

两栖动物皮肤活性肽促进皮肤创伤修复的研究进展

傅 阳, 唐 璟

(昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 云南 昆明 650500)

[摘要] 皮肤最基本的功能是作为一个保护性屏障抵抗外界环境损伤维持机体内环境平衡稳定, 创伤或疾病导致的大面积皮肤完整性缺损可能引起严重的残疾甚至是死亡。miRNA 生物发生的中断对整体免疫系统有重大影响, 在创伤修复中的调控作用越来越被重视。而创伤区域局部的炎症反应由促炎因子启动信号调控, 其中 TLR 作为主要的炎症信号通路在创伤愈合中发挥着重要作用。这些调控信号相互影响又相互调节, 以交互式网络调控方式来协调作用, 任一环节的不平衡可能会导致伤口愈合转变为慢性炎症反应, 破坏愈合的级联阶段, 使得创面不愈合或形成非愈合性溃疡。长期自然选择过程中, 两栖类逐渐进化出独特有效的皮肤防御修复系统。两栖动物皮肤分泌物中富含抗菌肽、抗氧化肽、促皮肤修复肽等多种药用活性肽, 研究证实可促进皮肤创伤修复以及在一定程度上可以抵御病原微生物类感染的皮肤损伤。现系统阐述当前针对急性慢性皮肤创伤模型的构建方法以及相关两栖类抗菌肽在伤口愈合治疗中的应用。

[关键词] 皮肤; 创伤愈合; 抗菌肽; miRNA; 信号通路

[中图分类号] R34**[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0042-06

Amphibian Skin Active Peptide Facilitating Skin Wound Healing: A Review

FU Yang, TANG Jing

(Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] The fundamental function of the skin is to act as a protective barrier against environmental damage to maintain homeostasis in the body. Large areas of skin integrity defects caused by injury or disease may lead to serious disability and even death. The disruption of miRNA biogenesis has a significant impact on the overall immune system, and its regulatory role in wound healing has attracted more and more researchers. The local inflammatory response in the wound area is regulated by the inflammatory factor initiation signal, in which TLR plays an important role as the main inflammatory signaling path. These regulatory signals influence and regulate each other, and coordinate their actions in an interactive network regulation mode. Interruption of any link may cause the wound healing process turning into chronic inflammatory reaction, destroying the cascade stages of healing, and ultimately lead to non-healing wounds or non-healing ulcers. During the long-term natural selection process, amphibians have evolved unique and effective skin defense repair systems. Amphibian skin secretions are rich in antibacterial peptides, antioxidant peptides, skin repair peptides and other medicinal active peptides. Many studies proved these amphibian peptides are effective in promoting skin wound healing and resisting pathogenic microbial infections of skin damage. In this review, we systematically described the current modeling methods for

[收稿日期] 2020-11-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (31660244)

[作者简介] 傅阳(1996~), 女, 河南新乡人, 在读硕士研究生, 主要从事两栖动物小分子多肽结构和功能的研究工作。

[通信作者] 唐璟, E-mail: gracett916@163.com

acute and chronic skin injury and the application of associated amphibian antimicrobial peptides in wound healing therapy.

[Key words] Skin; Wound healing; Antimicrobial peptides; miRNA; Signaling path

皮肤由三层不同的组织结构组成, 包括表皮, 真皮和皮下组织。表皮完整的屏障作用可强力抵抗病原微生物进入体内, 也在维持体内水电解质平衡中发挥着重要功能^[1]。由基础层, 棘皮层, 颗粒层, 透明质和角质层形成皮肤的表皮层^[2]。真皮层是皮下组织和表皮之间的一层, 主要由胶原蛋白, 血管 (小动脉, 小静脉, 毛细血管), 汗腺, 根, 神经细胞, 淋巴管和间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 组成^[2-3]。真皮的主要功能是为皮肤提供结构韧性。皮下或皮下脂肪由脂肪细胞, 巨噬细胞, 脉管系统, 神经成纤维细胞, 其功能是支持和锚定皮肤和表皮层^[3-4]。完整的皮肤几乎是其所有功能所必需的, 尤其是在防止外界病原微生物入侵继发的严重感染中。伤口愈合分为三个相互重叠且又受精密调控的阶段: 炎症反应期, 细胞增殖期和组织重塑期。

两栖动物皮肤黏液腺可以使其皮肤变得黏滑, 减少在活动中外界对皮肤的损伤。然而, 在两栖动物的日常活动中, 皮肤损伤仍然是不可避免的, 损伤可能来自外界的机械损伤, 也可能来自微生物感染, 因此, 伤口修复就是两栖类动物皮肤生理的一个非常重要的部分^[5-6]。在两栖动物的皮肤分泌物当中, 抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP) 是所有多肽中数量和种类最多的, 到目前为止, 已经超过 1 900 种两栖动物皮肤抗菌肽被发现, 他们来自 28 个属的 178 个两栖动物物种^[7]。对蛙皮肤分泌物的研究发现可以直接促进创伤修复的多肽主要为: Bv8 肽、铃蟾肽、EGF 释放肽、VEGF 释放肽以及三叶因子类多肽, 其中虎纹蛙背部的皮肤可以直接加速大鼠伤口的修复; 这些抗菌肽的一些成员可能成为重要的药物前体, 并有望开发成为抗生素的替代物。

1 急性创伤和慢性创伤及相关动物模型

伤口愈合是确保皮肤完整性和功能恢复重建的过程。损伤发生后即刻启动的第一阶段是炎症反应, 其特征是由细胞介导的反应激酶, 趋化因子和生长因子^[8]。炎症反应期又可分为炎症早期 (受伤后 1 ~ 2 d) 和炎症晚期 (2 ~ 3 d)。早期阶段, 补体被激活并导致粒细胞中性粒细胞的浸润,

而血液单核细胞迁移至创伤局部区域分化成组织巨噬细胞是后期阶段的典型特征^[9]。第二个阶段是细胞增殖期, 特征性表现是缺损表皮的重构及肉芽组织形成。在炎症期活化的巨噬细胞分泌的各种生长因子调节下, 先驱的成纤维细胞从伤口边缘向创区中心迁移, 随后增殖, 并产生蛋白聚糖, 糖胺聚糖和胶原蛋白等细胞外基质。此外, 邻近毛细血管内皮细胞迁移并增殖, 以出芽或非出芽方式形成新生毛细血管。活跃增殖的成纤维细胞、细胞外基质和新生毛细血管共同形成肉芽组织这一重要结构, 填补真皮层缺损。成纤维细胞迁移和分泌细胞外基质、新生血管形成等过程被碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、巨噬细胞产生的转化生长因子 (TGF- β) 和血小板衍生的血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等激活和调控^[8-9]。在此阶段, 在转化生长因子 (TGF- β)、表皮生长因子 (platelet-derived growth factor, EGF) 等的调控下, 角质形成细胞也完成迁移和增殖以实现缺损表皮的重建。在增殖后期会出现创口显著收缩的现象, 主要是在 TGF- β 调控下, 成纤维细胞内 TGF- β 下游的经典 Smads 信号通路被激活, 导致成纤维细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 而呈现出强烈收缩的表型。创伤修复的最后阶段是伤口的重塑, 因创伤修复而激活的所有过程逐渐平息, 新生毛细血管退化, 相关的细胞凋亡, 肉芽组织到疤痕组织的转化是通过细胞外基质的重塑完成的。

通常有两大类伤口: 慢性伤口和急性伤口。急性伤口可以是表皮和表皮真皮的浅表伤口, 也可以是皮下层受损的全层。急性伤口的例子有手术切口, 热伤口, 擦伤和撕裂伤, 主要并发症是感染。急性伤口愈合受细胞因子和向伤口近端释放的生长因子的调控^[10]。与伤口愈合相关的炎症阶段涉及嗜中性粒细胞, 巨噬细胞和淋巴细胞向伤口的迁移, 产生持续约 2 周左右的炎症症状。伤口愈合涉及多个阶段, 在任何时候该过程都可能停止, 从而导致潜在的功能障碍。如果炎症持续数月或数年, 则伤口会被归类为慢性伤口, 并可能伴有多种病理改变, 包括蛋白酶活性和感染的增加^[11]。增生阶段在炎症阶段之后, 其特征在于新的组织形成, 肉芽形成和上皮组织形成 (重新上皮形成) 并恢复

血管网络。角质形成细胞涉及修复表皮屏障,而成纤维细胞和内皮细胞负责血管生成和 ECM 产生。重塑阶段涉及新形成的基质的重组和收缩,可以持续数年^[2,10-11]。

急性伤口倾向于在 3 周内愈合,而慢性伤口自受伤之日起至少持续 3 个月^[10]。破坏皮肤上的所有层(包括表皮,真皮和下面的皮下脂肪组织)可能会导致慢性伤口。慢性伤口通常是由其他疾病过程引起的并发症,例如糖尿病引起的足部溃疡,脊髓损伤引起的压力性溃疡,甚至是像皮克氏病这样的神经退行性过程的结果^[12]。与慢性伤口愈合有关的许多问题都集中在各种疾病过程对生化信号传导,ECM 沉积和细胞迁移的机制所产生的有害影响上。例如,据信糖尿病患者的高血糖症通过增加肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素(IL-1 β)的水平来上调基质金属蛋白酶,从而抑制 ECM 的形成^[6,10-12]。除 ECM 功能障碍外,还观察到糖尿病足溃疡(platelet-derived growth factor, DFU)损害了角质形成细胞迁移和白细胞功能,从而导致感染。此外,糖尿病性溃疡中无机磷酸盐水平的降低也导致三磷酸腺苷(ATP)的水平降低,从而导致免疫反应受到重大挫折^[10,12]。

大量研究表明两栖蛙类皮肤分泌物分离多肽在急性创伤中表现出较好的活性,一般的急性创伤在小鼠实验模型中多采用全皮层创伤模型的构建方法^[13],即在小鼠背部进行机械造孔来模拟创伤;已有的研究表明挖皮肤分泌多肽能够有效的抵抗皮肤细菌的感染以及促进糖尿病创伤的修复,为成为治疗慢性皮肤病潜在药物奠定一定基础;对于慢性创伤,则多选取烧伤、细菌感染或者糖尿病模型等的构建来进行动物实验验证。

2 与创伤修复相关的某些重要信号通路及调控分子

急性损伤后,常驻和非常驻细胞群的协同作用会引起伤口愈合反应,从而引起炎症,细胞外基质产生和增殖的暂时性增加,最终恢复正常的器官结构。然而,慢性损伤引起了永久的伤口愈合反应,促进了纤维化,器官衰竭和癌症的发展。最近的研究表明,两栖类皮肤分泌抗菌肽促进皮肤创伤愈合的作用机制可能是通过 Toll 样受体(TLR)炎症信号来调节的^[5-6,14]。

TLR 受体伤口愈合中炎症信号的重要调节剂,参与了损伤后上皮增殖和血管生成的调控。TLR4-MyD88 信号轴参与血管生成的调节,以恢复

流向受伤组织部位的血流,这是成功进行修复反应的前提^[15]。在皮肤伤口中,没有 MyD88 导致伤口愈合缓慢,血管生成减少和 VEGF 水平降低。然而,在 MyD88 缺陷型小鼠中,VEGF 产生的减少导致皮肤伤口愈合的变化并没有显著降低,这可能是其他与 VEGF 不相关的机制导致的,例如成纤维细胞活化减少或再上皮化减少。单独的 TLR4 激活不足以诱导 VEGF,因此,TLR4 促进血管生成似乎仅限于特定的病理生理情况。TLR4 介导的 VEGF 产生增加主要是由 HIF1 α 的转录上调介导的,HIF1 α 与 VEGF 启动子中已知的缺氧反应元件结合^[15-16]。一项将 TLR 的下游介质(如 TBK1, TRIF 和 IRF3)与低氧诱导的 VEGF,FGF1 和 FGF2 表达及血管生成联系起来的研究进一步支持了通过 TLR 途径对血管生成的潜在调控^[6,12,15]。

NF- κ B 是关键的促炎和抗凋亡转录因子,并由成纤维细胞群体中的 TLRs 激活,在伤口愈合过程中,经典的 NF- κ B 途径作为先天免疫反应被激活,许多细胞因子,趋化因子,粘附分子,产生继发性炎症介质的酶,主要的组织相容性复合物 II 类抗原和凋亡抑制剂被激活^[17]。所有这些因子(IL-1 β , IL-6, IL-8, 血管细胞粘附分子-1, 细胞间粘附分子-1, 诱导型 NO 合酶和环加氧酶-2)在针对病原体的早期保护反应中都是必不可少的。这就是为什么在感染或损伤期间几乎所有细胞都会发生 NF- κ B 活化的原因,特别是在巨噬细胞和上皮细胞中。对于吞噬细胞和炎性细胞向组织的迁移,此因子就变得必要。尽管 TLR 参与组织损伤和伤口愈合过程的调节,并在理解 TLR 具有识别内源性介质的能力可能是它们调节器官急性损伤后无菌炎症的能力的关键认识取得了一定的进展,但仍有许多问题需要回答:比如内源性 TLR 配体对无菌炎症,损伤和纤维形成的贡献有待进一步确立。这些配体的作用的当前证据充其量只是在环境上^[15,17]。可能需要遗传学方法(例如条件敲除和敲入)来识别关键角色并定义其细胞靶标。

miRNA 作为治疗靶标已变得很重要,因为它们靶向一组功能相似的基因,并且与操纵单个基因的常规做法相反,可以被操纵以靶向整个途径。最近发现,miRNA 在皮肤发育中起关键作用,并与各种皮肤病理学,癌症和伤口愈合有关^[18]。miR-155 是最早与 TLRs 配体,炎症细胞因子和特定抗原诱导的炎症相关的 miRNA 之一。miR-155 调节参与针对病原体的细胞免疫反应的蛋白质,这些蛋白质在慢性感染伤口中具有临床意义^[19]。miR-155 被鉴定为直接抑制含有 src 同源 2 域的肌

醇 5- 磷酸 1 (SHIP1)。此外, miR-155 通过其对 LPS 信号介体 (如 Fas 相关死亡域蛋白 (FADD), I κ B 激酶 ϵ 和与受 (TNFR 超家族) 相互作用的丝氨酸 - 苏氨酸激酶 1 (Ripk1) 的影响) 间接增强 TNF- α 的翻译^[17,19,20]。LPS 诱导的 miR-125b 的下调也有助于增强 TNF- α 的产生。已证明 miR-125b 与 TNF- α 的 3'-UTR 结合, 从而抑制该细胞因子的翻译^[18-21]。此外, 由 TNF- α 调控的基因, 即 E- 选择素和 ICAM-1, 分别是 miR-31 和 miR-17-3p 的直接靶标^[15,17,20]。涉及伤口愈合的另一种主要趋化因子是趋化因子巨噬细胞化学引诱蛋白 (MCP-1 / CCL2)。它是单核细胞 / 巨噬细胞的主要化学吸引剂。受伤后 MCP-1 的表达高度上调 (约 70 倍)。miR-124a 直接与 MCP-1 的转录后沉默有关, 但是基于 miRNA 的治疗方法的一大缺

点在于, 单个 miRNA 可以沉默许多不同的蛋白质, 因此治疗的特异性成为问题。

3 具有创伤修复活性的两栖类皮肤源性肽

两栖动物, 特别是有尾目两栖动物具有非同寻常的创伤修复能力, 甚至具有四肢再生的能力。研究表明, 两栖动物皮肤颗粒腺分泌的抗菌肽在一定程度上可以有效的促进皮肤创伤愈合, 笔者称之为促皮肤修复肽。表 1 列举了部分具有促进伤口愈合的两栖动物皮肤抗菌肽, 这些抗菌肽在不同创伤修复小鼠模型中表现出促进伤口快速愈合的作用; 并且在细胞实验中能表现出促进角质细胞的增殖及迁移, 诱导皮肤修复因子 (例如:

表 1 促创伤修复两栖动物皮肤分泌抗菌肽

多肽	氨基酸序列	物种	二级结构
OA	GL12 ^[22]	GLLSGINAEWPC	Odorrana andersonii
——	Cathelicidin	OA1 ^[23]	IGRDPTWSHLAASCLKCIFDDLPKTHN
Odorrana andersonii	——	OA	GL21 ^[24]
GLLSGHHYGRVVSTQSGHYGRG	Odorrana andersonii	——	OA
FF10 ^[25]	FFTTSRSGC	Odorrana andersonii	——
OM	LV20 ^[13]	LVGKLLKGAVGDVCGLLPIC	Odorrana margaretae
分子内二硫键	RL	RL10 ^[26]	RLFCKWKKDS
Rana limnocharis	——	RL	QN15 ^[27]
QNSYADLWCQFHMC	Rana limnocharis	分子内二硫键	Bv8
AJ ^[28]	AVITGACERDVQCGGGTCCA VSLWMQGLRICTPLGRQG	Amolops jingdongensis	类环肽, 分子内二硫键
Tiger17 ^[29]	WCKPKPKPRCH	Fejervarya cancrivora	分子内二硫键
Ranalexin ^[30]	CKKYVACIMAPVIKILGGLF	Rana catesbeiana	分子内二硫键
TemporinsA ^[31]	FLPLIGRVLSGIL	Rana temporaria	——
TemporinsB ^[31]	LLPIVGNLLKSL	Rana temporaria	——
CW49 ^[32]	APFRMGICTTN	Odorrana graham	——

TGF- β 、IL-8、Cox-2、VEGF 等) 的表达, 使作用细胞的迁移和增殖成为可能, 为新血管的生成和创口的愈合起到极大作用。

OA-GL12 诱导肿瘤坏死因子 (TNF) 的分泌, 并诱导小鼠巨噬细胞 (RAW264.7) 转化生长因子 (TGF- β 1) 的分泌, 这或许是 OA-GL12 促进伤口愈合加速能力的原因; 此外, OA-GL12 还表现出明显的自由基清除活性。通过免疫组化结果我们发现, Cathelicidin-OA1 促进了 TNF- α 和 TGF- β 的表达以及巨噬细胞的招募, 在体内以及体外实验中都表现出显著的促进伤口愈合的能力。

Tiger17 (一种由 11 个氨基酸残基组成的宿主防御肽) 是一条海蛙源性皮肤活性肽, 被证明能强效促进小鼠全皮层缺损伤口的愈合。其促修复机制可能是激活巨噬细胞内 MAPK 信号通路, 导致巨噬细胞表达 TGF- β 1 增多, 再经由其下游 Smads 通路活化而产生促表皮角化细胞、成纤维细胞迁移和增殖以及成纤维细胞转化为肌成纤维细胞的活性^[29]。Bv8 肽可以促进神经元生长, 促进血管内皮细胞增殖、迁移, 促进血管生成, 并对巨噬细胞具有趋化作用^[28]。铃蟾肽主要通过改变修复相关蛋白如 TGF- β 、IL-8、Cox-2、VEGF 和 TLR2 等

的表达来促进细胞迁移、增殖及血管生成^[33]。Ranalexin (*Rana catesbeiana*)^[30]可以作为治疗感染性疾病的潜在抗菌剂,对真菌,病毒以及革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌具有广谱抗菌作用^[14]。分离自 *Odorrana grahami* 的 CW49 在正常和糖尿病小鼠的伤口中均具有很强的促血管生成能力。Cathelicidin-OA1 通过增强对伤口位点巨噬细胞的招募,加速上皮组织的形成,诱导 HaCaT 细胞增殖和 HSF 细胞迁移^[26]。对基本机制的探索表明,RL-QN15 激活了 MAPK 和 Smad 信号通路,并选择性地调节了巨噬细胞的分泌;这导致皮肤细胞的增殖和迁移,以及 TGF- β 1 和 TGF- β 3 在伤口的动态调节;此外,RL-QN15 对慢性伤口、皮肤纤维化和口腔溃疡具有显著的治疗效果^[27]。

4 小结

随着人口的老龄化趋势及糖尿病、心血管疾病等的发病率的增高,慢性皮肤溃疡的发病率也明显上升;慢性皮肤病溃疡迁延难以治愈、预后以及效果不佳等问题,严重影响患者的身心健康及生活质量,其问题的攻克及解决已经成为国内外学者的关注。开发出安全、低毒且成本低廉的具有高效促皮肤创伤修复的药物,减少慢性皮肤溃疡发病率,降低其致残、致死率已经成为当前亟待解决的问题;不可否认的是,两栖动物皮肤分泌物表现出活性较高、效果明显的促进伤口修复的能力,可能是隐藏伤口修复肽的巨大宝藏,成为新的生物材料或前体。

【参考文献】

- [1] Nestle F O, Di Meglio P, Qin J Z, et al. Skin immune sentinels in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (10):679-691.
- [2] Demori I, Rashed Z E, Corradino V, et al. Peptides for skin protection and healing in amphibians [J]. *Molecules*, 2019, 24(2):347.
- [3] Rahnamaeian M, Vilcinskis A. Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(21):8847-8855.
- [4] Cantin-Warren L, Guignard R, Cortez Ghio S, et al. Specialized living wound dressing based on the self-assembly approach of tissue engineering [J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9(3):53.
- [5] Mwangi J, Hao X, Lai R, et al. Antimicrobial peptides: New hope in the war against multidrug resistance [J]. *Zool Res*, 2019, 40(6):488-505.
- [6] Varga J F A, Bui-Marinos M P, Katzenback B A. Frog skin innate immune defences: Sensing and surviving pathogens [J]. *Front Immunol*, 2019, 14(1):3128.
- [7] Azevedo Calderon L, Silva Ade A, Ciancaglini P, et al. Antimicrobial peptides from phyllomedusa frogs: From biomolecular diversity to potential nanotechnologic medical applications [J]. *Amino Acids*, 2011, 40(1):29-49.
- [8] Mustoe T. Understanding chronic wounds: A unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy [J]. *The American Journal of Surgery*, 2004, 187 (5): S65-S70.
- [9] Thapa R K, Diep D B, Tonnesen H H. Topical antimicrobial peptide formulations for wound healing: Current developments and future prospects [J]. *Acta Biomater*, 2020, 103 (2):52-67.
- [10] Mofazzal Jahromi M A, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri S M, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123(1):33-64.
- [11] Sen C K, Khanna S, Babior B M, et al. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(36):33284-33290.
- [12] Otvos L, Jr., Ostorhazi E. Therapeutic utility of antibacterial peptides in wound healing [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(7):871-881.
- [13] Li X, Wang Y, Zou Z, et al. OM-LV20, a novel peptide from odorous frog skin, accelerates wound healing in vitro and in vivo [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2018, 91 (1): 126-136.
- [14] Dreifke M B, Jayasuriya A A, Jayasuriya A C. Current wound healing procedures and potential care [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 48(3):651-662.
- [15] Kishibe M, Griffin T M, Goslawski M, et al. Topical nicotinic receptor activation improves wound bacterial infection outcomes and TLR2-mediated inflammation in diabetic mouse wounds [J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26 (6): 403-412.
- [16] Ambrozova N, Ulrichova J, Galandakova A. Models for the study of skin wound healing. The role of Nrf2 and NF-kappaB [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2017, 161(1):11-13.
- [17] Park Y R, Sultan M T, Park H J, et al. NF-kappaB signal-

- ing is key in the wound healing processes of silk fibroin[J]. *Acta Biomater*, 2018, 67(2):183–195.
- [18] Banerjee J, Sen C K. microRNA and Wound Healing[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 888:291–305.
- [19] Banerjee J, Sen C K. MicroRNAs in skin and wound healing [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 936:343–356.
- [20] Roy S, Sen C K. miRNA in wound inflammation and angiogenesis[J]. *Microcirculation*, 2012, 19(3):224–332.
- [21] Ozdemir D, Feinberg M W. MicroRNAs in diabetic wound healing: Pathophysiology and therapeutic opportunities[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(3):131–137.
- [22] Song Y, Wu C, Zhang X, et al. A short peptide potentially promotes the healing of skin wound [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3):BSR20181734.
- [23] Cao X, Wang Y, Wu C, et al. Cathelicidin-OA1, a novel antioxidant peptide identified from an amphibian, accelerates skin wound healing[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):943.
- [24] Bian W, Meng B, Li X, et al. OA-GL21, a novel bioactive peptide from *Odorrana andersonii*, accelerated the healing of skin wounds[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3):BSR20180215.
- [25] Liu N, Li Z, Meng B, et al. Accelerated wound healing induced by a novel amphibian peptide (OA-FF10)[J]. *Protein and peptide letters*, 2019, 26(4):261–270.
- [26] Wang S, Feng C, Yin S, et al. A novel peptide from the skin of amphibian *Rana limnocharis* with potency to promote skin wound repair[J]. *Natural Product Research*, 2020, 21(1):1–5.
- [27] Wang Y, Feng Z, Yang M, et al. Discovery of a novel short peptide with efficacy in accelerating the healing of skin wounds [J]. *Pharmacological Research*, 2020, 163(1):105296.
- [28] Chang J, He X, Hu J, et al. Bv8-like toxin from the frog venom of *Amolops jingdongensis* promotes wound healing via the interleukin-1 signaling pathway [J]. *Toxins*, 2019, 12(1):15.
- [29] Tang J, Liu H, Gao C, et al. A small peptide with potential ability to promote wound healing[J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e92082.
- [30] Clark D P, Durell S, Maloy W L, et al. Ranalexin. A novel antimicrobial peptide from bullfrog (*Rana catesbeiana*) skin, structurally related to the bacterial antibiotic, polymyxin[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(14):10849–10855.
- [31] Capparelli R, Romanelli A, Iannaccone M, et al. Synergistic antibacterial and anti-inflammatory activity of Temporin A and modified Temporin B in vivo[J]. *Plos One*, 2009, 4(9):e7191.
- [32] Liu H, Duan Z, Tang J, et al. A short peptide from frog skin accelerates diabetic wound healing [J]. *Febs J*, 2014, 281(20):4633–4643.
- [33] Gonzalez N, Moody T W, Igarashi H, et al. Bombesin-related peptides and their receptors: Recent advances in their role in physiology and disease states[J]. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2008, 15(1):58–64.