

• 论 著 •

丹酚酸 A 联用氧化槐定碱抑制宫颈上皮内瘤变细胞的作用机制*

冷雪娇, 阚宏飞, 吴沁航, 李存玉, 郑云枫, 彭国平[△]
(南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

[摘 要] **目的** 研究丹酚酸 A(SAA)与氧化槐定碱(OSR)协同抑制宫颈上皮内瘤变细胞的作用机制。**方法** 采用宫颈上皮永生化细胞(H8 细胞)作为宫颈上皮内瘤变的细胞模型,设置 SAA、OSR 及其联合用药 3 个处理组,并设对照组。观察各组 H8 细胞形态,通过 Hoechst33342 染色法观察 H8 细胞凋亡情况,采用流式细胞仪测定 H8 细胞周期,采用蛋白免疫印迹法检测 H8 细胞 B 细胞淋巴瘤相关 X 蛋白(Bax)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Cleaved Caspase-3)蛋白表达情况。**结果** 与对照组比较,各处理组 H8 细胞形态均变小、变圆,且黏附力均下降,凋亡细胞数量均增加;OSR 组、联合用药组 H8 细胞 G₂ 期细胞数量均明显增加,G₁ 期细胞数量均明显减少,H8 细胞被阻滞在 G₂/M 期,SAA 组在实验浓度下对 H8 细胞周期的调控无明显影响,但可协同 OSR 调控 H8 细胞周期;SAA、OSR 及其联合用药均可抑制 Bcl-2 蛋白表达,促进 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达,进而促进 H8 细胞凋亡的发生。**结论** SAA、OSR 联合用药可通过协同调控 H8 细胞周期,将 H8 细胞阻滞在 G₂/M 期,抑制 H8 细胞增殖;通过协同抑制 Bcl-2 蛋白表达,促进 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达进而促进 H8 细胞凋亡。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变; 丹酚酸 A; 氧化槐定碱; 细胞周期; 细胞凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.002 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1009-5519(2023)02-0186-06 **文献标识码:**A

Mechanism of salvianolic acid A combined with oxysophoridine in inhibiting cervical intraepithelial neoplasia cells*

LENG Xuejiao, KAN Hongfei, WU Qinhang, LI Cunyu, ZHENG Yunfeng, PENG Guoping[△]
(School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[Abstract] **Objective** To study the mechanism of salvianolic acid A (SAA) and oxysophoridine (OSR) synergistic inhibition of cervical intraepithelial neoplasia cells. **Methods** Cervical epithelial immortalized cells (H8 cells) were used as the cell model of cervical intraepithelial neoplasia. Three treatment groups (SAA, OSR and their combination) were set up, and the control group was set up. The morphology of H8 cells in each group was observed. The apoptosis of H8 cells was observed by Hoechst33342 staining. The cell cycle of H8 cells was measured by flow cytometry. Expression of B-cell lymphoid-associated X protein (Bax), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and cleaved cysteine aspartate proteolytic enzyme 3 (Cleaved Caspase-3) in H8 cells was detected by western blot. **Results** Compared with the control group, the morphology of H8 cells in each treatment group became smaller and rounder, and their adhesion decreased, and the number of apoptotic cells increased. The number of H8 cells increased significantly in G₂ phase while decreased significantly in G₁ phase in the OSR group and the combination group, and H8 cells were blocked in G₂/M phase. The experimental concentration of SAA group had no significant effect on the regulation of H8 cell cycle, but it could cooperate with OSR to regulate H8 cell cycle. SAA, OSR and their combination could inhibit the expression of Bcl-2 protein, promote the expression of Bax and Cleaved Caspase-3 protein, so as to promote H8 cell apoptosis. **Conclusion** The combination of SAA and OSR can co-regulate H8 cell cycle, block H8 cells in G₂/M phase and inhibit the proliferation of H8 cells. By synergistically inhibiting the expression of Bcl-2 protein, it can promote the expression of Bax and Cleaved Caspase-3 protein to promote the apoptosis of H8 cells.

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82104451)。
作者简介:冷雪娇(1988—),博士研究生,实验师,主要从事中药抗肿瘤研究。 [△] 通信作者,E-mail:guopingpeng@126.com。

[Key words] Cervical intraepithelial neoplasia; Salvianolic acid A; Oxysophoridine; Cell cycle; Apoptosis

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤,是威胁女性健康的主要疾病之一^[1]。造成宫颈癌的因素多种多样,但最为主要的原因是人乳头瘤病毒(HPV)感染,从 HPV 感染发展为宫颈癌需要几年至数十年时间,在此过程中会发生宫颈上皮内瘤变(CIN),相当于“癌前”阶段^[2-3],此阶段是预防宫颈癌发生的重要窗口期。目前,对 CIN1 患者的治疗方法是定期检查和随访,对 CIN2、CIN3 患者的治疗方法是采用冷刀锥切术或环形电切术。然而,手术治疗会对人体造成永久性损伤^[4-5],导致长期生殖系统疾病^[6]。药物治疗 CIN 可避免手术治疗引起的不良反应,防止宫颈癌的发生。因此,研究治疗 CIN 的药物具有十分重要的意义。

丹参具有多种药理作用,包括抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤和脑血管保护作用^[7-8]。丹酚酸是丹参中最重要的生物活性成分之一。丹酚酸 A(SAA)是丹参的亲水性成分之一,具有多种药理活性,包括抗炎^[9]、抗氧化^[10]、心脏保护^[11]、抗病毒和抗肿瘤(包括抑制宫颈癌细胞作用^[12-14])。氧化槐定碱(OSR)是从苦豆子中提取的生物碱,已被证明对缺血性脑损伤具有保护作用^[15]。此外,OSR 还具有多种药理活性,包括抗炎^[16]、抗氧化应激^[17]、抗病毒和抗肿瘤作用^[18-19]。

有研究发现,SAA、OSR 联合用药可协同抑制 CIN 细胞(H8 细胞),其最佳联合用药比为 1:2,联合用药指数(CI)值为 0.59,SAA、OSR 对 H8 细胞的半数抑制浓度分别为 $(1.87 \pm 0.37) \mu\text{mol/L}$ 和 $(3.73 \pm 0.74) \mu\text{mol/L}$ ^[20]。本研究选择 $2 \mu\text{mol/L}$ SAA、 $4 \mu\text{mol/L}$ OSR、 $2 \mu\text{mol/L}$ SAA 联合 $4 \mu\text{mol/L}$ OSR 处理 H8 细胞,通过 Hoechst33342 染色实验、细胞周期测定、蛋白免疫印迹法实验研究了 SAA、OSR 联合用药对 H8 细胞的协同作用机制,以期 SAA、OSR 联合治疗宫颈癌前病变提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂 SAA(批号 Z23D10X106625)、OSR(批号 Y06S10W97027)均购自上海源叶生物科技有限公司,H8 细胞由中国科学院协和医科大学基础医学研究所提供,RPMI-1640 培养基(批号 8121105)购自 HyClone 中国公司,胎牛血清(批号 42G9285K)、0.25% 乙二胺四乙酸胰酶(批号 2186974)、磷酸盐缓冲液(PBS,批号 8121037)、双抗(批号 2199843)均购自美国 Gibco 公司,二甲基亚砜(批号 RNBJ6688)购自美国 Sigma 公司,Hoechst33342(批号 40731ES10)

购自上海翊圣生物科技有限公司,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法凝胶制备试剂盒(批号 AR0138)、电泳缓冲液(批号 AR1146)、转膜缓冲液(批号 AR1151)、RIPA 裂解液(批号 AR0105)、蛋白酶抑制剂(批号 AR1182)、BCA 蛋白定量试剂盒(批号 AR0146)、蛋白上样缓冲液(批号 AR1112)、彩色预染蛋白 Marker(批号 AR1113)、洗涤缓冲液 TBST(批号 AR0195-10)、电化学发光试剂(ECL,批号 AR1196)均购自武汉博士德生物工程有限公司,细胞周期蛋白 B1(CyclinB1)抗体(批号 A00745-1)、细胞周期蛋白依赖性激酶-1(CDK1)抗体(批号 BA0027-2)、B 细胞淋巴瘤相关 X 蛋白(Bax)抗体(批号 A00183)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)抗体(批号 A00040-2)、切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Cleaved Caspase-3)抗体(批号 BM3937)、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(批号 BM0627)均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.1.2 仪器 HERAcell 150i 型细胞培养孵箱购自美国 Thermo 公司,TS2-S-SM 型倒置生物显微镜购自尼康(Nikon)中国有限公司,LDZ5 型台式离心机购自北京雷勃尔离心机有限公司,SW-CJ-2FD 型双人单面净化工作台购自苏州净化设备有限公司,DYY-6C 型电泳仪购自北京六一生物科技有限公司,灌胶、垂直电泳、转印装置、Tanon5200 型全自动化学发光成像分析系统均购自上海天能科技有限公司,DMI3000B 型倒置荧光显微镜购自德国徕卡(Leica)公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 H8 细胞培养于含有 10% 胎牛血清、1% 双抗的 RPMI-1640 培养液中,置于 37°C 、5% 二氧化碳细胞培养箱中培养。

1.2.2 细胞形态观察 将 H8 细胞制成单细胞悬液,按 2×10^5 个/mL 接种于 6 孔板,每孔 1 mL,置于 37°C 、5% 二氧化碳培养箱中培养 24 h,给药处理后直接放于倒置显微镜下观察 H8 细胞形态及生长情况并拍照。

1.2.3 Hoechst33342 染色法观察细胞凋亡 H8 细胞用胰蛋白酶消化后离心收集细胞,计数,以 2×10^5 个/孔接入 6 孔板中孵育 24 h 后换液。SAA、OSR 及其联合用药 3 个处理组和对照组分别继续培养 24 h,经处理后弃培养基,用无菌的 PBS 清洗 2~3 次。每孔添加 1 mL Hoechst33342 染液,避光孵育 20~30 min,用无菌的 PBS 清洗 2~3 次,荧光显微镜观察细胞形态和染色情况,并拍照。Hoechst33342 能穿透细

胞膜进入正常细胞和凋亡细胞,并能与细胞 DNA 结合。Hochest33342 与细胞 DNA 结合染色后活细胞呈深蓝色,正常凋亡细胞呈亮蓝色^[21-22]。

1.2.4 细胞周期测定 以 4×10^5 个/孔接种于 6 孔板,对照组和 3 个处理组细胞黏附后用药物处理 24 h。胰蛋白酶消化后收集细胞,1 000 r/min 离心 5 min 后用 4℃ 预冷 PBS 清洗,吸尽上清液后用 75% 预冷乙醇与细胞混合,斡旋振荡后置于 4℃ 下冰箱固定过夜,1 000 r/min 离心 5 min 后用预冷 PBS 清洗,离心,弃上清液,向细胞悬浮液中加入 0.5 mL 含有 RNA 酶 A 的碘化丙啶染色液。所有样品在 37℃ 下避光孵育 30 min,使用流式细胞仪进行分析。使用 Kaluza Analysis 软件对数据进行分析。细胞周期分为有丝分裂期(M 期)和细胞间期,细胞间期又分为休眠期(G_0 期)、DNA 合成前期(G_1 期)、DNA 合成期(S 期)和 DNA 合成后期(G_2 期),整个细胞周期可表示为 G_1 期→S 期→ G_2 期→M 期^[23-24]。细胞 DNA 周期检测可测定细胞各时期状况,进而反映细胞增殖情况^[25]。

1.2.5 蛋白免疫印迹法检测蛋白表达 以 4×10^5 个/孔接种于 6 孔板,对照组和 3 个处理组细胞黏附后用药物处理 24 h。胰蛋白酶消化后收集细胞提取蛋白质,用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度,蛋白样品用

5% 分离胶,12% 浓缩胶进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法电泳,然后转移至硝酸纤维素膜($0.22\ \mu\text{m}$)上,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗,含吐温-20 的 PBS(PBST)洗膜后加入二抗,室温孵育 1.5 h,再用 PBST 洗膜 3 次,每次 15 min,ECL 工作液于印迹膜上 30~60 s,吸干发光液,置印迹膜于成像分析仪自动成像,应用 ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值及蛋白条带,以 β -actin 为内参。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析、LSD-*t* 检验等。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 H8 细胞形态比较 与对照组比较,各处理组 H8 细胞形态均变小、变圆,且黏附力均下降。联合用药组 H8 细胞 24 h 后细胞形态更小、更圆,且黏附力更差,细胞几乎快脱落。SAA、OSR 联合用药对 H8 细胞形态改变具有协同增效作用。见图 1。

2.2 各组 H8 细胞凋亡情况比较 与对照组比较,处理组 H8 细胞亮蓝色细胞数量均明显增加,联合用药组 H8 细胞亮蓝色细胞数量明显高于 SAA 组和 OSR 组,说明 SAA、OSR 联合用药可协同促进 H8 细胞凋亡。见图 2。

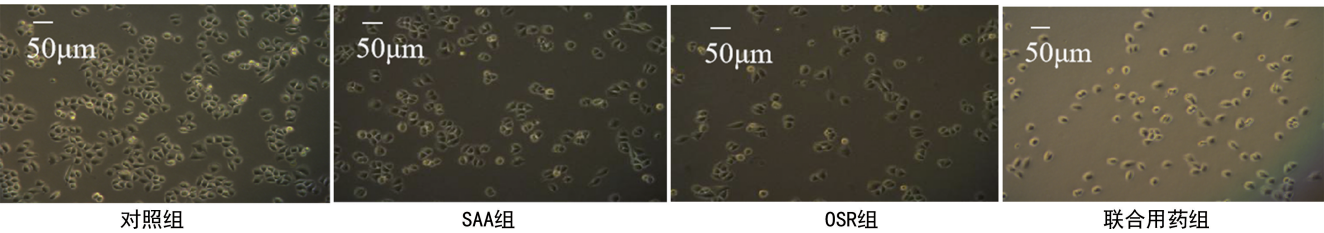


图 1 各组 H8 细胞形态比较(显微镜,200×)

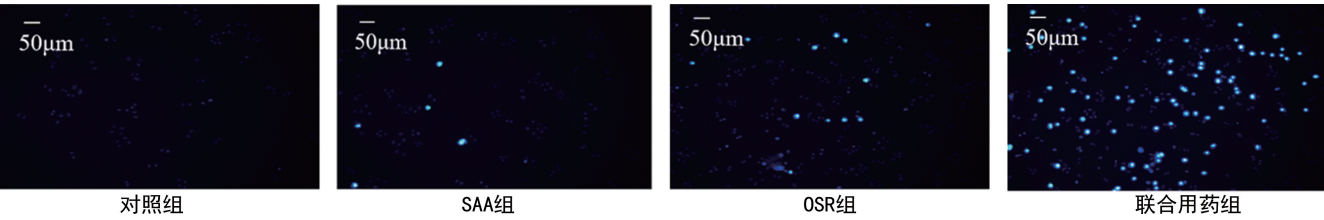
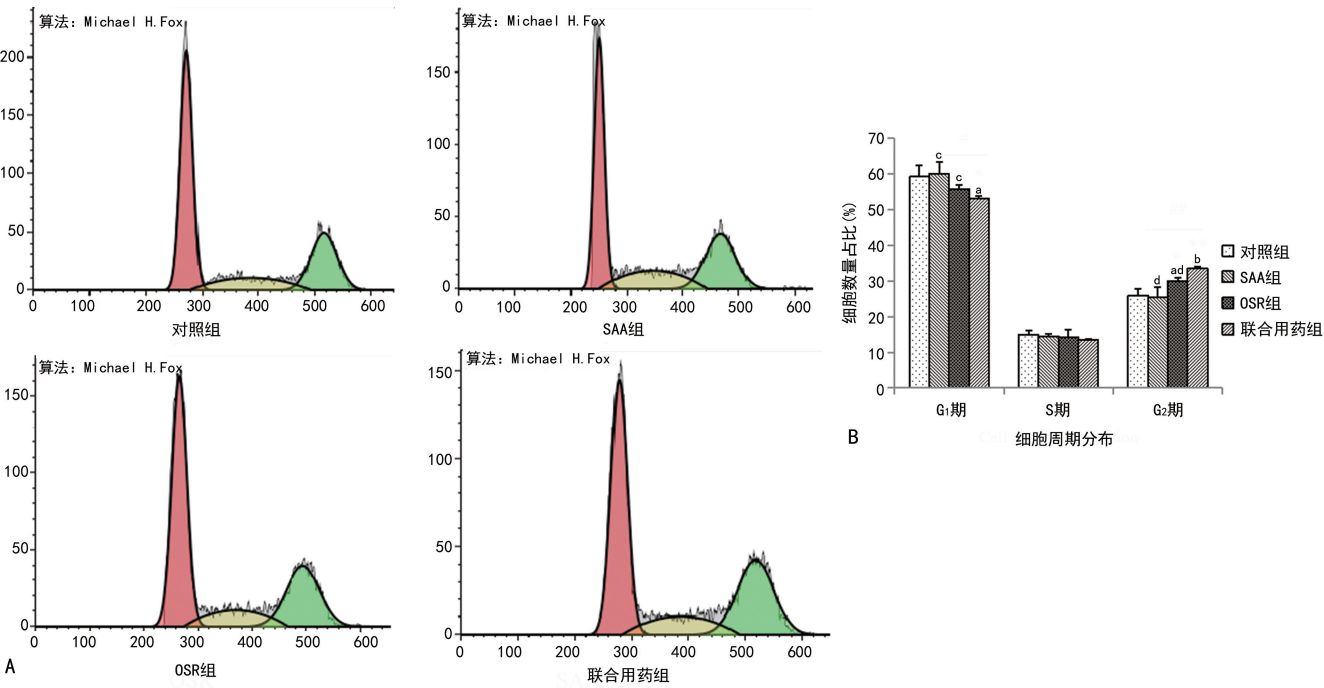


图 2 各组 H8 细胞凋亡情况比较(Hochest33342 染色法,100×)

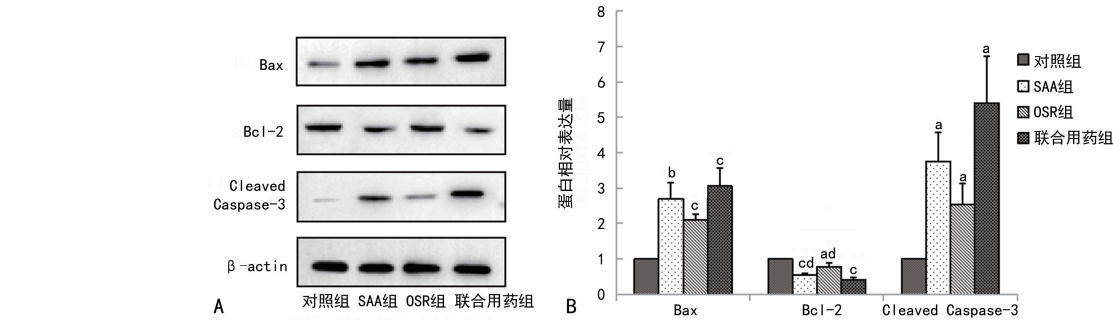
2.3 各组 H8 细胞周期比较 与对照组比较,OSR 组、联合用药组 H8 细胞处理 24 h 后 G_2 期细胞数量明显增加, G_1 期细胞数量明显减少,表示 H8 细胞被阻滞在 G_2 /M 期。SAA 对 H8 细胞周期调控无明显影响,但可协同 OSR 调控 H8 细胞周期。联合用药组 H8 细胞 G_2 期细胞增加和 G_1 期细胞减少较 SAA 组和 OSR 组更为显著,表明 SAA、OSR 可协同调控 H8 细胞周期,将 H8 细胞阻滞在 G_2 /M 期。见图 3。

2.4 各组 H8 细胞中 Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达比较 与对照组比较,SAA、OSR 均可下调 H8 细胞中 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达。SAA、OSR 联合用药导致 Bcl-2 蛋白表达明显降低,与 SAA 组、OSR 组比较,分别降低 27% 和 49%。表明 SAA、OSR 联合用药可抑制 Bcl-2 蛋白表达,促进 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达,进而促进 H8 细胞凋亡。见图 4。



注:A. 各组 H8 细胞周期图;B. 各组 H8 细胞各周期的细胞数量占比比较;与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与联合用药组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

图 3 各组 H8 细胞周期比较



注:A. 各组 H8 细胞中 Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达蛋白免疫印迹法实验结果;B. 各组 H8 细胞中 Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达比较;与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$,^c $P<0.001$;与联合用药组比较,^d $P<0.05$ 。

图 4 各组 H8 细胞中 Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达比较

3 讨 论

造成 CIN 和宫颈癌发生的因素多种多样,但最为主要的发病原因为 HPV 感染^[2-3]。HPV 被大量复制扩散后部分 HPV-DNA 整合入宿主染色体,诱发基因突变,激活病毒癌基因,造成癌蛋白过度表达,干扰正常细胞周期,抑制细胞凋亡,破坏机体免疫,使病毒长期持续感染,发生宫颈上皮细胞不典型增生,产生 CIN,继续发展则造成宫颈癌变^[26]。及时治疗 CIN 能预防宫颈癌的发生,然而,目前治疗 CIN 的主要方法依然为手术治疗,有学者开展的治疗 CIN 药物的研究发现,SAA、OSR 可抑制 H8 细胞,且二者对其具有协同增效的抑制作用^[20]。为探索 SAA、OSR 联合用药的作用机制,本研究对 SAA、OSR 及其联合用药开展了研究,结果显示,SAA、OSR 联合用药可通过调节 H8 细胞周期,将 H8 细胞阻滞在 G₂/M 期,阻止细胞

进入有丝分裂,抑制细胞增殖,且 SAA、OSR 联合用药对 H8 细胞周期的调节作用明显优于单一药物,表明 SAA、OSR 联合用药对 H8 细胞周期具有协同调节作用。

SAA、OSR 可协同促进 H8 细胞凋亡,但其共同促进细胞凋亡的原因尚不清楚。线粒体是细胞凋亡发生的主要场所,线粒体能通过释放各种刺激信号调节 Bcl-2 蛋白(抗凋亡蛋白)促使 Bax 蛋白(促凋亡蛋白)表达诱导细胞凋亡^[27]。Caspase-3 是 Caspase 蛋白家族成员之一,可激活凋亡信号的传递,是促进细胞凋亡的关键蛋白^[27-28]。活化后的 Caspase-3 (Cleaved Caspase-3)能破坏细胞正常功能,从而促进细胞凋亡^[29]。本研究结果显示,SAA、OSR 均能通过下调 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达,进而促进 H8 细胞凋亡,与单独用药比较,

SAA、OSR 联合用药对 H8 细胞 Bcl-2 蛋白表达的抑制作用更为显著。因此, SAA、OSR 联合用药可通过线粒体途径协同促进 H8 细胞凋亡。

综上所述, SAA、OSR 联合用药可通过协同调节 H8 细胞周期, 将细胞阻滞在 G₂/M 期, 抑制 H8 细胞增殖, 通过下调 Bcl-2 蛋白表达, 上调 Bax、Cleaved Caspase-3 蛋白表达促进 H8 细胞凋亡。

参考文献

[1] WILLIAM S, BACON M, BAJAJ A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404-2412.

[2] HU L, BELL D, ANTANI S, et al. An observation study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening [J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(9): 923-932.

[3] ASTHANA S, LABANI S. Adjunct screening of cervical or vaginal samples using care HPV testing with Pap and aided visual inspection for detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Cancer Epidemiol, 2015, 39(1): 104-108.

[4] LIANG C, LIU P, CUI Z, et al. Effect of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy on majorsurgical complications in women with stage I A — II B cervical cancer in China, 2004—2015[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(1): 115-123.

[5] MATSUO K, MATSUZAKI S, MANDELBAUM R, et al. Association between hospital surgical volume and perioperative outcomes of fertility-sparing trachelectomy for cervical cancer: Anational study in the United States[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 173-180.

[6] TRIMBLE C, MORROW M, KRAYNAK K, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2015, 386(10008): 2078-2088.

[7] MEI X. Simultaneous qualitative and quantitative determination of 17 bioactive components in the fibrous roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge by a combinatorial Ultra performance liquid

chromatography-Ultraviolet characteristic spectra analysis [J]. J Appl Res Med Aromatic Plants, 2021, 20: 100291.

[8] SHI M, HUANG F F, DENG C P, et al. Bioactivities, biosynthesis and biotechnological production of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(6): 953-964.

[9] WANG K, YANG Q, MA Q, et al. Protective effects of salvianolic acid A against dextran sodium sulfate-induced acute colitis in rats[J]. Nutrients, 2018, 10(6): 791.

[10] ZU G, ZHOU T, CHE N, et al. Salvianolic acid A protects against oxidative stress and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 pathways[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(6): 2320-2332.

[11] WANG S B, TIAN S, YANG F, et al. Cardio-protective effect of salvianolic acid A on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 615(1/2/3): 125-132.

[12] HU S L, WANG J, ZHANG Y J, et. al. Three salvianolic acids inhibit 2019-nCoV spike pseudovirus viropexis by binding to both its RBD and receptor ACE2 [J]. J Med Virol, 2021, 93(5): 3143-3151.

[13] ZHANG Q, WANG S, YU Y. Salvianolic acid A, as a novel ETA receptor antagonist, shows inhibitory effects on tumor in vitro[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 1244.

[14] LI S, FANG J, SI T, et al. Salvianolic acid A inhibits the growth of diffuse large B-cell lymphoma through MAPK pathways[J]. Exp Hematol, 2021, 94: 60-68.

[15] WANG H, LI Y, JIANG N, et al. Protective effect of oxysophoridine on cerebral ischemia/reperfusion injury in mice [J]. Neural Regen Res, 2013, 8(15): 1349-1359.

[16] CAO Z, CHEN L, LIU Y, et al. Oxysophoridine rescues spinal cord injury via anti-inflammatory, anti-oxidative stress and anti-apoptosis effects[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2523-2528.

[17] MENG C, LIU C, LIU Y, et al. Oxysophoridine

attenuates the injury caused by acute myocardial infarction in rats through anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways[J]. Mol Med Rep,2015,11(1):527-532.

[18] JIN S, YANG Y, MA L, et al. In vivo and in vitro induction of the apoptotic effects of oxysophoridine on colorectal cancer cells via the Bcl-2/Bax/caspase-3 signaling pathway [J]. Oncol Lett,2017,14(6):8000-8006.

[19] ZHANG Y, ZHANG Q, LI X, et al. Gemcitabine, lycorine and oxysophoridine inhibit novel coronavirus (SARS-CoV-2) in cell culture [J]. Emerg Microbes Infect,2020,9(1):1170-1173.

[20] LENG X, KAN H, WU Q, et al. Inhibitory effect of salvia miltiorrhiza extract and its active components on cervical intraepithelial neoplastic cells[J]. Molecules,2022,27(5):1582.

[21] NAQVI S, SAMIM M, ABDIN M, et al. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress[J]. Int J Nanomedicine,2010,5:983-989.

[22] CHEN H, CAO B, SUN B, et al. Highly-sensitive capture of circulating tumor cells using micro-ellipse filters[J]. Sci Rep,2017,7(1):610.

[23] VERMEULEN K, VAN BOCKSTAELE D R, (上接第 185 页)

cell differentiation in psoriasis by modulating glycolytic metabolism[J]. J Invest Dermatol,2021,141(11):2656-2667.

[18] 韩阳,张芯蕊,陈娟,等. 抑制树突细胞 MMP-13 基因对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样炎症模型的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(1):8-12.

[19] BENHADOU F, GLITZNER E, BRISEBARRE A, et al. Epidermal autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 functions mediate psoriasis-like disease [J]. Sci Adv,2020,6(2):eaax5849.

[20] MEDOVIC M, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC BERNEMAN Z N. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer[J]. Cell Prolif,2003,36(3):131-149.

[24] HARASHIMA H, DISSMEYER N, SCHNIT- TGER A. Cell cycle control across the eukary- otic kingdom[J]. Trends Cell Bio,2013,23(7):345-356.

[25] 郑杰. 肿瘤的细胞和分子生物学[M]. 北京:科学出版社,2017:90-95.

[26] RODRIGO P A, THALITA A S, ANAM D G, et al. The human papillomavirus (HPV)-relat- ed cancer biology: An overview [J]. Biomed Pharmacother,2018,106:1537-1556.

[27] HOU X, TONG Q, WANG W, et al. Dihydro- myricetin protects endothelial cells from hydro- gen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways[J]. Life Sci,2015,130(14):38-46.

[28] MANNING B D, TOKER A. Akt/PKB signa- ling: Navigating the network[J]. Cell,2017,169(3):381-405.

[29] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, BRAVOSAN P, et al. Autophagy in malignant transforma- tion and cancer progression[J]. EMBO J,2015,34(7):856-880.

(收稿日期:2022-06-20 修回日期:2022-09-25)

V, et al. Psoriasis between autoimmunity and oxidative stress: Changes induced by different therapeutic approaches[J]. Oxi Med Cell Lon- gev,2022,2022:2249834.

[21] 周扬,韩露,方如男,等. 基于生物信息学的银屑病基因集富集及免疫细胞浸润分析[J]. 海南医 学院学报,2021,27(21):1652-1658.

[22] VON STEBUT E, BOEHNCKE W, GHORES- CHI K, et al. IL-17A in psoriasis and beyond: Cardiovascular and metabolic implications[J]. Front Immunol,2019,10:3096.

(收稿日期:2022-08-06 修回日期:2022-10-08)