研究揭示线粒体解偶联逆转皮肤纤维化新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39799.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示线粒体解偶联逆转皮肤纤维化新机制。2026年5月19日，北京大学赵扬团队联合浙江大学医学院附属邵逸夫医院谈伟强团队、中国医学科学院皮肤病医院杨勇团队及北京大学第三医院成形外科毕洪森团队、南京昕瑞再生医药科技有限公司在《细胞报告—医学》（Cell Reports Medicine）期刊发表了题为Transcriptome-guided development of a fibrosis-reversal compound reduces skin scarring and allows regeneration via mitochondrial uncoupling的研究论文。

该研究基于DRUG-seq2化学扰动转录图谱开展药物筛选及结构优化，开发出新型逆转皮肤瘢痕小分子候选药物FR-1（fibrosis-reversal compound 1），并首次揭示其通过线粒体解偶联逆转纤维化的分子机制。与病理性瘢痕（增生性瘢痕、瘢痕疙瘩等）临床常用药物曲安奈德（triamcinolone acetonide, TA）相比，以FR-1为活性成分的乳膏药效更好且副作用更低，为病理性瘢痕的临床干预及创新药物研发提供了全新靶点和候选小分子药物。

创伤后形成的病理性瘢痕，如增生性瘢痕和瘢痕疙瘩，不仅严重影响患者外观，还常伴随局部功能障碍，造成生理、心理双重负担。现有的临床常规治疗（如局部注射TA）虽能在一定程度上改善增生性瘢痕和瘢痕疙瘩，但往往会引发皮肤萎缩等严重的医源性副反应，且频繁注射导致患者依从性较低。因此，寻找既能逆转成纤维细胞病理性活化、抑制细胞外基质过度沉积，又不会破坏皮肤原有生理结构的新型外用药物，是皮肤修复与再生领域的重大挑战。

针对上述临床痛点，研究团队利用患者切除废弃的瘢痕组织来源、处于激活状态的瘢痕成纤维细胞，结合低成本、高通量的转录组筛选技术（DRUG-seq2），从多个维度对具有潜在抗纤维化活性的候选化合物分子进行了系统评估。研究发现，一种东南亚草药天然产物成分Rottlerin展现出极强的成纤维细胞激活表型的逆转潜力。为突破Rottlerin的成药性缺陷，团队通过构效关系（structure-activity relationship, SAR）分析进行结构优化，成功获得衍生化合物FR-1。实验显示，FR-1显著改善了溶解性和稳定性，且激酶脱靶效应大幅降低。在体外细胞模型中，FR-1展现出显著的剂量依赖性逆转纤维化效应，不仅能强效下调纤维化标志因子I型胶原（type I collagen, COL1A1）与α平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin, α-SMA）等的表达，还能上调有胞外基质降解功能的基质金属蛋白酶-1（matrix metalloproteinase-1, MMP1）。在更贴近临床的人源瘢痕疙瘩体外组织块培养模型中，FR-1显著抑制了瘢痕疙瘩成纤维细胞的迁移与增殖。

这种卓越的体外活性在体内模型中得到了进一步证实。在小鼠线性瘢痕模型和全层皮肤切除硅胶圈夹板模型中，FR-1干预均能大幅缩小瘢痕面积、显著降低胶原沉积，而溶剂对照和不干预组的瘢痕面积则呈现进一步扩大趋势。更为重要的是，研究团队优化了药物递送方式，实现了从局部注射向局部外用（乳膏制剂）的转变，并通过体外透皮试验（in vitro permeation testing, IVPT）证

实了FR-1具备优异的透皮渗透能力与良好的安全性。在线性瘢痕模型中，FR-1外用乳膏与临床常用药物TA的平行对比显示：FR-1不仅达到了同等高效的抗纤维化水平，还有效避免了TA引起的皮肤萎缩等副反应，完好地保护了毛囊，促进创面实现了趋于正常生理结构的组织再生性修复。此外，在人源瘢痕疙瘩异种移植模型中，尽管FR-1对已形成的陈旧性基质降解作用有限，但其显著抑制了移植物与宿主组织交界处的肌成纤维细胞活化、血管生成及炎症浸润。这种给药方式的优化、出色的透皮递送效率以及良好安全性，显示了FR-1作为新型抗纤维化候选药物极高的临床转化潜力。

通过深入探索其作用机制（mechanism of action, MOA），研究团队发现FR-1不依赖Rottlerin以往被认为的蛋白激酶C（protein kinase C, PKC）抑制或诱导细胞凋亡/衰老途径发挥逆转纤维化状态的作用，而是主要通过诱导线粒体解偶联降低细胞内ATP水平，逆转肌成纤维细胞的活化表型，最终促进了组织重塑和瘢痕逆转。有意思的是，线粒体解偶联机制曾被用于开发减肥药。研究发现曾经的候选减肥药BAM15等线粒体解偶联剂或者线粒体解偶联蛋白的过表达，也有一定逆转瘢痕的作用。

综上，该研究不仅首次将线粒体解偶联机制引入组织器官纤维化调控领域，提出干预皮肤病理性瘢痕的新型靶点，而且开发出兼具药效与安全性的候选外用小分子药物FR-1，为实现皮肤无瘢愈合奠定了理论和技术基础，同时也为其他实体器官纤维化疾病的干预提供了理论依据和新策略。

该研究由北京大学临床医学高等研究院、生命科学联合中心赵扬研究员、浙江大学医学院附属邵逸夫医院整形外科谈伟强教授、中国医学科学院皮肤病医院杨勇教授及北京大学第三医院成形外科毕洪森教授担任共同通讯作者。浙江大学医学院博士研究生陈春野、北京大学前沿交叉学科研究院博士研究生许芮霖为本文共同第一作者。南京昕瑞再生医药科技有限公司莫明广博士承担本项目的小分子构效关系优化、化合物结构设计及其药化研究，刘洋、池军、吴嘉豪等在苗头化合物筛选方面做出重要贡献。昕瑞再生将进一步实施该项目的转化工作。该研究得到了中国国家自然科学基金和昕瑞再生的资助。（来源：北京大学）

相关论文信息：https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(26)00238-7

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：赵扬等 来源：《细胞报告—医学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发