

- [9] ZHANG L, HU R, CHENG Y, et al. Lidocaine inhibits the proliferation of lung cancer by regulating the expression of GOLT1A [J]. Cell Prolif, 2017, 50(5): 12364. DOI: 10.1111/cpr.12364.
- [10] SUN H, SUN Y. Lidocaine inhibits proliferation and metastasis of lung cancer cell via regulation of miR-539/EGFR axis [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2866-2874.
- [11] YE L, ZHANG Y, CHEN YJ, et al. Anti-tumor effects of lidocaine on human gastric cancer cells in vitro [J]. Bratisl Lek Listy, 2019, 120(3): 212-217.
- [12] 王亚非, 邢姝琴, 尉志强, 等. 巴戟天含药血清对人骨肉瘤 MG63 细胞凋亡及 JNK 信号通路的影响 [J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(5): 579-583.
- [13] 柴旭泽, 魏凯, 王贵方. 番茄红素对人骨肉瘤细胞顺铂增敏作用及机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(4): 167-170.
- [14] 邹海町, 孙丽, 陶蕾, 等. 七氟醚、异氟醚对骨肉瘤 MG63 细胞增殖、凋亡及化疗敏感性的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(23): 4419-4423.
- [15] 王峻, 刘仁忠, 徐亚青, 等. 苯妥英钠对化疗耐药胶质母细胞瘤多药耐药相关蛋白 1 及 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶基因表达的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(11): 2718-2721.
- [16] 杨晓燕, 向琼, 殷杰, 等. MiR-195 对 BEL-7402/5-FU 细胞 5-氟尿嘧啶耐药性的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(1): 32-34, 47.
- [17] 王鸽, 周志红. 微小 RNA-195 对结肠癌细胞奥沙利铂耐药逆转的影响及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(4): 979-981.
- [18] YE R, WEI B, LI S, et al. Expression of miR-195 is associated with chemotherapy sensitivity of cisplatin and clinical prognosis in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97260-97272.
- [19] 阳曙东, 谭文甫, 刘金华, 等. 沉默 PPAR $\gamma$  对骨肉瘤 MG-63 细胞增殖的影响及相关机制 [J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2018, 39(1): 55-60.

(收稿日期: 2019-10-14, 修回日期: 2019-12-08)

引用本文: 周自广. 人参皂苷 Rh2 调控微小 RNA-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响 [J]. 安徽医药, 2022, 26(5): 873-876. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.006.

◇ 药学研究 ◇



## 人参皂苷 Rh2 调控微小 RNA-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响

周自广

作者单位: 郑州市第一人民医院皮肤科, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 探讨人参皂苷 Rh2 调控微小 RNA(miR)-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞(KF)凋亡的影响。**方法** 用浓度为 50、100、200 mg/L 的人参皂苷 Rh2 培养 KF, 未给人参皂苷 Rh2 的 KF 记为对照(NC)组; 将 miR-NC、miR-133a-3p 分别转染至 KF 中记为 miR-NC 组、miR-133a-3p 组; 将 anti-miR-NC、anti-miR-133a-3p 分别转染至 KF 再用 200 mg/L 的人参皂苷 Rh2 处理记为 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组、anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组。流式细胞术检测细胞凋亡; 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miR-133a-3p 表达水平; 蛋白质印迹法检测裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Cleaved caspase-3)、 $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)表达。**结果** 与对照组相比, 50、100、200 mg/L 人参皂苷 Rh2 处理的 KF 中细胞凋亡率升高[(9.08 $\pm$ 0.91)%、(16.28 $\pm$ 1.63)%、(23.18 $\pm$ 2.32)%比(4.29 $\pm$ 0.43)%], miR-133a-3p 表达水平升高,  $\beta$ -catenin 表达水平降低( $P<0.05$ )。过表达 miR-133a-3p, Cleaved caspase-3 表达水平升高, 细胞凋亡率升高( $P<0.05$ )。低表达 miR-133a-3p 部分逆转了人参皂苷 Rh2 对 KF 凋亡和  $\beta$ -catenin 的影响。**结论** 人参皂苷 Rh2 可促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡, 其机制可能与 miR-133a-3p 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。

**关键词:** 人参皂苷类; 瘢痕疙瘩; 成纤维细胞; 微小 RNA-133a-3p; Wnt/ $\beta$ -连环素信号通路; 凋亡

### Effect of ginsenoside Rh2 on the apoptosis of keloid fibroblasts by regulating miR-133a-3p

ZHOU Ziguang

Author Affiliation: Department of Dermatology, The First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of ginsenoside Rh2 on the apoptosis of keloid fibroblasts (KF) by regulating miR-133a-3p. **Methods** KF was cultured with ginsenoside Rh2 at different concentrations of 50, 100, 200 mg/L, and KF without ginsenoside Rh2 was recorded as control (NC) group; miR-NC and miR-133a-3p were transfected to KF, which was recorded as miR-NC group and miR-133a-3p group; anti-miR-NC and anti-miR-133a-3p were transfected into KF and treated with 200 mg/L ginsenoside Rh2 as anti-miR-NC+ginsenoside Rh2 group, anti-miR-133a-3p+ginsenoside Rh2 group. Apoptosis was detected by flow cytometry; the expression of miR-133a-3p was detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR); the expression of cleaved cysteine-containing

aspartate-specific proteases-3 (Cleaved caspase-3) and  $\beta$ -catenin was detected by Western blot. **Results** Compared with control group, the apoptosis rate of KF treated with 50, 100, 200 mg/L of ginsenoside Rh2 was significantly increased [(9.08 $\pm$ 0.91)%, (16.28 $\pm$ 1.63)%, (23.18 $\pm$ 2.32)% vs. (4.29 $\pm$ 0.43)%], the expression of miR-133a-3p was significantly increased, and the expression of  $\beta$ -catenin was significantly decreased ( $P<0.05$ ). Overexpression of miR-133a-3p, the expression of Cleaved caspase-3 was significantly increased, and the apoptosis rate was significantly increased ( $P<0.05$ ). Low expression of miR-133a-3p partially reversed the effect of ginsenoside Rh2 on KF apoptosis and  $\beta$ -catenin. **Conclusion** Ginsenoside Rh2 promotes apoptosis of keloid fibroblasts, and its mechanism may be related to miR-133a-3p and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways.

**Key words:** Ginsenosides; Keloid; Fibroblasts; MiR-133a-3p; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway; Apoptosis

瘢痕疙瘩是一种以纤维增生为特征的皮肤病,通常难以治愈,如果治疗不当,会导致病人出现严重的情绪和身体痛苦;其手术切除极易复发,现在多用药物进行治疗<sup>[1]</sup>。瘢痕疙瘩成纤维细胞(keloid fibroblasts, KF)的异常增殖和凋亡是导致瘢痕疙瘩的主要原因<sup>[2]</sup>。研究表明中药可以抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖,有效防治瘢痕疙瘩<sup>[3]</sup>。人参皂苷有多种有效单体成分,研究发现人参皂苷 Rb1 能抑制活性细胞增殖,血管生成减少,胶原合成减少,有效改善兔耳瘢痕的增生<sup>[4]</sup>。人参皂苷 R3 可诱导成纤维细胞凋亡,抑制病理学瘢痕的形成<sup>[5]</sup>。人参皂苷 Rh2 能抑制肝癌细胞生长并促进其凋亡<sup>[6]</sup>。而人参皂苷 Rh2 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响及其机制尚不清楚。miRNA 在瘢痕疙瘩的发展中发挥着不可替代的作用<sup>[7]</sup>。研究发现,miR-133a-3p 对胃癌细胞增殖<sup>[8]</sup>、结直肠癌细胞增殖<sup>[9]</sup>具有抑制作用,还能促进结直肠癌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。然而 miR-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响也不清楚。本研究自 2019 年 3—9 月研究人参皂苷 Rh2 和 miR-133a-3p 对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响及其机制。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 人参皂苷 Rh2 购自西安瑞林生物科技有限公司;RNA 提取试剂盒、荧光定量试剂盒购自美国 ProgeMa 公司;miScript Reverse Transcription II 试剂盒购自上海 Qiagen;十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)试剂盒购自江苏 Beyotime Biotechnology;蛋白提取试剂盒、二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒、RIPA 蛋白裂解液、膜联蛋白 V (Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)试剂盒购自北京 Solarbio 公司;抗体购自北京博奥森生物科技有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 人瘢痕疙瘩成纤维细胞的分离培养** 无菌条件下将手术切除的人瘢痕疙瘩组织去除表皮及脂肪组织,用含 100 U/mL 青霉素和 100 g/L 链霉素的 PBS 洗涤 3 次,剪碎成组织微粒,后用 DMEM 培养基置于 37℃,含 5% 二氧化碳恒温箱培养,每 2~3 天

换液一次,1 周后在显微镜下观察,待组织微粒周围有梭形细胞游出后,吸去组织块和培养液,换新鲜培养液继续培养,用苏木精-伊红染色鉴定确为瘢痕疙瘩成纤维细胞后继续继代培养,取对数生长期细胞用于实验。

**1.2.2 细胞处理与分组** 取对数生长期 KF,分别用浓度为 50、100、200 mg/L 的人参皂苷 Rh2 培养,未给人参皂苷 Rh2 记为对照(NC)组;将 miR-NC、miR-133a-3p 分别转染至 KF 中记为 miR-NC 组、miR-133a-3p 组;将 anti-miR-NC、anti-miR-133a-3p 分别转染至 KF 再用 200 mg/L 的人参皂苷 Rh2 处理记为 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组、anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组。

**1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡** Annexin V-FITC/PI 试剂盒用于检测 KF 凋亡。各组 KF 在 25℃ 的黑暗环境中用 Annexin V-FITC 和 PI 染色 10 min。在 FACSCanto II 流式细胞仪上分析细胞凋亡率。

**1.2.4 实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测 miR-133a-3p 表达水平** 各组 KF 培养 48 h 后提取细胞总 RNA,在 RNA 被 miScript Reverse Transcription II 试剂盒逆转录后,miRNA qRT-PCR 试剂盒用于测量 miR-133a-3p 表达,PCR 扩增反应在 95℃ 30 s, 60℃ 30 s; 72℃ 30 s, 40 cycles; 60℃ 延长 5 min 的循环条件下进行。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算结果。引物序列为(5'-3'): miR-133a-3p 正向: ACACTCCAGCTGGGTTGGTCCCCCTTCAACC, 反向: CTCAACTGGTGTCTGGAGTCG-GCAATTCAGTTGAGACA; U6 (内参) 正向: CTC-GCTTCGGCAGCACA, 反向: AACGCTTCAC-GAATTTGCGT。

**1.2.5 蛋白质印迹(Western blotting)法检测裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Cleaved caspase-3)、 $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)蛋白表达** 各组 KF 培养 48 h 后,将 RIPA 裂解溶液在冰上裂解 KF 20 min。使用 BCA 试剂盒测量样品蛋白质浓度水平。将蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后立即将其转移到聚偏二氟乙烯膜上,在 25℃ 下,将蛋白与 5% 脱脂奶粉一起孵育 1 h,在 4℃ 下,使用一抗(1:1 000)孵育蛋

白 12 h, 然后与二抗 (1:2 000) 室温孵育 1.5 h, 用 ECL 发光液显影, 用 ChemiDoc XRS+ 系统成像, 用 Quantity One 凝胶分析以  $\beta$  肌动蛋白 ( $\beta$ -actin) 为内参分析蛋白条带的灰度以检测表达差异。

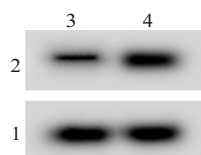
**1.3 统计学方法** 实验数据经 SPSS 20.0 分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同浓度人参皂苷 Rh2 对 KF 凋亡的影响** 与对照组相比, 50、100、200 mg/L 的人参皂苷 Rh2 培养 KF 中细胞凋亡率升高 [(9.08±0.91)%、(16.28±1.63)%、(23.18±2.32)% 比 (4.29±0.43)%,  $P < 0.05$ ]。

**2.2 人参皂苷 Rh2 对 miR-133a-3p 表达的影响** 与对照组 (1.00±0.10) 相比, 200 mg/L 人参皂苷 Rh2 组 miR-133a-3p 表达水平 (3.64±0.36) 升高 ( $t=12.24$ ,  $P < 0.05$ )。

**2.3 高表达 miR-133a-3p 对 KF 凋亡的影响** miR-133a-3p 组 KF 中 miR-133a-3p 表达水平比 miR-NC 组升高, Cleaved caspase-3 表达水平也比 miR-NC 组升高, 细胞凋亡率比 miR-NC 组升高 ( $P < 0.05$ )。见图 1, 表 1。



注: 1— $\beta$  肌动蛋白 ( $\beta$ -actin); 2—裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Cleaved caspase-3); 3—miR-NC 组; 4—miR-133a-3p 组。

图 1 Western blotting 检测高表达 miR-133a-3p 后 Cleaved caspase-3 蛋白表达

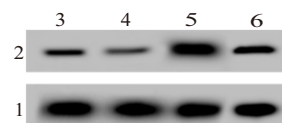
**2.4 低表达 miR-133a-3p 可以部分逆转人参皂苷 Rh2 对 KF 凋亡的影响** 与 anti-miR-NC 组相比, anti-miR-133a-3p 组 KF 中 Cleaved caspase-3 表达水平降低, 细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ ); anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组 KF 中 miR-133a-3p 表达水平比 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组降低, Cleaved caspase-3 表

表 1 高表达 miR-133a-3p 对 KF 凋亡的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	miR-133a-3p	Cleaved caspase-3	凋亡率/%
miR-NC	3	1.00±0.11	0.32±0.03	4.37±0.44
miR-133a-3p	3	2.76±0.28	0.86±0.09	15.72±1.57
$t$ 值		10.13	9.86	12.06
$P$ 值		0.001	0.001	<0.001

注: Cleaved caspase-3 为裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3。

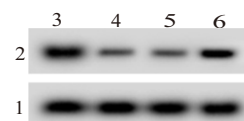
达水平也比 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组降低, 细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ ) (图 2, 表 2)。



注: 1— $\beta$  肌动蛋白 ( $\beta$ -actin); 2—裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Cleaved caspase-3); 3—anti-miR-NC 组; 4—anti-miR-133a-3p 组; 5—anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组; 6—anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组。

图 2 低表达 miR-133a-3p 可以部分逆转人参皂苷 Rh2 对 KF 中 Cleaved caspase-3 蛋白的影响

**2.5 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达** 人参皂苷 Rh2 组 KF 中  $\beta$ -catenin 表达水平低于 NC 组 [(0.38±0.04) 比 (0.80±0.08),  $P < 0.05$ ]; anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组 KF 中  $\beta$ -catenin 高于 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组 [(0.71±0.07) 比 (0.42±0.05),  $P < 0.05$ ]。见图 3。



注: 1— $\beta$  肌动蛋白 ( $\beta$ -actin); 2— $\beta$ -连环素 ( $\beta$ -catenin); 3—NC 组; 4—人参皂苷 Rh2 组; 5—anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 组; 6—anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2 组。

图 3 Western blotting 检测  $\beta$ -catenin 蛋白的表达

## 3 讨论

瘢痕疙瘩的治疗选择范围广泛, 这些治疗方案都有各自优势, 但副作用和复发的高风险仍然存在

表 2 低表达 miR-133a-3p 可以部分逆转人参皂苷 Rh2 对 KF 凋亡的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	miR-133a-3p	Cleaved caspase-3	凋亡率/%
anti-miR-NC	3	1.00±0.10	0.30±0.03	4.30±0.45
anti-miR-133a-3p	3	0.30±0.03 <sup>①</sup>	0.10±0.01 <sup>①</sup>	1.01±0.10 <sup>①</sup>
anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2	3	0.96±0.10	0.98±0.10	23.08±2.31
anti-miR-133a-3p+人参皂苷 Rh2	3	0.45±0.05 <sup>②</sup>	0.42±0.04 <sup>②</sup>	7.26±0.73 <sup>②</sup>
$F$ 值		64.94	138.75	189.54
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: Cleaved caspase-3 为裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3。

①与 anti-miR-NC 比较,  $P < 0.05$ 。②与 anti-miR-NC+人参皂苷 Rh2 比较,  $P < 0.05$ 。



在<sup>[10]</sup>。因此,确定用于治疗瘢痕疙瘩的改进的治疗方法或药物是紧迫且非常重要的。研究发现人参皂苷 Rg3 处理后, KF 的增殖、迁移、侵袭、血管生成和胶原合成受到显著抑制, 人参皂苷 Rg3 可作为治疗瘢痕疙瘩病人的可靠药物<sup>[11]</sup>。人参皂苷 Rg1 能抑制心肌成纤维细胞的增殖, 减少高糖培养心肌成纤维细胞胶原和 TGF- $\beta$ 1 的分泌, 抑制 Wnt 信号通路的异常表达<sup>[12]</sup>。说明人参皂苷具有抑制瘢痕形成的作用, 且可能与部分信号通路有关。还有研究发现人参皂苷 Rh2 通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 SHG44 细胞增殖, 诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 不同浓度人参皂苷 Rh2 处理的 KF 中细胞凋亡率升高。说明人参皂苷 Rh2 可促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡, 也具有抑制瘢痕形成的作用。

研究发现上调 miR-133a-3p 抑制食管鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡<sup>[14]</sup>。miR-133a-3p 过表达通过调控糖原磷酸化酶 B (glycogen phosphorylase B, PYGB)/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖, 侵袭和迁移<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 过表达 miR-133a-3p, Cleaved caspase-3 表达水平升高, 细胞凋亡率升高。说明过表达 miR-133a-3p 可促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡。且人参皂苷 Rh2 培养 KF 后, miR-133a-3p 表达增强, 人参皂苷 Rh2 对 KF 凋亡的促进作用被低表达 miR-133a-3p 所部分逆转。表明人参皂苷 Rh2 可能通过上调 miR-133a-3p 表达促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在细胞增殖、迁移和凋亡中起重要作用,  $\beta$ -catenin 是该信号通路发关键因子,  $\beta$ -catenin 高表达可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与病理性瘢痕的形成密切相关<sup>[17]</sup>。研究发现沉默  $\beta$ -catenin 能够抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖并促进其凋亡<sup>[18]</sup>。本研究数据表明, 人参皂苷 Rh2 处理的 KF 中  $\beta$ -catenin 表达水平降低, 低表达 miR-133a-3p 部分逆转了人参皂苷 Rh2 对  $\beta$ -catenin 的抑制作用。以上结果表明, 人参皂苷 Rh2 可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活, 其可能是通过调控 miR-133a-3p 实现的。

综上所述, 人参皂苷 Rh2 可促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡, 其机制可能与 miR-133a-3p 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。

### 参考文献

- [1] 李周娜, 朱莲花, 方宇辉, 等. 瘢痕疙瘩药物治疗研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(2): 196-199.
- [2] ZHU H, BAI W, WANG H, et al. Peroxisome proliferator-acti-

vated receptor- $\beta$  agonist inhibits collagen synthesis in human keloid fibroblasts by suppression of early growth response-1 expression through upregulation of miR-543 expression.[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(6): 1358-1370.

- [3] 赵庆利, 孟如松, 杨庆琪, 等. 自制中药提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的影响[J]. 中国美容医学杂志, 2010, 19(5): 83-85.
- [4] 罗亮. 人参皂苷 Rb1 治疗兔耳增生性瘢痕相关机制的探索[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
- [5] 刘鹤松, 赵自然, 兰珊珊, 等. 人参皂苷 Rg3 对人成纤维细胞增殖和凋亡影响的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(11): 1697-1700.
- [6] 何鑫, 何剪太, 张阳德. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 对人肝癌 Bel-7402 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(20): 24-27.
- [7] 徐志山, 陶凯, 郭冰玉. miRNA 在病理性瘢痕中作用的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(1): 63-64.
- [8] 周欣亮, 吴昊, 李丹, 等. miR-133a-3p 在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 613-619.
- [9] 韩俊, 赵静, 张立群. 丙泊酚调控 miR-133a/SOX4 表达对结肠癌 HCT116 细胞增殖凋亡的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 238-244.
- [10] 管志强, 陈桂升, 封乐驰, 等. 基于文献研究分析中医药治疗病理性瘢痕的用药规律[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1803-1805.
- [11] TANG M, BIAN W, CHENG L, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits keloid fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen synthesis in vitro via the TGF $\beta$ /Smad and ERK signaling pathways [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1487-1499.
- [12] 韩路拓, 任钧国, 杨佳妹, 等. 人参皂苷 Rg1 对高糖培养的心肌成纤维细胞 Wnt 信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 758-762.
- [13] 华夏, 李广兴, 刘仲涛, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控 SHG44 细胞的增殖和凋亡[J]. 解剖学研究, 2018, 40(3): 189-192.
- [14] YIN Y, DU L, LI X, et al. miR-133a-3p suppresses cell proliferation, migration, and invasion and promotes apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12757-12770.
- [15] ZHOU Y, JIN Z, WANG C. Glycogen phosphorylase B promotes ovarian cancer progression via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and is regulated by miR-133a-3p [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109449. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109449.
- [16] 张嘉美, 赵宁, 吴晓玲, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对细胞凋亡和坏死的调控研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(9): 1309-1316.
- [17] 费猛, 汤葐. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导通路与病理性瘢痕形成研究进展[J]. 云南医药, 2016, 37(4): 461-463.
- [18] 荣媛, 刘明华, 邓朝霞, 等. RNA 干扰敲低  $\beta$ -catenin 的表达对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖及凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(14): 2631-2636.

(收稿日期: 2019-11-22, 修回日期: 2020-01-10)