

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.006

蚓激酶对人瘢痕疙瘩成纤维细胞的生物学功能和 MMP2、MMP9 表达的影响 *

黄敬文¹ 韩雪¹ 安丽凤^{1Δ} 王景² 杨柳¹ 薛慧¹

(1 黑龙江中医药大学佳木斯学院 黑龙江 佳木斯 154007;

2 黑龙江中医药大学附属第二医院周围血管病科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:考察蚓激酶对人瘢痕疙瘩成纤维细胞(KF)生物学功能影响,初步阐明其防治瘢痕疙瘩作用机制。**方法:**选取人 KF 为体外实验模型,随机分为对照组和蚓激酶低、中、高剂量组;应用药物干预 48 h 后,采用 CCK8 法测定人 KF 增殖率,流式细胞术检测凋亡率,划痕法测迁移能力,Western blot 检测 MMP2、MMP9 蛋白表达。**结果:**与对照组相比,应用 5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹ 和 20 U·mL⁻¹ 蚓激酶溶液干预后,人 KF 增殖率明显降低,凋亡率显著升高,在一定范围内与剂量成正相关性;与对照组相比,蚓激酶组的划痕距离均有不同程度地增加,MMP2、MMP9 表达也显著下降,均有显著性差异。**结论:**蚓激酶可调节人 KF 的生物学功能,通过抑制细胞增殖和迁移、诱导凋亡、下调迁移相关蛋白 MMP2、MMP9 表达,防止瘢痕疙瘩的生长和浸润,为蚓激酶的进一步开发和利用提供有力支持。

关键词:蚓激酶;瘢痕疙瘩;增殖;凋亡;迁移

中图分类号:R-33;R619.6;R751 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3028-05

The Biological Function of Lumbrokinase on Keloid Fibroblast and Its Expression MMP2, MMP9*

HUANG Jing-wen¹, HAN Xue¹, AN Li-feng^{1Δ}, WANG Jing², YANG Liu¹, XUE Hui¹

(1 Jiamusi College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi, Heilongjiang, 154007, China;

2 Department of Peripheral Vascular Diseases, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of lumbrokinase(LBK) on the biological function of keloid fibroblast(KF), and to clarify mechanisms of prevention and treatment on Keloid. **Methods:** KF was selected as the experimental model and randomly divided into the control group and LBK low, medium, and high dose group; After 48 hours of treatment with drug, the proliferation rate of KF was measured by CCK8 method, apoptosis rate by flow cytometry, migration ability by scratch method, expression of MMP2 and MMP9 by western blot. **Results:** Compared with the control group, after the treatment with LBK, the proliferation rate of human KF decreased significantly, apoptosis rate and the scratch distance increased to varying degrees, there is a positive correlation with the dose to a certain extent. Compared with the control group, the expression of MMP2 and MMP9 decreased significantly, which was statistically significant. **Conclusion:** LBK can regulate the biological function of Human KF by inhibiting cell proliferation and Migration, inducing apoptosis, down-regulating the expression of MMP2 and MMP9, and preventing the growth and invasion of keloid, it provides strong support for the further development and utilization of LBK.

Key words: Lumbrokinase; Keloid; Proliferation; Apoptosis; Migration

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R619.6; R751 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3028-05

前言

瘢痕疙瘩(keloid, KD)是皮外科领域的一种良性皮肤肿瘤,以不规则凸起、坚硬痛痒、侵袭性生长等为临床表现^[1,2],日

久给患者身心带来严重不适。其病理特征主要是成纤维细胞(Fibroblast, FB)过度增殖和细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)过量沉积^[3,4],导致受损皮肤纤维化,从而形成瘢痕疙瘩。本病单纯手术切除后易复发,放射、激光等疗法远期效果也不

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2015023;H2017067);黑龙江省博士后科研启动基金项目(LBH-Q18126);

黑龙江中医药大学博士创新基金项目(2013bs03);黑龙江中医药大学科研基金面上项目(201820)

作者简介:黄敬文(1980-),男,副教授,博士研究生,硕士研究生导师,主要研究方向:中医药治疗病理性瘢痕, E-mail: 1148739983@qq.com

Δ 通讯作者:安丽凤(1980-),女,副教授,博士研究生,主要研究方向:中医外治法治疗皮肤病,

E-mail: 1269187258@qq.com, 电话: 13604544691

(收稿日期:2020-02-28 接受日期:2020-03-23)

尽满意^[5-7]。中医药治疗瘢痕疙瘩的实践研究历史悠久,并取得一定的进展。目前采用中西医结合疗法可以优势互补,提高治疗效果,成为预防和治疗瘢痕疙瘩的一种研究思路。

地龙是常用的中药材,蚓激酶(lumbrokinase, LBK)是从地龙中分离的一种蛋白水解酶^[8,9],具有明显的纤溶活性及多种药理作用^[10-12],并被制成蚓激酶肠溶胶囊以防治血栓类疾病。同时国内外学者研究发现蚓激酶还可延缓心、肺、肝、肾等脏器纤维化^[13,14],对纤维化疾病具有一定的防治作用。课题组前期研究发现地龙蛋白对人增生性成纤维细胞具有增殖抑制作用^[15],可通过调控细胞凋亡和 PI3k/Akt/mTOR 通路实现抑制瘢痕增生的作用。纤维化疾病与瘢痕的形成具有共同的病理特征,但蚓激酶与瘢痕疙瘩的相关性研究尚未展开,因此,本课题以人瘢痕疙瘩成纤维细胞(keloid fibroblast, KF)为实验模型,研究蚓激酶对人 KF 的生物学功能,并从细胞迁移的角度考察对基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)的影响,以期防治瘢痕疙瘩中药制剂的开发和利用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物和主要试剂 蚓激酶购自上海雅吉生物有限公司(规格:2.6 万 U/支);PBS 磷酸盐缓冲液购自上海信裕科技公司;高糖 DMEM 培养液、胰酶、胎牛血清购自美国 GIBCO 公司;Annexin V/PI 细胞凋亡试剂盒购自美国 BIOMIGA 公司;MMP2、MMP9 抗体购自美国 GeneTex 公司。

1.1.2 主要仪器 倒置显微镜购自日本 Olympus 株式会社;低温离心机、二氧化碳培养箱购自 Thermo Fisher Scientific 公司;电泳仪购自北京六一生物科技有限公司;凝胶成像系统购自北京赛智创业科技有限公司;流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.1.3 实验细胞株 人 KF 购自上海彩佑有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将冻存的人瘢痕疙瘩成纤维细胞快速放入 37℃ 水浴,解冻后移入无菌离心管中,补加适量培养液,设定 1000 rpm 离心 5 min,弃上清液,加入含 1% 双抗、10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,轻轻吹打成细胞悬液后接种到无菌培养瓶,于无菌培养箱(37℃、5% CO₂)中进行孵育,2~3 天换新培养液,选 3~5 代细胞用于实验。

1.2.2 实验分组与给药处理 在预实验的基础上,初步确定了蚓激酶有效剂量范围,将实验分为 4 组:对照组和蚓激酶低、中、高剂量组。对照组给予等量 DMEM 培养液,低、中、高剂量组分别给予 5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹ 和 20 U·mL⁻¹ 蚓激酶溶液(用 DMEM 培养液配制)。

1.2.3 CCK8 法测定人 KF 增殖 将人 KF 悬液 1×10⁴ 个/孔接种至 96 孔板,每组 6 个复孔。放置于无菌培养箱中待细胞贴壁生长,24 h 后取出培养板,弃去培养液,空白组和蚓激酶低、中、高剂量组分别给予不同的处理后,继续放入培养箱中孵育 48 h 后,倒出培养液,每孔再加 10% CCK8 溶液 100 μL,培养箱中孵育 4 h 后,用酶标仪选择 450 nm 测定各组 KF 的吸光值(A)。细胞增殖率为蚓激酶组 A 值/对照组 A 值×100%。

1.2.4 流式细胞术检测人 KF 凋亡率 接种 5×10⁴ 个对数生长期的人 KF 到 25 mL 无菌培养瓶,常规培养 24 h 后,按分组要求进行相应的干预,培养箱中孵育待 48 h 后取出,收集各组人 KF 悬液,设定 1000 rpm 离心 5 min,用预冷的 PBS 漂洗后,加入 Buffer 500 μL 重悬人 KF,然后在避光条件下依次加入 Annexin V-FITC 5 μL 和 PI 染液 10 μL,轻微摇匀,室温放置 15 min,置于流式细胞仪检测人 KF 的凋亡率。

1.2.5 划痕法测人 KF 迁移能力 将人 KF 悬液 1×10⁵ 个/孔接种至 6 孔板,在培养箱中孵育过夜,待贴壁细胞达到 80% 时,每孔用 500 μL 微量移液器的枪头垂直进行划痕,PBS 轻微冲洗 3 遍,再分别加入不同浓度的蚓激酶溶液(5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹、20 U·mL⁻¹)和 DMEM 培养液。划痕后 0 h、24 h、48 h 在倒置显微镜下随机选取 3 个区域进行拍照,借助 Image J 软件测量划痕宽度,每组取平均值。

1.2.6 Western blot 检测 MMP2、MMP9 蛋白表达 人 KF 悬液接种于 6 孔板,细胞数量、分组和给药情况同上,48 h 后每孔加入 500 μL 细胞裂解液,提取蛋白总量,使用 BCA 法计算样品中的蛋白浓度。取 500 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,然后转膜 45 min,5% BSA 室温封闭 2 h,加入一抗 4℃ 孵育过夜,洗膜 4 次,每次 15 min,二抗室温孵育 1 h。以 β-actin 为内参,使用凝胶成像系统曝光显像、定影,借助 Quantity One 软件分析 MMP2、MMP9 条带的相对灰度值。MMP2/β-actin、MMP9/β-actin 分别为 MMP2、MMP9 蛋白表达水平。

1.2.7 统计学分析 使用 Spss 22.0 软件分析实验数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 蚓激酶对人 KF 增殖的影响

由表 1 可知,与对照组的吸光值比较,采用 5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹ 和 20 U·mL⁻¹ 蚓激酶溶液干预 48 h 后,人 KF 的吸光值明显下降,其细胞增殖受到明显抑制,低剂量和中剂量组具有统计学意义($P < 0.05$),高剂量组具有显著性差异($P < 0.01$)。说明蚓激酶对人 KF 的增殖具有抑制作用,在一定范围内与剂量成正相关性。

表 1 蚓激酶对人 KF 增殖的影响($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 1 The effect of LBK on the viability of human keloid fibroblast($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	Dose/U·mL ⁻¹	A	Viability/%
Control	-	0.61±0.09	100
LBK	5	0.56±0.05 [△]	91.80
	10	0.53±0.06 [△]	86.89
	20	0.48±0.05 ^{△△}	78.69

Note: [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.05$, compared with control group.

2.2 蚓激酶对人 KF 凋亡率的影响

由表 2 和图 1 可知,与对照组的细胞凋亡率比较,蚓激酶组人 KF 的凋亡率明显增加,低剂量 5 U·mL⁻¹ 组和中剂量 10

U·mL⁻¹ 组具有统计学意义($P<0.05$),高剂量 20 U·mL⁻¹ 组具有显著性差异($P<0.01$)。说明蚓激酶具有诱导人 KF 凋亡的作用,从而使瘢痕疙瘩逐渐变小。

表 2 蚓激酶对人 KF 凋亡率的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 The effect of LBK on the apoptosis rate of Human keloid fibroblast($\bar{x} \pm s, n=3$)

Groups	Dose/U·mL ⁻¹	Apoptosis rate/%
Control	-	13.26 ± 3.92
LBK	5	17.05 ± 6.14 ^Δ
	10	20.73 ± 7.01 ^Δ
	20	24.01 ± 9.35 ^{ΔΔ}

Note: ^Δ $P<0.05$, ^{ΔΔ} $P<0.05$, compared with control group.

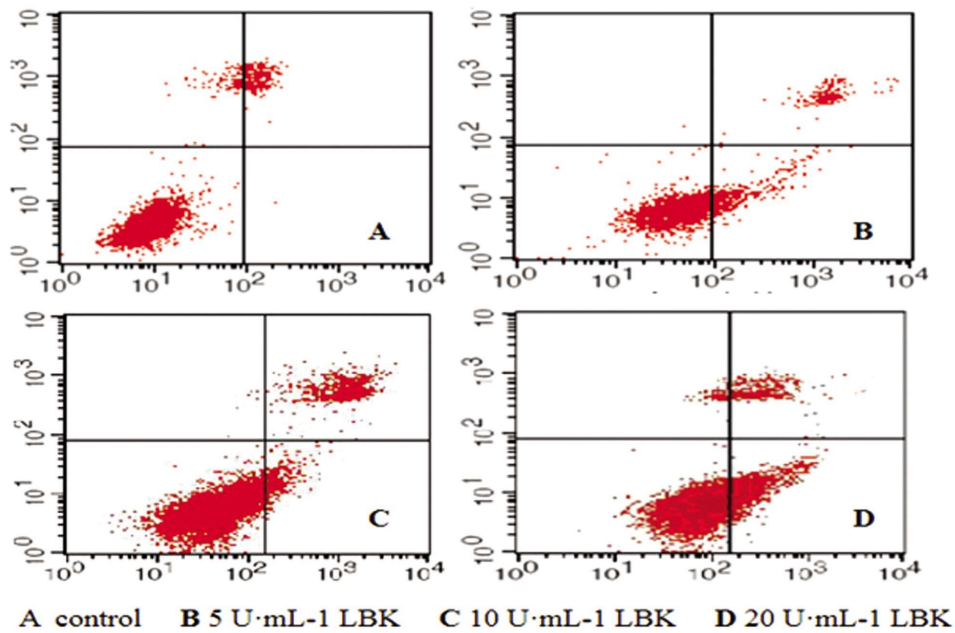


图 1 流式细胞仪检测细胞凋亡率
Fig.1 The apoptosis rate detected by Flow cytometry

2.3 蚓激酶对人 KF 迁移的影响

由表 3 可知,各组在给药前的划痕距离很接近,无统计学差异。而在药物干预 24 h 后,与对照组 355.31 ± 14.05 μm 划痕距离比较,蚓激酶组的划痕距离有不同程度地增加,5 U·mL⁻¹

和 10 U·mL⁻¹ 组 $P<0.05$, 20 U·mL⁻¹ 组 $P<0.01$; 药物干预 48 h 后,划痕距离明显增加,均有显著性差异($P<0.01$)。说明蚓激酶对人 KF 迁移具有抑制作用,在一定范围内随给药浓度的增加,其抑制作用更明显。

表 3 蚓激酶对人 KF 迁移的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 The effect of LBK on the migration of human keloid fibroblast($\bar{x} \pm s, n=3$)

Groups	Dose/U·mL ⁻¹	Migration distance/μm		
		0 h	24 h	48 h
Control	-	521.02 ± 20.74	455.31 ± 14.05	358.16 ± 13.02
LBK	5	519.86 ± 25.13	469.14 ± 16.17 ^Δ	395.29 ± 14.83 ^{ΔΔ}
	10	520.17 ± 23.24	475.62 ± 20.68 ^Δ	452.71 ± 16.22 ^{ΔΔ}
	20	518.02 ± 26.46	498.15 ± 23.36 ^{ΔΔ}	483.15 ± 16.95 ^{ΔΔ}

Note: ^Δ $P<0.05$, ^{ΔΔ} $P<0.05$, compared with control group.

2.4 蚓激酶对人 KF 中 MMP2、MMP9 蛋白表达

由图 2 可知,与对照组的人 KF 中 MMP2、MMP9 蛋白表达比较,使用 5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹ 和 20 U·mL⁻¹ 蚓激酶干预

后,均有不同程度的降低,有显著性差异($P<0.01$)。说明蚓激酶对人 KF 迁移相关蛋白 MMP2、MMP9 表达具有明显抑制作用。

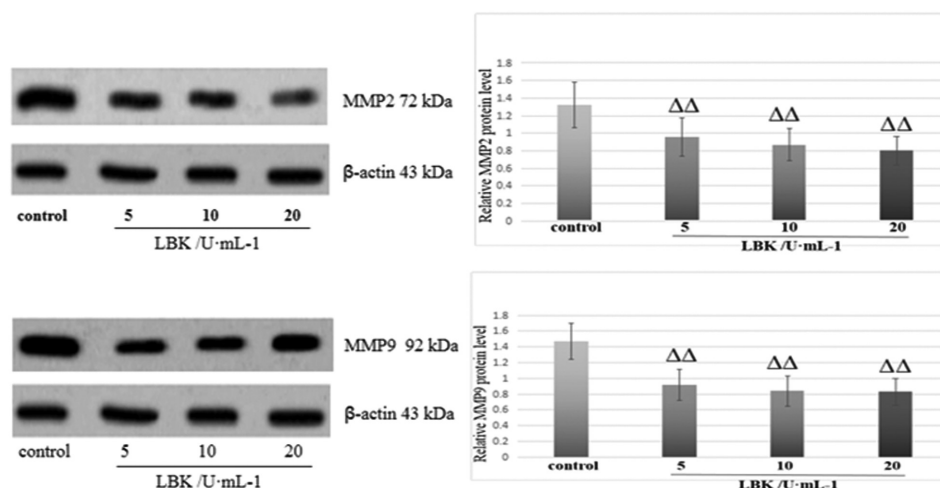


图2 蛋白印记法检测迁移相关蛋白的表达

Fig.2 The expressions of migration-related proteins were detected by Western blot

3 讨论

瘢痕疙瘩具有持续性生长和易复发的特点,成为创伤修复和整形外科迫切解决的难题。采用中西医结合疗法,可实现优势互补,增加治疗效果,减少复发。对于瘢痕疙瘩的治疗,预防是关键。中医外治法在瘢痕形成前或尚未成熟时使用,效果较好。现代中医皮肤病学创始人-赵炳南先生依据瘢痕疙瘩的形态特点,将其形象地命名为“锯痕症”,认为气滞血凝为主要病机^[16]。《素问·至真要大论》中记载“坚者软之”,因此在药物选择上多以活血化瘀为主,适当配伍软坚散结、理气止痛和清热解毒之品。中医治疗瘢痕疙瘩常以中药外敷为主,又可配合体质辨证内服中药^[17],从整体上调整气血。

地龙是常用的中药材,具有较强的活血通络之功,因其无微不入、无坚不破的特点,多用于血栓类疾病、病理性瘢痕和脏器纤维化的治疗^[18,19],体现了中医取类比象思维。蚓激酶是地龙的主要活性成分之一^[20],具有明显的纤溶活性。现代研究^[21,22]发现蚓激酶具有抗肿瘤、抗纤维化等药理作用。蚓激酶对肝、肺、心、肾纤维化具有一定的防治作用,由于脏器纤维化与瘢痕的形成有着共同的病理特征^[23-25],均有FB的过多增殖和ECM的沉积,因此课题组提出猜想:如果在瘢痕形成前或尚未成熟时,及早使用蚓激酶对瘢痕疙瘩是否具有防治作用?本研究通过体外细胞模型评价蚓激酶对瘢痕疙瘩的影响。

国内外研究^[26,27]发现人KF的增殖速率明显高于正常人FB,通过调控人KF的生物学功能,抑制其过度增殖,诱导其凋亡,可以在一定程度上阻止瘢痕疙瘩的生长。因此实验中采用CCK8法检测细胞增殖,流式细胞术监控细胞凋亡,考察蚓激酶对人KF生物学功能的影响。CCK8实验结果显示与对照组相比,应用5 U·mL⁻¹、10 U·mL⁻¹和20 U·mL⁻¹蚓激酶溶液干预48h后,人KF的吸光值明显下降,其细胞增殖受到明显抑制,与剂量成正相关性。流式细胞术显示与对照组相比,蚓激酶组人KF的凋亡率明显增加,具有统计学差异。以上实验结果说明蚓激酶可调节人KF的生物学功能,通过抑制增殖、诱导凋亡从而使瘢痕疙瘩逐渐变小。

临床资料^[28]显示瘢痕疙瘩具有侵袭性瘤样生长的特点,并

浸润邻近的正常皮肤组织。基础研究^[29,30]表明瘢痕疙瘩中MMP2、MMP9的表达上调,与人KF向邻近正常皮肤组织浸润有密切联系。

因此,为进一步验证蚓激酶对瘢痕疙瘩的作用,课题组采用划痕实验测细胞迁移能力,Western blot方法测迁移相关蛋白的表达,考察蚓激酶对瘢痕疙瘩向邻近组织浸润迁移的影响。划痕实验结果表明随给药浓度的增加,蚓激酶组的划痕距离有不同程度地增加,与对照组比较,具有统计学差异。Western blot结果显示:与对照组比较,使用蚓激酶干预后,MMP2、MMP9蛋白表达均有不同程度的降低,有显著性差异($P<0.01$)。以上实验结果说明蚓激酶可抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的迁移,可通过调节MMP2、MMP9蛋白表达,防止瘢痕疙瘩向邻近正常组织浸润。

综上,蚓激酶可调节人KF的生物学功能,通过抑制细胞增殖和迁移、诱导凋亡、下调迁移相关蛋白MMP2、MMP9表达,防止瘢痕疙瘩的生长和浸润。本课题为拓展蚓激酶的应用范围进行了体外细胞实验的验证,初步证实了课题组提出的早期使用蚓激酶防治瘢痕疙瘩的科学假说,为中医皮外科领域瘢痕疙瘩的防治提出新思路,下一步将从自噬和信号通路的角度继续研究其作用机制,并通过动物实验加以佐证,从而为蚓激酶开发成抗瘢痕中药制剂和特殊用途化妆品提供有力的数据支持。

参考文献(References)

- [1] Sara Ud-Din MSc, Ardeshtir Bayat MBBS, PhD. Keloid scarring or disease: Unresolved quasi-neoplastic tendencies in the human skin [J]. Wound Repair and Regeneration, 2020, 28(3): 422-426
- [2] Lee Seon-Yeong, Kim Eun Kyung, Seo Hyun Beom, et al. IL-17 Induced Stromal Cell-Derived Factor-1 and Profibrotic Factor in Keloid-Derived Skin Fibroblasts via the STAT3 Pathway [J]. Inflammation, 2020, 43(2): 664-672
- [3] Rinaldi G, Syed S Batul. Keloid scar as a complication of triple therapy laser treatment of a recalcitrant facial port wine stain [J]. Clinical and experimental dermatology, 2020, 45(3): 385-387
- [4] Li Wen-bo, Liu Shu, Zhang Ming-zi, et al. Hyperbaric oxygen therapy relieved pruritus and pain of keloid patients [J]. American journal of

- translational research, 2020, 12(2): 574-582
- [5] G. Rinaldi, S. Batul Syed. Keloid scar as a complication of triple therapy laser treatment of a recalcitrant facial port wine stain [J]. Clinical and Experimental Dermatology, 2020, 45(3): 385-387
- [6] Khattab Fathia M, Nasr Mohamad, Khashaba Shrook A, et al. Combination of pulsed dye laser and verapamil in comparison with verapamil alone in the treatment of keloid[J]. The Journal of dermatological treatment, 2020, 31(2): 186-190
- [7] Betarbet Udayan, Blalock Travis W. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment [J]. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2020, 13(2): 33-43
- [8] Danarto Raden, Heriyanto Didik Setyo, Risan Muhammad, et al. Lumbrokinase effects on pro- and anti-apoptotic gene expression in Wistar rats with testicular torsion [J]. Research and reports in urology, 2019, 11(4): 249-254
- [9] Yuwei Yang, Haicong Hu, Wenqi Wang, et al. The identification of functional proteins from amputated lumbricus Eisenia fetida on the wound healing process[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95(8): 1469-1478
- [10] Yang Pan, Xiahui Wang, Zongning Yin. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis [J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 14(2): 144-153
- [11] Hu Bo, Yan Ying, Tong Fei, et al. Lumbrokinase/paclitaxel nanoparticle complex: potential therapeutic applications in bladder cancer[J]. International journal of nanomedicine, 2018, 6(13): 3625-3640
- [12] Wang Yi-Hsin, Li Shun-An, Huang Chao-Hsin, et al. Sirt1 Activation by Post-ischemic Treatment with Lumbrokinase Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Frontiers in pharmacology, 2018, 4(9): 636
- [13] Tingming Fu, Fengyun Yang, Huaming Zhu, et al. Rapid extraction and purification of lumbrokinase from Lumbricus rubellus using a hollow fiber membrane and size exclusion chromatography [J]. Biotechnology Letters, 2016, 38(2): 251-258
- [14] Huang Pei-Chen, Shibu Marthandam Asokan, Kuo Chia-Hua, et al. Pheretima aspergillum extract attenuates high-KCl-induced mitochondrial injury and pro-fibrotic events in cardiomyoblast cells[J]. Environmental toxicology, 2019, 34(8): 921-927
- [15] 黄敬文, 王景, 安丽凤, 等. 地龙蛋白对人增生性瘢痕细胞增殖抑制作用机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17 (35): 6828-6832+6864
- [16] 曹为, 曲剑华, 赵炳南黑布药膏特色治疗瘢痕疙瘩经验[J]. 北京中医药, 2019, 38(10): 956-958
- [17] 刘青武, 王思丹, 陈静, 等. 瘢痕疙瘩的中医药治疗[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(06): 656-661
- [18] Ji Puhui, Huang Xun-rong, Jiang Yong-ji, et al. Potential of enhancing the phytoremediation efficiency of Solanum nigrum L. by earthworms [J]. International journal of phytoremediation, 2020, 22 (5): 529-533
- [19] Amaroli Andrea, Ferrando Sara, Pozzolini Marina, et al. The earthworm Dendrobaena veneta (Annelida): A new experimental-organism for photobiomodulation and wound healing [J]. European journal of histochemistry: EJH, 2018, 62(1): 2867
- [20] Pan Yang, Wang Xia-hui, Yin Zong-ning. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis [J]. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2019, 14(2): 144-153
- [21] 黄新春. 基于 SIRT1 通路研究黄芪甲苷、蚓激酶对氧化应激状态下 NRK-52E 细胞的保护作用[D]. 西南医科大学, 2018
- [22] Soldevila Laura, Tenesa Montserrat, Horneros Judith, et al. Association Between Visceral Abdominal Fat Accumulation and Severity of Liver Fibrosis in Nondiabetic Individuals Coinfected by Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus [J]. AIDS research and human retroviruses, 2020, 36(3): 205-213
- [23] Fertala Jolanta, Romero Freddy, Summer Ross, et al. Target-Specific Delivery of an Antibody That Blocks the Formation of Collagen Deposits in Skin and Lung[J]. Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy, 2017, 36(5): 199-207
- [24] Mariëlle Walraven, Boris Hinz. Therapeutic approaches to control tissue repair and fibrosis: Extracellular matrix as a game changer [J]. Matrix Biology, 2018, 4(6): 205-224
- [25] He-He Hu, Gang Cao, Xia-Qing Wu, et al. Wnt signaling pathway in aging-related tissue fibrosis and therapies [J]. Ageing Research Reviews, 2020, 8(60): 227-230
- [26] Takagaki Yuta, Lee Seon Myeong, Dongqing Zha, et al. Endothelial autophagy deficiency induces IL6 - dependent endothelial mesenchymal transition and organ fibrosis[J]. Autophagy, 2020, 6(13): 1-10
- [27] Majo Joaquim, Klinkhammer Barbara Mara, Boor Peter, et al. Pathology and natural history of organ fibrosis [J]. Current opinion in pharmacology, 2019, 9(49): 82-89
- [28] Samir Arbache, Dirlene Roth, Samia Trigo Arbache, et al. Original Method to Repigment Achromic Laser Tattoo Removal Scars[J]. Case Reports in Dermatology, 2019, 11(2): 140-144
- [29] Kim Choonghyo, Kim Hee Jung, Lee Hyun, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation Promotes Functional Recovery through MMP2/STAT3 Related Astroglia after Spinal Cord Injury[J]. International journal of stem cells, 2019, 12(2): 331-339
- [30] Huang Dong, Liu Ying-ping, Huang Yong-jun, et al. Mechanical compression upregulates MMP9 through SMAD3 but not SMAD2 modulation in hypertrophic scar fibroblasts [J]. Connective tissue research, 2014, 55(5-6): 391-396