

谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、凋亡及胶原合成的影响

吕经纬¹, 王佳婧¹, 胡刚²

(1. 白城医学高等专科学校, 吉林 白城 137000; 2. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116000)

【摘要】 目的 探索谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对瘢痕疙瘩成纤维细胞(keloid fibroblasts, KF)抑制作用的研究。方法 0(对照组), 3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用KF细胞48 h后, MTT法检测细胞活力, EdU染色法检测细胞增殖, 流式细胞术分别检测细胞凋亡及细胞周期, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测细胞中COL I、COL III含量。结果 3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的降低KF细胞活力($P < 0.01$), 提高细胞增殖抑制率($P < 0.01$), $\text{IC}_{50} = (27.54 \pm 2.18) \mu\text{g}/\text{mL}$ 。与对照组比较, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的降低细胞增殖率($P < 0.01$), 提高细胞早期及晚期凋亡率($P < 0.01$), 使细胞周期阻滞在G1期($P < 0.01$), 同时还能显著的降低细胞中COL I、COL III含量($P < 0.01$)。结论 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的抑制KF细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 同时还能抑制胶原的合成。

【关键词】 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷; 瘢痕疙瘩成纤维细胞; 增殖; 凋亡; 抑制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017)12-0046-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.12.008

Effect of sitosterol-3-O-glucoside on proliferation, apoptosis and collagen synthesis of keloid fibroblasts

LV Jing-wei¹, WANG Jia-jing¹, Hu Gang²

(1. Baicheng Medical College, Baicheng 137000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000)

【Abstract】 Objective To explore the effect of sitosterol-3-O-glucoside on proliferation, apoptosis and collagen synthesis of keloid fibroblasts (KF). **Methods** Cell viability was measured by MTT assay after cells were cultured with 0 (control), 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sitosterol-3-O-glucoside. Cell proliferation was measured by EdU staining. Cell apoptotic rate and cell cycle were measured by flow cytometry. The level of COL I and COL III was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sitosterol-3-O-glucoside reduced cell viability ($P < 0.01$), increased inhibitory rate of cell proliferation ($P < 0.01$), $\text{IC}_{50} = 27.54 \pm 2.18 \mu\text{g}/\text{mL}$. Compared with the control group, 12.5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sitosterol-3-O-glucoside reduced the cell proliferation rate ($P < 0.01$), increased the cell early and late apoptotic rates ($P < 0.01$), the cell cycle was arrested at G1 phase ($P < 0.01$), and the levels of COL I and COL III were down-regulated ($P < 0.01$). **Conclusions** The results show that sitosterol-3-O-glucoside can significantly inhibit the proliferation, induce cell apoptosis and inhibit the synthesis of collagen of keloid fibroblasts.

【Key words】 Sitosterol-3-O-glucoside; Keloid fibroblasts (KF); Collagen fibers; Proliferation; Apoptosis; Inhibition

瘢痕疙瘩是皮肤受损后,创伤部位在愈合过程中成纤维细胞过度增殖导致胶原过度沉积的结果,又称为结缔组织增生症^[1-3]。在临床上,瘢痕疙瘩呈现类似肿瘤样,不仅能够无限增殖还具有浸润性,能够侵袭正常组织,且复发率极高^[1-3]。瘢痕疙瘩在过度增生的过程中会使患者产生严重的瘙痒、疼痛,不仅影响患者的外观,甚至会给患者带来心理疾病及功能障碍^[1-3]。独角莲(*Typhonium giganteum* Engl.)又称为“白附子”,是我省著名的中草药,属于天南星科(Araceae)犁头尖属植物,具有清热解毒、祛风止挛等功效,目前药理学研究发现独角莲具有显著的抗肿瘤作用,能够诱导肿瘤细胞凋亡,疗效较为显著^[4-6]。同时课题组前期还证实独角莲根茎水提取物对于瘢痕疙瘩成纤维细胞具有显著的抑制作用,但是提取物是混合物,成分复杂,并没有阐明其具体作用机制^[7]。而本课题组先前研究证实谷甾醇-3-O-葡萄糖苷是独角莲根茎提取物主要成分之一,且谷甾醇-3-O-葡萄糖苷又称为胡萝卜苷,对于多种肿瘤细胞增殖及侵袭能力的抑制效果较佳,并阐述了相关机制^[8-11],因此本研究推测谷甾醇-3-O-葡萄糖苷可能也会对瘢痕成纤维细胞的生物学行为产生影响,所以本课题组将对此展开研究。

1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器

谷甾醇-3-O-葡萄糖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、胶原酶均购自美国Gibco公司;胰蛋白酶购自北京索莱宝生物技术有限公司;细胞周期检测试剂盒、Annexin V-FITC/PI流式双染试剂盒均购自南京凯基生物技术有限公司;EdU细胞增殖检测试剂盒购自广州市锐博生物技术有限公司;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;FACS Calibur流式细胞仪购自美国BD公司;MK3酶标仪购自美国Thermo公司;TS100倒置荧光显微镜购自日本Nikon公司。

1.2 实验方法

1.2.1 瘢痕疙瘩成纤维细胞(KF)的制备

本研究所需要的瘢痕疙瘩组织块由吉林大学附属二院整形科提供。在无菌条件下用PBS缓冲液清洗组织块,并用手术剪将组织块沿着无菌的小烧杯壁剪成1 mm³左右的组织块,后将组织块平铺于培养瓶中,加入含有10%胎牛血清的DMEM培养

基,于37℃ 5% CO₂培养箱中培养,在3~5 d左右的时候将浮在培养基中组织块洗去,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,把培养瓶中的旧培养液弃去,换成新鲜培养液,并用0.25%的胰蛋白酶消化,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。同时参考相关文献,在倒置显微镜观察细胞形态,用免疫组化法检测细胞中CD73、CD90、CD105阳性率,结果均证实KF细胞纯度达到98%以上,可以用于后续实验^[2,3]。

1.2.2 MTT法检测KF细胞活力

将8×10³个KF细胞接种到96孔板,培养24 h后,0(对照组),3.125、6.25、12.5、25、50、100 μg/mL的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用KF细胞48 h后,加入20 μL的MTT(终浓度为5 mg/mL)孵育4 h后,小心将96孔板中的上清液吸取并舍弃,再加入150 μL的二甲基亚砷,震荡使结晶物溶解,于酶标仪波长560 nm处测OD值。细胞增殖抑制率(%)=(1-实验组OD值/对照组OD值)×100%。

1.2.3 EdU染色检测KF细胞增殖情况

将8×10³个KF细胞接种到96孔板,培养24 h后,12.5、25、50 μg/mL的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用细胞48 h后,每孔加入50 μM的EdU染液100 μL并孵育2 h,PBS洗涤3次;接着加入4%多聚甲醛固定30 min,后加入50 μL浓度为2 mg/mL的甘氨酸摇床孵育5 min,同时加入100 μL的0.5%的TritonX-100进行渗透加强,PBS洗涤3次。紧接着每孔加入100 μL的1×Apollo染色液于室温避光反应30 min,PBS洗涤3次。每孔继续加入100 μL的Hoechst 33342染色液,于室温避光反应30 min,PBS洗涤3次。最后于荧光显微镜下观察并拍照。EdU染红色,Hoechst染蓝色。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI法检测KF细胞凋亡情况

将1.0×10⁴个KF细胞接种到6孔板,12.5、25、50 μg/mL的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用细胞48 h后,每组首先收集1×10⁵/mL个细胞,再将500 μL的结合缓冲液加入细胞中并吹打混匀后,接着将5 μL的Annexin V-FITC及5 μL的PI按顺序加入已混合均匀的细胞中,继续吹打混匀,并在室温条件下避光孵育10 min,于1 h内在流式细胞仪上进行细胞凋亡分析。

1.2.5 流式细胞术检测KF细胞周期

将1.0×10⁴个KF细胞接种到6孔板,12.5、

25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用细胞 48 h 后, 每组首先收集 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 个细胞, 再加入 5 μL 的 RNase(终浓度为 10 mg/mL), 吹打混匀后, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h, 再加入 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。

1.2.6 ELISA 法检测 KF 细胞中 COL I、COL III 含量

将 1.0×10^4 个 KF 细胞接种到 6 孔板, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用细胞 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 统计学方法

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

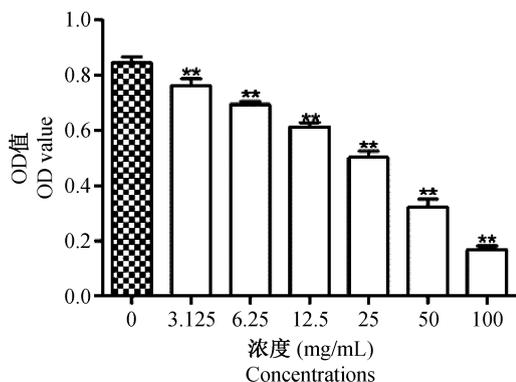
2 结果

2.1 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞活力的影响

如图 1 所示, 0(对照组)、3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用 KF 细胞 48 h, 经 MTT 实验发现, 随着给药浓度的增加, KF 细胞活力逐渐降低 ($P < 0.01$), 细胞增殖抑制率逐渐升高 ($P < 0.01$), 且 $\text{IC}_{50} = (27.54 \pm 2.18) \mu\text{g}/\text{mL}$, 所以本实验选择 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作为后续实验的作用浓度。

2.2 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞增殖能力的影响

如图 2 所示, 0(对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的



注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 1 不同浓度的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞活力的影响

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Fig. 1 Effect of different doses of sitosterol-3-O-glucoside on KF cell viability

谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用 KF 细胞 48 h, 经 EdU 实验发现, 与对照组比较, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能显著的降低 KF 细胞增殖率 ($P < 0.01$)。

2.3 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞凋亡的影响

如图 3, 表 1 所示, 0(对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用 KF 细胞 48 h, 经 Annexin V-FITC/PI 流式双染实验发现, 与对照组比较, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能显著的提高 KF 细胞早期凋亡率及晚期凋亡率 ($P < 0.01$)。

2.4 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞周期的影响

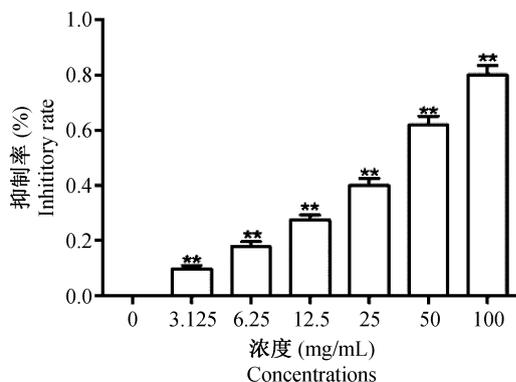
如表 1 所示, 0(对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用 KF 细胞 48 h, 经流式细胞周期实验发现, 与对照组比较, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能逐渐的使 KF 细胞周期阻滞在 G 期 ($P < 0.01$)。

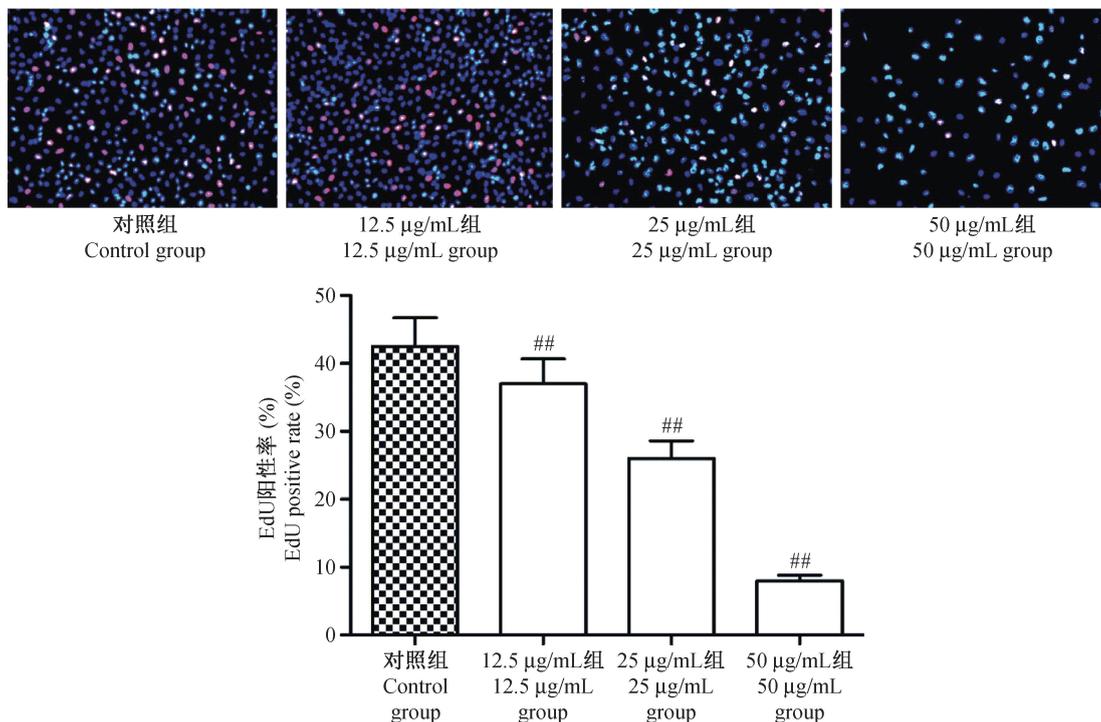
2.5 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞中 COL I、COL III 含量的影响

如表 2 所示, 0(对照组)、12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作用 KF 细胞 48 h, 经 ELISA 实验发现, 与对照组比较, 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能逐渐的降低 KF 细胞中 COL I、COL III 含量 ($P < 0.01$)。

3 讨论

成纤维细胞是瘢痕疙瘩的主要效应细胞, 众多研究证实, 在皮肤受损时候, 原本处于静止状态的成纤维细胞大量增殖, 同时合成胶原对受损的机体进行修复, 但是当矫正过正后, 导致创面的局部组织过度的胶原纤维化, 形成了蟹足样的外观, 影响患者形态, 并使患者产生巨大的心理负担, 甚至引起了功能障碍^[1-3]。因此抑制成纤维细胞增殖, 诱导





注:与对照组比较,##*P* < 0.01。

图 2 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞增殖能力的影响

Note. Compared with the control group, ##*P* < 0.01.

Fig.2 Effect of sitoster-3-O-glucoside on KF cell proliferation

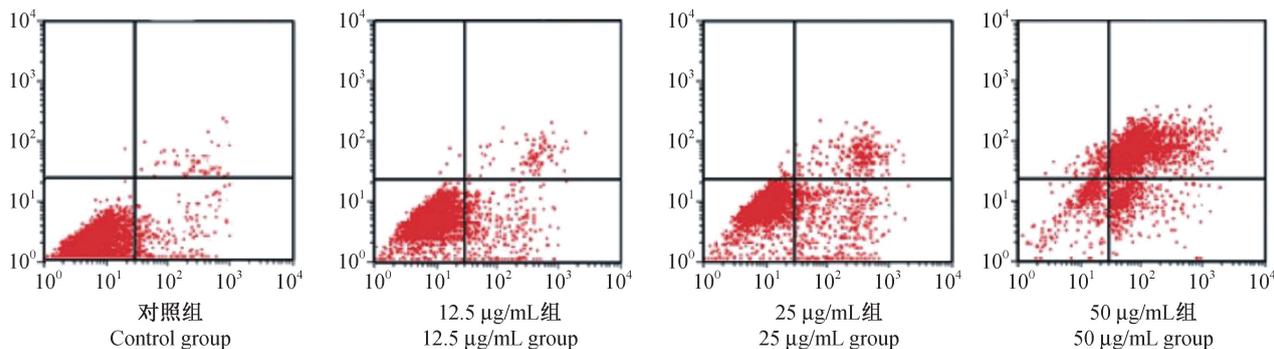


图 3 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞增殖凋亡的影响

Fig.3 Effect of sitoster-3-O-glucoside on KF cell apoptosis

表 1 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞凋亡及细胞周期的影响

Tab.1 Effect of sitoster-3-O-glucoside on KF cell apoptosis and cell cycle

组别 Groups	细胞凋亡 Cell apoptosis		细胞周期 Cell cycle		
	早期凋亡率/% Early apoptotic rate	晚期凋亡率/% Late apoptotic rate	G1 期 G1 phase	S 期 S phase	G2 期 G2 phase
对照组 Control group	2.32 ± 0.24	3.42 ± 0.34	40.32 ± 4.03	22.42 ± 0.22	37.26 ± 3.72
12.5 µg/mL 组 12.5 µg/mL group	4.59 ± 1.26 **	12.28 ± 1.23 **	46.38 ± 4.64 **	19.09 ± 0.20 **	34.53 ± 3.45 **
25 µg/mL 组 25 µg/mL group	7.89 ± 0.78 **	17.90 ± 1.72 **	54.75 ± 5.47 **	18.34 ± 0.18 **	26.91 ± 2.69 **
50 µg/mL 组 50 µg/mL group	40.19 ± 4.02 **	19.57 ± 1.96 **	67.93 ± 6.79 **	13.77 ± 0.14 **	18.30 ± 1.83 **

注:与对照组比较,***P* < 0.01。

Note. Compared with the control group, ***P* < 0.01.

表 2 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞中 COL I、COL III 含量的影响

Tab. 2 Effect of sitostero-3-O-glucoside on the level of COL I and COL III in KF cells

组别 Groups	COL I	COL III
对照组 Control group	45.839 ± 0.168	23.697 ± 0.068
12.5 μg/mL 组 12.5 μg/mL group	40.739 ± 0.078 **	19.512 ± 0.058 **
25 μg/mL 组 25 μg/mL group	33.218 ± 0.056	14.497 ± 0.046
50 μg/mL 组 50 μg/mL group	25.435 ± 0.087	8.743 ± 0.021

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

细胞凋亡,减少胶原的合成并促进胶原的降解成为瘢痕疙瘩治疗的主要方式。谷甾醇-3-O-葡萄糖苷又称为胡萝卜苷,是本课题组从独角莲提取物中分离出来,本课题组先前研究证实独角莲的水提取物对于 KF 细胞的增殖具有显著的抑制作用^[7]。另外研究还表明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的抑制肝癌细胞及白血病细胞增殖,同时抑制血管内皮细胞的侵袭^[8-11],进而提示谷甾醇-3-O-葡萄糖苷可能对 KF 细胞生物学行为具有显著的影响。

所以本研究首先利用 MTT 法检测 3.125、6.25、12.5、25、50、100 μg/mL 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞活力的影响,结果表明随着给药浓度的增加,KF 细胞活力逐渐降低,细胞增殖抑制率逐渐提高,且 $IC_{50} = (27.54 \pm 2.18) \mu\text{g/mL}$,所以本实验选择 12.5、25、50 μg/mL 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷作为后续实验的作用浓度。接着本研究继续采用 EdU 染色检测谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞增殖的影响,结果表明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的降低细胞增殖率。为进一步证实谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞增殖的抑制作用,本研究接着利用 annexin V-FITC/PI 流式双染实验检测了谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞凋亡的影响,结果表明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的提高 KF 细胞早期凋亡率及晚期凋亡率。另外细胞的凋亡受限制,细胞的无限增殖来源于细胞周期的不可控制,特别是在细胞的关键调节点 G1、G2 及 S 期,这几个调控点也是肿瘤药物作用靶点之一^[12,13]。所以本研究继续采用流式细胞术检测谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞周期的影响,结果表明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能使细胞周期阻滞于 G1 期,说明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能阻断细胞于 DNA 复制前期,进而遏制细胞有丝分裂,最终阻

断细胞复制增殖。同时瘢痕的形成是胶原不断沉积的后果,胶原蛋白是细胞外基质的主要成分之一,研究发现在疙瘩瘢痕形成过程中 COL I、COL III 转录增强,在组织中含量丰富^[14]。因此一定程度上的减少胶原的合成也能减轻疙瘩瘢痕的进一步发展。所以本研究继续利用 ELISA 实验检测谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对 KF 细胞中胶原含量的影响,结果表明谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的降低 COL I、COL III 含量。

而细胞的增殖、凋亡受细胞凋亡、细胞周期等相关基因的调控,如 Bcl-2 家族、PCNA、Cyclin D1、CDK4/CDK6 等,且上述蛋白在疙瘩瘢痕组织中的作用较为明确^[1]。另外疙瘩瘢痕组织中的胶原沉积与 TGF-β 信号通路关系最为密切,TGF-β 信号通路不仅能够促进 KF 细胞增殖还能够诱导细胞外基质成分的不断合成,进一步的促进胶原沉积^[15]。因此进一步的探讨谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对细胞凋亡、细胞周期相关蛋白及 TGF-β 信号通路的影响,将可能是本课题将来的研究方向。

综上所述,12.5、25、50 μg/mL 的谷甾醇-3-O-葡萄糖苷能显著的降低 KF 细胞活力及增殖率,并诱导细胞凋亡,使细胞周期阻滞于 G1 期,同时还能减少细胞中 COL I、COL III 的合成。

参考文献:

- [1] 陈亚红,武晓莉. 瘢痕疙瘩浸润性生长机制的研究进展 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(5): 335-338.
- [2] Taylor A, Budd DC, Shih B, et al. Transforming growth factor beta gene signatures are spatially enriched in keloid tissue biopsies and ex vivo-cultured keloid fibroblasts [J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(1): 10-16.
- [3] Zhou P, Shi L, Li Q, et al. Overexpression of RACK1 inhibits collagen synthesis in keloid fibroblasts via inhibition of transforming growth factor-beta1/Smad signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 15262-15268.
- [4] 段玉敏,张洪娟,刘滨瑞,等. 独角莲软胶囊抗人肝癌 Hep-2 荷瘤裸鼠移植瘤作用及对 p53 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 61-64.
- [5] 江旭东,张义英,李晶,等. 独角莲醇提液对 H22 荷瘤鼠的抑瘤及抗氧化作用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(7): 1415-1416.
- [6] 何秀霞,张春兰,何乃彦,等. 独角莲提取液体外抗宫颈癌 Hela 细胞增殖和诱导凋亡的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1620-1621.

(下转第 114 页)

- J Interferon Cytokine Res, 2007, 27(9): 757-766.
- [36] Cornelissen M, van der Kuyl AC, van den Burg R, et al. Gene expression profile of AIDS-related Kaposi's sarcoma [J]. BMC Cancer, 2003, 3(16): 7.
- [37] van der Kuyl AC, van den Burg R, Zorgdrager F, et al. Sialoadhesin (CD169) expression in CD14⁺ cells is upregulated early after HIV-1 infection and increases during disease progression [J]. PLoS One, 2007, 2(2): e257.
- [38] Pino M, Erkizia I, Benet S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells [J]. Retrovirology, 2015, 12(1): 1-15.
- [39] Rempel H, Calosing C, Sun B, et al. Sialoadhesin expressed on IFN-induced monocytes binds HIV-1 and enhances infectivity [J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1967.
- [40] Zou Z, Chastain A, Moir S, et al. Siglecs facilitate HIV-1 Infection of macrophages through adhesion with viral sialic acids [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24559.
- [41] Xaver S, Ladinsky MS, Uchil PD, et al. Retroviruses use CD169-mediated trans-infection of permissive lymphocytes to establish infection [J]. Science, 2015, 350(6260): 563-567.
- [42] Izquierdo-Ueros N, Lorizate M, Puertas MC, et al. Siglec-1 is a novel dendritic cell receptor that mediates HIV-1 trans-infection through recognition of viral membrane gangliosides [J]. PLoS Biol, 2012, 10(12): e1001448.
- [43] Wendy Blay P, Hisashi A, Geer SD, et al. Interferon-inducible mechanism of dendritic cell-mediated HIV-1 dissemination is dependent on Siglec-1/CD169 [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003291.
- [44] Jobe O, Trinh HV, Kim J, et al. Effect of cytokines on Siglec-1 and HIV-1 entry in monocyte-derived macrophages: the importance of HIV-1 envelope V1V2 region [J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 1089-1106.
- [45] Nuria IU, Maier L, McLaren PJ, et al. HIV-1 capture and transmission by dendritic cells: the role of viral glycolipids and the cellular receptor Siglec-1 [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(7): e1004146.
- [46] Hisashi A, Caitlin M, Patel HV, et al. Virus particle release from glycosphingolipid-enriched microdomains is essential for dendritic cell-mediated capture and transfer of HIV-1 and henipavirus [J]. J Virol, 2014, 88(16): 8813-8825.
- [47] Kim WK, Megary CM, Holder GE, et al. Increased expression of CD169 on blood monocytes and its regulation by virus and CD8 T cells in macaque models of HIV infection and AIDS [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2015, 31(7): 696-706.

[收稿日期]2017-06-01

(上接第 50 页)

- [7] 吕经纬, 胡刚, 李芳, 等. 独角莲根茎水提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞的抑制作用 [J]. 中华整形外科杂志, 2013, 29(5): 365-369.
- [8] Cui YL, Zhang S, Tian ZT, et al. Rhubarb antagonizes matrix metalloproteinase-9-induced vascular endothelial permeability [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(14): 1737-1743.
- [9] Shi G, Liu J, Zhao W, et al. Separation and purification and in vitro anti-proliferative activity of leukemia cell K562 of Galium aparine L. petroleum ether phase [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(3): 241-244.
- [10] Zhao C, She T, Wang L, et al. Daucosterol inhibits cancer cell proliferation by inducing autophagy through reactive oxygen species-dependent manner [J]. Life Sci, 2015, 137: 37-43.
- [11] Salimi M, Ardestaniyan MH, Mostafapour KH, et al. Anti-proliferative and apoptotic activities of constituents of chloroform extract of Juglans regia leaves [J]. Cell Prolif, 2014, 47(2): 172-179.
- [12] 高砚春. miR-34a 通过靶向调控 Notch1 表达影响乳腺癌细胞的增殖 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 55-60.
- [13] 张冬丽, 王伟, 张红霞. siRNA 沉默 Bmi-1 基因表达对宫颈癌细胞增殖的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 49-54.
- [14] 边曦, 吴江群, 聂兴举, 等. 氧化苦参碱对人瘢痕成纤维细胞前胶原及纤维粘连蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1390-1393.
- [15] 徐静静, 李毅, 宗宪磊, 等. 瘢痕疙瘩的细胞信号转导通路的研究进展 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2014, 10(5): 282-284.

[收稿日期]2017-04-28