网络出版时间:2026-04-08 DOI:10.13207/j.jnwafu.2026.10.002

miR-370-3p抑制TGF-β通路对延缓皮肤创面愈合的影响

王炎[1],王唯[1],陈诗璠[1],张博[1],范维[1],唐修凯[1],张新玉[1],孙福亮[1,2]
(1 延边大学 农学院,吉林 延吉 133002;2 延边大学 实验动物中心,吉林 延吉 133002)

[摘 要] 【目的】探究miR-370-3p在皮肤创面愈合中的作用,明确其能否作为miRNA治疗皮肤异常愈合的潜在靶点。【方法】将24只雄性C57BL/6小鼠随机均分为miR-370-3p干预组(miRNA组)、阴性对照组(NC组)和空白对照组(CON组),麻醉后建立8 mm背部皮肤全层缺损模型,miRNA组和NC组小鼠创面消毒后分别单次涂抹miR-370-3p模拟物(miR-370-3p-agomiR)和阴性对照模拟物0.02 mg/只,CON组小鼠创面只进行消毒处理。建模后0,7及14 d,观察记录创面愈合情况,统计愈合率。建模后7和14 d,取创面及周围组织样本,部分组织样本用40 g/L多聚甲醛溶液固定,制作切片,进行病理组织学分析。采用TargetScan、miRWalk及miRDB软件预测miR-370-3p的靶基因,对靶基因进行KEGG通路富集分析。取组织样本,利用Western blot和RT-qPCR技术检测Ⅰ型胶原蛋白(COLⅠ)和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)表达水平,以及TGF-β信号通路关键分子(TGF-β1、Smad3、Smad4、Smad7)的基因与蛋白表达水平。【结果】与CON组、NC组相比,miRNA组创面愈合速度变慢,愈合率显著降低($P<0.05$),炎症反应较强;建模后7 d新生胶原纤维占比极显著下降,炎症细胞增多,COLⅠ和α-SMA表达水平显著降低($P<0.05$);建模后14 d新生胶原纤维增多,但排列紊乱;CD31阳性血管密度显著减少($P<0.05$)。miR-370-3p靶基因KEGG富集分析发现,TGF-β信号通路与皮肤伤口愈合相关。RT-qPCR结果显示,miRNA组TGF-β信号通路中的*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad4*表达水平显著或极显著下降,而负反馈抑制因子*Smad7*表达水平显著升高($P<0.05$);Western blot结果证实,miRNA组TGF-β1、Smad3、Smad4、Smad7蛋白的表达水平均显著或极显著降低($P<0.05$)。【结论】miR-370-3p可通过抑制TGF-β信号通路,影响胶原沉积、组织收缩及新生血管生成,进而延缓皮肤创面愈合。研究结果提示,miR-370-3p可作为调控动物皮肤创伤修复的潜在靶点。

[关键词] miR-370-3p;TGF-β信号通路;创面愈合;胶原重塑;小鼠
[中图分类号] S852.3 [文献标志码] A [文章编号] 1671-9387(2026)10-0012-09

Effects of miR-370-3p inhibiting the TGF-β pathway on delaying skin wound healing

WANG Yan[1], WANG Wei[1], CHEN Shifan[1], ZHANG Bo[1], FAN Wei[1],
TANG Xiukai[1], ZHANG Xinyu[1], SUN Fuliang[1,2]
(1 *College of Agriculture, Yanbian University, Yanji, Jilin* 133002, *China*;
2 *Laboratory Animal Center, Yanbian University, Yanji, Jilin* 133002, *China*)

Abstract: 【Objective】 This research aims to investigate the role of miR-370-3p in skin wound healing, to determine its potential as a therapeutic target for abnormal healing in skin treatment. 【Method】 Twenty-four male C57BL/6 mice were randomly and equally divided into three groups: the miR-370-3p intervention group

[收稿日期] 2025-07-30 [修回日期] 2025-10-23
[基金项目] 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202501ZYTS564);国家自然科学基金项目(32060781)
[作者简介] 王炎(2000—),女(满族),辽宁岫岩人,在读硕士,主要从事动物疫病防控研究。E-mail:13804207753@163.com
[通信作者] 孙福亮(1978—),男,吉林农安人,副教授,博士,硕士生导师,主要从事兽医病理学与生殖生物学研究。E-mail:flsun@ybu.edu.cn

(miRNA group), the negative control group (NC group), and the blank control group (CON group). After anesthesia, an 8 mm full-thickness dorsal skin defect model was created. After wound disinfection, mice in the miRNA group and NC group received a single topical application of miR-370-3p-agomiR and negative control mimic at a dose of 0.02 mg per mouse. Mice in the CON group received wound disinfection only. The wound healing condition was observed and the healing rate was calculated on day 0, 7, and 14 post-modeling. On day 7 and 14, wound tissue samples were collected. Some of the samples were fixed in 40 g/L paraformaldehyde for sectioning and histopathological analysis. TargetScan, miRWalk, and miRDB were used to predict the target genes of miR-370-3p, followed by KEGG pathway enrichment analysis. The expression levels of Collagen I (COL I), and α-smooth muscle actin(α-SMA), and the gene and protein expression levels of key molecules of the TGF-β signaling pathway (TGF-β1, Smad3, Smad4, and Smad7) in tissue samples were detected by using Western blot and RT-qPCR.【Result】Compared to the CON and NC groups, wound healing of the mice in the miRNA group was markedly delayed, with a significantly reduced healing rate($P<0.05$), and a stronger inflammatory response. On day 7, the proportion of newly formed collagen fibers was significantly decreased, inflammatory cell infiltration was increased, and the expression levels of COL I and α-SMA were significantly reduced ($P<0.05$). On day 14, the amount of newly formed collagen fibers increased but they were disorganized, and the CD31-positive vessel density was significantly decreased($P<0.05$). Target prediction and KEGG enrichment analysis indicated an association between miR-370-3p and the TGF-β signaling pathway in the skin wound healing process. RT-qPCR results showed that the expression levels of *TGF-β1*, *Smad3*, and *Smad4* in the mice in the miRNA group were significantly or highly significantly downregulated, while the expression level of the negative feedback regulator *Smad7* was significantly increased($P<0.05$). However, Western blot analysis indicated that the protein expression levels of TGF-β1, Smad3, Smad4, and Smad7 were all significantly or highly significantly reduced in the mice in miRNA group ($P<0.05$).【Conclusion】miR-370-3p delays skin wound healing by inhibiting the TGF-β signaling pathway, thereby affecting collagen deposition, tissue contraction, and angiogenesis. These findings suggest that miR-370-3p could serve as a potential intervention target for modulating skin wound repair in animals.

Key words: miR-370-3p; TGF-β signaling pathway; wound healing; collagen remodeling; mice

皮肤作为动物机体最大的外周器官，其完整性对于抵御外界病原体入侵、调节体温以及维持内环境稳态至关重要。在畜牧业生产和宠物临床中，伤口愈合的速度与质量不仅直接影响动物的健康和生产性能[1]，还关系到养殖效益和动物福利。尤其是在宠物和经济动物中，皮肤外观对于其市场价值和生活质量有直接影响。皮肤缺损是临床上常见的损伤类型，其修复过程涉及复杂的细胞行为和分子调控网络[2]，包括炎症反应[3]、细胞增殖、迁移、细胞外基质重塑等多个阶段[4]。研究发现，转化生长因子β(ransforming growth factor-beta, TGF-β)通路是调控成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维转化的核心轴，其中的转化生长因子β1(TGF-β1)通过激活母同源蛋白(sma and mad homologs, Smad)家族形成复合物，驱动Ⅰ型胶原蛋白(collagen type Ⅰ, COL Ⅰ)和α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α-SMA)等与胶原沉积和生理修复作用相关的基因表达，促进基质沉积和创面收缩[5]。

近年来，microRNA(miRNA)作为“分子微调器”在动物创伤修复中的作用受到关注。miRNA是一类微小的非编码RNA，作为细胞生理和病理学过程中不可或缺的调控因子[6]，在基因表达的转录后调控中发挥重要作用[7]，参与几乎所有细胞生物过程的调节[8]。不同的miRNA可通过调控特定的信号通路或生物功能而影响皮肤的修复进程。例如，miR-200c可通过抑制RhoA/ROCK信号通路延缓创面愈合[9]，miR-497凭借其抗炎活性加速糖尿病小鼠的伤口愈合[10]，miR-21-3p可通过促进血管生成和成纤维细胞功能加速皮肤伤口愈合[11]。此外，miRNAs序列具有高度保守性，这使其具有跨物种基因调控的潜力[12]，从而为将miRNA作为治疗靶点提供可能。

miR-370-3p属于miRNA家族的重要成员，既往研究发现其参与了多种生物学功能的调控[13]。例如，miR-370-3p通过靶向MAPK相互作用激酶1(MAPK-

interacting kinase 1,MKNK1)调节脂肪形成和脂肪酸代谢[14],靶向转化生长因子-β受体2(TGF-β receptor 2,TGF-βR2)和成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2,FGFR2)抑制上皮细胞和成纤维细胞的增殖[15]。本课题组前期研究证实,羊源miR-370-3p通过抑制*Smad4*的表达来调控毛乳头细胞的增殖、周期和凋亡[16],但其在皮肤伤口愈合中的作用机制尚不明确。为此,本研究利用小鼠皮肤缺损模型联合miRNA agomiR干扰技术,探讨miR-370-3p在皮肤伤口愈合中的作用,旨在为皮肤损伤愈合提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

8周龄雄性C57BL/6小鼠,体质量20~25 g/只,购于延边大学实验动物中心。动物试验已得到延边大学实验动物中心伦理委员会批准(伦理审查受理号:YD20250226028)。miR-370-3p模拟物miR-370-3p-agomiR序列为5′-GCCUGCUGGGGUGGAACCUGGUCU-3′,阴性对照stable negative control序列为5′-UUCUCCGAACGUUCA-CGUTT-3′,以上序列均由上海吉玛制药公司合成。

1.2 试验设计

将24只雄性C57BL/6小鼠适应性饲喂1周后,随机分为miRNA组、NC组以及CON组,每组8只。使用质量浓度为20 mg/mL的三溴乙醇溶液,以10 μL/g的剂量腹腔注射麻醉小鼠,对小鼠进行脱毛及消毒处理,用8 mm打孔器在背部标记出圆形区域,并进行皮肤全层切除,建立皮肤缺损模型。依据文献[17],miRNA组小鼠创面消毒后单次涂抹0.02 mg miR-370-3p模拟物,NC组小鼠创面消毒后给予相同剂量的stable negative control模拟物涂抹,CON组小鼠创面只进行消毒处理。

1.3 样本采集

于建模后0,7,14 d,观察创面愈合情况,统计愈合率。建模后7和14 d,每组随机取4只小鼠麻醉,切取整个创面及周围组织,部分样本用40 g/L多聚甲醛溶液固定,用于病理组织学检测;部分样本保存于-80 ℃冰箱,用于蛋白印迹试验(Western blot)及实时荧光定量PCR(RT-qPCR)试验。

1.4 组织病理学染色

取40 g/L多聚甲醛溶液固定48 h的组织样本,常规方法制备石蜡切片,H&E染色检测炎症反应强弱,Masson染色检测新生胶原纤维生成情况,免疫组化染色检测血小板内皮细胞黏附分子1(cluster of differentiation 31,CD31)表达量。

1.5 miR-370-3p的靶基因预测

采用TargetScan(https://www.targetscan.org/vert_80/)、miRWalk(http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/)、miRDB(https://mirdb.org/cgi-bin/search.cgi)预测miR-370-3p的靶基因,对获得的靶基因使用在线工具DAVID进行KEGG分析。

1.6 小鼠创面组织中miR-370-3p及其靶基因mRNA表达量检测

采用RT-qPCR检测miR-370-3p及其靶基因mRNA表达量。其中,miR-370-3p定量引物采用加尾法设计,以*U6*基因为内参,引物序列见表1。

表1 实时荧光定量PCR引物序列

Table 1 RT-qPCR primer sequences

基因 Gene	引物序列 Primer sequence
miR-370-3p	5′-TGCTGGGGTGGAACCTGGT-3′
U6	5′-GTTGAGAGGCGGAGACA-3′
Smad3	F:5′-TCCTGGCTACCTGAGTGAAGATG-3′,R:5′-ACTGGCTGTAGGTCCAAGTTATTGTG-3′
Smad4	F:5′-GGGTCAGGTGCCTTAGTGAC-3′,R:5′-ACTGCCGCAGATCAAAGACA-3′
Smad7	F:5′-CGGAAGTCAAGAGGCTGTGT-3′,R:5′-GACAGCCTGCAGTTGGTTTG-3′
TGF-β1	F:5′-CTTTGTACAACAGCACCCGC-3′,R:5′-CATAGATGGCGTTGTTGCGG-3′
GAPDH	F:5′-ACGGCAAGTTCAACGGCACAG-3′,R:5′-CAGCATACTCAGCACCAGCATCAC-3′

miR-370-3p RT-qPCR反应按照miRcute增强型miRNA荧光定量检测试剂盒说明书进行操作:反应体系包含2×miRute Plus miRNA PreMix 10 μL,特异性引物0.4 μL,试剂盒自带引物0.4 μL,cDNA 1 μL,50×ROX Reference Dye 1.6 μL,ddH_2O 6.6 μL。反应条件为95 ℃ 15 min;94 ℃ 20 s,65 ℃ 30 s,72 ℃ 34 s,共5个循环;94 ℃ 20 s,60 ℃ 34 s,共45个循环。

miR-370-3p靶基因(TGF-β通路*Smad3*、*Smad4*、*Smad7*、*TGF-β1*)mRNA定量引物由生工生物设计,以*GAPDH*基因为内参(引物序列见表1),RT-qPCR反应采用2×HyperMB通用型SYBR Green qPCR预混液试剂盒进行,反应体系包括2×Universal SYBR Green qPCR Master Mix 10 μL,上下游引物及内参各0.4 μL,cDNA 1 μL,ddH_2O 8.2 μL;反应条件为95 ℃预变性2 min,95 ℃变性10 s,60 ℃退火/延伸25 s,变性、退火/延伸共40个循环。每个样品均设置3

个重复组，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行定量分析。

1.7　皮肤愈合蛋白及 miR-370-3p 靶蛋白表达量的 Western blot 检测

将组织样本剪成小块后与 RIPA 裂解液混合，研磨成匀浆，加入蛋白酶抑制剂静置 5 min，4 ℃下 12 000 r/min 离心 2 min，取上层液，用 BCA 法测蛋白浓度后，对样品进行 SDS-PAGE 电泳，然后转至 PVDF 膜，用 50 g/L 脱脂奶粉封闭 1 h，1×TBST 洗膜后分别加入皮肤愈合蛋白 α-SMA、COL Ⅰ一抗（1∶1 000 稀释），TGF-β 信号通路蛋白 Smad3、Smad4、Smad7、TGF-β1 一抗（1∶1 000 稀释）和 GAPDH 一抗（1∶2 000 稀释），4 ℃孵育过夜，1×TBST 洗膜后加入山羊抗鼠 HRP 标记的二抗（1∶5 000 稀释），摇床孵育 1 h，洗膜后 ECL 发光液显影。利用 Image J 软件分析条带灰度值。

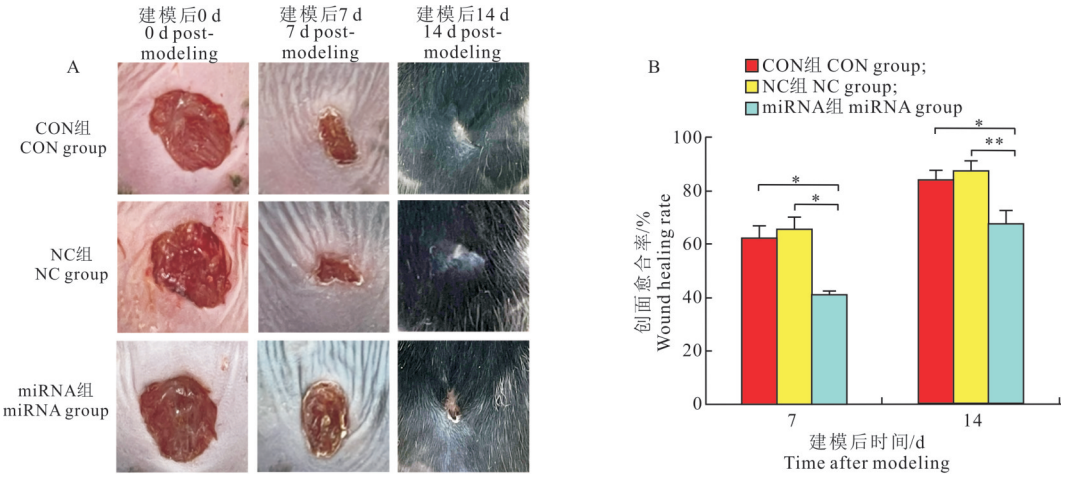
1.8　统计学分析

利用 Image J 和 GraphPad Prism10.0 软件完成数据分析，组间差异分析采用 t 检验进行。

2　结果与分析

2.1　小鼠皮肤创面愈合观察及愈合率统计

与 CON、NC 组相比，miRNA 组小鼠在建模后 7 和 14 d 皮肤创面愈合速度明显下降，创面愈合率显著或极显著降低（图 1）。



A. 小鼠建模后各时间点创面愈合情况；B. 创面愈合率。*. 表示差异显著（$P<0.05$）；**. 表示差异极显著（$P<0.01$）。下图同。

A. Assessment of wound healing in mice at various time points post-modeling; B. Wound healing rate.

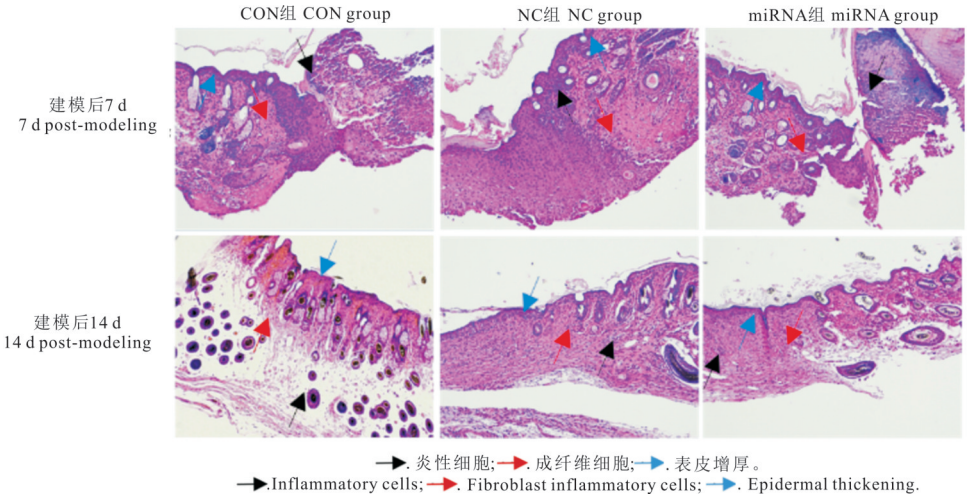
*. Indicates significant difference ($P<0.05$); **. Indicates highly significant difference ($P<0.01$). The same below.

图 1　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面愈合的影响

Fig. 1　Effects of miR-370-3p on skin wound healing in mice

2.2　小鼠皮肤创面组织病理学变化检测 miR-370-3p 对小鼠皮肤创面病理变化的影响

结果如图 2 所示。



→. 炎性细胞；→. 成纤维细胞；→. 表皮增厚。

→. Inflammatory cells; →. Fibroblast inflammatory cells; →. Epidermal thickening.

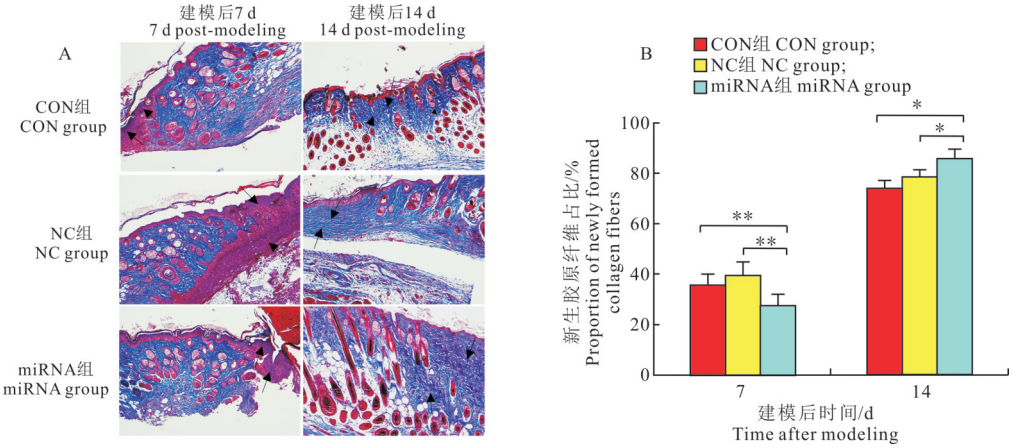
图 2　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面病理变化的影响（×100）

Fig. 2　Effects of miR-370-3p on pathological alterations in mice skin wound (×100)

由图 2 可知,与 CON、NC 组相比,miRNA 组小鼠在建模后 7 和 14 d 炎症反应较强,表现为表皮增厚、炎性细胞增多、成纤维细胞减少、组织断裂处愈合情况不佳,而 CON 组、NC 组炎症反应相对较弱。

2.3　小鼠皮肤创面组织新生胶原纤维检测

由图 3 可知,在建模后 7 d,miRNA 组新生胶原纤维占比 28.14%,与 CON 组(36.12%)、NC 组(40.15%)相比极显著降低;建模后 14 d,miRNA 组新生胶原纤维占比 86.77%,与 CON 组(72.12%)、NC 组(77.23%)相比显著升高,但新生胶原纤维互相交织,排列混乱无序。



A. Masson 染色(×100),→. 新生胶原纤维;B. 新生胶原纤维占比。

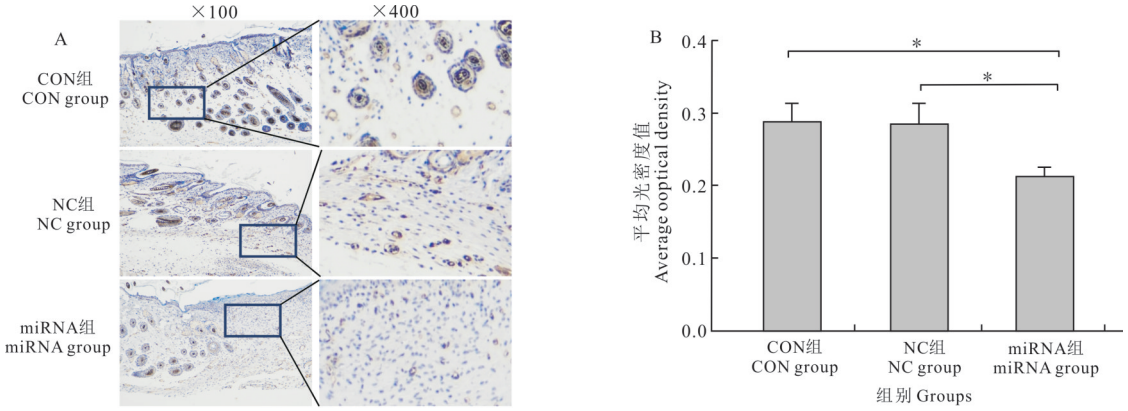
A. Masson staining(×100),→. Newly formed collagen fibers;B. Proportion of newly formed collagen fibers.

图 3　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面新生胶原纤维生成的影响

Fig. 3　Effects of miR-370-3p on the proportion of newly formed collagen fibers in mice skin wound

2.4　小鼠皮肤创面组织中 CD31 表达的检测

在建模后 14 d,miRNA 组的平均光密度值为 0.214,与 CON 组(0.287)、NC 组(0.286)相比显著降低(图 4),表明 CD31 的表达量显著下降。



A. 免疫组化染色;B. 平均光密度值。

A. Immunohistochemistry (IHC);B. Average optical density.

图 4　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面组织 CD31 表达的影响

Fig. 4　Effects of miR-370-3p on CD31 expression level in mouse skin wound tissue

2.5　miR-370-3p 靶基因预测与 KEGG 富集分析

利用 3 种在线软件 TargetScan、miRWalk、miRDB 分别预测到 5 857,4 375 和 327 个 miR-370-3p 的靶基因,取其交集得到 85 个靶基因。对靶基因进行 KEGG 富集分析,发现靶基因主要富集到 TGF-β 信号通路、MAPK 信号通路、泛素介导的蛋白水解作用、Hedgehog 信号通路、胞吞作用等(图 5),结合经典通路分析及文献[18-19],锁定 TGF-β 信号通路为本研究的主要通路。

2.6　小鼠皮肤创面组织中 miR-370-3p 表达检测

小鼠创面组织中 miR-370-3p 表达水平检测结果(图 6)显示,与 CON、NC 组相比,miRNA 组 miR-370-3p 的表达水平极显著升高,证实 miR-370-3p 过表达成功。

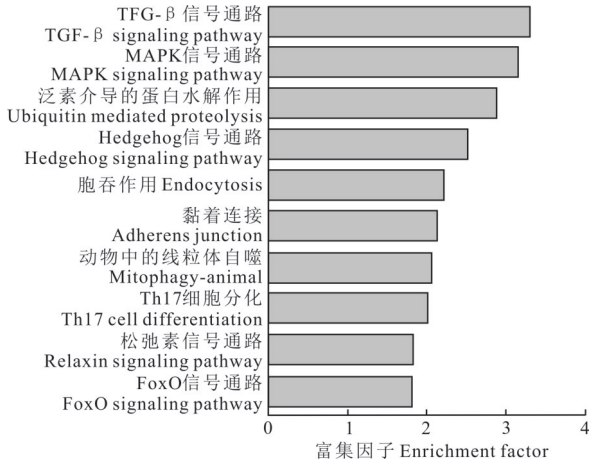


图 5　miR-370-3p 靶基因 KEGG 富集分析

Fig. 5　KEGG enrichment analysis of miR-370-3p target genes

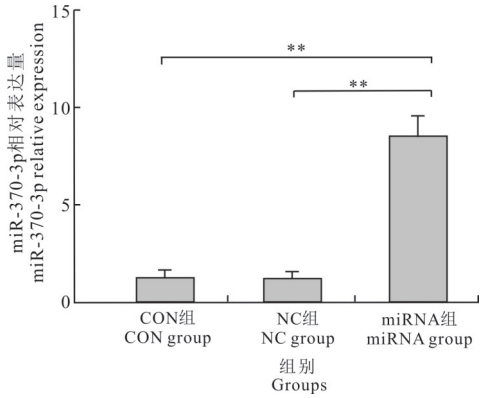


图 6　小鼠皮肤创面组织中 miR-370-3p 过表达效率的验证

Fig. 6　Validation of miR-370-3p overexpression efficiency in mice skin wound tissue

2.7　小鼠皮肤创面组织中 TGF-β 信号通路相关基因表达水平检测

RT-qPCR 检测结果（图 7）显示，与 CON、NC 组相比，miRNA 组在建模后 7 和 14 d，TGF-β 信号通路中 *Smad3*、*Smad4*、*TGF-β1* 表达量均显著或极显著下降，而 *Smad7* 表达量显著或极显著升高。

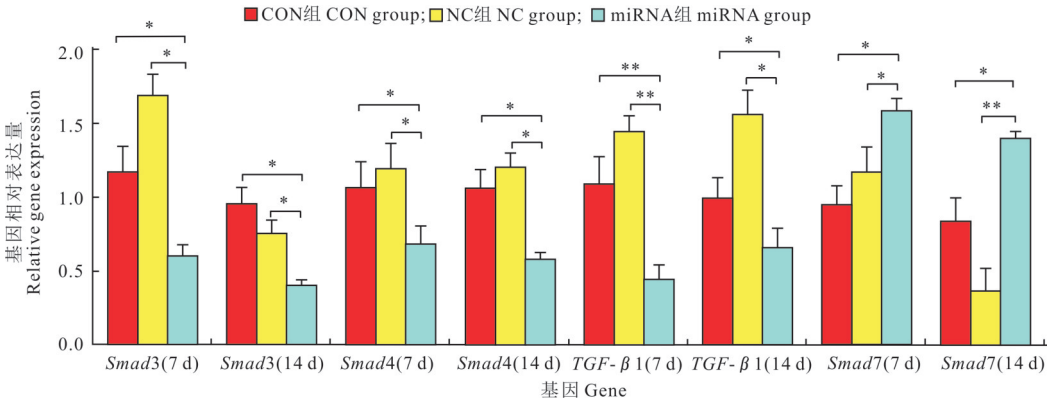


图 7　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面组织中 TGF-β 通路基因 *Smad3*、*Smad4*、*TGF-β1*、*Smad7* 表达水平的影响

Fig. 7　Effects of miR-370-3p on the gene expression level of key TGF-β pathway components (*Smad3*, *Smad4*, *TGF-β1*, and *Smad7*) in mice skin wound tissue

2.8　小鼠皮肤创面组织中 COL Ⅰ和 α-SMA 蛋白表达水平检测

与 CON、NC 组相比，miRNA 组小鼠 α-SMA 表达量在建模后 7 和 14 d 均显著降低；COL Ⅰ表达量在建模后 7 d 显著降低，而在建模后 14 d 显著或极显著升高（图 8）。

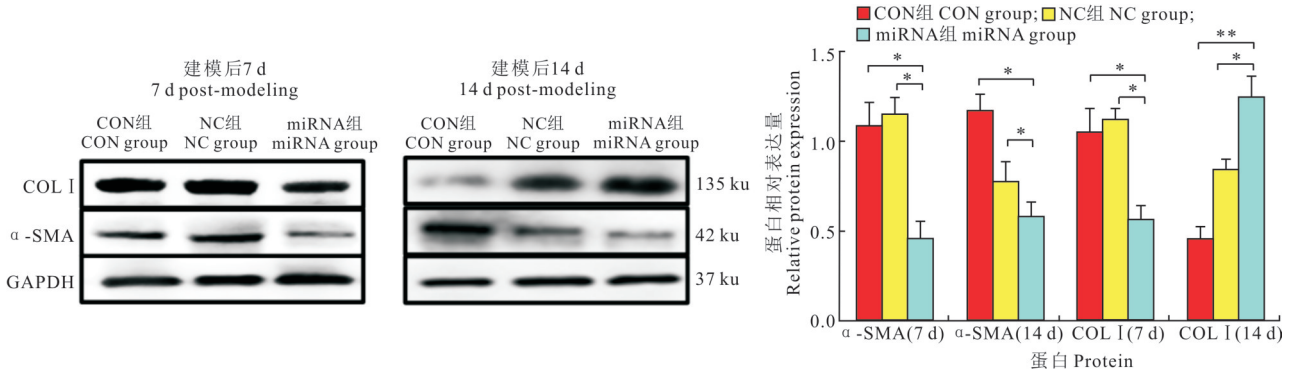


图 8　miR-370-3p 对小鼠皮肤创面组织中 COL Ⅰ和 α-SMA 蛋白表达水平的影响

Fig. 8　Effects of miR-370-3p on the expression level of COL I and α-SMA in mice skin wound tissue

2.9 小鼠皮肤创面组织中 TGF-β 信号通路相关蛋白表达水平检测

Western blot 结果显示,与 CON、NC 组相比,miRNA 组小鼠在建模后 7 和 14 d,Smad3、Smad4、TGF-β1、Smad7 表达量均显著或极显著下降(图 9)。

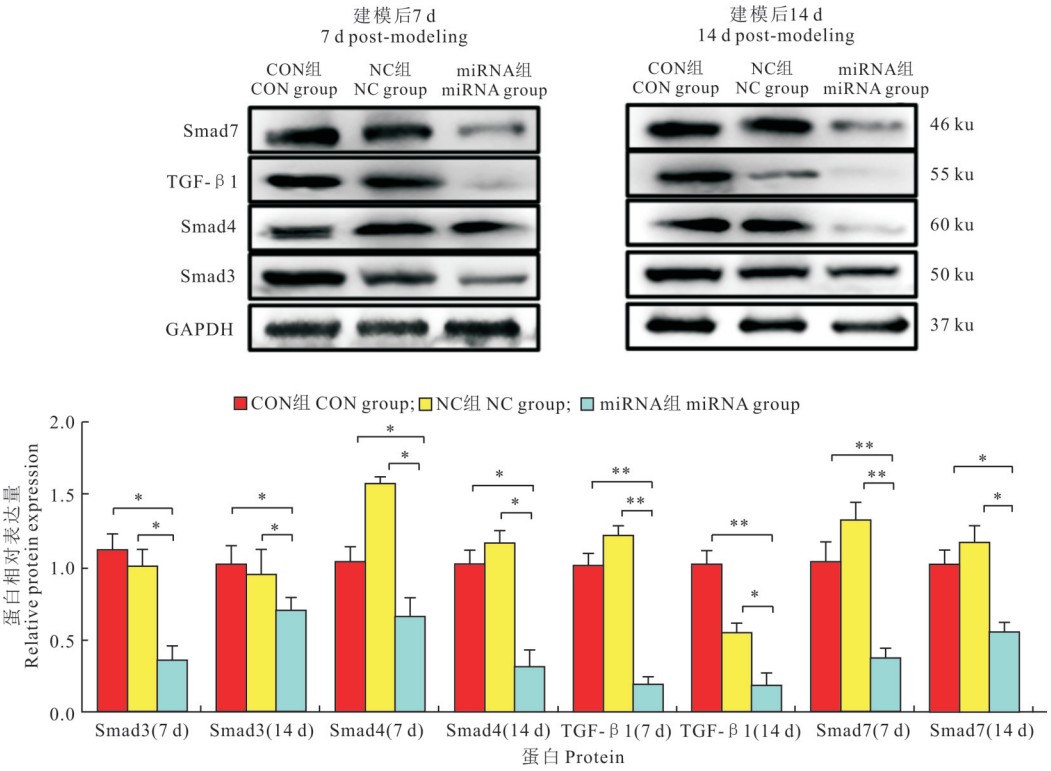


图 9 miR-370-3p 对小鼠皮肤创面组织中 TGF-β 通路蛋白 Smad3、Smad4、TGF-β1、Smad7 表达水平的影响

Fig. 9 Effects of miR-370-3p on the protein expression level of key TGF-β pathway components (Smad3, Smad4, TGF-β1, and Smad7) in mice skin wound tissue

3 讨 论

miR-370-3p 长度约为 22 bp,是一种序列保守性极高的 miRNA[20]。研究已证实 miR-370-3p 主要通过抑制细胞迁移和增殖参与多种生理过程,如 GU 等[21]发现,miR-370-3p 可通过抑制内皮细胞活性调节血管形成;ZHANG 等[22]发现,miR-370-3p 可阻断快肌纤维转化,延缓肌细胞分化;本课题组前期研究证实,绵羊 miR-370-3p 可调控毛乳头细胞的增殖、周期和凋亡[16,23]。然而,其在皮肤创面修复中的作用尚不明确。本研究以背部全层皮肤切除小鼠模型为研究对象,通过涂抹 miR-370-3p 模拟物进行干预,结果发现 miR-370-3p 能延迟创面愈合。

伤口愈合需经历炎症期、增殖期和重塑期 3 个阶段[24],涉及许多不同组织和细胞的协调作用[25],任何阶段功能失衡均可导致愈合异常及瘢痕形成。其中,胶原纤维蛋白的有序沉积与肌成纤维细胞的收缩功能是决定愈合质量的关键。COL Ⅰ是细胞外基质的主要结构蛋白,可为创面愈合提供必要的结构支持[26]。在正常愈合过程中,COL Ⅰ的合成与沉积在增殖期达到高峰,随后在重塑期逐渐调整以恢复组织的正常结构和功能[27]。α-SMA 是一种在平滑肌细胞中含量丰富的蛋白质,参与细胞外基质的重建,并影响细胞的收缩[28]。在本研究中,建模后 7 和 14 d,miR-370-3p 组创面 α-SMA 相对表达量均显著下调,提示肌成纤维细胞收缩功能受损;COL Ⅰ的相对表达量在建模后 7 d 显著下降,在建模后 14 d 虽极显著升高,但因缺乏 α-SMA 介导的组织收缩和基质重塑,胶原纤维无法有序重排,导致 COL Ⅰ异常堆积、排列紊乱,最终导致创面愈合延缓。

在皮肤伤口愈合过程中,TGF-β 通路是成纤维细胞激活、胶原合成与组织收缩的核心[29]。TGF-β1 与其受体结合后激活 Smad3,后者与 Smad4 形成转录复合物进入细胞核[30],启动 COL Ⅰ、α-SMA 等纤维化基因的表达,驱动胶原沉积和肌成纤维细胞收缩;而 Smad7 作为负反馈调节因子,可抑制 Smad3 磷酸化,从而防止过度纤维化[31]。本研究表明,

miR-370-3p可显著抑制创面组织中 *TGF-β1* 及其下游信号分子 *Smad3*、*Smad4* 基因及蛋白的表达，导致其介导的纤维化反应减弱，从而削弱了肌成纤维细胞的收缩能力；同时 RT-qPCR 结果显示，*Smad7* mRNA 相对表达水平上调，但 Western blot 结果显示 Smad7 蛋白相对表达水平下调。这种 mRNA 与蛋白表达水平的不一致可能与 miR-370-3p 的转录后调控作用有关。已知 miRNA 通常通过结合 mRNA 的 3′非翻译区（3′URT）抑制翻译或促进 mRNA 的降解[32]。本研究中，miR-370-3p 可能通过此类机制影响 Smad7 的翻译过程，从而在蛋白水平上表现出抑制作用。这种对 TGF-β 信号通路关键成分的多层次调控作用，整体上削弱了该通路的活性，最终导致皮肤创面愈合延迟。

组织病理学观察结果进一步证明了上述分子机制。H&E 染色结果显示，在 miR-370-3p 干预后创面表现出表皮增厚、炎性细胞增多以及成纤维细胞数量减少。Masson 染色结果显示，在建模后 7 d，新生胶原纤维占比显著降低；在建模后 14 d，尽管新生胶原纤维占比显著升高，但胶原纤维间排列方式呈现出交织无序的状态。这提示胶原纤维的合成和重塑过程受到了干扰，影响组织的正常修复。此外，免疫组化结果显示，miR-370-3p 对血管生成有抑制作用。CD31 是血管内皮细胞特异性表达的黏附分子，其表达水平直接影响血管的生成和成熟[33]。CD31 在 miR-370-3p 干预后的表达水平显著降低，提示血管形成受阻。TGF-β 可通过激活 VEGF 信号通路促进血管成熟[34]，而本研究中 CD31 的下调可能与 miR-370-3p 抑制 TGF-β 通路，进而损害血管内皮功能有关。结果表明，miR-370-3p 可能通过抑制胶原有序沉积和阻碍血管生成而延缓创面的愈合进程。

本研究聚焦于 miR-370-3p 在皮肤创伤修复中的作用，发现其可以通过抑制 TGF-β 通路而延缓皮肤创面愈合速度。TGF-β 通路是创伤组织修复中至关重要的信号途径，参与成纤维细胞增殖、胶原合成及上皮再生等多个生物学过程[35]。本试验结果显示，miR-370-3p 过表达可干扰该通路的正常活化，进而延缓皮肤损伤愈合，提示 miR-370-3p 在皮肤创伤愈合过程中具有负向调控作用，可作为创口愈合潜在的分子靶点。

综上所述，本研究探讨了 miR-370-3p 对小鼠皮肤创面愈合的干预作用，证明 miR-370-3p 可通过影响 TGF-β 信号通路延缓皮肤创面愈合，明确其可作为干预动物皮肤异常愈合的潜在 miRNA 靶点。但本研究尚未验证 miR-370-3p 在该通路中的直接作用靶点，下一步的研究将探究其直接结合靶点，以阐明 miR-370-3p 延缓皮肤损伤愈合的机理。

[参考文献]

[1] 王苗，伏庭书，陈梦炜，等. 负载姜黄素的犬脂肪间充质干细胞来源外泌体对皮肤损伤愈合的效果及机制研究 [J]. 畜牧兽医学报，2025，56(8)：4042-4052.
WANG M，FU T S，CHEN M W，et al. Study on the reparing effect of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells loaded with curcumin on skin injury [J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica，2025，56(8)：4042-4052.

[2] DING J Y，CHEN M J，WU L F，et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in skin wound healing：roles，opportunities and challenges[J]. Military Medical Research，2023，10(1)：36.

[3] SADEGHI-AGHBASH M，RAHIMNEJAD M，ADELI H，et al. Wound healing：an overview of wound dressings on health care[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology，2023，24(9)：1079-1093.

[4] WILKINSON H N，HARDMAN M J. Wound healing：cellular mechanisms and pathological outcomes [J]. Open Biology，2020，10(9)：200223.

[5] LICHTMAN M K，OTERO-VINAS M，FALANGA V. Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. Wound Repair and Regeneration，2016，24(2)：215-222.

[6] MENG Z，ZHOU D Z，GAO Y S，et al. miRNA delivery for skin wound healing [J]. Advanced Drug Delivery Reviews，2018，129：308-318.

[7] SALIMINEJAD K，KHORSHID H R K，FARD S S，et al. An overview of microRNAs：biology，functions，therapeutics，and analysis methods[J]. Journal of Cellular Physiology，2019，234(5)：5451-5465.

[8] XI E，BAI J，ZHANG K，et al. Genomic variants disrupt miRNA-mRNA regulation[J]. Chemistry & Biodiversity，2022，19(10)：e202200623.

[9] 杨明，何林，荆银磊. miR-200c通过抑制RhoA/ROCK通路延缓皮肤创伤愈合进程[J]. 山西医科大学学报，2024，55(7)：885-894.
YANG M，HE L，JING Y L. miR-200c delays the process of skin wound healing by inhibiting RhoA/ROCK pathway [J]. Journal of Shanxi Medical University，2024，55(7)：885-894.

[10] BAN E，JEONG S，PARK M，et al. Accelerated wound healing in diabetic mice by miRNA-497 and its anti-inflammatory activity [J]. Biomedecine & Pharmacotherapie，2020，121：109613.

[11] HU Y，RAO S S，WANG Z X，et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fi-

broblast function[J]. Theranostics,2018, 8(1):169-184.

[12] HAN J X,WU T,JIN J,et al. Exosome-like nanovesicles derived from Phellinus linteus inhibit Mical2 expression through cross-Kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging [J]. Journal of Nanobiotechnology,2022,20(1):455.

[13] LIN L J,WANG D X,QU S,X,et al. miR-370-3p alleviates ulcerative colitis-related colorectal cancer in mice through inhibiting the inflammatory response and epithelial-mesenchymal transition[J]. Drug Design,Deve-lopment and Therapy,2020, 14:1127-1141.

[14] ZHANG P W,LI X R,ZHANG S H,et al. miR-370-3p regulates adipogenesis through targeting Mknk1 [J]. Molecules, 2021,26(22):6926.

[15] HAI E H,HAN W J,WU Z H,et al. Chi-miR-370-3p regulates hair follicle morphogenesis of Inner Mongolian Cashmere goats [J]. G3,2021,11(5):jkab091.

[16] FU J Q,WANG D,LIU W Q,et al. miR-370-3p inhibited the proliferation of sheep dermal papilla cells by inhibiting the expression of SMAD4[J]. Cells,2025,14(10):714.

[17] 左娜,唐琪,于猛,等. 脂肪干细胞源性外泌体中miR-196b-5p对大鼠烧伤创面愈合的影响[J]. 中国组织工程研究, 2026,30(1):43-49.
ZUO N,TANG Q,YU M,et al. Effect of miR-196b-5p in adipose-derived stem cell exosomes on burn wound healing in rats [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research,2026,30 (1):43-49.

[18] LI F,BIAN L,IRIYAMA S,et al. Smad7 ameliorates TGF-β-Mediated skin inflammation and associated wound healing defects but not susceptibility to experimental skin carcinogenesis [J]. The Journal of Investigative Dermatology,2019,139(4): 940-950.

[19] MISCIANINOV V, MARTELLO A, ROSE L, et al. MicroRNA-148b targets the TGF-β pathway to regulate angiogenesis and endothelial-to-mesenchymal transition during skin wound healing [J]. Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy,2018,26(8):1996-2007.

[20] 李芝丰,储明星,孙伟. 绵羊*INHBB*、*SMAD*4和*FGF*18基因的双荧光素酶载体构建及其与miR-370-3p的靶向验证[J]. 中国畜牧兽医,2021,48(9):3109-3117.
LI Z F,CHU M X,SUN W. Construction of ovine *INHBB* *SMAD*4 and *FGF*18 genes dual-luciferase reporter and validation of their targeting relationship with miR-370-3p[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2021, 48(9): 3109-3117.

[21] GU Y,BECKER V,ZHAO Y J,et al. miR-370 inhibits the angiogenic activity of endothelial cells by targeting smoothened (SMO) and bone morphogenetic protein (BMP) -2 [J]. FASEB Journal,2019,33(6):7213-7224.

[22] ZHANG P W,DU J J,GUO X Y,et al. LncMyoD promotes skeletal myogenesis and regulates skeletal muscle fiber-type composition by sponging miR-370-3p [J]. Genes, 2021, 12 (4):589.

[23] 王丹. miR-370-3p及其靶基因SMAD4对绵羊毛乳头细胞的调控作用研究 [D]. 吉林延吉:延边大学,2024.
WANG D. Regulatory roles of miR-370-3p and its target gene SMAD4 in ovine dermal papilla cells[D]. Yanji,Jilin:Yanbian University,2024.

[24] 舒俊森,王琨皓,郭伶俐. 巨噬细胞极化对瘢痕疙瘩成纤维细胞的作用及机制研究 [J]. 解放军医学院学报,2024,45(11): 1176-1183.
SHU J S,WANG K H,GUO L L. Effect and mechanism of macrophage polarization on keloid fibroblasts[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School,2024,45(11):1176-1183.

[25] PEÑA O A,MARTIN P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology,2024,25(8):599-616.

[26] SHARMA S, RAI V K, NARANG R K, et al. Collagen-based formulations for wound healing: a literature review[J]. Life Sciences,2022,290:120096.

[27] BAINBRIDGE P. Wound healing and the role of fibroblasts [J]. Journal of Wound Care,2013,22(8):407-408.

[28] HINZ B,PHAN S H,THANNICKAL V J,et al. The myofibroblast one function,multiple origins[J]. The American Journal of Pathology,2007,170(6):1807-1816.

[29] ZHANG Q,FONG C C,YU W K,et al. Herbal formula astragali radix and rehmanniae radix exerted wound healing effect on human skin fibroblast cell line Hs27 via the activation of transformation growth factor(TGF-β)pathway and promoting extracellular matrix(ECM)deposition[J]. Phytomedicine: International journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2012,20(1):9-16.

[30] KANG J H,JUNG M Y,YIN X Q,et al. Cell-penetrating peptides selectively targeting SMAD3 inhibit profibrotic TGF-β signaling[J]. The Journal of Clinical Investigation,2017,127 (7):2541-2554.

[31] XU F Y,LIU C W,ZHOU D D,et al. TGF-β/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. Journal of Histochemistry and Cytochemistry,2016,64(3):157-167.

[32] SHANG R F,LEE S,SENAVIRATHNE G,et al.. microRNAs in action:biogenesis,function and regulation [J]Nature Reviews Genetics,2023,24(12):816-833.

[33] LERTKIATMONGKOL P,LIAO D Y,MEI H,et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)[J]. Current Opinion in Hematology,2016,23(3): 253-259.

[34] GOUMANS M J,TEN DIJKE P. TGF-β signaling in control of cardiovascular function [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,2018,10(2):a022210.

[35] FU X,XU M,JIA C,et al. Differential regulation of skin fibroblasts for their TGF-β1-dependent wound healing activities by biomimetic nanofibers[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2016,4(31):5246-5255.

(责任编辑:马秋明)