

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.007

miR-21 在疤痕形成中的作用及其机制研究 *

张 谦 王先成 熊 祥 孙 杨 邹 盛

(中南大学湘雅二医院烧伤整形外科 湖南 长沙 471006)

摘要 目的:探究 miR-21 在疤痕形成中的作用及其相关机制。**方法:**选取 2016 年 3 月-2017 年 8 月在本院就诊的 20 例皮肤有疤痕患者,采集患者的正常皮肤组织(正常组)、疤痕组织(疤痕组),进行成纤维细胞的分离培养,比较正常组、疤痕组 miR-21 与 Smad-7 的 mRNA 表达水平,并在疤痕组织加入 miR-21 抑制剂(抑制组),比较三组成纤维细胞增殖情况、蛋白表达及磷酸化水平。**结果:**正常组中 Smad-7 的 mRNA 表达水平显著高于疤痕组,而 miR-21 的 mRNA 水平显著低于疤痕组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。细胞培养 48 h 和 72 h 时,疤痕组成纤维细胞增殖水平明显高于正常组和抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$),而抑制组和正常组成纤维细胞增殖水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。疤痕组成纤维细胞 Smad-7 蛋白表达低于正常组和抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$),疤痕组成纤维细胞 Smad-2、Smad-3 蛋白表达及磷酸化水平均高于正常组和抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**疤痕组织中 miR-21 通过负调控 Smad-7 的表达,从而引起 Smad-2 与 Smad-3 蛋白表达发生变化,使得疤痕成纤维细胞的增殖水平明显增高,最终促成疤痕的形成。

关键词:疤痕;成纤维细胞;miR-21;Smad-7;Smad-2;Smad-3

中图分类号:R-33;R619.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3235-05

Study on the Role of miR-21 in Scar Formation and Its Mechanism*

ZHANG Qian, WANG Xian-cheng, XIONG Xiang, SUN Yang, ZOU Sheng

(Department of Burn and Plastic Surgery, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 471006, China)

ABSTRACT Objective: To explore the role of miR-21 in scar formation and its related mechanisms. **Methods:** 20 cases of skin scar patients who were diagnosed in our hospital from March 2016 to August 2017 were selected, collected the normal skin tissue (normal group), scar tissue (scar group), the isolation and culture of fibroblasts, the mRNA expression level of miR-21 and Smad-7 in normal group and scar group were compared, MiR-21 inhibitor (inhibition group) was added to the scar tissue, the fibrous cell proliferation, protein expression and phosphorylation level between the three groups were compared. **Results:** The mRNA expression level of Smad-7 in normal group was significantly higher than that in scar group, but the mRNA level of miR-21 was significantly lower than that of scar group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). When cell culture was 48 h and 72 h, the proliferation level of the fibrous cell in scar group was significantly higher than that in normal group and inhibitory group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference between the inhibition group and normal group ($P>0.05$). The expression of Smad-7 protein of fibrous cell in scar group was lower than that of normal group and inhibitory group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the expression of Smad-2 and Smad-3 protein and phosphorylation level of the fibrous cell in scar group were higher than those of normal group and inhibitory group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** miR-21 in scar tissue through negative regulation of Smad-7 expression, resulting in changes of Smad-2 and Smad-3 protein expression, the proliferation of scar fibroblasts increased significantly, eventually contributing to the formation of scars.

Key words: Scar; Fibrous cell; miR-21; Smad-7; Smad-2; Smad-3

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

Article ID: 1673-6273(2018)17-3235-05

前言

疤痕是由各种创伤所引起的正常皮肤组织的外观形态和组织病理学改变的统称,它是人体创伤修复过程中必然的产物^[1-3]。十分微小的创伤不会导致疤痕的生成,但其它种类的创伤均会形成不同程度的疤痕^[4,5]。目前最为常见的疤痕主要是增生性疤痕和疤痕疙瘩,主要治疗方式有外科手术治疗、激光治疗、

压迫治疗、放射治疗与药物治疗等^[6-8]。外科手术主要通过切除疤痕组织进行治疗,而激光、压迫、放射与药物治疗则通过抑制胶原蛋白的合成、纤维细胞的分裂增殖等方式使疤痕组织停止生长,以达到治疗疤痕的目的^[9,10]。miRNA 为非编码单链 RNA, 其主要的生理功能是调控 DNA 转录后的表达,miRNA 参与了人类三分之一基因的表达的调控^[11-13]。有报道指出^[14,15],miRNA 对疤痕的相关调控具有一定的作用,其中 miR-21 对疤痕调控

* 基金项目:湖南省科学技术厅基金资助项目(2011FJ30017)

作者简介:张谦(1987-),男,硕士,住院医师,从事疤痕的形成机制及治疗方面的研究,E-mail:lorijd@163.com

(收稿日期:2018-01-06 接受日期:2018-01-30)

作用最为明显。而在疤痕形成的过程中 TGF- β 下游信号 Smad-7 分子起到调控细胞纤维化的重要作用^[16,17]。本文通过分析 miR-21 与 Smad-7 之间的关系,进而探究疤痕形成的相关机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月 -2017 年 8 月到我院就诊的疤痕患者 20 例,经患者同意后,采集患者的正常皮肤组织(正常组)以及疤痕组织(疤痕组),本次研究所纳入的患者均无其它病情。以上研究患者知情,且通过伦理道德委员会的批准。

1.2 材料与仪器

DMEM 培养基、胎牛血清、磷酸盐缓冲液、0.25%胰蛋白酶、实时荧光定量 PCR 仪均购自美国的赛默飞世尔公司;miR-21 抑制剂设计合成、人 Smad-7、 β -actin、miR-21 基因引物设计合成由湖南丰晖生物科技有限公司提供;鼠抗人抗体: β -actin 购自美国的 Abcam 公司;Smad-2、Smad-3、Smad-7 购自美国的 CST 公司;噻唑蓝(methylthiazolotetrazolium,MTT)比色法购自美国的 solarbo 公司;倒置荧光显微镜 IX71 购自美国的 Olympus 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 原代细胞的分离与培养 将新鲜的正常组织或疤痕组织分别放置于培养皿中,加入 5 mL 的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS),将组织用 PBS 清洗三遍。将所有组织转移至新的培养皿中,加入 10mLDMEM 培养基并将组织块剪碎至 1 mm³ 左右,转移到 15 mL 的离心管中,使用 PBS 进行清洗直至组织块自动下沉为止,最后除去 PBS,再将组织块转移到培养瓶中,加入 5 mL 胶原酶与双抗溶液(稀释至 2 $\times$),反复吹打直至组织块散开,将培养瓶放置于 37 $^{\circ}$ C 摇床上进行消化,摇床转速设置为 150 r/min,每隔 15 min 在显微镜下观察一次,直至组织块的透光性良好且呈絮状停止消化。将消化后的组织转入新的 15 mL 离心管中,在 1300 r/min 的转速下离心 5 min,去除上清液,保留沉淀物。采用 PBS 清洗沉淀物三次,然后向离心管中分别加入 5 mL DMEM 完全培养基(含 1 $\times$ 双抗),反复吹打直至沉淀物分散均匀,转移到培养皿中,置于细胞培养箱中,在 37 $^{\circ}$ C 进行培养。

1.3.2 原代细胞转染 在转染前,对细胞进行计数,然后细胞铺板,确保其在转染时细胞密度为 90%。对于每孔细胞,使用 50 μ L 无血清 DMEM 培养基加入 0.8 μ g-1.0 μ g 的 miR-21 抑

制剂。在每个孔中加入 2 μ L LIPOFECTAMINE 2000,5 min 后加入 miR-21 抑制剂溶液进行混合,在室温下孵育 20 min,所制备物质必须在 6h 内进行下一步操作。将上步制备物质加入每孔细胞中,并充分混合,在 37 $^{\circ}$ C、CO₂ 浓度为 5% 条件下培养 24-48 h,此组为抑制组。

1.3.3 定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, Q-PCR) TRIzol 法提取总 RNA。cDNA 的逆转录合成,使用实时荧光定量 PCR 仪,根据反转录实验说明书进行操作。引物序列如下:Smad-7 (F:5'-TCCTGCTGTGCAAACTGTTC-3';R:5'-AGTAGGAGGAGGGGAGAC-3'); β -actin (F:5'-CACG-GCTGCTTCCAGCTCCT-3';R:5'-CTCTGCTTGCTGATCCA-CATC-3');miR-21 (F:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';R:5'-GC-CGCTAGCTTATCAGACTGATGT-3'),采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法对相应基因的相对表达量进行计算。

1.3.4 蛋白印迹试验(western blotting, WB)检测 以 1 mL 裂解液加入 10 μ L PMSF(100mM)的比例配置裂解液,混合均匀后置于冰上孵育。取细胞培养液,在 12000 rpm 的条件下离心 5 min,收集沉淀物。取 400 μ L 裂解液加入离心管中,冰上孵育 30 min,使细胞得到充分裂解。以 4 $^{\circ}$ C、12000 rpm 的条件离心 5 min,将上清液分别转移至 1.5 mL 的离心管中并在 -80 $^{\circ}$ C 保存。

1.3.5 MTT 比色法检测细胞增殖 收集三组组织的成纤维细胞,使各种细胞的悬浮液浓度相同,向孔板的每孔中加入 150 μ L 细胞悬浮液,同时确保孔板上边缘孔用无菌 PBS 填充。在 37 $^{\circ}$ C、CO₂ 浓度为 5% 的条件下孵育细胞,孵育时间分别设置为 24 h、48 h、72h。待孵育时间达到预设时间时,分别向每孔加入 20 μ L 0.5% 的 MTT 溶液继续培养 4h,最后除去孔中的培养液。向每孔中分别加入 150 μ L 二甲基亚砜,将孔板在摇床上振荡 10min,设置速度为 10 rpm。最后测定各孔的 OD 490nm 值,OD 490nm 值越大代表细胞增殖越多。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 正常组、疤痕组中 miR-21 与 Smad-7 的 mRNA 表达水平

正常组中 Smad-7 的 mRNA 表达水平显著高于疤痕组,而 miR-21 的 mRNA 水平显著低于疤痕组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 正常组、疤痕组中 miR-21 与 Smad-7 的 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s$)
Table 1 MRNA expression levels of miR-21 and Smad-7 in normal group and scar group

Group	n	mRNA expression	
		Smad-7	miR-21
Normal group	20	1.12 $\pm$ 0.31	0.84 $\pm$ 0.24
Scar group	20	0.72 $\pm$ 0.26	1.62 $\pm$ 0.17
t		4.421	11.860
P		0.000	0.000

2.2 三组成纤维细胞增殖情况比较

通过培养观察发现,细胞在培养 24 h 时,三组细胞增殖水

平无明显差异($P>0.05$)。在培养 48 h 和 72 h 时,疤痕组成纤维 ($P<0.05$),而抑制组和正常组成纤维细胞增殖水平比较差异无细胞增殖水平明显高于正常组和抑制组, 差异有统计学意义 统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 三组成纤维细胞增殖情况比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the proliferation of fibrous cells among the three groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	OD 490nm		
		24 h	48 h	72 h
Normal group	20	0.78 $\pm$ 0.12	0.80 $\pm$ 0.11	0.95 $\pm$ 0.42
Inhibition group	20	0.75 $\pm$ 0.23	0.88 $\pm$ 0.32	1.11 $\pm$ 0.21
Scar group	20	0.81 $\pm$ 0.44	1.31 $\pm$ 0.13* [#]	1.43 $\pm$ 0.12* [#]
F		1.217	5.236	7.882
P		0.085	0.000	0.000

Note: compared with the normal group, * $P<0.05$; compared with the inhibition group, [#] $P<0.05$.

2.3 三组成纤维细胞蛋白表达及磷酸化水平比较

正常组和抑制组成纤维细胞蛋白表达及磷酸化水平比较 组成纤维细胞 Smad-2、Smad-3 蛋白表达及磷酸化水平均高于差异无统计学意义($P>0.05$),疤痕组成纤维细胞 Smad-7 蛋白 正常组和抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3 及图1。

表 3 三组成纤维细胞蛋白表达及磷酸化水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of fibrin protein expression and phosphorylation level among the three groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Protein expression			Phosphorylation level	
		Smad-7	Smad-2	Smad-3	p-Smad-2	p-Smad-3
Normal group	20	1.02 $\pm$ 0.48	1.03 $\pm$ 0.28	1.05 $\pm$ 0.22	1.31 $\pm$ 0.25	1.26 $\pm$.025
Inhibition group	20	1.18 $\pm$ 0.19	1.19 $\pm$ 0.27	1.21 $\pm$ 0.41	1.44 $\pm$ 0.33	1.42 $\pm$ 0.30
Scar group	20	0.51 $\pm$ 0.27* [#]	1.78 $\pm$ 0.22* [#]	1.83 $\pm$ 0.35* [#]	2.45 $\pm$ 0.23* [#]	2.11 $\pm$ 0.42* [#]
F		3.786	5.211	11.472	9.886	12.117
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the normal group, * $P<0.05$; compared with the inhibition group, [#] $P<0.05$.

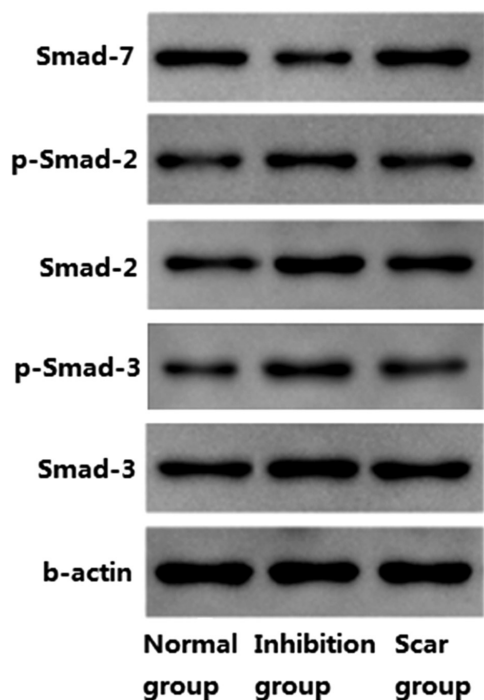


图 1 三组成纤维细胞蛋白表达及磷酸化水平比较

Fig.1 Comparison of fibrin protein expression and phosphorylation level among the three groups

3 讨论

随着社会的不断发展,人们对疤痕的关注程度日益增加。皮肤受损后,在自身修复过程中逐渐形成疤痕组织,并且疤痕成纤维细胞在各种刺激的影响下加快分裂增殖的速度,加强胶原蛋白的合成能力^[18-20]。Smad 蛋白在生命活动中具有重要的调节功能,可将 TGF- β 信号由细胞质传输到细胞核实现对目的基因转录的调节,进而调节细胞的生命活动^[21-23]。miRNA 作为非编码的单链 RNA,其主要生理功能是对 DNA 转录生成的 mRNA 的表达进行调控,且对蛋白的磷酸化起到抑制作用^[24,25]。近年来,miRNA 在疤痕的相关研究中日益深入,如 miR-143-3p 和 miR-34 均与疤痕的形成有关^[26-28]。相关报道^[29],疤痕成纤维细胞中 miR-21 的表达高于正常组织,且当对疤痕成纤维细胞加入 miR-21 抑制剂后,疤痕成纤维细胞中 Smad-7 的含量增加,而且疤痕成纤维细胞的体外分裂增殖能力得到提高,但具体作用机制尚不明确。

本文就 miR-21 通过靶向抑制 Smad-7 参与调控疤痕组织的形成的作用与相关机制进行相关研究。研究结果表明,正常组中 Smad-7 的 mRNA 表达水平显著高于疤痕组,而 miR-21 的 mRNA 水平显著低于疤痕组($P<0.05$),说明疤痕成纤维细胞的 Smad-7 的 mRNA 表达水平明显低于正常成纤维细胞,而 miR-21 的 mRNA 表达水平则明显低于疤痕成纤维细胞,表明

miR-21 与 Smad-7 的表达之间存在负向相关性。本研究结果表明,在培养 48 h 和 72 h 时,疤痕组成纤维细胞增殖水平明显高于正常组和抑制组($P<0.05$),而抑制组和正常组成纤维细胞增殖水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明疤痕组成纤维细胞的增殖明显快于正常成纤维疤痕细胞,且 miR-21 抑制剂作用后使疤痕成纤维细胞的增殖速度接近正常成纤维细胞,这与陈祯炜^[30]等人的研究结果一致,疤痕成纤维细胞中加入 miR-21 抑制剂,能抑制疤痕成纤维的胶原蛋白的合成以及疤痕成纤维细胞的分裂增殖。此外,疤痕组成纤维细胞 Smad-7 蛋白表达低于正常组和抑制组,Smad-2、Smad-3 蛋白表达及磷酸化水平均高于正常组和抑制组($P<0.05$)。表明经过 miR-21 抑制剂作用后疤痕成纤维细胞上述各个指标均不同程度的接近正常成纤维细胞的表达水平。在本文的研究中仅对 miR-21 抑制对 Smad-2、Smad-3 以及磷酸化的 Smad-2 与 Smad-3 水平的影响,而未就相应机制对疤痕形成的影响与相应的靶向关系进行研究。在进一步深入的研究中,应对 miR-21 对 Smad-2、Smad-3 以及磷酸化的 Smad-2 与 Smad-3 的靶向关系及调节作用对疤痕形成的影响进行相关研究。

综上所述,疤痕组织中 miR-21 通过对 Smad-7 表达的负向调控,miR-21 抑制可减少细胞增殖,使 Smad-2、Smad-3 蛋白表达及磷酸化水平接近正常细胞,减少疤痕的形成。

参考文献(References)

- [1] Ud-Din S, Volk SW, Bayat A. Regenerative healing, scar-free healing and scar formation across the species: current concepts and future perspectives[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(9): 615-619
- [2] Galatz LM, Gerstenfeld L, Heber-Katz E, et al. Tendon regeneration and scar formation: The concept of scarless healing [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(6): 823-831
- [3] 何泽亮,唐勇,姚宗江,等.创面愈合及瘢痕形成中的结缔组织生长因子[J].*中国组织工程研究*, 2015, 19(7): 1042-1046
He Ze-liang, Tang Yong, Yao Zong-jiang, et al. Effects of connective tissue growth factor on wound healing and scarring [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2015, 19 (7): 1042-1046
- [4] 张爱军, 闫志勇.TGF- β 对创伤愈合与瘢痕形成的影响及中药的干预作用[J].*西北药学杂志*, 2013, 28(1): 101-105
Zhang Ai-jun, Yan Zhi-yong. Effect of TGF- β on wound healing and scar formation and the intervention effect of Chinese medicine on TGF- β [J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2013, 28(1): 101-105
- [5] 刘鹏,邓勇志.防治术后瘢痕形成的研究进展[J].*中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(24): 4480-4484
Liu Peng, Deng Yong-zhi. Research progress of the precaution in keloids and hypertrophic scars after surgery [J]. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, 2014, 8(24): 4480-4484
- [6] Freitas CP, Melo C, Alexandrino AM, et al. Efficacy of low-level laser therapy on scar tissue[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2013, 15(3): 171-176
- [7] 蔡景龙. 瘢痕的治疗方法评价及展望 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(14): 1041-1043
Cai Jing-long. Evaluation and Prospect of cicatricial treatment[J]. *National Medical Journal of China*, 2013, 93(14): 1041-1043
- [8] Mirmanesh M, Borab Z, Gantz M, et al. Peri-Procedure Laser Scar Therapy Protocol: A Pilot Survey of Plastic Surgeons' Practices [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2017, 41(3): 689-694
- [9] Anderson RR, Donelan MB, Hivnor C, et al. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report[J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(2): 187-193
- [10] 王维佳,谢亦欣,杨斌,等.手术切除联合浅层 X 线放疗在瘢痕疙瘩治疗中的应用[J].*组织工程与重建外科杂志*, 2016, 12(1): 41-43, 62
Wang Wei-jia, Xie Yi-xin, Yang Bin, et al. The Application of Surgical Excision Combining Shallow X-ray Radiation in the Treatment of Keloids [J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2016, 12(1): 41-43, 62
- [11] 谷文莎,陈琳,潘凌,等.microRNA-378 与相关疾病的研究进展[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(11): 2162-2164, 2196
Gu Wen-sha, Chen Lin, Pan Ling, et al. Research Progress of microRNA-378 and Related Diseases [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(11): 2162-2164, 2196
- [12] Bi S, Chai L, Yuan X, et al. MicroRNA-98 inhibits the cell proliferation of human hypertrophic scar fibroblasts via targeting Col1A1 [J]. *Biol Res*, 2017, 50(1): 22
- [13] 刘英琦. 增生性瘢痕治疗靶点的回顾性分析 [J]. *中国美容医学*, 2013, 22(9): 1005-1008
Liu Ying-qi. The treatment targets of hypertrophic scar: A retrospective analysis [J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2013, 22(9): 1005-1008
- [14] 张奇,王琛.microRNA-21 调控 TGF- β 通路促进增生性瘢痕形成的机制研究[J].*组织工程与重建外科杂志*, 2014, 10(6): 318-323
Zhang Qi, Wang Chen. Effect and Mechanism of TGF- β Mediated Signal Pathway Modulated by microRNA-21 in Hypertrophic Scars [J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2014, 10(6): 318-323
- [15] 慕生枝,孙要文,王国栋,等.下调 miR-21 通过 PDCD4 抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖并抑制 PI3K/Akt 信号通路[J].*中国美容医学*, 2015, 24(23): 39-43
Mu Sheng-zhi, Sun Yao-wen, Wang Guo-dong, et al. Down-regulation of miR-21 inhibits the HSF cells proliferation and the PI3K/Akt pathways via PDCD4 [J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2015, 24(23): 39-43
- [16] Gupta S, Rodier JT, Sharma A, et al. Targeted AAV5-Smad7 gene therapy inhibits corneal scarring in vivo [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172928
- [17] Wang H, Gao W, Kong M, et al. Preliminary study of the effect of abnormal savda munziq on TGF- β 1 and Smad7 expression in hypertrophic scar fibroblasts[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 519-525
- [18] 帅秀蓉,袁文周,刘俞令,等.皮肤软组织扩张术在头面部烧伤后瘢痕修复中的应用价值[J].*实用临床医药杂志*, 2013, 17(19): 72-74
Shuai Xiu-rong, Yuan Wen-zhou, Liu Yu-ling, et al. Application value of skin soft tissue expansion in head and face burn reconstruction[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2013, 17(19): 72-74
- [19] Bartlett RS, Guille JT, Chen X, et al. Mesenchymal stromal cell injection promotes vocal fold scar repair without long-term engraftment [J]. *Cytherapy*, 2016, 18(10): 1284-1296
- [20] 谷世行,黄志群,陆钢,等.不同皮瓣修复术在颈部烧伤瘢痕修复中的应用效果比较[J].*中国现代手术学杂志*, 2017, 21(1): 55-58

- Gu Shi-xing, Huang Zhi-qun, Lu Gang, et al. Comparison of the Clinical Effect of Different Flaps for the Repair of Burned Scars in Cervical Regions [J]. Chinese Journal of Modern Operative Surgery, 2017, 21 (1): 55-58
- [21] Guo J, Lin Q, Shao Y, et al. BMP 7 suppresses excessive scar formation by activating the BMP 7/Smad1/5/8 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1957-1963
- [22] Li S, Liu W, Lei Y, et al. Regulatory effects of electronic beam irradiation on mir-21/smard7-mediated collagen I synthesis in keloid-derived fibroblasts[J]. Biol Open, 2016, 5(11): 1567-1574
- [23] Yuan HF, Huang H, Li XY, et al. A dual AP-1 and SMAD decoy ODN suppresses tissue fibrosis and scarring in mice [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(4): 1080-1087
- [24] 易红,张政.lncRNA 与 miRNA 相互作用对疾病的影响[J].基础医学与临床, 2016, 36(2): 267-271
Yi Hong, Zhang Zheng. The influence of interaction between lncRNA and miRNA on diseases [J]. Basic & Clinical Medicine, 2016, 36(2): 267-271
- [25] 蔡婷,刘志红,王志新,等.miRNA 在调控皮肤和毛囊发育中的作用[J].遗传, 2013, 35(9): 1087-1094
Cai Ting, Liu Zhi-hong, Wang Zhi-xin, et al. miRNA in regulation of skin and hair follicle development [J]. Hereditas, 2013, 35 (9): 1087-1094
- [26] Mu S, Kang B, Zeng W, et al. MicroRNA-143-3p inhibits hyperplastic scar formation by targeting connective tissue growth factor CTGF/CCN2 via the Akt/mTOR pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 416 (1-2): 99-108
- [27] Zhao F, Wang Z, Lang H, et al. Dynamic Expression of Novel MiRNA Candidates and MiRNA-34 Family Members in Early- to Mid-Gestational Fetal Keratinocytes Contributes to Scarless Wound Healing by Targeting the TGF- β Pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126087
- [28] Cheng J, Wang Y, Wang D, et al. Identification of collagen 1 as a post-transcriptional target of miR-29b in skin fibroblasts: therapeutic implication for scar reduction[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(2): 98-103
- [29] 周仁鹏,王琛,王丹茹,等.miR-21 对瘢痕疙瘩成纤维细胞胶原分泌及细胞增殖的影响 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12(3): 167-170, 190
Zhou Ren-peng, Wang Chen, Wang Dan-ru, et al. The Effect of miR-21 on Collagen Synthesis and Cell Proliferation of Fibroblasts in Keloid[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2016, 12(3):167-170, 190
- [30] 陈赅炜,刘垠,肖敏勤,等.过表达 Smad7 基因对瘢痕疙瘩成纤维细胞的影响[J].中国修复重建外科杂志, 2016, 30(7): 871-875
Chen Zhen-wei, Liu Yin, Xiao Min-qin, et al. Effect of overexpression of Smad7 gene on keloid fibroblasts [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2016, 30(7): 871-875
-
- (上接第 3217 页)
- [22] Li TB, Zhang YZ, Liu WQ, et al. Correlation between NADPH oxidase-mediated oxidative stress and dysfunction of endothelial progenitor cell in hyperlipidemic patients[J]. Korean J Intern Med, 2017
- [23] Teraa M, Sprengers RW, Westerweel PE, et al. Bone marrow alterations and lower endothelial progenitor cell numbers in critical limb ischemia patients[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55592
- [24] Kütscher C, Lampert FM, Kunze M, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α improves vasculogenesis-related functions of endothelial progenitor cells[J]. Microvasc Res, 2016, 105: 85-92
- [25] 龚婷,贾素洁,张毕奎.内皮祖细胞生物学特性及其进展[J].现代生物医学进展, 2012, 12(21): 4193-4196
Gong Ting, Jia Su-jie, Zhang Bi-kui. Biological characteristics of endothelial progenitor cells and its advancement[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(21): 4193-4196
- [26] 秦廷江,杜明成,夏世辉,等.细胞因子对内皮祖细胞功能影响的研究进展[J].现代生物医学进展, 2016, 16(23): 4582-4585
Qin Ting-jiang, Du Ming-cheng, Xia Shi-hui, et al. Research progress in the effects of cytokines on endothelial progenitors cell function[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(23): 4582-4585
- [27] 黎柏源,王茜云,赵永博,等.VEGF 和 SDF-1 的协同作用对内皮祖细胞增殖与迁移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11): 2049-2053
Li Bai-yuan, Wang Qian-yun, Zhao Yong-bo, et al. Synergistic effect of VEGF and SDF-1 on the proliferation and migration of endothelial progenitors cells [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(11): 2049-2053
- [28] 徐竹,诸葛启钊,黄李洁.干细胞 3D 支架的研究进展[J].中国生物工程杂志, 2017, 37(9): 112-117
Xu Zhu, Zhuge Qi-chuan, Huang Li-jie. Advances in stem cell 3D scaffolds[J]. J Chin Biotechnol, 2017, 37(9): 112-117