

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.007

IL-33/HMGB-1 与胎鼠皮肤伤口的瘢痕形成的相关性研究*

王璇¹ 李学拥¹ 李靖¹ 赵聪颖¹ 何林² 全猛^{3Δ}

(1 空军军医大学第二附属医院(唐都医院)烧伤整形科 陕西 西安 710038;

2 西安交通大学第一附属医院整形美容颌面外科 陕西 西安 710061; 3 西安市强森医院美容外科 陕西 西安 710100)

摘要 目的:探究 IL-33/HMGB-1 在胎鼠伤口愈合中的作用。**方法:**构建小鼠伤口愈合模型,并随机分组为注射 PBS 组、注射重组蛋白 IL-33 组和重组蛋白 HMGB-1 组。通过免疫组织化学、DAB 和苏木精复染方法检测 IL-33/HMGB-1 的表达及定位;结合 Axiovision 软件计算 MOMA-2 阳性巨噬细胞、波形蛋白阳性成纤维细胞和血管密度;通过 Masson's 三色染色评估伤口胶原蛋白的沉积情况和愈合情况。**结果:**E15 和 E18 胎鼠未损伤皮肤的基底角质形成细胞核均呈阳性染色;与 E15 胎鼠相比,E18 胎鼠皮肤中 HMGB-1 和 IL-33 的表达水平升高 ($P<0.05$)。处理 0 h-48 h,E15 和 E18 胎鼠伤口边缘附近角质形成细胞的核染色呈降低,IL-33 和 HMGB-1 表达水平均降低($P<0.05$)。Masson 三色染色结果显示,与 PBS 组相比,当采取 200 ng 或 400 ng HMGB-1 或 IL-33 处理,E15 胎鼠伤口愈合形成疤痕的数量均显著增加($P<0.05$),且疤痕大小呈剂量依赖性增加($P<0.05$)。创伤后 7 d,与 PBS 组相比,HMGB-1 和 IL-33 处理的 E15 胎鼠伤口和疤痕中波形蛋白阳性成纤维细胞、MOMA-2 阳性巨噬细胞的数量和 PECAM 阳性血管密度均显著升高($P<0.01$)。**结论:**IL-33/HMGB-1 可以促进胎鼠伤口疤痕的形成,其可能机制包括对成纤维细胞的直接刺激,以及与伤口中血管生成和巨噬细胞募集增加有关。

关键词:IL-33;HMGB-1;皮肤瘢痕;血管生成

中图分类号:R-33;R641;R619.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1636-06

The Correlation between IL-33/HMGB-1 and Scar Formation of Skin Wound in Fetal Rats*

WANG Xuan¹, LI Xue-yong¹, LI Jing¹, ZHAO Cong-ying¹, HE Lin², QUAN Meng^{3Δ}

(1 Department of Plastic Surgery and Burn, The Second Affiliated Hospital(Tangdu Hospital), Air Force Medical University of PLA, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Plastic, Aesthetic and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 3 Aesthetic Surgery, Xi'an Qiangsen Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of IL-33/HMGB-1 in wound healing of fetal rats. **Methods:** The wound healing models of mice were established and randomly divided into PBS group, IL-33 group and HMGB-1 group. The expression and localization of IL-33/HMGB-1 in injured and uninjured fetal rats was detected by immunohistochemistry, DAB and hematoxylin staining. And MOMA-2 positive macrophages, vimentin positive fibroblasts and vascular density (PECAM positive area percentage) was calculated by axiovision software. The deposition and healing of collagen on the wound bed was evaluated by Masson's trichrome staining. **Results:** The basal keratinocytes of E15 and E18 fetal rats were positive. Compared with E15 fetal rats, the expression levels of HMGB-1 and IL-33 in the skin of E18 fetal rats were significantly increased($P<0.05$). Treatment 0 h-48 h, the nuclear staining of keratinocytes near the wound edge of E15 and E18 fetal rats were significantly decreased, and the expression levels of IL-33 and HMGB-1 were significantly decreased ($P<0.05$). Masson trichrome staining showed that compared with PBS group, when treated with 200 ng or 400 ng HMGB-1 or IL-33, the number of scars formed by wound healing in E15 fetal mice was significantly increased($P<0.05$), and the scar size increased in a dose-dependent manner ($P<0.05$). 7 days after trauma, compared with the PBS group, the number of vimentin-positive fibroblasts, MOMA-2-positive macrophages and PECAM-positive blood vessel density in wounds and scars of E15 fetal rats treated with HMGB-1 and IL-33 were significantly increased ($P<0.01$). **Conclusion:** IL-33/HMGB-1 can promote the formation of fetal rats wound scar. The possible mechanisms of scar formation include direct stimulation of fibroblasts, angiogenesis and macrophage recruitment.

Key words: IL-33; HMGB-1; Skin scar; Angiogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R641; R619.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)09-1636-06

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-106)

作者简介:王璇(1983-),主治医师,研究方向:美容整形, E-mail: AirWangX83@163.com

Δ 通讯作者:全猛, E-mail: 2983592003@qq.com

(收稿日期:2021-07-28 接受日期:2021-08-24)

前言

皮肤伤口愈合是一个高度协调其复杂的过程,目前尚未完全了解。伤口愈合是恢复皮肤完整性的生理过程,旨在修复受损的组织。皮肤伤口愈合的过程分为四个阶段:止血,炎症,增殖和重塑^[1]。瘢痕形成是不完善的机制,为恢复组织完整性而做出的进化折衷,以外观为代价防止感染,往往会导致患者严重功能障碍和心理问题^[2]。研究表明,细胞因子通过不同途径促进愈合,例如刺激基底膜成分的产生,防止脱水,增加炎症并加速肉芽组织的形成,在哺乳动物发育的前 2-3 个月,胚胎皮肤会发生一种独特的愈合过程^[3];这种独特的愈合能力会随皮肤的发育而丧失。研究表明,妊娠晚期的胎儿皮肤伤口会引发强烈的炎症反应和瘢痕形成(纤维化伤口)^[4];另外,诱导炎症会导致早期胎儿伤口的瘢痕形成,否则这些伤口就会愈合^[5];这导致学界推测炎症是瘢痕形成的关键决定因素。而炎症的发生和发展与报警蛋白的持续释放和刺激密切相关^[6]。

报警蛋白是一组内源性炎症介质,有时被称为损伤相关分子模式^[7]。大多数报警蛋白主要是参与不同细胞过程的细胞内分子,在细胞损伤或活化细胞分泌过程中释放后,它们充当细胞外危险信号;在正常情况下它们不与炎性细胞接触^[8]。然而,当细胞受到损伤或刺激时,报警蛋白可以在被炎症细胞识别并引发炎症的细胞释放^[9]。

高迁移率族蛋白(High mobility group box-1 protein, HMGB-1)是一种非组蛋白的核内结构的报警蛋白,它允许转录因子和染色质之间的相互作用^[10]。HMGB-1 通常定位于细胞核;然而,当细胞损伤发生时, HMGB-1 移到细胞质并由细胞释放^[11]。IL-33 通常位于细胞核中,起促炎性报警作用^[12]。细胞外的 IL-33 通过与 ST2 结合,并通过 IL-1RAcP 发出信号来刺激炎症,从而导致丝裂原活化蛋白激酶信号和 NF- κ B 的激活^[13]。尽管炎症在伤口修复中很重要,但很少有报道研究 IL-33/HMGB-1 在皮肤伤口愈合中的作用,也很少有研究评估其调节伤口炎症早期阶段的能力。本研究旨在评估 IL-33/HMGB-1 在小鼠伤口愈合中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

雌性 FVB 小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司;福尔马林、丙酮、甲醇购于上海生工有限公司;异氟醚购于上海源叶生物科技有限公司;无菌 PBS 缓冲液、DAB 溶液购于上海远慕生物科技有限公司;印度墨水购于北京华越洋生物科技有限公司;HMGB-1 或 IL-33 重组蛋白购于艾美捷科技有限公司;所有一抗和二抗购于 Abcam 公司;Vectaain ABC-HRP 试剂盒购于 Vector 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 本研究采用雌性 FVB 小鼠伤口愈合模型^[14]。所有程序都得到了本院动物护理和使用委员会的批准。在异氟醚麻醉下,对受孕第 15 天(E15,皮肤伤口经历无疤痕愈合^[14])和第 18 天(E18,皮肤伤口经历纤维化愈合^[15])的胎鼠于其背部切割形成长约 2 mm 的皮肤伤口。采用皮下注射无

菌 PBS 缓冲液稀释 10%的 1 μ L 印度墨水以确定伤口位置。E15 或 E18 胎鼠皮肤的伤口采用皮下注射 200 ng 或 400 ng 的重组小鼠 HMGB-1 (E15+HMGB-1 组和 E18+HMGB-1 组)或 IL-33(E15+IL-33 组和 E18+IL-33 组);在对照组胎鼠背部相同位置采用皮下注射 10%印度墨水溶液或等体积 PBS 溶液作为对照(PBS 组)。在伤后 12 h 到 7 d 的不同时间点,对进行母鼠安乐死,并取出胎鼠。同时,采集对照胎鼠的皮肤样本进行对照分析。所有标本在 10%缓冲福尔马林中固定过夜,石蜡包埋或 TBS 组织冷冻液冷冻,并用于组织学和免疫组织化学分析。

1.2.2 免疫组织化学 冰冻石蜡切片(10 μ m)用于 IL-33 和 HMGB-1 的免疫组织化学检测。将切片在二甲苯中脱蜡,分级醇中再水化。用 4%过氧化氢孵育 5 min,抑制内源性过氧化物酶活性。切片用抗 IL-33(1:100)和 HMGB-1(1:100)的抗体在 4℃下培养过夜。然后将切片与二抗辣根过氧化物酶(HRP)于 4℃结合并孵育 1 h。然后使用 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)溶液孵育 30 min,使用苏木精染色,并用乙醇快速脱水,二甲苯透明的中性树脂片密封;待干燥后使用倒置荧光显微镜观察。

1.2.3 伤口疤痕组织评估 Masson's 三色染色评估伤口胶原蛋白的沉积情况和愈合情况。染色方法如文献所述^[13],切片脱蜡和复水,在 0.1%天狼星红饱和苦味酸中室温孵育 90 min,然后在 0.01 N 盐酸中洗涤 2 min。然后对切片进行脱水和清除,并在安装偏振滤光片附件的显微镜上观察。根据瘢痕组织的组织学特征(包括缺乏皮肤和正常皮肤组织被无组织的胶原蛋白替代)确定瘢痕组织的存在,并通过 Axiovision 软件用于测量瘢痕的宽度。

1.2.4 IL-33/HMGB-1 的表达和定位 为确定 IL-33/HMGB-1 的表达和定位,将损伤和未损伤的胎鼠皮肤 10 μ m 冰冻切片风干,丙酮固定 20 min。然后将切片用 PBS 缓冲液清洗,用 0.3%过氧化氢在甲醇中处理 30 min,然后用 PBS 缓冲液清洗。用 10%的正常山羊血清阻断切片 30 min,然后在 4℃孵育一抗 HMGB-1(1:100)或 IL-33(1:100)过夜。然后将切片用 PBS 缓冲液洗涤后,用生物素化的二抗 IgG(1:200)孵育 1 h,并用 PBS 缓冲液洗涤。然后将载玻片在亲和素-生物素-辣根过氧化物酶复合物中孵育 30 min。切片再次清洗,在 DAB 溶液中于黑暗中孵育 8 min。切片用苏木精-2 复染,并用双蒸水冲洗。切片脱水并用盖玻片固定,然后使用荧光显微镜观察,并根据荧光强度对 IL-33/HMGB-1 的表达进行定量分析。

1.2.5 成纤维细胞及巨噬细胞分析及血管密度分析 冰冻切片中成纤维细胞(抗波形蛋白抗体)的检测过程与上述 IL-33/HMGB-1 的表达和定位的技术类似,只是血清、一抗和二抗的类型有所不同,其余均操作类似。石蜡切片检测成纤维细胞。脱蜡复水后,免疫组织化学检测成纤维细胞(抗波形蛋白抗体,1:200)。使用 Axioskop 40 显微镜和 AxioCam MRc5 和 Axiovision 40 版本 4.6.3.0 软件从载玻片中生成图像。采集数字图像,计数 MOMA-2 阳性巨噬细胞和波形蛋白阳性成纤维细胞。在修复过程的早期阶段对巨噬细胞进行分析,在紧挨着伤口两侧的一个高倍视野中对细胞数量进行计数。在随后的时间点对成纤维细胞进行分析,并在伤口/瘢痕中进行计数。同时使用 Image J 软件对血管密度(PECAM 阳性面积百分比)按上

述方法计算。

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 分析数据。统计学差异通过非配对 student's t 检验确定, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-33/HMGB-1 在未受伤的胎鼠皮肤中的表达水平

免疫组织化学染色结果显示, E15 和 E18 胎鼠未损伤皮肤的基底角质形成细胞核均呈阳性染色; 与 E15 胎鼠皮肤相比, E18 胎鼠皮肤中 HMGB-1 和 IL-33 的表达水平更强, 这表明 E18 胎鼠皮肤中的基底层角质形成细胞有更高的 HMGB-1 和 IL-33 的基线表达水平。见图 1。

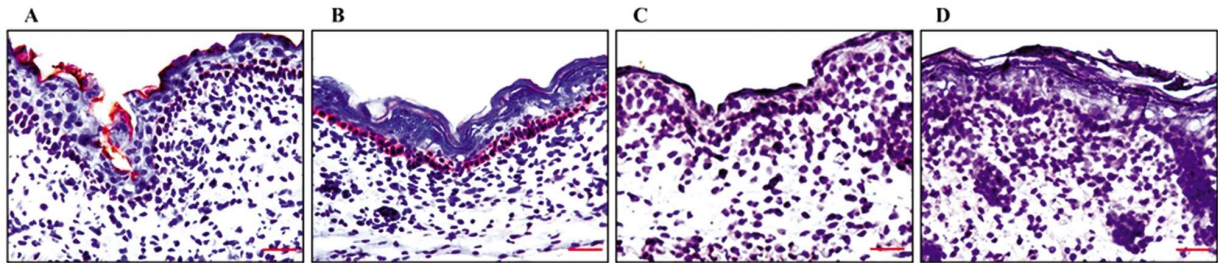


图 1 未损伤胎鼠皮肤的 IL-33/HMGB-1 免疫染色检测(50 μm)

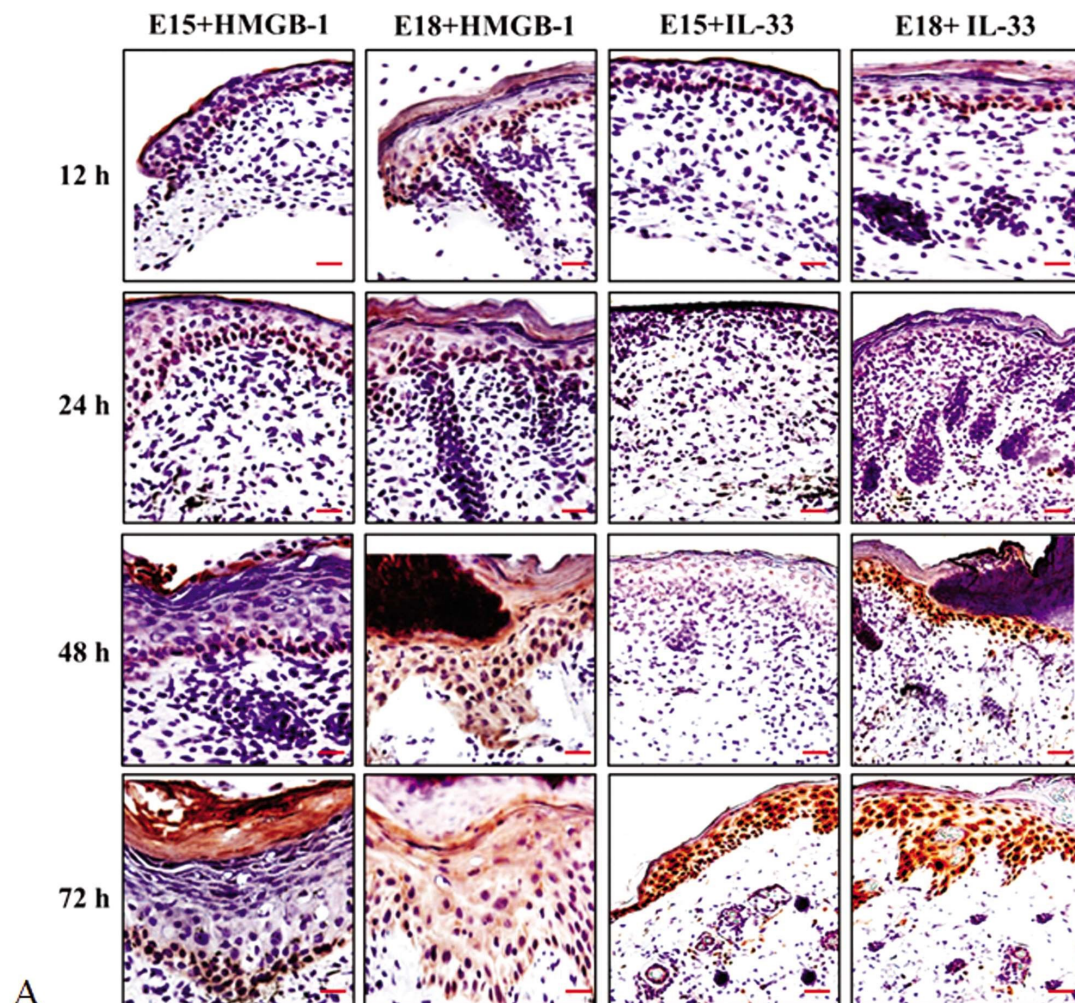
Fig.1 Detection of IL-33/HMGB-1 immunostaining in the skin of uninjured fetal mice (50 μm)

Note: A: The expression level of HMGB-1 in the uninjured skin of E15 fetal mice; B: The expression level of HMGB-1 in the uninjured skin of E18 fetal mice; C: The expression level of IL-33 in the uninjured skin of E15 fetal mice; D: The expression level of IL-33 in the uninjured skin of E18 fetal mice

2.2 IL-33/HMGB-1 在 E15 和 E18 伤口中的表达水平

0 h-48 h, 随着时间进展, E15 和 E18 胎鼠伤口边缘附近角质形成细胞的核染色呈逐渐减少趋势, IL-33 和 HMGB-1 表达水平均呈显著下降趋势 ($P < 0.05$)。48 h-72 h, E15 胎鼠伤口处 IL-33 和 HMGB-1 表达水平均呈上升趋势, 并接近基线水平;

E18 胎鼠伤口处 IL-33 和 HMGB-1 表达水平均仍处于下降趋势 ($P < 0.05$)。这些结果表明, 在瘢痕形成的 E18 胎鼠伤口中, 伤口边缘的大量角质形成细胞会在较长时间内持续释放 IL-33/HMGB-1。见图 2。



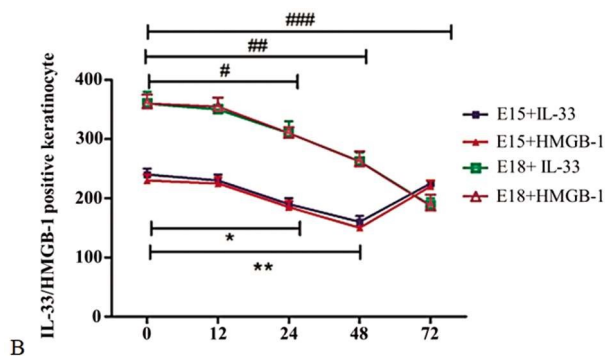


图2 IL-33/HMGB-1 在 E15 和 E18 胎鼠伤口中的表达水平

Fig.2 The expression level of IL-33/HMGB-1 in wounds of E15 and E18 fetal mice

Note: A: Immunostaining to detect the expression levels of HMGB-1 and IL-33 in the wounds of E15 and E18 fetal mice (50 μ m); B: IL-33/HMGB-1 positive keratinocyte nuclear staining count; * P <0.05, ** P <0.01, # P <0.05, ### P <0.01, #### P <0.001.

2.3 IL-33/HMGB-1 处理对瘢痕形成的影响

Masson 三色染色结果显示,PBS 组的 E15 胎鼠伤口愈合时均没有瘢痕形成;与 PBS 组相比,当采取 200 ng 或 400 ng

HMGB-1 或 IL-33 处理,E15 胎鼠伤口愈合合成疤痕的数量均显著增加(P <0.05),且随着 HMGB-1 或 IL-33 用量增加,疤痕大小呈剂量依赖性增加(P <0.05)。见图 3。

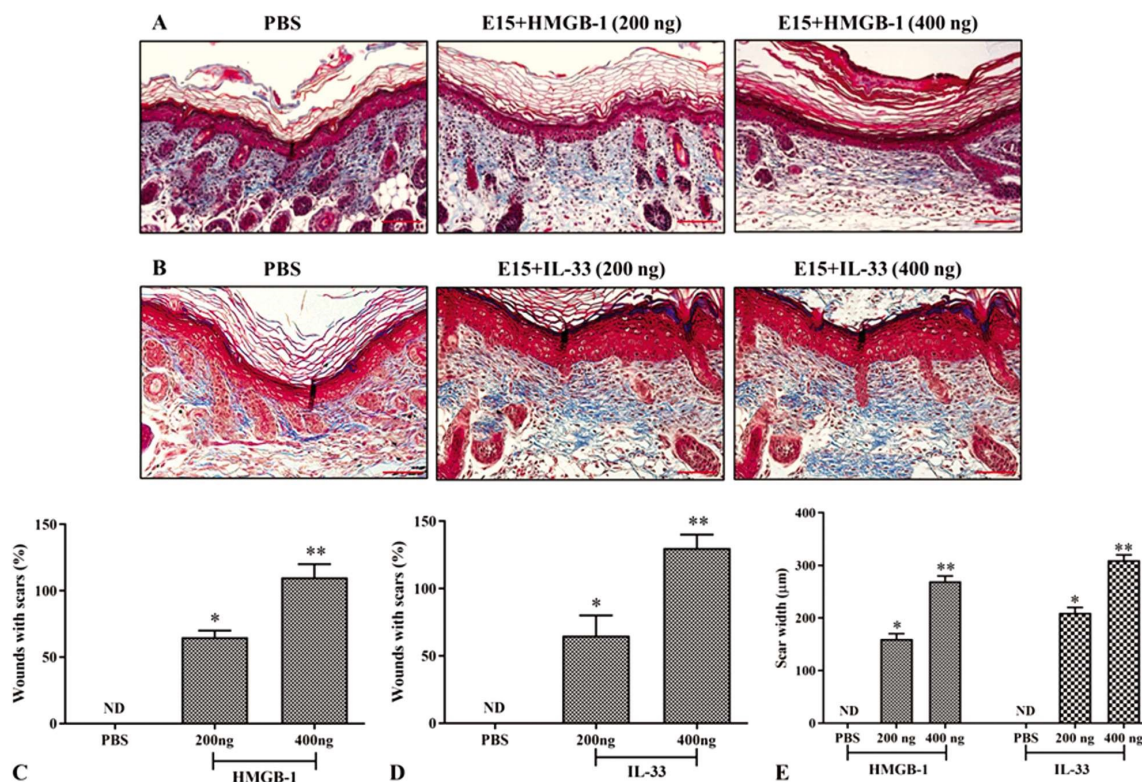


图3 IL-33/HMGB-1 处理后胎鼠伤口的愈合结果评估

Fig.3 Evaluation of wound healing of fetal mice after IL-33/HMGB-1 treatment

Note: A and C: The existence and size of scars was evaluated by Masson tricolor stained sections after HMGB-1 treatment (100 μ m); B and D: The existence and size of scars was evaluated by Masson tricolor stained sections after IL-33 treatment (100 μ m); E: The wounds Healing width of HMGB-1 or IL-33 treatment; ND: not detected; compared with PBS group, * P <0.05, ** P <0.01

2.4 IL-33/HMGB-1 刺激纤维细胞增加和血管生成

为了探究 IL-33/HMGB-1 对瘢痕形成的刺激作用的潜在机制,本研究使用了高剂量的 IL-33/HMGB-1 以引起最大的疤痕形成做进一步分析。成纤维细胞检测结果表明,创伤后 7 d,与 PBS 组相比,HMGB-1 和 IL-33 处理的 E15 胎鼠伤口和疤痕中波形蛋白阳性成纤维细胞显著增加(P <0.01)。血管生成检测结果显示,与 PBS 组相比,HMGB-1 和 IL-33 处理的 E15

胎鼠伤口和疤痕中 PECAM 阳性血管密度显著增加(P <0.01)。见图 4。

2.5 IL-33/HMGB-1 促进炎症反应

结果显示,与 PBS 组相比,IL-33 和 HMGB-1 处理的 E15 胎鼠伤口中 MOMA-2 阳性巨噬细胞的数量显著升高(P <0.01)。该结果表明,IL-33/HMGB-1 处理后可能引起胎鼠炎症的发展。见图 5。

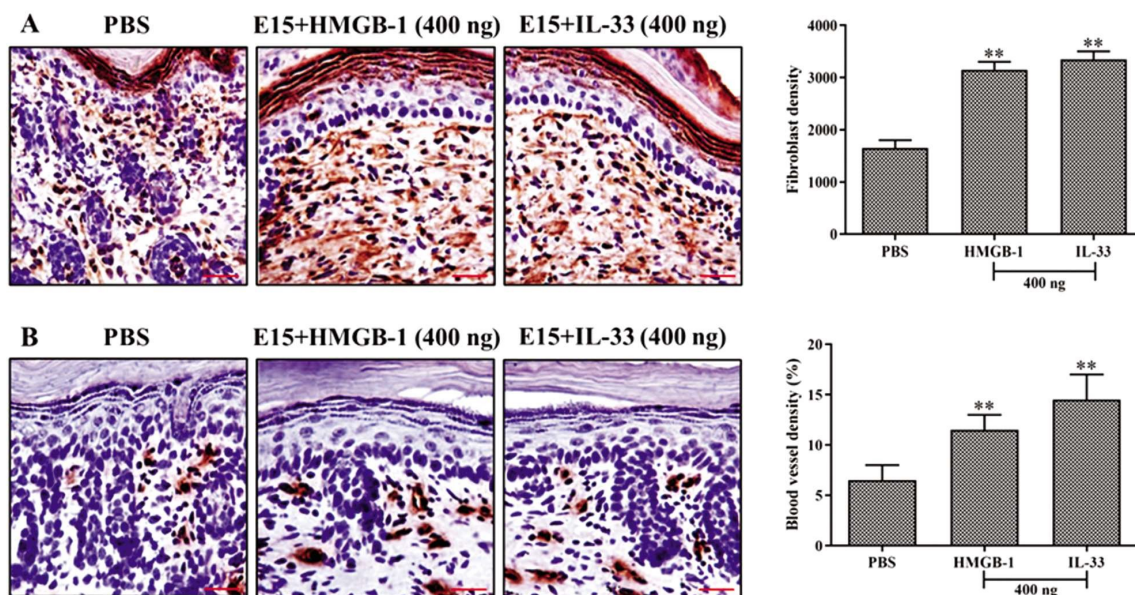
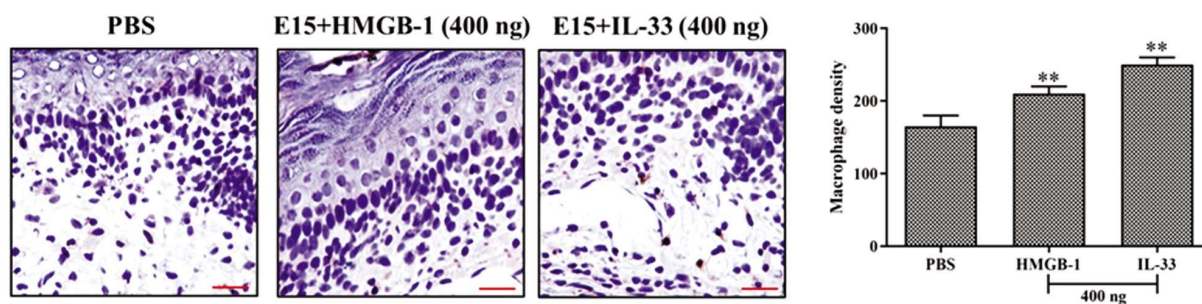


图4 IL-33/HMGB-1对伤口成纤维细胞和血管生成的影响

Fig. 4 Effect of IL-33/HMGB-1 on wound fibroblasts and angiogenesis

Note: A: Density statistics of vimentin-positive fibroblasts in wounds/scars (50 μ m); C: PECAM positive staining in the wound/scar to assess blood vessel density (50 μ m).

图5 IL-33/HMGB-1引起伤口的巨噬细胞募集(50 μ m)Fig.5 Macrophage recruitment in wound induced by IL-33/HMGB-1 (50 μ m)

3 讨论

胎儿皮肤在受伤后通过再生正常皮肤具有独特的愈合能力。在这种类型的愈合过程中,损伤部位几乎没有炎症,也不会产生疤痕组织;然而,胎儿皮肤只能在发育的早期阶段进行无疤痕愈合^[16]。妊娠后期,胎儿皮肤开始愈合,更像是完全发育的皮肤,具有强烈的炎症反应,并形成疤痕组织^[4]。文献表明, HMGB-1,具有警报蛋白的经典功能^[17],同时具有促炎作用,并已被认为是全身性炎症的生物标志物^[18]。

炎症是胎儿伤口疤痕形成的已知调节因子,而警报蛋白越来越被认为是伤口炎症的介质^[19]。研究表明, HMGB-1 跟疤痕形成有关^[20]。而 IL-33 和 HMGB-1 一样,也是警报蛋白的一种,其在成人伤口愈合中具有一定的刺激作用^[21]。本研究检测了 IL-33 及 HMGB-1 在胎鼠皮肤中的表达情况,结果发现 IL-33 和 HMGB-1 在疤痕形成的伤口中的表达更高;与 E15 胎鼠皮肤相比, E18 胎鼠皮肤中 HMGB-1 和 IL-33 的表达水平更高,这表明 E18 皮肤中的基底层角质形成细胞有更高的 HMGB-1 和 IL-33 的基线表达。

HMGB-1 可促进糖尿病创面模型的伤口闭合、肉芽组织形成和血管生成,并在尾部损伤/淋巴水肿和烧伤动物模型中描

述了 HMGB-1 的表达和释放^[22]。此外,研究表明, HMGB-1 刺激成纤维细胞迁移并调节胶原合成^[23]。IL-33 作为促炎细胞因子,并在胎儿伤口从无疤痕愈合到纤维化愈合的过渡中具有重要意义^[24]。关于 IL-33 基因敲除小鼠的研究表明,成年伤口的肉芽组织面积没有明显变化^[25]。本研究显示 IL-33/HMGB-1 在胎鼠皮肤表皮层的表达存在发育差异。未损伤的 E18 胎鼠皮肤的基底角质形成细胞对 IL-33/HMGB-1 的染色比对 E15 胎鼠皮肤的染色更深。此外,在损伤后观察到 IL-33/HMGB-1 定位的空间和时间差异。与 E15 胎鼠伤口创面相比, E18 胎鼠伤口创面 IL-33/HMGB-1 核染色减弱,角质形成细胞胞浆染色增强,这种染色模式在 E18 胎鼠伤口创面距离创缘较远,且持续时间较长。IL-33/HMGB-1 染色类似的空间和时间变化在其他类型的损伤模型中也有描述^[22]。炎症反应期间释放 HMGB-1 的时间取决于所使用的模型,而在受伤的情况下,可能取决于损伤的严重程度^[22]。研究显示在 E18 胎鼠的伤口创面中, IL-33/HMGB-1 在 48 h-72 h 有较强的释放,这提示 IL-33/HMGB-1 可能在维持或延长炎症反应中起重要作用。

HMGB-1 可以通过增加胶原沉积的成纤维细胞数目或肌成纤维细胞数量,提高在胎儿伤口疤痕组织沉积^[14]。将重组 IL-33/HMGB-1 导入 E15 胎鼠的伤口,观察其对胶原沉积的影

响。本研究结果表明,注射 PBS 的对照组胎鼠伤口无瘢痕愈合,而在 IL-33/HMGB-1 存在的情况下,伤口通过纤维化被诱导愈合。随着 IL-33/HMGB-1 的加入,瘢痕形成的发生率更高,瘢痕面积更大,胶原蛋白更紊乱,成纤维细胞的数量也更多。这些结果与 HMGB-1 释放与其他器官纤维化相关的研究是一致的^[26]。HMGB-1 也被证明可以刺激成纤维细胞迁移^[27]。因为 HMGB-1 可以在成纤维细胞中发出信号,并且在 HMGB-1 处理的创面中有更多的成纤维细胞存在。

本研究通过检测伤口的血管生成情况,间接评估 IL-33/HMGB-1 促进瘢痕形成的机制注射 IL-33/HMGB-1 的创面 PECAM 阳性血管密度增加。HMGB-1 可以刺激血管生成^[28],在成人和胎儿伤口中,较高水平的血管生成与瘢痕形成有关^[29]。根据炎症与胎儿伤口瘢痕形成/愈合结果的密切联系^[30]以及 HMGB-1 与炎症的联系。本研究比较了 PBS 对照组和注射 IL-33/HMGB-1 的 E15 胎鼠伤口中巨噬炎症细胞的数量。在 IL-33/HMGB-1 处理的伤口中发现明显更多的巨噬细胞,这可以部分解释这些伤口愈合时有疤痕的原因。文献表明,伤口巨噬细胞募集增加与更严重的瘢痕形成有关,在无瘢痕的胎儿伤口中巨噬细胞数量较少^[30]。

综上所述,研究表明 IL-33/HMGB-1 在纤维化 E18 胎鼠的伤口中释放量增加,在 E15 胎鼠伤口中 IL-33/HMGB-1 刺激瘢痕组织的产生,这提示 IL-33/HMGB-1 可以促进胎鼠皮肤伤口瘢痕的形成。其促进瘢痕形成的可能机制包括对成纤维细胞的直接刺激,以及与伤口中血管生成或巨噬细胞募集增加有关的间接途径。

参考文献(References)

- [1] 尹诗璐,秦泽莲. 真皮替代物在创面和瘢痕修复中的临床应用[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(6): 476-478
- [2] Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the evidence for and against a role for mast cells in cutaneous scarring and fibrosis[J]. Internat J Mol Sci, 2020, 21(24): 9673-9680
- [3] Wulff BC, Pappa NK, Wilgus TA. Interleukin-33 encourages scar formation in murine fetal skin wounds [J]. Wound Repair Regen, 2019, 27(1): 19-28
- [4] Huang LJ, Li G, Ding Y, et al. LINGO-1 deficiency promotes nerve regeneration through reduction of cell apoptosis, inflammation, and glial scar after spinal cord injury in mice [J]. Exp Neurol, 2019, 320(1): 112965
- [5] 郑云龙, 梁方杰, 李爱群. 伤口愈合过程中血管生成对瘢痕形成的影响[J]. 中华医学美容美容杂志, 2020, 26(5): 449-451
- [6] 全紫瑶, 谢圣高, 崔天益. 警报素既是免疫警报又是疾病警报[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 141-144+149
- [7] De Martinis M, Ginaldi L, Sirufo MM, et al. Alarmins in osteoporosis, RAGE, IL-1, and IL-33 pathways: a literature review [J]. Medicina, 2020, 56(3): 138-145
- [8] Personnaz J, Piccolo E, Branchereau M, et al. Macrophage-derived HMGB1 is dispensable for tissue fibrogenesis [J]. FASEB Bioadv, 2019, 1(4): 227-245
- [9] Gauvreau GM, White L, Davis BE. Anti-alarmin approaches entering clinical trials[J]. Curr Opin Pulm Med, 2020, 26(1): 69-76
- [10] 梁萌, 杜冰滢, 范存秀, 等. 高迁移率族蛋白 1 在抑郁症发病机制中的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(3): 267-270
- [11] 李蜜, 张怡萱, 李遇梅. 高迁移率族蛋白 1 在皮肤病中的作用[J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49(3): 51-54
- [12] Perez F, Ruera CN, Miculan E, et al. IL-33 alarmin and its active proinflammatory fragments are released in small intestine in celiac disease[J]. Front Immunol, 2020, 8(11): 581445
- [13] Nishida A, Andoh A, Imaeda H, et al. Expression of interleukin 1-like cytokine interleukin 33 and its receptor complex(ST2L and IL1RAcP) in human pancreatic myofibroblasts[J]. Gut, 2009, 59(4): 531-541
- [14] Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, et al. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor [J]. Lab Invest, 2008, 88(6): 579-590
- [15] Wilgus TA, Bergdall VK, Tober KL, et al. The impact of cyclooxygenase-2 mediated inflammation on scarless fetal wound healing[J]. Am J Pathol, 2004, 165(3): 753-761
- [16] 李鹏远, 郭海霞, 白朝. 皮肤创伤后无瘢痕愈合的研究进展 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2020, 19(2): 193-195
- [17] Zhou YH, Han QF, Gao L, et al. HMGB1 protects the heart against ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt pathway-mediated upregulation of VEGF expression [J]. Front Physiol, 2020, 10(1): 1595-1600
- [18] Xie W, Zhu T, Dong X, et al. HMGB1-triggered inflammation inhibition of notoginseng leaf triterpenes against cerebral ischemia and reperfusion injury via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. Biomolecules. 2019, 9(10): 512-518
- [19] Ranzato E, Martinotti S, Pedrazzi M, et al. High mobility group box protein-1 in wound repair[J]. Cells, 2012, 1(4): 699-710
- [20] Azzam OA, El-Mesidy MS, Kamel MM, et al. Evaluation of the role of high-mobility group Box 1 protein in patients with keloids: a case control study[J]. Wounds, 2019, 31(7): 179-183
- [21] Wang Y, Fu WY, Cheung K, et al. Astrocyte-secreted IL-33 mediates homeostatic synaptic plasticity in the adult hippocampus [J]. Proceed Nat Acad Sci, 2021, 118(1): e2020810118
- [22] Zampell JC, Yan A, Avraham T, et al. Temporal and spatial patterns of endogenous danger signal expression after wound healing and in response to lymphedema[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(5): 1107-1121
- [23] Li J, Zhang X, Wang T, et al. The MIR155 host gene/micro RNA-627/HMGB1/NF- κ B loop modulates fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition[J]. Life Sci, 2021, 269(1): 119085
- [24] 姚艺, 黄俊杰, 金馨, 等. IL-33 在小鼠皮肤创伤后损伤时间推断中的作用[J]. 法医学杂志, 2020, 36(2): 192-198
- [25] Rak GD, Osborne LC, Siracusa MC, et al. IL-33-Dependent Group 2 Innate Lymphoid Cells Promote Cutaneous Wound Healing [J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(1): 487-496
- [26] Yoshizaki A, Komura K, Iwata Y, et al. Clinical significance of serum HMGB-1 and sRAGE levels in systemic sclerosis: association with disease severity[J]. J Clin Immunol, 2009, 29(2): 180-189
- [27] 徐侨翌, 谢婷婷, 万睦曦, 等. 脂多糖诱导内源性高迁移率族蛋白 B1 分泌活化核因子 - κ B 通路促进肺成纤维细胞异常增殖[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(4): 329-334
- [28] 高倩倩, 王晨, 李壮壮, 等. HMGB1 在子宫内膜异位症炎症反应中的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(3): 195-198
- [29] van der Veer WM, Niessen FB, Ferreira JA, et al. Time course of the angiogenic response during normotrophic and hypertrophic scar formation in humans[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(3): 292-301
- [30] 姜琦, 李京蔓, 侯亚义. 巨噬细胞参与伤口愈合和组织再生的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(6): 759-766