

芍药苷对增殖性瘢痕成纤维细胞增殖抑制作用及机制研究

王 雷, 马园园, 李亚玲, 周粤闽

(河南大学附属淮河医院整形外科, 河南 开封 475001)

【摘要】 目的 探索芍药苷对增殖性瘢痕(HS)成纤维细胞增殖抑制作用及机制研究。**方法** 0(对照组), 200, 400, 800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 24、48、72 h 后, MTT 法检测细胞活力, Hoechst 染色法检测细胞凋亡, 流式细胞术检测细胞周期, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测细胞 I 型胶原(COL I)和 III 型胶原(COL III)含量, Western blot 检测转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号通路相关蛋白及基质金属蛋白酶 1(MMP1)、MMP13 表达。**结果** 200, 400, 800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷能显著降低 HS 成纤维细胞活力($P < 0.01$), 使细胞核发白, 皱染, 使细胞周期阻滞在 G1 期($P < 0.01$), 能显著降低细胞中 COL I、COL III 含量($P < 0.01$), 下调 MMP1、MMP13、TGF- β 1、p-Smad2 及 p-Smad3 表达($P < 0.01$)。**结论** 芍药苷能明显抑制 HS 成纤维细胞增殖及胶原合成, 可能是通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路实现的。

【关键词】 芍药苷; 增生性瘢痕; 成纤维细胞; 增殖; 胶原合成

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 11-0038-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.11.008

Inhibitory effect and mechanism of paeoniflorin on proliferation of hypertrophic scar fibroblasts

WANG Lei, Ma Yuan-yuan, Li Ya-ling, Zhou Yue-min

(Department of Orthopedic Surgery, Huaihe Hospital Affiliated to Henan University, Kaifeng 475001, China)

【Abstract】 Objective To explore the inhibitory effect and related mechanism of paeoniflorin on proliferation of hypertrophic scar (HS) fibroblasts. **Methods** HS fibroblasts were cultured with 0 (control), 200, 400, 800 $\mu\text{mol/L}$ of paeoniflorin for 24, 48, and 72 h. Cell viability was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected using Hoechst staining. Cell cycle was measured by flow cytometry. The levels of type I collagen (COL I) and type III collagen (COL III) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway related proteins, as well as matrix metalloproteinase 1 (MMP1) and MMP13 were detected by Western blot. **Results** 200, 400, 800 $\mu\text{mol/L}$ of paeoniflorin reduced the cell viability of HS fibroblasts significantly ($P < 0.01$), with the nuclei turning pale and shrunken, and caused cell cycle arrest at G1 phase ($P < 0.01$). Moreover, the levels of COL I and COL III in the cells were decreased significantly ($P < 0.01$), and the expressions of MMP1, MMP13, TGF- β 1, p-Smad2 and p-Smad3 were down-regulated significantly ($P < 0.01$). **Conclusions** Paeoniflorin can obviously inhibit the proliferation and collagen synthesis of hypertrophic scar fibroblasts,

probably through inhibition of the TGF- β 1/Smad signaling pathway.

[Key words] Paeoniflorin; Hypertrophic scar, HS; Fibroblasts; Proliferation; Collagen synthesis

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)是皮肤严重创伤、烧伤或者感染后,创面异常修复的必然结果,临床主要表现为创面皮肤增厚,高于正常皮肤,瘢痕挛缩并有瘙痒感,甚至影响患者外观,引起关节功能障碍,给患者造成巨大心理负担^[1]。目前研究认为 HS 的发生机制是皮肤受损后,成纤维细胞被激活后大量增殖,进而促进细胞外基质胶原的大量合成及过度沉积^[2,3]。TGF- β 1 是一种具有多种功能的细胞因子,在创伤愈合过程中起着重要作用,不仅能够调控促进成纤维细胞增殖,凋亡及迁移,还能够促进成纤维细胞大量合成胶原,抑制细胞外基质蛋白酶(MMPs)的分泌及胶原的降解^[4]。芍药苷是传统中药芍药的干燥根提取物,研究表明芍药苷能够通过抑制 TGF- β 1 的表达及分泌,进而抑制胶原及细胞外基质的合成,从而抑制大鼠、小鼠肝、肾及肺纤维化^[5-7]。进而提示芍药苷可能通过 TGF- β 1 信号通路抑制 HS 的发生发展,成为 HS 的有效治疗药物,但相关报道较少,因此本研究将对此展开探讨。

1 材料和方法

1.1 增生性瘢痕成纤维细胞的制备

本研究所需要的增生性瘢痕组织块由某整形外科提供。所有研究对象均征得患者或者其家属同意并签署知情同意书,并由我院的伦理委员会通过。在无菌条件下用眼科剪剪去附着于组织块上的脂肪组织及表皮,接着用含有 100 μ g/mL 的青霉素及链霉素的 PBS 洗涤组织块 3 次,接着用眼科剪继续将组织块剪成 1 mm³ 左右的组织块,后将组织块平铺于 25 cm² 的培养瓶中,加入含有 15% 胎牛血清的 DMEM 培养基,于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养,在第 3 天用 PBS 将浮在培养基中的组织块洗去,并加入少量新鲜培养基,同时观察组织块中细胞游离出来的情况,当培养瓶中细胞密度达到 80% 的时候,用 0.25% 的胰蛋白酶消化细胞,以 1:2 的比例进行传代,取第 3~5 代细胞用于后续实验研究^[8,9]。

1.2 主要试剂与仪器

芍药苷购自中国食品药品检定研究院;四甲基偶氮唑盐(MTT),DMEM 培养基,胎牛血清,II 型胶原酶均购自美国 Gibco 公司;胰蛋白酶,细胞周期检

测试剂盒,Hoechst 染色试剂盒均南京凯基生物技术有限公司;COL I、COL III 酶联免疫吸附试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司;兔抗人 TGF- β 1、Sma2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3、MMP1、MMP13、GAPDH 多克隆抗体均购自美国 Abcam 公司。

MK3 酶标仪购自美国 Thermo 公司;FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司;TS100 倒置荧光显微镜购自日本 Nikon 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 MTT 法检测 HS 成纤维细胞活力

将 6×10^3 个 HS 成纤维细胞接种到 96 孔板,培养 24 h 后,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 24、48、72 h 后,每孔加入终浓度为 5 mg/mL 的 MTT 并孵育 4 h 后,弃上清液,再另外每孔加入 150 μ L 的二甲基亚砜,振荡使结晶物溶解,于酶标仪波长 560 nm 处测 A560 值。

1.3.2 Hoechst 染色检测 HS 成纤维细胞形态

将 9×10^3 个 HS 成纤维细胞接种到 6 孔板,培养 24 h 后,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h, PBS 洗涤,加入 4% 多聚甲醛固定 10 min, PBS 洗涤,加入终浓度为 10 μ g/mL 的 Hoechst 染色液,染色 5 min, PBS 洗涤后,于荧光显微镜下观察并拍照,凋亡的细胞荧光更强,细胞核发白,呈现皱染。

1.3.3 流式细胞术检测 HS 成纤维细胞周期

将 9×10^3 个 HS 成纤维细胞接种到 6 孔板,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,每组收集 1×10^5 个/mL 细胞,再加入 5 μ L 终浓度为 10 mg/mL 的 RNase,吹打混匀后,37℃ 孵育 1 h,继续加入 PI 染液,吹打混匀并于室温避光孵育 30 min,1 h 内在流式细胞仪进行细胞周期检测分析。

1.3.4 ELISA 法检测 HS 成纤维细胞中 COL I、COL III 含量

将 8×10^3 个 HS 成纤维细胞接种到 6 孔板,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,利用 0.25% 胰蛋白酶消化并收集细胞,接着分别按照 ELISA 试剂盒说明书检测细胞中 COL I、COL III 含量。

1.3.5 Western blot 检测 HS 成纤维细胞中 TGF- β /Smad 信号通路相关蛋白及 MMP1、MMP13 蛋白的表达

将 9×10^3 个 HS 成纤维细胞接种到 6 孔板,0 (对照组)、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,在 4°C 条件下刮下 6 孔板中细胞,离心并收集细胞,加入细胞裂解液,裂解 30 min,离心收集上清液即是总蛋白。接着采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。制作浓缩胶及分离胶,并水封静置 30 min。蛋白样品上样,进行十二烷基苯磺酸钠凝胶电泳 1~2 h,后湿法转膜 30~50 min。5% 脱脂奶粉封闭 1 h,一抗溶液(兔抗人 TGF- β 1、Sma2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3、MMP1、MMP13、GAPDH 多克隆抗体,稀释度为 1:100)孵育, 4°C 过夜;二抗溶液室温孵育 1~2 h。于凝胶成像系统中曝光。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验检测组间差异性,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 芍药苷对 HS 成纤维细胞活力的影响

如表 1 所示,0 (对照组)、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 24、48、72 h 后,经

表 1 芍药苷对 HS 成纤维细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别 Groups	24 h	48 h	72 h
对照组 Control group	0.543 $\pm$ 0.050	0.645 $\pm$ 0.061	0.732 $\pm$ 0.071
200 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 200 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	0.473 $\pm$ 0.043 **	0.532 $\pm$ 0.053 **	0.562 $\pm$ 0.058 **
400 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 400 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	0.408 $\pm$ 0.041 **	0.451 $\pm$ 0.052 **	0.464 $\pm$ 0.042 **
800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 800 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	0.334 $\pm$ 0.030 **	0.364 $\pm$ 0.036 **	0.368 $\pm$ 0.016 **

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

表 2 芍药苷对 HS 成纤维细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别 Groups	G1 期/% G1 phase	S 期/% S phase	G2 期/% G2 phase
对照组 Control group	41.53 $\pm$ 4.15	23.48 $\pm$ 2.24	35.99 $\pm$ 3.60
200 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 200 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	48.18 $\pm$ 4.82 **	19.42 $\pm$ 2.20 **	33.40 $\pm$ 3.34 **
400 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 400 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	55.69 $\pm$ 5.57 **	18.38 $\pm$ 1.83 **	25.93 $\pm$ 2.59 **
800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组 800 $\mu\text{mol/L}$ paeoniflorin group	67.86 $\pm$ 6.79 **	14.65 $\pm$ 1.45 **	17.49 $\pm$ 1.75 **

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

MTT 实验发现,随着给药浓度的增加,细胞活力逐渐降低($P < 0.01$)。

2.2 芍药苷对 HS 成纤维细胞凋亡的影响

如图 1 所示,0 (对照组)、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,与对照组细胞凋亡率(3.25 $\pm$ 0.32) % 比较,200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组细胞凋亡率分别为(13.47 $\pm$ 1.35) %、(26.69 $\pm$ 2.67) %、(39.36 $\pm$ 4.00) %,说明芍药苷能使细胞核皱缩,浓染,细胞凋亡显著。

2.3 芍药苷对 HS 成纤维细胞周期的影响

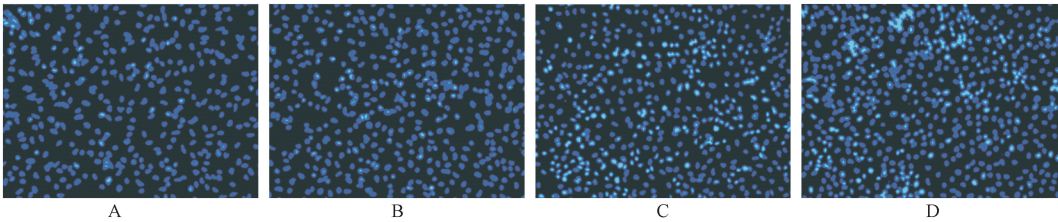
如表 2 所示,0 (对照组)、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,经流式细胞实验发现,与对照组比较,200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷能使 HS 成纤维细胞周期阻滞在 G 期($P < 0.01$)。

2.4 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 COL I、COL III 含量的影响

如表 3 所示,0 (对照组)、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,经 ELISA 实验发现,与对照组比较,200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷能降低 HS 成纤维细胞中 COL I、COL III 含量($P < 0.01$),且呈剂量依赖关系。

表 3 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 COL I、COL III 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)		
Tab.3 Effect of paeoniflorin on the levels of COL I and COL III in HS fibroblasts		
组别 Groups	COL I 含量/ng/mL COL I level	COL III 含量/ng/mL COL III level
对照组 Control group	213.47 $\pm$ 2.23	25.70 $\pm$ 0.58
200 μ mol/L 芍药苷组 200 μ mol/L paeoniflorin group	182.45 $\pm$ 1.65 **	19.89 $\pm$ 1.08 **
400 μ mol/L 芍药苷组 400 μ mol/L paeoniflorin group	143.22 $\pm$ 1.43 **	14.51 $\pm$ 0.53 **
800 μ mol/L 芍药苷组 800 μ mol/L paeoniflorin group	128.71 $\pm$ 1.29 **	8.74 $\pm$ 0.82 **

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.



注:A:对照组;B:200 μ mol/L 芍药苷组;C:400 μ mol/L 芍药苷组;D:800 μ mol/L 芍药苷组。
图 1 芍药苷对 HS 成纤维细胞凋亡的影响($\times 200$)
Note. A: Control group; B: 200 μ mol/L paeoniflorin group; C: 400 μ mol/L paeoniflorin group; D: 800 μ mol/L paeoniflorin group.

Fig.1 Effect of paeoniflorin on cell apoptosis of the HS fibroblasts

2.5 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 MMPs 含量的影响

如图 2 所示,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,经 Western blot 实验发现,与对照组比较,200、400、800 μ mol/L 芍药苷能降低 HS 成纤维细胞中 MMP1 及 MMP13 表达量($P < 0.01$),且呈剂量依赖关系。

2.6 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 TGF- β /Smad 信号通路相关蛋白表达的影响

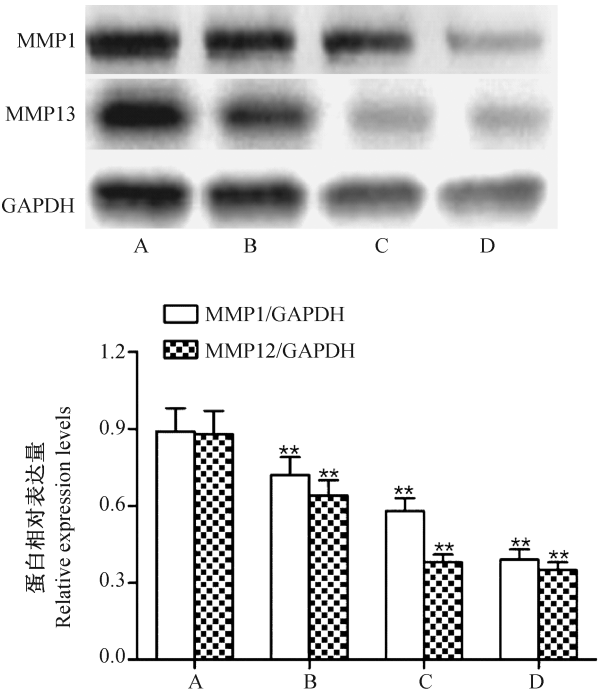
如图 2 所示,0(对照组)、200、400、800 μ mol/L 的芍药苷作用 HS 成纤维细胞 48 h 后,经 Western blot 实验发现,与对照组比较,200、400、800 μ mol/L 芍药苷能降低 HS 成纤维细胞中 TGF- β 1、p-Smad2 及 p-Smad3 表达($P < 0.01$),且呈剂量依赖关系。

3 讨论

TGF- β 包括 TGF- β 1、TGF- β 2 及 TGF- β 3,是创伤愈合过程中重要的细胞因子,其中 TGF- β 1 研究最为广泛。Smad 蛋白是 TGF- β 受体作用的唯一信使分子,包括受体型(Smad2、Smad3、Smad5 等)、辅

助型(Smad4)及抑制型(Smad6 和 Smad7)。TGF- β 将外界信号传递给 Smad2/3,使 Smad2/Smad3 磷酸化,接着与 Smad4 结合进入细胞核中调控靶基因的转录。而 Smad6/7 可以竞争性结合 TGF- β 受体抑制 Smad2/Smad3 的磷酸化。研究表明烧伤患者在康复以后常常出现瘢痕组织的增生,而且患者此时瘢痕组织中 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的表达量显著高于正常人^[10]。而且临床试验证实抗 TGF- β 抗体对糖尿病肾纤维化作用显著,且副作用小^[11]。另外 Wang 等^[12]研究证实 TGF- β 多肽拮抗剂能显著的减轻 HS 成纤维细胞表型。这些研究说明通过拮抗 TGF- β 信号通路对 HS 的治疗具有显著的理论指导意义。

芍药属于毛茛科植物,具有止挛,活血化瘀等功效,被广泛应用于类风湿关节炎、神经退行性疾病、自身能免疫性疾病、心脑血管疾病等疾病的治疗中^[13]。芍药苷是芍药主要的单体活性成分,具有抗炎镇痛、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁等作用^[14]。近些年研究还发现芍药苷具有抗纤维化作用,如胡宗涛等^[5]研究表明芍药苷能下调 TGF- β 1、p-Smad3、



注:A:对照组;B:200 μmol/L 芍药苷组;C:400 μmol/L 芍药苷组;D:800 μmol/L 芍药苷组。与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

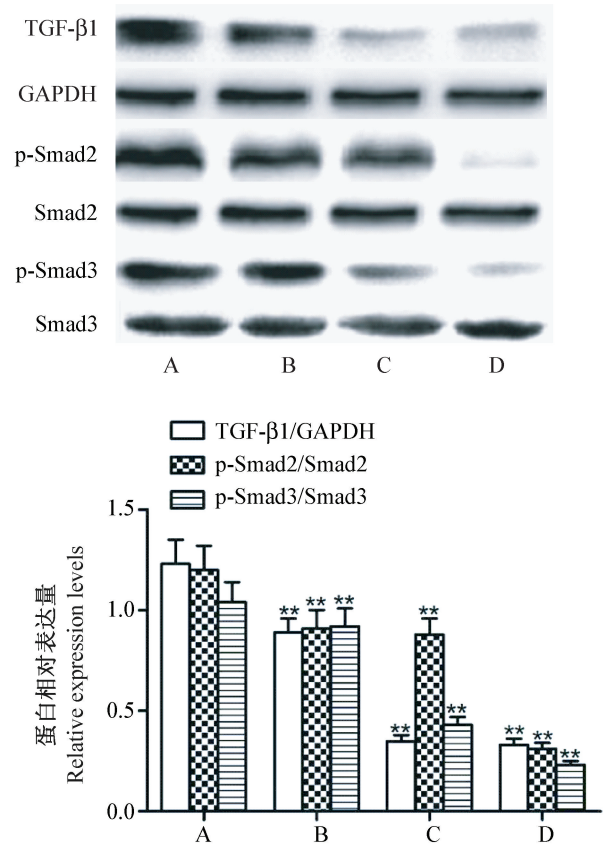
图 2 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 MMPs 表达量的影响

Note. A: Control group; B: 200 μmol/L paeoniflorin group; C: 400 μmol/L paeoniflorin group; D: 800 μmol/L paeoniflorin group. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Fig. 2 Effect of paeoniflorin on the expression levels of MMPs in HS fibroblasts

p-Smad4 及 p-Smad7 表达抑制大鼠放射性肝纤维化。Zeng 等^[6]研究证实芍药苷能够减轻肾间质纤维化模型小鼠的肺组织及肾间质纤维化作用,与通过下调 p-Smad2 及 p-Smad3 表达有关。Ji 等^[7]研究证实芍药苷能通过 Smad 通路抑制 TGF-β 诱导的 A549 细胞的纤维化。从而提示芍药苷可能能够通过调控 TGF-β/Smad 信号通路相关蛋白表达抑制 HS 成纤维细胞的增殖与胶原沉积。

因此本研究首先参考相关文献并根据预实验^[14],采用 0、200、400、800 μmol/L 芍药苷作用 HS 成纤维细胞 24、48、72 h,MTT 结果表明 200、400、800 μmol/L 芍药苷能显著降低细胞活力,并呈时间及剂量依赖关系。接着 Hoechst 染色法进一步证实 200、400、800 μmol/L 芍药苷能使 HS 细胞核发白,皱染,说明细胞凋亡显著。然后利用流式细胞术检测芍药苷对 HS 细胞周期的影响,结果表明 200、400、800 μmol/L 芍药苷能使细胞周期阻滞于 G1 期,从而说明芍药苷能使细胞复制阻断于 DNA 复制



注:A:对照组;B:200 μmol/L 芍药苷组;C:400 μmol/L 芍药苷组;D:800 μmol/L 芍药苷组。与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

图 3 芍药苷对 HS 成纤维细胞中 TGF-β/Smad 信号通路相关蛋白表达的影响

Note. A: Control group; B: 200 μmol/L paeoniflorin group; C: 400 μmol/L paeoniflorin group; D: 800 μmol/L paeoniflorin group. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Fig. 3 Effect of paeoniflorin on the expression levels of TGF-β/Smad signaling pathway related proteins in HS fibroblasts

前期,继而诱导细胞凋亡,最终抑制细胞凋亡。

细胞外基质的胶原不断合成及沉积是 HS 形成的原因之一,是源自于细胞外细胞降解酶的分泌不足所致的^[2, 3]。细胞外基质主要成分是 I 型胶原(Col I)和 III 型胶原(Col III),这些胶原在 HS 形成过程不断合成并沉积加剧病情^[11]。而 MMPs 是降解细胞外基质最为重要的蛋白水解酶,MMP1 及 MMP13 是能够降解包括 Col I 及 Col III 在内几乎所有纤维类胶原的间质胶原酶。且通过抑制 TGF-β/Smad 信号通路能显著的下调 MMP1 及 MMP13 蛋白表达,进而抑制 Col I 及 Col III 合成,最终减轻小鼠心肌纤维化^[9, 15]。所以本研究继续利用 Western blot 及 ELISA 实验检测芍药苷对 HS 成纤维细胞中

MMP1, MMP13 表达及 Col I、Col III 含量。结果表明芍药苷能显著的下调 MMP1 及 MMP13 蛋白表达,减少 Col I 及 Col III 的合成,最终抑制胶原的沉积。最后本研究探讨芍药苷对 TGF- β /Smad 信号通路相关蛋白表达的影响,结果表明芍药苷能显著的下调 TGF- β 1、p-Smad2 及 p-Smad3 表达。

综上所述,200、400、800 μ mol/L 的芍药苷能显著的降低 HS 成纤维细胞活力,诱导细胞凋亡,使细胞周期阻滞于 G1 期,同时下调 MMP1 及 MMP13 蛋白表达,减少 Col I 及 Col III 的合成,此过程与芍药苷抑制 TGF- β /Smad 信号通路有关。

参考文献:

- [1] Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment [J]. Dermatol Surg, 2017, 43 Suppl 1: S3 – S18.
- [2] Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars [J]. Burns Trauma, 2016, 4: 2.
- [3] 柯俐安, 杨军. 增生性瘢痕无创性评估策略及方法 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12(4): 262 – 265.
- [4] 刘涪科, 薛晓东. 转化生长因子- β 1 与难愈性创面及病理性瘢痕形成关系研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(9): 833 – 834.
- [5] 胡宗涛, 高世乐, 秦峰, 等. 芍药苷对大鼠放射性肝纤维化的保护作用 and 机制研究 [J]. 解放军药学报, 2012, 28(4): 283 – 288.
- [6] Zeng J, Dou Y, Guo J, et al. Paeoniflorin of *Paeonia lactiflora* prevents renal interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice [J]. Phytomedicine, 2013, 20(8 – 9): 753 – 759.

- [7] Ji Y, Dou YN, Zhao QW, et al. Paeoniflorin suppresses TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through a Smad-dependent pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 794 – 804.
- [8] 张雪, 兰东, 宁淑华, 等. A 型肉毒毒素对增生性瘢痕成纤维细胞的抑制作用及机制 [J]. 重庆医学, 2017, 47(5): 580 – 582.
- [9] 孙桂芳, 张晓芬, 陈亚峰, 等. 生肌玉红膏通过下调 TGF- β 1/Smads 抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原分泌 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1590 – 1593.
- [10] 孙桂芳, 张晓芬, 陈亚峰, 等. 转化生长因子- β 1/Smads 信号在增生性瘢痕形成中的作用研究进展 [J]. 创伤外科杂志, 2015, 17(5): 473 – 477.
- [11] 贾会玉, 李中南, 陈光亮. 糖尿病肾病中转化生长因子 β 1/Sma 和 Mad 相关蛋白信号通路的作用及其相关药物研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(3): 266 – 271.
- [12] Wang X, Gao Z, Wu X, et al. Inhibitory effect of TGF- β peptide antagonist on the fibrotic phenotype of human hypertrophic scar fibroblasts [J]. Pharm Biol, 2016, 54(7): 1189 – 1197.
- [13] 金英善, 陈曼丽, 陶俊. 芍药化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4): 745 – 750.
- [14] 葛永斌, 程孝中, 燕傲蕾, 等. 芍药苷抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 636 – 639.
- [15] Seeland U, Schaffer A, Selejan S, et al. Effects of AT1- and β -adrenergic receptor antagonists on TGF- β 1-induced fibrosis in transgenic mice [J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(10): 851 – 859.

[收稿日期] 2017 – 05 – 26