

本文引用格式:陈雷刚,任慧敏,吴远慧,等.竹红素A联合LED红光照射通过YAP途径抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖[J].安徽医学,2024,45(2):142-146.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.002

· 基础医学 ·

竹红素A联合LED红光照射通过YAP途径抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖

陈雷刚 任慧敏 吴远慧 安国芝 景晓蕾 赵同心

[摘要] 目的 探究hypocrellin A(HA)联合LED红光照射通过Yes相关蛋白(YAP)途径抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞(KFs)增殖的作用及机制。方法 原代培养KFs并进行传代,第3代KFs分为对照组、H组(1.0 $\mu\text{mol/L}$ HA处理)、L组(3 J/cm²红光照射)、H+L组、阴性对照(NC)质粒组、NC质粒+H+L组、YAP质粒+H+L组。检测细胞增殖的OD₄₅₀水平及BrdU阳性率,氧化应激指标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,YAP、 β -连环蛋白(β -catenin)的表达水平。结果 H组、L组、H+L组KFs的OD₄₅₀、BrdU阳性率、SOD及GSH-Px的含量、YAP及 β -catenin的表达水平均低于对照组,MDA的含量高于对照组($P<0.05$),且H+L组上述指标的变化较H组、L组更明显($P<0.05$);YAP质粒+H+L组KFs的OD₄₅₀、BrdU阳性率、SOD及GSH-Px的含量、YAP及 β -catenin的表达水平均高于NC质粒+H+L组,MDA的含量低于质粒+H+L组($P<0.05$)。结论 HA联合LED红光照射通过抑制YAP/ β -catenin途径抑制KFs增殖、激活KFs氧化应激。

[关键词] 瘢痕疙瘩;成纤维细胞;竹红素A;增殖;氧化应激;Yes相关蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.002

Hypocrellin A combined with LED red light irradiation inhibits the proliferation of keloid fibroblasts through the YAP pathway

CHEN Leigang¹, REN Huimin², WU Yuanhui¹, AN Guozhi¹, JING Xiaolei³, ZHAO Tongxin³

1. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

3. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075051, China

Funding project: Scientific Research Project of Hebei Province Administration of Traditional Chinese Medicine (No. 2023105)

Corresponding author: AN Guozhi, ZJKanguozhi@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Hypocrellin A (HA) combined with LED red light irradiation on inhibiting the proliferation of keloid fibroblasts (KFs) through the Yes associated protein (YAP) pathway and explore the underlying mechanism. **Method** KFs were primarily cultured and passaged. The 3rd generation KFs were divided into the control group and H group (1.0 $\mu\text{Mol/L}$ HA treatment), L group (3J/cm² red light irradiation), H+L group, negative control (NC) plasmid group, NC plasmid+H+L group, YAP plasmid+H+L group. Cell proliferation OD₄₅₀ level and BrdU positive rate, content of oxidative stress indicators malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH Px), expression of YAP and β -catenin were detected. **Results** OD₄₅₀, BrdU positive rate, SOD and GSH-Px content, YAP and β -catenin expression levels of H group, L group, H+L group were lower than those of the control group, and the content of MDA was higher than that of the control group ($P<0.05$). The changes of the above indicators in the H+L group were more significant than those in the H and L groups ($P<0.05$). OD₄₅₀, BrdU positive rate, SOD and GSH-Px content, YAP and β -catenin expression levels of YAP plasmid+H+L group were higher than those of the NC plasmid+H+L group, and the content of MDA was lower than that of the NC plasmid+H+L group ($P<0.05$). **Conclusion** HA combined with LED red light irradiation inhibits the proliferation of and activates oxidative stress of KFs via inhibiting YAP/ β -catenin pathway.

[Key words] Keloid; Fibroblasts; Hypocrellin A; Proliferation; Oxidative stress; Yes associated proteins

瘢痕疙瘩是皮肤伤口愈合过程中大量结缔组织基质过度沉积引起的皮肤疾病,其主要病理特征是局部

组织中成纤维细胞过度增殖。瘢痕疙瘩有手术、局部药物注射、冷冻治疗和放射治疗等治疗方法,但临床疗

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(编号:2023105)

作者单位:075000 河北张家口 河北北方学院附属第一医院皮肤科(陈雷刚,吴远慧,安国芝),急诊科(任慧敏)

075000 河北张家口 河北北方学院研究生院(景晓蕾,赵同心)

通信作者:安国芝,ZJKanguozhi@163.com

效并不令人满意,治疗后的复发率较高。近些年,可见光联合光敏剂的光动力疗法在增生性瘢痕、瘢痕疙瘩中的治疗作用受到广泛关注^[1-2]。竹红素 A(hypocrellin A, HA)是一种从中草药竹红素中提取得到的光敏剂,在多种恶性肿瘤中发挥抑制癌细胞增殖的抗癌作用^[3-4]。红光是波长 600~700 nm 的可见光,通过光化学作用在瘢痕、皮炎、皮肤肿瘤等皮肤疾病中发挥治疗价值^[4-5]。有研究报道 HA 能够增强红光在皮肤肿瘤^[4]、瘢痕疙瘩^[5]中的治疗作用。Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)是 Hippo 信号通路的下游信号分子。研究报道, YAP 在瘢痕疙瘩形成过程中促进成纤维细胞增殖^[6-7], HA 的抗癌作用与抑制 YAP 通路相关^[8]。本研究通过细胞实验对 HA 联合 LED 红光照射通过 YAP 途径抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞(keloid fibroblasts, KFs)增殖的生物学作用及机制展开探索,旨在深入认识 HA 联合红光在瘢痕疙瘩中的治疗价值及机制。

1 材料与方法

1.1 组织标本 选择 6 例因瘢痕疙瘩在河北北方学院附属第一医院接受手术切除的患者,收集瘢痕疙瘩组织。其中男性 1 例、女性 5 例,年龄 24~36 岁、平均(28.82±5.23)岁。本研究获得河北北方学院附属第一医院医学伦理委员会批准(批准号:W2023034),患者签署知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器 HA 购自南通飞宇生物科技有限公司,阴性对照(negative control, NC)质粒、YAP 质粒购自武汉金开瑞生物科技有限公司, CCK8 细胞增殖检测试剂盒和 BrdU 细胞增殖检测试剂盒分别购自上海翌圣生物科技公司,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的检测试剂盒购自南京建成研究所, YAP、 β -catenin 的一抗购自美国 Abcam 公司。细胞培养箱购自美国 Thermo 公司, LED 红光光源购自中国科学院电子所北京科电微波电子公司,凝胶成像系统购自上海勤翔仪器公司。

1.3 方法

1.3.1 KFs 的原代培养 用磷酸盐缓冲液冲洗瘢痕疙瘩组织,去除表皮、保留真皮,在 0.25% 胰蛋白酶中 4℃消化 10 h,磷酸盐缓冲液漂洗组织、剪为 1 mm³的组织块并移入 50 mL 离心管,加入 30 倍量 0.2% IV 型胶原酶并在 37℃消化,直至组织成为絮状,消化悬液在 200 目筛网过滤,滤液 1 000 r/min 离心 10 min 后保留沉淀,用含有 10% 胎牛血清的培养基重悬并调节细胞

密度至每毫升 2×10⁶ 个。将细胞接种在培养瓶中,每 2 天换液,待细胞密度达 80% 时进行消化传代,收集第 3 代 KFs 进行分组处理。

1.3.2 KFs 的分组及处理 第 3 代 KFs 接种在培养板中,按照下列方法进行分组处理:①对照组:在不含药物的培养基中培养,不进行 LED 红光照射;②H 组:在含有 1.0 μ mol/L Hypocrellin A 的培养基中培养,持续 4 h;③L 组:LED 红光照射,辐射剂量 3 J/cm²、辐射密度 5.68 mW/cm²、距离 20 mm、时间 9 min;④H+L 组:先给予 Hypocrellin A 处理、条件同 H 组,而后给予 LED 红光照射、条件同 L 组;⑤NC 质粒组:转染 NC 质粒、质粒终浓度为 2.5 μ g/mL;⑥NC 质粒+H+L 组:转染 NC 质粒、质粒终浓度为 2.5 μ g/mL,同时先给予 Hypocrellin A 处理、而后给予 LED 红光照射;⑦YAP 质粒+H+L 组:转染 YAP 质粒、质粒终浓度为 2.5 μ g/mL,同时先给予 Hypocrellin A 处理、而后给予 LED 红光照射。

1.3.3 细胞增殖的检测 KFs 接种在 96 孔培养板中,培养 20 h 后分组处理,而后在每个培养孔内加入 10 μ L CCK8 检测液,继续培养 2 h 后在酶标仪中检测 450 nm 波长的吸光度(OD)。

1.3.4 氧化应激指标的检测 KFs 接种在 12 孔培养板中,培养 20 h 后分组处理,而后检测细胞中 MDA、SOD、GSH-Px 的含量,检测操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3.5 蛋白表达水平的检测 KFs 接种在 12 孔培养板中,培养 20 h 后分组处理,而后提取蛋白并进行蛋白定量,根据定量结果将 30 μ g 蛋白加入聚丙烯酰胺凝胶进行检测,电泳后电转硝酸纤维素膜,5% 脱脂牛奶封闭 1 h, 4℃孵育 YAP 一抗(稀释比例 1:1 000)、 β -catenin 一抗(稀释比例 1:500)或 β -actin 一抗(稀释比例 1:5 000)过夜。次日室温孵育二抗(稀释比例 1:1 000)1 h。最后在凝胶成像系统对硝酸纤维素膜中的 YAP、 β -catenin 及 β -actin 进行显影,以 β -actin 的条带灰度值为内参、计算 YAP、 β -catenin 的蛋白表达水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计学处理,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析及 LSD-*t* 两两比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HA 联合 LED 红光照射对 KFs 增殖的影响 H 组和 L 组 KFs 的 OD₄₅₀ 水平低于对照组(*t*=7.032、5.711, *P*<0.001)、BrdU 阳性率低于对照组(*t*=6.579、6.041, *P*<0.001);H+L 组 KFs 的 OD₄₅₀ 水平及 BrdU

阳性率低于 H 组和 L 组($t=11.473$ 、 10.280 , $P<0.001$)。见表 1。

表 1 4 组 KFs 增殖水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BrdU 阳性率(%)	OD450 水平
对照组	6	77.84±6.23	1.03±0.11
H 组	6	54.95±4.66 ^①	0.65±0.05 ^①
L 组	6	56.51±4.85 ^①	0.71±0.06 ^①
H+L 组	6	29.49±3.32 ^{①②③}	0.34±0.04 ^{①②③}
<i>F</i> 值		98.816	96.919
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^① $P<0.05$;与 H 组比较,^② $P<0.05$;与 L 组比较,^③ $P<0.05$ 。

2.2 Hypocrellin A 联合 LED 红光照射对 KFs 氧化应激的影响 H 组和 L 组 KFs 中 MDA 的水平高于对照组, SOD、GSH-Px 的水平低于对照组($P<0.05$); H+L 组 KFs 中 MDA 的水平高于 H 组和 L 组, SOD、GSH-Px 的水平低于 H 组和 L 组($P<0.05$)。见表 2。

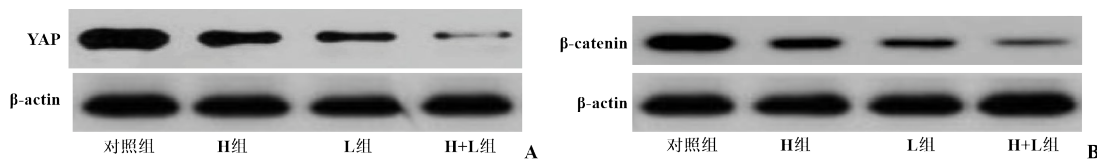
2.3 Hypocrellin A 联合 LED 红光照射对 KFs 中 YAP 途

表 2 4 组 KFs 氧化应激水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDA (nmol/mg)	SOD(U/mg)	GSH-Px (U/mg)
对照组	6	0.73±0.08	0.38±0.03	0.89±0.07
H 组	6	1.15±0.11 ^①	0.25±0.02 ^①	0.64±0.05 ^①
L 组	6	1.22±0.10 ^①	0.28±0.02 ^①	0.61±0.06 ^①
H+L 组	6	1.59±0.12 ^{①②③}	0.16±0.01 ^{①②③}	0.39±0.04 ^{①②③}
<i>F</i> 值		69.534	109.667	79.794
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:MDA 为丙二醛;SOD 为超氧化物歧化酶;GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶;与对照组比较,^① $P<0.05$;与 H 组比较,^② $P<0.05$;与 L 组比较,^③ $P<0.05$ 。

径的影响 H 组和 L 组 KFs 中 YAP 的表达水平低于对照组($t=8.705$ 、 10.446 , $P<0.001$)、 β -catenin 的表达水平低于对照组($t=10.608$ 、 11.776 , $P<0.001$); H+L 组 KFs 中 YAP 的表达水平低于 H 组和 L 组($t=16.432$ 、 12.598 , $P<0.001$)、 β -catenin 的表达水平低于 H 组和 L 组($t=13.587$ 、 7.668 , $P<0.05$)。见图 1、表 3。



注:A 为 YAP 的表达;B 为 β -catenin 的表达。

图 1 4 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 的表达

表 3 4 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	YAP	β -catenin
对照组	6	0.87±0.09	0.83±0.08
H 组	6	0.52±0.04 ^①	0.46±0.03 ^①
L 组	6	0.45±0.04 ^①	0.40±0.04 ^①
H+L 组	6	0.22±0.02 ^{①②③}	0.26±0.02 ^{①②③}
<i>F</i> 值		148.581	152.667
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:YAP 为 Yes 相关蛋白; β -catenin 为 β -连环蛋白;与对照组比较,^① $P<0.05$;与 H 组比较,^② $P<0.05$;与 L 组比较,^③ $P<0.05$ 。

2.4 转染质粒对 Hypocrellin A 联合 LED 红光照射抑制 KFs 中 YAP 途径的影响 NC 质粒+H+L 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 的表达水平低于 NC 质粒($t=13.919$ 、

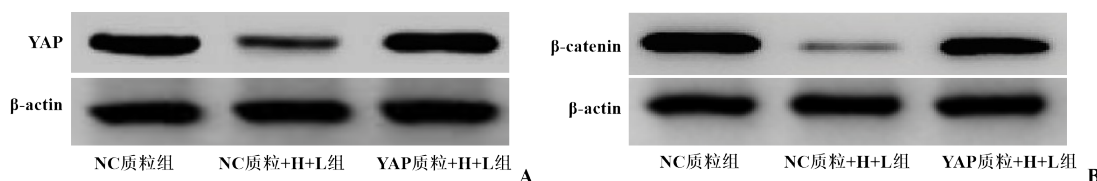
17.557, $P<0.001$); YAP 质粒+H+L 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 的表达水平高于 NC 质粒+H+L 组($t=12.736$ 、 13.942 , $P<0.001$)。见图 2、表 4。

2.5 上调 YAP 对 Hypocrellin A 联合 LED 红光照射抑

表 4 3 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	YAP	β -catenin
NC 质粒组	6	0.93±0.10	0.97±0.09
NC 质粒+H+L 组	6	0.35±0.04 ^①	0.29±0.03 ^①
YAP 质粒+H+L 组	6	0.91±0.10 ^②	0.83±0.09 ^②
<i>F</i> 值		90.333	135.719
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:YAP 为 Yes 相关蛋白; β -catenin 为 β -连环蛋白;与 NC 质粒组比较,^① $P<0.05$;与 NC 质粒+H+L 组比较,^② $P<0.05$ 。



注:A 为 YAP 表达水平的比较;B 为 β -catenin 表达水平的比较。

图 2 3 组 KFs 中 YAP、 β -catenin 表达水平的比较

制 KFs 增殖的影响 NC 质粒+H+L 组 KFs 的 OD450 水平及 BrdU 阳性率低于 NC 质粒组 ($t=15.682$ 、 14.057 , $P<0.001$); YAP 质粒+H+L 组 KFs 的 OD450 水平及 BrdU 阳性率高于 NC 质粒+H+L 组 ($t=13.430$ 、 10.991 , $P<0.001$)。见表 5。

表 5 3 组 KFs 增殖水平的比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	OD450 水平	BrdU 阳性率 (%)
NC 质粒组	6	1.06±0.10	74.59±6.69
NC 质粒+H+L 组	6	0.37±0.04 ^①	28.59±4.41 ^①
YAP 质粒+H+L 组	6	0.91±0.09 ^②	63.93±6.53 ^②
F 值		120.335	97.671
P 值		<0.001	<0.001

注:与 NC 质粒组比较, ^① $P<0.05$;与 NC 质粒+H+L 组比较, ^② $P<0.05$ 。

2.6 上调 YAP 对 Hypocrellin A 联合 LED 红光照射抑制 KFs 氧化应激的影响 NC 质粒+H+L 组 KFs 中 MDA 的水平高于 NC 质粒组, SOD、GSH-Px 的水平低于 NC 质粒组 ($P<0.05$); YAP 质粒+H+L 组 KFs 中 MDA 的水平低于 NC 质粒+H+L 组, SOD、GSH-Px 的水平高于 NC 质粒+H+L 组 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 3 组 KFs 氧化应激水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDA	SOD	GSH-Px
NC 质粒组	6	0.81±0.09	0.45±0.04	0.81±0.08
NC 质粒+H+L 组	6	1.67±0.14 ^①	0.19±0.02 ^①	0.44±0.05 ^①
YAP 质粒+H+L 组	6	1.03±0.11 ^②	0.34±0.03 ^②	0.68±0.06 ^②
F 值		90.271	105.724	50.736
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:MDA 为丙二醛;SOD 为超氧化物歧化酶;GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶;与 NC 质粒组比较, ^① $P<0.05$;与 NC 质粒+H+L 组比较, ^② $P<0.05$ 。

3 讨论

红光联合光敏剂的光动力疗法是治疗瘢痕疙瘩、痤疮、部分皮肤肿瘤、尖锐湿疣等皮肤疾病的常用方法^[9-11]。HA 是从真菌竹红菌中提取得到的光敏剂。有研究报道,HA 联合红光对肿瘤细胞的杀伤作用较单用 HA 或红光增强^[4]。KFs 过度增殖是瘢痕疙瘩形成过程中的关键病理环节^[12-13]。相关的临床和基础研究证实,光动力疗法联合氨基酮戊酸对 KFs 的增殖及胶原的合成具有抑制作用^[14-15]。但目前瘢痕疙瘩的临床治疗效果并不令人满意,治疗后的复发率较高。本研究联合使用光敏剂 HA 与红光进行 KFs 处理,旨在初步揭示 HA 联合红光在瘢痕疙瘩中的治疗价值,通过 CCK8 法和 Brd 法检测增殖可知:HA 和红光单独或联合处理均抑制 KFs 的增殖,HA 对 KFs 增殖的作用与

其抑制肿瘤细胞增殖的效应一致,红光对 KFs 增殖的抑制作用与其他学者报道光动力疗法抑制 KFs 增殖的结果吻合^[14-15]。本研究中,HA 联合红光对 KFs 增殖的抑制作用强于单独处理,表明 HA 和红光联用起到互相增强生物学效应的作用。

红光杀伤细胞的光化学作用与增加自由基生成、刺激氧化应激反应相关^[16]。HA 作为光敏剂,吸收有效光后能够促进自由基生成并放大氧化应激反应、起到细胞杀伤作用^[4]。细胞在自由基作用下发生氧化应激损伤后,脂质过氧化产物 MDA 生成增多,同时不断消耗抗氧化物 SOD 和 GSH-Px、表现为抗氧化物含量降低。本研究中,HA 和红光单独处理 KFs 后细胞中 MDA 含量增加, SOD 和 GSH-Px 含量降低,表明 HA 和红光均具有激活 KFs 氧化应激反应的作用,进而提示两种治疗方式可能通过激活氧化应激的方式抑制 KFs 增殖。本研究中,HA 联合红光对 KFs 氧化应激的激活作用强于单独处理,这一结果与联合处理抑制细胞增殖作用更强的结果吻合。

细胞增殖及氧化应激受到复杂信号通路的调控,其中 Hippo 通路在进化上高度保守且作用广泛。YAP 是 Hippo 通路下游信号转导途径,目前的多数研究均证实 YAP 具有促增殖、抗凋亡、抗氧化的作用^[17-18]。在成纤维细胞氧化应激损伤模型中,过表达 YAP 减轻细胞损伤及氧化应激反应^[19];在恶性肿瘤细胞中,YAP 通过增加 β -catenin 表达的方式促进细胞增殖^[20]。本研究中,HA 和红光单独及联合处理 KFs 后细胞中 YAP 和 β -catenin 的表达均降低,并且联合处理后 YAP 和 β -catenin 表达降低的效应更显著,提示两种治疗方式均抑制 YAP/ β -catenin 途径且联合处理的抑制效应更强。为进一步阐明 YAP 途径在 HA 联合红光抑制 KFs 增殖中的作用,本研究设计了转染质粒的逆转实验,HA 联合红光处理的同时转染 YAP 表达质粒增加 YAP 的表达后,细胞增殖减弱、氧化应激增强的作用被逆转,表明 HA 联合红光通过抑制 YAP 途径抑制 KFs 增殖、刺激 KFs 氧化应激。

综上所述,HA 和 LED 红光照射均显著抑制 KFs 增殖、激活 KFs 氧化应激,两者联合抑制增殖、激活氧化应激的作用强于单一处理,抑制 YAP/ β -catenin 途径是 HA 联合 LED 红光照射抑制 KFs 增殖、激活 KFs 氧化应激的相关分子机制之一。

参考文献

- [1] EKSTEIN S F, WYLES S P, MORAN S L, et al. Keloids: a review of therapeutic management[J]. Int J Dermatol, 2021, 60 (6):661-671.
- [2] LEE Y I, KIM J, YANG C E, et al. Combined therapeutic

- strategies for keloid treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(6): 802–810.
- [3] YANG L, ZHU W, YAO Y, et al. Hypocrellin A exerts antitumor effects by inhibiting the FGFR1 signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Phytomedicine*, 2022, 97: 153924.
- [4] NIU T, TIAN Y, WANG G, et al. Inhibition of ROS–NF- κ B–dependent autophagy enhances Hypocrellin A united LED red light-induced apoptosis in squamous carcinoma A431 cells [J]. *Cell Signal*, 2020, 69(C): 109550.
- [5] NIU T, YAN T, YING S, et al. Antifibrotic effects of Hypocrellin A combined with LED red light irradiation on keloid fibroblasts by counteracting the TGF- β /Smad/autophagy/apoptosis signalling pathway[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 34: 102202.
- [6] PETROU G, NIKOU S, MADDURI S, et al. The role of hippo signaling pathway and ILK in the pathophysiology of human Hypertrophic scars and keloids: an immunohistochemical investigation[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3426.
- [7] ARAMAKI–HATTORI N, OKABE K, HAMADA M, et al. Relationship between keloid formation and YAP/TAZ signaling [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017, 5(6): e1357.
- [8] WANG L, WANG J, CAO Y, et al. Molecular evidence for better efficacy of Hypocrellin A and oleanolic acid combination in suppression of HCC growth[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 281–290.
- [9] HUANG Y, PENG T, HU W, et al. Fully armed photodynamic therapy with spear and shear for topical deep hypertrophic scar treatment[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 408–419.
- [10] ZHANG P, HAN T, XIA H, et al. Advances in photodynamic therapy based on nanotechnology and its application in skin cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836397.
- [11] GOLD M, UTLEY C, KLEINROCK M, et al. Acne therapy with lasers and light including photodynamic therapy[J]. *Dermatological Reviews*, 2021, 2(6): 343–351.
- [12] WANG Q, YANG X, MA J, et al. PI3K/AKT pathway promotes keloid fibroblasts proliferation by enhancing glycolysis under hypoxia[J]. *Wound Repair Regen*, 2022, 31(2): 139–155.
- [13] LIU H, YAN G, LI L, et al. RUNX3 mediates keloid fibroblast proliferation through deacetylation of EZH2 by SIRT1 [J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 52.
- [14] 刘雪苹, 朱莉, 曾世华, 等. ALA–PDT 通过内质网应激途径诱导瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡的机制[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(3): 258–264.
- [15] 余南生, 卢娜, 梁栋龙, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法对增生性瘢痕成纤维细胞增殖的影响及临床疗效观察[J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(4): 525–528.
- [16] KHORSANDI K, HOSSEINZADEH R, ESFAHANI H, et al. Accelerating skin regeneration and wound healing by controlled ROS from photodynamic treatment[J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 40.
- [17] LI H N, JIN B M, ZHANG H, et al. YAP plays a protective role in T-2 toxin-induced inhibition of chondrocyte proliferation and matrix degradation[J]. *Toxicon*, 2022, 215: 49–56.
- [18] GUO Y, LUO J, ZOU H, et al. Context-dependent transcriptional regulations of YAP/TAZ in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 527: 164–173.
- [19] 王露, 张政, 高丽, 等. 过表达 YAP 对过氧化氢诱导皮肤成纤维细胞氧化损伤的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(5): 501–506.
- [20] LI N, XU X, ZHAN Y, et al. YAP and β -catenin cooperate to drive H. pylori-induced gastric tumorigenesis[J]. 2023, 15 (1): 2192501.

(2023–06–27 收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)