

· 综 述 ·

# 间隙连接蛋白 43 (Cx43) 在皮肤伤口愈合中的作用

张才臻<sup>a,b</sup>, 母晓凤<sup>a,b</sup>, 贾东方<sup>a,b</sup>, 刁 勇<sup>a,b\*</sup>

(华侨大学 a. 分子药物研究院; b. 生物医学学院, 中国福建 泉州 362021)

**摘 要:** 间隙连接(gap junction, GJ)是细胞膜上的通道结构,其介导的细胞间间隙连接通讯(gap junction inter-cellular communication, GJIC)对内环境的稳定、细胞生长调控及新陈代谢等起到重要的作用。间隙连接蛋白 43(connexin43, Cx43)是哺乳动物细胞中分布最为广泛的间隙连接蛋白,越来越多的研究发现皮肤创伤后 Cx43 的表达会随着伤口愈合的过程发生动态变化,并影响伤口愈合的速率和质量,人为调控 Cx43 的表达水平会改善伤口愈合的速率和质量。主要就 Cx43 结构与功能、Cx43 的水平对伤口愈合各阶段的影响及 Cx43 与慢性伤口的关系进行总结,以期探索皮肤创伤,尤其是慢性伤口治疗新途径提供参考价值。

**关键词:** 间隙连接蛋白 43 (Cx43); 间隙连接; 伤口愈合; 慢性伤口

中图分类号: Q71

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2015)03-0246-06

## The Effect of Connexin 43 (Cx43) on Cutaneous Wound Healing

ZHANG Cai-zhen<sup>a,b</sup>, MU Xiao-feng<sup>a,b</sup>, JIA Dong-fang<sup>a,b</sup>, DIAO Yong<sup>a,b\*</sup>(a. School of Biomedical Science; b. Institute of Molecular Medicine, Huaqiao University  
Quanzhou 362021, Fujian, China)

**Abstract:** Gap junction is one of the most interesting and unique structures found between adjoining cells. Communication mediated by gap junction has important roles in internal environment homeostasis, cell proliferation, differentiation, metabolism, and so on. Connexin 43 (Cx43) is the most widely distributed connexin in mammals. A growing number of researches have found that the expression of Cx43 is dynamically changed with the progress of cutaneous wound healing. The structure and functions of Cx43, relationship of Cx43 with stages of cutaneous wound healing are summarized, in order to provide reference value to find new therapies for cutaneous wound, especially for chronic wound.

**Key words:** Connexin 43 (Cx43); gap junction; wound healing; chronic wound

(*Life Science Research*, 2015, 19(3): 246~251)

在动物组织中,相邻细胞间广泛存在着间隙连接(gap junction, GJ)。各种离子、营养物质、代谢物质及其他相对分子质量小于 1 kD 的物质(如氨基酸、核苷酸及钙离子等),可以通过 GJ 在细胞间交流,发挥细胞间信息及能量的传递功能,对维持内环境的稳定,细胞的增殖、分化、生长调控及新陈代谢等起到重要的作用<sup>[1,2]</sup>。GJ 由相邻两细胞细胞膜上的两个连接子组成,每个连接子含有 6

个相同或不同的连接蛋白(connexin, Cx)。Cx 是一类较保守的膜蛋白家族,至今在人类中已经发现了 21 种 Cx,小鼠中 20 种 Cx,根据相对分子质量的大小,将不同的 Cx 命名为 Cx26、Cx32、Cx43 等<sup>[3,4]</sup>。

皮肤是人体最大的器官,哺乳动物皮肤中存在多种类型的 Cx,包括 Cx26、Cx30、Cx31、Cx31.1、Cx32、Cx37、Cx40、Cx43、Cx45 等,Cx 之间具有重

收稿日期:2014-08-11;修回日期:2014-11-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973591,81271691);国际科技合作项目(2011DFG33320)

作者简介:张才臻(1989-),女,山东滨州人,硕士研究生,主要从事基因药物研究;\*通讯作者:刁勇(1967-),男,山东郓城人,华侨大学生物医学学院教授,博士,主要从事新药研发及核糖开关研究, Tel: 0595-22692516, E-mail: diaoyong@hqu.edu.cn.

叠表达和功能多样性的特点,能够形成一个复杂的间隙连接网络。Cx的正常表达是皮肤维持正常功能所必需的,Cx基因突变后会引发相应的疾病,如红锥样鱼鳞病性耳聋、角膜炎-鱼鳞病-耳聋综合征、变异性红斑角化病和指趾缩窄综合征等<sup>[5-8]</sup>。

皮肤功能的完整性是保证生存质量所必需的,但是皮肤创伤是经常发生且难以避免的事情。研究发现,皮肤伤口愈合过程中,间隙连接蛋白的分布和表达水平会随伤口愈合各阶段的进行发生相应的动态变化<sup>[9]</sup>,并且这种变化会影响皮肤伤口愈合的速率及质量。Cx43是皮肤中分布最广泛的连接蛋白,在真皮中的纤维细胞、血管、汗腺、皮脂腺、毛囊等附属器及活化的白细胞和表皮层的角化细胞中均有表达<sup>[9-11]</sup>,且Cx43的表达水平随伤口愈合的进行发生显著变化。通过不同措施调控伤口处Cx43的表达水平或其介导的间隙连接通道均会明显改善伤口愈合的速率和质量<sup>[4]</sup>,比如,在小鼠的切开及切除伤口模型中施加针对Cx43的反义寡聚核苷酸下调伤口处Cx43的表达水平,伤口闭合的速率明显加快,最后形成的瘢痕组织更加接近无创伤皮肤<sup>[12,13]</sup>,Cx43反义寡聚核苷酸治疗创伤的研究已进入临床阶段,有望成为治疗皮肤创伤的新手段。Wright等利用多肽模拟物Gap27靶向Cx43胞外环来抑制细胞间隙连接通道,能够促进真皮层纤维细胞的迁移,从而促进伤口愈合<sup>[14]</sup>。显然,Cx43是影响伤口愈合速度与质量的重要调控物质之一,开发以Cx43为靶点治疗皮肤创伤及慢性伤口的措施已成为基础研究和临床研究的一个热点。在此,我们关注Cx43对伤口愈合各阶段的作用,并对其进行总结。

## 1 Cx43的结构与功能

在各类动物相邻细胞的接触区域广泛存在着间隙连接通道,间隙连接通道是由两相邻细胞间连接子对接形成的,每个连接子又是由6个相同或不同的间隙连接蛋白聚合形成的六聚物。当这些通道侧向聚集形成半晶状态时,也就是所谓的成熟的间隙连接通道或者间隙连接斑,它们的开放或闭合能够促进相邻细胞间交流<sup>[10]</sup>。其中,Cx43是分布最多且最广泛的一种间隙连接蛋白,它在内质网核糖体上合成之后,转运至高尔基体内形成由6个连接蛋白组成的半通道,即连接子,之后通过运输小泡被运输到质膜上,Cx43在质膜上存

在4个跨膜区域,其中N端和C端位于细胞膜脂质侧<sup>[8,15]</sup>。生长因子、肿瘤促进因子、癌基因蛋白激酶、激素和炎症介质等,可通过磷酸化羧基端的丝氨酸和/或酪氨酸来调控间隙连接通道功能<sup>[15]</sup>。

相对于大部分蛋白质而言,Cx43半衰期较短,只有1~3h<sup>[15-17]</sup>。因此,间隙连接能够很快地重塑、周转,始终处于高度动态中,间隙连接区域的成核、重塑、生长、内在化及周转对于各组织器官建立合适的细胞间交流水平起到非常重要的作用。所以,间隙连接蛋白如此短的半衰期对快速调节间隙连接通道具有重要的意义。

组织的稳态依赖于细胞间通讯功能进行细胞的协调与调控。皮肤表皮之间没有毛细血管的存在,只能依靠细胞间隙连接进行细胞间物质和信息的传递。通过对间隙连接蛋白家族基因的确证,发现表皮中能够在时间上及空间上精确地表达9种以上连接蛋白。近来研究发现真皮层纤维细胞也表达多种间隙连接蛋白,尤其是Cx43。

## 2 Cx43与皮肤创伤愈合各阶段的关系

哺乳动物皮肤伤口愈合是一个由可溶性物质、血细胞、细胞外基质和多种类型细胞参与的动态的、相互作用的过程。正常情况下,皮肤伤口愈合过程由3个连续且重叠的阶段组成:炎症阶段、增殖阶段和组织重塑阶段<sup>[18]</sup>。皮肤细胞层中存在着由间隙连接蛋白组成的广泛的GJ网络,在皮肤创伤愈合过程中,表皮层和中皮层细胞中Cx43的分布及表达受到调控,反过来,Cx43的调控会进一步影响伤口愈合的进行。我们尝试总结Cx43在伤口愈合各阶段的变化,希望为探索Cx43影响伤口愈合的机制提供一定的帮助。

### 2.1 Cx43在炎症阶段的作用

伤口愈合首先表现为局部炎症反应。血管损伤后立即启动血管收缩、血小板栓形成、血液凝块形成纤维蛋白凝块等一系列反应,从而止血以防伤口处血液的大量流失,一旦流血得到控制,炎症细胞,包括中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞不断渗透进入伤口,促使炎症反应的发生<sup>[19,20]</sup>。

皮肤创伤后,损伤的血管内皮细胞中Cx43表达显著上调,并且血管中Cx43的表达上调是迅速且显著的,在创伤后最初的几小时就可以检测到,并且在整个炎症阶段维持一个高水平<sup>[11,13]</sup>。近几年研究发现,减少伤口处Cx43的表达会加快伤口愈合的速率、提高伤口愈合的质量,在炎症

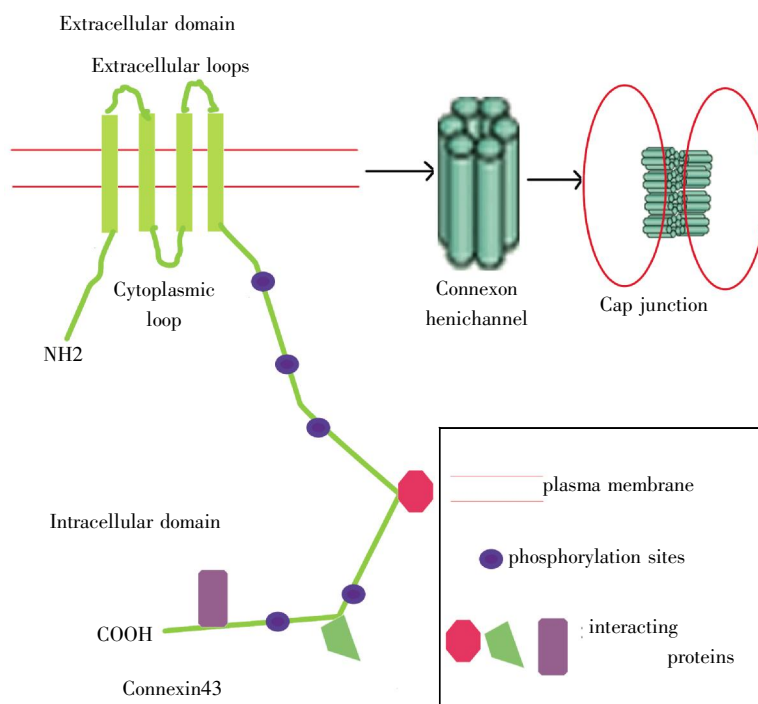


图 1 间隙连接蛋白 43 及通道结构模式图

Fig.1 The structure model of Cx43 and gap junction

阶段的具体表现有炎症反应降低、中性粒细胞和巨噬细胞数量减少、炎症趋化因子和细胞因子表达减少<sup>[12,13,21]</sup>。

Cx43 表达减少引起炎症反应减小的具体机制还不是很清楚,但是我们知道炎症细胞穿过血管内皮细胞对炎症反应至关重要,因此减少 Cx43 降低炎症反应很可能与炎症细胞穿过血管内皮细胞能力减弱有关。在活化的白细胞和血管内皮细胞中均有 Cx43 的表达,彼此之间存在直接的细胞交流<sup>[22]</sup>。白细胞与血管内皮细胞之间的间隙连接多少或者细胞交流程度很可能决定炎症反应的强弱。现在一致认为炎症反应的发生需要 3 个步骤:1)附壁:随着血管通透性增加和血流减慢,白细胞离开轴流,沿血管内皮细胞进行滚动,并在滚动过程中被激活;2)黏着:白细胞通过  $\beta 2$  整合素与内皮细胞上的选择蛋白类黏着分子黏着;3)游出和趋化作用:粘着于内皮细胞表面的白细胞沿内皮表面缓慢移动,在内皮细胞连接处伸出伪足,整个白细胞逐渐以阿米巴运动方式从内皮细胞缝隙逸出,到达内皮细胞和基底膜之间,最终穿过基底膜到血管外到达损伤处<sup>[23,24]</sup>。Sarieedline 等发现 Cx43<sup>-/-</sup>小鼠与 Cx43<sup>+/+</sup>小鼠相比较,Cx43 表达减少 61%,肺损伤模型中募集到的中性粒细胞也降低到 56%,所以减少 Cx43 表达会显著降低炎症细

胞的募集。并且,体外实验表明减少 Cx43 介导的细胞交流后,黏着于血管内皮细胞的中性粒细胞显著减少<sup>[25]</sup>。皮肤创伤愈合过程中减少 Cx43 引起炎症反应降低很可能也是和炎症细胞与内皮细胞之间的间隙连接相关。但是 Zahler 等研究表明中性粒细胞与内皮细胞之间确实存在间隙连接,通过调控间隙连接影响炎症细胞的迁移和透过内皮细胞的能力,但是当封闭间隙连接时,迁移穿过内皮细胞层的白细胞明显增加<sup>[26]</sup>,这与我们推测相矛盾。因此,皮肤伤口处炎症反应强弱与 Cx43 的关系需要进一步的研究证实。

## 2.2 Cx43 在增殖阶段的作用

增殖阶段发生在炎症阶段之后或与其存在重叠,特点是表皮层的表皮再生、真皮层或间充质细胞层的恢复,并伴随血管新生。在此阶段,角质细胞、纤维细胞和内皮细胞是最突出的修复细胞类型<sup>[27,28]</sup>。

皮肤的表皮是由基底层、刺细胞层、颗粒层及最顶端的角质层组成,基底层的角化细胞仍具有干细胞样特性,在皮肤损伤修复过程中起到重要作用,角化细胞增殖发生在表皮的基底层,当其穿过基底层和颗粒层时经历最终的分化形成角质层<sup>[10]</sup>。表皮伤口的再上皮化主要是角化细胞通过增殖、迁移和分化完成的。纤维细胞是构成真皮层

的主要细胞,皮肤创伤后,通过纤维细胞的迁移、增殖、分化形成肉芽组织、分泌胶原蛋白形成细胞外基质填补真皮层区域以闭合伤口<sup>[29]</sup>。Cx43是表皮角化细胞最主要的连接蛋白,正常情况下,Cx43蛋白主要存在于表皮的基底层和基底层上的刺细胞层。创伤发生后Cx43的表达部位不发生变化,但是表达水平发生显著变化<sup>[30,31]</sup>。伤口边缘基底层和刺细胞层中的Cx43水平会显著下调,存在基底层上的角化细胞也会选择性地表达S368磷酸化的Cx43(表明创伤会影响Cx43的磷酸化状态)<sup>[32]</sup>,通过荧光染料 lucifer yellow 表明间隙连接通道也会与间隙连接蛋白一样发生相应的动态变化<sup>[33]</sup>。与表皮层的角化细胞相同,创伤后最初24~48 h,伤口边缘真皮层纤维细胞中Cx43表达下调,此时纤维细胞开始向伤口处迁移,并形成肉芽组织。

通过 shRNA、siRNA、反义寡聚核苷酸、模拟肽或基因敲除技术会进一步降低伤口处Cx43蛋白表达,显著加快伤口愈合的速率和质量,具体表现在角化细胞的迁移和增殖加快、纤维细胞分化成肌成纤维细胞的速率加快、肉芽组织形成及成熟提早等<sup>[13,14,34,35]</sup>。Cx43水平影响伤口愈合的增殖阶段的机制还没有完全弄清楚。总结最近的研究发现,Cx43可能是通过两个方面影响创伤愈合过程的。第一,伤口愈合过程中Cx43表达水平及磷酸化水平可能会选择性地使一些间隙通道穿过分子通过,从而影响角化细胞的增殖和分化<sup>[36,37]</sup>;第二,间隙连接蛋白除了具有组成间隙连接通道执行物质和信息交流的功能外,还能够与其他分子,如黏着分子、细胞骨架蛋白、ZO-1等结合调控细胞的运动和迁移<sup>[10,38,39]</sup>。所以伤口处下调Cx43后会改变细胞极性,降低细胞黏着,改变细胞骨架促进细胞向伤口处迁移,进而加快细胞的迁移速率<sup>[21]</sup>。

血管再生也是皮肤伤口愈合一个关键因素,再生血管为再生组织提供有利于增殖分化的氧气和营养物质,为伤口愈合提供足够的物质准备<sup>[40]</sup>。血管内皮细胞能够表达Cx37、Cx40和Cx43间隙连接蛋白,其中Cx43是最主要的间隙连接蛋白。小鼠皮肤创伤后,发现伤口处损伤的血管中Cx43表达显著上调。同样地,Kwak利用小鼠脑微血管内皮细胞进行体外实验,得出同样的结论,创伤会增加Cx43的表达<sup>[41]</sup>。但是也有研究与之相矛盾,表明血管内皮细胞创伤后细胞间的交流会减少,如Larson等用牛的动脉内皮细胞研究创伤对

间隙交流的影响,发现创伤后伤口边缘的内皮细胞间间隙交流会减少<sup>[42]</sup>。Pepper等比较牛微血管内皮细胞与大血管(主动脉和肺动脉)内皮细胞创伤后Cx43的表达变化,发现微血管内皮细胞创伤后Cx43表达增加,但是大血管内皮细胞中Cx43表达不变<sup>[43]</sup>。创伤对Cx43表达变化的影响很可能与血管类型有关,皮肤创伤一般只涉及微血管,因此,动物模型中,皮肤创伤后血管内皮细胞中Cx43表达增加。降低伤口处血管内皮细胞中的Cx43对血管再生的影响表现在血管形成及成熟提早,很可能同纤维细胞一样,降低血管内皮细胞中Cx43可以促进血管内皮细胞迁移和增殖,进一步促进血管快速再生。

### 2.3 Cx43在组织重塑阶段的作用

伤口愈合重塑阶段试图将损伤皮肤恢复到正常组织,开始于损伤后的2~3周,能够持续数月甚至数年。伤口重塑包括以下4个方面:1)胶原纤维交联增加,强度增强;2)胶原蛋白酶分解多余的胶原纤维;3)代谢需求降低,伤口内丰富的毛细血管网退化;4)间质的蛋白多糖和水分减少。在这一阶段,由损伤启动的一系列过程开始减弱或者停止,大部分血管、内皮细胞、纤维细胞、炎症细胞经过迁移、凋亡或其他未知的细胞死亡机制在伤口区域消失,留下一个几乎不含有细胞,主要由胶原蛋白及其他细胞基质蛋白组成的团块<sup>[44]</sup>。伤口愈合到达此阶段时,伤口处各细胞中的Cx43基本恢复到正常水平。

无论是创伤初期瞬时下调还是长效下调伤口处Cx43的水平都会对重塑阶段产生明显的影响,最后形成的瘢痕微薄而平坦,瘢痕内的胶原束看起来像网篮状,更加接近正常组织。前期纤维细胞合成I型胶原和纤连蛋白受到间隙连接通道的调控,最终影响疤痕处胶原的沉积。利用解耦剂封闭纤维细胞之间的间隙连接通道I型胶原合成受阻<sup>[45]</sup>,很可能是由于细胞间间隙连接通道受阻影响了细胞间信号传递,从而引起胶原合成分泌不足。另外,肥大细胞和纤维细胞参与伤口愈合和纤维化的多个阶段,两者之间的间隙连接通道受到Cx43表达的影响,通过siRNA(small interfering RNA)下调肥大细胞与纤维细胞上间隙连接蛋白Cx43表达会促进纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,同时会减少纤维细胞的点阵收缩,进而减小纤维化<sup>[46]</sup>。Cx43蛋白的CT(carboxyl-terminus,CT)区域是Cx43重要的调控区域,能够与其他蛋白

质如 ZO-1 (zonula occludens 1, ZO-1) 结合, 认为在伤口处施加 CT 多肽抑制 ZO-1 与内源性 Cx43 的 CT 区域结合, 发现皮肤伤口愈合与 CT 区域有关, 能减少瘢痕组织, 更好地恢复真皮层的组织结构和机械强度<sup>[47]</sup>。

### 3 Cx43 与慢性伤口的关系

对于健康的年轻人来说, 皮肤创伤后机会启动一系列过程修复组织, 一般不会存在什么问题, 但是糖尿病人和老年人皮肤创伤后, 伤口难以愈合, 会慢慢地发展成容易感染的慢性伤口。慢性伤口可以发生在身体的任何部位, 不能够进行有组织、有次序、及时的伤口修复, 经常感染形成炎症, 给病人带来了极大的痛苦和打击, 有可能使他们面临截肢的风险, 所以加快或者仅仅是刺激这些慢性伤口的闭合显得尤为重要。

慢性伤口处的细胞不进行闭合或者闭合很慢, 在伤口周围形成一个瘢痕疙瘩, 长期裸露不闭合的伤口很容易感染细菌, 造成伤口的进一步扩大或者周围组织坏死, 所以, 刺激伤口处细胞的迁移对慢性伤口愈合很重要。越来越多的研究发现由间隙连接通道介导的细胞间交流在伤口愈合过程中起到重要作用, 间隙连接蛋白的表达在伤口愈合过程中发生动态变化。创伤早期, 表皮层角质细胞和真皮层纤维细胞中间隙连接蛋白表达会下调, 相反, 糖尿病小鼠伤口及人的下肢静脉溃疡周围的组织细胞中 Cx43 的表达水平不但不下调反而上调, 施加特异性的 Cx43 反义寡聚核苷酸下调伤口周围组织中的 Cx43 后, 伤口处细胞才开始迁移, 伤口愈合速率能够得以恢复<sup>[39,48,49]</sup>, 因此通过调控慢性伤口处 Cx43 蛋白的表达水平来治疗慢性伤口具有潜在的应用价值。

### 4 展望

目前, 研究发现 Cx43 在皮肤伤口愈合各阶段发挥重要的作用, 通过不同的方式调控伤口处 Cx43 能够促进细胞表型向迁移型变化, 同时降低炎症反应的强度, 从而加快伤口愈合的速率, 改善伤口愈合的质量。探索以 Cx43 为靶点治疗伤口愈合的新措施具有重要的意义, 尤其是为难以愈合的慢性伤口的治疗带来了新方向。Cx43 反义寡聚核苷酸是一种有效降低 Cx43 表达水平的调控手段, 在动物模型伤口处施加 Cx43 反义寡聚核苷酸可以显著加快急性伤口愈合的速率, 改善愈

合质量, 同样的, 慢性伤口模型—糖尿病小鼠皮肤伤口愈合速率能够恢复正常, 甚至超过正常小鼠皮肤伤口愈合的速率<sup>[12,13,21,39]</sup>。Cx43 反义寡聚核苷酸对于创伤愈合的作用已进入临床研究阶段, 有望成为治疗人类伤口, 尤其是慢性伤口的有效手段。另外, Ghatnekar 等通过临床实验表明 Cx43 多肽模拟物 ACT1 可以通过靶向 Cx43 介导的途径促进慢性伤口 VLU (venous leg ulcers, VLUs) 的愈合<sup>[50]</sup>。调控 Cx43 的方式有多种, 探索能够安全有效地调控 Cx43 的表达水平的新手段具有重要的临床价值, 能够为皮肤创伤治疗, 尤其是慢性伤口的治疗带来新的治疗曙光。

### 参考文献 (References):

- [1] MATSUUCHI L, NAUS C C. Gap junction proteins on the move: connexins, the cytoskeleton and migration[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2013, 1828 (1): 94-108.
- [2] KAR R, BATRA N, RIQUELME M A, *et al.* Biological role of connexin intercellular channels and hemichannels[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012, 524 (1): 2-15.
- [3] SALAMEH A, DHEIN S. Effects of mechanical forces and stretch on intercellular gap junction coupling[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2013, 1828 (1): 147-156.
- [4] BECKER D L, THRASIVOULOU C, PHILLIPS A R. Connexins in wound healing; perspectives in diabetic patients[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2012, 1818 (8): 2068-2075.
- [5] DOBROWOLSKI R, WILLECKE K. Connexin-caused genetic diseases and corresponding mouse models[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2009, 11 (2): 283-296.
- [6] ZOIDL G, DERMETZEL R. Gap junctions in inherited human disease[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2010, 460 (2): 451-466.
- [7] BERGER A C, KELLY J J, LAJOIE P, *et al.* Skin disease and non-syndromic hearing loss-linked Cx30 mutations exhibit several distinct cellular pathologies[J]. *Journal of Cell Science*, 2014, 127 (8): 1751-1764.
- [8] OYAMADA M, TAKEBE K, OYAMADA Y. Regulation of connexin expression by transcription factors and epigenetic mechanisms[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2013, 1828 (1): 118-133.
- [9] BASSUKAS I D. Differences in the expression profile of connexin 43 between keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin[J]. *European Journal of Dermatology*, 2013, 23 (3): 400-402.
- [10] CHURKO J M, LAIRD D W. Gap junction remodeling in skin repair following[J]. *Physiology*, 2013, 28 (3): 140-141.
- [11] GILMARTIN D J, ALEXALINE M M, THRASIVOULOU C, *et al.* Integration of scaffolds into full-thickness skin wounds: the connexin response[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2013, 2 (8): 1151-1160.
- [12] QIU C, COUTINHO P, FRANK S, *et al.* Targeting connexin43 expression accelerates the rate of wound repair[J]. *Current Biology*, 2003, 13 (19): 1697-1703.
- [13] MORI R, POWER K T, WANG C M, *et al.* Acute downregulation of connexin43 at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration[J]. *Journal of Cell Science*, 2006, 119 (24): 5193-5203.

- [14] WRIGHT C S, POLLOK S, FLINT D J, *et al.* The connexin mimetic peptide Gap27 increases human dermal fibroblast migration in hyperglycemic and hyperinsulinemic conditions *in vitro*[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2012, 227 (1): 77–87.
- [15] SOLAN J L, LAMPE P D. Specific Cx43 phosphorylation events regulate gap junction turnover *in vivo*[J]. *FEBS letters*, 2014, 588 (8): 1423–1429.
- [16] CHEN V C, GOUW J W, NAUS C C, *et al.* Connexin multi-site phosphorylation: mass spectrometry-based proteomics fills the gap[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 2013, 1828 (1): 23–34.
- [17] JOSHI M S, MIHM M J, COOK A C, *et al.* Alterations in connexin 43 during diabetic cardiomyopathy: competition of tyrosine nitration versus phosphorylation[J]. *Journal of Diabetes*, 2014, 13 (1): 1753–1754.
- [18] GALLI S J. Rethinking the potential roles of mast cells in skin wound healing and bleomycin-induced skin fibrosis[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 134 (7): 1802–1804.
- [19] SCHULTZ G S, DAVIDSON J M, KIRSNER R S, *et al.* Dynamic reciprocity in the wound microenvironment[J]. *Wound Repair and Regeneration*, 2011, 19 (2): 134–148.
- [20] LIU L, YU Y, HOU Y, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats[J]. *PLoS one*, 2014, 9 (2): 348–356.
- [21] COUTINHO P, QIU C, FRANK S, *et al.* Limiting burn extension by transient inhibition of Connexin43 expression at the site of injury[J]. *British Journal of Plastic Surgery*, 2005, 58 (5): 658–667.
- [22] JARA P I, BORIC M P, SAEZ J C. Leukocytes express connexin 43 after activation with lipopolysaccharide and appear to form gap junctions with endothelial cells after ischemia-reperfusion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92 (15): 7011–7015.
- [23] WESSEL F, WINDERLICH M, HOLM M, *et al.* Leukocyte extravasation and vascular permeability are each controlled *in vivo* by different tyrosine residues of VE-cadherin[J]. *Nature Immunology*, 2014, 15 (3): 223–230.
- [24] K PERS V, VESTWEBER D, SCHULTE D. Locking endothelial junctions blocks leukocyte extravasation, but not in all tissues[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1 (1): 23805–23822.
- [25] SARIEDDINE M Z R, SCHECKENBACH K, FOGLIA B, *et al.* Connexin43 modulates neutrophil recruitment to the lung[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009, 13 (11–12): 4560–4570.
- [26] ZAHLER S, HOFFMANN A, GLOE T, *et al.* Gap-junctional coupling between neutrophils and endothelial cells: a novel modulator of transendothelial migration[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2003, 73 (1): 118–126.
- [27] KANT V, GOPAL A, KUMAR D, *et al.* Topical pluronic F-127 gel application enhances cutaneous wound healing in rats[J]. *Acta Histochemica*, 2014, 116 (1): 5–13.
- [28] CH RET J, LEBONVALLET N, BUH V, *et al.* Influence of sensory neuropeptides on human cutaneous wound healing process[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2014, 74 (3): 193–203.
- [29] WILLENBORG S, ECKES B, BRINCKMANN J, *et al.* Genetic ablation of mast cells redefines the role of mast cells in skin wound healing and bleomycin-induced fibrosis[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 134 (7): 2005–2015.
- [30] KRETZ M, MAASS K, WILLECKE K. Expression and function of connexins in the epidermis, analyzed with transgenic mouse mutants[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2004, 83 (11): 647–654.
- [31] SCOTT C A, TATTERSALL D, O'TOOLE E A, *et al.* Connexins in epidermal homeostasis and skin diseases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 2012, 1818 (8): 1952–1961.
- [32] RICHARDS T S, DUNN C A, CARTER W G, *et al.* Protein kinase C spatially and temporally regulates gap junctional communication during human wound repair via phosphorylation of connexin43 on serine368[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2004, 167 (3): 555–562.
- [33] GOLIGER J A, PAUL D L. Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 1995, 6 (11): 1491–1501.
- [34] CHURKO J M, LAIRD D W. Gap junction remodeling in skin repair following wounding and disease[J]. *Physiology*, 2013, 28 (3): 190–198.
- [35] ONGSTAD E L, O'QUINN M P, GHATNEKAR G S, *et al.* A connexin43 mimetic peptide promotes regenerative healing and improves mechanical properties in skin and heart[J]. *Advances in Wound Care*, 2013, 2 (2): 55–62.
- [36] CAMELLITI P, DEVLIN G P, MATTHEWS K G, *et al.* Spatially and temporally distinct expression of fibroblast connexins after sheep ventricular infarction[J]. *Cardiovascular Research*, 2004, 62 (2): 415–425.
- [37] BRISSETTE J L, KUMAR N M, GILULA N B, *et al.* Switch in gap junction protein expression is associated with selective changes in junctional permeability during keratinocyte differentiation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91 (14): 6453–6457.
- [38] DUNN C A, LAMPE P D. Injury-triggered Akt phosphorylation of Cx43: a ZO-1-driven molecular switch that regulates gap junction size[J]. *Journal of Cell Science*, 2014, 127 (2): 455–464.
- [39] MENDOZA-NARANJO A, CORMIE P, SERRANO A E, *et al.* Targeting cx43 and N-cadherin, which are abnormally upregulated in venous leg ulcers, influences migration, adhesion and activation of rho GTPases[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): 37374–37410.
- [40] YOUSEFI S, QIN J, DZIENNIS S, *et al.* Assessment of microcirculation dynamics during cutaneous wound healing phases *in vivo* using optical microangiography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19 (7): 076015.
- [41] KWAK B R, PEPPER M S, GROS D B, *et al.* Inhibition of endothelial wound repair by dominant negative connexin inhibitors[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2001, 12 (4): 831–845.
- [42] LARSON D, HAUDENSCHILD C. Junctional transfer in wounded cultures of bovine aortic endothelial cells[J]. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1988, 59 (3): 373–379.
- [43] PEPPER M, MONTESANO R, EL AOUMARI A, *et al.* Coupling and connexin 43 expression in microvascular and large vessel endothelial cells[J]. *American Journal of Physiology–Cell Physiology*, 1992, 262 (5): 1246–1257.
- [44] GURTNER G C, WERNER S, BARRANDON Y, *et al.* Wound repair and regeneration[J]. *Nature*, 2008, 453 (7193): 314–321.
- [45] EHRLICH H P, SUN B, SAGGERS G C, *et al.* Gap junction communications influence upon fibroblast synthesis of Type I collagen and fibronectin[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, 98 (4): 735–743.
- [46] PISTORIO A L, EHRLICH H P. Modulatory effects of connexin-43 expression on gap junction intercellular communications with mast cells and fibroblasts[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, 112 (5): 1441–1449.
- [47] GHATNEKAR G S, O'QUINN M P, JOURDAN L J, *et al.* Connexin43 carboxyl-terminal peptides reduce scar progenitor and promote regenerative healing following skin wounding[J]. *Regenerative Medicine*, 2009, 4 (2): 205–223.
- [48] WANG C M, LINCOLN J, COOK J E, *et al.* Abnormal connexin expression underlies delayed wound healing in diabetic skin[J]. *Diabetes*, 2007, 56 (11): 2809–2817.
- [49] WRIGHT J A, RICHARDS T, BECKER D L. Connexins and diabetes[J]. *Cardiology Research and Practice*, 2012, 12 (9): 6904–6924.
- [50] GHATNEKAR G S, GREK C L, ARMSTRONG D G, *et al.* The effect of a connexin43-based peptide on the healing of chronic venous leg ulcers: a multicenter, randomized trial[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 318 (1): 1–10.