基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003580

党参多糖通过PI3K/AKT信号通路抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和诱导细胞周期阻滞的实验研究

田 艳，朱 飞，宋采滢，朱秋璇，程盛荣，陈文东
（安徽医科大学第一附属医院整形外科，合肥 230022）

【摘 要】**目的**：探讨党参多糖对人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和细胞周期进程的影响及其分子机制。**方法**：四唑盐比色测定法[3-(4,5-Dimethylthazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide，MTT]检测党参多糖对细胞存活率的影响，筛选党参多糖加药浓度，采用平板克隆实验检测瘢痕疙瘩成纤维细胞的克隆形成能力，流式细胞术检测细胞周期比例和细胞凋亡，蛋白免疫印迹法（Western blot）分析增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）、细胞周期蛋白D1（Cyclin D1）、Ⅰ型胶原蛋白（Collagen Ⅰ）、Ⅲ型胶原蛋白（Collagen Ⅲ）、磷脂酰肌醇-3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）和丝苏氨酸蛋白激酶（protein kinase B，AKT）蛋白磷酸化水平。**结果**：当党参多糖浓度小于80 μmol/L时对瘢痕疙瘩成纤维细胞无明显毒性作用，本实验选择浓度为10、20、40 μmol/L的党参多糖作为后续实验加药标准浓度；与0 μmol/L组相比，10、20和40 μmol/L组瘢痕疙瘩成纤维细胞克隆形成能力降低，细胞周期阻滞于G_0/G_1期，PCNA、Cyclin D1、Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ的表达下调，细胞凋亡率升高，PI3K和AKT磷酸化水平降低（$P<0.05$）。**结论**：党参多糖能够抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和细胞周期进程，其分子机制可能与抑制PI3K/AKT信号通路的激活有关。

【关键词】党参多糖；瘢痕疙瘩成纤维细胞；增殖；细胞周期；PI3K/AKT信号通路
【中图分类号】R739 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-01-02

Codonopsis pilosula polysaccharide inhibits the proliferation of keloid fibroblasts and induces cell cycle arrest through PI3K/AKT signaling pathway: an experimental study

Tian Yan, Zhu Fei, Song Caiying, Zhu Qiuxuan, Cheng Shengrong, Chen Wendong
(*Department of Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effects of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on the proliferation and cell cycle progression of human keloid fibroblasts, and the possible molecular mechanisms. ***Methods***: The 3-(4,5-Dimethylthazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay was used to determine the effect of *C. pilosula* polysaccharide on cell survival rate and select the concentration of *C. pilosula* polysaccharide. The clone-forming ability of keloid fibroblasts was determined by plate cloning experiment. The cell cycle distribution and apoptosis were determined by flow cytometry. Western blot was used to analyze proliferating cell nuclear antigen, cyclin D1, collagen I, collagen Ⅲ, and the phosphorylation levels of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B. ***Results***: When the concentration of *C. pilosula* polysaccharide was less than 80 μmol/L, there was no obvious toxic effect on keloid fibroblasts. In this experiment, *C. pilosula* polysaccharide was added at the concentrations of 10, 20, and 40 μmol/L. Compared with the 0 μmol/L group, the clone-forming ability of keloid fibroblasts decreased in the 10, 20, and 40 μmol/L groups; cell cycle was arrested at the G_0/G_1 phase; the expression of proliferating cell nuclear antigen, cyclin D1, collagen Ⅰ, and collagen Ⅲ was down-regulated; cell apoptosis was increased; the phosphorylation levels of PI3K and AKT decreased ($P<0.05$). ***Conclusion***: *Codonopsis pilosula* polysaccharide can inhibit the proliferation and cell cycle progression of keloid fibroblasts, and the molecular mechanisms may be related to the inhibition of the PI3K/AKT signal pathway.

【**Key words**】*Codonopsis pilosula* polysaccharide; keloid fibroblasts; proliferation; cell cycle; PI3K/AKT signaling pathway

作者介绍：田 艳，Email：18916286520@163.com，研究方向：瘢痕相关性研究。
通信作者：朱 飞，Email：hfzfzx@163.com。
基金项目：安徽高校省级自然科学研究重点资助项目（编号：KJ2014A108）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240926.0938.004（2024-09-27）

瘢痕疙瘩是良性皮肤纤维增生性肿瘤，其生长超出原始伤口边缘的边界并侵入邻近组织。瘢痕疙瘩是自发的或在真皮的伤口愈合过程中产生的，未经治疗很少会消退[1]。此外，因其复发率很高，瘢痕疙瘩的治疗长期以来一直是整形外科医生的治疗难点[2]。目前已经采用了多种形式的治疗方法，包括手术切除，放疗，皮质类固醇注射，物理治疗以及这些治疗方法的组合，但是，还没有令人满意的治疗方法[3]。近来，已经认识到瘢痕疙瘩的主要病理特征为成细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度累积以及纤维细胞的过度增殖[4]。党参多糖（codonopsis pilosula polysaccharide，CPP）是一种从党参中提取的常用的活性化合物，已被确定具有抗疲劳，抗氧化，提高免疫力，以及抗肿瘤等多种药理活性[5-6]。据报道，CPP能够通过磷脂酰肌醇-3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/丝苏氨酸蛋白激酶（protein kinase B，AKT）通路抑制肝癌细胞的生长和转移[7]。先前的研究提供了证据，表明天然物质能够通过抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖及ECM的沉积，并促进细胞凋亡，为瘢痕疙瘩的临床治疗提供新的方向[8]。然而，CPP是否能减轻瘢痕疙瘩的病理过程尚不清楚。本实验旨在探究CPP对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和细胞周期的影响及其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 细胞和主要试剂

人瘢痕疙瘩成纤维细胞由上海信裕生物科技有限公司提供；党参多糖（纯度≥98%）、四唑盐比色测定法[3-(4,5-Dimethylthazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]、RIPA裂解液购于美国Sigma公司；胎牛血清，杜氏改良eagle培养基（Dulbecco's modified Eagle's medium，DMEM），膜联蛋白v-异硫氰酸酯（Annexin V-fluorescein isothiocyanate，Annexin V-FITC）/碘化丙啶（propidium iodide，PI）凋亡检测试剂盒购于美国Invitrogen公司；ECL化学发光试剂和比霉素酸测定法（bicinchoninic acid assay，BCA）蛋白定量测定试剂盒购于上海碧云天生物技术研究所；增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）、细胞周期蛋白（Cyclin D1）、Ⅰ型胶原蛋白（Collagen Ⅰ）、Ⅲ型胶原蛋白（Collagen Ⅲ）、磷脂酰肌醇激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）和丝苏氨酸蛋白激酶（proteinkinase B，AKT）、磷酸化的磷脂酰肌醇-3激酶（phospho-phosphoinositide 3-kinase，p-PI3K）和磷酸化的丝苏氨酸蛋白激酶（phospho-protein kinase B，p-AKT）单克隆抗体及辣根过氧化物酶（horse radish peroxidase，HRP）偶联的二抗购于美国CST公司；十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfonate-polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）凝胶制备试剂盒购于北京雷根生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和处理 采用含有10%胎牛血清的DMEM培养基，于37 ℃、5% CO_2条件下，培养人瘢痕疙瘩成纤维细胞。

1.2.2 MTT检测 取生长状态良好的瘢痕疙瘩成纤维细胞接种至96孔板中，采用不同浓度（0、10、20、40、80、160、320 μmol/L）的党参多糖干预瘢痕疙瘩成纤维细胞，24 h时后10 μL MTT试剂加入至各孔中共孵育4 h。弃上清，将150 μL二甲基亚砜加入到每孔中以溶解MTT结晶。最后记录570 nm处的光密度值（optical density，OD值），随后计算细胞存活率。

1.2.3 流式细胞术检测 对数期的瘢痕疙瘩成纤维细胞种至6孔板中，不同浓度党参多糖处理24 h后，消化细胞并收集，采用磷酸缓冲液（phosphate buffer solution，PBS）洗涤3次，以500 μL缓冲液重悬细胞，依次加入250 μL PI和10 μL RnaseA染液，37 ℃避光反应30 min，上流式细胞仪分析细胞周期比例分布。收集处理24 h后的瘢痕疙瘩成纤维细胞，调整细胞密度为10^6个/mL，使用Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒测定细胞凋亡率。

1.2.4 平板克隆实验检测 对数期的瘢痕疙瘩成纤维细胞种至6孔板中，接种密度为3×10^2个细胞，采用不同浓度（0、10、20、40 μmol/L）的党参多糖干预细胞，每隔2 d更换1次培养液，2周后待肉眼可见细胞克隆时，采用甲醇固定，结晶紫染色，计数大于50个细胞的克隆数，以细胞克隆形成数反映细胞克隆形成能力。

1.2.5 Western blot检测 瘢痕疙瘩成纤维细胞以不同浓度（0、10、20、40 μmol/L）的党参多糖干预24 h，收集细胞，RIPA提取总蛋白，采用BCA蛋白浓度测定试剂盒检测细胞浓度。随后分离蛋白标本并转移至硝酸纤维素膜上。采用相应一抗稀释液（PCNA、Cyclin D1、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、PI3K、AKT、p-PI3K和p-AKT均为1:800稀释）于膜4 ℃下孵育12 h，取出膜再与HRP标记的IgG二抗室温孵育2 h，以ECL化学发光进行显影，使用Image J评估信号强度，采用甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）为内参分别计算PCNA、Cyclin D1、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ、PI3K、AKT、p-PI3K和p-AKT蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0版软件对数据进行统计学分析，以上实验均重复3次，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间差异和2组间差异比较分别采用单因素方差分析、SNK-q检验分析，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞存活率的影响

采用MTT实验结果显示，相较于0 μmol/L组[(100.00 ± 9.62)%]，瘢痕疙瘩成纤维细胞的存活率在80 μmol/L[(80.04 ± 8.11)%]、160 μmol/L[(63.42 ± 6.06)%]、320 μmol/L[(41.38 ± 4.27)%]的党参多糖处理下降低，差异有统计学意义（F=20.769，P=0.000）。因此后续实验选择无明显细胞毒性作用的3个浓度（10、20、40 μmol/L）作为党参多糖加药标准浓度。

2.2 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞克隆形成能力的影响

采用平板克隆实验检测党参多糖对人瘢痕疙瘩成纤维细胞克隆形成能力的影响，结果显示（表1），10 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组细胞克隆形成数相较于0 μmol/L处理组明显减少（F=68.423，P=0.000），此外，PCNA的表达在10 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组细胞中的表达较0 μmol/L处理组明显下调（F=78.926，P=0.000，图1和表1）；Cyclin D1的表达在10 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组细胞中的表达较0 μmol/L处理组也明显下调（F=45.578，P=0.000，图1和表1），且随党参多糖浓度的升高细胞克隆形成能力、PCNA和Cyclin D1的表达随之降低，具有浓度依赖性。

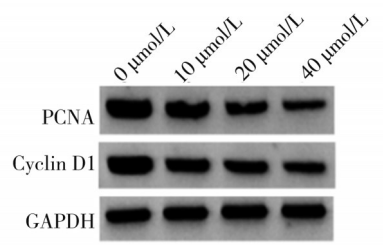


图1 Western blot检测瘢痕疙瘩成纤维细胞中PCNA和Cyclin D1的表达

表1 各组瘢痕疙瘩成纤维细胞克隆形成数、PCNA和Cyclin D1的表达比较（$\bar{x} \pm s$，n=3）

党参多糖（μmol/L）	克隆形成数	PCNA	Cyclin D1
0	126.33 ± 10.15	0.42 ± 0.04	0.51 ± 0.04
10	93.12 ± 9.03[a]	0.33 ± 0.03[a]	0.40 ± 0.04[a]
20	60.30 ± 6.24[ab]	0.23 ± 0.01[ab]	0.29 ± 0.03[ab]
40	42.27 ± 4.23[abc]	0.11 ± 0.01[abc]	0.21 ± 0.02[abc]
F值	68.423	78.926	45.578
P值	0.000	0.000	0.000

注：a，与0 μmol/L组比较，P<0.05；b，与10 μmol/L组比较，P<0.05；c，与20 μmol/L组比较，P<0.05

2.3 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞周期进程的影响

表2结果显示，与0 μmol/L组相比，20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组G_0/G_1期细胞比例升高；与0 μmol/L组相比，20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组G_2/M期细胞比例降低；与10 μmol/L和20 μmol/L组相比，40 μmol/L党参多糖干预组G_0/G_1期细胞比例升高；与10 μmol/L和20 μmol/L组相比，40 μmol/L党参多糖干预组G_2/M期细胞比例降低。以上比较差异均有统计学意义（G_0/G_1期，F=14.159，P=0.002；G_2/M期，F=17.580，P=0.001）。

表2 各组瘢痕疙瘩成纤维细胞G_0/G_1期、S期和G_2/M期比例比较（$\bar{x} \pm s$，n=3）

党参多糖（μmol/L）	G_0/G_1期	S期	G_2/M期
0	48.33 ± 2.03	29.58 ± 2.92	22.09 ± 2.03
10	53.36 ± 1.51[a]	27.02 ± 2.23	19.62 ± 1.95
20	58.28 ± 3.54[a]	26.23 ± 2.43	15.49 ± 1.89[a]
40	64.17 ± 4.47[abc]	23.62 ± 2.08[a]	12.21 ± 1.26[abc]
F值	14.159	3.046	17.580
P值	0.002	0.092	0.001

注：a，与0 μmol/L组比较，P<0.05；b，与10 μmol/L组比较，P<0.05；c，与20 μmol/L组比较，P<0.05

2.4 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞中Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ表达的影响

Western blot结果显示，与0 μmol/L组相比，20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅰ的表达下调；与0 μmol/L组相比，20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅲ的表达下调；与10 μmol/L组相比，20 μmol/L和40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅰ的表达下调；与10 μmol/L组相比，20 μmol/L和40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅲ的表达下调；与20 μmol/L组相比，40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅰ的表达下调；与20 μmol/L组相比，40 μmol/L党参多糖干预组细胞中Collagen Ⅲ的表达下调（图2和表3）。以上比较差异均有统计学意义（Collagen Ⅰ，F=113.600，P=0.000；Collagen Ⅲ，F=67.867，P=0.000）。

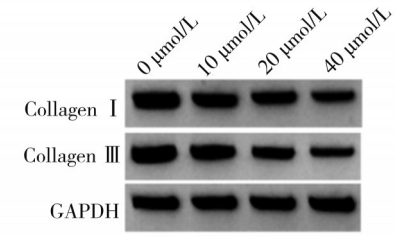


图2 Western blot检测瘢痕疙瘩成纤维细胞中Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ的表达

表3 各组瘢痕疙瘩成纤维细胞中Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，n=3）

党参多糖（μmol/L）	Collagen Ⅰ	Collagen Ⅲ
0	0.33 ± 0.03	0.42 ± 0.04
10	0.29 ± 0.02	0.38 ± 0.03
20	0.14 ± 0.01[ab]	0.21 ± 0.02[ab]
40	0.08 ± 0.01[abc]	0.11 ± 0.01[abc]
F值	113.600	67.867
P值	0.000	0.000

注：a，与0 μmol/L组比较，P<0.05；b，与10 μmol/L组比较，P<0.05；c，与20 μmol/L组比较，P<0.05

2.5 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响

采用流式细胞术检测党参多糖对人瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响，结果显示（图3），与0 μmol/L组（6.41 ± 1.23）相比，10（12.94 ± 2.41）、20（18.81 ± 2.73）、40 μmol/L（26.47 ± 4.05）党参多糖干预组细胞凋亡率升高，差异有统计学意义（F=28.066，P=0.000），且随党参多糖浓度的升高细胞凋亡率随之升高，具有浓度依赖性。

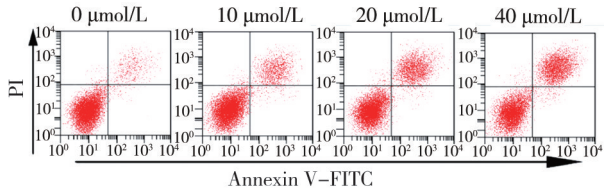


图3 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的影响

2.6 党参多糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞中PI3K/AKT信号通路激活水平的影响

如图4和表4所示，Western blot检测显示，相较于0 μmol/L组，10 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预的人瘢痕疙瘩成纤维细胞中p-PI3K的表达升高；相较于0 μmol/L组，10 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L党参多糖干预的人瘢痕疙瘩成纤维细胞中p-AKT的表达升高；且随党参多糖浓度的升高细胞中p-PI3K和p-AKT的表达随之升高，具有浓度依赖性。以上比较差异均有统计学意义（p-PI3K，F=72.797，P=0.000；p-AKT，F=70.897，P=0.000）。

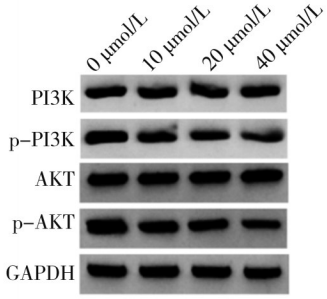


图4 Western blot检测瘢痕疙瘩成纤维细胞中PI3K、p-PI3K、AKT和p-AKT的表达

表4 各组瘢痕疙瘩成纤维细胞中PI3K、p-PI3K、AKT和p-AKT表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，n=3）

党参多糖（μmol/L）	PI3K	p-PI3K	AKT	p-AKT
0	0.86 ± 0.07	0.62 ± 0.06	0.92 ± 0.09	0.71 ± 0.07
10	0.85 ± 0.08	0.50 ± 0.05[a]	0.89 ± 0.08	0.56 ± 0.05[a]
20	0.88 ± 0.08	0.28 ± 0.03[ab]	0.93 ± 0.09	0.32 ± 0.03[ab]
40	0.84 ± 0.07	0.15 ± 0.02[abc]	0.92 ± 0.09	0.21 ± 0.02[abc]
F值	0.155	72.797	0.117	70.897
P值	0.924	0.000	0.947	0.000

注：a，与0 μmol/L组比较，P<0.05；b，与10 μmol/L组比较，P<0.05；c，与20 μmol/L组比较，P<0.05

3 讨 论

瘢痕疙瘩是一种皮肤纤维增生性疾病，通常伴有触觉，疼痛和瘙痒感丧失，以及其他身体和社会心理症状，包括关节活动受限，焦虑，抑郁，自尊心低下等[9]。瘢痕疙瘩通常在皮肤伤口异常愈合后继发，并以侵入性方式生长，并延伸到原始受伤的组织区域之外。组织病理学检查显示，与正常皮肤相比，瘢痕疙瘩的特征在于成纤维细胞过度增殖，成肌纤维细胞比例增加以及ECM成分（Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ）的过多沉积[10-11]。ECM胶原蛋白合成的增加被认为与瘢痕疙瘩成纤维细胞的过度活化有关[12]。尽管使用了多种治疗方式来治疗瘢痕疙瘩，例如局部手术切除结合放疗，激光治疗，冷冻疗法和化学疗法，但临床效果仍不令人满意。由于瘢痕疙瘩切除术后复发率高，经典的抗瘢痕疙瘩药物5-氟尿嘧啶通常在手术后被用作辅助化疗药物[13]。尽管已开发出各种小分子化合物来改善瘢痕疙瘩治疗的临床结果，但它们的低药效和多种不良副作用仍需要更先进的解决方案。中药治疗作为传统的治疗方法，具有毒副作用小等特点，目前研究已显示其在治疗瘢痕疙瘩中具有巨大的潜力[14]。例如，Tang ZM等[15]通过体内和体外研究表明，五倍子软膏通过抑制成纤维细胞增殖和促进成纤维细胞凋亡来抑制瘢痕疙瘩的形成，潜在的机制涉及p-Akt和p-mTOR的下调以及磷酸酶和张力蛋白同源（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的上调。白藜芦醇能够抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和胶原合成，促进细胞凋亡，对瘢痕疙瘩起到治疗的作用[16]。黄芩素通过促进miR-29的表达并激活p38MAPK/JNK途径减弱瘢痕疙瘩成纤维细胞活力并抑制转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）诱导的总可溶性胶原蛋白以及1型胶原蛋白和α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）的表达，来阻碍瘢痕形成[17]。本研究中，CPP能够有效抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖和细胞周期进程，并促进细胞凋亡，且可有效抑制胶原蛋白的合成，这些结果提示党参多糖可能用于治疗瘢痕疙瘩。

CPP是一种天然的化合物，存在于中药党参干燥的根中。在过去的十年中，CPP在抗癌治疗中获得了很多关注，因其在抗癌作用中的抗增殖和促凋亡特性而被公认[18]。早期Xin T等[19]研究显示，CPP可有效抑制上皮性卵巢癌HO-8910细胞的侵袭和迁移，而且还对肿瘤细胞具有有效的抗增殖作用。

最近研究显示，CPP能够抑制人肝癌细胞HepG2的生长和转移，其潜在机制可能与抑制PI3K/AKT通路有关[7]。已鉴定成纤维细胞不受控制的增殖对于瘢痕疙瘩形成是必不可少的[20]。瘢痕疙瘩在某种程度上表现出永生地生长，类似于肿瘤组织。在本研究观察到CPP处理可抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖，阻滞细胞周期至G_0/G_1期，抑制胶原蛋白Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ表达，并诱导细胞凋亡，这表明使用CPP治疗瘢痕疙瘩成纤维细胞具有治疗价值。此前，已证明PI3K/AKT信号通路参与细胞增殖，分化，凋亡和葡萄糖转运的调节[21]。先前已经描述了PI3K/AKT信号传导参与瘢痕疙瘩细胞异常功能中，提示能够有效抑制PI3K/AKT途径的药物可能是瘢痕疙瘩治疗的良好候选药物[22]。本实验结果发现，CPP干预的瘢痕疙瘩成纤维细胞中PI3K和AKT的磷酸化水平明显降低，暗示CPP可能通过抑制PI3K/AKT通路发挥作用。

总之，CPP通过阻碍PI3K/AKT信号通路的激活抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、细胞周期进程和ECM相关蛋白的表达，同时，促进细胞凋亡。因此，CPP可能是瘢痕疙瘩的潜在治疗药物，并且可以作为一种新的治疗方向应用于临床。

参 考 文 献

[1] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 360.

[2] Lv WC, Ren YP, Hou K, et al. Epigenetic modification mechanisms involved in keloid: current status and prospect[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 183.

[3] Grabowski G, Pacana MJ, Chen E. Keloid and hypertrophic scar formation, prevention, and management: standard review of abnormal scarring in orthopaedic surgery[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2020, 28(10): 408-414.

[4] Xie F, Teng L, Xu JJ, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit cell proliferation and migration and suppress extracellular matrix synthesis in hypertrophic-scar and keloid fibroblasts[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 139.

[5] Bai RB, Zhang YJ, Fan JM, et al. Immune-enhancement effects of oligosaccharides from *Codonopsis pilosula* on cyclophosphamide induced immunosuppression in mice[J]. Food Funct, 2020, 11(4): 3306-3315.

[6] Chen M, Li YY, Liu Z, et al. Exopolysaccharides from a *Codonopsis pilosula* endophyte activate macrophages and inhibit cancer cell proliferation and migration[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(5): 630-639.

[7] 刘云鹤，蔡金保，王红丽. 党参多糖抑制PI3K/AKT通路对人肝癌HepG2细胞生长和运动能力的影响[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(9)：1108-1113.

Liu YH, Cai JB, Wang HL. Effects of codonopsis pilosum polysaccharide on PI_3 K/AKT pathway on growth and motility of HepG2 cells in human liver cancer[J]. Chin J Immunol, 2020, 36(9): 1108-1113.

[8] 胡小桃，李 薇. 苦参碱联合氢化可的松对瘢痕疙瘩成纤维细胞的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(14)：2107-2110.

Hu XT, Li W. Effects of matrine combined with hydrocortisone on keloid fibroblasts[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(14): 2107-2110.

[9] Limmer EE, Glass DA. A review of current keloid management: mainstay monotherapies and emerging approaches[J]. Dermatol Ther, 2020, 10(5): 931-948.

[10] Alghamdi MA, Al-Eitan LN, Stevenson A, et al. Secreted factors from keloid keratinocytes modulate collagen deposition by fibroblasts from normal and fibrotic tissue: a pilot study[J]. Biomedicines, 2020, 8(7): 200.

[11] Cui JB, Li ZN, Jin CL, et al. Knockdown of fibronectin extra domain B suppresses TGF-β1-mediated cell proliferation and collagen deposition in keloid fibroblasts via AKT/ERK signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(4): 1131-1137.

[12] Macarak EJ, Wermuth PJ, Rosenbloom J, et al. Keloid disorder: Fibroblast differentiation and gene expression profile in fibrotic skin diseases[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(1): 132-145.

[13] Jiang ZY, Liao XC, Liu MZ, et al. Efficacy and safety of intralesional triamcinolone versus combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis[J]. Aesthetic Plast Surg, 2020, 44(5): 1859-1868.

[14] 黄 芳，石志军，雷 燕，等. 雷公藤红素通过调控GINS2表达对瘢痕疙瘩成纤维细胞活力和凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志，2020，36(11)：2043-2049.

Huang F, Shi ZJ, Lei Y, et al. Effects of tripterine on viability and apoptosis of keloid fibroblasts by regulating GINS2[J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(11): 2043-2049.

[15] Tang ZM, Cao Y, Ding JC, et al. Wubeizi ointment suppresses keloid formation through modulation of the mTOR pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3608372.

[16] Si LB, Zhang MZ, Guan EL, et al. Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of keloid fibroblasts by targeting HIF-1α[J]. J Plast Surg Hand Surg, 2020, 54(5): 290-296.

[17] Yang XL, Zhang CY, Jiang JJ, et al. Baicalein retards proliferation and collagen deposition by activating p38MAPK-JNK via microRNA-29[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 15625-15634.

[18] Bai RB, Li WY, Li YD, et al. Cytotoxicity of two water-soluble polysaccharides from *Codonopsis pilosula* Nannf. var. modesta (Nannf.) L. T. Shen against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and its mechanism[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120(Pt B): 1544-1550.

[19] Xin T, Zhang FB, Jiang QY, et al. The inhibitory effect of a polysaccharide from *Codonopsis pilosula* on tumor growth and metastasis *in vitro*[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 51(5): 788-793.

[20] Lu YY, Fang CC, Hong CH, et al. Nonmuscle myosin Ⅱ activation regulates cell proliferation, cell contraction, and myofibroblast differentiation in keloid-derived fibroblasts[J]. Adv Wound Care, 2020, 9(9): 491-501.

[21] Xu LY, Chen JM, Jia LT, et al. SLC1A3 promotes gastric cancer progression via the PI3K/AKT signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24): 14392-14404.

[22] Lv WC, Wu M, Ren YP, et al. Treatment of keloids through Runx2 siRNA-induced inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 55.

（责任编辑：曾 玲）