

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034

## 细胞周期调控系统 Cyclins-CDKs-CKIs 在创面愈合中作用的研究进展

罗月<sup>1,2,3</sup>, 蒯仿<sup>1,2,3</sup>, 茹意<sup>1,2,3</sup>, 吴人杰<sup>1,2</sup> 综述 李欣<sup>1,2,3</sup>, 李斌<sup>1,2,3</sup> 审校

(1. 上海中医药大学岳阳临床医学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科, 上海 200437; 3. 上海市中医药研究院皮肤病研究所, 上海 201203)

**[摘要]** 细胞周期调控系统相关因子调控细胞周期进展, 在创面愈合炎症期与修复期均发挥重要作用。细胞周期蛋白(Cyclin)通过Cyclin依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDKs)调控细胞周期, 而CDKs的抑制剂(Cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI)具有抗炎作用, 在炎症期抑制cyclinD1基因的表达可能通过防止巨噬细胞过度增殖, 从而消退炎症反应, 利于慢性创面的愈合; 在创面修复期下调细胞周期正向调控因子CyclinD, CyclinE1, 上调细胞周期负向调控因子p21cip1, p27kip1等的表达可抑制成纤维细胞的异常增殖从而减少瘢痕增生。Cyclins-CDKs-CKIs的潜在治疗价值是消退炎症反应, 促进创面愈合, 并抑制瘢痕增生, 深入了解其在创面愈合不同阶段中的作用, 对探索促进创面愈合、抑制瘢痕增生的治疗靶点具有重要意义。

**[关键词]** Cyclins-CDKs-CKIs; 炎症; 瘢痕增生; 创面愈合

## Research progress in roll of cell cycle regulation system Cyclins-CDKs-CKIs in wound healing

LUO Yue<sup>1,2,3</sup>, KUAI Le<sup>1,2,3</sup>, RU Yi<sup>1,2,3</sup>, WU Renjie<sup>1,2</sup>, LI Xin<sup>1,2,3</sup>, LI Bin<sup>1,2,3</sup>

(1. Yueyang Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203; 2. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437; 3. Institute of Dermatology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract** Cell cycle regulation system-related factors regulate cell cycle progression, and have important expression

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-28

通信作者 (Corresponding author): 李斌, Email: 18930568129@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81273764, 81302971, 81473682, 81673866); 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 (SQ2018YFC170043); 上海市科学技术委员会项目 (16QA1403800); 上海市卫生与计划生育委员会中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-CCCX-1-1008, ZY3-CCCX-3-3033); 上海市卫生与计划生育委员会中医药科研基金 (2014LQ103A); 上海申康医院发展中心项目 (16CR2035B); 上海中医药大学第十批大学生科技创新项目 (JX61.08.97, JX61.08.98); 研究生创新培养项目 (Y201850)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81273764, 81302971, 81473682, 81673866), National Key Research and Development Program (SQ2018YFC170043), Shanghai Science and Technology Commission Project (16QA1403800), Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission for the Development of Three-year Action Plan for Chinese Medicine (ZY3-CCCX-1-1008, ZY3-CCCX-3-3033), Shanghai Municipal Health Planning Commission Chinese Medicine Research Fund (2014LQ103A), Shanghai Shenkang Hospital Development Center Project (16CR2035B), Tenth Batch of College Students' Science and Technology Projects of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (JX61.08.97, JX61.08.98), and Graduate Innovation Program (Y201850), China.

significance in wound healing and repair phase. Cyclin regulates cell cycle through cyclin-dependent kinases (CDKs), and inhibitors of CDKs have anti-inflammatory effects. Inhibition of CyclinD1 gene expression during inflammatory phase can prevent hyper proliferation of macrophages, thereby may attenuating inflammatory response and facilitating healing of chronic wounds; Down-regulation of cell cycle positive regulators CyclinD, CyclinE1, upregulation of cell cycle negative regulatory factors p21cip1, p27kip1 can inhibit the abnormal proliferation of fibroblasts and reduce scar hyperplasia. The potential therapeutic value of Cyclins-CDKs-CKIs is to attenuate the inflammatory response to promote wound healing and reduce scar hyperplasia, and to understand its role in different stages of wound healing. It is of great significance for exploring therapeutic targets for promoting wound healing and inhibiting the development of hypertrophic scars.

**Keywords** Cyclins-CDKs-CKIs; inflammation; hypertrophic scar; wound healing

创面愈合是一个十分复杂的过程, 主要由炎性细胞、修复细胞等多种细胞以及细胞外基质、细胞因子等共同参与并高度协调、相互调控<sup>[1]</sup>。目前认为创面愈合主要有炎症期、增殖期、重构期3个重要阶段<sup>[2]</sup>。难愈性创面常见炎症细胞数量和功能异常导致炎症反应延迟, 细胞过度增殖导致瘢痕增生亦是创伤愈合常见的后遗症之一, 而细胞的增殖、分化依赖于有丝分裂的实现。研究<sup>[3]</sup>认为: 细胞周期调控系统“细胞周期蛋白(Cyclins)-细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDKs)-细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(Cyclin-dependent kinase inhibitors, CKIs)”是以CDKs为核心的细胞周期的调控网络。研究细胞周期调控系统相关因子与创伤愈合的关系, 有助于了解创伤愈合机制以及找到难愈性创面的治疗靶点和抑制瘢痕增生。

## 1 Cyclins-CDKs-CKIs 与细胞周期调控

Cyclin是一类通过CDKs调控细胞周期进而控制细胞增殖的蛋白家族, 分为细胞周期正性调节蛋白和负性调节蛋白<sup>[4]</sup>。Cyclin目前分CyclinA, B, C, D, E, F, G, H, I, K十大类, 在细胞周期中, 时相性地合成与降解, 调节其依赖的蛋白激酶活性, 从而控制细胞周期进程<sup>[5]</sup>。

细胞周期分为DNA合成前期( $G_1$ )、DNA合成期(S)、DNA合成后期( $G_2$ )和分裂期(M), 与细胞周期调控密切相关的有: Cyclin, CDKs, CKI; Cyclins对CDKs具有正性调控作用, 而CKIs对CDKs则起负性调控作用。在细胞周期过程中,  $G_1$ /S期调控点最为重要, 关系到整个周期的正常运行, CyclinD1, E作用于此期<sup>[5]</sup>。CyclinD1能促进 $G_1$ /S期的转换, 起正性调节的作用。CyclinD1

是 $G_1$ 期进展的限速调节因子, 过表达可缩短 $G_1$ 期, 细胞分裂速度加快, CyclinD1通过和CDK4/CDK6形成蛋白复合物, 使蛋白激酶磷酸化失活, 推动细胞从 $G_1$ 期进入S期, 促进细胞增殖<sup>[6]</sup>。CyclinE的功能是促进细胞周期从 $G_1$ 期进入S期。CyclinE1合成于 $G_1$ 中期, 在 $G_1$ /S转换期达高峰, 在 $G_1$ 晚期和S早期通过磷酸化CDK2使之被激活, 促进 $G_1$ /S转换, 若CyclinE1过度表达, 则CDK2被持续激活, 导致细胞异常增殖, 加速细胞通过 $G_1$ 期, CyclinE2的调节活性与CyclinE1相似<sup>[4]</sup>; CyclinE可通过与CDK2形成复合物, 同时受P27<sup>KIP1</sup>影响, 调控细胞周期, 即P27<sup>KIP1</sup>蛋白增加, CyclinE-CDK2复合物活性受抑制, 使得细胞周期停滞于 $G_1$ 期<sup>[7]</sup>。

## 2 Cyclins-CDKs-CKIs 在创面愈合过程中的作用研究

### 2.1 Cyclins-CDKs-CKIs 与创伤后炎症反应的相关性

创面愈合是一个复杂的细胞学和生物化学的过程, 炎症反应是创面愈合的初始阶段, 适当的炎症反应在创面愈合中发挥重要作用, 但慢性难愈性创面如糖尿病溃疡难愈的关键机制则是炎症反应延迟和失调。研究<sup>[8-9]</sup>发现: 在伤后一段时间, 中性粒细胞数量仍较多, 凋亡的中性粒细胞堆积在创缘形成致密的炎症区, 中性粒细胞中含有功能活跃的CDKs, Cyclin通过CDKs调控细胞周期。大量研究<sup>[10-13]</sup>表明CKI具有抗炎作用, 如广谱CKI R-roscovitine可通过降低抗凋亡蛋白Mcl-1的浓度促进中性粒细胞的凋亡, 从而加速巨噬细胞的吞噬作用, 使炎症消退。另一项研究<sup>[14]</sup>发现: 使用抑制CyclinD1的药剂, Th1介导的炎症被选择性地抑制或减少, R-roscovitine能抑制细胞周期进

展, 通过下调NF-0202B的表达减少促炎反应。研究<sup>[15]</sup>发现: 后期巨噬细胞表型转换紊乱、过度的巨噬细胞聚集也是糖尿病溃疡慢性炎症的原因之一。研究<sup>[16]</sup>表明: 巨噬细胞集落刺激因子1(colony stimulating factor 1, CSF-1)可诱导巨噬细胞增殖, CyclinD1基因敲除的巨噬细胞形态发生改变, CSF-1对巨噬细胞的趋化作用降低。在研究<sup>[17]</sup>中发现: 糖尿病大鼠创面中的巨噬细胞早期浸润数量较低与创面愈合率具有正相关性, 而晚期残留巨噬细胞数量较多且与创面愈合率具有负相关性, 说明在慢性难愈创面炎症期抑制CyclinD1基因的表达可能通过防止巨噬细胞过度增殖, 消退炎症反应, 促进慢性创面愈合。

## 2.2 Cyclins-CDKs-CKIs 在创面修复期与抑制瘢痕增生的相关性

创伤后组织修复包括固有细胞的再生修复和上皮细胞、单核巨噬细胞向间充质细胞的转分化过程。研究<sup>[18]</sup>认为: 在皮肤创面修复的增殖和重塑阶段, 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是创面愈合的关键步骤, 主要表现为上皮细胞经过结构改变后, 极性改变, 细胞间黏附减少, 细胞的运动和迁移能力增强, 同时细胞的上皮特性逐渐丢失, 表现出间质的特性, 从而促进创口闭合, 加快伤口愈合和功能重塑。谢柳萍等<sup>[19]</sup>认为: 通过调节EMT诱导剂和抑制剂可能会促进创伤愈合, 目前研究尚未涉及到EMT发生的调控机制与Cyclins-CDKs-CKIs的相关性。

而组织修复过程中固有细胞的修复过度常常导致增生性瘢痕, 伴外观变形和不同程度功能障碍, 与细胞周期紊乱有关, 抑制瘢痕形成是临床的难点之一。Cyclin在组织修复过程中过度表达会引起细胞异常增殖从而导致瘢痕增生而影响创面愈合, 成纤维细胞是创面修复过程中最重要的细胞<sup>[20]</sup>, 其异常增殖并分泌大量细胞外基质与瘢痕形成有关。黄谦等<sup>[21]</sup>通过体内实验对比创伤后瘢痕增生患者与健康对照组正常皮肤组织中成纤维细胞CyclinD1的表达, 发现随着增生性瘢痕的发展, 成纤维细胞中的CyclinD1表达呈由强至弱的变化, 正常皮肤成纤维细胞中CyclinD1的表达呈阴性, 表明CyclinD1可能在增生性瘢痕形成的早期发挥重要作用。于冬梅等<sup>[22]</sup>通过体外实验利用CyclinD1的siRNA质粒表达载体转染成纤维细胞, 发现转染72 h后CyclinD1, CDK4, pRb表达下降, P16增加, 与对照组相比, 成纤维细胞的增殖明显受到抑制,  $G_0/G_1$ 期细胞比例增加, S期

相应减少,  $G_2/M$ 期细胞百分比明显下降。黄谦等<sup>[23]</sup>通过检测瘢痕形成不同时间组与正常皮肤组织中成纤维细胞CyclinE的表达, 发现正常皮肤成纤维细胞中CyclinE表达为阴性, 与对照组相比, 在不同病理时期增生性瘢痕成纤维细胞中CyclinE的表达均增强( $P < 0.05$ ), 表明CyclinE可能促进了增生性瘢痕的形成。研究<sup>[24]</sup>发现: CyclinD1, CyclinE在病理性瘢痕中的表达与在普通瘢痕组织和正常皮肤组织中的表达有显著性差异( $P < 0.05$ ), 提示CyclinD1, CyclinE的过表达及相互作用可能参与病理性瘢痕的形成过程, 二者协同表达活化CDK, 使Rb蛋白磷酸化, 释放转录因子E2F, 促进靶基因表达、细胞分裂, 推动细胞越过 $G_1/S$ 期限制点, 引起成纤维细胞过度增殖。抑制CyclinD1, CyclinE的表达是预防瘢痕增生和治疗的重要靶点, 降低成纤维细胞中CyclinD1, CyclinE的表达, 可以抑制成纤维细胞的异常增殖从而抑制增生性瘢痕的形成。CyclinD1, CyclinE是细胞周期正向调控因子, 而 $p21^{cip1}$ ,  $p27^{kip1}$ 是Cyclin依赖性激酶抑制物, 是细胞周期负向调控因子。研究<sup>[25]</sup>发现: 在过度增生性瘢痕组织中检测到细胞增生标志物Ki-67在成纤维细胞及表皮细胞中的表达增强并延长, 细胞周期负向调控因子 $p21^{cip1}$ 上游调节因子p53功能异常, 提示细胞周期监控失调也与瘢痕形成相关。邸艳飞等<sup>[26]</sup>通过体内实验探索伤口愈合过程中细胞周期正负调控因子CyclinD1, CyclinE,  $p21^{cip1}$ ,  $p27^{kip1}$ 的表达变化, 发现 $p21^{cip1}$ ,  $p27^{kip1}$ 表达与Ki-67的表达呈反向趋势,  $p21^{cip1}$ ,  $p27^{kip1}$ 在防止过度增生趋势中发挥着监控作用, 其中 $p27^{kip1}$ 的作用更为重要。在伤口成熟过程中细胞凋亡是细胞消退的主要方式。研究<sup>[27-28]</sup>发现: 在伤后12d肉芽组织中成纤维细胞开始凋亡, 随后凋亡程度不断增强, 表明 $p27^{kip1}$ 在成纤维细胞中的过量表达能导致细胞凋亡,  $p27^{kip1}$ 表达上调与组织重塑过程中细胞凋亡相关。

CyclinD1是参与调控细胞周期 $G_1$ 期进展的关键基因, CyclinD1基因扩增以及异常表达除了导致良性瘢痕增生以外, 常在瘢痕癌等癌症中表达。Cyclin-CDK复合物使pRb磷酸化, 使其失去抑制转录因子E2F启动DNA合成功能, 缩短 $G_1$ 期, Cyclin-CDK复合物是角质形成细胞增殖和致癌的目标靶点之一<sup>[29]</sup>。Yamamoto等<sup>[30]</sup>通过体内实验对CyclinD1转基因小鼠和未转基因对照组小鼠每周使用一次致癌药物, 40周后, 所有CyclinD1高表达的小鼠均出现乳头瘤, 而对照组小鼠中只有9.5%出现乳头瘤; 同时, 在体外模型中诱导CyclinD1基



因表达的原代培养角质形成细胞对钙诱导的终末分化具有抗性,并在体外持续复制,证明CyclinD1的过表达通过改变角质形成细胞的分化状态诱导了过多的真皮细胞增殖。邢立亚等<sup>[31]</sup>通过体外实验证明他扎罗汀作用于角质形成细胞Ha-Ca-T细胞株24 h后, CyclinD1, CKD4, CKD6蛋白水平明显下降,明显抑制Ha-Ca-T细胞增殖,说明他扎罗汀抑制Ha-Ca-T细胞增殖,其作用机制可能与下调CyclinD1/CDK4/CDK6蛋白复合物水平、阻滞细胞周期进行有关。CyclinA也与瘢痕癌的发生有关。唐文台等<sup>[32]</sup>通过检测正常皮肤表皮、皮肤病理性瘢痕上皮、瘢痕癌组织中CyclinA和CyclinD1的mRNA和蛋白表达水平,发现CyclinA, CyclinD1的mRNA和蛋白在正常皮肤表皮为阴性,在皮肤病理性瘢痕上皮呈弱阳性表达,在瘢痕癌组织中呈强阳性表达,表明CyclinA, CyclinD1蛋白水平和分子水平的高表达可能与皮肤瘢痕癌的发生有关。

### 3 结语

临床常见的慢性创面病因有创伤、烧伤、放射性损伤、感染、缺血缺氧、糖尿病、动静脉功能不全、恶性肿瘤和局部组织受压等<sup>[33]</sup>,迁延难愈,严重影响患者的生活质量,其中糖尿病溃疡一直是困扰患者的问题。糖尿病溃疡慢性难愈的主要机制之一是炎症反应延迟和失调,包括中性粒细胞、巨噬细胞数量和功能异常<sup>[34]</sup>, Cyclin通过CDKs调控细胞周期,广谱CKI R-roscovitine可通过降低抗凋亡蛋白Mcl-1的浓度促进中性粒细胞的凋亡,加速巨噬细胞的吞噬作用<sup>[10]</sup>;同时在炎症期抑制CyclinD1基因的表达可防止巨噬细胞过度增殖,从而消退炎症反应,可能利于慢性创面的愈合。创面修复期组织异常增生导致瘢痕形成是常见的临床后遗症之一,通过下调细胞周期正向调控因子CyclinD, CyclinE1,上调细胞周期负向调控因子p21<sup>cip1</sup>, p27<sup>kip1</sup>等的表达可抑制成纤维细胞的异常增殖从而减少瘢痕增生。研究者希望了解创伤愈合的机制以及影响因素,从而找到治疗靶点促进创面愈合,减少瘢痕增生,细胞周期调控系统Cyclins-CDKs-CKIs在创面愈合炎症期与修复期有着重要的意义,深入了解Cyclins-CDKs-CKIs在创面愈合不同阶段中的作用,利于探究创面愈合的治疗靶点。细胞周期是细胞生命活动的基本过程,细胞周期调节异常与皮肤癌以及其他恶性肿瘤的形成相关。据文献<sup>[35]</sup>报道:Cyclins的异常表达会导致细胞周期的循环加速和细胞过

度增殖,从而导致肿瘤发生。研究<sup>[36]</sup>发现:抑制CyclinD1表达利于皮肤黑素瘤的治疗,Cyclins和CDKs基因自身的过表达,或CKIs失活减轻了对Cyclins/CDKs的抑制作用都会导致肿瘤的发生。癌细胞中大多存在CKIs功能的缺损,如p16的缺失会导致黑素瘤等<sup>[37]</sup>。深入研究Cyclins-CDKs-CKIs细胞周期调控系统,对探索皮肤肿瘤等细胞周期性疾病的治疗也具有重要意义。

### 参考文献

1. Leu JG, Chiang MH, Chen CY, et al. Adenine accelerated the diabetic wound healing by PPAR delta and angiogenic regulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 569-577.
2. Kuai L, Zhang JT, Deng Y, et al. Sheng-ji Hua-yu formula promotes diabetic wound healing of re-epithelization via Activin/Follistatin regulation[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 32.
3. Viallard JF, Lacombe F, Belloc F, et al. Molecular mechanisms controlling the cell cycle: fundamental aspects and implications for oncology[J]. *Cancer Radiother*, 2001, 5(2): 109-129.
4. 康争春,李勃,蔡慧,等.细胞周期蛋白与胃癌相关性的研究进展[J].*中国临床医学*,2016,23(3):368-373.  
KANG Zhengchun, LI Bo, CAI Hui, et al. Cyclins and gastric cancer: recent progress[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2016, 23(3): 368-373.
5. 韩世愈,王娇.细胞周期蛋白在恶性肿瘤中的表达及其在肿瘤治疗中的作用[J].*分子诊断与治疗杂志*,2013,5(5):357-360.  
HAN Shiyu, WANG Jiao. The expression of cyclins and clinic value in malignant tumors[J]. *Journal of Molecular Diagnostics and Therapy*, 2013, 5(5): 357-360.
6. Xiao B, Spencer J, Clements A, et al. Crystal structure of the retinoblastoma tumor suppressor protein bound to E2F and the molecular basis of its regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(5): 2363-2368.
7. Bedrosian I, Lu KH, Verschraegen C, et al. CyclinE deregulation alters the biologic properties of ovarian cancer cells[J]. *Oncogene*, 2004, 23(15): 2648-2657.
8. Pierce GF. Inflammation in nonhealing diabetic wounds: the space-time continuum does matter[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(2): 399-403.
9. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 478-483.
10. Rossi AG, Sawatzky DA, Walker A, et al. Corrigendum: Cyclin-dependent kinase inhibitors enhance the resolution of inflammation by promoting inflammatory cell apoptosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(9):

- 1056-1064.
11. Mukhopadhyay P, Ali MA, Nandi A, et al. The cyclin-dependent kinase 2 inhibitor down-regulates interleukin-1beta-mediated induction of cyclooxygenase-2 expression in human lung carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1758.
  12. Nonomura Y, Nagasaka K, Hagiya H, et al. Direct modulation of rheumatoid inflammatory mediator expression in retinoblastoma protein dependent and independent pathways by cyclin-dependent kinase 4/6[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2074-2083.
  13. Oh JH, Park EJ, Park JW, et al. A novel cyclin-dependent kinase inhibitor down-regulates tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-induced expression of cell adhesion molecules by inhibition of NF- $\kappa$ B activation in human pulmonary epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(5): 572-579.
  14. Jhou RS, Sun KH, Sun GH, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinases by olomoucine and roscovitine reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via down-regulation of nuclear factor  $\kappa$ B[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(2): 141-149.
  15. Daley JM, Brancato SK, Thomay AA, et al. The phenotype of murine wound macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(1): 59-67.
  16. Neumeister P, Pixley FJ, Ying X, et al. CyclinD1 governs adhesion and motility of macrophages[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5): 2005-2015.
  17. 刘宸, 章宏伟, 徐宁, 等. 糖尿病大鼠创面愈合中巨噬细胞的浸润变化[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(10): 1033-1037.  
LIU Chen, ZHANG Hongwei, XU Ning, et al. Macrophage infiltration in the wound healing of diabetic rats[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2014, 27(10): 1033-1037.
  18. 霍嘉慧, 孙苏静, 耿志军, 等. 皮肤创面愈合过程中上皮间质化机制的研究[J]. *感染、炎症、修复*, 2016, 17(3): 136-139.  
HUO Jiahui, SUN Sujing, GENG Zhijun, et al. Research of the mechanism of epithelial mesenchymal transition during skin wound healing[J]. *Infection, Inflammation, Repair*, 2016, 17(3): 136-139.
  19. 谢柳萍, 杨聪翀, 何梦颖, 等. 上皮间质转化与创伤愈合的研究进展[J]. *口腔生物医学*, 2014, 5(4): 202-205.  
XIE Liuping, YANG Congchong, HE Mengying, et al. Advances in research on epithelial-mesenchymal transition and wound healing[J]. *Oral Biomedicine*, 2014, 5(4): 202-205.
  20. 曲广男, 冯颖, 姜爽, 等. 成纤维细胞在皮肤损伤修复中的研究[J]. *吉林农业*, 2018(18): 45-46.  
QU Guangnan, FENG Ying, JIANG Shuang, et al. Study on fibroblasts in the repair of skin damage[J]. *Agriculture of Jilin*, 2018(18): 45-46.
  21. 黄谦, 梁大宁, 罗少军, 等. cyclinD1在增生性瘢痕不同时期的表达及意义[J]. *广东医学院学报*, 2005, 23(3): 238-239.  
HUANG Qian, LIANG Daning, LUO Shaojun, et al. Expression and significance of CyclinD1 in the different stages of hypertrophic scar[J]. *Journal of Guangdong Medical College*, 2005, 23(3): 238-239.
  22. 于冬梅, 郝立君, 王冬艳, 等. RNA干扰Cyclin D1基因表达对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和G1期调控的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(2): 159-169.  
YU Dongmei, HAO Lijun, WANG Dongyan, et al. Influence of RNA interference mediated cyclinD1 gene silencing on the proliferation and G1 phase regulators of fibroblasts derived from keloid, *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2008, 35(2): 159-169.
  23. 黄谦, 彭智. 细胞周期蛋白E在增生性瘢痕不同时期的表达[J]. *广西医学*, 2010, 32(8): 894-896.  
HUANG Qian, PENG Zhi. Expression of CyclinE in different stages of hypertrophic scar[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2010, 32(8): 894-896.
  24. Freije A, Ceballos L, Coisy M, et al. CyclinE drives human keratinocyte growth into differentiation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(50): 5180-5192.
  25. Andriessen MP, Niessen FB, Van de Kerkhof PC, et al. Hypertrophic scarring is associated with epidermal abnormalities: an immunohistochemical study[J]. *J Pathol*, 2015, 186(2): 192-200.
  26. 邸艳飞, 朱旭东, 胡承香, 等. 细胞周期正负调控因子在伤口愈合中的表达的观察[J]. *第三军医大学学报*, 2003, 25(5): 377-380.  
DI Yanfei, ZHU Xudong, HU Chengxiang, et al. Expression of cell cycle positive and negative regulators in wound healing and the related significance[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2003, 25(5): 377-380.
  27. Desmoulière A, Redard M, Darby I, et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar[J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(1): 56-66.
  28. Wang X, Gorospe M, Huang Y, et al. p27kip1 overexpression causes apoptotic death of mammalian cells[J]. *Oncogene*, 1997, 15(24): 2991-2997.
  29. Inohara S, Kitano Y, Kitagawa K. Cell cycle regulators in the keratinocyte (cyclin-cdk)[J]. *Exp Dermatol*, 2010, 4(1): 1-8.
  30. Yamamoto H, Ochiya T, Takeshita F, et al. Enhanced skin carcinogenesis in CyclinD1-conditional transgenic mice: CyclinD1 alters keratinocyte response to calcium-induced terminal differentiation[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1641-1647.
  31. 邢立亚, 高丽琴, 贾静, 等. 他扎罗汀对角质形成细胞增殖周期蛋白CyclinD1/CDK4/CDK6表达水平的影响[J]. *临床皮肤科杂志*, 2017, 46(3): 165-168.  
XING Liya, GAO Liqin, JIA Jing, et al. Effects of tazarotene on the expression of CyclinD1/CDK4/CDK6 in human epidermal keratinocytes[J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2017, 46(3): 165-168.
  32. 唐文台, 郭瑞珍, 王海青. 细胞周期蛋白A、D1及其mRNA在病理性瘢痕上皮和瘢痕癌中的表达及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(26): 44-49.  
TANG Wentai, GUO Ruizhen, WANG Haiqing. Expression and significance of CyclinA and CyclinD1 protein and its mRNA in skin

- pathological scar epithelium and scar cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(26): 44-49.
33. 石冰, 谭家祺, 陈绍宗. 慢性创面的病理生理以及治疗[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2006, 2(1): 58-60.
- SHI Bing, TAN Jiaqi, CHEN Shaozong. Pathophysiology and treatment of chronic wounds[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2006, 2(1): 58-60.
34. 向鹏君, 季晖, 顾铭, 等. 糖尿病创面的炎症机制研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(11): 667-670.
- XIANG Pengjun, JI Hui, GU Ming, et al. Advances in the research and development of inflammatory mechanism in diabetic wounds[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2017, 36(11): 667-670.
35. 周开梅, 郭瑞珍. 细胞周期蛋白在恶性肿瘤中的表达[J]. 医学综述, 2010, 16(4): 533-536.
- ZHOU Kaimei, GUO Ruizhen. Expression of Cyclins in malignant tumors[J]. Medical Recapitulate, 2010, 16(4): 533-536.
36. Sauter ER, Yeo UC, von Stemm A, et al. CyclinD1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma[J]. Cancer Res, 2002, 62(11): 3200-3206.
37. Mikeska T, Craig JM. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond[J]. Genes (Basel), 2014, 5(3): 821-864.

本文引用: 罗月, 蒯仉, 茹意, 吴人杰, 李欣, 李斌. 细胞周期调控系统Cyclins-CDKs-CKIs在创面愈合中作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 886-891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034

**Cite this article as:** LUO Yue, KUAI Le, RU Yi, WU Renjie, LI Xin, LI Bin. Research progress in roll of cell cycle regulation system Cyclins-CDKs-CKIs in wound healing[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 886-891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034