

• 综 述 •

压力性损伤形成的分子机制研究进展^{*}

黄桂兰,黎锦燕,钦诗韵,陈小俊,廖淑芬,郭 琴,曾淑燕,欧阳秋怡,龚凤球[△]

(中山大学附属第一医院手术麻醉中心,广东 广州 510080)

[摘 要] 该文综述了压力性损伤的发生机制,重点探讨了其形成因素、创面愈合机制及相关信号通路。深入分析了压力性损伤发病机制中的关键生化途径,以及这些途径如何通过信号传导影响伤口愈合过程,导致伤口愈合受损。首次系统性地描述了信号通路在调控压力性损伤发病机制中的作用,并阐明了程序性死亡在压力性损伤病理生理过程中的意义。旨在为实验研究、临床预防、治疗及精准护理干预提供理论依据和指导。

[关键词] 压力性损伤; 信号通路; 机制; 研究进展; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.030

中图法分类号:R632.1

文章编号:1009-5519(2025)11-2662-06

文献标识码:A

Research progress in the molecular mechanisms of pressure injuries^{*}

HUANG Guilan, LI Jinyan, QIN Shiyun, CHEN Xiaojun, LIAO Shufen, GUO Qin,

ZENG Shuyan, OUYANG Qiuyi, GONG Fengqiu[△]

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University,

Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[Abstract] This paper summarizes the mechanism of pressure injuries, focusing on the factors contributing to their formation, the mechanisms of wound healing and the associated signaling pathways. In-depth analysis of the key biochemical pathways involved in the pathogenesis of pressure injuries and how these pathways influence the wound healing process through signaling, ultimately leading to impaired healing. The role of signal pathways in regulating the pathogenesis of pressure injuries is systematically described for the first time, and the significance of programmed cell death in the pathophysiological process is expounded. The study aims to provide theoretical foundation and guidance for experimental research, clinical prevention, treatment and precision nursing interventions.

[Key words] Pressure injuries; Signaling pathways; Mechanism; Research progress; Review

压力性损伤(PIs)是由于压力、摩擦力或剪切力对皮肤及皮下组织造成的损害,亦称压疮、褥疮和压力性溃疡。作为一类可预防但极为普遍的慢性伤口,PIs患者的发病率居高不下,导致高昂的医疗费用。研究显示,PIs患者的平均住院时间是未患PIs患者的3倍,对医疗系统构成沉重负担,同时也是护理学领域亟待解决的重点难题^[1]。近年来,随着研究的深入,PIs的研究已从临床观察转向分子层面的精准研究,涉及多条信号通路的传导机制,为PIs的预防与治疗开辟了新途径。本文综述了PIs形成的分子机制,旨在为深入理解PIs的发病机制及探索有效防治策略提供科学依据。

1 PIs形成及创面愈合机制

PIs的发生机制复杂,主要涉及微循环障碍、细胞机械变形和缺血-再灌注损伤三大学说。微循环障碍学说指出,外部压力导致血管闭塞和组织缺血,持续

压力超过毛细血管平均充盈压(4.3 kPa)可引发微循环变化,如缺血持续2 h会引发动静脉出血、组织水肿和血管内膜损伤。而持续缺血4 h后会增加血液黏稠度,导致血栓形成和水肿加剧^[2]。淋巴引流受损早于微血管损伤,不同个体对机械负荷的耐受性差异显著。WORSLEY等^[3]评估了皮肤微血管和淋巴结构在机械负荷作用下的反应,结果较低的压力[30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]就能引起淋巴管的显著闭塞,而较高的压力(90 mmHg)则导致了更广泛的微循环损伤,尤其是氧气供应受限并伴随二氧化碳积聚,表现为局部缺血^[3]。细胞机械变形学说认为,软组织受压是PIs形成的主要原因,细胞变形导致细胞膜破裂,触发免疫反应和水肿。促炎细胞因子可以增加细胞死亡部位周围的血管通透性,形成局部水肿,进一步加剧细胞的机械负荷和组织损伤。此外,靠近骨表面的细胞更易受损^[4]。缺血-再灌注损伤学说则

^{*} 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2025221)。

[△] 通信作者, E-mail: gongfq@mail.sysu.edu.cn。

强调,血液再灌注到先前缺血的组织中会引起细胞损伤,与钙超载、内皮细胞损伤、氧自由基损伤及炎症因子作用相关。导致细胞死亡、炎症细胞浸润和蛋白酶释放,破坏细胞外基质和生长因子^[5]。有研究表明,活性氧(ROS)诱导的一氧化氮(NO)/一氧化氮合酶-2(NOS2)的产生刺激了环氧化酶-2(COX-2)和前列腺素 E2 的合成,这导致了这些溃疡的慢性炎症。此外,缺血再灌注(I/R)损伤产生的氧自由基超过组织原本的氧自由基清除能力,产生过多 NO 及过氧亚硝酸阴离子,引起细胞毒性,发生细胞膜破坏和线粒体损伤^[6]。

创面愈合机制是一个循序渐进的过程,包括止血期、炎症反应期、增殖期和重塑期。(1)止血期:当表皮破损、组织缺损时,启动凝血级联反应。(2)炎症反应期:促使炎症细胞趋化与角质形成细胞活化。(3)增殖期:角质形成细胞刺激成纤维细胞合成生长因子。巨噬细胞从 M1 型促炎向 M2 型抗炎极化,促进炎症消散,纤维细胞助力肉芽与血管形成。(4)重塑期:成纤维细胞迁移到伤口中,重建皮肤基质,肉芽组织由增殖期时Ⅲ型胶原蛋白转变为真皮层中Ⅰ型胶原蛋白(细胞外基质成分),增加了瘢痕的抗拉强度,表皮恢复完整^[7]。

2 PIs 相关信号通路

PIs 信号通路涉及多个信号传导途径,包括 Apelin/APJ、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路、核转录因子(NF- κ B)信号通路、转化生长因子- β (TGF- β)信号通路、Hedgehog 信号通路及 Wnt/ β -catenin 信号通路等。伤口愈合涉及一系列精确的生物学过程,这些过程与伤口不同阶段中各种细胞类型的动态变化密切相关。皮肤由表皮、真皮和皮下组织组成,各层在 PIs 的发生与发展中发挥不同作用。其中表皮层主要由角质形成细胞构成;真皮层位于表皮下方,由大量成纤维细胞构成其主体,分布多种免疫细胞,还富含由胶原和弹性蛋白组成的胞外基质,赋予皮肤弹性与韧性。成纤维细胞具有增殖、转分化、分泌胶原蛋白及纤维连接蛋白等多种细胞功能,在创面愈合的 4 个阶段中发挥着至关重要的作用,是皮肤创面愈合的主要功能细胞之一。真皮还包含皮肤血管网络,这些血管在修复过程中大量发芽,深入皮下组织。皮下组织富含脂肪、结缔组织及免疫细胞^[7]。

2.1 Apelin/APJ 信号通路 Apelin 是一种肽类激素,通过与血管紧张素Ⅱ受体(APJ)结合发挥作用。其广泛分布于体内,包括外周组织和中枢神经系统,参与许多生理过程,如葡萄糖和脂质代谢、稳态调节、内分泌对压力的反应和血管生成^[8]。YAMAZAKI 等^[9]报道,Apelin/APJ 信号传导可能通过抑制氧化应激来保护血管完整性并减少组织损伤,从而抑制皮肤 I/R 损伤诱导的 PIs 形成。研究者在小鼠模型中发现,I/R 损伤可诱导皮肤中 Apelin 的表达,而外源

性 Apelin 的注射显著抑制了 PIs 的形成。其机制包括减少血管丢失、抑制缺氧区域扩展、降低细胞凋亡,并减少氧化应激。体外实验进一步表明,Apelin 可降低 H₂O₂ 诱导的内皮细胞和成纤维细胞中的 ROS 水平及凋亡。此外,选择性 APJ 激动剂 MM07 还表现出比 Apelin 更强的 PIs 抑制作用。

2.2 NF- κ B 信号通路 在静息状态时,NF- κ B 通常与其抑制蛋白(I κ B)相结合,形成无活性的复合物,存在于细胞质中。NF- κ B 是由 RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50、p52 等亚基组成的转录因子家族。当细胞受到外界刺激,如氧化应激或肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等,NF- κ B 通过进入细胞核,并与核内靶基因的特定 DNA 序列结合,促使基因的转录与表达,释放炎症相关因子^[10]。ROMANA-SOUZA 等^[11]采用缺血再灌注诱导的皮肤损伤模型,在小鼠背部创建压力性溃疡,并每日给予蜂胶中的咖啡酸苯乙酯(CAPE)治疗,结果 CAPE 可加速溃疡愈合,其机制包括:早期促进炎症反应,增强氧化应激(过氧亚硝酸盐产生和亚硝酸盐合成),随后抑制 NF- κ B 介导的炎症通路,降低 NOS2 表达,同时上调 NRF2(细胞保护性转录因子),从而减少氧化损伤并促进皮肤重建。此外,CAPE 促进了成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,增加了胶原沉积和再上皮化,从而加速了溃疡的闭合。

2.3 TGF- β 信号通路 TGF- β 信号通路主要由 TGF- β 配体、受体和下游信号分子组成。TGF- β 配体包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型。这些配体以无活性的前体形式合成和分泌,经激活后才能与受体结合,ROS 或局部剪切力等因素可激活。该信号通路具有Ⅰ型和Ⅱ型受体(TGF- β 受体,T β R),它们均为跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体,激活的Ⅰ型受体主要为磷酸化 Smad 蛋白家族成员。磷酸化后使 Smad 激活为 P-Smad,P-Smad 与通用 Smad 结合形成转录复合物,从而调控基因表达。此外,TGF- β 信号通路还存在非 Smad 依赖途径,如激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路(包括 ERK、JNK、p38 MAPK 等)和 PI3K/AKT 信号通路等,进而调节细胞的功能^[12]。脱管散在不同剂量下对 PIs 创面愈合率、炎症反应、纤维化过程及 TGF- β 1/Smad3 信号通路具有调控作用。脱管散在创面愈合早期通过放大炎症反应、新生毛细血管形成和成纤维细胞增殖,推动创面修复进程;在愈合中期,其促进成纤维细胞的迁移和毛细血管增生;在愈合后期,通过增加肉芽组织中的胶原纤维,改善肉芽组织的成分,促进表皮屏障功能恢复。脱管散通过调节 TGF- β 1 与 P-Smad3 的表达,激活或抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路,进一步调控创面炎症与纤维化程度,有效促进创面愈合并避免病理性瘢痕形成。当由 TGF- β 1、T β RⅠ与 T β RⅡ共同构成的异源三聚体受体复合物形成后,胞浆中未活化的 Smad3 被磷酸化,形成具有生物活性的 P-Smad3,进而与

Smad4 结合形成转录复合物,转移至细胞核,并与特定的 DNA 序列结合,从而调控靶基因的转录^[13]。

2.4 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 信号通路在细胞生长、增殖、存活及代谢等多个生理过程中发挥重要作用。当细胞表面受体,如受体酪氨酸激酶(RTK)、G 蛋白偶联受体(GPCR)等,受到外界刺激时(如生长因子或细胞因子),PI3K 会被招募到细胞膜,并在膜上通过磷酸化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸,促进下游 AKT 的磷酸化与激活。其中,激活需要依赖于蛋白激酶 1(PDK1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等因子的辅助^[14]。磷酸化 AKT 则进一步调控下游的信号分子的级联反应,如凋亡相关蛋白(bad、caspase-9),具有抑制细胞凋亡作用,还可以调控内皮型一氧化氮合酶(eNOS),促进 NO 的生成,调节血流并促进血管新生。这也表明,NOS 活化依赖 PI3K 通路的激活^[15]。血管内皮细胞生成因子(VEGF)与其受体结合后可激活 PI3K/AKT 信号通路,促进血管重建。VEGF 通过上调 eNOS,增加 NO 的生成。有研究表明,艾灸疗法可能通过 PI3K/AKT 信号通路,促进 p-AKT s473 和 eNOS 的高表达,提供新生微血管氧气和营养物质;还可磷酸化 bad(p-badsl36)和 caspase-9(p-caspases196),拮抗其促凋亡作用,发挥抗凋亡功效,从而促进压疮创面愈合^[16]。

2.5 Hedgehog 信号通路 Hedgehog 信号通路在胚胎发育过程中起关键作用,同时也参与一些组织的再生、修复及肿瘤的发生。在胚胎发育过程中,Hedgehog 在大多数组织中作为形态发生素。该通路由配体、受体和下游转录因子组成。配体主要包括 Sonic Hedgehog(Shh)、Desert Hedgehog(Dhh)和 Indian Hedgehog(Ihh)3 种,其中 Shh 作用最为广泛。受体包括 Patched(Ptch)和 Smoothened(Smo),均定位于细胞膜上。在没有 Hedgehog 配体存在时,Ptch 会抑制 Smo 的活性,阻止信号的传递;Smo 是一种 GPCR,当 Hedgehog 蛋白与 Ptch 结合时,Ptch 的抑制作用解除,Smo 被激活,进而启动信号传导。下游转录因子是 Gli 家族转录因子(Gli1、Gli2 和 Gli3),是 Hedgehog 信号通路的主要效应分子,能结合靶基因启动子区域的特定 DNA 序列,调控包括 Ptch 和 Gli 在内的基因转录。Hedgehog 信号通路对精确的形态发生和胚胎发生的形成至关重要,在皮肤组织的稳态平衡方面起重要作用^[17]。Shh 信号传导在血管形成中起着关键作用,已有报道指出外源性 Shh 信号传导也可以通过激活促血管生成素-1 和 VEGF 来调节成纤维细胞,从而增强血管生成。Shh 激活可导致神经外胚层血管增生,并诱导出出生后血管新生^[18]。胡太平^[19]发现,皮肤损伤本身可激活伤口愈合所必需的 Shh 信号通路,表现为正常小鼠全层伤口组织中的 Shh 和 Ptc1 蛋白表达量均升高,并且用 Shh 的受体抑制剂 cyclopamine 能阻断这一效应,反映出该通路

的激活在损伤愈合中起主要作用,而不是一种伴随现象。Shh 通路在 I 型糖尿病小鼠全层伤口中明显减弱,而在伤口表面局部施用外源性的 Shh 可加速伤口愈合。其机制可能是 Shh 激活皮肤组织的 NO 通路,表现为糖尿病小鼠皮肤组织中 eNOS、NOS 和 NO 蛋白含量升高。鉴于 NOS 活化依赖 PI3K 通路的激活,为证实 PI3K 通路是否参与 Shh 诱导的 NOS 活化,该作者在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中施用 PI3K 抑制剂 LY294002,结果显示,其显著抑制 Shh 诱导的 HUVEC 中 NOS 活性增加和 NO 含量上升,表明 Shh 通过 PI3K 通路的活化激活 NOS,诱导 NO 合成,进而促进伤口愈合^[19]。WANG 等^[20]研究发现,Shh 信号通过激活 PI3K/AKT/eNOS 通路,促进内皮祖细胞(EPCs)的增殖、迁移和血管新生,从而改善压力性溃疡的愈合。同时,发现 Shh 激活剂 SAG 可诱导 PI3K、AKT、eNOS 的表达和 AKT 的磷酸化,增强 EPCs 的血管生成能力,而 Shh 抑制剂 cyclopamine 和 PI3K/AKT/eNOS 信号通路抑制剂 Y294002 则能抑制这一效应。

2.6 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路在胚胎发育、细胞增殖、分化、迁移、组织修复及肿瘤发生等方面具有关键作用。Wnt 信号通路激活时,会与细胞膜上的 Frizzled 受体和 LRP5/6 共受体结合,进而抑制细胞内的糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性。磷酸化通常由激酶催化完成,且不同位点的磷酸化会对 β -catenin 的功能产生不同的影响。当 Wnt 信号通路未激活时,GSK-3 β 会促进 β -catenin 的磷酸化,随后通过泛素化途径降解,而 Wnt 信号激活后, β -catenin 不会被降解,反而积累到细胞质,并进入细胞核,与转录因子 Tcf/Lef 复合物结合,调控目标基因(如 c-Myc、Cyclin D1 等)的转录,从而影响细胞的增殖、分化或迁移等^[21]。研究证实,皮肤创伤后,新表皮中至少 25% 的细胞来自毛囊干细胞(HFSC),HFSC 促进伤口床的再上皮化和血管生成,从而促进伤口闭合。Wnt/ β -catenin 信号通路不仅能有效控制正常应激范围内的急性炎症反应,促进表皮细胞增殖、分化和迁移,还与其他信号通路协同作用,调节毛囊的再生及毛囊干细胞的增殖和分化^[22]。LI 等^[23]研究发现,含有胆固醇肉豆蔻酸酯(S8)和小檗碱(BBR)的成膜聚合物溶液(S8+BBR FFPS)通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进了毛囊干细胞的增殖与皮肤稳态的维持。实验表明,该溶液在压力性溃疡愈合过程中显著抑制了过度的炎症反应,促进了压力性溃疡伤口的上皮化过程,增强了毛发生长,并加速了伤口愈合^[23]。该溶液还改善了胶原沉积和血管生成。通过分子机制分析,研究证实了 Wnt/ β -catenin 信号通路在这一过程中扮演的关键角色,为压力性溃疡的治疗提供了新的治疗策略和理论依据^[23]。

除了以上信号通路外,JIN 等^[24]通过蛋白质组学

分析和蛋白质印迹的结果揭示了人脂肪来源干细胞-透明质酸(hADSCs-HA)凝胶通过激活 PPAR β/δ 通路,调节脂质代谢,进一步促进压力性溃疡伤口愈合。载有血小板裂解物(PL)的明胶甲基丙烯酸酯(Gel-MA)水凝胶可能通过激活 STAT3 信号通路抑制炎症因子 IL-6 表达,促进 I 型胶原蛋白合成,从而加速压疮伤口愈合^[25]。慢性伤口发展中的许多病理生理途径都受到 miRNA 的调节,miRNA 失调在压力损伤中的意义逐步受到关注。miRNA 在压疮的慢性炎症、细胞增殖与凋亡、外基质重塑和血管生成等过程中起着重要调节作用。miR-21、miR-885-3p、miR-135b 等 miRNA 在压疮形成中的表达水平异常,可能通过调节炎症因子、细胞死亡和血管生成等途径,影响压疮愈合过程。因此,针对 miRNA 的治疗策略有望通过调控这些关键信号通路,改善压疮愈合效果,并为临床治疗提供新的思路^[26]。

在目前 PIs 研究中,不仅需要关注初步的实验数据支持所提方案的有效性,也需要深入分析相关治疗方案在临床应用中的前景和实际效果。研究显示,经过局部自体血凝块治疗(TABCT)的 PIs 患者在 4 周和 12 周内,PIs 的面积分别减少了 77.9% 和 96.2%,并且 45.5% 的患者在 12 周时实现了伤口完全闭合。TABCT 通过提供类外基质的临时支架,促进了伤口愈合所必需的生长因子、细胞因子和介质的招募,介导巨噬细胞从 M1 炎症表型向 M2 抗炎表型的转变,进而加速了伤口愈合过程^[27]。富血小板血浆(PRP)是一种从患者自身血液中提取并浓缩血小板的治疗性物质。其通过释放多种生长因子[如血小板源性生长因子(PDGF)、TGF- β 、表皮生长因子(EGF)等]促进细胞增殖、血管生成、胶原合成和细胞迁移,从而加速伤口愈合。HU 等^[28]研究表明,PRP 显著提高了压力性溃疡的愈合率,并在溃疡面积减少方面表现出明显优势。此外,局部生物材料在 PIs 治疗中的应用也逐渐引起广泛关注,包括新型生物材料、药物递送系统和支架系统等技术。QIU 等^[29]制备了一种三维混合支架,由聚丙烯腈(PAN)和还原石墨烯氧化物(rGO)制成的纳米纤维纱线组成,通过将其嵌入水凝胶中能够引导细胞的延伸和排列,同时水凝胶提供了类似天然细胞外基质的三维微环境,有助于细胞增殖和组织修复。此外,水凝胶内加入的离子赋予其优异的导电性,使其能够作为应变传感器,实时监测伤口压力。一旦目标部位的压力超过设定的阈值范围,监护仪将触发警报,提醒医护人员定期翻身减轻压力^[29]。在 PIs 动物研究中,已经证明 bFGF 可以加速伤口愈合。bFGF 已上市并用于伤口愈合应用中,但由于其体内稳定性低,重组 bFGF 溶液必须每天局部涂抹在伤口表面 1~2 次^[30-31]。用浸有 bFGF 的胶原蛋白/明胶水凝胶治疗的 PIs 患者在 14 d 后显示出明显的上皮化^[32]。未来的研究可以考虑进一步开展更

多的临床验证试验,以提供更为直接的证据支持。

3 程序性细胞死亡在 PIs 发展中的研究

程序性细胞死亡是在基因和信号通路精确调控下细胞响应外部刺激而启动的自杀保护机制,包括凋亡、焦亡、自噬、铁死亡、坏死性凋亡和近年提出的铜死亡。细胞凋亡主要通过线粒体途径(内源性途径、外源性途径和内质网应激途径)进行^[33]。TAM 等^[34]研究发现,机械压力通过诱导内源性凋亡和自噬来加剧肌肉损伤,而 Bax 和 Bak 的缺失能够显著改善这种压力引发的损伤,表明凋亡参与了 PIs 的发病机制^[34]。另外,SIN 等^[35]报道,长期中度压力压迫会引发骨骼肌中的氧化应激和 DNA 损伤,表现为氧化 DNA 损伤标志物[如 8-羟基脱氧鸟苷(8OHdG)]和氧化应激标志物[如 4-羟基壬烯酸(4HNE)、硝基酪氨酸]的显著升高,同时伴随抗氧化酶的表达减少。此外,抗氧化剂白藜芦醇能够减轻这种损伤,为防治 PIs 提供理论依据和潜在治疗方向^[35];自噬是细胞在受到刺激时,通过降解功能障碍的蛋白质和衰老细胞器来维持细胞内环境稳态^[36]。来自大鼠 PIs 模型的体内数据表明,无污染的两性离子硫酸化聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱(SBMA)水凝胶能够通过激活自噬并抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进压疮部位的细胞外基质(ECM)重塑^[37]。值得注意的是,关于 PIs 中自噬细胞死亡的研究仍然较少;坏死性凋亡是由蛋白激酶受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 和 3(RIPK1 和 RIPK3)介导的坏死性细胞死亡过程,通常在细胞受到损伤或应激反应时启动^[38]。目前,尚缺乏关于坏死性凋亡在 PIs 中作用的直接证据;焦亡是一种受调控的细胞死亡形式,由膜靶向、成孔的 gasdermin 蛋白家族介导,其主要特征是细胞肿胀、膜穿孔和细胞内容物释放^[39]。有研究报道,线粒体凋亡途径和焦亡参与早期 PIs 的形成。局部加热增加了大鼠的压力性溃疡损伤,而局部冷却则减少了大鼠的 PIs 损伤^[40];铁死亡是一种非凋亡性细胞死亡机制,其特征是铁依赖性膜脂质过氧化,且与线粒体功能密切相关。研究表明,线粒体功能障碍和损伤可促进氧化应激,进而诱导铁死亡^[41]。研究表明,暴露于铁死亡抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)可显著减缓 I/R 损伤进展为压疮的过程,减少了伤口面积,改善血管生成,并减少了氧化应激。TEMPO 处理后逆转了铁死亡标志物(如 GPX4、ACSL4 和 4-HNE)的波动表达,抑制了铁死亡引发的细胞死亡和炎症反应,显示出临床应用前景^[42]。铜死亡是 TSVETKOV 等^[43]于 2022 年提出的一种新型的铜诱导细胞死亡。TSVETKOV 等^[43]发现,细胞内过量的铜会诱导硫辛酰化二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶(DLAT)的聚集,导致蛋白毒性应激并导致一种称为铜质沉积的新型细胞死亡。与铁类似,铜是一种细胞内微量金属,参与了多种生物过程,包括呼吸链中的氧化还原反应和铁

的代谢。与其他类型的程序性细胞死亡(如凋亡、坏死、铁死亡等)不同,铜死亡通常与铜离子的过度积累、氧化应激、线粒体功能损害及细胞死亡相关的信号通路有关。其在某些疾病(如 Wilson 病^[44]、肿瘤^[45]、神经退行性疾病^[46]、心血管疾病^[47]等)中表现得尤为突出,在这些疾病中,铜代谢异常导致铜在体内积聚,进而引发细胞损伤和死亡。众所周知,各种铜配合物或含铜离子的织物仍在抗菌和抗病毒等领域得到广泛应用^[48]。铜离子通过调控血小板衍生生长因子(PDGF)的 ATP7A 依赖性转运、增强 VEGF 表达(经 HIF-1 α 通路)、调节基质金属蛋白酶(MMPs)活性及其与组织抑制因子(TIMPs)的动态平衡,促进血管生成和伤口愈合中的细胞增殖。另外,铜依赖酶类(如赖氨酰氧化酶)通过催化胶原交联增强组织机械强度,而铜离子的抗菌特性可抑制伤口感染^[49-52]。总之,铜的纳米材料(如含铜水凝胶)在局部缓释铜离子、兼具抗菌与促愈功能方面展现出潜力。与此同时,也存在关于高浓度铜离子细胞毒性在皮肤研究领域的报道。研究表明,铜离子对人永生角质形成细胞系(HaCaT 细胞)的影响呈浓度依赖性。当铜离子浓度 $\geq 10^{-4}$ mol/L 时,表现出明显的细胞毒性;在 $10^{-5} \sim 10^{-6}$ mol/L 范围内,铜离子可促进 HaCaT 细胞增殖;而当铜离子浓度 $\leq 10^{-7}$ mol/L 时,对细胞增殖无显著影响^[53]。然而,尚无研究报道 PIs 中可能存在铜死亡。未来研究需聚焦铜代谢动态调控网络,探讨铜离子在 PIs 中的潜在作用,以及铜离子对细胞死亡的影响,以开发靶向铜稳态的智能治疗策略。

4 小结和展望

国内外学者主要通过建立动物压疮模型来探索相关的分子机制。由于 PIs 的病因多样,现有的 PIs 造模方法无法完美复制与临床中 PIs 契合的动物模型,并且在针对不同分期的 PIs 动物模型的造模方法尚未有统一方案。选取更贴近临床的造模方法成为研究者未来努力的方向。大部分研究对于压疮创面愈合的信号通路及其交互作用尚未深入探讨,可能存在于其他调节信号通路。期望在今后的研究中不断探索 PIs 详细的调控机制,包括遗传和表观遗传调控因子。此外,在后续的研究中建议进一步开展在 PIs 患者与正常人群中不同病理状态下细胞死亡机制方面的差异。为预防和干预 PIs 的策略奠定理论基础,为指导基于生物材料的伤口修复敷料开发提供新的思路。

参考文献

[1] SUGATHAPALA R D U P, LATIMER S, BALASURIYA A, et al. Prevalence and incidence of pressure injuries among older People living in nursing homes: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2023, 148: 104605.

[2] 王艳艳,姜丽萍,张恩,等. 压疮发生的生物力学和循环代谢机制研究进展[J]. 护理学杂志, 2010, 25(8): 93-96.

[3] WORSLEY P R, CRIELAARD H, OOMENS C W J, et al. An evaluation of dermal microcirculatory occlusion under repeated mechanical loads: implication of lymphatic impairment in pressure ulcers[J]. Microcirculation, 2020, 27(7): e12645.

[4] LUSTIG A, MARGI R, ORLOV A, et al. The mechanobiology theory of the development of medical device-related pressure ulcers revealed through a cell-scale computational modeling framework[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2021, 20(3): 851-860.

[5] NWOMEH B C, LIANG H X, COHEN I K, et al. MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers[J]. J Surg Res, 1999, 81(2): 189-195.

[6] ROMANA-SOUZA B, SANTOS J S D, BANDEIRA L G, et al. Selective inhibition of COX-2 improves cutaneous wound healing of pressure ulcers in mice through reduction of iNOS expression[J]. Life Sci, 2016, 153: 82-92.

[7] PEÑA O A, MARTIN P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(8): 599-616.

[8] SONG Q, WANG X, CAO Z, et al. The Apelin/APJ System: a potential therapeutic target for sepsis[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 313-330.

[9] YAMAZAKI S, SEKIGUCHI A, UCHIYAMA A, et al. Apelin/APJ signaling suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1349.

[10] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF-kappaB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.

[11] ROMANA-SOUZA B, DOS SANTOS J S, MONTE-ALTO-COSTA A. Caffeic acid phenethyl ester promotes wound healing of mice pressure ulcers affecting NF- κ B, NOS2 and NRF2 expression[J]. Life Sci, 2018, 207: 158-165.

[12] SHI Q, HUANG F, WANG Y, et al. HER2 phosphorylation induced by TGF-beta promotes mammary morphogenesis and breast cancer progression [J]. J Cell Biol, 2024, 223(4): e202307138.

[13] 战青. 基于“痈脓长肉”理论探讨脱管散通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路促进蕴毒腐溃型压力性损伤创面愈合的机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.

[14] KHEZRI M R, HSUEH H Y, MOHAMMADIPANAH S, et al. The interplay between the PI3K/AKT pathway and circadian clock in physiologic and cancer-related pathologic conditions[J]. Cell Prolif, 2024, 57(7): e13608.

[15] BARON M C, BOCQUET A, RICHARD A, et al. Sildenafil-Induced revascularization of rat hindlimb involves arteriogenesis through PI3K/AKT and eNOS activation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5542.

[16] 韩超. 艾灸通过 PI3K/Akt 信号通路调控压疮修复的作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.

- [17] ZHANG Y X, BEACHY P A. Cellular and molecular mechanisms of Hedgehog signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(9): 668-687.
- [18] ZHOU P T, WANG L P, QU M J, et al. Di-3-N-butylphthalide promotes angiogenesis and upregulates sonic hedgehog expression after cerebral ischemia in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(6): 748-758.
- [19] 胡太平. Sonic hedgehog 促 1 型糖尿病小鼠的伤口愈合[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2007, 27(3): 192-197.
- [20] WANG J H, ZHAN H Y, WANG M M, et al. Sonic hedgehog signaling promotes angiogenesis of endothelial progenitor cells to improve pressure ulcers healing by PI3K/AKT/eNOS signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(19): 10540-10548.
- [21] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling, function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 3.
- [22] FOULQUIER S, DASKALOPOULOS E P, LLURI G, et al. WNT signaling in cardiac and vascular disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(1): 68-141.
- [23] LI Y, HUANG H T, GU C J, et al. Film-forming polymer solutions containing cholesterol myristate and berberine mediate pressure ulcer repair via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Wound Repair Regen*, 2024, 32(3): 279-291.
- [24] JIN C Y, ZHAO R L, HU W H, et al. Topical hADSCs-HA gel promotes skin regeneration and angiogenesis in pressure ulcers by paracrine activating PPAR β / δ pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 4799-4824.
- [25] JIN T T, FU Z X, ZHOU L Y, et al. GelMA loaded with platelet lysate promotes skin regeneration and angiogenesis in pressure ulcers by activating STAT3[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18345.
- [26] NIEMIEC S M, LOUISELLE A E, LIECHTY K W, et al. Role of microRNAs in pressure ulcer immune response, pathogenesis, and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 64.
- [27] LANDAU Z, WHITACRE K L, LEEWOOD C, et al. Utilization of a topical autologous blood clot for treatment of pressure ulcers[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(3): 806-812.
- [28] HU Z, XV H, FENG A, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2024, 18: 15347346241227001.
- [29] QIU W W, WANG Q, LI M N, et al. 3D hybrid scaffold with aligned nanofiber yarns embedded in injectable hydrogels for monitoring and repairing chronic wounds[J]. *Composites Part B-Engineering*, 2022, 23: 109688.
- [30] OHURA T, NAKAJO T, MORIGUCHI T, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor on pressure ulcers: case-control pairing study using a new evaluation method[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(5): 542-551.
- [31] JI Y Y, ZHANG A J, CHEN X B, et al. Sodium humate accelerates cutaneous wound healing by activating TGF- β /Smads signaling pathway in rats[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(2): 132-140.
- [32] MORIMOTO N, YOSHIMURA K, NIIMI M, et al. Novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor: clinical trial for chronic skin ulcers[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(17/18): 1931-1940.
- [33] QIAN S, LONG Y, TAN G L, et al. Programmed cell death; molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets[J]. *Med Comm(2020)*, 2024, 5(12): e70024.
- [34] TAM B T, YU A P, TAM E W, et al. Ablation of Bax and Bak protects skeletal muscle against pressure-induced injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3689.
- [35] SIN T K, PEI X M, TENG B T, et al. Oxidative stress and DNA damage signalling in skeletal muscle in pressure-induced deep tissue injury[J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(2): 295-317.
- [36] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [37] LI Y, JIANG S S, SONG L W, et al. Zwitterionic hydrogel activates autophagy to promote extracellular matrix remodeling for improved pressure ulcer healing[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 740863.
- [38] YAN J, WAN P X, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1): 21-27.
- [39] ELIAS E E, LYONS B, MURUVE D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(5): 337-350.
- [40] WANG Q, ZHU L, XING F M, et al. The comparison of the effects of local cooling and heating on apoptosis and pyroptosis of early-stage pressure ulcers in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1649-1663.
- [41] DIXON S J, OLMANN J A. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442.
- [42] ISHIKAWA M, UCHIYAMA A, KOSAKA K, et al. Exposure to volatile ferroptosis inhibitor, TEMPO, reduced cutaneous ischemia-reperfusion injury progression to pressure ulcer formation in a mouse model[J]. *J Dermatol Sci*, 2024, 115(3): 130-140.
- [43] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [44] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378.
- [45] XIE J M, YANG Y N, GAO Y B, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 46.
- [46] BAN X X, WAN H, WAN X X, et al. Copper metabolism and cuproptosis: molecular mechanisms and therapeutic perspectives in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(1): 28-50.

Escherichia coli O157:H7[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 264:116661.

[25] KUMAR A, YADAV A. Synthetic phage and its application in phage therapy[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 200:61-89.

[26] ALLERS E, MORARU C, DUHAIME M B, et al. Single-cell and population level viral infection dynamics revealed by phageFISH, a method to visualize intracellular and free viruses[J]. Environ Microbiol, 2013, 15(8):2306-2318.

[27] BARRERO C J, MORARU C, ZEUGNER L, et al. Direct-geneFISH: a simplified protocol for the simultaneous detection and quantification of genes and rRNA in microorganisms[J]. Environ Microbiol, 2017, 19(1):70-82.

[28] ZBOROWSKY S, BALACHEFF Q, THEODOROU I, et al. A nanoluciferase-encoded bacteriophage illuminates viral infection dynamics of Pseudomonas aeruginosa cells [J]. ISME Commun, 2024, 4(1):ycae105.

[29] MEILE S S E, SARBACH A, DU J M, et al. Engineered reporter phages for rapid Bioluminescence-Based detection and differentiation of viable listeria cells [J]. Appl Environ Microbiol, 2020, 86(11):e00442-20.

[30] WISUTHIPHAET N, YANG X, YOUNG G M, et al. Rapid detection of Escherichia coli in beverages using genetically engineered bacteriophage T7[J]. AMB Express, 2019, 9(1):55.

[31] CHEN A Q, WANG D H, NUGEN S R, et al. An engineered reporter phage for the fluorometric detection of escherichia coli in ground beef[J]. Microorganisms, 2021, 9(2):436.

[32] TURNBAUGH P J, GORDON J I. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics [J]. Cell, 2008, 134(5):708-713.

[33] LIU Y, MA Y J. Clinical applications of metagenomics next-generation sequencing in infectious diseases [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(6):471-484.

[34] 朱林, 王琪琪, 徐玉莲, 等. 健康人血液微生物宏基因组和噬菌体组的深度挖掘分析[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(10):1091-1100.

[35] HADDOCK N L, BARKAL L J, BOLLYKY P L. Bacteriophage populations mirror those of bacterial pathogens at sites of infection[J]. mSystems, 2023, 8(4):e0049723.

[36] HADDOCK N L, BARKAL L J, RAM-MOHAN N, et al. Phage diversity in cell-free DNA identifies bacterial pathogens in human sepsis cases[J]. Nature Microbiology, 2023, 8(8):1495-1507.

[37] DOUB J B, SHISHIDO A, SRIKUMARAN U, et al. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant klebsiella pneumoniae prosthetic shoulder infection- a case report[J]. Acta orthopaedica, 2022, 93:756-759.

[38] FANG Q Q, FENG Y, MCNALLY A, et al. Characterization of phage resistance and phages capable of intestinal decolonization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in mice[J]. Commun Biol, 2022, 5(1):48.

[39] KIM M K, CHEN Q Q, ECHTERHOF A, et al. A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):9987.

[40] DOUB J B, CHAN B, JOHNSON A J. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a chronic enterococcus faecalis prosthetic joint infection[J]. IDCases, 2023, 33:e01854.

[41] KARN S L, BHARTIYA S K, PRATAP A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of bacteriophage cocktails in chronic wound infections[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2024, 17:15347346231226342.

[42] RACENIS K, LACIS J, REZEVSKA D, et al. Successful bacteriophage-antibiotic combination therapy against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa left ventricular assist device driveline infection[J]. Viruses, 2023, 15(5):1210.

[43] LING H, LOU X Y, LUO Q H, et al. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: insight into the post-antibiotic era[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(12):4348-4364.

(收稿日期:2025-02-26 修回日期:2025-07-23)

(上接第 2667 页)

[47] WANG D, TIAN Z Y, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163:114830.

[48] TIAN X L, ZHANG Z, WANG S Y, et al. Copper-taurine (CT): a potential organic compound to facilitate infected wound healing[J]. Med Hypotheses, 2009, 73(6):1048-1050.

[49] ASHINO T, SUDHAHAR V, URAO N, et al. Unexpected role of the Copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration [J]. Circ Res, 2010, 107(6):787-799.

[50] XIE H Q, KANG Y J. Role of Copper in angiogenesis and its medicinal implications[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(10):1304-1314.

[51] PHILIPS N, HWANG H, CHAUHAN S, et al. Stimulation of cell proliferation and expression of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 genes in dermal fibroblasts by Copper[J]. Connect Tissue Res, 2010, 51(3):224-229.

[52] KOBAYASHI H, ISHII M, CHANOKI M, et al. Immunohistochemical localization of lysyl oxidase in normal human skin[J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3):325-330.

[53] 段小冬. 银、铜离子对人角质形成细胞增殖的影响及机制探索[D]. 重庆:第三军医大学, 2015.

(收稿日期:2025-03-16 修回日期:2025-08-03)