doi:10:11659/jjssx.12E018097

·基础研究·

山萘酚对皮肤瘢痕大鼠模型 α-SMA 蛋白及相关炎性因子表达的影响

陈志勇,余雪丰,黄洁清,刘姗姗,李栋梁 (重庆市涪陵中心医院烧伤整形科,重庆 涪陵 408099)

[摘 要] **目的** 研究山萘酚对皮肤瘢痕大鼠模型 α 平滑肌肌动蛋白(α-SMA)及白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、γ-干扰素(IFN-γ)表达的影响。**方法** 选取 SD 健康大鼠 30 只,将大鼠平均分成 3 组(每组 10 只),分别为空白组、模型组和治疗组;对空白组大鼠不做任何处理,模型组和治疗组大鼠进行建模处理。对治疗组创面周围涂抹山萘酚溶液,7 d 后观察大鼠的皮肤损伤面积和瘢痕面积,酶联免疫吸附测定 IL-2、IL-6 和 IFN-γ 水平。**结果** 在进行干预后,治疗组大鼠皮肤组织的真皮层和表皮层相比模型组大鼠厚度明显减少,且胶原的排列较为规则;在 3 组大鼠皮肤组织免疫组化染色图像中,可见治疗组大鼠皮肤组织中的 α-SMA 蛋白阳性表达明显低于模型组($P<0.05$);治疗组大鼠的 α-SMA 蛋白表达明显低于模型组大鼠($P<0.05$)。治疗组大鼠皮肤组织中 IL-2 和 IFN-γ 水平明显高于模型组大鼠,IL-6 水平明显低于模型组大鼠($P<0.05$)。**结论** 山萘酚对皮肤瘢痕大鼠具有一定的治疗效果,可以减小瘢痕面积,同时降低 α-SMA 的阳性表达率,改善炎性反应。

[关键词] 山萘酚;皮肤瘢痕;α 平滑肌肌动蛋白;炎性细胞因子;免疫调节因子
[中图分类号] R658.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-12-13

Effect of kaempferol on expression of α-SMA protein and related inflammatory factors in rat model of skin scar

CHEN Zhi-yong, YU Xue-feng, HUANG Jie-qing, LIU Shan-shan, LI Dong-liang (Department of Burn and Plastic Surgery, Fuling Central Hospital in Chongqing, Chongqing 408099, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of kaempferol on the expression of α-smooth muscle actin (α-SMA), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) and interferon-γ (IFN-γ) in skin scar rats. **Methods** Thirty healthy SD rats were selected and divided into three groups, 10 rats in each group, namely blank group, model group and treatment group. Rats in blank group were not treated, while rats in model group and treatment group were modeled. In the treatment group, kaempferol solution was applied around the wound. After 7 days, the area of skin injury and scar in rats were observed. The levels of IL-2, IL-6 and IFN-γ were measured by ELISA. **Results** After intervention, the thickness of dermis and epidermis in the treatment group was significantly less than that in the model group, and the collagen arrangement was more regular. In the immunohistochemical staining images of skin tissues of rats in the three groups, the positive expression of α-SMA protein in the treatment group was significantly lower than that in the model group ($P<0.05$). The expression of α-SMA protein in the treatment group was significantly lower than that in the model group ($P<0.05$). The levels of IL-2 and IFN-γ in the skin tissue of rats in the treatment group were significantly higher than those in the model group, and the level of IL-6 was significantly lower than that in the model group ($P<0.05$). **Conclusion** Kaempferol has a certain therapeutic effect on skin scar rats. It can reduce the scar area, decrease the positive expression rate of α-SMA and improve the inflammatory reaction.

Keywords: naphthol; skin scars; α-smooth muscle actin; inflammatory cytokines; immunomodulatory factor

[基金项目] 重庆市涪陵区科技计划项目(FLKJ2016ABB067)
[通信作者] 李栋梁,E-mail:flzxmr@163.com

[18] Arunraj TR, Sanoj Rejinold N, Ashwin Kumar N, et al. Bio-responsive chitin-poly(L-lactic acid) composite nanogels for liver cancer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 34(7): 113-115. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.09.023.

[19] 热比姑丽·伊斯拉木,斯拉甫·艾白. 土大黄研究进展[D]. 新疆科技导报, 2013, 29(19): 68-71. doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2013.30.010.

[20] 邵世祥,王子鑫,毕 磊. 五倍子散配合华蟾素注射液治疗原发性肝癌 51 例[J]. 试用中医内科杂志, 2006, 20(1): 93. doi:10.3969/j.issn.1671-7813.2006.01.099.

[21] 陈洪国,杜晓军. 内外合治中晚期肝癌 30 例[J]. 山西中医, 2005, 21(5): 15-16. doi:10.3969/j.issn.1000-7156.2005.05.007.

[22] 洪 阁,沈 秀,刘培勋,等. 槐属植物生物碱衍生物施普睿达抗肿瘤作用的研究[J]. 天津药学, 2006, 18(6): 4-6. doi:10.3969/j.issn.1006-5687.2006.06.002.

[23] 孙 燕,张爱琴,郜飞宇. 芍药软肝合剂对荷 H22 肝癌小鼠免疫功能及 VEGF、PCNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(4): 590-592. doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2015.04.008.

(编辑:魏 源)

皮肤瘢痕是皮肤受到深度创伤愈合后遗留下来的产物,瘢痕的形成与多种因素有关。随着现代医学的发展,瘢痕的去除方法正在逐渐增多,普遍采用外科手术方式去除瘢痕,而采用药物去除瘢痕依然是当前医学界一个较为棘手的问题[1-2]。山萘酚是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤抗炎等多重功能。α 平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)、白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)及 γ-干扰素(interferon-γ,IFN-γ)是导致伤口瘢痕收缩的基础,也是决定瘢痕最终结局的关键,在瘢痕中的表达有着较为重要的作用[3-4]。IL-2 是一种炎性细胞因子,IFN-γ 由 T 淋巴细胞所分泌,可以和 IL-2 一起对瘢痕部位的成纤维细胞产生抑制作用,IL-6 是一种免疫调节因子可以参与机体组织损伤后的修复[5]。本文对大鼠皮肤瘢痕使用山萘酚溶液进行干预,旨在探究山萘酚对皮肤瘢痕大鼠 α-SMA 及相关炎性指标的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 SD 健康大鼠 30 只(由广西医科大学实验动物中心提供),其中雌性大鼠 12 只,雄性大鼠 18 只,年龄 6~9周龄,平均(7.4±0.3)周龄,体质量 210~230 g,平均(220.6±24.4)g;饲养温度为 22~25 ℃,室内湿度35%~40%,饲养室定时进行紫外线照射消毒。统一喂标准饲料,允许自由活动,饲养时间为 1 周。山萘酚溶液(购自 Hyclone 公司);小鼠抗大鼠 α-SMA 抗体(购自 Invitrogen 公司);小鼠抗大鼠 IL-2、IL-6 和 IFN-γ 抗体(均购自 Gibco 公司);ELISA 试剂盒及配套试剂(购自上海国药集团化学试剂有限公司);HE 染色剂、免疫组化试剂盒、PBS 缓冲液(均购自武汉博士德生物工程有限公司)。本实验获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 建模处理 将大鼠平均分成 3 组(每组 10 只),分别为空白组、模型组和治疗组。对空白组大鼠不做任何处理,对模型组和治疗组大鼠进行建模处理。分别将治疗组与模型组大鼠脊柱两侧的部位进行脱毛处理,脱毛面积大约为4 cm×4 cm,取纱布和塑胶板各1块,将纱布剪开,面积大约为4.5 cm×4.5 cm,塑胶板的开窗大小与脱毛面积相同,将塑胶板开窗部位贴于大鼠脱毛位置,取一勺食用油,烧至150 ℃,浇于大鼠脱毛部位,将纱布浸湿,贴至塑胶板开窗位置大鼠脱毛皮肤上,使烫伤部位的皮肤为深Ⅱ度烫伤,建模成功。对治疗组大鼠创面周围 5 mm 范围内均匀涂抹浓度为 10^{-3}mol/L 的山萘酚溶液,隔天涂抹 1 次,连续涂抹 7 d。

1.2.2 皮肤损伤面积和瘢痕面积观察 在对大鼠进行注射干预 7 d 后,取治疗组和模型组大鼠,以 10% 水合氯醛麻醉之后,用涤纶投影到薄膜,覆盖到大鼠的创面上,描下创面的轮廓,再将薄膜上的轮廓复印到坐标纸上,测量和计算创面面积。取治疗组和模型组大鼠的伤口表皮,平铺在载玻片上,使用 20 倍的手术显微镜,观察并采集瘢痕的图像状态,使用图像软件分析瘢痕的面积。

1.2.3 HE 染色处理 在注射干预 7 d 后,分别取下一块大鼠的烫伤组织,对 3 组大鼠切片样本进行染色处理,使用二甲苯进行常规脱蜡处理 2 次,每次5 min,然后在梯度酒精下水花处理 3 min,自来水冲洗 1 次;使用苏木素染色 5 min,自来水冲洗1 次;使用浓度为 1% 的盐酸酒精分化处理 30 s,在 0.2% 氨水中反蓝处理 2 min,自来水冲洗 1 次;在浓度 0.5% 伊红染色 10 min,自来水冲洗 1 次;使用乙醇梯度进行脱水处理,最后用中性树胶进行封片,使用光学显微镜进行图像分析。

1.2.4 α-SAM 蛋白表达检测 采用免疫组化染色对 α-SAM 蛋白在大鼠皮肤组织中的表达进行检测,将石蜡切片样本放在二甲苯中脱蜡处理 10 min,将二甲苯更换后再放置 10 min,然后梯度酒精水化;加入蛋白酶修复液,在 37 ℃的恒温冰箱中孵化 30 min,弃抗原修复液;切片移入湿盒中加入浓度为 3% 的 H_2O_2,去过氧化物酶封闭液,恒温冰箱孵育 10 min,采用 PBS 淋液冲洗;加入适量的山羊血清,在室温环境下封闭 30 min;用滤纸将封闭液吸取,加入一抗,放入湿盒,然后再加入二抗,室温孵育 1 h,采用 PBS 淋液冲洗;经过 DAB 显色处理 10 min,能够在显微镜下观察到棕黄色阳性反应,则采用 PBS 淋液冲洗 1 min;使用苏木精复染 3 min,然后用浓度为 1% 的盐酸乙醇分化处理,自来水冲洗 1 min 后,脱水并封片处理。

1.2.5 酶联免疫吸附测定 抽取大鼠创面及瘢痕部位血清,采用 50 mmol 碳酸盐包被缓冲液将抗原进行溶解,浓度为 10~20 μg/mL,在 96 孔酶标板中每孔加入 100 μL,4 ℃过夜保存。第 2 天舍弃包被液,采用 PBST 洗涤 3 次,每孔中加入 1% 的 150 μL BSA,在37 ℃环境中封闭 1 h。之后采用 PBST 洗涤 3 次,在每孔中加入 100 μL 不同倍比稀释度的血清,加入对照样品,37 ℃孵育 2 h。采用 PBST 洗涤 5 次,加入 100 μL,稀释后的 HRP 标记的二抗,37 ℃孵育 1 h。PBST 洗涤 5 次,之后使用显色剂显色 20 min 后,在酶标仪上读取 A405 吸收值,从而测定 IL-2、IL-6 和 IFN-γ 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,2 组间比较采

用 F 值检验,治疗前后比较采用重复测量资料,做重复测量方差分析,计数资料采用例数和百分比(%)进行描述,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组大鼠皮肤损伤面积和瘢痕面积比较

治疗组大鼠在用药干预后的皮肤损伤面积和瘢痕面积均显著小于模型组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

2.2 3 组大鼠皮肤组织形态学观察

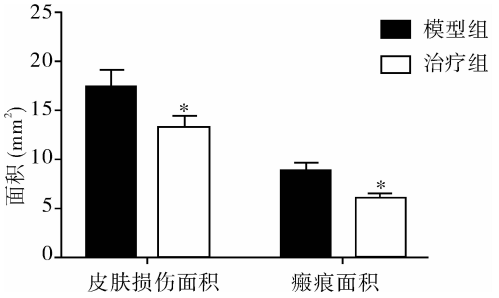
3 组大鼠皮肤组织 HE 染色下的形态学观察,空白组大鼠皮肤组织结构完整,胶原纤维较细且排列紧密,呈波纹状;模型组大鼠皮肤组织的真皮层和表皮层明显增厚,可见大量的胶原纤维,排列不规则,粗细不一;治疗组大鼠皮肤组织的真皮层和表皮层相比模型组大鼠厚度明显减少,且胶原的排列较为规则(图 2)。

2.3 3 组大鼠皮肤组织中 α-SMA 蛋白表达情况

在 3 组大鼠皮肤组织免疫组化染色图像中,呈棕黄色的斑点为 α-SMA 蛋白的阳性表达。可见治疗组大鼠皮肤组织中的 α-SMA 蛋白阳性表达明显低于模型组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在进行不同的干预后,治疗组大鼠的 α-SMA 蛋白表达明显低于模型组大鼠(图 3、4)。

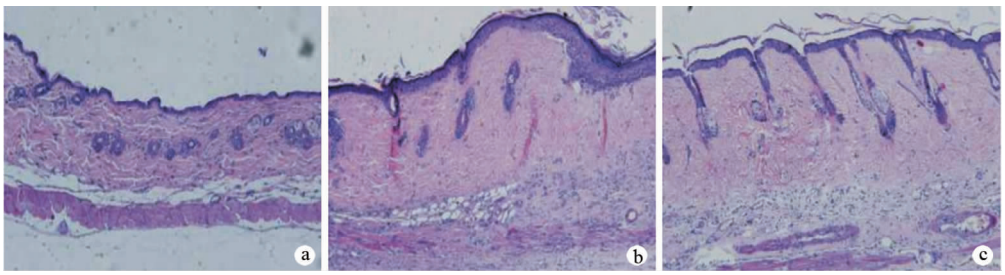
2.4 3 组大鼠皮肤组织中炎性因子表达情况

在不同干预后,治疗组大鼠皮肤组织中 IL-2 和 IFN-γ 水平明显高于模型组大鼠,IL-6 水平明显低于模型组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 5。



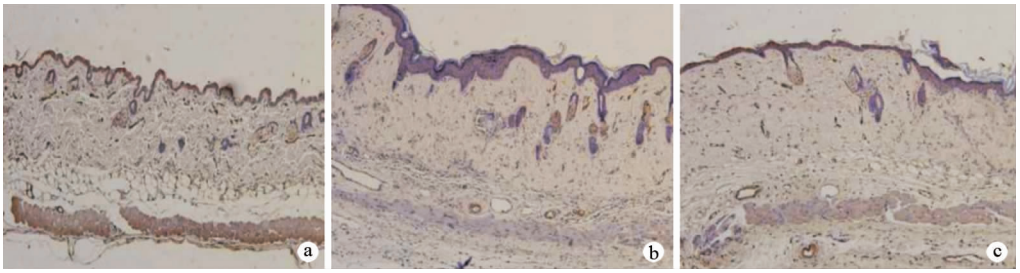
*:与模型组比较,$P<0.05$

图 1 治疗组与模型组大鼠皮肤损伤面积和瘢痕面积比较



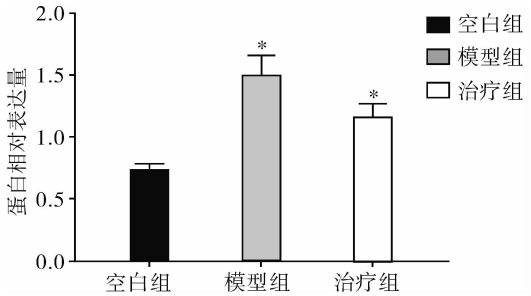
a:空白组;b:模型组 c:治疗组

图 2 3 组大鼠皮肤组织形态学观察(HE ×100)



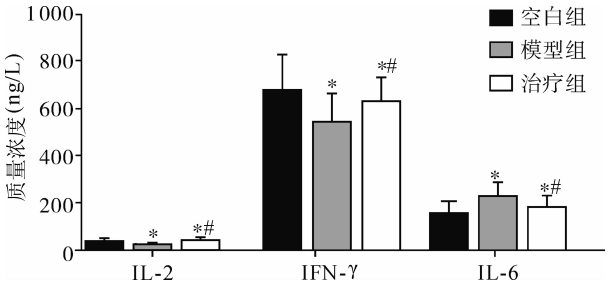
a:空白组;b:模型组 c:治疗组

图 3 3 组大鼠皮肤组织中 α-SMA 蛋白表达情况(免疫组化 ×100)



*:与空白组比较,$P<0.05$

图 4 3 组大鼠 α-SMA 蛋白表达情况



*:与空白组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 5 3 组大鼠皮肤组织中 IL-2、IL-6 和 IFN-γ 水平

3 讨论

皮肤瘢痕是皮肤受到创伤修复愈合之后的产物,瘢痕可以分为很多种,其中包括增生性瘢痕、浅表性瘢痕、凹陷型瘢痕等,瘢痕的形成与烧伤、烫伤、外伤、手术和免疫功能等多种因素有关,其中瘢痕的众多类型里,瘢痕疙瘩和增生性瘢痕都是非常常见而又难以治疗的疾病群[6-8]。关于皮肤瘢痕的治疗已经从手术切除瘢痕部位发展到了采用激光、冷冻或是生物基因等多种方法,但是由于对瘢痕的产生机制尚未完全清除,依据现有的医学理论,对于瘢痕的防治只能是抑制皮肤瘢痕中的成纤维细胞的生长和胶原等细胞外的基质的沉积,缺乏较为系统的研究[9-11]。本文选取了 30 只大鼠进行实验,选取 20 只大鼠进行造模处理,观察山萘酚对皮肤瘢痕大鼠的影响及对 α-SMA 蛋白和 IL-2、IL-6 和 IFN-γ 炎性因子的影响。

山萘酚是一种存在于豆类和水果蔬菜中的黄酮类化合物,具有消炎和抗氧化等多种作用,可以直接作用于血管上皮细胞,其抗炎作用强于槲皮素[12-13]。对于山萘酚于瘢痕的治疗作用,目前研究较少,缺乏广泛的临床资料,尚无法明确山萘酚对于瘢痕的抑制作用机制,在本研究中可见山萘酚对大鼠进行处理后创面面积和瘢痕面积都有所减小,可以推断山萘酚自身的抗炎作用可以抑制瘢痕创面的炎症细胞因子增殖分化,从而起到抑制瘢痕增生的作用。

α-SMA 蛋白是皮肤瘢痕中的成纤维细胞转化成肌成纤维细胞所必需的,α-SMA 是细胞骨架蛋白,也是肌成纤维细胞收缩的标志,能够与成纤维细胞外的蛋白所连接,进而把成纤维细胞收缩的信号传递至所有组织[14-16]。创面伤口的愈合修复过程往往伴随着伤口部位的收缩和瘢痕的形成,而肌成纤维细胞就是形成伤口收缩的动力,α-SMA 是导致伤口瘢痕收缩的基础,也是决定瘢痕最终结局的关键[17-18]。α-SMA 的数量可以直接反映肌成纤维细胞的增殖状态,同时也是肌成纤维细胞中的特异性蛋白,关系着瘢痕的收缩功能[19-20]。本研究显示对皮肤瘢痕大鼠进行山萘酚治疗后,大鼠的 α-SMA阳性表达情况已经好转,说明山萘酚可以对皮肤瘢痕大鼠的 α-SMA 进行有效抑制。

IL-2 是在神经损伤部位周围产生的炎症细胞之一,可以直接对机体内的中枢神经系统产生作用,同时也会对其周围的神经感受器起到影响[21-22]。成纤维细胞可以在伤口的创面上发生一系列作用如增殖分化等,创面上的炎症细胞因子如 IL-2,可以通过自身的分泌或是刺激周围细胞因子分泌来影响成纤维细胞的生长与分化,同时对机体内的包括瘢痕部位的成纤维细胞产生抑制作用。IL-2 对瘢痕的异常增生情况可以起到一定的预防作用,同时还可以使棘手的增生性瘢痕逐渐转化成为正常瘢痕[23-25]。本研究结果显示经过山萘酚治疗后的大鼠机体的 IL-2 已经明显升高,说明山萘酚可以恢复 IL-2 的水平,抑制机体内的成纤维细胞,与上述结果一致。IL-6 是一种可以对机体内的成纤维细胞以及血管内皮细胞的增殖起到调节作用的免疫调节因子,机体受伤后 IL-6 可以参与机体组织损伤后的修复[26-27]。IL-6 作为一种免疫反应细胞,与瘢痕疙瘩的形成有着密切关系,在瘢痕中有着高表达。根据本研究结果可以看出,经过山萘酚治疗的大鼠创口面积的 IL-6 水平已经明显减少。IFN-γ 是一种具有抗病毒抗肿瘤同时能对瘢痕起到明显的抑制作用的细胞因子,主要由 T 淋巴细胞分泌,可以促进细胞的分化和凋亡,抑制成纤维细胞的增殖分裂,减少胶原的合成和沉积[28-29]。IFN-γ 同时还能减少机体内瘢痕部位的肌成纤维细胞,对瘢痕的增生起到抑制作用,在瘢痕组织中表达变少[30]。从本研究可以看出,IFN-γ 在正常的皮肤组织中表达较多,在瘢痕组织中表达变少,在经过山萘酚的处理后,IFN-γ 的表达增多,说明山萘酚可以使 IFN-γ 增多,抑制瘢痕增生。综上所述,山萘酚能够对皮肤瘢痕大鼠起到减小损伤面积及瘢痕面积的作用,同时还能减少 α-SMA 的表达,改善相关炎性因子的表达,为皮肤瘢痕的临床治疗提供理论依据。

[参考文献]

[1] Erol OO, Agaoglu G, Jawad MA. Combined non-ablative laser and micro-fat grafting for burn scar treatment[J]. Aesthet Surg, 2018, 12(1): 251-254. doi:10.1093/asj/sjy291.

[2] Yang SW, Geng ZJ, Ma K, et al. Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue[J]. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(2): 265-269. doi:10.1007/s11596-016-1578-7.

[3] Chen M, Yan T, Ma K, et al. Botulinum toxin type a inhibits α-smooth muscle actin and myosin Ⅱ expression in fibroblasts derived from scar contracture[J]. Ann Plast Surg, 2016, 77(3): e46-49. doi:10.1097/SAP.0000000000000268.

[4] Sa Y, Li C, Li H, et al. TIMP-1 Induces α-smooth muscle actin in fibroblasts to promote urethral scar formation[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6): 2233-2243. doi:10.1159/000374028.

[5] Peixe RG, Boechat MS, Rangel AL, et al. Single nucleotide polymorphisms in the interferon gamma gene are associated with distinct types of retinochoroidal scar lesions presumably caused by Toxoplasma gondii infection[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014, 109(1): 99-107. doi:10.1590/0074-0276140539.

[6] Li Q, Zhang C, Fu X. Will stem cells bring hope to pathological skin scar treatment[J]. Cytotherapy, 2016, 18(8): 943-956. doi:10.1016/j.jcyt.2016.05.008.

[7] van den Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, et al. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future chal-

lenges from a tissue engineering perspective[J]. Exp Dermatol,2014,23(6):382 - 386. doi:10.1111/exd.12419.

[8] Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J]. Int Mol Sci,2017,18(3):E606. doi:10.3390/ijms18030606.

[9] Ades A,Parghi S. Laparoscopic resection of cesarean scar ectopic pregnancy[J]. Minim Invasive Gynecol,2017,24(4):533 - 535. doi:10.1016/j.jmig.2016.11.006.

[10] Zhang YT,Li P,Luo L,et al. Research on the correlation between mechanical signaling molecules of hypertrophic scar and post injury time in burn patients in scar remodeling stage[J]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi,2018,34(10):690 - 695. doi:10.3760/cma.j.issn.1009 - 2587.2018.10.008.

[11] Kerwin LY,El Tal AK,Stiff MA,et al. Scar prevention and remodeling:a review of the medical,surgical,topical and light treatment approaches[J]. Int Dermatol,2014,53(8):922 - 936. doi:10.1111/ijd.12436.

[12] Chanput W,Krueyos N,Ritthiruangdej P. Anti-oxidative assays as markers for anti-inflammatory activity of flavonoids[J]. Int Immunopharmacol,2016,40:170 - 175. doi:10.1016/j.intimp.

[13] Spagnuolo C,Moccia S,Russo GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders[J]. Eur Med Chem,2018,15(3):105 - 115. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.001.

[14] Sa Y,Li C,Li H,et al. TIMP-1 Induces α-smooth muscle actin in fibroblasts to promote urethral scar formation[J]. Cell Physiol Biochem,2015,35(6):2233 - 2243. doi:10.1159/000374028.

[15] Hariharan S,Kelm RJ Jr,Strauch AR. The Purα/Purβ single-strand DNA-binding proteins attenuate smooth-muscle actin gene transactivation in myofibroblasts[J]. Cell Physiol,2014,229(9):1256 - 1271. doi:10.1002/jcp.24564.

[16] Noppe G,Dufeys C,Buchlin P,et al. Reduced scar maturation and contractility lead to exaggerated left ventricular dilation after myocardial infarction in mice lacking AMPKα1[J]. Mol Cell Cardiol,2014,74(1):32 - 43. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.04.018.

[17] Hersant B,SidAhmed-Mezi M,Chossat A,et al. Multifractional microablative laser combined with spacially modulated ablative (SMA) technology for facial skin rejuvenation[J]. Lasers Surg Med,2017,49(1):78 - 83. doi:10.1002/lsm.22561.

[18] Li Y,Zhang W,Gao J,et al. Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther,2016,7(1):102. doi:10.1186/s13287 - 016 - 0356 - 6.

[19] Wang XQ,Kravchuk O,Winterford C,et al. The correlation of in vivo burn scar contraction with the level of α-smooth muscle actin expression[J]. Burns,2011,37(8):1367 - 1377. doi:10.1016/j.burns.2011.07.018.

[20] Chu H,Wang Y,Wang X,et al. Effects of transplanted adipose derived stem cells on the expressions of α-SMA and DCN in fibroblasts of hypertrophic scar tissues in rabbit ears[J]. Exp Ther Med,2018,16(3):1729 - 1734. doi:10.3892/etm.2018.6383.

[21] Mott KR,Zandian M,Allen SJ,et al. Role of interleukin-2 and herpes simplex virus 1 in central nervous system demyelination in mice[J]. Virol,2013,87(22):12102 - 12109. doi:10.1128/JVI.02241 - 13.

[22] Ruiz-Medina BE,Cadena-Medina DA,Esparza E,et al. Isoproterenol-induced beta-2 adrenergic receptor activation negatively regulates interleukin-2 signaling[J]. Biochem,2018,475(18):2907 - 2923. doi:10.1042/BCJ20180503.

[23] van den Broek LJ,van der Veer WM,de Jong EH,et al. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation[J]. Exp Dermatol,2015,24(8):623 - 629. doi:10.1111/exd.12739.

[24] Zhang X,Zhao T,Zeng T,et al. Intramuscular primary immunization by nucleic acid vaccine pcDNA/Gpd-IL-2 and enhanced immunization with mucosal adjuvant CpG-ODN and Gpd-IL-2 recombinant protein effectively induced strong mucosal immune responses and immune protective effects against Treponema pallidum skin infection[J]. Exp Ther Med,2018,15(3):2533 - 2540. doi:10.3892/etm.2018.5689.

[25] Marabondo S,Kaufman HL. High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma:safety considerations and future directions[J]. Expert Opin Drug Saf,2017,16(12):1347 - 1357. doi:10.1080/14740338.2017.1382472.

[26] Nguyen HN,Noss EH,Mizoguchi F,et al. Autocrine loop involving IL-6 family member LIF,LIF receptor,and STAT4 drives sustained fibroblast production of inflammatory mediators[J]. Immunity,2017,46(2):220 - 232. doi:10.1016/j.immuni.2017.01.004.

[27] Quong WL,Kozai Y,Ogawa R. A case of keloids complicated by castleman's disease:interleukin-6 as a keloid risk factor[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open,2017,5(5):e1336. doi:10.1097/GOX.0000000000001336.

[28] Gao J,Kong R,Zhou X,et al. MiRNA-126 expression inhibits IL-23R mediated TNF-α or IFN-γ production in fibroblast-like synoviocytes in a mice model of collagen-induced rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis,2018,23(11):607 - 615. doi:10.1007/s10495 - 018 - 1474 - 7.

[29] De la Cruz ML,Branscum AJ,Nacar J,et al. Evaluation of the performance of the IDvet IFN-hamma test for diagnosis of bovine tuberculosis in spain[J]. Front Vet Sci,2018,5(1):229. doi:10.3389/fvets.2018.00229.

[30] Li X,Rendon JL,Choudhry MA. T cell IFN-γ suppression following alcohol and burn injury is independent of miRNA155[J]. PLoS One,2014,9(8):e105314. doi:10.1371/journal.pone.0105314.

(编辑:左艳芳)