

胞内,诱导细胞凋亡^[12]。由此我们推测,褪黑激素促进 p53 和 Fas 高表达,而 p53 高表达又间接抑制 cyclin E 转录,最终导致细胞周期阻滞、细胞增殖抑制和细胞凋亡增加,这与以往报道的褪黑激素对人肝癌和乳腺癌细胞等的作用机制^[13-14]一致。

本研究中需要特别说明的是:无水乙醇广泛用于一些药品(包括细胞培养液中的部分抗生素等)的配制,终体积分数低于 0.01% 的无水乙醇对细胞(包括 Fb)是安全的。本实验在配制褪黑激素母液时使用无水乙醇作为溶剂,随后稀释配成不同浓度工作液后,虽然其内无水乙醇的终体积分数不一致,但均低于 0.01%,故不会对实验结果产生影响。关于对照组培养液中无水乙醇的最终体积分数,笔者配制时选择与高浓度组一致。

综上所述,褪黑激素能抑制增生性瘢痕 Fb 增殖和诱导细胞凋亡,其作用与调节细胞周期因子和促进凋亡基因高表达有关。由此提示皮肤褪黑激素的产生参与增生性瘢痕形成的调控,同时,褪黑激素是一种潜在的抗增生性瘢痕药物。

参考文献

[1] Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, et al. Melatonin as a major skin protectant; from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol*, 2008, 17(9):713-730.
 [2] Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, et al. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integr*

Cancer Ther, 2008, 7(3):189-203.
 [3] 谢有富,张俊成,黎庆梅,等.增生性瘢痕中褪黑素的变化. *中华整形外科杂志*, 2009, 25(5):395-396.
 [4] 鄂征.组织培养技术及其在医学研究中的应用.北京:中国协和医科大学出版社, 2004:161-166.
 [5] 沈雁,刘锡麟,唐毅,等.检验人成纤维细胞增殖的 XTT 比色法. *生物化学与生物物理进展*, 2002, 29(4):659-662.
 [6] Izykowska I, Cegielski M, Gebarowska E, et al. Effect of melatonin on human keratinocytes and fibroblasts subjected to UVA and UVB radiation in vitro. *In Vivo*, 2009, 23(5):739-745.
 [7] Boonstra J. Progression through the G1-phase of the on-going cell cycle. *J Cell Biochem*, 2003, 90(2):244-252.
 [8] Aleem E, Kiyokawa H, Kaldis P. Cdc2-cyclin E complexes regulate the G1/S phase transition. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(8):831-836.
 [9] 吴包金,吴建明,林子豪,等.增生性瘢痕退行性变过程中的细胞凋亡和相关基因表达. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(6):469-470.
 [10] Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, et al. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis. *FASEB J*, 2007, 21(12):3250-3261.
 [11] Tanaka A, Hatoko M, Tada H, et al. Expression of p53 family in scars. *J Dermatol Sci*, 2004, 34(1):17-24.
 [12] Lu F, Gao J, Ogawa R, et al. Fas-mediated apoptotic signal transduction in keloid and hypertrophic scar. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(6):1714-1721.
 [13] Martin-Renedo J, Mauriz JL, Jorquera F, et al. Melatonin induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocarcinoma HepG2 cell line. *J Pineal Res*, 2008, 45(4):532-540.
 [14] Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, et al. Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 61(3):229-239.

(收稿日期:2011-05-20)
(本文编辑:罗勤)

中华医学会 · 瘢痕防治进展链接 ·

真皮浅层与深层成纤维细胞重塑胶原-葡萄糖胺聚糖基质的差异性:增生性瘢痕的潜在治疗靶点

皮肤替代物是治疗烧伤或其他外伤所致广泛皮肤缺损的优良选择,其中,接种了自体 Fb 与 KC 的胶原-葡萄糖胺聚糖(C-GAG)基质皮肤替代物,最适于创面修复。创面愈合不佳的后果之一是真皮 Fb 异常增殖所致的增生性瘢痕,发生率较高。为了明确真皮浅层及深层 Fb 在增生性瘢痕中的作用,了解它们重塑 C-GAG 基质的差异性,作者分离了取自腹部整形手术患者下腹部真皮浅层和深层组织的 Fb,在 C-GAG 基质上培养 4 周后观察分析。结果显示,与浅层 Fb 相比,真皮深层 Fb 收缩及硬化 C-GAG 基质的程度更明显,其极限抗拉强度下降;真皮深层 Fb 中骨桥蛋白、血管紧张素 II 以及过氧化物酶体增殖物激活受体 α(PPAR-α)的表达明显增高,而 TNF-α、PPAR-β/δ、PPAR-γ、蛋白多糖和纤维调节素的表达显著下调,这些分子靶点可能为治疗增生性瘢痕提供新的思路。

李娜,编译自《Biomaterials》,2011,32(30):7581-7591;胡大海,审校

Pax7 表达细胞通过 β 连环蛋白通路促进创面修复并调节瘢痕大小

创面愈合过程中,成纤维细胞样细胞参与皮肤缺损区的真皮组织结构重建,其中一个亚群的 β 连环蛋白/T 淋巴细胞因子(TCF)信号的转录在创面修复增生期较为活跃。β 连环蛋白的活化强度调控真皮 Fb 数量,最终决定瘢痕形成的大小。该研究通过细胞谱系分析,揭示创面修复过程中 β 连环蛋白活化细胞的来源。通过基因报告小鼠观察到,早期创面中 TCF 信号依赖的转录活化细胞表达参与骨骼肌形成的基因。通过稳定标记小鼠体内 Pax7(肌前体细胞)或 Mck(分化后的肌细胞)表达细胞观察到,创面愈合过程中 1/4 的真皮细胞为 Pax7 阳性的子代细胞,无 Mck 阳性的子代细胞。删除 Pax7 阳性子代细胞中的 β 连环蛋白等位基因可显著缩小瘢痕,与此同时参与创面修复的 Pax7 阳性子代细胞明显减少。在创面愈合过程中,β 连环蛋白的激活导致肌星状细胞呈现纤维化表型,成为创面修复中真皮细胞的来源之一。

王耘川,编译自《Stem Cells》,2011,29(9):1371-1379;胡大海,审校