

# RAB31介导TGF- $\beta$ /Smad通路促进增生性瘢痕形成的作用机制研究

潘一坤, 曹东升\*

安徽医科大学第二附属医院整形外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月16日

## 摘要

目的: 探讨RAB31在增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)组织中的表达特征及其通过调控TGF- $\beta$ /Smad信号通路对人真皮成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)生物学功能的影响。方法: 基于GEO数据库中HS相关转录组数据集(GSE158395, GSE188952)进行差异基因筛选, 并与TGF- $\beta$ 通路基因取交集; 收集临床HS及正常皮肤组织, 采用qPCR和Western Blot验证RAB31的表达; 构建siRNA干扰体系, 在人真皮成纤维细胞中敲减RAB31, 通过CCK-8法检测细胞增殖, 流式细胞术分析细胞凋亡, Transwell实验评估细胞迁移能力; 进一步利用Western Blot检测纤维化标志物(Collagen I,  $\alpha$ -SMA)及TGF- $\beta$ /Smad通路关键蛋白(Smad2/3, p-Smad2/3)的表达变化。结果: RAB31在HS组织中mRNA和蛋白水平均显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ); 干扰RAB31可显著抑制TGF- $\beta$ 1诱导的HDFs增殖与迁移( $P < 0.01$ ), 促进细胞凋亡( $P < 0.001$ ), 并下调Collagen I、 $\alpha$ -SMA及p-Smad2/3蛋白表达( $P < 0.05$ ), 而对总Smad2/3蛋白无显著影响。结论: RAB31在增生性瘢痕中异常高表达, 并通过激活TGF- $\beta$ /Smad通路促进成纤维细胞增殖、迁移及纤维化蛋白合成, 抑制其凋亡, 提示RAB31可能作为HS潜在的治疗靶点。

## 关键词

增生性瘢痕, RAB31, TGF- $\beta$ /Smad信号通路, 成纤维细胞, 细胞外基质, 纤维化

## Study on the Mechanism of RAB31-Mediated TGF- $\beta$ /Smad Pathway Promoting Hypertrophic Scar Formation

Yikun Pan, Dongsheng Cao\*

Plastic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 16, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 潘一坤, 曹东升. RAB31介导TGF- $\beta$ /Smad通路促进增生性瘢痕形成的作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2535-2544. DOI: 10.12677/acm.2026.1631053

## Abstract

**Objective:** Investigating the expression characteristics of RAB31 in hypertrophic scar (HS) tissue and its impact on the biological functions of human dermal fibroblasts (HDFs) via regulation of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway. **Methods:** Differential gene screening was performed based on HS-related transcriptomic datasets (GSE158395, GSE188952) from the GEO database, and the results were intersected with TGF- $\beta$  pathway genes. Clinical HS and normal skin tissue samples were collected, and RAB31 expression was validated using qPCR and Western Blot. An siRNA interference system was constructed to knock down RAB31 in HDFs. Cell proliferation was assessed by CCK-8 assay, apoptosis was analyzed by flow cytometry, and cell migration capacity was evaluated using the Transwell assay. Furthermore, Western Blot was employed to detect changes in the expression of fibrosis markers (Collagen I,  $\alpha$ -SMA) and key proteins of the TGF- $\beta$ /Smad pathway (Smad2/3, p-Smad2/3). **Results:** RAB31 was significantly upregulated at both mRNA and protein levels in HS tissues ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ). Knockdown of RAB31 significantly inhibited TGF- $\beta$ 1-induced proliferation and migration of HDFs ( $P < 0.01$ ), promoted cell apoptosis ( $P < 0.001$ ), and downregulated the expression of Collagen I,  $\alpha$ -SMA, and p-Smad2/3 proteins ( $P < 0.05$ ), while showing no significant effect on total Smad2/3 protein levels. **Conclusion:** RAB31 is aberrantly highly expressed in hypertrophic scars and promotes fibroblast proliferation, migration, fibrosis-related protein synthesis, and inhibits apoptosis by activating the TGF- $\beta$ /Smad pathway. This suggests that RAB31 may serve as a potential therapeutic target for HS.

## Keywords

Hypertrophic Scar, RAB31, TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway, Fibroblast, Extracellular Matrix, Fibrosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

皮肤是人体覆盖范围最广的器官, 其愈合进程具备高度有序的生理特点, 需经过抗炎反应、细胞更新以及架构重组等步骤, 这一环节出现紊乱, 将诱发病理性瘢痕[1][2]。深部皮肤受损后易产生的增生性瘢痕(HS)便是此类病变的典型代表, 它的特征是瘢痕组织不超出原伤口边界, 形成红色丘疹状隆起, 大多伴有瘙痒、疼痛和关节活动障碍, 极大地影响患者的生活体验和情绪状况[3][4]。从病理切片可了解到, HS的关键病理表现是真皮层成纤维细胞增殖异常、凋亡受抑制, 同时细胞外基质合成和降解比例失衡, 使得I型及III型胶原纤维过度沉积且排列紊乱[5]-[7], 在这个转化时期, 活化的成纤维细胞变成肌成纤维细胞, 呈现高收缩的特性, 其标志物 $\alpha$ -SMA蛋白水平明显上调, 从而促进组织挛缩和纤维化发展[5]-[8]。

在调控病理性瘢痕形成的多种信号通路方面, TGF- $\beta$ 信号通路起到核心调控作用, 转化生长因子 $\beta$ 超家族的TGF- $\beta$ 1成分, 在愈合初始阶段很关键, 它能增强胶原等ECM成分的生成, 抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的活性, 诱导成纤维细胞变成肌成纤维细胞, 最终让ECM净增多[9]-[11]。TGF- $\beta$ 跟II型、I型跨膜受体结合后激活I型受体激酶, 使得下游Smad2/Smad3磷酸化, 磷酸化后的Smad2/3和Smad4聚合形成复合物并在细胞核中聚集, 发挥转录调控作用影响纤维化相关靶基因表达[12]-[15], 全面剖析TGF- $\beta$ /Smad信号通路调控原理, 对探索HS发病机制和确定治疗靶点意义重大。

尽管TGF- $\beta$ /Smad途径的整体架构已得到学界的承认, 但其上游组分的精确调控, 特别是受体活性

的膜定位和循环渠道, 至今仍是学术探究的前沿地带, RAB 家族小 GTP 酶作为细胞内囊泡运输的调控核心要素, 主导着相关的运输行动[16] [17], RAB31 属于 Ras 相关蛋白超家族, 主要聚集在高尔基体和早期内体膜范围, 通过受体蛋白的内吞转运、分类整理、再循环和降解途径, 精准把控多条信号通路活性高低和作用时间[18]。新近实验获得证实, 研究发现 RAB 蛋白能对 TGF- $\beta$  受体在膜上的定位与稳定程度进行调节, 有研究揭示, RAB31 可调节 TGF- $\beta$  受体的内吞和再循环过程, 降低该通路的信号传导效能, 以肝纤维化、肿瘤等疾病模型为依据, 已有证据表明, RAB31 参与调控和 TGF- $\beta$  信号相关的生物效应, 在和皮肤纤维化有关的疾病中, 特别是增生性瘢痕, RAB31 的表达是否失常, 以及其是否经由 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路调控成纤维细胞功能, 目前研究的系统性还存在薄弱环节[19]-[21]。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 生物信息学分析

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载人源增生性瘢痕数据集 GSE158395 (含 4 个 HS 样本和 6 个正常样本)和 GSE188952 (含 3 个 HS 样本和 3 个正常样本)。使用 R 包“FactoMineR”和“factoextra”进行主成分分析, 评估样本分布特征。采用“DESeq2”包进行差异表达分析, 筛选标准为  $|\log_2\text{FoldChange}| > 1$  且校正后 P 值( $\text{padj}$ )  $< 0.05$ 。从 MSigDB 数据库获取 TGF- $\beta$  信号通路基因集(HALLMARK\_TGF\_BETA\_SIGNALING, 共 54 个基因), 与差异基因取交集, 并通过“ggplot2”包绘制差异表达箱线图。TGF- $\beta$  通路交集基因鉴定: 从 MSigDB 数据库(<https://www.gsea-msigdb.org>)下载 TGF- $\beta$  信号通路基因集“HALLMARK\_TGF\_BETA\_SIGNALING”, 共包含 54 个基因。将该基因集分别与 GSE158395 和 GSE188952 两个数据集的 DEGs 列表取交集, 以筛选出共有的、与 TGF- $\beta$  通路相关的关键基因。使用“VennDiagram”包绘制韦恩图展示交集结果。

### 2.2. 临床样本收集

本研究经医院伦理委员会批准, 并获取患者知情同意。收集术中废弃的增生性瘢痕组织及邻近正常皮肤组织各 3 例, 立即置于液氮中速冻, 随后转移至  $-80^\circ\text{C}$  超低温冰箱保存, 用于后续 RNA 和蛋白提取。

### 2.3. 细胞培养与处理

人真皮成纤维细胞(HDFs)培养于含 10% 胎牛血清(Gibco, A3160802)和 1% 青霉素 - 链霉素(Gibco, 15140122)的完全培养基(普诺赛, CM-H103), 在  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中常规培养。实验分组: Blank 组(未处理)、TGF- $\beta$ 1 组(10 ng/mL 处理)、siCtrl + TGF- $\beta$ 1 组(阴性对照 siRNA 转染后 TGF- $\beta$ 1 处理)、siRAB31 + TGF- $\beta$ 1 组(RAB31 siRNA 转染后 TGF- $\beta$ 1 处理)。

### 2.4. siRNA 转染

采用针对 RAB31 的三条特异性 siRNA 序列(siRAB31-1/2/3)及阴性对照 siRNA (siCtrl), 使用 NanoTrans 40™ 转染试剂(BIOMEICAL, RK001002)按说明书进行操作。转染后 48 小时收集细胞进行后续实验。

### 2.5. 实时荧光定量 PCR (qPCR)

使用 AG RNAex Pro 试剂盒(艾科瑞生物, AG21102)提取总 RNA, 经超微量核酸蛋白测定仪检测浓度和纯度。采用 Evo M-MLV 反转录试剂盒(艾科瑞生物, AG11705)合成 cDNA。使用 SYBR Green Pro Taq HS 预混型试剂盒(艾科瑞生物, AG11702)在 qTOWER<sup>3</sup> 实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增。引物序列: RAB31 上游 5'-CTCCCATGTACTATCGAGGCT-3', 下游 5'-GCTCCTTGACCCATTTCTTCA-3'; GAPDH 为内参。采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算基因相对表达量。

## 2.6. 蛋白免疫印迹(Western Blot)

使用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液(Solarbio, R0010)提取总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度。每孔上样 30  $\mu\text{g}$  蛋白, 经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳后转至 PVDF 膜。用 5% 脱脂奶粉封闭 2 小时后, 与一抗 4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。一抗包括: RAB31 (affinity, #DF4401, 1:1000)、Collagen I (Proteintech, 14695-1-AP, 1:2000)、 $\alpha$ -SMA (Proteintech, 80008-1-RR, 1:8000)、Smad2/3、p-Smad2/3 (Affinity, 1:1000) 及 GAPDH (Proteintech, 60004-1-Ig, 1:10,000)。洗膜后与相应 HRP 标记二抗(爱必信, 1:10,000)室温孵育 1.5 小时, ECL 化学发光法显影, Image J 软件分析条带灰度值。

## 2.7. 细胞功能实验

CCK-8 法检测细胞增殖: 接种细胞于 96 孔板, 分别于处理后 0、24、48、72、96 小时加入 CCK-8 试剂(BIOMEOLICAL, B1099), 酶标仪检测 450 nm 吸光度。细胞凋亡检测: 采用 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(碧云天, C1062S), 流式细胞仪分析凋亡率。细胞迁移实验: 使用 Transwell 小室(Corning, 3450), 上室加入无血清细胞悬液, 下室为含 20% FBS 的培养基, 培养 48 小时后结晶紫染色, 计数迁移细胞。

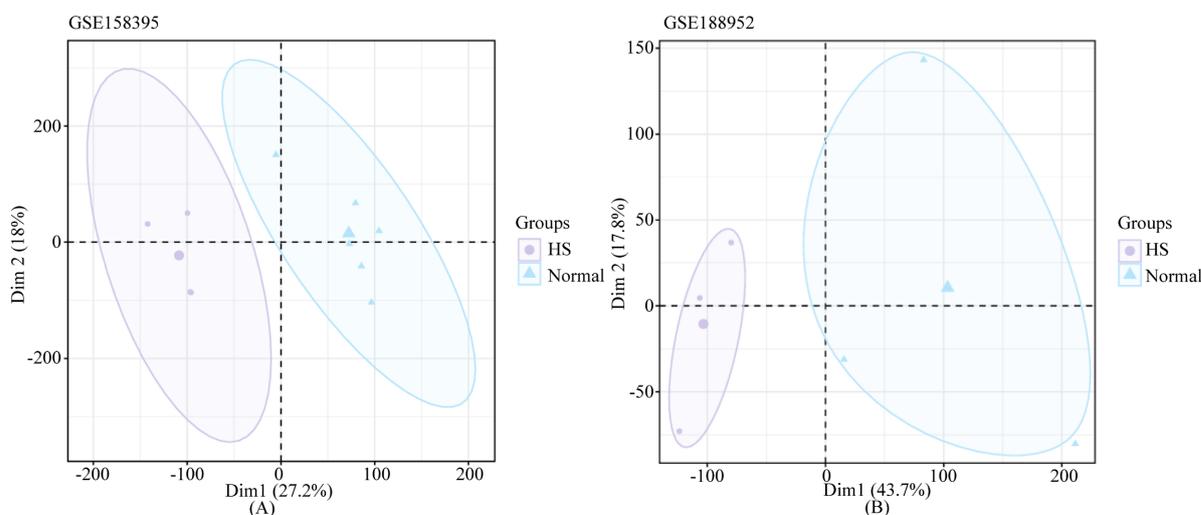
## 2.8. 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 数据以均值  $\pm$  标准差表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 t 检验。P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 生物信息学筛选鉴定 RAB31 为 TGF- $\beta$ 通路关联基因

通过对 GEO 数据库中两个增生性瘢痕数据集的分析, 主成分分析(PCA)显示 GSE158395 的第一主成分(Dim1)贡献率为 27.2%, 第二主成分(Dim2)为 18.0%; GSE188952 的 Dim1 贡献率达 43.7%, Dim2 为 17.8%。两个数据集的 HS 样本与正常样本在主成分空间中均呈现明显分离趋势(图 1(A)~(B)), 表明样本间存在显著的转录组差异。差异表达分析共筛选出 GSE158395 的 3752 个 DEGs (2071 个上调, 1681 个下调)和 GSE188952 的 2500 个 DEGs (468 个上调, 2032 个下调)。将这些 DEGs 与 TGF- $\beta$  信号通路的 54 个核心基因取交集, 发现 RAB31 和 TGFB1 为共同差异基因(图 1(C))。进一步分析显示, RAB31 在 GSE158395 数据集中的 log<sub>2</sub>FC 为 2.51, 在 GSE188952 中为 1.37, 均显著上调(P < 0.01) (图 1(D)~(E))。



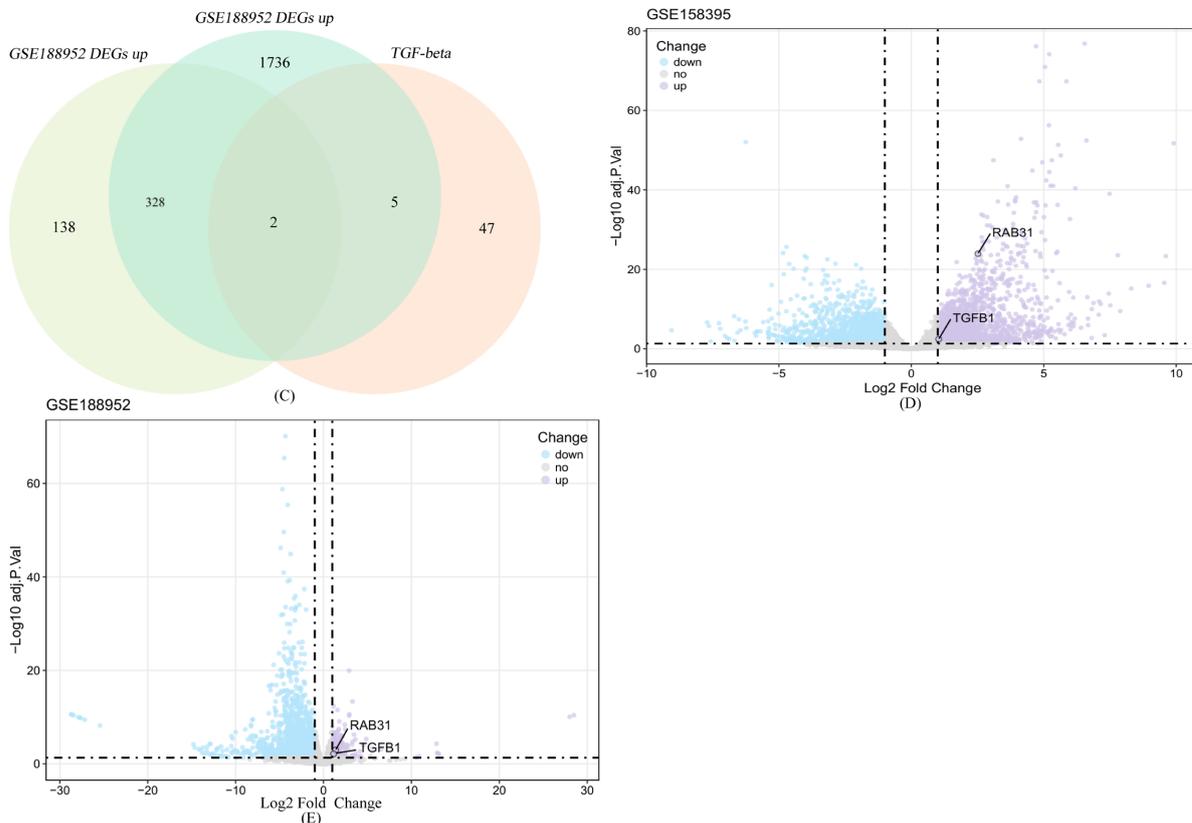


Figure 1. Bioinformatics screening and identification analysis results

图 1. 生物信息学筛选鉴定分析结果

### 3.2. RAB31 在增生性瘢痕临床组织中高表达

为验证生物信息学分析结果, 我们收集了临床样本进行实验验证。qPCR 结果显示, 与正常皮肤组织相比, HS 组织中 RAB31 的 mRNA 表达水平显著升高了 2.8 倍( $P < 0.05$ ) (图 2(A))。Western Blot 检测进一步证实, HS 组织中 RAB31 蛋白表达量较正常组织增加了 3.2 倍(\*\* $P < 0.001$ ), 表明 RAB31 在 HS 组织中确实存在过度表达(图 2(B)~(C))。

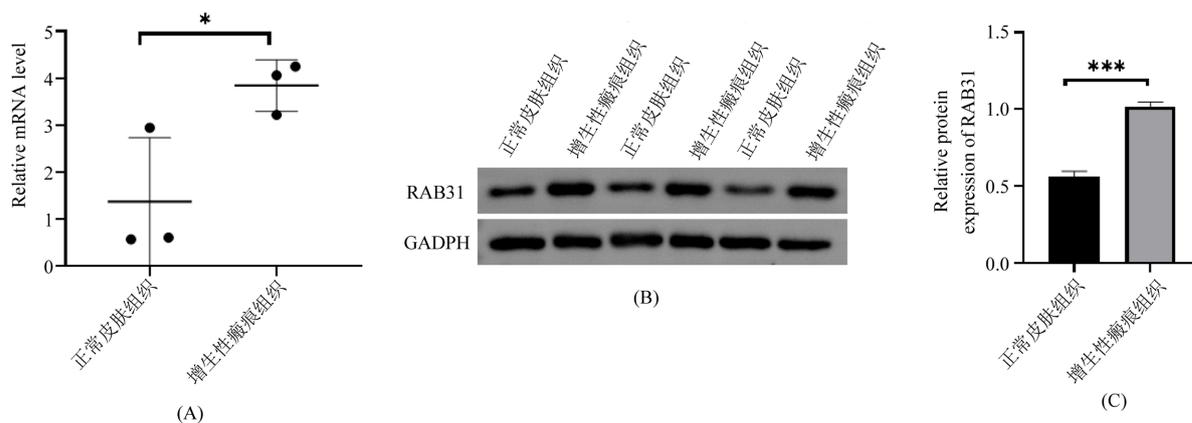


Figure 2. Expression of RAB31 in hypertrophic scar clinical tissues

图 2. RAB31 在增生性瘢痕临床组织中表达情况

### 3.3. RAB31 基因敲减效率验证

为研究 RAB31 的功能, 我们设计了三条特异性 siRNA 进行敲减实验。qPCR 检测显示, 与 siCtrl 组相比, siRAB31-1、siRAB31-2 和 siRAB31-3 组的 mRNA 表达分别降低了 73% (\*\* $P < 0.001$ )、49% (\*\* $P < 0.01$ )和 46% (\*\* $P < 0.01$ ) (图 3(A))。Western Blot 结果与此一致, 三条 siRNA 均能显著降低 RAB31 蛋白表达水平(\* $P < 0.05$ ), 其中 siRAB31-1 的敲减效果最为显著, 因此被选用于后续功能实验(图 3(B)~(C))。

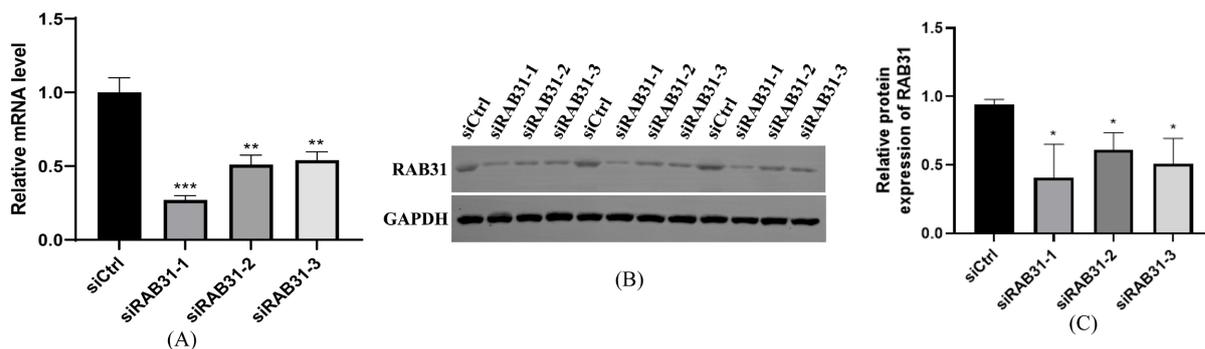
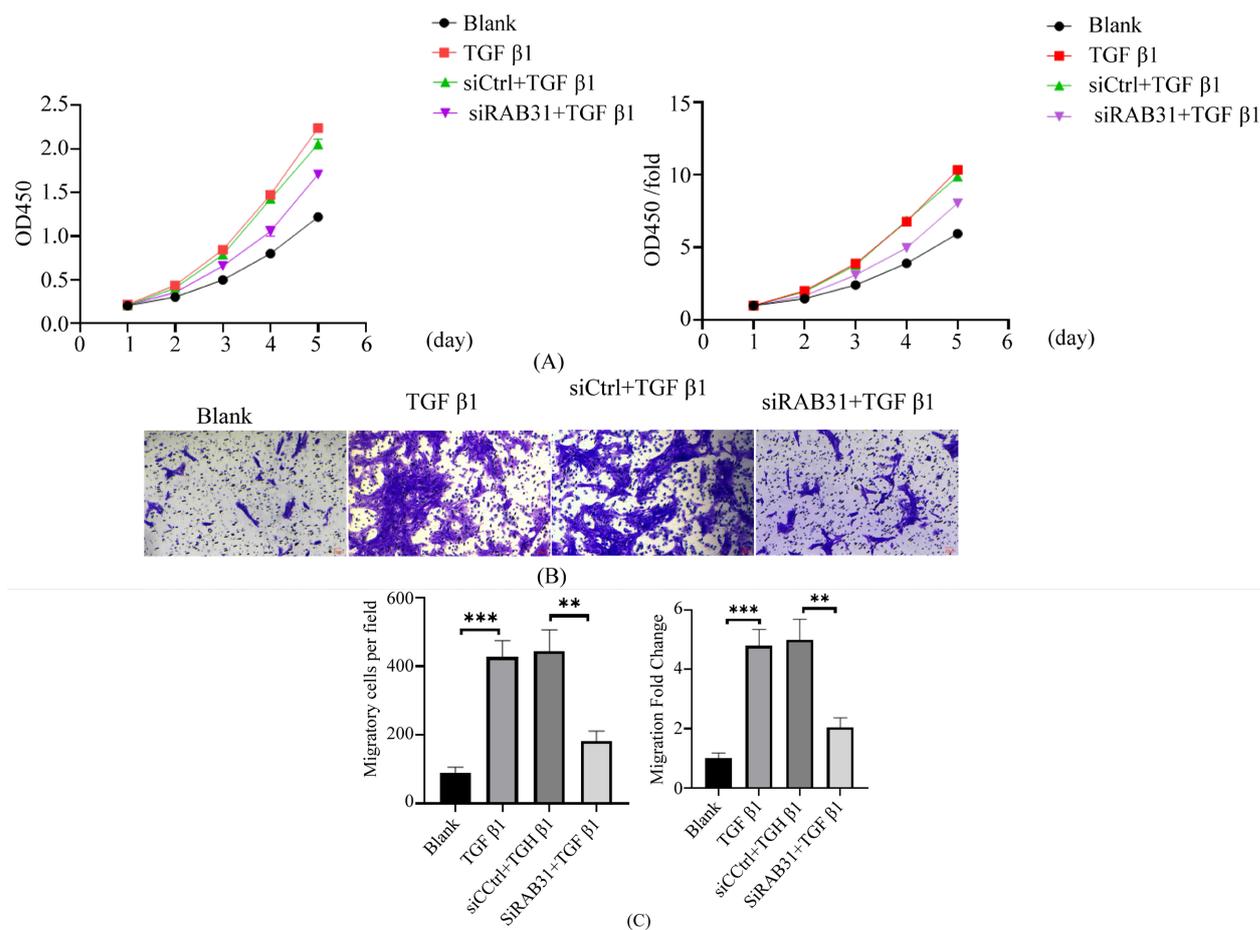
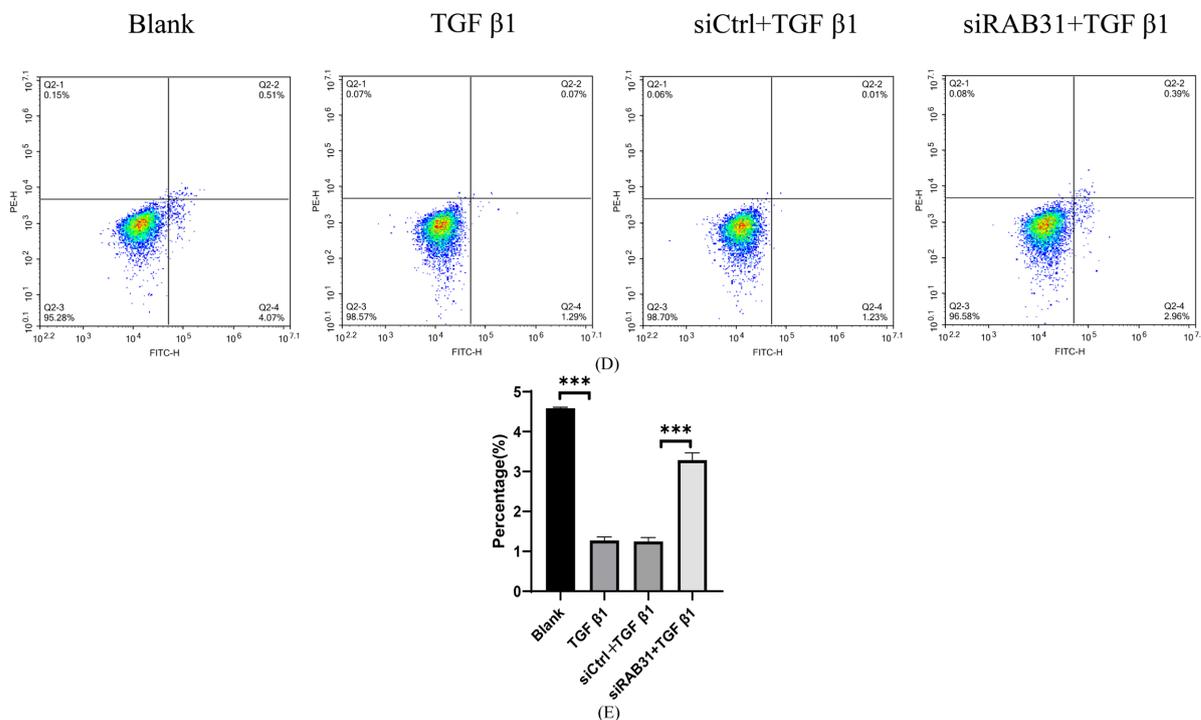


Figure 3. RAB31 gene knockdown  
图 3. RAB31 基因敲减

### 3.4. RAB31 对人真皮成纤维细胞功能的影响

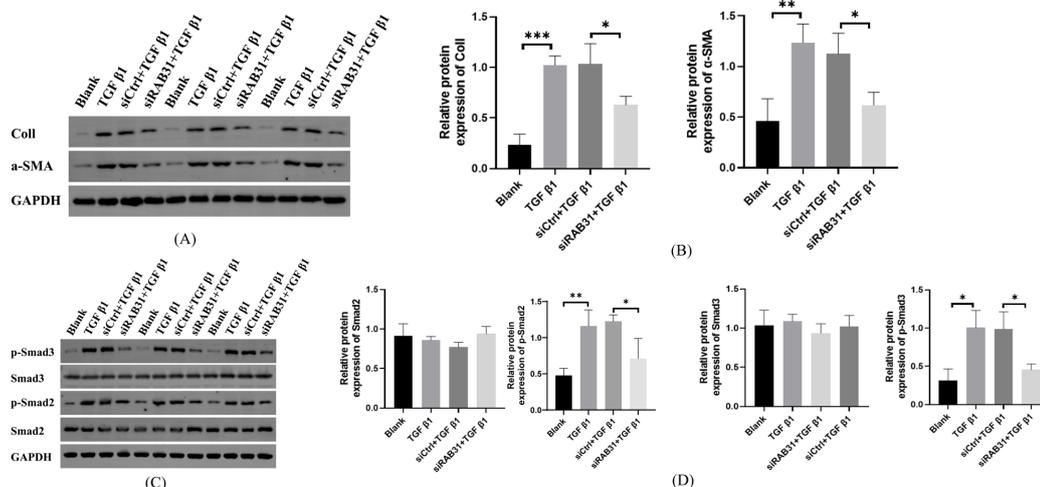




**Figure 4.** RAB31 affects the function of human dermal fibroblasts  
**图 4.** RAB31 影响人真皮成纤维细胞功能

在 TGF-β1 刺激环境下, 敲减 RAB31 显著影响 HDFs 的生物学行为。CCK-8 实验显示, 与 TGF-β1 组相比, siRAB31 + TGF-β1 组的细胞活力在 72 小时降低了 42% (P < 0.01) (图 4(A))。Transwell 迁移实验表明, siRAB31 + TGF-β1 组的迁移细胞数较 TGF-β1 组减少了 58% (P < 0.01) (图 4(B)~(C))。流式细胞术检测细胞凋亡发现, siRAB31 + TGF-β1 组的细胞凋亡率较 TGF-β1 组提高了 3.5 倍 (\*\*P < 0.001) (图 4(D)~(E))。所有实验中, siCtrl + TGF-β1 组与 TGF-β1 组均无显著差异 (P > 0.05)。

### 3.5. RAB31 通过 TGF-β/Smad 通路调控纤维化表型



**Figure 5.** RAB31 regulates the phenotype of human dermal fibroblasts through the TGF-β pathway  
**图 5.** RAB31 通过 TGF-β/Smad 通路调控人真皮成纤维细胞表型

机制研究表明, 敲减 RAB31 显著抑制了 TGF- $\beta$ /Smad 通路的活化。Western Blot 结果显示, 与 siCtrl + TGF- $\beta$ 1 组相比, siRAB31 + TGF- $\beta$ 1 组中 Collagen I 和  $\alpha$ -SMA 的蛋白表达分别降低了 45% 和 52% (\* $P < 0.05$ ) (图 5(A)~(B))。同时, p-Smad2 和 p-Smad3 的蛋白水平也显著下降(分别降低 48% 和 51%, \* $P < 0.05$ ), 而总 Smad2 和 Smad3 蛋白表达无显著变化( $P > 0.05$ ), 表明 RAB31 特异性影响 Smad 蛋白的磷酸化过程, 而不影响其总蛋白表达(图 5(C)~(D))。

#### 4. 讨论

本次研究通过整合生物信息学分析、临床样本验证和体外功能实验, 首次系统揭示了 RAB31 在增生性瘢痕(HS)发生中的关键作用。研究发现, HS 组织中 RAB31 显著高表达, 并通过调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 促进人真皮成纤维细胞(HDFs)的增殖与迁移, 抑制其凋亡, 同时上调纤维化相关蛋白的表达。RAB31 作为小 GTP 酶 Ras 超家族成员, 是细胞内囊泡运输和膜 trafficking 的关键调控因子。本研究证实, 敲减 RAB31 能特异性抑制 Smad2/3 的磷酸化, 而不影响总 Smad 蛋白的表达, 这表明 RAB31 可能通过影响 TGF- $\beta$  受体(T $\beta$ R)的内吞、分选和再循环过程来精细调控下游信号。

在受体层面, TGF- $\beta$  受体激活后通过网格蛋白依赖或非依赖的内吞途径进入细胞内。我们推测 RAB31 可能通过与接头蛋白(如 GGA)相互作用, 引导 T $\beta$ R 进入特定的内体区室, 从而影响其降解或再循环至细胞膜[20]。当 RAB31 表达上调时, 可能促进 T $\beta$ R 的再循环, 增加其在细胞膜上的丰度和稳定性, 从而增强细胞对 TGF- $\beta$  信号的敏感性。这一假设与 Zhikun Yuan 等的研究相呼应, 他们的研究发现泛素特异性蛋白酶 USP15 通过稳定 T $\beta$ R-I 来调控 TGF- $\beta$ /Smad2/3 信号, USP15 的缺失会加剧细胞外基质的降解[21]。尽管 USP15 与 RAB31 作用方式不同, 但二者均指向 TGF- $\beta$  受体稳定性在信号传导中的核心地位, 提示 RAB31 可能通过类似的膜运输机制影响 T $\beta$ R 的稳定性与信号输出。

在信号转导层面, 本研究证实敲减 RAB31 特异性地抑制了 Smad2/3 的磷酸化。这与 Ana Maria 等在伤口修复研究中的观察一致, 即干预特定的分子通路(如 TGF- $\beta$ /Smad)可以显著影响细胞行为和组织修复结局[22]。RAB31 可能通过维持 TGF- $\beta$  受体在早期内体和 SAR (Smad Anchor for Receptor Activation)等信号活性区室的滞留时间, 为 Smad 蛋白的持续磷酸化提供有利的微环境。

从分子信号传导角度看, 实验表明敲低 RAB31 能选择性阻断 Smad2/3 磷酸化, 且不改变总 Smad 蛋白表达, RAB31 可能通过调控 TGF- $\beta$  受体复合物的内体定位影响其激酶活性, TGF- $\beta$  受体除在细胞膜发挥作用, 还介导其他信号传导, 在早期内体与 SAR 区室持续活动, RAB31 可能调节 TGF- $\beta$  受体在信号区域停留时间, 维持 Smad 蛋白磷酸化状态, 还可能调节 SAR 蛋白及其他支架蛋白在膜上分布, 间接调整 Smad 蛋白与激活后受体的结合动力学。

在效应分子层面, 本研究证实敲减 RAB31 显著降低了 Collagen I 和  $\alpha$ -SMA 的表达。 $\alpha$ -SMA 是肌成纤维细胞的标志性蛋白, 其表达直接受 Smad 复合物的转录调控。而 Collagen I 的合成不仅受转录水平调控, 还可能受到分泌和转运过程的影响。值得注意的是, Sihang Feng 等的研究表明, 抗纤维化药物 Tranilast 可通过下调 NOP2, 抑制 COL1A1 mRNA 的 m5C 甲基化修饰, 从而减少胶原蛋白的表达, 抑制 HSFBs 的增殖、侵袭和迁移[23]。这揭示了纤维化调控中转录后修饰的重要性。考虑到 RAB31 在高尔基体和内体系统中的核心功能, 其过表达可能通过促进 Collagen I 前体从高尔基体向细胞外的运输和分泌, 进一步加剧 ECM 的沉积。这种多层次的调控机制使得 RAB31 在纤维化过程中发挥着“放大器”的作用。

此外, 本研究还发现 RAB31 对细胞凋亡有显著影响。在 TGF- $\beta$ 1 刺激条件下敲减 RAB31 导致细胞凋亡率显著升高。这与锁核酸修饰反义寡核苷酸(LNA-ASO)靶向 CTGF 的研究发现类似, 后者在抑制瘢痕增生的同时, 也通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 和 PI3K/AKT/ERK 通路诱导了成纤维细胞凋亡[24]。这表明, 除了经典的 Smad 通路, RAB31 可能也通过调控非 Smad 通路如 MAPK 和 PI3K/Akt 来影响细胞的存活

与凋亡。

从病理生理学角度, 本研究的发现为理解 HS 的发病机制提供了新的视角。在皮肤损伤修复过程中, 局部 TGF- $\beta$ 1 的表达显著升高, 如果此时 RAB31 也同步上调, 将形成一个正反馈环路: TGF- $\beta$ 1 诱导 RAB31 表达, 而上调的 RAB31 又增强细胞对 TGF- $\beta$ 1 的应答, 从而导致成纤维细胞持续活化、ECM 过度沉积, 最终发展为 HS。这种遗传易感性在群体遗传学研究中得到支持, 全基因组关联研究已经发现了一些与疤痕形成相关的基因位点, 提示个体的遗传背景是疤痕形成的重要影响因素[25]。本研究鉴定的 RAB31, 可能正是此类遗传易感性因素中的一个关键环节。

在治疗策略层面, 针对 TGF- $\beta$  信号通路或其关键节点的干预已成为抗纤维化研究的热点。有研究设计了一种 LA-肽水凝胶, 能动态吸附 TGF- $\beta$ , 抑制 TGF- $\beta$ /Smad2/3 通路, 从而减轻疤痕形成[26]。这为通过调控微环境 TGF- $\beta$  水平治疗 HS 提供了思路。另一项研究则强调了内源性抑制因子 Smad7 的重要性, Smad7 通过负反馈抑制 TGF- $\beta$  信号通路, 在多种组织中发挥抗纤维化作用[27]。这提示我们, 除了抑制促纤维化因子, 增强内源性抑制通路也是可行的策略。本研究揭示的 RAB31, 作为一个上游调控分子, 其优势在于可能更精确地调控 TGF- $\beta$  信号的时空特性, 从而在抑制纤维化的同时, 减少对 TGF- $\beta$  其他生理功能的广泛影响。正如在肺癌研究中发现抑制 RREB1 (另一个 RAS 效应因子)可以特异性破坏促转移的纤维化 EMT 程序, 而不影响所有 TGF- $\beta$  反应一样, 靶向 RAB31 或许能实现更精准的 HS 治疗[20]。

本研究的局限性在于尚未在动物模型中进行体内验证, 也未深入探讨 RAB31 表达上调的具体调控机制。此外, RAB31 是否与其他已知的纤维化相关信号通路(如 Wnt/ $\beta$ -catenin 或 Notch)存在交叉对话, 仍有待进一步研究。

## 5. 结论

增生性疤痕是整形外科常见的难治性疾病, 目前的治疗手段有限。本研究探索了新的分子标志物 RAB31, 为理解 HS 的发病机制(特别是囊泡运输相关蛋白在纤维化中的作用)提供了新视角, 具有一定的临床转化潜力。

## 参考文献

- [1] Sorg, H. and Sorg, C.G.G. (2022) Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. *European Surgical Research*, **64**, 141-157. <https://doi.org/10.1159/000528271>
- [2] Mamun, A.A., Shao, C., Geng, P., Wang, S. and Xiao, J. (2024) Recent Advances in Molecular Mechanisms of Skin Wound Healing and Its Treatments. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1395479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395479>
- [3] Gao, Y., Liu, Y., Zheng, D., Ho, C., Wen, D., Sun, J., et al. (2022) Hdac5-Mediated Smad7 Silencing through MEF2A Is Critical for Fibroblast Activation and Hypertrophic Scar Formation. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5724-5739. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76140>
- [4] Mazurek, L., Szudzik, M., Rybka, M. and Konop, M. (2022) Silk Fibroin Biomaterials and Their Beneficial Role in Skin Wound Healing. *Biomolecules*, **12**, Article No. 1852. <https://doi.org/10.3390/biom12121852>
- [5] Zhang, Y., Li, X., Yu, Q., Lv, X., Li, C., Wang, L., et al. (2024) Using Network Pharmacology to Discover Potential Drugs for Hypertrophic Scars. *British Journal of Dermatology*, **191**, 592-604. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae234>
- [6] Liu, X. and Wang, B. (2024) Histone Lactylation Regulates Autophagy of Hyperplastic Scar Fibroblasts by Inhibiting the Transcriptional Activity of phosphatase and Tensin Homologue. *Wound Repair and Regeneration*, **32**, 725-734. <https://doi.org/10.1111/wrr.13188>
- [7] Paasch, U., Zidane, M., Baron, J.M., Bund, T., Cappius, H., Drosner, M., et al. (2022) S2k Guideline: Laser Therapy of the Skin. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **20**, 1248-1267. <https://doi.org/10.1111/ddg.14879>
- [8] Qi, J., Liu, Y., Hu, K., Zhang, Y., Wu, Y. and Zhang, X. (2018) MicroRNA-26a Inhibits Hyperplastic Scar Formation by Targeting Smad2. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 4332-4338. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5984>

- [9] Zhang, T., He, X., Caldwell, L., Goru, S.K., Ulloa Severino, L., Tolosa, M.F., *et al.* (2022) NUK1 Promotes Organ Fibrosis via YAP and TGF- $\beta$ /SMAD Signaling. *Science Translational Medicine*, **14**, eaaz4028. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz4028>
- [10] Kim, H.J. and Kim, Y.H. (2024) Comprehensive Insights into Keloid Pathogenesis and Advanced Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8776. <https://doi.org/10.3390/ijms25168776>
- [11] Shim, J., Oh, S.J., Yeo, E., Park, J.H., Bae, J.H., Kim, S., *et al.* (2022) Integrated Analysis of Single-Cell and Spatial Transcriptomics in Keloids: Highlights on Fibrovascular Interactions in Keloid Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 2128-2139.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.017>
- [12] Qi, X., Luo, B., Deng, M., Cao, J., Hou, S., Xie, Z., *et al.* (2022) Botox-a Improve the Thyroid-Associated Ophthalmopathy (TAO) Orbital Fibroblast Activation through Inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad Signaling. *Experimental Eye Research*, **217**, Article ID:108971. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108971>
- [13] Li, S., Ding, X., Zhang, H., Ding, Y. and Tan, Q. (2022) IL-25 Improves Diabetic Wound Healing through Stimulating M2 Macrophage Polarization and Fibroblast Activation. *International Immunopharmacology*, **106**, Article ID:108605. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108605>
- [14] Wang, Q., Liu, S., Min, J., Yin, M., Zhang, Y., Zhang, Y., *et al.* (2023) CCL17 Drives Fibroblast Activation in the Progression of Pulmonary Fibrosis by Enhancing the TGF- $\beta$ /Smad Signaling. *Biochemical Pharmacology*, **210**, Article ID:115475. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115475>
- [15] Li, X., Zhang, W. and Li, X. (2024) CEMIP Induces TGF- $\beta$ /Smad Signaling to Promote Keloid Development by Binding to SPARC. *Clinics*, **79**, Article ID:100523. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100523>
- [16] Homma, Y., Hiragi, S. and Fukuda, M. (2020) Rab Family of Small GTPases: An Updated View on Their Regulation and Functions. *The FEBS Journal*, **288**, 36-55. <https://doi.org/10.1111/febs.15453>
- [17] Borchers, A., Langemeyer, L. and Ungermann, C. (2021) Who's in Control? Principles of Rab GTPase Activation in Endolysosomal Membrane Trafficking and Beyond. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202105120. <https://doi.org/10.1083/jcb.202105120>
- [18] Wei, D., Zhan, W., Gao, Y., Huang, L., Gong, R., Wang, W., *et al.* (2020) RAB31 Marks and Controls an ESCRT-Independent Exosome Pathway. *Cell Research*, **31**, 157-177. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00409-1>
- [19] Huang, Y., Liu, R., Han, X., Hou, X., Tian, Y. and Zhang, W. (2022) Rab31 Promotes the Invasion and Metastasis of Cervical Cancer Cells by Inhibiting MAPK6 Degradation. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 112-123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.63388>
- [20] Lee, J.H., Sánchez-Rivera, F.J., He, L., Basnet, H., Chen, F.X., Spina, E., *et al.* (2024) TGF- $\beta$  and RAS Jointly Unmask Primed Enhancers to Drive Metastasis. *Cell*, **187**, 6182-6199.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.014>
- [21] Yuan, Z., He, J., Zhao, Z., Chen, G., Li, Y. and Li, X. (2025) Usp15-Dependent Modulation of TGF- $\beta$ /Smad2/3 Signaling: Implications for Chondrocyte Matrix Degradation and Autophagy in Osteoarthritis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 38142. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-21847-0>
- [22] Freitas Franco Nascimento Pinto, A.M., Mateus Santos Junior, J., Pedrosa Turssi, C., Almeida-Lopes, L., Borges Soares, A., Cavalcanti de Araújo, V., *et al.* (2025) Tissue Repair after Surgical Debridement with Diode Laser (980 nm) and Surgical Debridement Combined with Photobiomodulation (808 nm) in Pressure Wounds in a Murine Model. *Lasers in Medical Science*, **40**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04580-y>
- [23] Feng, S., Chen, L., Jiang, B., Chen, W., Luo, Z. and Li, P. (2026) Tranilast Inhibits Cell Proliferation, Migration and Invasion of Human Hypertrophic Scar Fibroblasts by NOP2-Mediated m5C Methylation on COL1A1. *Tissue and Cell*, **99**, Article ID:103220. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.103220>
- [24] Li, J., Wu, X., Yang, Y., Mao, R., Li, Z., Zhang, X., *et al.* (2025) Locked Nucleic Acid-Modified Antisense Oligonucleotides Attenuate Scar Hyperplasia through Targeted Inhibition of CTGF. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID:1623640. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1623640>
- [25] Peña, O.A., Cañadas-Garre, M., Collins, I., Timpson, N.J. and Martin, P. (2026) Harnessing Population Genetics and Animal Models to Uncover the Genetics of Skin Scarring. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **112**, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2025.11.010>
- [26] Li, Z., Zhang, L., Wang, Y., Zhu, Y., Shen, H., Yuan, J., *et al.* (2025) LA-Peptide Hydrogel—Regulation of Macrophage and Fibroblast Fates and Their Crosstalk via Attenuating TGF- $\beta$  to Promote Scarless Wound Healing. *Bioactive Materials*, **47**, 417-431. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.02.005>
- [27] Martin, L., Gabbiani, G. and De Meyer, G.R.Y. (2025) SMAD7: Riding on Fibrosis-Limiting Routes and beyond. *EMBO Molecular Medicine*, **17**, 2180-2190. <https://doi.org/10.1038/s44321-025-00283-7>