et al. Morphological evidence of basal keratinocyte migration during the re-epithelialization process. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(6):1165-1175.
- [5] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610.
- [6] Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):219-230.
- [7] Callis TE, Chen JF, Wang DZ. MicroRNAs in skeletal and cardiac muscle development. *DNA Cell Biol*. 2007;26(4):219-225.
- [8] Biswas S, Roy S, Banerjee J, et al. Hypoxia inducible microRNA

- 210 attenuates keratinocyte proliferation and impairs closure in a murine model of ischemic wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):6976-6981.
- [9] Antonini D, Russo MT, De Rosa L, et al. Transcriptional repression of miR-34 family contributes to p63-mediated cell cycle progression in epidermal cells. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1249-1257.
- [10] Xu N, Brodin P, Wei T, et al. MiR-125b, a MicroRNA Downregulated in Psoriasis, Modulates Keratinocyte Proliferation by Targeting FGFR2. *J Invest Dermatol*. 2011;131(7):1521-1529.
- [11] Yi R, Poy MN, Stoffel M, et al. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature*. 2008;452(7184):225-229.
- [12] Lena AM, Shalom-Feuerstein R, Rivetti di Val Cervo P, et al. miR-203 represses 'stemness' by repressing DeltaNp63. *Cell Death Differ*. 2008;15(7):1187-1195.
- [13] Yu J, Peng H, Ruan Q, et al. MicroRNA-205 promotes keratinocyte migration via the lipid phosphatase SHIP2. *FASEB J*. 2010;24(10):3950-3959.
- [14] Banerjee J, Hussain S, Biswas S, et al. MicroRNA-1 induction in ischemic wounds attenuates keratinocyte migration via an aquaporin-3 mediated pathway. *Wound Repair Regen*. 2011;19(2):A12.
- [15] Huang X, Le QT, Giaccia AJ. MiR-210--micromanager of the hypoxia pathway. *Trends Mol Med*. 2010;16(5):230-237.
- [16] Huang X, Ding L, Bennenwith KL, et al. Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. *Mol Cell*. 2009;35(6):856-867.
- [17] Chang WY, Bryce DM, D'Souza SJ, et al. The DP-1 transcription factor is required for keratinocyte growth and epidermal stratification. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51343-51353.
- [18] He X, He L, Hannon GJ. The guardian's little helper: microRNAs in the p53 tumor suppressor network. *Cancer Res*. 2007;67(23):11099-11101.
- [19] He L, He X, Lim LP, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*. 2007;447(7148):1130-1134.
- [20] Aberdam D, Candi E, Knight RA, et al. miRNAs, 'stemness' and skin. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(12):583-591.
- [21] Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One*. 2007;2(7):e610.
- [22] Sonkoly E, Wei T, Pavez Lorie E, et al. Protein kinase C-dependent upregulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2010;130(1):124-134.
- [23] Melar-New M, Laimins LA. Human papillomaviruses modulate expression of microRNA 203 upon epithelial differentiation to control levels of p63 proteins. *J Virol*. 2010;84(10):5212-5221.
- [24] McKenna DJ, McDade SS, Patel D, et al. MicroRNA 203 expression in keratinocytes is dependent on regulation of p53 levels by E6. *J Virol*. 2010;84(20):10644-10652.
- [25] Yu J, Ryan DG, Getsios S, et al. MicroRNA-184 antagonizes microRNA-205 to maintain SHIP2 levels in epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(49):19300-19305.
- [26] He L, He X, Lowe SW, et al. microRNAs join the p53 network--another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):819-822.
- [27] Hu Y, Correa AM, Hoque A, et al. Prognostic significance of differentially expressed miRNAs in esophageal cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(1):132-143.
- [28] Sun F, Fu H, Liu Q, et al. Downregulation of CCND1 and CDK6 by miR-34a induces cell cycle arrest. *FEBS Lett*. 2008;582(10):1564-1568.
- [29] Ge Y, Sun Y, Chen J. IGF-II is regulated by microRNA-125b in skeletal myogenesis. *J Cell Biol*. 2011;192(1):69-81.
- [30] Liang L, Wong CM, Ying Q, et al. MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology*. 2010;52(5):1731-1740.
- [31] Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*. 2005;437(7057):369-375.
- [32] Zenz R, Wagner EF. Jun signalling in the epidermis: From developmental defects to psoriasis and skin tumors. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(7):1043-1049.
- [33] Greene SB, Herschkowitz JI, Rosen JM. The ups and downs of miR-205: identifying the roles of miR-205 in mammary gland development and breast cancer. *RNA Biol*. 2010;7(3):300-304.
- [34] Qian Y, Corum L, Meng Q, et al. PI3K induced actin filament remodeling through Akt and p70S6K1: implication of essential role in cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286(1):C153-C163.
- [35] Merlot S, Firtel RA. Leading the way: Directional sensing through phosphatidylinositol 3-kinase and other signaling pathways. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 17):3471-3478.
- [36] Cain RJ, Ridley AJ. Phosphoinositide 3-kinases in cell migration. *Biol Cell*. 2009;101(1):13-29.
- [37] Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002;296(5573):1655-1657.
- [38] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*. 2006;38(2):228-233.
- [39] Yan D, Dong Xda E, Chen X, et al. MicroRNA-1/206 targets c-Met and inhibits rhabdomyosarcoma development. *J Biol Chem*. 2009;284(43):29596-29604.
- [40] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(4):1290-1297.
- [41] Song G, Sharma AD, Roll GR, et al. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*. 2010;51(5):1735-1743.
- [42] Qian L, Van Laake LW, Huang Y, et al. miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes. *J Exp Med*. 2011;208(3):549-560.

关于作者: 资料收集、成文、修改由第一作者完成, 通讯作者审核并提出修改意见, 由第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: microRNA 是一类存在于多种动物体内, 在转录后水平调控基因表达的非编码小分子 RNA, 广泛参与机体正常的生理和异常的病理过程调控。以角质形成细胞为基础的再上皮化过程是皮肤创面得以顺利修复的关键环节之一, 其生物学活动受到 microRNA 的调控。

本综述增加的新信息: 本文主要阐述了 microRNA 对角质形成细胞生物学功能影响的研究进展, 该领域研究刚刚起步且研究内容较为局限, 亟待深入挖掘。此外, 大部分研究仍为体外实验, 需要将现有发现向动物模型以及临床研究转化。

临床应用的意义: microRNA 对角质形成细胞的增殖、分化和移行能力具有调控作用, 进而参与并影响皮肤创面的修复, 特别在缺血性创面中对再上皮化有阻碍作用, 有望成为一种潜在的治疗靶点。