

DOI: 10.13376/j.cbls/2022162

文章编号: 1004-0374(2022)12-1485-08

腺苷及其受体在皮肤创面愈合与纤维化中的作用

马久程¹, 王兆楠¹, 殷 栋¹, 奚铭凡¹, 祁 俊^{2*}

(1 南通大学医学院, 南通 226000; 2 南通大学附属医院烧伤整形科, 南通 226000)

摘要: 皮肤的急慢性创面在临床上较常见, 个体差异性大, 且慢性创面治疗较为棘手; 此外, 皮肤纤维化疾病日渐增多, 而现有治疗方式效果欠佳。因此, 亟需寻找一种新的皮肤创面及纤维化治疗策略。腺苷在创面愈合和组织修复过程中起着重要作用, 腺苷可通过激活其受体抑制炎症反应、促进血管生成、促进胶原合成, 加速创面愈合, 但腺苷受体的过度激活也可刺激成纤维细胞及胶原的异常增殖介导皮肤纤维化形成。该文就腺苷及其受体在皮肤创面愈合及纤维化中的作用作一综述, 有望为再生医学的治疗策略提供一定思路及应用价值。

关键词: 腺苷; 受体; 创面愈合; 纤维化

中图分类号: R64; R62 **文献标志码:** A

Adenosine and its receptors in skin wound healing and fibrosis

MA Jiu-Cheng¹, WANG Zhao-Nan¹, YIN Dong¹, XI Ming-Fan¹, QI Jun^{2*}

(1 Nantong University Medical School, Nantong 226000, China; 2 Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, China)

Abstract: Acute and chronic skin wounds are clinically common, with large individual differences, and the treatment of chronic wounds is more difficult. In addition, skin fibrosis related diseases have grown immensely, while existing treatment modalities are less effective. Therefore, there is a great need to find a new treatment strategy for skin wounds and fibrosis. Adenosine plays an important role in wound healing and tissue repair processes, and adenosine can inhibit inflammatory responses, promote angiogenesis, and promote collagen synthesis to accelerate wound healing by activating its receptors. However, excessive activation of adenosine receptors can also stimulate abnormal proliferation of fibroblasts and collagen to mediate dermal fibrogenesis. This review focuses on the roles of adenosine and its receptors in skin wound healing and fibrosis, which will hopefully provide some ideas and applications for the regenerative medicine treatment strategies.

Key words: adenosine; receptors; wound healing; fibrosis

腺苷是一种内源性嘌呤核苷, 它是由三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和腺嘌呤核苷酸去磷酸化后产生的小分子^[1]。在机体出现组织损伤、缺血缺氧的条件下, 大量腺苷被释放出来以对抗细胞能量失衡, 并通过激活特定的 G 蛋白偶联受体 (A₁、A_{2A}、A_{2B} 和 A₃) 产生多种生理性效应^[2]。腺苷几乎在所有的组织器官中都可以发挥作用: 在神经系统中参与调节神经递质释放及神经保护^[3]; 在心血管系统中参与血管的收缩与舒张^[4]; 在皮肤中促进创面愈合及纤维化。本文就腺苷及其受体在皮肤

创面愈合与纤维化中的作用作一综述。

1 腺苷及其受体的促创面愈合作用

创面愈合是一个复杂且动态的过程, 这涉及到多种细胞反应和周围微环境的相互作用。早在 1997

收稿日期: 2022-05-01; 修回日期: 2022-06-09

基金项目: 南通市烧伤临床医学研究中心项目(HS202-0006); 2021南通市基础科学研究项目(JC2021181)

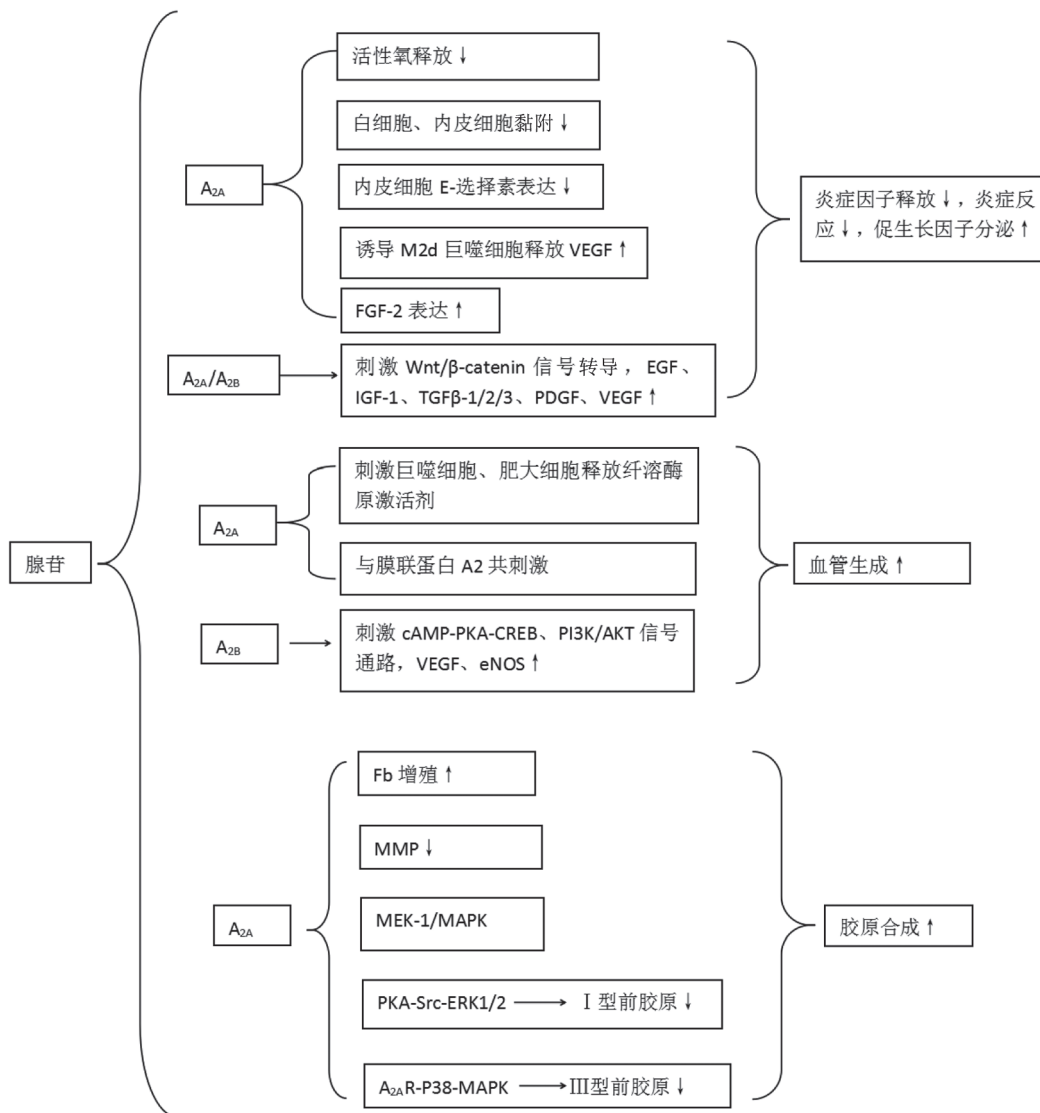
*通信作者: E-mail: qijunsky@126.com

年, Montesinos 等^[5]就发现腺苷 A_{2A} 受体激动剂可加速糖尿病大鼠的创面愈合。近年来, 多项研究证明腺苷及其受体在再生医学中发挥积极作用, 包括促进皮肤创面愈合、骨愈合^[6]、角膜愈合^[7]等, 有望在未来成为创面治疗的新方向。图 1 总结了腺苷及其受体作用于皮肤创面的潜在机制。

1.1 抑制炎症反应, 促进生长因子分泌

炎症阶段是愈合的必经之路, 在趋化因子的作用下, 中性粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞进入

组织损伤区域清理坏死的细胞碎片、吞噬细菌, 同时分泌细胞因子促进组织修复。腺苷是调节性 T 细胞功能的重要介质, 同时可以作为巨噬细胞的内源性抑制剂参与炎症消退^[8]。体内和体外研究表明, 腺苷 A_{2A} 受体激动剂与 Toll 样受体激动剂可通过共刺激诱导 M2d 型巨噬细胞释放 VEGF^[9]。此外, 腺苷 A_{2A} 受体激动剂与活化的中性粒细胞上表达的受体结合可减少活性氧的释放和白细胞的黏附^[10]。 A_{2A} 受体也对内皮细胞的黏附有抑制作用, 同时可



注: VEGF: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor); FGF-2: 成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2); EGF: 表皮生长因子(epidermal growth factor); IGF-1: 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1); TGF- β : 转化生长因子- β (transforming growth factor- β); PDGF: 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor); eNOS: 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase); Fb: 成纤维细胞(fibroblasts); MMP: 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase); MEK-1: 丝裂原活化蛋白激酶激酶-1 (mitogen-activated protein kinase kinase-1); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)

图1 腺苷及其受体作用于皮肤创面的潜在机制

抑制单核细胞产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[11]。Peirce 等^[10]应用压疮大鼠模型评估腺苷 A_{2A} 受体对炎症的影响, 发现激活腺苷 A_{2A} 受体可减少内皮细胞 E- 选择素的表达, 减少炎症细胞因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-8 的分泌。研究人员将腺苷 A_{2A} 受体激动剂应用在大鼠爪水肿的炎症模型中, 发现实验组中髓过氧化物酶、TNF- α 、IL-6 等炎症指标均较对照组低, 且成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2) 的表达增加、组织保护效果明显^[12]。FGF-2 具有通过激活血管内皮细胞和成纤维细胞 (Fb) 来加速伤口闭合的潜力, 同时加速角质形成细胞的上皮间质转化来促进创面愈合。陆鸿全^[13]发现美洲大蠊腺苷提取物可通过调控巨噬细胞的增殖和趋化、增加 TGF- β 1 的表达、促进 smad2/3 的磷酸化, 加速小鼠创面的上皮重建与血管再生。腺苷还可和虫草素 (天然腺苷衍生物) 通过激活腺苷 A_{2A}、A_{2B} 受体来刺激 Wnt/ β -catenin 信号转导, 促进表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、转化生长因子- β (TGF- β) 1/2/3、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的产生和分泌, 增加皮肤 Fb 的线粒体活性, 参与组织重塑^[14]。EGF 和 VEGF 可通过调节细胞迁移促进组织修复^[15]; IGF-1 和 TGF- β 1/2/3 在组织修复过程中的巨噬细胞-Fb 串扰环节发挥作用^[16]; 此外, PDGF 和 IGF 信号之间的协同作用可共同促进 Fb 的增殖, 加速伤口愈合。

1.2 促进内皮细胞增殖及血管生成

在创面愈合的增殖阶段, 新生血管对组织的生长必不可少。腺苷是血管生成的关键调节因子, 腺苷 A₁、A_{2A} 和 A_{2B} 受体激动剂均可通过促进血管内皮细胞的增殖促进创面愈合。纤溶酶原调节失调是糖尿病创面延迟愈合的原因之一。同时, 纤溶系统在调节细胞外基质降解、细胞迁移、血管生成及组织修复重塑中发挥重要作用^[17]。腺苷 A_{2A} 受体可促进巨噬细胞和肥大细胞释放纤溶酶原激活剂, 减少纤溶酶原激活物抑制物-1 的释放^[18], 在内皮细胞膜联蛋白 A2 的介导下促进真皮微血管内皮细胞管状网的形成, 而膜联蛋白 A2 是体外血管生成中管状结构形成所必需的成分^[19]。有证据表明, 糖尿病创面局部血管生成障碍, 组织供氧缺乏, 而组织缺氧的信号可刺激增加腺苷 A_{2A} 受体的表达^[20]。腺苷 A_{2A} 的激活促进肉芽组织的形成和血管网络的滋养, 通过刺激血管生成, 从预先存在的血管中萌发新的血管, 以及通过增加内皮前体的募集来促进新

生血管的形成^[18]。腺苷 A_{2B} 受体通过 cAMP-PKA-CREB 介导的 VEGF 生成和 PI3K/AKT 依赖的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 上调发挥人微血管内皮细胞的促血管生成作用^[21]。VEGF 可以刺激血管内皮细胞的增殖和迁移, 增加血管的通透性, 促进内皮细胞向新的毛细血管分化^[22]。eNOS 通过触发一氧化氮合成和刺激 EGF 信号通路参与血管生成^[21]。Cao 等^[23]发现缺血时内皮细胞释放腺苷、激活腺苷 A_{2A} 受体, 从而保护兔上腹皮瓣真皮微血管内皮细胞免于凋亡, 证实了腺苷 A_{2A} 受体通过缺血后处理抑制真皮微血管内皮细胞的凋亡。Troncoso 等^[24]发现 17 β -雌二醇通过激活雌激素受体 α 和雌激素受体 β 上调腺苷 A_{2A} 受体介导的血管生成, 该项研究表明, 雌性小鼠在伤口愈合过程中显示出优势, 这与雌激素受体和腺苷 A_{2A} 受体在血管生成调控中的相互作用有关。

1.3 促进胶原合成

胶原是细胞外基质的重要组成部分, 腺苷 A_{2A} 受体可刺激 Fb 产生 I 型胶原和 III 型胶原, 并降低基质金属蛋白酶 (MMP) 2、9、14 的表达, 促进胶原合成^[25]。腺苷 A_{2A} 受体也可以参与磷酸化直接激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 并抑制其上游丝裂原活化蛋白激酶激酶-1 (MEK-1) 对真皮 Fb 中胶原生成的抑制作用^[26]。此外, 腺苷 A_{2A} 受体还通过结缔组织生长因子依赖的机制促进 I 型胶原的合成^[27]。Zhang 等^[28]发现富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 中丰富的腺苷对 Fb 功能有积极作用, Fb 的促增殖和抗凋亡作用是通过激活腺苷 A_{2A} 受体促进腺苷分泌而实现的, 而腺苷 A_{2A} 受体的抑制则削弱了 PRP 的疗效, 用含有 PRP 的水凝胶治疗的小鼠表现出高水平的再生及无瘢痕愈合。此外, 张鹏^[29]也发现 PRP 可通过释放腺苷, 激活 Fb 中的腺苷 A_{2A} 受体, 从而促进细胞的增殖、迁移, 抑制细胞凋亡。在给予 PRP 腺苷 A_{2A} 受体特异性拮抗剂后, 其增强 Fb 的活性部分被抑制。

腺苷 A_{2A} 受体激动剂多聚脱氧核糖核苷酸 (polydeoxyribonucleotide, PDRN) 是一种天然来源的 DNA 分子, 能刺激细胞迁移和生长, 产生细胞外基质并减轻炎症^[30]。Kwon 等^[31]发现在小鼠创伤模型中皮内注射 PDRN 促进创面愈合。此外, Hwang 等^[32]在小鼠皮肤创伤模型中发现, 相对分子质量在 50~1 500 kDa 之间的 PDRN 通过促进创面的细胞迁移而改善伤口再生的质量, 该研究提出了促进创面愈合的最佳 PDRN 分子量。目前已有临床试验

结果证明PDRN促进糖尿病患者足部溃疡的愈合^[33]。Jing等^[34]通过制备负载PDRN的CaCO₃纳米颗粒,并将其封装在基于藻酸盐/壳聚糖的水凝胶中,发现它不仅适用于各种不规则创面,还明显加快愈合速度。PDRN通过增加微血管密度、减少炎症浸润,形成良好的肉芽组织,改善创面愈合。此外,在创面再生、愈合时间和无副作用方面,临床研究也取得了良好的结果,PDRN在给药途径广泛、无创、安全等方面均优于传统治疗方法^[35]。

腺苷的胞外前体ATP及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)也在创面修复中起到积极作用。Mcewan等^[36]发现损伤的角质形成细胞可通过Pannexin-1释放ATP,激活P2Y₂受体和下游的PLC/IP3信号,促进创面修复,该途径并不促进角质形成细胞的增殖,提示自分泌的P2Y₂受体的激活可促进细胞迁移、加速创面修复。在糖尿病小鼠创面模型中,Borges等^[37]发现ADP可通过P2Y₁₂受体增加创面中胶原的沉积和TGF- β 产生,降低皮肤中活性氧的形成和肿瘤坏死因子- α 的水平,而增加IL-13的水平能促进Fb的增殖和迁移、肌成纤维细胞分化和角质形成细胞的增殖。Liu等^[38]制备ADP修饰的促凝血透明质酸,并通过与十一醛改性壳聚糖协同增强抗菌活性,将其应用于大鼠断尾模型和大鼠动脉损伤模型上,与市售的明胶海绵相比,能加速止血并减少失血,具有良好的细胞相容性和生物降解性,可显著促进全层皮肤缺损的愈合。

此外,咖啡因作为腺苷受体拮抗剂,有抑制创面修复的作用。Donejko等^[39]发现咖啡因可通过抑制 β -整合素受体、IGF-1受体的表达、降低脯氨酸酶活性,抑制人皮肤Fb的胶原生物合成。Ojeh等^[40]在人离体伤口愈合模型中研究咖啡因的影响时发现,局部应用的咖啡因以剂量依赖性方式限制角质形成细胞的增殖,抑制上皮形成及创面愈合。咖啡因可通过抑制 β -整合素受体、IGF-1受体的表达、降低脯氨酸酶活性,从而抑制人皮肤Fb的胶原生物合成^[41]。这也可侧面证明腺苷促进创面愈合的有效性。

2 腺苷及其受体对皮肤纤维化的影响

基质的产生对创面愈合和组织修复至关重要,但在某些因素下,基质的过量产生为器官损伤和组织功能障碍提供了基础,导致纤维化。纤维化是一系列临床重要疾病的基础,包括特发性肺纤维化、

阴茎纤维化、肝硬化、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩、系统性硬化症等^[26]。皮肤纤维化主要表现为胶原及细胞外基质的过度沉积,以系统性硬化症与病理性瘢痕最为常见。

在皮肤、肝脏和肺中,腺苷A_{2A}和A_{2B}受体都对纤维化进程有一定的促进作用,而以腺苷A_{2A}受体与皮肤纤维化的关系最为密切^[42]。已经证明,腺苷A_{2A}受体激活可刺激Fb产生胶原^[25],这有助于减少炎症和促进伤口愈合,但过度激活会导致皮肤纤维化的发生。当异常刺激信号作用于腺苷A_{2A}受体,它通过激活腺苷酸环化酶(AC)介导的胞内环磷酸腺苷(cAMP)激活下游的蛋白激酶A(PKA)和由cAMP蛋白1/2直接激活的交换因子,导致Fb的过度激活和胶原沉积的增加,皮肤纤维化形成^[42]。腺苷的促纤维化作用主要针对Fb,这些Fb是组织修复和病理纤维化过程中负责细胞外基质沉积的主要细胞群。

2.1 系统性硬化症

系统性硬化症是一种全身性自身免疫性疾病,主要受累器官为皮肤,表现为皮肤增厚与纤维化。有学者提出系统性硬化症中炎症的调节、Fb的招募和增殖以及细胞外基质的产生等环节与正常创面愈合的途径类似^[43]。腺苷可以由腺嘌呤核苷酸在胞内形成,也可以由胞外三磷酸腺苷二磷酸水解酶-1(CD39)和胞外-5'-核苷酸酶(CD73)依次磷酸化水解释放的ATP形成。Fernandez等^[44]发现由CD39及CD73介导的细胞外腺苷的增加可促进博来霉素诱导的小鼠皮肤纤维化进程。因此,CD39和CD73抑制剂可能在治疗系统性硬化症等皮肤纤维化疾病方面具有一定前景。同时,Perera等^[45]发现ATP还可通过P2Y₂受体诱导p38的磷酸化促进系统性硬化症中的Fb产生IL-6和I型胶原,促进纤维化进程。腺苷A_{2B}受体可以在促进肌成纤维细胞分化同时,促进纤维化介质的产生;此外,腺苷A_{2B}受体参与调节替代性活化巨噬细胞的功能,后者已被证实多器官的纤维化调节中发挥作用^[46]。Karmouty-Quintana等^[47]发现腺苷A_{2B}受体拮抗剂GS-6201可有效减少皮下博来霉素暴露小鼠模型中的皮肤纤维化,这可能与腺苷A_{2B}受体调节IL-6的产生,增加透明质酸的信号表达,刺激Fb发挥促纤维化活性有关。而增加的透明质酸是纤维沉积和血管重塑的调节剂,这与腺苷A_{2B}受体在小鼠肺纤维化的结论相一致。Chan等^[25]在博来霉素诱导的皮肤纤维化小鼠模型中发现腺苷A_{2A}受体通过MEK-1/MAPK

介导的途径促进了弥漫性胶原的产生,而在腺苷 A_{2A} 受体基因敲除小鼠或野生型小鼠接受受体拮抗剂治疗时,不存在这种效应。Zhang 等^[42]发现腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂可抑制糖原合成酶 3 介导的去磷酸化 β -连环蛋白和 AKT 激活的 p-Ser552 β -连环蛋白,部分关闭上皮间充质转化过程,抑制博莱霉素诱导的真皮纤维化 Fb 中 Wnt/ β -catenin 信号转导和 α -平滑肌肌动蛋白积聚。2017 年,Feig 等^[48]发现,抗病毒药物替诺福韦作为一种泛连接蛋白 -1 介导的 ATP 释放抑制剂,可通过抑制细胞外腺苷合成,下调皮肤和肝脏中的腺苷水平抑制腺苷 A_{2A} 受体介导的纤维化进程。

2.2 病理性瘢痕

Perez-Aso 等^[49]在小鼠抗张力瘢痕模型中应用腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂 ZM241385 发现,腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂可通过抑制过多的肌成纤维细胞以及血管生成、限制胶原的过度沉积、改善胶原排列等减少瘢痕面积并增强瘢痕的拉伸强度。Hu 等^[50]在腺苷 A_{2A} 受体敲除小鼠瘢痕模型中发现,与野生型对照组相比,腺苷 A_{2A} 受体敲除小鼠的瘢痕厚度显著减少,横截面积更小,羟脯氨酸水平和 TGF- β 水平显著降低。但这两篇文章存在一点争议,即 Perez-Aso 等发现缺乏腺苷 A_{2A} 受体的小鼠的夹板伤口无法愈合,可能原因是创面肉芽组织形成不良;而 Hu 等的小鼠创面愈合不存在此类问题,这有可能是因为二者所施加的机械张力模型不同。此外,在一项针对瘢痕疙瘩细胞的划痕实验中发现,咖啡因还可以通过抑制胞内线粒体氧化磷酸化来抑制瘢痕疙瘩 Fb 的异常增殖^[51]。2021 年,陈惺等^[52]发现,咖啡因对小鼠的创面愈合有延迟作用,但能够缩小瘢痕面积、减小瘢痕宽度,这可能是由于咖啡因拮抗腺苷受体而发挥作用。

近年来,也有研究发现激活腺苷受体可减少瘢痕形成。Jeong 等^[53]将 PDRN 注射于大鼠皮肤缺损模型后发现其可通过抑制高迁移率族蛋白 -1 发挥抗炎和促进早期胶原合成作用,防止瘢痕形成。Kim 等^[14]发现腺苷可使 TGF- β 3/TGF- β 1 的比值升高,这与胎儿皮肤无瘢痕愈合的关键特征相一致^[54]。Belmontesi^[55]在一例外伤后瘢痕增生的患者中联合应用 PDRN 与其他常规抗瘢痕药物后发现,PDRN 局部注射治疗取得了令患者较满意的效果。但是上述研究与先前腺苷促进皮肤纤维化、腺苷受体拮抗剂抑制瘢痕生成的结论相矛盾,这可能还需要进一步的研究来阐明腺苷在皮肤纤维化中的作用。

3 应用前景

皮肤创伤给经济及医疗体系带来巨大的负面影响,而慢性创面多发生于中老年人群,其低治愈率及高治疗周期使得医疗资源相对不足。现有的单一治疗方式很难取得满意的疗效,多采用多方式联合治疗,但由此产生的高额医疗费用使得患者及其家庭苦不堪言。目前较有前景的治疗方式主要为干细胞及其衍生物、新型生物制剂及材料、基因、多肽疗法等^[56],但大多处于探索阶段,在安全性及经济性方面仍有较多争议。

与此同时,皮肤纤维化的治疗策略也不容乐观。目前对于系统性硬化症,其中所涉及的病理信号通路尚未完全明确,临床上还未有标准化和有效的治疗方法,现有的治疗方式多选择全身给药、对症治疗,大多只能延缓病情进展,给患者带来较大的痛苦^[57]。此外,虽然病理性瘢痕现有治疗方式多样,主要包括压力疗法、药物治疗、外科手术切除、光动力疗法等^[58],但单一疗法的疗效不令人满意,联合治疗所带来的差异性、安全性问题较难解决,持续性治疗使患者的经济负担较大、医从性欠佳。

目前,腺苷及其受体应用于皮肤创面修复的研究较多,针对皮肤纤维化的应用较少。Chen 等^[59]发现将腺苷搭载于高生物相容性的可降解生物材料上,该材料可减少干细胞的流失,并可通过增加内皮祖细胞的自噬水平、维持细胞能量代谢来促进内皮祖细胞的存活和分化,促进血管生成。自噬作为一种溶酶体依赖的自我更新机制,可通过在溶酶体中降解多余的细胞成分,运回至细胞质重新利用,与腺苷协同促进内皮祖细胞的增殖^[60]。王洋^[61]发现腺苷可以通过间充质干细胞的旁分泌作用加速糖尿病创面的愈合,通过 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 受体调控 VEGF、IL-8、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的分泌,发挥促进血管再生的作用;并将腺苷包埋成壳聚糖纳米颗粒,与聚乳酸聚合纤维结合制成新型腺苷缓释生物敷料,该材料在延长腺苷释放的同时,还与干细胞有良好的亲和性。有学者将腺苷与海藻酸单油酯微珠结合,制作出的新型敷料可以在创面延缓腺苷释放的同时吸收多余的渗出物^[62]。这种敷料可通过根据创面面积改变微珠的用量,以确保释放足够数量的腺苷,并保持渗出液吸收和创面水合之间理想的平衡^[63]。Shin 等^[64]在糖尿病小鼠的伤口模型中,使用 PDRN 负载的海藻酸盐水凝胶,该水凝胶可促进药物持续释放;与生理盐水、PDRN

注射、海藻酸盐水凝胶相比,海藻酸盐-PDRN 治疗组愈合速度最快,胶原密度显著增加,炎性细胞数量减少,VEGF 和 α -平滑肌肌动蛋白表达增加。另有研究发现,腺苷修饰的单核细胞表现出较高的再生潜力,冷冻保存并不会使其丧失活力,这可能是利用自体细胞修复大面积皮肤缺损的一个方向^[65]。

未来,我们有必要进一步研究腺苷的替代给药途径,腺苷在再生医学中的应用以局部递送、精准靶向为热门。局部递送可防止受腺苷影响的其他系统的意外激活,腺苷对全身各个器官均有影响。局部应用还可以通过更好地控制释放动力学来延长腺苷受体的激活时间,而不需要定期服用药物。与水凝胶、支架、纳米纤维和薄膜等生物活性材料结合不仅可以增强腺苷的药理活性,还在伤口敷料与皮肤组织工程中发挥重要优势^[6]。此外,腺苷及其受体在创面修复中的应用方法也可用于抗皮肤纤维化方面,例如将腺苷受体拮抗剂与新材料结合在病变部位缓释、与常规抗皮肤纤维化治疗联合使用等。

4 总结与展望

综上所述,腺苷及其受体在皮肤创面愈合阶段通过抑制炎症反应、促进生长因子分泌、促进血管生成、促进胶原合成等发挥积极作用。腺苷及其受体作为治疗皮肤创面的潜在途径,未来若作为临床治疗方式之一,须注意针对皮肤局部给药,避免对其他组织器官产生影响。同时,由于腺苷的血浆半衰期较短,与特定纳米纤维、水凝胶、3D 打印、三维支架、薄膜等^[66]新型材料结合延缓释放、持续作用于创面可以进一步发挥腺苷的效果。此外,利用腺苷修饰自体细胞加速组织修复也值得进一步探究。但与此同时,腺苷也是介导皮肤过度纤维化的潜在影响因素,如何在应用腺苷至伤口愈合时避免其产生的瘢痕增生值得我们进一步研究。总之,腺苷及其受体在皮肤创面愈合及纤维化进程中均具有一定的影响,但将其应用在临床上还需进一步探索。

[参 考 文 献]

- [1] 张瑞,张汝锋,肖虎.腺苷A2A受体影响瘢痕增生发病机制的研究进展.新医学,2021,52:305-8
- [2] Pasquini S, Contri C, Borea PA, et al. Adenosine and inflammation: here, there and everywhere. Int J Mol Sci, 2021, 22: 7685
- [3] Garcia-Gil M, Camici M, Allegrini S, et al. Metabolic aspects of adenosine functions in the brain. Front Pharmacol, 2021, 12: 672182
- [4] Zhang Y, Wernly B, Cao X, et al. Adenosine and adenosine receptor-mediated action in coronary microcirculation. Basic Res Cardiol, 2021, 116: 22
- [5] Montesinos MC, Gadangi P, Longaker M, et al. Wound healing is accelerated by agonists of adenosine A2 (G α s-linked) receptors. J Exp Med, 1997, 186: 1615-20
- [6] Lopez CD, Bekisz JM, Corciulo C, et al. Local delivery of adenosine receptor agonists to promote bone regeneration and defect healing. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 146: 240-7
- [7] Zhang Y, Chen P, Di G, et al. Netrin-1 promotes diabetic corneal wound healing through molecular mechanisms mediated via the adenosine 2B receptor. Sci Rep, 2018, 8: 5994
- [8] Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, et al. Macrophages and the recovery from acute and chronic inflammation. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 567-92
- [9] Ferrante CJ, Leibovich SJ. Regulation of macrophage polarization and wound healing. Adv Wound Care (New Rochelle), 2012, 1: 10-6
- [10] Peirce SM, Skalak TC, Rieger JM, et al. Selective A(2A) adenosine receptor activation reduces skin pressure ulcer formation and inflammation. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281: H67-74
- [11] Thiel M, Chouker A. Acting via A2 receptors, adenosine inhibits the production of tumor necrosis factor- α of endotoxin-stimulated human polymorphonuclear leukocytes. J Lab Clin Med, 1995, 126: 275-82
- [12] Ialenti A, Caiazzo E, Morello S, et al. Adenosine A2A receptor agonist, 2-p-(2-Carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine hydrochloride hydrate, inhibits inflammation and increases fibroblast growth factor-2 tissue expression in carrageenan-induced rat paw edema. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 364: 221-8
- [13] 陆鸿全.美洲大蠊腺苷提取物促进伤口愈合的作用及机制.昆明:昆明医科大学,2019
- [14] Kim J, Shin JY, Choi YH, et al. Adenosine and cordycepin accelerate tissue remodeling process through adenosine receptor mediated Wnt/ β -catenin pathway stimulation by regulating GSK3b activity. Int J Mol Sci, 2021, 22: 5571
- [15] Monsuur HN, Boink MA, Weijers EM, et al. Methods to study differences in cell mobility during skin wound healing *in vitro*. J Biomech, 2016, 49: 1381-7
- [16] Willenborg S, Eming SA. Cellular networks in wound healing. Science, 2018, 362: 891-2
- [17] Plekhanova O, Parfyonova Y, Beloglazova I, et al. Oligonucleotide microarrays identified potential regulatory genes related to early outward arterial remodeling induced by tissue plasminogen activator. Front Physiol, 2019, 10: 493
- [18] Montesinos MC, Desai-Merchant A, Cronstein BN. Promotion of wound healing by an agonist of adenosine A2A receptor is dependent on tissue plasminogen activator. Inflammation, 2015, 38: 2036-41
- [19] Valls MD, Soldado M, Arasa J, et al. Annexin A2-mediated plasminogen activation in endothelial cells contributes to the proangiogenic effect of adenosine A2A

- receptors. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 654104
- [20] Tammela T, Enholm B, Alitalo K, et al. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*, 2005, 65: 550-63
- [21] Du X, Ou X, Song T, et al. Adenosine A2B receptor stimulates angiogenesis by inducing VEGF and eNOS in human microvascular endothelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240: 1472-9
- [22] Peng W, Yu Y, Li T, et al. The effects of small interfering RNA-targeting tissue factor on an *in vitro* model of neovascularization. *Mol Vis*, 2013, 19: 1296-303
- [23] Cao J, Lin H, Li W, et al. Ischemia postconditioning protects dermal microvascular endothelial cells of rabbit epigastric skin flaps against apoptosis via adenosine A2a receptors. *J Plast Surg Hand Surg*, 2019, 53: 76-82
- [24] Troncoso F, Herlitz K, Acurio J, et al. Advantages in wound healing process in female mice require upregulation A2A-mediated angiogenesis under the stimulation of 17 β -estradiol. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7154
- [25] Chan ES, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosine A2A receptors in diffuse dermal fibrosis: pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2632-42
- [26] Shaikh G, Cronstein B. Signaling pathways involving adenosine A2A and A2B receptors in wound healing and fibrosis. *Purinergic Signal*, 2016, 12: 191-7
- [27] Park CH, Moon Y, Shin CM, et al. Cyclic AMP suppresses matrix metalloproteinase-1 expression through inhibition of MAPK and GSK-3 β . *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 2049-56
- [28] Zhang P, Zhou L, Wang L, et al. A novel nanofiber hydrogel loaded with platelet-rich plasma promotes wound healing through enhancing the survival of fibroblasts. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8712-21
- [29] 张鹏. 多肽纳米纤维水凝胶负载富血小板血浆促进创面修复的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020
- [30] Veronesi F, Dallari D, Sabbioni G, et al. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) from skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine A2A receptor involvement. *J Cell Physiol*, 2017, 232: 2299-307
- [31] Kwon TR, Han SW, Kim JH, et al. Polydeoxyribonucleotides improve diabetic wound healing in mouse animal model for experimental validation. *Ann Dermatol*, 2019, 31: 403-13
- [32] Hwang KH, Kim JH, Park EY, et al. An effective range of polydeoxyribonucleotides is critical for wound healing quality. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 5166-72
- [33] Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E746-53
- [34] Jing X, Sun Y, Liu Y, et al. Alginate/chitosan-based hydrogel loaded with gene vectors to deliver polydeoxyribonucleotide for effective wound healing. *Biomater Sci*, 2021, 9: 5533-41
- [35] Colangelo MT, Galli C, Guizzardi S. The effects of polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: a systematic review of the literature. *Regen Med*, 2020, 15: 10.2217/rme-2019-0118
- [36] Mcewan TB, Sophocleous RA, Cuthbertson P, et al. Auto-crine regulation of wound healing by ATP release and P2Y2 receptor activation. *Life Sci*, 2021, 283: 119850
- [37] Borges PA, Waclawiak I, Georgii JL, et al. Adenosine diphosphate improves wound healing in diabetic mice through P2Y12 receptor activation. *Front Immunol*, 2021, 12: 651740
- [38] Liu Y, Niu H, Wang C, et al. Bio-inspired, bio-degradable adenosine 5'-diphosphate-modified hyaluronic acid coordinated hydrophobic undecanal-modified chitosan for hemostasis and wound healing. *Bioact Mater*, 2022, 17: 162-77
- [39] Donejko M, Przylipek A, Rysiak E, et al. Influence of caffeine and hyaluronic acid on collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 1923-8
- [40] Ojeh N, Stojadinovic O, Pastar I, et al. The effects of caffeine on wound healing. *Int Wound J*, 2016, 13: 605-13
- [41] Wang H, Guan W, Yang W, et al. Caffeine inhibits the activation of hepatic stellate cells induced by acetaldehyde via adenosine A2A receptor mediated by the cAMP/PKA/SRC/ERK1/2/P38 MAPK signal pathway. *PLoS One*, 2014, 9: e92482
- [42] Zhang J, Corciulo C, Liu H, et al. Adenosine A2a receptor blockade diminishes Wnt/ β -catenin signaling in a murine model of bleomycin-induced dermal fibrosis. *Am J Pathol*, 2017, 187: 1935-44
- [43] Varga J, Whitfield ML. Transforming growth factor- β in systemic sclerosis (scleroderma). *Front Biosci (Schol Ed)*, 2009, 1: 226-35
- [44] Fernandez P, Perez-Aso M, Smith G, et al. Extracellular generation of adenosine by the ectonucleotidases CD39 and CD73 promotes dermal fibrosis. *Am J Pathol*, 2013, 183: 1740-6
- [45] Perera LMB, Sekiguchi A, Uchiyama A, et al. The regulation of skin fibrosis in systemic sclerosis by extracellular ATP via P2Y2 purinergic receptor. *J Invest Dermatol*, 2019, 139: 890-9
- [46] Karmouty-Quintana H, Philip K, Acero LF, et al. Deletion of ADORA2B from myeloid cells dampens lung fibrosis and pulmonary hypertension. *FASEB J*, 2015, 29: 50-60
- [47] Karmouty-Quintana H, Molina JG, Philip K, et al. The antifibrotic effect of A2B adenosine receptor antagonism in a mouse model of dermal fibrosis. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 1673-84
- [48] Feig JL, Mediero A, Corciulo C, et al. The antiviral drug tenofovir, an inhibitor of Pannexin-1-mediated ATP release, prevents liver and skin fibrosis by downregulating adenosine levels in the liver and skin. *PLoS One*, 2017, 12: e0188135
- [49] Perez-Aso M, Chiriboga L, Cronstein BN. Pharmacological blockade of adenosine A2A receptors diminishes scarring. *FASEB J*, 2012, 26: 4254-63
- [50] Hu X, Ran H, Dechang W, et al. Absence of the adenosine A(2A) receptor attenuates hypertrophic scarring in mice. *J*

- Burn Care Res, 2013, 34: e161-7
- [51] Alishahedani ME, Yadav M, Mccann KJ, et al. Therapeutic candidates for keloid scars identified by qualitative review of scratch assay research for wound healing. *PLoS One*, 2021, 16: e0253669
- [52] 陈惺, 罗芬, 黄治中, 等. 咖啡因对小鼠皮肤伤口愈合和愈后瘢痕的影响. *第三军医大学学报*, 2021, 43: 75-82
- [53] Jeong W, Yang CE, Roh TS, et al. Scar prevention and enhanced wound healing induced by polydeoxyribonucleotide in a rat incisional wound-healing model. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1698
- [54] Jiang D, Rinkevich Y. Scars or regeneration?-dermal fibroblasts as drivers of diverse skin wound responses. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 617
- [55] Belmontesi M. Polydeoxyribonucleotide for the improvement of a hypertrophic retracting scar-an interesting case report. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19: 2982-6
- [56] Razyieva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, 2021, 11: 700
- [57] Varrica C, Dias HS, Reis C, et al. Targeted delivery in scleroderma fibrosis. *Autoimmun Rev*, 2021, 20: 102730
- [58] Lv K, Xia Z, Chinese Consensus Panel on the prevention and treatment of scars. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar. *Burns Trauma*, 2018, 6: 27
- [59] Chen W, Wu Y, Li L, et al. Adenosine accelerates the healing of diabetic ischemic ulcers by improving autophagy of endothelial progenitor cells grown on a biomaterial. *Sci Rep*, 2015, 5: 11594
- [60] Ren H, Zhao F, Zhang Q, et al. Autophagy and skin wound healing. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac003
- [61] 王洋. 腺苷缓释生物敷料在糖尿病溃疡中的作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015
- [62] Ng WY, Migotto A, Ferreira TS, et al. Monoolein-alginate beads as a platform to promote adenosine cutaneous localization and wound healing. *Int J Biol Macromol*, 2017, 102: 1104-11
- [63] De Cicco F, Russo P, Reverchon E, et al. Prilling and supercritical drying: a successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing. *Carbohydr Polym*, 2016, 147: 482-9
- [64] Shin DY, Park JU, Choi MH, et al. Polydeoxyribonucleotide-delivering therapeutic hydrogel for diabetic wound healing. *Sci Rep*, 2020, 10: 16811
- [65] Nevskaya KV, Ivanov VV, Mainagasheva ES, et al. Evaluation of regenerative potential of cryopreserved adenosine-modified monocytes on the model of burn wounds. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 165: 526-9
- [66] Kim TH, Heo SY, Oh GW, et al. Applications of marine organism-derived polydeoxyribonucleotide: its potential in biomedical engineering. *Mar Drugs*, 2021, 19: 296