

· 论 著 ·

# 金丝桃苷通过调控Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路对促进皮肤成纤维细胞增殖和胶原合成的作用研究

范炜<sup>1</sup>, 李烨<sup>2</sup>

(保定市第五医院 1.院办公室; 2.烧伤整形科 河北 保定 071000)

**[摘要]**目的: 探究金丝桃苷对促进烧伤后皮肤成纤维细胞的增殖和胶原合成的作用及其潜在的调控机制。方法: 利用高温刺激皮肤成纤维细胞, 利用金丝桃苷 (0、0.5、1.0、1.5、2.0 mg/ml) 处理皮肤成纤维细胞。CCK-8检测细胞增殖能力; qRT-PCR COL1A1和COL3A1的表达; 检测Western blot分析Collagen I和Collagen III的表达; 免疫荧光检测Collagen I和 $\alpha$ -SMA的表达。结果: 结果显示金丝桃苷可以促进高温刺激的人真皮成纤维细胞活力。此外, 金丝桃苷处理可以提高皮肤成纤维细胞中的胶原合酶表达 (COL1A1和COL3A1), 以及胶原蛋白Collagen I和Collagen III的表达, 进而促进胶原合成。金丝桃苷可以抑制高温刺激的人真皮成纤维细胞中的Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路活性。Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路抑制剂ICG-001处理可以逆转高温刺激对成纤维细胞活力、胶原合成的抑制作用。结论: 金丝桃苷通过抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路促进烧伤后皮肤成纤维细胞的增殖和胶原合成。

**[关键词]** 金丝桃苷; Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路; 皮肤成纤维细胞; 增殖; 胶原合成

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2025) 01-0015-05

## Hypericin Promotes Proliferation and Collagen Synthesis of Skin Fibroblasts by Regulating the Wnt3a/ $\beta$ -catenin Pathway

FAN Wei<sup>1</sup>, LI Ye<sup>2</sup>

(1.Hospital Office, 2.Department of Burn and Plastic, Baoding Fifth Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of hypericin on proliferation and collagen synthesis of skin fibroblasts after burn and its potential regulatory mechanism. **Methods** Skin fibroblasts were stimulated by high temperature and treated with hypericin (0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mg/ml). CCK-8 was used to detect cell proliferation. The expression of COL1A1 and COL3A1 by qRT-PCR; The expressions of Collagen I and III were analyzed by Western blot. Collagen I and  $\alpha$ -SMA expressions were detected by immunofluorescence. **Results** In this study, our results show that hypericin can promote the activity of human dermal fibroblasts stimulated by high temperature. In addition, hypericin treatment could enhance the expression of collagen synthase (COL1A1 and COL3A1) and Collagen I and III in skin fibroblasts, thus promoting collagen synthesis. Hypericin inhibits the Wnt3a/ $\beta$ -catenin pathway activity in heat-stimulated human dermal fibroblasts. Treatment with Wnt3a/ $\beta$ -catenin pathway inhibitor ICG-001 reversed the inhibitory effect of high temperature stimulation on fibroblast viability and collagen synthesis. **Conclusion** In conclusion, hypericin promotes proliferation and collagen synthesis of skin fibroblasts after burn by inhibiting the Wnt3a/ $\beta$ -catenin pathway.

**Keywords:** Hypericin; Wnt3a/ $\beta$ -catenin pathway; skin fibroblasts; proliferation; collagen synthesis

烧伤已成为最常见的创伤形式之一, 会导致新陈代谢和水分流失增加, 并扰乱免疫系统<sup>[1]</sup>。研究发现许多类型的细胞参与皮肤伤口愈合的细胞主要包括各种炎性细胞 (中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞) 和组织修复细胞 (血管内皮细胞、表皮细胞和成纤维细胞)。其中, 真皮成纤维细胞在分泌各种细胞因子方面发挥着重要作用, 有助于促进增殖、迁

移和细胞外基质的产生<sup>[2-3]</sup>。研究表明, 真皮成纤维细胞在烧伤后的恢复过程中, 细胞增殖、迁移和趋化性显著增加<sup>[4]</sup>。因此, 有必要探索影响烧伤后真皮成纤维细胞行为的新的分子靶点, 这可以有效避免瘢痕的形成。

目前, 许多研究表明, 植物化学物质可以通过靶向对调节成纤维细胞至关重要的细胞途径并减少炎症因子来

基金项目: 2023年度河北省中医药管理局科研计划项目指导课题 (编号: 2023435)

通信作者: 李烨, 副主任医师; 研究方向为烧伤整形。E-mail: neytheigh67@21cn.com

第一作者: 范炜, 硕士研究生、主任医师、副书记、院长; 研究方向为烧伤整形。E-mail: neytheigh67@21cn.com

减缓甚至防止与皮肤损伤相关疾病的恶化<sup>[5-7]</sup>。金丝桃苷(Hyperin), 又名槲皮素-3-O- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷, 是多种草药中的一种黄酮醇糖苷, 如山楂、贝母和穿心莲<sup>[8]</sup>, 具有抗炎、保肝、抗氧化等作用<sup>[9-10]</sup>。据报道, 鱼腥草中富含金丝桃苷的部分通过减弱人真皮成纤维细胞中JNK/ERK/c-Jun的激活来调节MAPK信号通路, 从而抑制UVB照射的皮肤衰老<sup>[11]</sup>。因此, 金丝桃苷可以用作治疗发炎皮肤问题的药物。

Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导整合了包括TGF- $\beta$ 和FGF在内的多种信号通路的信号, 以介导包括细胞增殖和分化在内的多种细胞活动<sup>[12-13]</sup>。据报道, Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导参与调节皮肤疾病<sup>[14-15]</sup>。如Icaritin通过调节AMPK和Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导抑制皮肤纤维化<sup>[16]</sup>。因此, 本研究探讨了金丝桃苷和Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在烧伤后皮肤成纤维细胞中的关系, 并探讨了它们可能的生物学功能和分子机制。

## 1 材料和方法

1.1 实验材料及试剂: 金丝桃苷(Hyperin, 纯度>98%)购于默克生命科学(中国), 1%胎牛血清(Sigma-Aldrich, 美国), 1%青霉素/链霉素(Sigma-Aldrich美国), 磷酸盐缓冲液(PBS)购自默克生命科学(中国), Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路抑制剂(ICG-001)购自默克生命科学(中国), 兔抗Collagen I (Thermo Fisher Scientific, 美国), 兔抗Collagen III (Thermo Fisher Scientific, 美国)、兔抗Wnt3a (Thermo Fisher Scientific, 美国)、兔抗 $\beta$ -catenin (Thermo Fisher Scientific, 美国)、兔抗 $\beta$ -actin (Thermo Fisher Scientific, 美国), 山羊抗兔IgG (Thermo Fisher Scientific, 美国), Trizol试剂(Sigma-Aldrich, 美国), PrimeScript RT Reagent Kit (Takara, 日本), SYBR Green PCR Kit (Takara, 日本), alexa fluor® 488偶联抗体 (Invitrogen, 美国), DAPI (Sigma-Aldrich, 美国), Collagen I抗体 (Thermo Fisher Scientific, 美国),  $\alpha$ -SMA抗体 (Thermo Fisher Scientific, 美国), Triton X-100 (Thermo Fisher Scientific, 美国)。数字温度计 (Testo 735-1, Testo GmbH & Co, Lankirch, 德国)。

1.2 细胞培养: 从长沙艾碧维生物科技有限公司购买人皮肤成纤维细胞HSF。将细胞培养补充10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的DMEM培养基中, 在37℃和5%CO<sub>2</sub>的条件下培养, 培养3~4代后用于后续实验。

1.3 皮肤成纤维细胞处理: 对皮肤成纤维细胞进行了热疗。将培养板放置在加热水浴循环器中70 min, 以保证所需温度(42℃)的高温治疗60 min。加热水浴循环器的温度由数字温度计控制, 细胞在37℃孵育48 h恢复。

1.4 细胞活力测定: 为了评估细胞活力, 将 $5 \times 10^3$ /孔密度的HSF细胞接种于96孔板中。细胞活力测定采用10  $\mu$ l CCK-8试剂, 培养1 h, 然后在450 nm 处用微孔板读取器(SpectraMax M5e, USA)测定光密度。Hyperin (0、

0.5、1.0、1.5、2.0 mg/ml) 处理HSF细胞24、48、72 h, 对照组只加2.0 mg/ml PBS。3  $\mu$ M PBS (对照组) 或3  $\mu$ M ICG-001 处理HSF细胞, 处理时间为0、24、48、72、96 h。

1.5 Western blot检测: 蛋白质提取以及Western Blot检验的相关步骤参考前述文章的步骤进行<sup>[17]</sup>。一抗主要有兔抗Collagen I、Collagen III、Wnt3a、 $\beta$ -catenin、 $\beta$ -actin (1:1 000)。二抗山羊抗兔IgG (1:2 000)。

1.6 qRT-PCR: 通过Trizol法进行总RNA提取, PrimeScript RT Reagent Kit用于cDNA合成, 随后, 使用SYBR Green PCR Kit进行qRT-PCR分析检测基因表达,  $\beta$ -actin分别作为检测目的基因表达量的内参。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量(引物参考表1)。

表1 qRT-PCR引物序列

Gene	Primer sequence (5' → 3')
COL1A1	F: TCCACAGCCGCTCTCAGG
	R: GCCAAGACGAAGACATCC
COL3A1	F: CAGATCAGCTCATGGCACAAG
	R: CCCACTATTATTTGGCACAAC
$\beta$ -actin	F: GGACTTCGAGCAAGAGATGG
	R: AGGAAGGAAGGCTGGAAGA

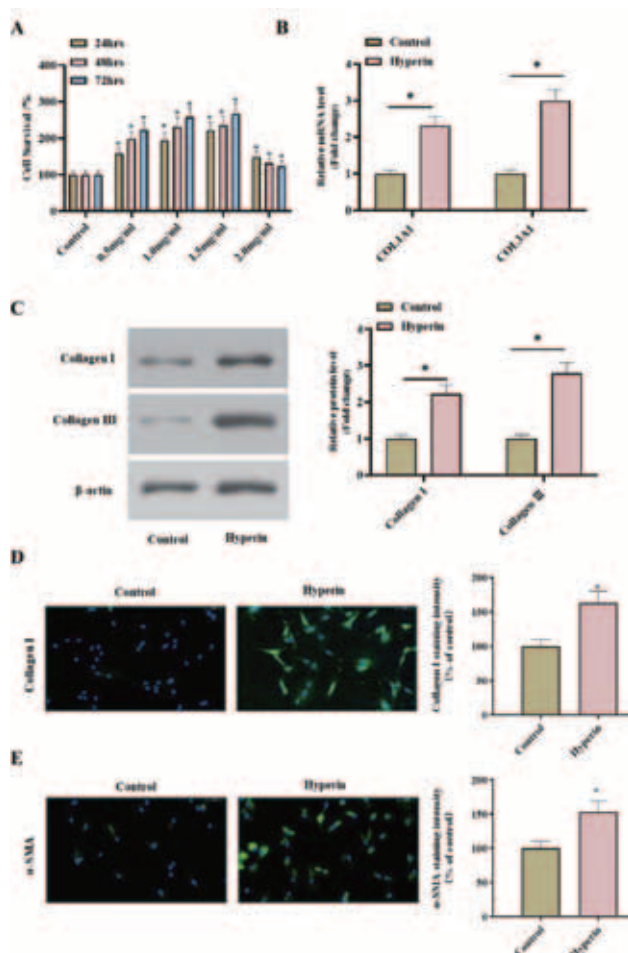
1.7 免疫荧光染色: 在PBS中预孵育细胞, 并在室温下用4%甲醛固定30 min, 用PBS中的0.1%Triton X-100使其透化, 然后用5%BSA封闭。将细胞与一抗Collagen I或 $\alpha$ -SMA在4℃下孵育过夜。用PBS洗涤后, 在1%BSA中加入alexa fluor® 488 偶联抗体, 然后在室温下避光孵育1 h。用DAPI对细胞核进行复染。

1.8 统计学分析: 所有定量实验均做三次重复, 数据以平均值±标准差表示, 并通过GraphPad Prism 6软件(GraphPad Software, 美国)软件进行统计分析。通过t检验或单因素方差分析进行组间差异比较,  $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 金丝桃苷对皮肤成纤维细胞功能和表型的影响: 与对照组相比, 金丝桃苷以剂量依赖性促进高温处理后皮肤成纤维细胞的细胞活力(见图1A)。后续使用1.5 mg/ml的金丝桃苷处理高温刺激的皮肤成纤维细胞。金丝桃苷处理的皮肤成纤维细胞中的胶原合酶表达(COL1A1和COL3A1)与对照细胞相比显著提高(见图1B)。相应的, 与对照细胞相比, 金丝桃苷处理的皮肤成纤维细胞中的Collagen I和Collagen III蛋白表达显著提高(见图1C)。此外, 免疫荧光染色显示, 与对照细胞相比, 金丝桃苷处理的皮肤成纤维细胞中Collagen I的细胞内染色显著提高(见图1D)。此外, 金丝桃苷处理的皮肤成纤维细胞中表现出肌成纤维细胞特征的能力提高, 与对照细胞相比,  $\alpha$ -SMA表达显著提

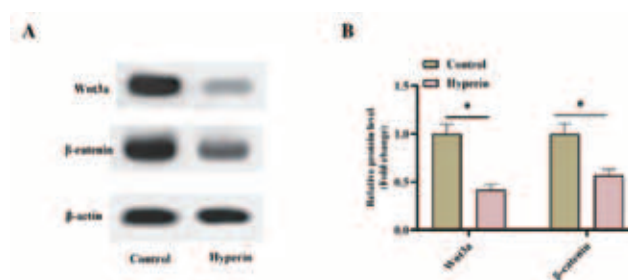
高(见图1E)。总之,这些数据表明,金丝桃苷可以提高皮肤成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维细胞分化能力。



注: A. 检测细胞活力; B. 检测COL1A1和COL3A1的表达; C. 检测Collagen I和Collagen III的表达; D~E. 检测Collagen I和α-SMA的表达; \* $P < 0.01$

图1 金丝桃苷对皮肤成纤维细胞功能和表型的影响

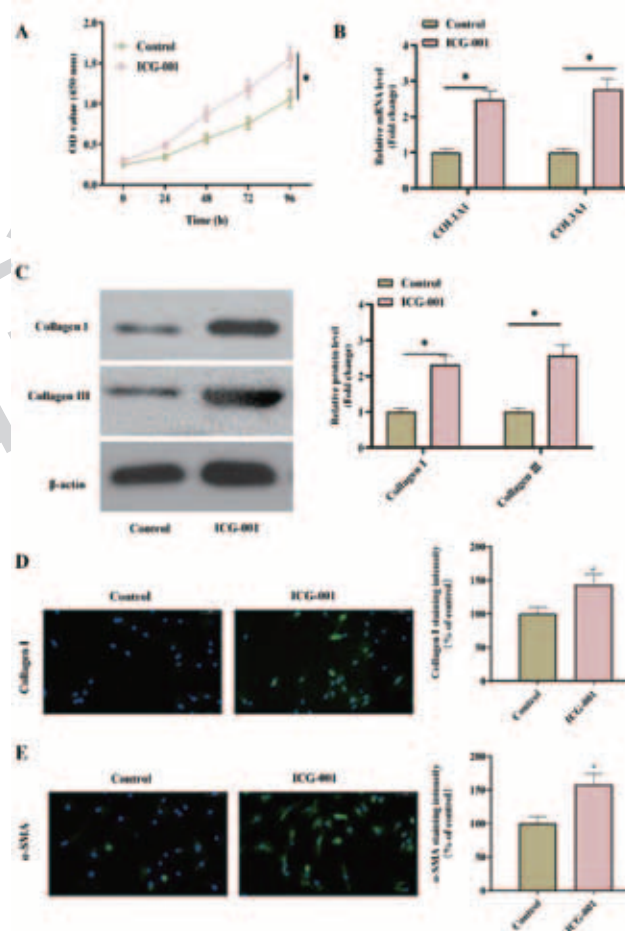
2.2 金丝桃苷抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路: 为了进一步探究金丝桃苷在皮肤成纤维细胞的功能和表型改变方面作用的分子机制。结果显示, 金丝桃苷处理可以降低皮肤成纤维细胞中Wnt3a和 $\beta$ -catenin的表达(见图2)。综上, 这些结果表明金丝桃苷抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路的活性。



注: A~B. 检测Wnt3a和 $\beta$ -catenin的表达。\* $P < 0.01$

图2 金丝桃苷抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路

2.3 抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路促进皮肤成纤维细胞的增殖和胶原合成: 为进一步探究金丝桃苷是否通过调节Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路促进皮肤成纤维细胞的增殖和胶原合成。使用Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路抑制剂(ICG-001)探究在皮肤成纤维细胞的功能和表型改变方面的作用。结果显示, 与对照组相比, ICG-001处理以剂量依赖性抑制皮肤成纤维细胞的细胞活力(见图3A)。qRT-PCR结果表明, 与对照细胞相比, ICG-001处理的皮肤成纤维细胞中的胶原合酶表达(COL1A1和COL3A1)显著提高(见图3B)。相应的, Western blot数据显示, 与对照细胞相比, ICG-001处理的皮肤成纤维细胞中的Collagen I和Collagen III蛋白表达显著提高(见图3C)。此外, 与对照细胞相比, ICG-001处理的皮肤成纤维细胞中Collagen I的细胞内染色显著提高(见图3D)。此外, ICG-001处理的皮肤成纤维细胞中表现出肌成纤维细胞特征的能力下降, 与对照组细胞相比,  $\alpha$ -SMA表达显著提高(见图3E)。总之, 这些数据表明, 金丝桃苷可能通过抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路提高皮肤成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维细胞分化能力。



注: A. 检测细胞活力; B. 检测COL1A1和COL3A1的表达; C. 检测Collagen I和Collagen III的表达; D~E. 检测Collagen I和α-SMA的表达; \* $P < 0.05$

图3 抑制Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路促进皮肤成纤维细胞的增殖和胶原合成



### 3 讨论

皮肤是人体最大的器官,其功能是保护内脏器官免受周围环境的影响,如烧伤、感染、损伤、脱水和电解质。烧伤已成为最常见的皮肤创伤形式之一,严重烧伤仍然会对患者产生严重影响,例如影响皮肤的外观和功能,从而导致患者的心理健康。烧伤后伤口愈合是一个复杂的过程,有许多潜在的因素可以延迟愈合,如瘢痕、局部挛缩和功能障碍。角质形成细胞-成纤维细胞的相互作用通过各种细胞因子和生长因子的分泌发生,这对损伤后皮肤修复至关重要<sup>[18-20]</sup>。近年来,越来越多的证据表明,miRNA的异常表达与皮肤病在内的其他人类疾病有关<sup>[21-22]</sup>。高温刺激后,MiR-200家族、MiR-199家族和MiR-19/-20家族在皮肤成纤维细胞中异常表达<sup>[23]</sup>。同样,本研究结果表明,miR-506-3p在烧伤皮肤组织和热刺激的真皮成纤维细胞中显著下调。环境刺激破坏了成纤维细胞的正常行为,如异常的代谢和增殖/更新率以及过量的细胞外基质分泌<sup>[24-25]</sup>,这可能导致愈合后瘢痕的形成。

真皮成纤维细胞是维持皮肤结构和完整性的主要间充质细胞。它们产生细胞外基质(ECM),促进伤口收缩和I型胶原蛋白的合成,从而表现出可塑性。这些特征使它们成为基于细胞的伤口愈合疗法的一个有前途的候选人。此外,成纤维细胞产生蛋白质降解酶和各种生长因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和调节皮肤伤口愈合的转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )<sup>[26-28]</sup>。这些生长因子反过来诱导角质细胞和成纤维细胞增殖,导致肉芽组织内新的毛细血管形成,并调节ECM的沉积和受损区域的重建<sup>[29-32]</sup>。局部应用生长因子可有效促进正常小鼠全层真皮伤口的愈合<sup>[33-34]</sup>。本研究的结果表明金丝桃苷以剂量依赖性提高高温处理后皮肤成纤维细胞的细胞活力。此外,金丝桃苷处理可以提高皮肤成纤维细胞中的胶原酶表达(COL1A1和COL3A1),相应的,金丝桃苷处理的皮肤成纤维细胞中的Collagen I和Collagen III蛋白表达显著提高。先前研究报道金丝桃苷具有抗炎、保肝、抗氧化等作用<sup>[35-36]</sup>。此外,金丝桃苷被报道可以用作治疗发炎皮肤问题的药物。如从Eriobotrya deflexa叶中分离的化合物金丝桃苷对紫外线B诱导的人成纤维细胞光老化的保护作用<sup>[37]</sup>。金丝桃苷可以恢复DNA损伤并防止UVB诱导的人真皮成纤维细胞衰老<sup>[38]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin通路的激活通常是纤维化疾病的一个普遍特征。来自患有纤维化疾病(如系统性硬化症、特发性肺纤维化和肝硬化)的人类组织样品显示Wnt蛋白的表达增强,Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导的分泌拮抗剂Dickkopf-1的表达降低<sup>[39]</sup>。在硬皮病患者和硬皮病动物模型中也观察到 $\beta$ -catenin在真皮成纤维细胞中的核积累,包括博来霉素诱导的皮肤纤维化和人类纤维化疾病硬皮病的小鼠模型<sup>[39-40]</sup>。一项研究报道脂肪间充质干细胞来源的外泌体通过皮肤成纤维细胞中的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进伤

口愈合<sup>[41]</sup>。本研究结果显示金丝桃苷处理可以抑制真皮成纤维细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin通路的活性。葡萄糖酸钙通过Wnt/ $\beta$ -catenin途径减轻氢氟酸对人真皮成纤维细胞的毒性作用<sup>[42]</sup>。本研究目前的结果表明Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制剂ICG-001处理可以提高高温处理后的皮肤成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维细胞分化能力。

综上,本研究发现金丝桃苷在皮肤成纤维细胞增殖和胶原合成的功能机制。此外,本研究还发现金丝桃苷对皮肤成纤维细胞增殖和胶原合成的促进作用可能是通过抑制Wnt4a/ $\beta$ -catenin通路所致,金丝桃苷可能可以作为皮肤烧伤治疗的有效药物。

### [参考文献]

- [1]Patil N K, Bohannon J K, Luan L, et al. Flt3 ligand treatment attenuates T Cell dysfunction and improves survival in a murine model of burn wound sepsis[J]. Shock, 2017,47(1):40-51.
- [2]Matsuura Y, Noda K, Suzuki S, et al. Glucocorticoids suppress fibroblast apoptosis in an in vitro thermal injury model[J]. Burns, 2019,45(1):173-179.
- [3]Chigurupati S, Mughal M R, Okun E, et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing[J]. Biomaterials, 2013,34(9):2194-2201.
- [4]Jiang B, Li Y, Liang P, et al. Nucleolin enhances the proliferation and migration of heat-denatured human dermal fibroblasts[J]. Wound Repair Regen, 2015,23(6):807-818.
- [5]Moon J, Lee S Y, Choi J W, et al. Metformin ameliorates scleroderma via inhibiting Th17 cells and reducing mTOR-STAT3 signaling in skin fibroblasts[J]. J Transl Med, 2021,19(1):192.
- [6]Si L, Zhang M, Guan E, et al. Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of keloid fibroblasts by targeting HIF-1 $\alpha$ [J]. J Plast Surg Hand Surg, 2020,54(5):290-296.
- [7]Yan Y, Furumura M, Gouya T, et al. Shikonin promotes skin cell proliferation and inhibits nuclear factor- $\kappa$ B translocation via proteasome inhibition in vitro[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(16):2228-2233.
- [8]Yang J, Qian D, Guo J, et al. Identification of the major metabolites of hyperoside produced by the human intestinal bacteria using the ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. J Ethnopharmacol, 2013,147(1):174-179.
- [9]Liu J, Zhang Y, Sheng H, et al. Hyperoside suppresses renal inflammation by regulating macrophage polarization in mice with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Immunol, 2021,12:733808.
- [10]Wang S, Sheng F, Zou L, et al. Hyperoside attenuates non-alcoholic fatty liver disease in rats via cholesterol metabolism and bile acid metabolism[J]. J Adv Res, 2021,34:109-122.
- [11]Mapoung S, Umsumarng S, Semmarath W, et al. Photoprotective effects of a hyperoside-enriched fraction prepared from houttuynia cordata thunb. on ultraviolet b-induced skin aging in human fibroblasts through the MAPK signaling pathway[J]. Plants (Basel),

- 2021,10(12):2628.
- [12] Xu S, Gotlieb A I. Wnt3a/beta-catenin increases proliferation in heart valve interstitial cells[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013,22(2):156-166.
- [13] Yang W, Zhao Q, Yao M, et al. The transformation of atrial fibroblasts into myofibroblasts is promoted by trimethylamine N-oxide via the Wnt3a/beta-catenin signaling pathway[J]. *J Thorac Dis*, 2022,14(5):1526-36.
- [14] Liu J Q, Pan Q, Wang Y C, et al. [Effects of Wnt/beta-catenin signaling on the phenotype change of human dermal fibroblasts and its mechanism][J]. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*, 2012,28(4):282-287.
- [15] Liu J, Liu T. [Role of Wnt 2, Wnt 3a and beta-catenin in skin lesions of patients with scleroderma][J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2012,32(12):1781-1786.
- [16] Li M, Liu Q, He S, et al. Icaritin inhibits skin fibrosis through regulating AMPK and Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2021,79(2):231-238.
- [17] Yang M, Yang Z, Pan X, et al. miR-506-3p regulates TGF- 1 and affects dermal fibroblast proliferation, migration and collagen formation after thermal injury[J]. *Tissue Cell*, 2021,72:101548.
- [18] Lateef Z, Stuart G, Jones N, et al. The cutaneous inflammatory response to thermal burn injury in a murine model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019;20(3):538.
- [19] Seo G Y, Lim Y, Koh D, et al. TMF and glycitin act synergistically on keratinocytes and fibroblasts to promote wound healing and anti-scarring activity[J]. *Exp Mol Med*, 2017,49(3):e302.
- [20] Ter Horst B, Chouhan G, Moiemien NS, et al. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018,123:18-32.
- [21] Li D, Landen N X. MicroRNAs in skin wound healing[J]. *Eur J Dermatol*, 2017,27(S1):12-14.
- [22] Kan C W, Howell V M, Hahn M A, et al. Genomic alterations as mediators of miRNA dysregulation in ovarian cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015,54(1):1-19.
- [23] Wilmlink G J, Roth C L, Ibey B L, et al. Identification of microRNAs associated with hyperthermia-induced cellular stress response[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010,15(6):1027-38.
- [24] Li D, Li X I, Wang A, et al. MicroRNA-31 promotes skin wound healing by enhancing keratinocyte proliferation and migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2015,135(6):1676-1685.
- [25] Liu F W, Liu F C, Wang Y R, et al. Aloin protects skin fibroblasts from heat stress-induced oxidative stress damage by regulating the oxidative defense system[J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e0143528.
- [26] Kendall R T, Feghali-Bostwick C A. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators[J]. *Front Pharmacol*, 2014,5:123.
- [27] Kern A, Liu K, Mansbridge J. Modification of fibroblast gamma-interferon responses by extracellular matrix[J]. *J Invest Dermatol*, 2001,117(1):112-118.
- [28] Thangapazham RL, Darling T N, Meyerle J. Alteration of skin properties with autologous dermal fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2014,15(5):8407-8427.
- [29] Plichta J K, Radek K A. Sugar-coating wound repair: a review of FGF-10 and dermatan sulfate in wound healing and their potential application in burn wounds[J]. *J Burn Care Res*, 2012,33(3):299-310.
- [30] Wang L, Wu X, Shi T, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced corneal epithelial wound healing through nuclear factor kappaB subtype-regulated CCCTC binding factor (CTCF) activation[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(34):24363-24371.
- [31] Rolfe K J, Richardson J, Vigor C, et al. A role for TGF-beta1-induced cellular responses during wound healing of the non-scarring early human fetus[J]? *J Invest Dermatol*, 2007,127(11):2656-2667.
- [32] Steed D L. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006,117(7 Suppl):143S-151S.
- [33] Kim Y S, Lew D H, Tark K C, et al. Effect of recombinant human epidermal growth factor against cutaneous scar formation in murine full-thickness wound healing[J]. *J Korean Med Sci*, 2010,25(4):589-596.
- [34] Wang X J, Han G, Owens P, et al. Role of TGF beta-mediated inflammation in cutaneous wound healing[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2006,11(1):112-117.
- [35] Chunzhi G, Zunfeng L, Chengwei Q, et al. Hyperin protects against LPS-induced acute kidney injury by inhibiting TLR4 and NLRP3 signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016,7(50):82602-82608.
- [36] Chao C S, Tsai C S, Chang Y P, et al. Hyperin inhibits nuclear factor kappa B and activates nuclear factor E2-related factor-2 signaling pathways in cisplatin-induced acute kidney injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016,40:517-523.
- [37] Huang C Y, Lin Y T, Kuo H C, et al. Compounds isolated from *Eriobotrya deflexa* leaves protect against ultraviolet radiation B-induced photoaging in human fibroblasts[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017,175:244-253.
- [38] Kurt-Celep I, Celep E, Akyuz S, et al. *Hypericum olympicum* L. recovers DNA damage and prevents MMP-9 activation induced by UVB in human dermal fibroblasts[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,246:112202.
- [39] Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-beta-mediated fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2012,3:735.
- [40] Beyer C, Schramm A, Akhmetshina A, et al. beta-catenin is a central mediator of pro-fibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012,71(5):761-767.
- [41] Li C, An Y, Sun Y, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote wound healing through the WNT/beta-catenin signaling pathway in dermal fibroblasts[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022,18(6):2059-2073.
- [42] Peng J, Liu R, Peng L, et al. Calcium gluconate alleviates the toxic effect of hydrofluoric acid on human dermal fibroblasts through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018,16(3):2921-2928.

[收稿日期] 2023-06-13

本文引用格式: 范炜, 李烨. 金丝桃苷通过调控Wnt3a/ $\beta$ -catenin通路对促进皮肤成纤维细胞增殖和胶原合成的作用研究[J]. 中国美容医学, 2025, 34(1): 15-19.