

黄芪甲苷调节Notch信号通路对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和迁移的影响

蒋智永 席庆春 李旋 桑鹏飞*

(合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院)整形修复烧伤外科, 合肥 230000)

摘要 该文旨在探讨黄芪甲苷IV(简称黄氏甲苷)对人瘢痕疙瘩成纤维细胞(human keloid fibroblast, HKF)增殖和迁移的影响, 分析其机制是否与Notch信号通路有关。将HKF分为NC组(正常培养)、L-黄芪甲苷组(25 $\mu\text{mol/L}$ 黄芪甲苷)、M-黄芪甲苷组(50 $\mu\text{mol/L}$ 黄芪甲苷)、H-黄芪甲苷组(100 $\mu\text{mol/L}$ 黄芪甲苷)和H-黄芪甲苷+Notch信号通路激活剂Jagged1-Fc组(H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组, 100 $\mu\text{mol/L}$ 黄芪甲苷+0.5 $\mu\text{g/mL}$ Jagged1-Fc)。使用CCK-8法、流式细胞术、划痕实验、Transwell法以及Western blot分别对HKF增殖、凋亡、迁移、侵袭以及PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III、Notch1、Hes1蛋白表达水平进行检测。L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组细胞 D 值、划痕愈合率、侵袭细胞数以及PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III、Notch1、Hes1蛋白表达水平降低, 细胞凋亡率升高($P<0.05$); 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组 D 值、划痕愈合率、侵袭细胞数以及PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III、Notch1、Hes1蛋白表达水平显著增加, 细胞凋亡率显著降低($P<0.05$)。黄芪甲苷可能通过抑制Notch信号通路, 进而抑制HKF增殖和迁移。

关键词 黄芪甲苷; Notch信号通路; 人瘢痕疙瘩成纤维细胞; 增殖; 迁移

The Impacts of Astragaloside IV on the Proliferation and Migration of Human Keloid Fibroblasts by Regulating the Notch Signaling Pathway

JIANG Zhiyong, XI Qingchun, LI Xuan, SANG Pengfei*

(Department of Plastic and Reconstructive Burn Surgery, the Second People's Hospital of Hefei,
(Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei 230000, China)

Abstract This study aims to investigate the impacts of astragaloside IV on the proliferation and migration of HKF (human keloid fibroblast), and to analyze whether its mechanism is related to the Notch signaling pathway. HKF was assigned into NC group (normal culture), L-astragaloside IV group (25 $\mu\text{mol/L}$ astragaloside IV), M-astragaloside IV group (50 $\mu\text{mol/L}$ astragaloside IV), H-astragaloside IV group (100 $\mu\text{mol/L}$ astragaloside IV), and H-astragaloside IV+Notch signaling pathway activator Jagged1-Fc group (100 $\mu\text{mol/L}$ astragaloside IV+0.5 $\mu\text{g/mL}$ Jagged1-Fc group). CCK-8 method, flow cytometry, scratch assay, Transwell method, and Western blot separately were used to detect the proliferation, apoptosis, migration, invasion, and the expression of PCNA, MMP-2, collagen-I, collagen-III, Notch1, and Hes1 proteins in HKF. The D value of cells, scratch healing rate, number of invasive cells, expression of PCNA, MMP-2, collagen-I, collagen-III, Notch1, and Hes1 proteins in L-astragaloside IV group, M-astragaloside IV group, and H-astragaloside IV group were lower than those in NC group, and the apoptosis rate was higher ($P<0.05$). The D

收稿日期: 2024-11-27

接受日期: 2025-01-06

*通信作者: Tel: 15855187714, E-mail: spfhefeiyuan@163.com

Received: November 27, 2024

Accepted: January 6, 2025

*Corresponding author: Tel: +86-15855187714, E-mail: spfhefeiyuan@163.com

value, scratch healing rate, number of invasive cells, expression of PCNA, MMP-2, collagen-I, collagen-III, Notch1, and Hes1 proteins in H-astragaloside IV+Jagged1-Fc group were prominently higher than those in H-astragaloside IV group, and the cell apoptosis rate was prominently lower ($P<0.05$). Astragaloside IV may inhibit the proliferation and migration of HKF by suppressing the Notch signaling pathway.

Keywords astragaloside IV; Notch signaling pathway; human keloid fibroblast; proliferation; migration

瘢痕疙瘩是在皮肤受到一定程度的损伤后,由伤口处出现的成纤维细胞的过度增殖以及胶原蛋白的异常堆积所导致的^[1-2]。瘢痕疙瘩的主要临床表现为超出创伤范围的过度增长以及对邻近组织的侵犯,其可使患者出现瘙痒、疼痛等症状^[3]。目前,瘢痕疙瘩的治疗方法主要包括手术、放射疗法以及冷冻疗法等,但其治疗效果并不十分理想,且具有易于复发的特点^[4]。因此,积极寻找治疗瘢痕疙瘩的药物对人瘢痕疙瘩成纤维细胞(human keloid fibroblast, HKF)的增殖和迁移进行抑制至关重要。已有相关研究发现,中药及其提取物对增生性瘢痕的形成具有抑制作用^[5]。黄芪甲苷是主要从黄芪等中草药植物中提取得到的一种具有抗炎、免疫调节、抗氧化以及抗肿瘤等多种生物学活性的四环三萜皂苷类化合物^[6]。已有报道显示,黄芪甲苷能够诱导人增生性瘢痕成纤维细胞的凋亡,并抑制其增殖^[7]。但在瘢痕疙瘩中未见相关报道。研究发现,天龙竭可通过调控Notch通路改善肺纤维化^[8]。李松莲等^[9]研究发现,通过对Notch信号通路进行抑制,可以减少增生性瘢痕的血管生成。但目前尚未发现黄芪甲苷对HKF细胞增殖和迁移的影响及其与Notch信号通路的关系。因此,本研究旨在探究黄芪甲苷对HKF细胞增殖和迁移的影响及其分子机制,以期黄芪甲苷的药理研究奠定一定的理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

HKF(货号: YS3613C)购自上海雅吉生物科技有限公司; BCA试剂盒(货号: 20201ES)购自翌圣生物科技股份有限公司; DMEM培养基(货号: YBM-D)购自亿泽丰生物科技有限公司; CCK-8试剂盒(货号: abs50003)购自爱必信生物科技有限公司; 黄芪甲苷(货号: A130564)购自上海抚生实业有限公司; Jagged1-Fc(货号: AG-40A-0081-C010)购自西宝生物科技股份有限公司; Annexin V-FITC/PI试剂盒(货号: BE-

S2AS0185)购自湖北博尔森科技有限公司; PCNA(货号: ab280088)、MMP-2(货号: ab181286)、collagen-I(货号: ab316222)、collagen-III(货号: ab6310)、Notch1(货号: ab128076)、Hes1(货号: ab119776)、GAPDH抗体(货号: ab110305)以及IgG二抗(货号: ab205718)购自Abcam公司; 酶标仪、凝胶成像分析系统(型号: iMarK、Gel Doc™ XR+)购自BioRad公司; CO₂细胞培养箱(型号: CellXpert C170i)购自Eppendorf公司; 光学显微镜(型号: EVOS M5000)购自Thermo-Fisher Scientific公司; 流式细胞仪(型号: NL-CLC 1L-3L)购自Cyttek Biosciences公司等。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将HKF置于含有10%胎牛血清,并加入青霉素(100 U/mL)、链霉素(100 μg/mL)的DMEM培养基中培养(37 °C、5% CO₂)。当细胞的生长密度达到85%时,对其传代,稳定传代3次后用于后续实验。

1.2.2 细胞分组 将“1.2.1”中培养的细胞进行分组。其中正常培养的细胞为NC组; 培养基中加入25 μmol/L黄芪甲苷^[10]的细胞为L-黄芪甲苷组; 培养基中加入50 μmol/L黄芪甲苷^[10]的细胞为M-黄芪甲苷组; 培养基中加入100 μmol/L黄芪甲苷^[10]的细胞为H-黄芪甲苷组; 培养基中加入100 μmol/L黄芪甲苷和0.5 μg/mL Notch信号通路激活剂Jagged1-Fc^[11]的细胞为H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组, 24 h后进行后续实验。

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖情况 收集各组处于对数生长期的细胞,接种于96孔板(1×10^4 个/mL)中。处理细胞使其贴壁生长,48 h后,每孔加入10 μL CCK-8试剂,37 °C、5% CO₂条件下继续培养4 h。酶标仪检测 $D_{450\text{ nm}}$ 值。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡情况 收集各组HKF,胰蛋白酶在37 °C下消化3 min,并用预冷的PBS清洗冲洗2次,3 000 r/min、4 °C离心6 min,保留沉淀,将其悬浮在结合缓冲液(加入Annexin V-FITC和PI各5 μL)中,4 °C避光孵育10 min。流式

细胞仪测定细胞凋亡率, 细胞凋亡率(%)=[(早期凋亡细胞数+晚期凋亡细胞数)/总细胞数]×100%。

1.2.5 划痕实验检测细胞迁移情况 收集各组细胞, 以 5×10^5 个/孔的密度接种于6孔板中, 37 °C、5% CO₂条件下培养24 h后, 使用移液器枪头轻轻划动6孔板, 进行拍照, 继续培养24 h, 光学显微镜下对细胞迁移情况进行观察, 计算划痕愈合率, 划痕愈合率(%)=[(初始划痕宽度-实验结束时划痕宽度)/初始划痕宽度]×100 %。

1.2.6 Transwell法检测细胞侵袭情况 收集各组细胞后将其重悬至浓度为 2×10^5 个/mL, 在含有基质胶的Transwell上室中加入100 μL重悬后的细胞悬液, 在Transwell的下室中加入600 μL含有血清的DMEM培养基, 然后将其置于37 °C、5% CO₂的细胞培养箱中进行培养, 随后在25 °C条件下用多聚甲醛固定30 min并用结晶紫染色15 min。利用显微镜随机观察并统计5个视野内的细胞数量。

1.2.7 Western blot检测Notch通路相关蛋白表达情况 收集每组HKF, 加入RIPA裂解液对HKF总蛋白进行提取, BCA试剂盒测定蛋白浓度, 对蛋白样品进行SDS-PAGE凝胶电泳, 分离蛋白样品后转膜, 于37 °C封闭2 h, 随后将其与PCNA(1:1 000)、MMP-2(1:1 000)、collagen-I(1:1 000)、collagen-III(1:1

000)、Notch1(1:1 000)、Hes1(1:1 000)和内参GAPDH(1:1 000)一抗于4 °C孵育24 h, 洗膜, 37 °C下用二抗(1:2 000)孵育2 h。使用Image Lab™定量蛋白条带。

1.3 统计学处理

利用SPSS 25.0软件分析数据。数据表示为均值±标准差($\bar{x} \pm s$), 多组比较用单因素方差分析, 两两比较用SNK-*q*检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

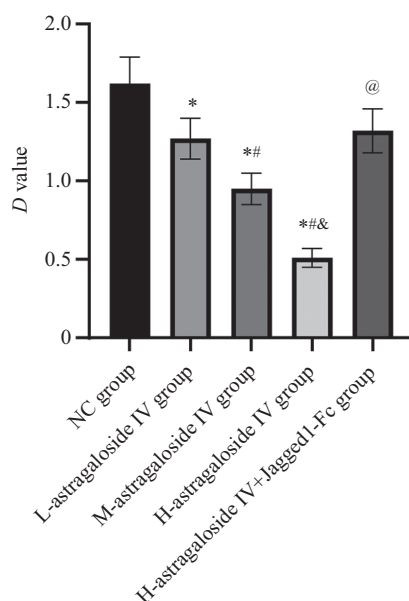
2 结果

2.1 黄芪甲苷抑制HKF细胞增殖

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组细胞*D*值呈剂量依赖性降低(*P*<0.05), 表明黄芪甲苷可抑制HKF细胞增殖; 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组*D*值显著增加(*P*<0.05, 图1), 表明Jagged1-Fc能够拮抗H-黄芪甲苷对细胞增殖的抑制作用。

2.2 黄芪甲苷促进HKF细胞凋亡

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组细胞凋亡率升高(*P*<0.05), 表明黄芪甲苷可促进HKF细胞凋亡; 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组细胞凋亡率显著降低(*P*<0.05, 图2), 表明Jagged1-Fc能够拮抗H-黄芪甲苷对细胞凋亡

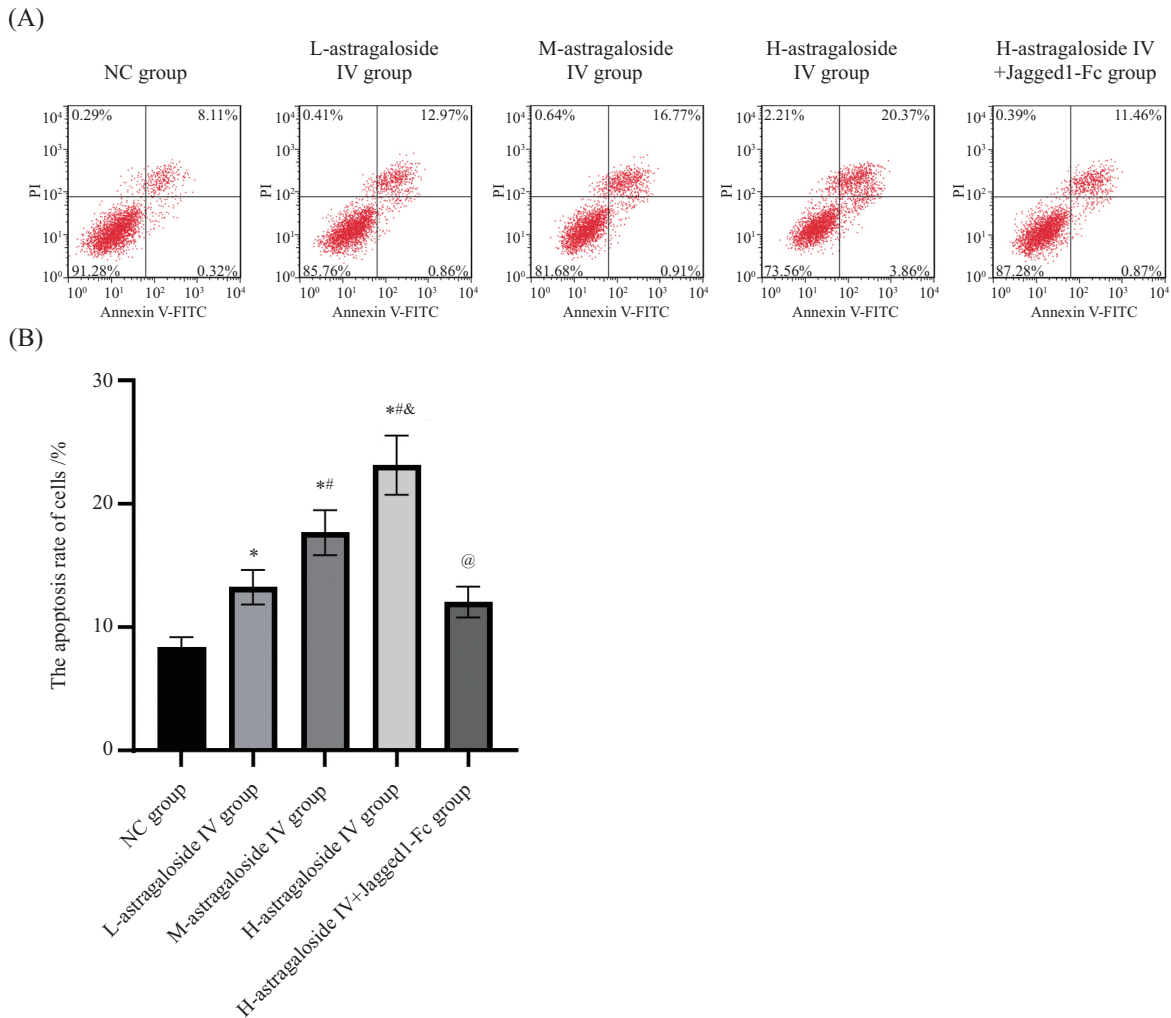


**P*<0.05, 与NC组相比; #*P*<0.05, 与L-黄芪甲苷组相比; &*P*<0.05, 与M-黄芪甲苷组相比; @*P*<0.05, 与H-黄芪甲苷组相比。

**P*<0.05 compared with NC group; #*P*<0.05 compared with L-astragaloside IV group; &*P*<0.05 compared with M-astragaloside IV group; @*P*<0.05 compared with H-astragaloside IV group.

图1 黄芪甲苷抑制HKF细胞增殖

Fig.1 Astragaloside IV inhibits the proliferation of HKF cells



A: 流式细胞术检测细胞凋亡情况; B: 黄芪甲苷对细胞凋亡的影响。* $P < 0.05$, 与NC组相比; # $P < 0.05$, 与L-黄芪甲苷组相比; & $P < 0.05$, 与M-黄芪甲苷组相比; @ $P < 0.05$, 与H-黄芪甲苷组相比。

A: flow cytometry is used to detect cell apoptosis; B: the effect of astragaloside IV on cell apoptosis. * $P < 0.05$ compared with NC group; # $P < 0.05$ compared with L-astragaloside IV group; & $P < 0.05$ compared with M-astragaloside IV group; @ $P < 0.05$ compared with H-astragaloside IV group.

图2 黄芪甲苷促进HKF细胞凋亡

Fig.2 Astragaloside IV promotes the apoptosis of HKF cells

的促进作用。

2.3 黄芪甲苷抑制HKF细胞迁移

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组划痕愈合率呈剂量依赖性降低($P < 0.05$), 表明黄芪甲苷可抑制HKF细胞迁移; 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组划痕愈合率显著增加($P < 0.05$, 图3), 表明Jagged1-Fc能够拮抗H-黄芪甲苷对细胞迁移的抑制作用。

2.4 黄芪甲苷抑制HKF细胞侵袭

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组侵袭细胞数呈剂量依赖性减少($P < 0.05$), 表明黄芪甲苷可抑制HKF细胞侵袭; 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组侵袭细胞数显著

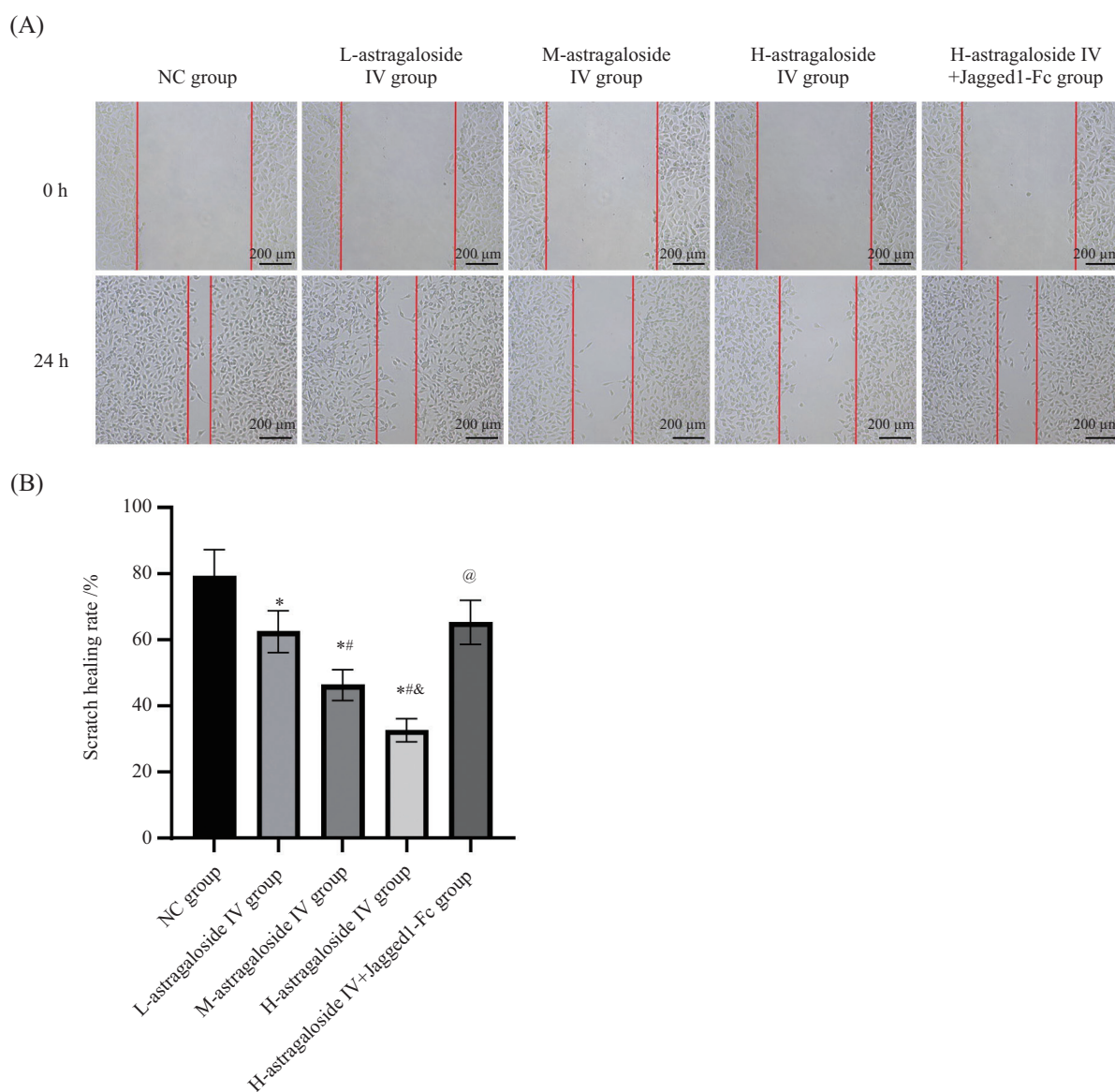
增加($P < 0.05$, 图4), 表明Jagged1-Fc能够拮抗H-黄芪甲苷对细胞侵袭的抑制作用。

2.5 黄芪甲苷对HKF中PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III蛋白表达的影响

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷组较NC组PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III蛋白表达水平随着黄芪甲苷浓度的增加而逐渐降低($P < 0.05$), 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$, 图5)。

2.6 黄芪甲苷对HKF中Notch通路相关蛋白表达的影响

L-黄芪甲苷组、M-黄芪甲苷组、H-黄芪甲苷



A: 各组HKF细胞迁移能力; B: 黄芪甲苷对细胞迁移的影响。* $P<0.05$, 与NC组相比; # $P<0.05$, 与L-黄芪甲苷组相比; & $P<0.05$, 与M-黄芪甲苷组相比; @ $P<0.05$, 与H-黄芪甲苷组相比。

A: the migration ability of HKF cells in each group; B: the effect of astragaloside IV on cell migration. * $P<0.05$ compared with NC group; # $P<0.05$ compared with L-astragaloside IV group; & $P<0.05$ compared with M-astragaloside IV group; @ $P<0.05$ compared with H-astragaloside IV group.

图3 黄芪甲苷抑制HKF细胞迁移

Fig.3 Astragaloside IV inhibits the migration of HKF cells

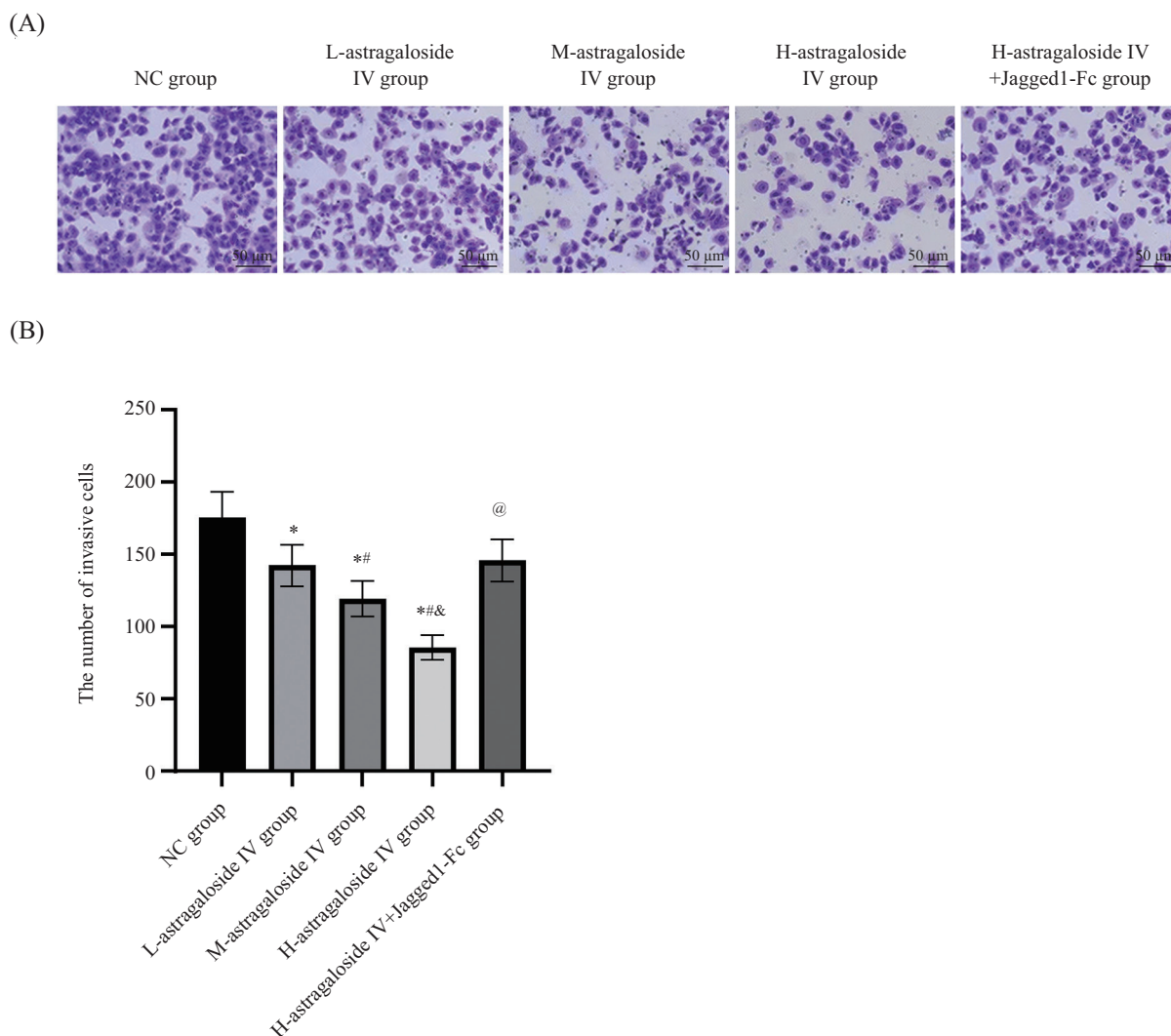
组较NC组Notch1、Hes1蛋白表达水平随着黄芪甲苷浓度的增加而逐渐降低($P<0.05$); 与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组Notch1、Hes1蛋白表达水平显著升高($P<0.05$, 图6)。

3 讨论

瘢痕疙瘩被认为是一种皮肤良性肿瘤, 主要由结缔组织的异常增生所导致, 常见于胸背部^[12], 其发病机制较为复杂, 一般被认为与炎症反应以及相

关信号通路的失调有关^[13]。已有相关研究发现, 瘢痕疙瘩进展的主要指标为成纤维细胞的增殖以及迁移^[14]。因此, 深入探究其病因以及开发新的治疗药物, 对瘢痕疙瘩的治疗至关重要。

黄芪甲苷属于皂苷类主要成分之一, 已有研究发现, 在小鼠多肺损伤模型中, 黄芪甲苷能够抑制肺纤维化, 改善肺损伤^[15]。WEI等^[16]研究表明, 黄芪甲苷能够通过调节miR-135a/TRPM7/TGF- β /Smads通路, 进而抑制心脏纤维化的发生。陈亚琼等^[17]研



A: 各组HKF细胞侵袭能力; B: 黄芪甲苷对细胞侵袭的影响。* $P < 0.05$, 与NC组相比; # $P < 0.05$, 与L-黄芪甲苷组相比; & $P < 0.05$, 与M-黄芪甲苷组相比; @ $P < 0.05$, 与H-黄芪甲苷组相比。

A: the invasion ability of HKF cells in each group; B: the effect of astragaloside IV on cell invasion. * $P < 0.05$ compared with NC group; # $P < 0.05$ compared with L-astragaloside IV group; & $P < 0.05$ compared with M-astragaloside IV group; @ $P < 0.05$ compared with H-astragaloside IV group.

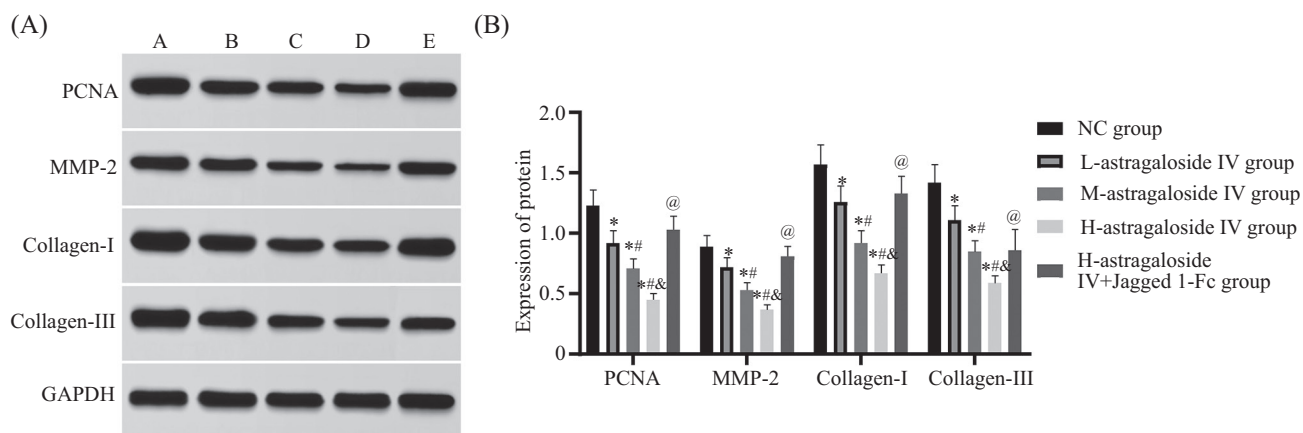
图4 黄芪甲苷抑制HKF细胞侵袭

Fig.4 Astragaloside IV inhibits the invasion of HKF cells

究发现, 黄芪甲苷可通过调控 miR-126/NF- κ B 信号通路, 进而影响人牙龈成纤维细胞的增殖以及凋亡。研究发现, 在DNA的复制过程中, PCNA发挥重要作用, 其水平越高表示细胞增殖能力越强^[18]。MMP-2具有降解细胞外基质以及促进细胞迁移的能力^[19]。已有相关研究发现, collagen-I、collagen-III均属于促纤维化蛋白, 其水平的增加, 对瘢痕的形成具有促进作用^[20-21]。因黄芪甲苷具有一定的细胞毒性, 所以选取合适的浓度至关重要, 查阅相关资料并参考文献[10]设置黄芪甲苷浓度, 结果显示, 用不同剂量的黄芪甲苷处理后, 细胞的增殖、迁移、侵袭能力以及PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III蛋白

表达水平随着黄芪甲苷剂量的增加而逐渐降低, 而细胞的凋亡率随着黄芪甲苷剂量的增加而逐渐升高, 表明黄芪甲苷可以抑制细胞的增殖、迁移、侵袭, 促进细胞的凋亡, 提示黄芪甲苷具有作为治疗瘢痕疙瘩的潜在药物的应用前景, 这与已有研究结果相一致。

Notch可通过调控下游基因 *Hes1* 参与多种生物学行为^[22]。史晶晶等^[23]研究发现, 在腺嘌呤诱导的大鼠肾功能损伤中, 灯盏花素片可通过抑制Notch信号通路, 改善肾间质纤维化。蔡翔等^[24]研究发现, 红景天苷对HKF增殖、迁移及胶原蛋白合成的抑制作用是通过抑制Notch1/*Hes1*信号通路实现的。研究

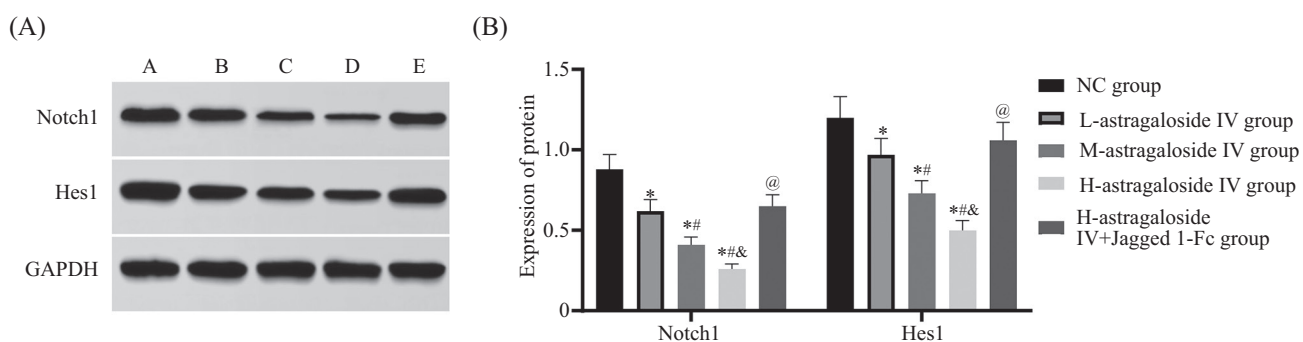


A: Western blot检测蛋白表达情况; B: 黄芪甲苷对相关蛋白表达的影响。A: NC组; B: L-黄芪甲苷组; C: M-黄芪甲苷组; D: H-黄芪甲苷组; E: H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组。* $P<0.05$, 与NC组相比; # $P<0.05$, 与L-黄芪甲苷组相比; @ $P<0.05$, 与M-黄芪甲苷组相比; @ $P<0.05$, 与H-黄芪甲苷组相比。

A: protein expression is detected by Western blot; B: the effect of astragaloside IV on the expression of related proteins. A: NC group; B: L-astragaloside IV group; C: M-astragaloside IV group; D: H-astragaloside IV group; E: H-astragaloside IV+Jagged1-Fc group. * $P<0.05$ compared with NC group; # $P<0.05$ compared with L-astragaloside IV group; @ $P<0.05$ compared with M-astragaloside IV group; @ $P<0.05$ compared with H-astragaloside IV group.

图5 各组HKF中PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III蛋白的表达情况

Fig.5 The protein expression of PCNA, MMP-2, collagen-I and collagen-III in HKF of each group



A: Western blot检测蛋白表达情况; B: 黄芪甲苷对Notch通路相关蛋白表达的影响。A: NC组; B: L-黄芪甲苷组; C: M-黄芪甲苷组; D: H-黄芪甲苷组; E: H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组。* $P<0.05$, 与NC组相比; # $P<0.05$, 与L-黄芪甲苷组相比; @ $P<0.05$, 与M-黄芪甲苷组相比; @ $P<0.05$, 与H-黄芪甲苷组相比。

A: protein expression is detected by Western blot; B: the effect of astragaloside IV on the expression of proteins related to the Notch pathway. A: NC group; B: L-astragaloside IV group; C: M-astragaloside IV group; D: H-astragaloside IV group; E: H-astragaloside IV+Jagged1-Fc group. * $P<0.05$ compared with NC group; # $P<0.05$ compared with L-astragaloside IV group; @ $P<0.05$ compared with M-astragaloside IV group; @ $P<0.05$ compared with H-astragaloside IV group.

图6 HKF中Notch1、Hes1蛋白表达情况

Fig.6 The protein expression of Notch1 and Hes1 in HKF

表明, 普萘洛尔能够抑制Notch通路, 进而降低人脐静脉内皮细胞的迁移和侵袭能力^[25]。报道称, 甘草甜素可抑制Notch通路, 进而促进肝癌细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移^[26]。本研究结果显示, 与NC组相比, 不同剂量的黄芪甲苷组中Notch信号通路相关蛋白Notch1、Hes1的表达水平均降低, 表明黄芪甲苷可能通过抑制Notch信号通路进而抑制HKF的增殖与迁移, 这与已有研究结果相一致。为了进一步对这

一推测进行验证, 本研究在高剂量黄芪甲苷作用的基础上添加Notch信号通路激活剂Jagged1-Fc对实验进行干预, 结果发现与H-黄芪甲苷组比较, H-黄芪甲苷+Jagged1-Fc组D值、划痕愈合率、侵袭细胞数以及PCNA、MMP-2、collagen-I、collagen-III、Notch1、Hes1蛋白表达水平显著增加, 细胞凋亡率显著降低, 表明Jagged1-Fc减弱了黄芪甲苷对HKF增殖以及迁移的抑制作用, 进一步证明黄芪甲苷对

HKF增殖、迁移的影响可能与抑制Notch信号通路有关。

综上所述, 本研究表明黄芪甲苷可能通过抑制Notch信号通路, 进而抑制HKF的增殖和迁移, 以及促进HKF的凋亡。但是本研究仅在细胞上进行了体外实验的研究, 后续会进一步开展在动物体内的相关实验。

参考文献 (References)

- [1] 张梦圆, 丁高峰, 贺琼, 等. 瘢痕疙瘩国际研究现状及趋势的文献计量和可视化分析[J]. 中华烧伤杂志(ZHANG M Y, DING G F, HE Q, et al. Bibliometric and visualization analysis of the international research status and trends of keloids [J]. Chinese Journal of Burns and Wounds), 2021, 37(3): 1-12.
- [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(QIAN D B, JIN H Y. Effect of compound Qishen extract on the migration, invasion and cell cycle of keloid fibroblasts [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine), 2022, 31(8): 108-11.
- [3] FENG F, LIU M, PAN L, et al. Biomechanical regulatory factors and therapeutic targets in keloid fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(1): 906212-7.
- [4] LEE S Y, LEE A R, CHOI J W, et al. IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1 α dependent signaling pathways [J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 888719-28.
- [5] 付志强, 白泽明, 陶凯, 等. 白藜芦醇通过抑制Egr1的表达抑制增生性瘢痕成纤维细胞的生长和迁移[J]. 中国美容整形外科杂志(FU Z Q, BAI Z M, TAO K, et al. Resveratrol inhibits the growth and migration of hypertrophic scar fibroblasts by inhibiting Egr1 expression [J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery), 2022, 33(7): 404-7.
- [6] ZHANG J, WU C, GAO L, et al. Astragaloside IV derived from astragalus membranaceus: a research review on the pharmacological effects [J]. Adv Pharmacol, 2020, 87(1): 89-112.
- [7] 边志超, 徐志山, 林时秀, 等. 黄芪甲苷对人增生性瘢痕成纤维细胞生长的影响[J]. 中国美容整形外科杂志(BIAN Z C, XU Z S, LIN S X, et al. Effect of astragaloside IV on the growth of human hypertrophic scar fibroblasts [J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery), 2021, 37(3): 1-12.
- [8] 罗婷, 袁德政, 李蕾, 等. 天冬素调控Notch信号通路干预肺纤维化大鼠的实验研究[J]. 时珍国医国药(LUO T, YUAN D Z, LI L, et al. Experimental study on the intervention of pulmonary fibrosis in rats by tianlongjie through regulating Notch signaling pathway [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research), 2024, 35(9): 2092-8.
- [9] 李松莲, 范洪桥, 刘丽芳, 等. 抑制Notch信号通路减少增生性瘢痕的血管生成[J]. 中南大学学报(医学版)(LI S L, FAN H Q, LIU L F, et al. Inhibiting Notch signaling pathway reduces angiogenesis in hypertrophic scars [J]. Journal of Central South University, Medical Science), 2021, 46(11): 1195-202.
- [10] 谭维, 傅馨莹, 杨仁义, 等. 黄芪甲苷调控Nrf2/HO-1信号通路对血管内皮细胞氧化损伤的影响[J]. 湖南中医药大学学报(TAN W, FU X Y, YANG R Y, et al. Effect of astragaloside IV on oxidative injury of vascular endothelial cells by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine), 2024, 44(9): 1592-600.
- [11] 李源, 党海舟, 刘慧, 等. 海莲叶提取物抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖、侵袭、迁移并促进细胞凋亡[J]. 肿瘤药理学(LI Y, DANG H Z, LIU H, et al. Extract of pemphis acidula leaves inhibits the proliferation, invasion and migration and promotes the apoptosis of non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Anti-Tumor Pharmacy), 2023, 13(5): 574-81.
- [12] TU T, HUANG J, LIN M, et al. CUDC-907 reverses pathological phenotype of keloid fibroblasts *in vitro* and *in vivo* via dual inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling and HDAC2 [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(5): 1789-800.
- [13] 李冬军, 李明, 赵连魁. 病理性瘢痕形成机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志(LI D J, LI M, ZHAO L K. Research progress on the formation mechanism of pathological scars [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), 2021, 37(3): 1-12.
- [14] TANG M, BIAN W, CHENG L, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits keloid fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen synthesis *in vitro* via the TGF- β /Smad and ERK signaling pathways [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1487-99.
- [15] ZHANG M, WANG W, LIU K, et al. Astragaloside IV protects against lung injury and pulmonary fibrosis in COPD by targeting GTP-GDP domain of RAS and downregulating the RAS/RAF/FoxO signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 120(1): 155066-71.
- [16] WEI Y, WU Y, FENG K, et al. Astragaloside IV inhibits cardiac fibrosis via miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249(1): 112404-9.
- [17] 陈亚琼, 高鹏, 沈慧. 黄芪甲苷通过miR-126/NF- κ B信号通路调控人牙龈成纤维细胞增殖及凋亡的分子机制[J]. 中国老年学杂志(CHEN Y Q, GAO P, SHEN H. Molecular mechanism of astragaloside IV regulating the proliferation and apoptosis of human gingival fibroblasts through miR-126/NF- κ B signaling pathway [J]. Chinese Journal of Gerontology), 2023, 43(4): 921-5.
- [18] WANG Y L, WU W R, LIN P L, et al. The functions of PCNA in tumor stemness and invasion [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5679-82.
- [19] HUNG S Y, LIN C Y, YU C C, 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): 8642-55.
- [20] LEE W J, AHN H M, 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): 591-7.
- [21] 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(WANG Y Y, LI X J. Effect of HSP70 small interfering RNA on collagen expression in human scar fibroblasts [J]. Shandong Medical Journal), 2018, 58(4): 17-20.
- [22] YANG J Y, SHEN D Y, 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): 902796-805.
- [23] 史晶晶, 王灿, 贺嘉, 等. 基于Notch信号通路探讨灯盏花素片对腺嘌呤所致肾纤维化大鼠的改善作用[J]. 中药药理与临床

- (SHI J J, WANG C, HE J, et al. Explore the improvement effect of breviscapine tablets on renal fibrosis rats induced by adenine based on Notch signaling pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2024, 40(2): 29-34.
- [24] 蔡翔, 李伶华, 秦宗碧, 等. 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[J]. *中国新药与临床杂志*(CAI X, LI L H, QIN Z B, et al. Salidroside regulates the proliferation, migration and collagen synthesis of human keloid fibroblasts through Notch1/Hes1 pathway [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedie*), 2024, 43(9): 710-5.
- [25] 孙晓婷, 马晓荣, 欧阳天祥. 普萘洛尔通过Notch信号通路抑制 HUVEC迁移和侵袭的影响[J]. *中国美容整形外科杂志*(SUN X T, MA X R, OUYANG T X. The influence of propranolol on the migration and invasion of HUVEC through the Notch signaling pathway [J]. *Chin J Aesthetic Plast Surg*), 2024, 35(12): 718-21, 740.
- [26] 卜晓芬, 李骏, 朱虹. 甘草甜素调节Notch信号通路对肝细胞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *河北医药*(BU X F, LI J, ZHU H. Effect of glycyrrhizin on the proliferation, apoptosis and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating Notch signaling pathway [J]. *Hebei Medical Journal*), 2024, 46(22): 3370-4.