

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220124.1110.009.html\(2022-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220124.1110.009.html(2022-01-25))

## 下调 miRNA-217 对 UVB 诱导人皮肤成纤维细胞氧化损伤及 Sirt1/FOXO1 通路的影响\*

安 庆<sup>1</sup>, 惠 坤<sup>2△</sup>, 朱东宁<sup>3</sup>

(1. 西北大学附属医院/西安市第三医院皮肤科, 西安 710018; 2. 陕西省中医医院皮肤科, 西安 710003;

3. 西北妇女儿童医院皮肤科, 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 探讨下调 miRNA-217(miRNA-217) 对中波紫外线(UVB) 诱导的人皮肤成纤维细胞(HFF-1) 氧化损伤及沉默信息转录调节因子 1(Sirt1)/叉形头转录因子 1(FOXO1) 信号通路的影响。**方法** 将未损伤和 UVB 损伤的 HFF-1 细胞分为正常组、对照组、miRNA-217 阴性对照(NC) 组和 miRNA-217 抑制剂组。实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 法检测 miRNA-217 表达情况; 细胞计数试剂盒 8(CCK-8) 法检测细胞生长情况; 膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI) 法检测细胞凋亡情况; 2', 7'-二氯荧光黄双乙酸盐(DCHF-DA) 荧光探针法检测活性氧(ROS) 表达; 过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD) 和丙二醛(MDA) 试剂盒检测该指标水平; Western blot 检测 Sirt1、FOXO1 和乙酰化 FOXO1(Ac-FOXO1) 蛋白表达。**结果** 与对照组和 miRNA-217 NC 组比较, miRNA-217 抑制剂组 HFF-1 细胞 miRNA-217、凋亡率及 MDA、ROS、Ac-FOXO1 蛋白表达和 Ac-FOXO1/FOXO1 比值明显降低( $P < 0.05$ ), 细胞存活率、CAT、SOD 表达水平、Sirt1 和 FOXO1 蛋白表达均明显升高( $P < 0.05$ ); 对照组与 miRNA-217 NC 组上述各指标水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与正常组比较, 对照组上述各指标变化呈相反趋势。**结论** 下调 miRNA-217 可能通过促进 Sirt1/FOXO1 信号通路, 保护 UVB 诱导下 HFF-1 细胞免受氧化损伤。

**[关键词]** 微 RNA-217; 中波紫外线; 人皮肤成纤维细胞; 沉默信息转录调节因子 1; 叉形头转录因子 1**[中图分类号]** R246.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)11-1801-06

## Effects of down-regulating miRNA-217 on UVB-induced oxidative damage and Sirt1/FOXO1 pathway in human skin fibroblasts\*

AN Qing<sup>1</sup>, HUI Kun<sup>2△</sup>, ZHU Dongning<sup>3</sup>

(1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an Municipal Third Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China; 2. Department of Dermatology, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 3. Department of Dermatology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of down-regulating miRNA-217 (miRNA-217) on medium wave ultraviolet B ray (UVB)-induced oxidative damage and silencing information transcription regulator 1 (Sirt1) / forkhead transcription factor 1 (FOXO1) signal pathway of human skin fibroblasts (HFF-1). **Methods** The undamaged and UVB damaged HFF-1 cells were divided into the normal group, control group, miRNA-217 negative control (NC) group and miRNA-217 inhibitor group. The expression of miRNA-217 was detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR); the cell counting kit 8 (CCK-8) method was used to detect the growth of cells; the Annexin V-fluorescein isothiocyanate/propidium iodide (Annexin V-FITC/PI) assay was used to detect the apoptosis; the expression of reactive oxygen species (ROS) in HFF-1 cells was detected by 2', 7'-dichlorofluorescein diacetate (DCHF-DA); the catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) kits were used to detect the levels of above indexes; and Western blot analysis was

\* 基金项目: 2021 年陕西省重点研发计划项目(2021SF-376)。 作者简介: 安庆(1986-), 主治医师, 硕士, 主要从事皮肤病理研究。

△ 通信作者, E-mail: huikun1984@163.com。

used to detect the expression of Sirt1, FOXO1 and acetylated FOXO1 (Ac-FOXO1). **Results** Compared with the control group and miRNA-217 NC group, the miRNA-217, apoptosis rate, MDA expression, ROS level, Ac-FOXO1 protein expression and Ac-FOXO1/FOXO1 ratio in HFF-1 cells of the miRNA-217 inhibitor group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), the survival rate, CAT and SOD expression levels, Sirt1 and FOXO1 protein expressions were significantly increased ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the above indexes between the control group and miRNA-217 NC group ( $P > 0.05$ ); compared with the normal group, the changes of above indexes in the control group showed an opposite trend. **Conclusion** The down-regulation of miRNA-217 protects HFF-1 cells from oxidative damage induced by UVB possibly by promoting Sirt1/FOXO1 signaling pathway.

**[Key words]** microRNA-217; ultraviolet B; human foreskin fibroblasts; silent information transcription regulator 1; forkhead transcription factor 1

皮肤是保护人体免受有毒化学物质污染和紫外线辐射的第一道防线<sup>[1]</sup>。中波紫外线 (ultraviolet B, UVB, 280~320 nm) 能够穿透表皮到达真皮上层, 造成皮肤 DNA 和氧化应激损伤<sup>[2-3]</sup>。此外, UVB 辐射能够提高皮肤光老化和致癌风险<sup>[4]</sup>。研究显示, 微 RNA (microRNA, miRNA) 是 19~24 个核苷酸的非编码 RNA, 可参与调控 UVB 造成的皮肤细胞损伤过程<sup>[5]</sup>。胡翠等<sup>[6]</sup> 研究显示, miRNA-1246 靶向抑制丝裂原活化蛋白激酶 14 参与调控皮肤成纤维细胞增殖活性。毛丽艳等<sup>[7]</sup> 研究报道, miRNA-26a 靶向调控组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶 2 调控长波紫外线 (ultraviolet A, UVA) 照射诱导皮肤成纤维细胞增殖活性, 影响细胞光老化。有研究发现, 在皮肤成纤维细胞中, miRNA-217 过度表达能够促进细胞衰老<sup>[8]</sup>。沉默信息转录调节因子 1 (silent information transcription regulator 1, Sirt1)/叉形头转录因子 1 (forkhead transcription factor 1, FOXO1) 途径与细胞氧化应激水平密切相关<sup>[9]</sup>, 但 miRNA-217 与人皮肤成纤维细胞 (human foreskin fibroblasts, HFF) 的 UVB 辐射损伤及其与 Sirt1/FOXO1 关系尚不清楚。本研究拟通过 UVB 损伤 HFF-1 模型, 探讨 miRNA-217 对 HFF-1 细胞损伤的影响机制, 为临床预防皮肤疾病提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

#### 1.1.1 主要材料

HFF-1 (SCSP-109) 来源于中国科学院细胞库; 杜氏改良 Eagle 培养基 (dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 培养液 (11995)、细胞凋亡试剂盒 (CA1020)、过氧化氢酶 (catalase, CAT, BC0200)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD, BC0170)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA, BC0025) 试剂盒、胎牛血清 (11011-6123)、细胞计数试剂盒 8 (cell counting kit-8, CCK-8, CA1210)、放射免疫沉淀试验 (radio immunoprecipitation assay, RIPA) 裂解液 (R0010)、逆转录试剂盒 (T2210-

200T) 均购自北京索莱宝有限公司; miRNA-217 抑制剂、miRNA-217 阴性对照 (negative control, NC) 由广州锐博生物技术有限公司设计; 2', 7'-二氯荧光黄双乙酸盐 (2', 7'-dichlorofluorescein yellow diacetate, DCHF-DA, D399)、Sirt1 (PA5-17074) 和 FOXO1 (82358) 兔抗人多克隆抗体、 $\beta$ -肌动蛋白 ( $\beta$ -actin, MII0201) 小鼠抗人单克隆抗体、山羊抗兔 (A32731) 和山羊抗小鼠 IgG (H+L) 二级抗体 (A32723) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

#### 1.1.2 主要仪器

HF160W 型 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱购自上海 Heal Force 公司; EVOS M5000 细胞成像系统、ProFlex 型 PCR 仪 (ProFlex) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; WD-9413C 型凝胶成像分析系统购自上海添时科学仪器有限公司; ELX-8081U 型酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司。

## 1.2 方法

### 1.2.1 细胞培养

将 HFF-1 细胞培养于含有 10% (V/V) 胎牛血清、1% (V/V) 双抗的 DMEM 培养基, 置于 37 °C、5% (V/V) CO<sub>2</sub> 环境中培养至 3~5 代, 收集细胞用于后续实验。

### 1.2.2 UVB 照射及实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR) 实验

参照文献<sup>[10]</sup> 方法照射 HFF-1 细胞 1、2、3、4 d 后设置为 UVB 组, 另取 HFF-1 细胞作为正常组。根据 RNA 试剂盒说明书提取各组总 RNA, 逆转录获得 cDNA, PCR 扩增后, 以 U6 为内参, 采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 miRNA-217 相对表达水平。反应条件如下: 95 °C 预变性 30 s, 95 °C 变性 5 s, 55 °C 退火, 延伸 30 s, 40 个循环。miRNA-217 和 U6 由上海生工生物工程有 限公司设计合成, 见表 1。

### 1.2.3 细胞分组及转染

将 HFF-1 细胞分为对照组、miRNA-217 NC 组和 miRNA-217 抑制剂组, 根据转染试剂盒操作说明

转染 miRNA-217 NC 组和 miRNA-217 抑制剂组, 12 h 后更换为新鲜培养液孵育 6 h, 参照 1.2.2 对各组进

行连续 3 d 的 UVB 照射, 并检测 miRNA-217 表达水平。

表 1 miRNA-217 和 U6 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-217	TACTGCATCAGGAAGCTGA	GAACATGTCTGCGTATCTC
U6	TCCGATCGTGAAGCGTTC	GTGCAGGGTCCGAGGT

1.2.4 CCK-8 实验

将细胞接种于 96 孔板(5.0×10<sup>4</sup> 个/孔), 分组处理后, 按照 CCK-8 说明书测量各孔吸光值(A), 计算细胞活力(%). 细胞活力(%)=[A(转染)-A(调零孔)]/[A(未转染)-A(调零)]×100%。

1.2.5 凋亡实验

根据试剂盒说明书处理 1.2.3 各组细胞后, 流式细胞仪检测凋亡变化, 计算凋亡率。凋亡率=凋亡早期细胞比例+凋亡晚期细胞比例。

1.2.6 活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测

将各组细胞经磷酸盐缓冲盐溶液清洗后, 加入 DCHF-DA 探针, 避光保存 15 min, 无血清培养基清洗后, 荧光显微镜下(λEx=488 nm, λEm=525 nm)观察并记录。

1.2.7 CAT、SOD 和 MDA 检测

根据 CAT、SOD 和 MDA 试剂盒说明书步骤, 检测各组上述指标水平。

1.2.8 Western blot 检测

RIPA 提取总蛋白, 采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法检测蛋白总浓度, 经十二烷基硫酸

钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)、转膜、封闭 1 h 后, 加入一抗 Sirt1、乙酰化 FOXO1(Ac-FOXO1)、FOXO1 和 β-actin(1:1 000), 4 °C 过夜, 加入二抗(1:10 000), 曝光显影, 分析条带。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两组间比较采用 LSD-t 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 UVB 照射后 miRNA-217 表达变化

与正常组比较, 相同时间时, UVB 组 miRNA-217 表达水平明显升高(P<0.05); 与 UVB 组照射 1 d 比较, UVB 组照射 2、3、4 d 后细胞中 miRNA-217 表达水平依次升高(P<0.05)。因 3、4 d 增幅缩小, 差异无统计学意义(P>0.05), 故选取 UVB 照射 3 d 进行后续实验。各组细胞 miRNA-217 表达水平比较, 见表 2。

表 2 正常组与 UVB 组细胞 miRNA-217 表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	1 d	2 d	3 d	4 d
正常组	1.09±0.11	1.05±0.09	0.98±0.14	1.03±0.09
UVB 组	1.27±0.07 <sup>a</sup>	1.61±0.13 <sup>ab</sup>	3.22±0.20 <sup>abc</sup>	3.23±0.32 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与正常组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 同组 1 d 比较; <sup>c</sup>: P<0.05, 同组 2 d 比较。

2.2 转染后 UVB 诱导的 HFF-1 细胞 miRNA-217 表达水平

与正常组比较, 对照组 miRNA-217 表达水平明显升高(1.03±0.08 vs. 2.52±0.08, P<0.05); 与对照组和 miRNA-217 NC 组比较, miRNA-217 抑制剂组 miRNA-217 表达水平明显降低(2.52±0.08 vs. 1.14±0.03, 2.48±0.07 vs. 1.14±0.03, P<0.05)。

2.3 各组 HFF1 细胞存活率比较

与正常组比较, 对照组细胞存活率明显降低[(100.00±5.23)% vs. (51.29±3.46)%, P<0.05]; 与对照组和 miRNA-217 NC 组比较, miRNA-

217 抑制剂组细胞存活率明显升高[(51.29±3.46)% vs. (83.94±3.91)%, (48.73±4.82)% vs. (83.94±3.91)%, P<0.05]。

2.4 各组 HFF1 细胞凋亡率比较

与正常组比较, 对照组细胞凋亡率明显升高[(2.06±0.68)% vs. (13.86±1.14)%, P<0.05]; 与对照组和 miRNA-217 NC 组比较, miRNA-217 抑制剂组细胞凋亡率明显降低[(13.86±1.14)% vs. (3.13±0.95)%, (12.56±1.70)% vs. (3.13±0.95)%, P<0.05]; 对照组与 miRNA-217 NC 组细胞凋亡率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见图 1。

2.5 各组 HFF1 细胞 ROS 水平比较

与正常组比较,对照组 HFF-1 细胞中 ROS 水平明显升高( $P < 0.05$ );与对照组和 miRNA-217 NC 组比较,miRNA-217 抑制剂组 HFF-1 细胞中 ROS 水平明显降低( $P < 0.05$ );对照组与 miRNA-217 NC 组 ROS 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。荧光显微镜下观察各组 HFF-1 细胞 ROS 水平,见图 2。

2.6 各组 HFF-1 细胞 CAT、SOD 和 MDA 水平比较

与正常组比较,对照组细胞 CAT 和 SOD 活性明显降低( $P < 0.05$ ),MDA 水平明显升高( $P < 0.05$ );与对照组和 miRNA-217 NC 组比较,miRNA-217 抑制剂组细胞 CAT 和 SOD 活性明显升高( $P < 0.05$ ),MDA 水平明显降低( $P < 0.05$ );对照组与 miRNA-217 NC 组上述指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

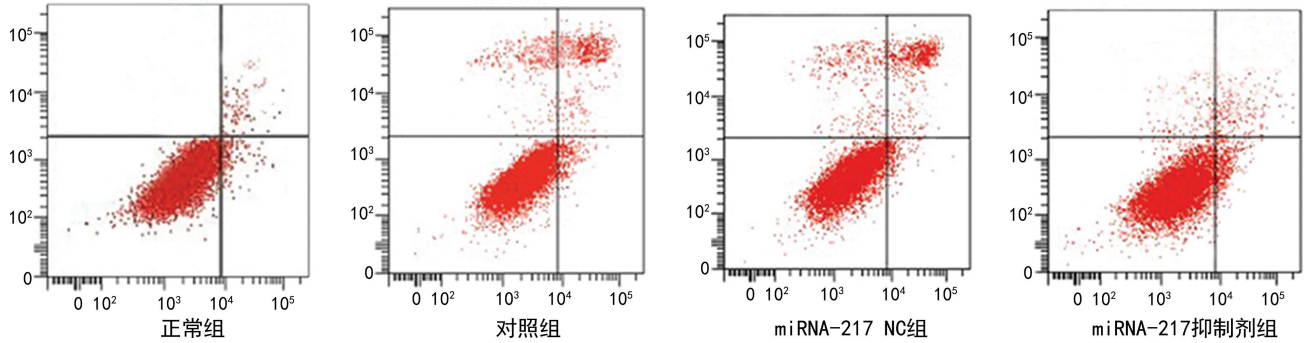


图 1 流式细胞仪检测各组 HFF1 细胞凋亡情况

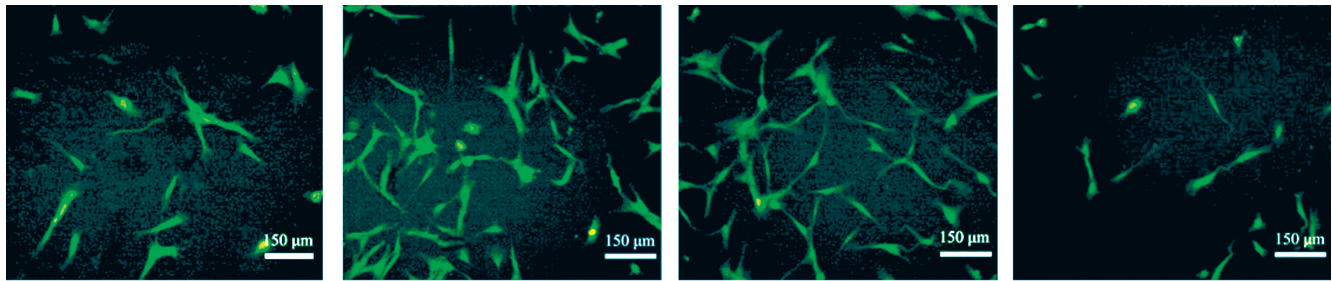


图 2 荧光显微镜下观察各组 HFF-1 细胞 ROS 水平(绿色荧光代表 ROS 水平,×200)

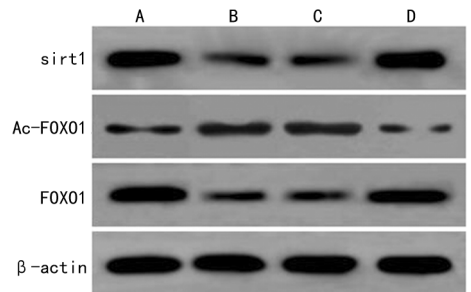
表 3 各组 HFF-1 细胞 CAT、SOD 活性和 MDA 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	CAT(U/mg)	SOD(U/mg)	MDA( $\mu\text{mol/g}$ )
正常组	129.29±9.82	79.67±6.35	1.54±0.67
对照组	68.42±8.27 <sup>ab</sup>	45.77±5.21 <sup>ab</sup>	3.84±0.42 <sup>ab</sup>
miRNA-217 NC 组	75.94±9.06 <sup>ab</sup>	51.93±6.18 <sup>ab</sup>	4.08±0.53 <sup>ab</sup>
miRNA-217 抑制剂组	133.31±13.68	89.63±8.29	1.63±0.21

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与正常组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与 miRNA-217 抑制剂组比较。

2.7 各组 HFF1 细胞 Sirt1、Ac-FOXO1 和 FOXO1 表达水平比较

与正常组比较,对照组 HFF-1 细胞 Sirt1 和 FOXO1 蛋白表达明显降低( $P < 0.05$ ),Ac-FOXO1 蛋白表达和 Ac-FOXO1/FOXO1 比值明显升高( $P < 0.05$ );与对照组和 miRNA-217 NC 组比较,miRNA-217 抑制剂组 HFF-1 细胞 Sirt1 和 FOXO1 蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ ),Ac-FOXO1 蛋白表达和 Ac-FOXO1/FOXO1 比值明显降低( $P < 0.05$ );对照组与 miRNA-217 NC 组上述指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 3,表 4。



A: 正常组; B: 对照组; C: miRNA-217 NC 组; D: miRNA-217 抑制剂组。

图 3 各组 Sirt1、Ac-FOXO1 和 FOXO1 蛋白表达电泳图



表 4 各组 HFF1 细胞 Sirt1、Ac-FOXO1 和 FOXO1 蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	Sirt1/ $\beta$ -actin	Ac-FOXO1/ $\beta$ -actin	FOXO1/ $\beta$ -actin	Ac-FOXO1/FOXO1
正常组	1.03 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.06	1.10 $\pm$ 0.01	0.28 $\pm$ 0.05
对照组	0.31 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup>	0.81 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup>	0.25 $\pm$ 0.02 <sup>ab</sup>	3.33 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>
miRNA-217 NC 组	0.29 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup>	0.85 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>	0.28 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup>	3.25 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>
miRNA-217 抑制剂组	0.99 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.03	1.06 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.04

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与正常组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 miRNA-217 抑制剂组比较。

### 3 讨 论

紫外线长时间照射是引起皮肤损伤的主要因素之一,近年来研究发现,miRNA 在皮肤细胞代谢、衰老、癌变中起着至关重要的作用。miRNA-186-5p 通过抑制 Twist 相关蛋白 1 蛋白表达诱导 HFF1 衰老,miRNA-186-5p 可能是干预皮肤老化的潜在靶点<sup>[11]</sup>。miRNA-22-3p 在皮肤鳞状细胞癌细胞中低表达,其过表达通过调控结构蛋白家族 1 蛋白表达致癌细胞增殖,促进其凋亡<sup>[12]</sup>。吴林燕等<sup>[13]</sup>研究显示,miRNA-217 在瘢痕疙瘩成纤维细胞中高表达,抑制 miRNA-217 调控 DNA 甲基转移酶 1 蛋白表达可抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、促进细胞凋亡。本研究结果显示,随 UVB 照射时间的延长,HFF-1 细胞中 miRNA-217 表达逐渐增加,与文献<sup>[6]</sup>研究结果一致,提示 UVB 照射后 HFF-1 细胞中 miRNA-217 异常高表达。与正常组比较,对照组细胞中 miRNA-217 表达明显升高,细胞存活率明显降低,凋亡率明显升高。提示 UVB 长时间照射后引起 HFF-1 细胞损伤且可能与细胞中 miRNA-217 异常表达有关。

UVB 长时间照射造成皮肤细胞损伤与皮肤抗氧化系统紊乱有关。ROS 参与机体氧化应激反应,UVB 引起皮肤细胞损伤后 ROS 分泌水平增加,清除率低<sup>[14]</sup>。抗氧化酶 CAT 和 SOD 为细胞抗氧化防御体系的重要物质,对机体氧化动态平衡至关重要<sup>[15]</sup>。MDA 是细胞氧化程度和受损的重要标志<sup>[16]</sup>。有研究显示,提高皮肤组织中 SOD、CAT 的活力,降低 MDA 水平、清除 ROS 可有效地减轻紫外线照射引起的皮肤损伤<sup>[17]</sup>。miRNA-217 在氧化应激诱导的内皮细胞凋亡中被明显上调<sup>[18]</sup>。在高糖诱导的足细胞中,阻断 miRNA-217 表达可以减轻高糖对足细胞活力不利作用,并抑制 ROS 水平和细胞凋亡,从而拮抗细胞损伤<sup>[19]</sup>。本研究发现,miRNA-217 抑制剂干预后,HFF-1 细胞存活率及 CAT、SOD 活性明显升高,细胞凋亡率、MDA 水平明显降低,提示下调 miRNA-217 能够提高 UVB 诱导下 HFF-1 细胞的抗氧化能力。

Sirt1 是一种组蛋白脱乙酰基酶,能够促进 FOXO1 脱乙酰化发挥抗氧化应激作用<sup>[20]</sup>。MO 等<sup>[21]</sup>研究发现,使用 Sirt1 激活剂能够促进 FOXO1 核表达,逆转脂多糖诱导的鼠胰岛细胞氧化损伤;在

低密度脂蛋白引起血管内皮细胞损伤中,激活 Sirt1/FOXO1 可以提高细胞的抗氧化能力<sup>[22]</sup>。此外,体内外实验证明,心肌缺血再灌注损伤的心肌细胞或心脏中 Sirt1 上调,FOXO1 乙酰化下调有利于抑制细胞凋亡和氧化应激反应<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,miRNA-217 抑制剂干预后,Sirt1/FOXO1 通路被激活,Ac-FOXO1 水平明显降低,提示下调 miRNA-217 可能通过激活 Sirt1/FOXO1 途径,抑制 UVB 诱导的 HFF-1 细胞氧化应激反应。MENGHINI 等<sup>[24]</sup>证实,miRNA-217 能够靶向促进 Sirt1 表达,降低 FOXO1 乙酰化,抑制人脐静脉内皮细胞衰老,因此,推测下调 miRNA-217 水平可能通过靶向促进 Sirt1 蛋白表达,抑制 FOXO1 乙酰化,减轻 UVB 诱导所致 HFF-1 细胞氧化应激损伤。

综上所述,下调 miRNA-217 可抑制 UVB 诱导的 HFF-1 细胞凋亡,降低氧化应激,这可能与激活 Sirt1/FOXO1 信号通路相关,表明 miRNA-217 可能是预防 UVB 引起的皮肤疾病的潜在靶标。然而,光损伤作为皮肤病的主要环境因素,其机制复杂,因此,仍需进一步联合动物模型和临床试验进行探讨。

### 参考文献

- [1] 任捷,马莉,严淑贤. 杜仲提取液对紫外线照射下真皮成纤维细胞保护作用的研究[J]. 中国美容医学,2019,28(10):99-102.
- [2] 孙楠,吴艳,姜莉. 水母雪莲多糖对中波紫外线诱导的皮肤成纤维细胞凋亡的研究[J]. 中国美容医学,2019,28(3):100-103.
- [3] ZHENG H, ZHANG M, LUO H, et al. Isoorientin alleviates UVB-induced skin injury by regulating mitochondrial ROS and cellular autophagy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019,514(4):1133-1139.
- [4] FEEHAN R P, SHANTZ L M. Molecular signaling cascades involved in nonmelanoma skin carcinogenesis[J]. Biochem J, 2016, 473(19): 2973-2994.
- [5] BLACKSTONE B N, WILGUS T, ROY S, et al.

- Skin biomechanics and miRNA expression following chronic UVB irradiation[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9(3):79-89.
- [6] 胡翠,李巍,张婷,等. miRNA-1246 靶向 MAPK14 在长波紫外线诱导人成纤维细胞光老化中机制的研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(6):439-444.
- [7] 毛丽艳,谢一航,施辛,等. miR-26a 靶向 EZH2 在长波紫外线诱导人皮肤成纤维细胞光老化中的作用机制研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(7):612-619.
- [8] WANG B, DU R, XIAO X, et al. MicroRNA-217 modulates human skin fibroblast senescence by directly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):33475-33486.
- [9] CARLOMOSTI F, D'AGOSTINO M, BEJI S, et al. Oxidative stress-induced mir-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(6):328-344.
- [10] 陈振辉,王明光,杨瑞,等. 雷帕霉素对人皮肤成纤维细胞光老化模型自噬及氧化应激的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(3):253-257.
- [11] 彭亚婷,熊一峰,王淑华,等. miR-186-5p 通过抑制 Twist1 诱导人皮肤成纤维细胞衰老[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(1):7-14.
- [12] 柴华,李上云,宋丹阳,等. miR-22-3p 调控 TCTN1 基因对皮肤鳞状细胞癌细胞增殖和凋亡的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(13):1603-1609.
- [13] 吴林燕,曾同祥. 桃叶珊瑚苷对瘢痕疙瘩成纤维细胞生物学行为的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(22):3092-3096.
- [14] LORZ L R, YOO B C, KIM M Y, et al. Anti-wrinkling and anti-melanogenic effect of *Pradosia mutisii* methanol extract[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1043-1061.
- [15] 李珏丹,崔敏,许莹,等. 氟对体外培养 LS8 细胞增殖、氧化应激与凋亡的作用研究[J]. *中国美容医学*, 2019, 28(9):89-92.
- [16] SANGSEFIDI Z S, YAGHOUBI F, HAJIAHMADI S, et al. The effect of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(4):1766-1776.
- [17] 车颀,王静,邓明高,等. 柚皮苷对紫外线诱导小鼠皮肤屏障损伤的保护作用及机制研究[J]. *日用化学工业*, 2020, 50(8):560-565.
- [18] 郭俊,刘宇,王忠凯,等. 氧化应激诱导内皮细胞凋亡 microRNA 表达改变的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(10):1821-1824.
- [19] SUN J, LI Z P, ZHANG R Q, et al. Repression of miR-217 protects against high glucose-induced podocyte injury and insulin resistance by restoring PTEN-mediated autophagy pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1):318-324.
- [20] LIU J, ZHOU J, WU Z, et al. Cyanidin 3-O- $\beta$ -glucoside ameliorates Ethanol-Induced acute liver injury by attenuating oxidative stress and apoptosis: the role of SIRT1/FOXO1 signaling[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(3):457-466.
- [21] MO X, WANG X, GE Q, et al. The effects of SIRT1/FoxO1 on LPS induced INS-1 cells dysfunction[J]. *Stress*, 2019, 22(1):70-82.
- [22] ZHU Z, LI J, ZHANG X. Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):111-121.
- [23] WU B, JY F, YU L M, et al. Icariin protects cardiomyocytes against ischaemia/reperfusion injury by attenuating sirtuin 1-dependent mitochondrial oxidative damage[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21):4137-4153.
- [24] MENGHINI R, CASAGRANDE V, CARDELLINI M A, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1[J]. *Circulation*, 2009, 120(15):U102-1524.