

皮肤创面愈合中血管生成素样蛋白4的作用及机制的研究进展

杨元¹, 俞程浩², 左睿², 刘喆², 傅奕³, 侯瑞兴¹

(1. 扬州大学医学院教学医院苏州瑞华骨科医院, 江苏 苏州, 215104;

2. 苏州大学苏州医学院, 江苏 苏州, 215123; 3. 苏州大学基础医学与生物科学学院, 江苏 苏州, 215123)

摘要: 皮肤作为人体的第一道防线, 常因物理性、机械性、生物性、化学性等因素而发生损伤。皮肤创面愈合是一个复杂的过程, 包括各种组织的再生、肉芽组织增生以及瘢痕组织形成, 且各个过程相互协同。血管生成素样蛋白4 (ANGPTL4) 是一种多功能细胞因子, 在人体各组织中广泛表达。在伤口愈合过程中, ANGPTL4 不仅可以影响炎症反应的进程, 而且能促进角质细胞的迁移和分化、内皮细胞的增生以及减少瘢痕相关胶原的表达。因此, ANGPTL4 在皮肤愈合的炎症期和增殖期发挥着重要的作用。本研究对 ANGPTL4 在皮肤创面愈合中的作用及机制进行综述。

关键词: 血管生成素样蛋白4; 皮肤创面愈合; 炎症反应; 再上皮化; 炎症期; 增殖期

中图分类号: R 641; R 622 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)23-134-04 DOI: 10.7619/jcmp.20222677

Research progress on role and mechanism of angiopoietin-like protein 4 in skin wound healing

YANG Yuan¹, YU Chenghao², ZUO Rui², LIU Zhe², FU Yi³, HOU Ruixing¹

(1. Suzhou Ruihua Orthopedic Hospital of Teaching Hospital of Medical College of Yangzhou

University, Suzhou, Jiangsu, 215104; 2. Suzhou Medical College of Soochow

University, Suzhou, Jiangsu, 215123; 3. School of Biology & Basic Medical

Sciences of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215123)

Abstract: The skin, as the first line of defense in the human body, is often damaged by physical, mechanical, biological, chemical and other factors. The skin wound healing is a complex process, including the regeneration of various tissues, proliferation of granulation tissues and formation of scar tissues, and all the processes show synergism with each other. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) is a multifunctional cytokine that is widely expressed in various human tissues. In the process of wound healing, ANGPTL4 not only affects the process of inflammatory response, but also promotes the migration and differentiation of keratinocytes, the proliferation of endothelial cells and the reduction of the expression of scar-related collagen. Therefore, ANGPTL4 plays an important role in the inflammatory and proliferative phases of skin healing. This paper summarizes the function and mechanism of ANGPTL4 in skin wound healing.

Key words: angiopoietin-like protein 4; skin wound healing; inflammatory response; re-epithelialization; inflammatory phase; proliferative phase

血管生成素样蛋白4 (ANGPTL4) 是一种多功能细胞因子, 在人体各组织中广泛表达, 在伤口愈合的过程中, ANGPTL4 不仅可以影响炎症反应的进程, 而且能促进角质细胞的迁移和分化、内

皮细胞的增生以及减少瘢痕相关胶原的表达, 从而在皮肤愈合的炎症期和增殖期发挥着重要的作用。本研究对 ANGPTL4 在皮肤创面愈合中的作用及机制综述如下。

收稿日期: 2022-08-29

基金项目: 江苏省研究生科研创新计划项目 (KYCX21_3290);

江苏省苏州市医疗卫生科技创新-应用基础研究项目 (SKJY2021022)

通信作者: 侯瑞兴, E-mail: hrx2020@suda.edu.cn

1 ANGPTL4

1.1 ANGPTL4 的结构

ANGPTL4 是一种分泌性糖蛋白,于 2000 年由研究学者在筛选 PPAP α 1 的新靶标时被发现,属于血管生成素样蛋白家族的成员^[1]。ANGPTLs 家族的 8 个成员中,有 7 个在人和小鼠中表达,ANGPTL5 仅在人体中表达^[2]。人 *ANGPTL4* 基因位于染色体 19p13.3 上,由 7 个外显子和 6 个内含子组成。ANGPTL4 的 cDNA 全长 1 943 bp,编码 406 个氨基酸,相对分子质量为 50 kDa^[3]。ANGPTL4 与家族中的 ANGPTL3、ANGPTL8 具有高度同源性,其结构类似于血管生成素^[4]。全长 ANGPTL4 蛋白在 161 ~ 164 位氨基酸处可被蛋白转化酶酶解,得到 1 个 N 端卷曲螺旋四级结构域 (CCD) 和 1 个 C 端纤维蛋白原结构域 (FLD)^[5]。这 2 个结构域已被证实具有不同的生物学功能,N-端结构域负责抑制脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的作用,可将 LPL 的活性形式转化为非活性形式; C 末端参与血管生成、伤口愈合等功能^[6]。在人体中,ANGPTL4 在许多组织中广泛表达,包括心脏、肝脏、骨骼肌、脂肪和皮肤组织等^[7-8]。

1.2 ANGPTL4 的功能

近年来研究^[9-10]表明,ANGPTL4 在脂质代谢、肿瘤发生发展以及炎症等方面都发挥了重要的调控作用。脂质水平被认为是冠状动脉疾病的主要危险因素,作为一种脂质诱导因子,ANGPTL4 可以通过抑制 LPL 的活性而导致甘油三酯蓄积,继而引发动脉粥样硬化。较多研究^[11-12]发现,ANGPTL4 的表达水平在多种肿瘤中上调,例如肾癌、舌鳞状细胞癌、胃癌等,并且与肿瘤的不良愈后相关。缺氧是肿瘤发生发展的重要因素,在缺氧状态下,低氧诱导因子-1 (HIF-1) 可介导 ANGPTL4 表达增加,并且与缺氧时间呈正相关,而高表达的 ANGPTL4 还能增强肿瘤的恶性表型,例如血管生成、侵袭、转移以及耐药性等。

ANGPTL4 的异常表达与炎症性疾病的发生及发展也相关。在急性肺损伤中,由中性粒细胞过度激活导致的氧化应激是其发病的关键因素。在急性肺损伤小鼠的肺组织内,ANGPTL4 表达上调,转染 ANGPTL4 siRNA 后,小鼠肺组织中的中性粒细胞浸润减轻,肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 含量减少,表明 ANGPTL4 的下调对急性肺损伤具有保护作用^[13]。ZHANG

X Y 等^[14]报道,炎症性肠病 (IBD) 患者血浆中的 ANGPTL4 浓度高于健康对照组,对其机制进行研究发现,在 *ANGPTL4* 基因敲除的 IBD 模型小鼠的肠道中,CD8⁺T 细胞和巨噬细胞浸润增加;加入重组 ANGPTL4 则可以减少 CD8⁺T 细胞和巨噬细胞的聚集,从而减轻炎症;该研究证实了在 IBD 模型小鼠中,ANGPTL4 可通过下调 CD8⁺T 细胞的活性起补偿性保护作用,可为 IBD 的临床治疗提供新的思路。

2 ANGPTL4 与创面愈合的关系

皮肤创面愈合通过不同的重叠阶段进行:止血、炎症、增殖和重塑。止血在组织损伤后立即发生,并通过募集多种免疫细胞引起炎症^[15],进而破坏细菌、清除坏死组织^[16];增殖期协调表皮再上皮化和真皮修复^[17-18];创面愈合的重塑阶段则是去除不再需要的细胞,并诱导细胞外基质重塑^[19-20]。ANGPTL4 主要参与皮肤创面愈合的炎症期和增殖期。

2.1 ANGPTL4 在创面愈合炎症期的作用

炎症期需要多种免疫细胞 (例如中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等) 的共同参与。中性粒细胞是血液中最丰富的白细胞,其引导宿主对感染或组织损伤的第一波防御。中性粒细胞是强大的效应细胞,通过吞噬作用、脱颗粒、活性氧簇 (ROS) 和中性粒细胞胞外陷阱来抵御感染性威胁,快速清除病原体和组织碎片,以利于后续的组织修复^[21]。随后,凋亡的中性粒细胞可被巨噬细胞吞噬,这也预示着创面愈合开始从炎症期转变至增殖期^[22]。巨噬细胞在炎症中的作用较为复杂,不同的微环境可诱导巨噬细胞发生形态和功能的改变。M1 巨噬细胞可以分泌多种促炎性因子,例如 TNF- α 、IL-6 等,具有较强的抗微生物和抗肿瘤活性,但会损害组织再生和伤口愈合; M2 巨噬细胞合成并分泌抗炎性因子,例如 IL-10、TGF- β 等,具有抗炎的作用^[23];此外,巨噬细胞还可以介导成纤维细胞的增殖、血管再生和胶原生成等^[24-25]。

ANGPTL4 可调控中性粒细胞和巨噬细胞的功能。Wei 等^[26]发现, *ANGPTL4* 基因敲除小鼠伤口炎症时间延长,其原因是 ANGPTL4 的缺乏导致了伤口微环境中单核细胞来源的巨噬细胞减少,滞留在伤口处的中性粒细胞只有少量被巨噬细胞吞噬,从而使中性粒细胞的存在时间延长,表

明ANGPTL4可通过加速巨噬细胞对中性粒细胞的吞噬作用,促进皮肤愈合过程从炎症期转变为增殖期,从而加快皮肤创面的愈合进程。此外,在人和小鼠结肠癌细胞中加入重组 ANGPTL4 蛋白后发现, ANGPTL4 可促进 M2 型巨噬细胞的诱导分化,促进肿瘤细胞的生长和转移^[27]。JUNG K H 等^[28]研究发现, ANGPTL4 在胰腺炎患者的血清和胰腺组织中的表达增加,高表达的 ANGPTL4 可促进 M1 型巨噬细胞活化和浸润,并通过激活 PI3K/AKT 信号通路增加补体组分 5a (C5a) 的水平,而 C5a 受体的激活又可引起高细胞因子血症,进一步加速腺泡细胞的损伤并加剧胰腺炎。上述研究表明,在不同的组织和细胞中, ANGPTL4 调节巨噬细胞的机制不尽相同,既可以激活 M1 型巨噬细胞发挥促炎的作用,也可以活化 M2 型巨噬细胞起到抗炎的作用。

2.2 ANGPTL4 在创面愈合增殖期的作用

在创面愈合过程中,增殖期主要包括再上皮化和真皮的修复。参与再上皮化的细胞主要是角质形成细胞。角质形成细胞是伤口完成再上皮化中最为关键的细胞,任何影响角质形成细胞迁移、增殖和分化的因素均能对伤口最后的愈合造成影响^[29]。研究^[30]发现,在野生型小鼠皮肤伤口造模后, ANGPTL4 的表达迅速升高,第 3 天到达高峰;随着伤口的愈合, ANGPTL4 的表达逐渐减弱,直至恢复到初始水平,伤口约在第 7 天完全愈合; ANGPTL4 基因敲除的小鼠在第 10 天完成伤口的再上皮化,再上皮化过程中的表皮组织厚度和新生上皮的长度、面积均明显低于野生型小鼠,并且表皮组织 Ki67 阳性细胞数也明显降低,其机制与 ANGPTL4 调控整合素信号有关。整合素是一种细胞膜蛋白,由其介导的细胞外基质黏附在皮肤创伤愈合中起着重要而复杂的作用;整合素在愈合的每个阶段调节多种细胞并能激活众多信号途径,包括调控细胞周期、细胞迁移、细胞凋亡等,而且能在创伤愈合中与生长因子协同产生作用^[31]。GOH Y Y 等^[30]发现 ANGPTL4 可以与整合素 β_1 和 β_5 相互作用,通过调节整合素-FAK-Src-PAK1 信号通路的活性,促进角质形成细胞的迁移,进而促进皮肤伤口愈合。PAL M 等^[32]研究证实 ANGPTL4 可激活 JunB 和 c-jun,并分别与蛋白激酶 C 和转谷氨酰胺酶 1 基因的启动子区域结合,促进角质形成细胞的分化。上述证据表明, ANGPTL4 可以通过促进角质形成细胞的迁移和

分化,促进伤口的再上皮化。

创面愈合增殖期真皮的修复包括肉芽组织的出现、瘢痕的形成等,参与修复的主要细胞是成纤维细胞。在细胞因子等因素的调控下,成纤维细胞发生增殖、迁移并合成分泌胶原蛋白、细胞外基质以及胶原酶等,参与肉芽组织的形成、伤口的收缩、瘢痕的形成及组织重建的过程^[33]。JAMIL S 等^[34]观察到在 ANGPTL4 基因敲除的小鼠中,肌腱的愈合速度减缓,随后在分离的小鼠肌腱成纤维细胞中,通过 MTS 和细胞划痕实验证实了 ANGPTL4 可以促进肌腱成纤维细胞的增殖和迁移。癌相关成纤维细胞是近些年肿瘤研究的热点,在癌细胞分泌的生长因子或细胞因子的刺激下,正常的成纤维细胞可以分化为癌相关成纤维细胞,后者转而促进癌细胞的增殖和转移。ANGPTL4 可以诱导肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞的活化,并通过 ERK 信号通路促进结肠癌 (CRC) 细胞发生上皮间质转化,进而促进结肠癌细胞的侵袭和转移^[35]。

在皮肤创伤中,成纤维细胞生成的胶原蛋白可帮助重建皮肤屏障,但由此产生的瘢痕却影响了功能和美观。TEO Z 等^[36]发现 ANGPTL4 可与钙黏蛋白-11 结合,释放膜结合的 β -连环蛋白,后者转位到细胞核,并在转录水平上调 ID3 的表达,从而抑制成纤维细胞生成瘢痕相关胶原蛋白 1 α 2 和 3 α 1,减少了瘢痕的形成,为瘢痕的预防性治疗提供新思路。

新生血管的形成也是伤口愈合增殖过程中重要的阶段之一。在表皮细胞、巨噬细胞和血管内皮生长因子信号等的作用下,血管前缘或尖端的内皮细胞可分支或萌发形成新的血管。在血管生成过程中,内皮细胞允许免疫细胞及其他循环细胞通过并渗入伤口,而 ANGPTL4 有显著的促肿瘤血管增殖和增加血管渗透性的作用。有研究^[37]发现,相比野生小鼠移植瘤模型,血管内皮细胞标记物 CD31 在 ANGPTL4 基因敲除的小鼠体内肿瘤中持续低表达,提示 ANGPTL4 可促进肿瘤血管生成。WU Y X 等^[38]报道, ANGPTL4 在卵巢癌细胞中过表达,而敲减 ANGPTL4 则对肿瘤血管的生成、肿瘤细胞的生长和体内转移表现出显著的抑制作用。在伤口愈合方面, CHONG H C 等^[39]发现糖尿病小鼠的皮肤伤口处 ANGPTL4 表达减少,伤口愈合延迟;局部应用重组 ANGPTL4 蛋白可使伤口愈合的速度加快。进

一步研究发现,外源性 ANGPTL4 可增加糖尿病小鼠皮肤伤口中 CD31 的表达和 CD31⁺ 内皮细胞的数量,此机制是通过 ANGPTL4 刺激 STAT3 介导的 iNOS 表达,进而促进血管生成来实现的。因此,ANGPTL4 在创面愈合的增殖期发挥重要作用。

3 展 望

在皮肤组织中,有一类表皮干细胞具有自我更新和强大的增殖分化潜能,是皮肤发生和稳态维持的关键细胞,尤其是皮肤创伤愈合中的再上皮化过程,由表皮干细胞启动和负责^[38]。本课题组前期研究已发现 ANGPTL4 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,皮肤伤口愈合延迟,组织学实验结果显示皮肤表皮层厚度变薄,再上皮化受损,表皮干细胞数量减少,相关的机制正在进一步研究中。探讨 ANGPTL4 对表皮干细胞的作用及机制,不仅能完善 ANGPTL4 的功能,还能加深对皮肤组织稳态维持机制的理解,为临床治疗皮肤创面提供有价值的策略。

参考文献

[1] VAN EENIGE R, IN HET PANHUIS W, SCHÖNKE M, *et al.* Angiopoietin-like 4 governs diurnal lipoprotein lipase activity in brown adipose tissue[J]. *Mol Metab*, 2022, 60: 101497.

[2] KERSTEN S. Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100150.

[3] ARYAL B, PRICE N L, SUAREZ Y, *et al.* ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(8): 723-734.

[4] ZHANG R, ZHANG K Z. An updated ANGPTL3-4-8 model as a mechanism of triglyceride partitioning between fat and oxidative tissues[J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 85: 101140.

[5] FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUÁREZ Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(3): 206-213.

[6] GUO L, LI S Y, JI F Y, *et al.* Role of Angptl4 in vascular permeability and inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 13-22.

[7] ZHU P C, GOH Y Y, CHIN H F, *et al.* Angiopoietin-like 4: a decade of research[J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(3): 211-219.

[8] YELLOWLEY C E, TOUPADAKIS C A, VAPNIARSKY N, *et al.* Circulating progenitor cells and the expression of Cxcl12, Cxcr4 and angiopoietin-like 4 during wound healing in the murine ear[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222462.

[9] LI W, WANG Y Y, HUANG R T, *et al.* Association of lipid metabolism-related gene promoter methylation with risk of coronary artery disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9373-9378.

[10] YANG J M, LI X, XU D Y. Research progress on the involvement of ANGPTL4 and loss-of-function variants in lipid

metabolism and coronary heart disease: is the "prime time" of ANGPTL4-targeted therapy for coronary heart disease approaching[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(3): 467-477.

[11] BABA K, KITAJIMA Y, MIYAKE S, *et al.* Hypoxia-induced ANGPTL4 sustains tumour growth and anoikis resistance through different mechanisms in scirrhous gastric cancer cell lines[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11127.

[12] TAN M J, TEO Z, SNG M K, *et al.* Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(6): 677-688.

[13] GUO L, LI S Y, ZHAO Y F, *et al.* Silencing angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulating SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2390-2402.

[14] ZHANG X Y, TU J, DING S Z, *et al.* Increased angiopoietin-like 4 expression ameliorates inflammatory bowel diseases via suppressing CD8⁺ T cell activities[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 612: 37-43.

[15] DEKONINCK S, BLANPAIN C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 18-24.

[16] BEYER S, KOCH M, LEE Y H, *et al.* An in vitro model of angiogenesis during wound healing provides insights into the complex role of cells and factors in the inflammatory and proliferation phase[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2913.

[17] KANT V, SHARMA M, JANGIR B L, *et al.* Acceleration of wound healing by quercetin in diabetic rats requires mitigation of oxidative stress and stimulation of the proliferative phase[J]. *Biotech Histochem*, 2022, 97(6): 461-472.

[18] JOOST S, JACOB T, SUN X Y, *et al.* Single-cell transcriptomics of traced epidermal and hair follicle stem cells reveals rapid adaptations during wound healing[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(3): 585-597, e7.

[19] SAHELI M, BAYAT M, GANJI R, *et al.* Human mesenchymal stem cells-conditioned medium improves diabetic wound healing mainly through modulating fibroblast behaviors[J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(5): 325-336.

[20] OH E J, GANGADARAN P, RAJENDRAN R L, *et al.* Extracellular vesicles derived from fibroblasts promote wound healing by optimizing fibroblast and endothelial cellular functions[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(3): 266-279.

[21] 王健, 陆芸, 杨小锋. 中性粒细胞在组织修复中作用及机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2022(3): 268-273.

[22] WIDGEROW A D. Cellular resolution of inflammation: cataplasia[J]. *and*, 2012, 20(1): 2-7.

[23] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.

[24] TAKEUCHI T, ITO M, YAMAGUCHI S, *et al.* Hydrocolloid dressing improves wound healing by increasing M2 macrophage polarization in mice with diabetes[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2020, 82(3): 487-498.

[25] XIAO H, WU Y P, YANG C C, *et al.* Knockout of E2F1 enhances the polarization of M2 phenotype macrophages to accelerate the wound healing process[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(9): 692-698.

- 殖技术助孕患者心理状态的影响[J]. 护理学杂志, 2017, 32(22): 79-82.
- [20] FEINBERG E C. Ovarian hyperstimulation: past, present, and future[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(6): 1330.
- [21] DU D F, LI M F, LI X L. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical retrospective study on 565 inpatients[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(4): 313-317.
- [22] TIMMONS D, *et al.* Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(8): 1577-1584.
- [23] NAREDI N, SINGH S K, LELE P, *et al.* Severe ovarian hyperstimulation syndrome: can we eliminate it through a multi-pronged approach[J]. *Med J Armed Forces India*, 2018, 74(1): 44-50.
- [24] 方颖, 付曼, 王筠, 等. 辅助生殖术后患者随访的信息化管理[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 77-78.
- [25] 孙超峰, 李晓琴. OHSS 门诊患者随访护理监测单的设计及在辅助生殖专科护理门诊中的应用[J]. 江苏卫生事业管理, 2019, 30(8): 995-998.
- [26] 邓媛. 综合护理干预在重度卵巢过度刺激综合征病人中的应用[J]. 全科护理, 2018, 16(2): 198-199.
- [27] 冯小芳, 毛佩珍. 早产卵巢过度刺激综合征一例的护理体会[J]. 解放军护理杂志, 2019, 36(1): 64-65, 76.
- [28] 王怡, 孙岷. 综合护理在卵巢过度刺激综合征患者护理中的应用分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(S1): 1091-1092.
- [29] CHANG S N, MU P F. Infertile couples' experience of family stress while women are hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome during infertility treatment[J]. *J Clin Nurs*, 2008, 17(4): 531-538.
- [30] DENNIS C L. Peer support within a health care context: a concept analysis[J]. *Int J Nurs Stud*, 2003, 40(3): 321-332.
- [31] 陈晓磊. 同伴支持对腹膜透析患者生存质量的影响研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [32] 万芳芳, 杨静, 李静, 等. 微信公众平台及 QQ 群在卵巢过度刺激患者护理中的应用研究[J]. 河北医药, 2017, 39(19): 3032-3034.
- [33] ISUPOVA O G. Support through patient Internet - communities: lived experience of Russian in vitro fertilization patients[J]. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 2011, 6(3): 1-13.
- [34] 张建红, 高红娟. 思维导图式教育对卵巢过度刺激综合征病人自我管理能力及健康行为的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(15): 2450-2452.
- [35] 高圆圆, 蔡佩芬, 梁峰, 等. 同伴支持教育联合全科团队管理模式对社区 2 型糖尿病患者知行行为的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(1): 83-87.
- [36] ASCHBRENNER K A, NASLUND J A, GORIN A A, *et al.* Peer support and mobile health technology targeting obesity - related cardiovascular risk in young adults with serious mental illness: protocol for a randomized controlled trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 74: 97-106.

(本文编辑: 吕振宇)

(上接第 137 面)

- [26] WEE W K J, LOW Z S, OOI C K, *et al.* Single-cell analysis of skin immune cells reveals an Angptl4-Ifi202b axis that regulates monocyte differentiation during wound healing[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 180.
- [27] ZHOU S Y, TU J, DING S Z, *et al.* High expression of angiopoietin-like protein 4 in advanced colorectal cancer and its association with regulatory T cells and M2 macrophages[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1269-1278.
- [28] JUNG K H, SON M K, YAN H H, *et al.* ANGPTL4 exacerbates pancreatitis by augmenting acinar cell injury through up-regulation of C5a[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(8): e11222.
- [29] BARTOLO I, REIS R L, MARQUES A P, *et al.* Keratinocyte growth factor-based strategies for wound re-epithelialization[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2022, 28(3): 665-676.
- [30] GOH Y Y, PAL M, CHONG H C, *et al.* Angiopoietin-like 4 interacts with integrins beta1 and beta5 to modulate keratinocyte migration[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2791-2803.
- [31] CASWELL P T, NORMAN J C. Integrin trafficking and the control of cell migration[J]. *Traffic*, 2006, 7(1): 14-21.
- [32] PAL M, TAN M J, HUANG R L, *et al.* Angiopoietin-like 4 regulates epidermal differentiation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25377.
- [33] BAINBRIDGE P. Wound healing and the role of fibroblasts[J]. *J Wound Care*, 2013, 22(8): 407-408, 410-412.
- [34] JAMIL S, MOUSAVIZADEH R, ROSHAN-MONIRI M, *et al.* Angiopoietin-like 4 enhances the proliferation and migration of tendon fibroblasts[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(9): 1769-1777.
- [35] ZHANG K N, ZHAI Z W, YU S S, *et al.* DNA methylation mediated down-regulation of ANGPTL4 promotes colorectal cancer metastasis by activating the ERK pathway[J]. *J Cancer*, 2021, 12(18): 5473-5485.
- [36] TEO Z, CHAN J S K, CHONG H C, *et al.* Angiopoietin-like 4 induces a β -catenin-mediated upregulation of ID3 in fibroblasts to reduce scar collagen expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6303.
- [37] HUANG R L, TEO Z, CHONG H C, *et al.* ANGPTL4 modulates vascular junction integrity by integrin signaling and disruption of intercellular VE-cadherin and claudin-5 clusters[J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3990-4002.
- [38] WU Y X, GAO J H, LIU X J. Deregulation of angiopoietin-like 4 slows ovarian cancer progression through vascular endothelial growth factor receptor 2 phosphorylation[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 171.
- [39] CHONG H C, CHAN J S, GOH C Q, *et al.* Angiopoietin-like 4 stimulates STAT3-mediated iNOS expression and enhances angiogenesis to accelerate wound healing in diabetic mice[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(9): 1593-1604.

(本文编辑: 梁琬)