

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201229.1523.009.html\(2020-12-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201229.1523.009.html(2020-12-29))

## 富血小板血浆对大鼠宫颈糜烂的治疗作用 及其对炎症因子表达的影响\*

张 兰<sup>1</sup>, 温路生<sup>2</sup>, 陈 婧<sup>1</sup>, 张小燕<sup>1</sup>, 陈燕萍<sup>1</sup>, 吴明燕<sup>1</sup>, 李佳怡<sup>1</sup>, 陈艳惠<sup>1</sup>, 陈 慧<sup>1△</sup>

(厦门大学附属东南医院:1. 妇产科;2. 病理科, 福建漳州 363000)

**[摘要]** **目的** 探讨富血小板血浆(PRP)对大鼠宫颈糜烂的治疗作用及其对白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-6 表达的影响。**方法** 将 60 只雌性 SD 大鼠分为对照组、假手术组、模型组和 PRP 组, 采用苯酚胶浆制作大鼠宫颈糜烂模型; 实验期间观察各组大鼠的行为学变化; 实验结束后进行取材, 称量宫颈组织质量并计算宫颈脏器指数; 苏木素-伊红(HE)染色观察各组大鼠宫颈组织病理变化; ELISA 检测各组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平; Western blot 检测各组大鼠宫颈组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平。**结果** PRP 使大鼠的精神状态明显好转, 食欲有所增加, 阴道分泌物减少, 红肿程度减轻。HE 染色显示, PRP 使大鼠宫颈组织病理变化减轻, 上皮细胞糜烂现象得到改善。与对照组和假手术组相比, 模型组大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数明显增加( $P < 0.01$ ), 血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显上升( $P < 0.01$ ), 宫颈组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平明显上升( $P < 0.01$ )。与模型组相比, PRP 组大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数明显下降( $P < 0.05$ ), 血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显下降( $P < 0.05$ ), 宫颈组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平明显下降( $P < 0.05$ )。**结论** PRP 可能通过下调炎症因子的表达使宫颈糜烂得到缓解。

**[关键词]** 宫颈炎; 富血小板血浆; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 白细胞介素 6**[中图分类号]** R711.32; R-332**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0188-05

## Therapeutic effect of platelet-rich plasma on cervical erosions in rats and its influence on the expression of inflammatory factors\*

ZHANG Lan<sup>1</sup>, WEN Lusheng<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyan<sup>1</sup>, CHEN Yanping<sup>1</sup>,  
WU Mingyan<sup>1</sup>, LI Jiayi<sup>1</sup>, CHEN Yanhui<sup>1</sup>, CHEN Hui<sup>1△</sup>(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology, Dongnan  
Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the therapeutic effect of platelet-rich plasma (PRP) on cervical erosion in rats and its effect on the expressions of interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-6. **Methods** A total of 60 female SD rats were divided into the control group, the sham group, the model group and the PRP group. Rat cervical erosion model was made by phenol glue. The behavioral changes of rats in each group were observed during the experiment. After experiment, materials were taken, the cervical tissue mass was weighed and the cervical organ index was calculated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of rat cervical tissues in each group. ELISA was used to detect the levels of serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6, and Western blot was used to detect the expression levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in the cervical tissues. **Results** PRP significantly improved the mental state of rats, increased appetite, decreased vaginal secretions, and reduced redness and swelling. HE staining showed that PRP reduced the pathological changes of rat cervical tissue and improved the erosion of epithelial cells. Compared with the control group and the sham group, the cervical mass and cervical organ index in the model group increased significantly

\* 基金项目: 漳州市科技计划项目(ZZ2017J11)。 作者简介: 张兰(1983-), 主治医师, 本科, 主要从事妇产科炎症性疾病研究。

△ 通信作者, E-mail: chenhu175@163.com。

( $P < 0.01$ ), and IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in serum ( $P < 0.01$ ) and cervical tissues ( $P < 0.01$ ) increased significantly. Compared with the model group, the cervical mass and cervical organ index of rats in the PRP group significantly decreased ( $P < 0.05$ ), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in serum ( $P < 0.05$ ) and cervical tissue ( $P < 0.05$ ) increased significantly. **Conclusion** PRP may relieve cervical erosion by down-regulating the expression of inflammatory factors.

**[Key words]** uterine cervicitis; platelet-rich plasma; interleukin-1beta; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-6

宫颈炎是妇科常见疾病,在已婚女性中发病率高<sup>[1]</sup>。子宫颈主要由结缔组织构成,宫颈管黏膜为单层柱状上皮,抗感染能力较差,易发生感染;子宫颈阴道部由复层鳞状上皮覆盖,与阴道鳞状上皮相延续,阴道为有菌的环境,阴道炎症均可引起子宫颈阴道部的炎症<sup>[2]</sup>。由于阴道炎症刺激、物理化学因素刺激及机械性刺激等均可造成子宫颈不同程度的损伤,引发宫颈炎。长期的宫颈炎或伴随人乳头瘤病毒(HPV)感染可导致宫颈内瘤样变,进而演化为宫颈癌<sup>[3]</sup>。因此,宫颈炎的治疗十分重要。研究表明,血小板含有大量的生长因子和细胞因子,对炎症、软组织愈合产生影响。此外,血小板也释放许多具有生物活性的蛋白,可以吸引巨噬细胞、间充质干细胞等,不仅促进清除退化、坏死组织,还可以提高组织再生和愈合能力<sup>[4]</sup>。富血小板血浆(PRP)是血小板浓度为全血浓度 2~7 倍的血浆,含有丰富的血小板<sup>[5]</sup>。而血小板内含有许多在软组织愈合中起决定作用的生长因子与细胞因子,可以保持身体的微环境,在不打破身体微环境平衡的情况下提供丰富的促进愈合的因子。自体 PRP 具有制作简单、价格低廉、易获得、损伤小等特点<sup>[6]</sup>;并且,由于自体 PRP 消除了免疫反应,无传播疾病的风险,在临床中得到越来越广泛的应用。本研究通过构建大鼠宫颈炎修复模型,探讨 PRP 在宫颈炎修复方面的作用,为临床应用提供立论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

60 只 SD 大鼠(雌性,未孕)购自北京维通利华实验动物技术有限公司,体重(220 $\pm$ 20)g。实验动物设计方案严格经过本院伦理委员会审查。将实验大鼠饲养于动物房,温度(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,湿度 50%~60%,光照/黑暗周期为 12 h。2 周适应环境,正常饮水、进食。

#### 1.1.2 主要试剂

苯酚购自天津市登丰化学品有限公司。大鼠白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 试剂盒、大鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒和大鼠 IL-6 试剂盒均购自南京凯基生物科

技有限公司。苏木素-伊红(HE)试剂盒购自北京索莱宝生物科技有限公司。RIPA 裂解液、二喹啉甲酸(BCA)试剂盒购自美国 Abcam 公司。兔抗 IL-1 $\beta$  抗体、兔抗 TNF- $\alpha$  抗体、兔抗 IL-6 抗体和山羊抗兔 IgG 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 大鼠宫颈糜烂模型制备

参照文献[7]造模:苯酚加蒸馏水、阿拉伯树胶制成 25% 胶浆。大鼠造模时,抽取 0.15 mL 该胶浆进行阴道深部注射,每 3 天注射 1 次,共 4 次。造模期间大鼠喂正常饲料,给予自由饮水。

#### 1.2.2 分组及给药

SD 大鼠分为 4 组:对照组、假手术组、模型组和 PRP 组,每组 15 只。模型组和 PRP 组大鼠按 1.2.1 进行宫颈糜烂模型制作;假手术组则在同一时间注射等体积的无菌生理盐水;对照组大鼠不做任何处理。于造模后 2 d 经阴道注射相应剂量的生理盐水或 PRP 溶液,每天给药 1 次,连续 12 d。对照组:无菌生理盐水 0.15 mL;假手术组:无菌生理盐水 0.15 mL;模型组:无菌生理盐 0.15 mL;PRP 组:PRP 溶液 0.15 mL。参照文献[8]方法制备 PRP:用真空抗凝采血管采集 6 mL 静脉血,上下颠倒数次混匀,另采集 6 mL 静脉血测定原始血小板浓度作为对照;采用二次离心法制备 PRP,先将装有 6 mL 静脉血的 A 离心管离心 10 min,离心后血液分为 3 层,吸取上部血浆及界面下 2 mm 的红细胞转移致 B 离心管中,B 离心管再次离心 15 min,去掉上部含有极少量未沉降血小板的血浆层,剩余血浆及血细胞成分摇匀即 PRP 制备完成。

#### 1.2.3 取材

实验结束后,大鼠经腹腔注射 10% 水合氯醛溶液进行麻醉。打开大鼠腹腔,于心尖处取血,并置于 1.5 mL EP 管中,3 000 r/min 离心 15 min,吸取上层血清进行后续的 ELISA。接着取子宫和子宫颈,由同一实验人员精确剪取子宫角到子宫颈位置的组织,滤纸吸干血迹,称重。组织用 4% 多聚甲醛固定,进行 HE 染

色;另取子宫颈组织放入  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存,后续进行 Western blot 实验。

#### 1.2.4 HE 染色

取各组大鼠子宫颈组织,经固定、常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,制成  $5\text{ }\mu\text{m}$  的石蜡切片。切片放入苏木素染液中  $5\text{ min}$ ,自来水清洗后,置于  $1\%$  盐酸乙醇分化数秒,并用流水冲洗;切片放入伊红染液中染色  $3\text{ min}$ ,流水稍洗;之后切片置于梯度乙醇( $70\%$ 、 $80\%$ 、 $90\%$ 、 $100\%$ )中脱水,各  $5\text{ min}$ ,再放入二甲苯 I、II 中透明,分别  $5\text{ min}$ 。将切片取出,用滤纸轻轻拭干切片上残余的二甲苯,在组织上滴加中性树胶封片,使用莱卡显微镜进行拍摄。

#### 1.2.5 ELISA

按 1.2.3 分离出的各组大鼠血清,按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,用酶联仪在  $450\text{ nm}$  波长处依序测定各孔的吸光度值( $A_{450}$  值),根据  $A_{450}$  值所绘制的标准曲线查出血清 IL- $1\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达水平。

#### 1.2.6 Western blot

取各组大鼠宫颈组织  $100\text{ mg}$ ,加入  $1\text{ mL}$  制备好的 RIPA 裂解液提取蛋白,用 BCA 法测定总蛋白含量。用  $12\%$  十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶分离蛋白并转移到 PVDF 膜上。用含有  $5\%$  脱脂牛奶的磷酸盐缓冲液(PBS)封闭膜  $1\text{ h}$ ,然后加入稀释后的 IL- $1\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和  $\beta$ -actin 一抗, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  摇床上孵育过夜。TBST 洗膜  $3$  次,每次  $10\text{ min}$ ,加入对应于一抗种属来源的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,在室温摇床上孵育  $1\text{ h}$ ,TBST 洗膜  $3$  次,每次  $10\text{ min}$ 。使用电化学发光(ECL)法化学发光液显色发光,凝胶成像系统拍照,Image Pro Plus 图像分析系统对蛋白条带进行灰度值分析。

#### 1.3 统计学处理

统计学分析用 SPSS19.0 软件进行,至少取  $3$  次独立实验结果。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多

组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PRP 对宫颈糜烂大鼠行为学的影响

实验期间,对照组和假手术组大鼠精神良好,饮食正常,阴道口光滑,未见分泌物,且阴道口未见红肿;模型组大鼠精神状态萎靡,表现为发抖、少动、竖毛,食欲显著下降,阴道出现黄色黏稠分泌物,宫颈口红肿严重;与模型组比较,PRP 组大鼠的症状明显得到改善,精神状态好转,食欲有所增加,阴道分泌物减少,红肿程度也减轻。在实验期间,模型组有  $2$  只大鼠死亡,PRP 组有  $1$  只大鼠死亡。

### 2.2 PRP 对宫颈糜烂大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数的影响

与对照组和假手术组相比,模型组大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数明显增加( $P<0.01$ );与模型组相比,PRP 组大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数明显下降( $P<0.05$ ),见表 1。

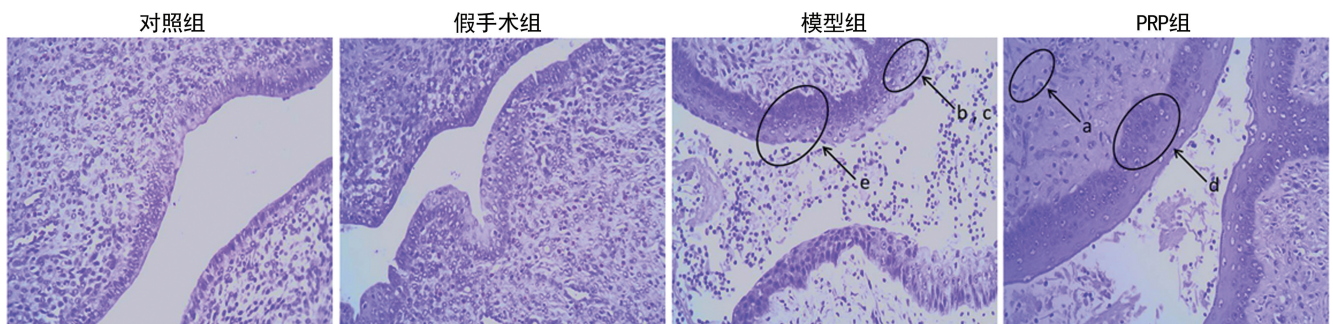
表 1 各组大鼠宫颈质量和宫颈脏器指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	宫颈质量(mg)	宫颈脏器指数(g/100 g)
对照组	15	$79.56 \pm 2.45$	$0.032 \pm 0.004$
假手术组	15	$80.34 \pm 2.21$	$0.033 \pm 0.002$
模型组	13	$120.78 \pm 2.78^{ab}$	$0.057 \pm 0.011^{ab}$
PRP 组	14	$92.43 \pm 2.56^c$	$0.042 \pm 0.008^c$

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与假手术组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较。

### 2.3 PRP 对宫颈糜烂大鼠宫颈组织病理变化的影响

HE 染色结果表明,对照组和假手术组大鼠宫颈组织未见病理性变化;模型组大鼠宫颈组织出现上皮细胞糜烂、变性、坏死,炎性细胞浸润;PRP 组大鼠宫颈组织病理变化较模型组减轻,上皮细胞糜烂现象得到改善,见图 1。



<sup>a</sup>:炎性细胞浸润;<sup>b</sup>:上皮细胞浸润;<sup>c</sup>:坏死;<sup>d</sup>:鳞状上皮细胞浸润;<sup>e</sup>:上皮糜烂。

图 1 各组大鼠宫颈组织病理变化(HE 染色, $\times 200$ )

### 2.4 PRP 对宫颈糜烂大鼠血清 IL-1β、TNF-α 及 IL-6 水平的影响

与对照组和假手术组相比,模型组大鼠血清 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 水平明显上升( $P < 0.01$ );与模型组相比,PRP 组大鼠血清 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 水平明显下降( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组大鼠血清 IL-1β、TNF-α 及 IL-6 水平比较( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-6} \text{ mg/L}$ )

组别	n	IL-1β	TNF-α	IL-6
对照组	15	7.23±1.02	10.34±1.04	6.78±0.98
假手术组	15	7.27±1.01	10.21±1.12	6.84±1.05
模型组	13	15.67±2.03 <sup>ab</sup>	30.55±1.07 <sup>ab</sup>	16.34±1.23 <sup>ab</sup>
PRP 组	14	9.45±1.13 <sup>c</sup>	19.98±1.17 <sup>c</sup>	10.03±1.04 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较。

### 2.5 PRP 对宫颈糜烂大鼠宫颈组织 IL-1β、TNF-α、IL-6 表达水平的影响

与对照组和假手术组相比,模型组大鼠宫颈组织中 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 表达水平明显上调( $P < 0.01$ );与模型组相比,PRP 组大鼠宫颈组织中 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 表达水平明显下调( $P < 0.05$ ),见图 2、表 3。

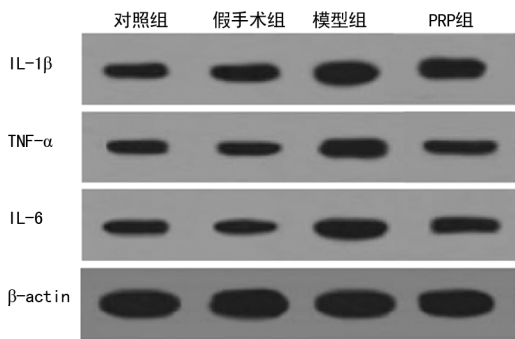


图 2 各组大鼠宫颈组织中 IL-1β、TNF-α 及 IL-6 的表达

表 3 各组大鼠宫颈组织中 IL-1β、TNF-α 及 IL-6 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-1β/ β-actin	TNF-α/ β-actin	IL-6/ β-actin
对照组	15	0.45±0.12	0.40±0.06	0.41±0.11
假手术组	15	0.50±0.23	0.38±0.10	0.39±0.14
模型组	13	0.87±0.11 <sup>ab</sup>	0.75±0.13 <sup>ab</sup>	0.73±0.15 <sup>ab</sup>
PRP 组	14	0.65±0.14 <sup>c</sup>	0.45±0.17 <sup>c</sup>	0.52±0.12 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较。

### 3 讨论

宫颈炎主要由沙眼衣原体和淋病奈瑟菌感染引

起,阴道毛滴虫和 HPV 感染也与宫颈炎的发病有关<sup>[9]</sup>。患有宫颈炎和 HPV 感染的妇女罹患高度鳞状上皮内病变及宫颈癌的风险增加<sup>[10-11]</sup>。此外,慢性炎症被认为是包括宫颈癌在内的各种癌症发展的促成因素。目前,临床上常采用局部药物治疗或局部物理治疗(如激光、冷冻、微波、电熨等)。通过治疗使宫颈创面鳞状上皮化生,达到重现光滑宫颈的目的。但药物治疗疗程长,效果不确切,花费高;而物理治疗后阴道分泌物增多,甚至出现大量排液,术后 1~2 周脱痂时出血,创面愈合时间长,治疗后在一定的机械刺激或炎症刺激下易再复发。此外,物理治疗疗效与医师的操作水平、治疗的深浅度密切相关,并且可引发术后出血、宫颈狭窄、不孕及感染。目前针对宫颈炎临床上尚无明确的一线治疗方案。

研究发现,IL-1β 和 TNF-α 是具有免疫功能的调节因子,参与多种疾病的发生、发展<sup>[12]</sup>。在宫颈炎中 TNF-α 可促进炎性细胞的黏附和浸润,引起组织损伤。在宫颈炎中炎性因子表达上调,如 IL-1β 和 TNF-α 表达水平显著升高。IL-1β 和 TNF-α 的生物学功能重叠,在许多疾病中其表达呈正相关,外周血 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 等炎性因子水平明显升高,机体损伤进一步加重<sup>[13]</sup>。本研究发现,宫颈糜烂大鼠 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 水平较健康大鼠升高,说明 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 的过度表达是引发宫颈糜烂的重要病理环节之一,是宫颈炎发生、发展的病理学基础。

PRP 是由全血样品制备的含有许多生长因子的血浆。PRP 已用于治疗多种疾病,包括糖尿病足溃疡<sup>[14]</sup>、克罗恩病<sup>[15]</sup>等。体外研究表明,PRP 可以增强多种类型细胞的增殖<sup>[16]</sup>。本研究发现,PRP 能减轻炎症反应,对宫颈炎有一定的治疗作用。

综上所述,PRP 对宫颈糜烂有一定治疗作用,其机制可能与通过抑制 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 的表达而减轻炎症反应有关。

### 参考文献

[1] 贺霞. 四皮汤中草药联合西医治疗对慢性宫颈炎的疗效分析[J]. 中外女性健康研究, 2019, 27(15):73-74.

[2] 刘正君,胡宗苗,马丽,等. 沙棘宫愈凝胶对苯酚胶浆联合雌二醇致宫颈糜烂大鼠宫颈组织病理学检查和 EGF 表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(1):81-85.

[3] 殷秀莲,陈娟娟. 克林霉素注射液联合保妇康栓

- 对慢性宫颈炎伴高危型人乳头瘤病毒感染患者的疗效分析[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 225-228.
- [4] 郑欣雨, 苏芮, 刘月, 等. 血小板在系统性硬化病中自身免疫作用的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(7): 492-496.
- [5] 侯晓媛, 鲁严. 富血小板血浆在皮肤科中的应用进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 67(4): 279-282.
- [6] SHARMA V K, BHARI N, PATRA S, et al. Platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia[J]. Indian J Dermatol, 2019, 64(5): 417-419.
- [7] 张焯, 李绮玲, 韩霞. 白及胶对宫颈糜烂大鼠免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 338-340.
- [8] CHAI J, GE J, ZOU J. Effect of Autologous platelet-rich plasma gel on skin flap survival [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1611-1620.
- [9] MARTÍNEZ-GIRÓN R, MARTÍNEZ-TORRE S, MARTÍNEZ-TON RRE C. Tuberculous cervicitis; a brief report with cytohistological correlation and differential diagnosis [J]. Diagn Cytopathol, 2017, 45(12): 1153-1155.
- [10] PARIDA S, MANDAL M. Inflammation induced by human papillomavirus in cervical cancer and its implication in prevention[J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(5): 432-448.
- [11] WANG Y, ZHANG Y, ZHANG Q, et al. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease [J]. J Med Microbiol, 2018, 67(10): 1519-1526.
- [12] 王英, 朱峰, 王家美, 等. 保妇康对宫颈糜烂患者 ICMI-1 及炎性细胞因子表达的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(11): 1621-1624.
- [13] 黄益于, 郭芙蓉. 宫颈炎患者阴道局部免疫状态与疾病发生的相关性[J]. 中国医药科学, 2015, 5(16): 82-84, 115.
- [14] BABAEI V, AFRADI H, GOHARDANI H Z, et al. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma [J]. J Wound Care, 2017, 26(12): 784-787.
- [15] DA SILVA F A, RODRIGUES B L, HUBER S C, et al. The use of platelet rich plasma in the treatment of refractory Crohn's disease [J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(5): 7533-7542.
- [16] MAO G, ZHANG G, FAN W. Platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia; a systematic review [J]. Aesthetic Plast Surg, 2019, 43(5): 1326-1336.
- (收稿日期: 2020-05-13 修回日期: 2020-10-03)
- 
- (上接第 187 页)
- [15] YANG Q, DING W, CAO Y, et al. Interferon-regulatory factor-8 (IRF-8) regulates the expression of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in chondrocytes [J]. Cell Stress Chaperones, 2018, 23(3): 393-398.
- [16] 薛太阳, 曾娟, 刘士嘉. 抑制 Notch 信号通路减少大鼠膝骨关节炎关节软骨内 MMP-13 的上调和 Col II 的降低[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27(3): 214-220.
- [17] LIANG H, RUSSELL S J, WOOD D J, et al. A hydroxamic acid-methacrylated collagen conjugate for the modulation of inflammation-related MMP upregulation [J]. J Mater Chem B, 2018, 6(22): 3703-3715.
- (收稿日期: 2020-06-02 修回日期: 2020-10-03)