

- [23] 田丹, 李静, 李晓辉, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠处方点评及用药合理性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (17): 1837-1841. TIAN D, LI J, LI XY, *et al.* Prescription review and medication rationality analysis of sacubitril/valsartan sodium [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42 (17): 1837-1841.
- [24] 庞翀, 郑菊, 王彩虹, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数降低型心力衰竭患者的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (20): 2731-2733. PANG C, ZHENG J, WANG CH, *et al.* Clinical trial of sacubitril-valsartan in the treatment of elderly patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37 (20): 2731-2733.
- [25] 廖荣华, 谢恒元, 江春玲, 等. 心力衰竭治疗药物的临床应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41 (4): 193-200. LIAO RH, XIE HY, JIANG CL, *et al.* Progress in clinical application of drugs for treatment of heart failure [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2022, 41 (4): 193-200.

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0710-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.14

## 红景天苷通过 Notch1/Hes1 通路调控人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、迁移和胶原合成

蔡翔, 李伶华, 秦宗碧, 邱百怡, 何亚男

(武汉市中医医院 皮肤科, 湖北 武汉 430000)

[关键词] 红景天苷; 瘢痕疙瘩; 细胞增殖; 细胞迁移抑制; Notch/Hes 通路

[摘要] 目的 探讨红景天苷 (Sal) 调控 Notch1/Hes1 通路对人瘢痕疙瘩成纤维细胞 (HKF) 增殖、迁移和胶原合成的影响。方法 取对数生长期的 HKF, 分为对照组 (NC 组), Sal-L、Sal-M、Sal-H (10、20、40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组, Jagged1 (Notch 激活剂, 5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组, Sal (40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) + Jagged1 (5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组。MTT 法检测细胞增殖能力, 流式细胞术检测细胞周期和细胞凋亡, 划痕实验检测细胞迁移, Western blot 法检测细胞中胶原蛋白 (collagen) -I、collagen-III、增殖细胞核抗原 (PCNA)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、Notch1、Hes1 蛋白表达。结果 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组细胞 A 值及 S 期、G2/M 期细胞比例下降, 划痕愈合率减小, collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达降低, G0/G1 期细胞比例、细胞凋亡率升高, 且呈浓度依赖性 (均  $P < 0.05$ ), 而 Jagged1 组上述指标改变均相反。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组细胞 A 值、S 期和 G2/M 期细胞比例、划痕愈合率增加, collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达升高, G0/G1 期细胞比例、细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ )。结论 Sal 可能通过抑制 Notch1/Hes1 通路抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成。

[中图分类号] R739.5

[文献标志码] A

## Salidroside regulates cell proliferation, migration and collagen synthesis of human keloid fibroblasts through Notch1/Hes1 pathway

CAI Xiang, LI Ling-hua, QIN Zong-bi, QIU Bai-yi, HE Ya-nan

(Department of Dermatology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan HUBEI 430000, China)

[KEY WORDS] salidroside; keloid; cell proliferation; cell migration inhibition; Notch/Hes pathway

[收稿日期] 2024-03-28

[接受日期] 2024-06-27

[基金项目] 武汉市中医药科研项目 (WZ22C75)

[作者简介] 蔡翔, 男, 主治医师, 硕士, 主要从事皮肤病中医药治疗的研究, E-mail: caixiang1983c@163.com

[**ABSTRACT**] **AIM** To investigate the effects of salidroside (Sal) on the proliferation, migration and collagen synthesis of human keloid fibroblasts (HKF) by regulating Notch1/Hes1 pathway. **METHODS** HKF in logarithmic growth period was divided into control group (NC group), Sal-L, Sal-M, Sal-H (10, 20, 40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) group, Jagged1 group (Notch activator, 5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), Sal (40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) + Jagged1 (5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) group. MTT assay was used to detect cell proliferation. Cell cycle and apoptosis were detected by flow cytometry. Cell migration was detected by scratch test, and Western blot was used to detect the expression of collagen-I, collagen-III, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), Notch1 and Hes1 proteins. **RESULTS** Compared with the NC group, the A value, the proportion of cells in S phase and G2/M phase decreased, scratch healing rate decreased, the protein expression of collagen-I, collagen-III, PCNA, MMP-2, Notch1 and Hes1 decreased in the Sal-L, Sal-M and Sal-H group, the proportion of cells in G0/G1 phase and the rate of apoptosis increased, in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ), while the Jagged1 group showed the opposite change of the above indexes. Compared with the Sal-H group, the A value, the proportion of cells in S phase and G2/M phase, scratch healing rate, the protein expression of collagen-I, collagen-III, PCNA, MMP-2, Notch1 and Hes1 increased, the proportion of cells in G0/G1 phase and the rate of apoptosis decreased in the Sal group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** Sal may inhibit the proliferation, migration and collagen synthesis of HKF by inhibiting Notch1/Hes1 pathway.

瘢痕疙瘩是人体皮肤损伤后胶原蛋白异常堆积而引起的一种纤维化疾病, 主要与成纤维细胞过度增殖、迁移和细胞外胶原沉积有关<sup>[1,2]</sup>。与正常或增生性瘢痕相比, 瘢痕疙瘩组织具有超出创伤范围的过度生长特征, 更容易侵犯邻近组织, 无法自行消失, 患者可能会有疼痛、瘙痒或烧灼感<sup>[3]</sup>。瘢痕疙瘩存在多种治疗方法, 包括手术、冷冻疗法、放射疗法和加压疗法, 但治疗效果差, 易复发<sup>[4]</sup>。因此, 开发新的药物抑制人瘢痕疙瘩成纤维细胞 (human keloid fibroblasts, HKF) 增殖、迁移及胶原合成具有重要意义。红景天苷 (salidroside, Sal) 是红景天的主要活性成分, 具有抗肿瘤活性广泛、低毒、高效等优点<sup>[5]</sup>。已有研究报告, Sal 可抑制人肺癌细胞增殖和迁移<sup>[6]</sup>。但 Sal 能否抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成尚不明确。相关研究显示, Notch1/Hes1 通路中 Notch1 的激活可促进原发性 HKF 增殖和迁移<sup>[7]</sup>。但 Sal 能否通过调控 Notch1/Hes1 通路影响 HKF 增殖、迁移和胶原合成尚未见报道。因此, 本研究主要探究 Sal 对 HKF 增殖、迁移和胶原合成的影响以及其作用机制。

### 材料与方 法

**药品和试剂** 红景天苷 (规格: 20 mg, 含量  $\geq 98\%$ ) 购自北京伊塔生物科技有限公司, Notch 激活剂 Jagged1 购自美国 Med Chem Express (MCE) 公司。CCK-8 试剂盒购自无锡锡禾生物医药技术有限公司, 细胞周期检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司, 兔源一抗胶原蛋白 (collagen)-I、collagen-III、增殖细胞核抗原 (PCNA)、基质金属蛋

白酶-2 (MMP-2)、Notch1、Hes1、 $\beta$ -actin 及过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 二抗均购自英国 Abcam 公司。

**细胞培养及分组** HKF 购自武汉普诺赛生命科技有限公司。将 HKF 在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养, 在 37  $^{\circ}\text{C}$  含 5%  $\text{CO}_2$  的培养箱中孵育, 当细胞生长至对数期 (细胞密度达 85%) 时, 进行传代, 稳定传代 3 次后取对数生长期细胞进行实验。取对数生长期的 HKF, 将 HKF 分为 Sal-L、Sal-M、Sal-H (10、20、40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组, Jagged1 (5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组, Sal (40  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) + Jagged1 (5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组, 分别对应浓度药物处理 48 h<sup>[8]</sup>, Jagged1 组 HKF 用 5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  Jagged1 处理 48 h<sup>[9]</sup>, 另取正常培养的 HKF 作为对照组 (NC) 组。

**MTT 法检测细胞增殖** 将各组细胞以  $1 \times 10^4$  个每孔的密度加入 96 孔板中, 培养 48 h 后, 向每孔加入 5  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  MTT 10  $\mu\text{L}$  并孵育 4 h。吸去上清液后, 加入二甲亚砜, 置于恒温振荡箱中, 37  $^{\circ}\text{C}$  振荡 10 min。利用酶标仪测量 490 nm 波长处每个孔的 A 值。

**流式细胞术检测细胞周期及细胞凋亡** 细胞周期的检测, 将  $5.0 \times 10^4$  个细胞加入 24 孔板中, 经 PBS 重悬后, 将细胞转移至装有 -20  $^{\circ}\text{C}$  无水乙醇的 EP 管中, 涡旋震荡后, 置于 -20  $^{\circ}\text{C}$  过夜。离心、弃上清、PBS 重悬细胞后, 室温放置 15 min。离心、弃上清、RNase A 重悬细胞后, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min。加 PI 400  $\mu\text{L}$  在 4  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min, 利用流式细胞仪检测细胞周期。细胞凋亡检测: 将  $5.0 \times 10^4$  个细胞加入 24 孔板中, 用 500  $\mu\text{L}$  结合缓冲液重悬细胞后, 加入 Annexin V-FITC 10  $\mu\text{L}$  室温避光孵育 10 min, 再加 PI 5  $\mu\text{L}$  室温避光孵育 5 min, 利用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

**划痕实验检测细胞迁移** 将细胞以每孔  $1 \times 10^6$  个的密

度接种到 6 孔板中, 当细胞汇合度达到 100% 时, 将细胞培养基更换为无血清培养基, 使用 200  $\mu$ L 移液器吸头在细胞单层表面进行划痕, 37  $^{\circ}$ C、5%  $\text{CO}_2$  的条件下培养 48 h。利用显微镜分别观察细胞在 0、48 h 的划痕面积。划痕愈合率 (%) = (0 h 的划痕面积 - 48 h 划痕面积) / 0 h 的划痕面积。

**Western blot 法检测 HKF 中 collagen- I、collagen- III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达** RIPA 裂解缓冲液用于裂解细胞并提取总蛋白, 将蛋白质进行定量、电泳分离、转膜、封闭后, 将膜与一抗 collagen- I (1:2 000)、collagen- III (1:1 000)、PCNA (1:2 000)、MMP-2 (1:2 000)、Notch1 (1:2 000)、Hes1 (1:2 000)、 $\beta$ -actin (1:2 000) 在 4  $^{\circ}$ C 下过夜孵育, 再将膜与二抗 (1:2 000) 在室温下孵育 1 h。使用 ECL 试剂使蛋白质条带可视化。Image J 软件分析蛋白灰度值。

**统计学分析** 使用 GraphPad Prism 7.0 进行统计学分析, 符合正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。单因素方差分析用于多组数据间的比较, 进一步两组间的比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  表示有显著差异。

**结 果**

**细胞增殖活力** 与 NC 组 (0.86  $\pm$  0.07) 比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组 A 值降低 (分别为 0.71  $\pm$  0.06、0.54  $\pm$  0.04、0.31  $\pm$  0.02), 且呈浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ); Jagged1 组 A 值升高 (0.97  $\pm$  0.03,  $P < 0.05$ )。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组 A 值升高 (0.64  $\pm$  0.05,  $P < 0.05$ )。

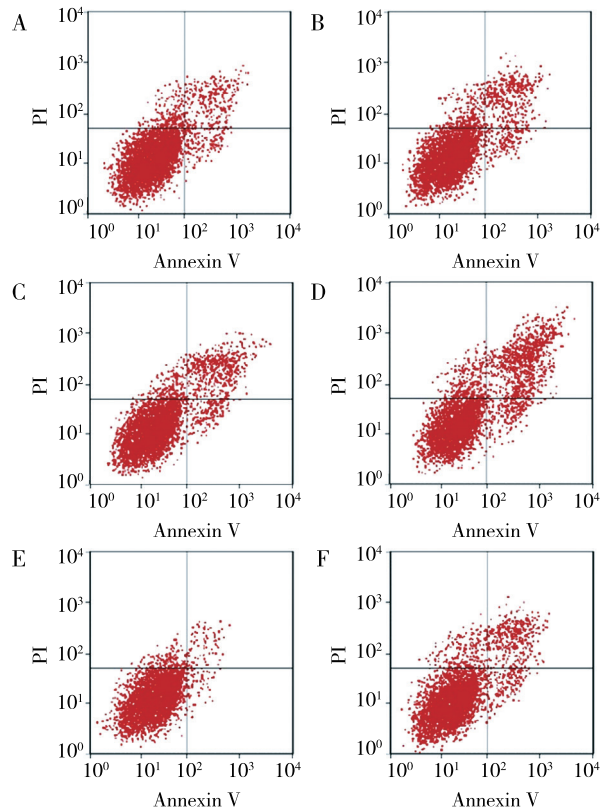
**细胞周期** 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组 G0/G1 期细胞比例升高, S 期、G2/M 期细胞比例降低, 且呈浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ); Jagged1 组 G0/G1 期细胞比例降低, S 期、G2/M 期细胞比例升高 ( $P < 0.05$ )。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组 G0/G1 期细胞比例降低, S 期、G2/M 期细胞比例升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**细胞凋亡** 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组细胞凋亡率升高, 且呈浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ); Jagged1 组细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ )。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ ), 见图 1 和表 1。

**表 1 红景天苷 (Sal) 对人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、凋亡及迁移的影响**

组别	G0/G1	S	G2/M	细胞凋亡率	划痕愈合率
NC	58.25 $\pm$ 1.43	25.17 $\pm$ 0.65	16.58 $\pm$ 0.31	8.67 $\pm$ 0.24	52.24 $\pm$ 2.36
Sal-L	63.35 $\pm$ 1.47 <sup>b</sup>	22.08 $\pm$ 0.43 <sup>b</sup>	14.57 $\pm$ 0.27 <sup>b</sup>	15.58 $\pm$ 0.69 <sup>b</sup>	44.35 $\pm$ 2.11 <sup>b</sup>
Sal-M	68.64 $\pm$ 1.56 <sup>bc</sup>	19.39 $\pm$ 0.35 <sup>bc</sup>	11.97 $\pm$ 0.15 <sup>bc</sup>	21.14 $\pm$ 1.03 <sup>bc</sup>	37.78 $\pm$ 1.62 <sup>bc</sup>
Sal-H	78.81 $\pm$ 1.73 <sup>beh</sup>	13.36 $\pm$ 0.14 <sup>beh</sup>	7.83 $\pm$ 0.10 <sup>beh</sup>	30.33 $\pm$ 1.24 <sup>beh</sup>	25.58 $\pm$ 1.22 <sup>beh</sup>
Jagged1	51.14 $\pm$ 1.05 <sup>b</sup>	29.04 $\pm$ 0.72 <sup>b</sup>	19.82 $\pm$ 0.29 <sup>b</sup>	3.26 $\pm$ 0.14 <sup>b</sup>	60.22 $\pm$ 2.71 <sup>b</sup>
Sal+Jagged1	64.33 $\pm$ 1.38 <sup>k</sup>	20.14 $\pm$ 0.24 <sup>k</sup>	15.53 $\pm$ 0.23 <sup>k</sup>	18.35 $\pm$ 1.55 <sup>k</sup>	40.22 $\pm$ 1.63 <sup>k</sup>

经单因素方差分析: 与 NC 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-L 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-M 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-H 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$



**图 1 流式细胞术检测人瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡情况** A: NC 组, B: Sal-L 组, C: Sal-M 组, D: Sal-H 组, E: Jagged1 组, F: Sal+Jagged1 组

**细胞迁移** 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组细胞划痕愈合率降低, 且呈浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ); Jagged1 组细胞划痕愈合率升高 ( $P < 0.05$ )。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组细胞划痕愈合率升高 ( $P < 0.05$ ), 见图 2 和表 1。

**collagen- I、collagen- III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达** 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组细胞中 collagen- I、collagen- III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达降低, 且呈浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ); Jagged1 组细胞中 collagen- I、collagen- III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ )。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组细胞中 collagen- I、collagen- III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2 和图 3。

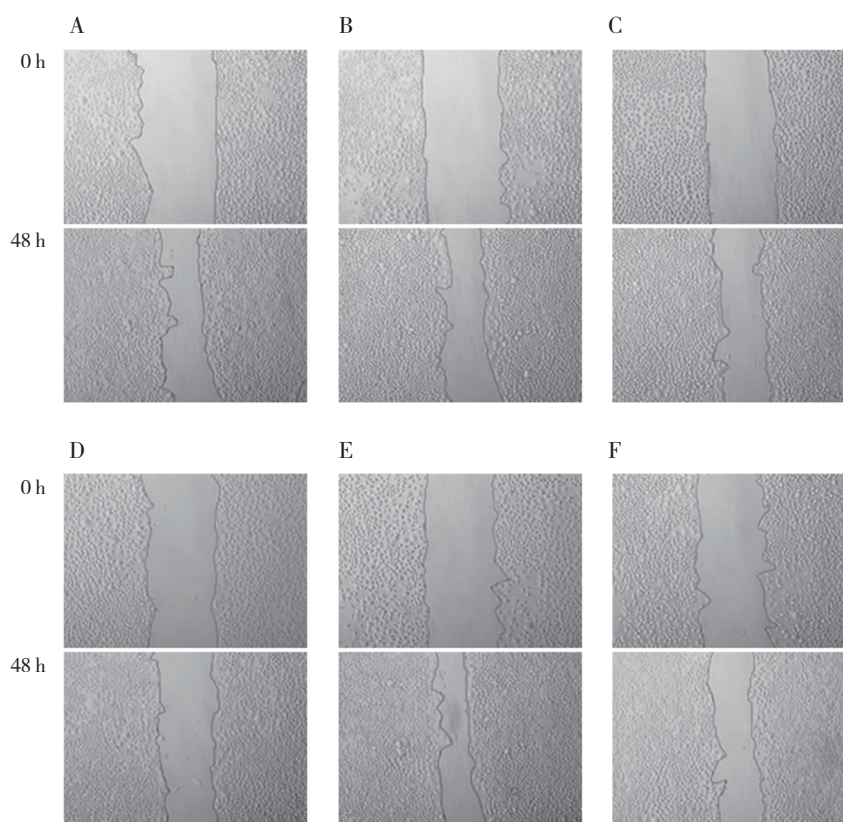


图 2 划痕实验检测人瘢痕疙瘩成纤维细胞迁移能力 A: NC 组, B: Sal-L 组, C: Sal-M 组, D: Sal-H 组, E: Jagged1 组, F: Sal+Jagged1 组

表 2 各组 collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达比较  $n=6, \bar{x} \pm s$

组别	collagen-I	collagen-III	PCNA	MMP-2	Notch1	Hes1
NC	1.56 ± 0.17	1.37 ± 0.12	1.16 ± 0.10	0.87 ± 0.07	1.28 ± 0.12	1.03 ± 0.10
Sal-L	1.32 ± 0.14 <sup>b</sup>	1.14 ± 0.11 <sup>b</sup>	0.83 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.71 ± 0.06 <sup>b</sup>	1.03 ± 0.10 <sup>b</sup>	0.88 ± 0.07 <sup>b</sup>
Sal-M	1.11 ± 0.10 <sup>bc</sup>	0.83 ± 0.07 <sup>bc</sup>	0.65 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.58 ± 0.04 <sup>bc</sup>	0.88 ± 0.07 <sup>bc</sup>	0.65 ± 0.06 <sup>bc</sup>
Sal-H	0.67 ± 0.06 <sup>beh</sup>	0.42 ± 0.04 <sup>beh</sup>	0.41 ± 0.03 <sup>beh</sup>	0.39 ± 0.03 <sup>beh</sup>	0.27 ± 0.02 <sup>beh</sup>	0.32 ± 0.02 <sup>beh</sup>
Jagged1	1.89 ± 0.18 <sup>b</sup>	1.67 ± 0.12 <sup>b</sup>	1.44 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.97 ± 0.08 <sup>b</sup>	1.58 ± 0.13 <sup>b</sup>	1.37 ± 0.15 <sup>b</sup>
Sal+Jagged1	1.23 ± 0.12 <sup>k</sup>	0.95 ± 0.08 <sup>k</sup>	0.77 ± 0.06 <sup>k</sup>	0.62 ± 0.05 <sup>k</sup>	0.91 ± 0.07 <sup>k</sup>	0.70 ± 0.06 <sup>k</sup>

经单因素方差分析: 与 NC 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-L 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-M 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sal-H 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

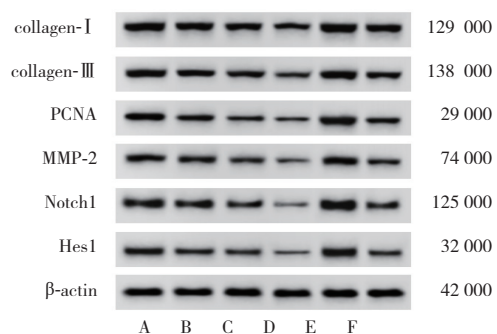


图 3 各组 collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达印迹图 A: NC 组, B: Sal-L 组, C: Sal-M 组, D: Sal-H 组, E: Jagged1 组, F: Sal+Jagged1 组

### 讨 论

Sal 具有多种生物和药理活性, 包括抗炎、抗氧

化和抗癌活性<sup>[10]</sup>。据报道, Sal 对肝癌 HepG2 细胞的增殖、迁移具有抑制作用<sup>[11]</sup>; Sal 可抑制血管紧张素 II 诱导的血管外皮成纤维细胞增殖及胶原合成<sup>[12]</sup>; Sal 可诱导人胃癌细胞凋亡<sup>[13]</sup>。而关于 Sal 对 HKF 增殖、迁移及胶原合成的影响鲜有报道。PCNA 对细胞中的 DNA 复制至关重要, 其表达水平越高, 细胞增殖能力越强<sup>[14]</sup>; MMP-2 能够降解细胞外基质和基底组织, 促进细胞的迁移能力<sup>[15]</sup>。成纤维细胞的异常反应是瘢痕疙瘩形成过程中的关键因素。因此, 过多的胶原蛋白和异常的细胞外基质沉积, 可能是由成纤维细胞增殖增加引起的, 是瘢痕疙瘩的明显特征<sup>[16]</sup>。在瘢痕疙瘩的真皮层, collagen-I、弹性蛋白和纤维连接蛋白的水平都有所增加<sup>[17]</sup>。collagen-I、

collagen-III 属于促纤维化蛋白, 其合成过多, 可促进病理性瘢痕的形成<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, Sal 可呈浓度依赖性地抑制 HKF 增殖、迁移及 PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III 蛋白表达, 并将细胞周期阻滞在 G0/G1 期, 表明 Sal 可抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成, 提示 Sal 可能成为治疗瘢痕疙瘩的潜在有效药物。

Notch 可靶向其下游基因 *Hes1* 调控细胞的多种生物学行为<sup>[19]</sup>。据报道, Notch 信号通路相关蛋白 Notch1 及 *Hes1* 在胃肠道间质瘤患者组织中表达升高, 并促进胃肠道间质瘤进展<sup>[20]</sup>。Notch1、*Hes1* 在中晚期胃癌患者中表达较高<sup>[21]</sup>; 抑制 Notch 信号通路可改善慢性阻塞性肺疾病大鼠气道胶原沉积<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, 与 NC 组比较, Jagged1 组细胞中 Notch1、*Hes1* 蛋白表达升高, 细胞增殖、迁移能力增强, 胶原合成增多, 与上述研究一致, 提示 Notch1/*Hes1* 通路确实参与了 HKF 增殖、迁移及胶原合成过程。此外, 本研究还发现 Sal 可呈浓度依赖性地抑制 HKF 中 Notch1、*Hes1* 蛋白表达, 推测 Sal 可能通过抑制 Notch1/*Hes1* 通路抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成。为了验证该推测, 本研究在高剂量 Sal 作用的基础上再加上 Notch 激活剂 Jagged1 干预 HKF, 结果显示, Jagged1 减弱了高剂量 Sal 对 HKF 增殖、迁移及胶原合成的抑制作用, 进一步证明 Sal 可能通过抑制 Notch1/*Hes1* 通路抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成。

综上所述, Sal 可能通过抑制 Notch1/*Hes1* 通路抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成。然而, 本研究尚存在不足之处, 本研究仅在体外实验上验证了 Sal 对 HKF 增殖、迁移及胶原合成的抑制作用及相应的机制, 尚未进行体内实验研究, 后期将会进行体内实验进一步探究来验证上述结论的正确性。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] TAN S, KHUMALO N, BAYAT A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 ( 1 ) : 1810–1824.
- [ 2 ] 钱东彬, 金慧瑜. 复方芪参提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞迁移侵袭和周期的影响 [J]. *中国美容医学*, 2022, 31 ( 8 ) : 108–111. QIAN DB, JIN HY. Effects of compound Qishen extract on migration, invasion and cycle of keloid fibroblasts [J]. *Chin J Aesthet Med*, 2022, 31 ( 8 ) : 108–111.
- [ 3 ] FENG F, LIU M, PAN L, *et al.* Biomechanical regulatory factors and therapeutic targets in keloid fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906212.
- [ 4 ] LEE SY, LEE AR, CHOI JW, *et al.* IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1 $\alpha$  dependent signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888719–888728.
- [ 5 ] WANG XP, YUAN DY, TIAN Y, *et al.* Multiple mechanisms of salidroside on anti-tumor effects [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 ( 17 ) : 5349–5354.
- [ 6 ] MA W, WANG Z, ZHAO Y, *et al.* Salidroside suppresses the proliferation and migration of human lung cancer cells through AMPK-dependent NLRP3 inflammasome regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021 ( 1 ) : 6614574–6614585.
- [ 7 ] SYED F, BAYAT A. Notch signaling pathway in keloid disease: enhanced fibroblast activity in a Jagged-1 peptide-dependent manner in lesional vs extralesional fibroblasts [J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20 ( 5 ) : 688–706.
- [ 8 ] 赵丹, 杨祺, 窦科, 等. 红景天苷对肾癌细胞 A498 侵袭、免疫炎症因子及 ERK1/2 和 STAT3 活化的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38 ( 17 ) : 2087–2091. ZHAO D, YANG Q, DOU K, *et al.* Effect of salidroside on A498 invasion, immune inflammatory cytokines and activation of ERK1/2 and STAT3 in renal carcinoma cells [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38 ( 17 ) : 2087–2091.
- [ 9 ] 张冠磊, 马苗苗, 兰文静, 等. LncRNA-p21 调控 Notch 信号通路对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、迁移及侵袭的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48 ( 2 ) : 121–126. ZHANG GL, MA MM, LAN WJ, *et al.* Effect of LncRNA-p21 regulating notch signaling pathway on proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2021, 48 ( 2 ) : 121–126.
- [ 10 ] HU M, ZHANG D, XU H, *et al.* Salidroside activates the AMP-activated protein kinase pathway to suppress nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2021, 74 ( 6 ) : 3056–3073.
- [ 11 ] 蒋兵, 杨韬, 封龙飞, 等. 红景天苷对 HepG2 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 ( 17 ) : 75–83. JIANG B, YANG T, FENG LF, *et al.* Effects of salidroside on proliferation, migration, invasion and apoptosis of HepG2 cells [J]. *Chin J Exp Trad Med Formul*, 2022, 28 ( 17 ) : 75–83.
- [ 12 ] 刘敏, 张爱霞, 曾莉萍. 红景天苷对血管紧张素 II 诱导的血管外皮成纤维细胞增殖及胶原合成的影响 [J]. *中医学报*, 2015, 30 ( 2 ) : 245–247. LIU M, ZHANG AX, ZENG LP. Effect of salidroside on the proliferation and collagen synthesis of rat vascular adventitial fibroblasts induced by angiotensin II [J]. *China J Chin Med*, 2015, 30 ( 2 ) : 245–247.
- [ 13 ] DAI Z, ZHANG X, LI W, *et al.* Salidroside induces apoptosis in human gastric cancer cells via the downregulation of ENO1/PKM2/GLUT1 expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44 ( 11 ) : 1724–1731.

- [ 14 ] WANG YL, WU WR, LIN PL, *et al.* The functions of PCNA in tumor stemness and invasion [ J ] . Int J Mol Sci, 2022, 23 ( 10 ) : 5679–560.
- [ 15 ] HUNG SY, LIN CY, YU CC, *et al.* Visfatin promotes the metastatic potential of chondrosarcoma cells by stimulating AP-1-dependent MMP-2 production in the MAPK pathway [ J ] . Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 16 ) : 8642–8655.
- [ 16 ] DONG X, MAO S, WEN H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation ( Review ) [ J ] . Biomed Rep, 2013, 1 ( 6 ) : 833–836.
- [ 17 ] LEE WJ, AHN HM, ROH H, *et al.* Decorin-expressing adenovirus decreases collagen synthesis and upregulates MMP expression in keloid fibroblasts and keloid spheroids [ J ] . Exp Dermatol, 2015, 24 ( 8 ) : 591–597.
- [ 18 ] 王杨杨, 李小静. HSP70 小干扰 RNA 对人瘢痕成纤维细胞胶原表达的影响 [ J ] . 山东医药, 2018, 58 ( 4 ) : 17–20. WANG YY, LI XJ. Effects of HSP70 siRNA on collagen expression in the human keloid fibroblasts [ J ] . Shandong Med, 2018, 58 ( 4 ) : 17–20.
- [ 19 ] YANG JY, SHEN DY, WANG J, *et al.* DAPT attenuates cadmium-induced toxicity in mice by inhibiting inflammation and the Notch/HES-1 signaling axis [ J ] . Front Pharmacol, 2022, 13 ( 1 ) : 902796–902805.
- [ 20 ] 樊晓静, 史志涛, 孙 昕, 等. Notch1、Notch3 及 Hes1 在胃肠道间质瘤中的表达及临床意义 [ J ] . 重庆医学, 2017, 46 ( 32 ) : 4500–4504. FAN XJ, SHI ZT, SUN X, *et al.* Expression of Notch1, Notch3 and Hes1 in gastrointestinal stromal tumors and their clinical significance [ J ] . Chongqing Med, 2017, 46 ( 32 ) : 4500–4504.
- [ 21 ] 张映城, 矫健鹏, 李勇进, 等. Notch-1、Notch-3 和 Hes-1 在胃癌中的表达及其临床意义 [ J ] . 中国现代医学杂志, 2019, 29 ( 3 ) : 28–32. ZHANG YC, JIAO JP, LI YJ, *et al.* Expression and clinical significance of Notch-1, Notch-3 and Hes-1 in gastric cancer [ J ] . China J Mod Med, 2019, 29 ( 3 ) : 28–32.
- [ 22 ] 熊周璇, 吴婉柳, 肖振亚, 等. 补肺益肾方对 COPD 大鼠气道胶原沉积及肺组织 Notch4、Hes1 蛋白表达的影响 [ J ] . 时珍国医国药, 2022, 33 ( 1 ) : 21–25. XIONG ZX, WU WL, XIAO ZY, *et al.* Effect of Bufeiyishen Formula on airway remodeling and Notch 4 and Hes1 protein expression in lung tissue of COPD rats [ J ] . Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33 ( 1 ) : 21–25.