

基于 AhR/CYP1A1 信号通路探讨散结祛癥方对人癥痕疙瘩成纤维细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭能力的影响

何治宏^{1,2}, 张丰川³, 杨顶权², 黄储涵^{1,2}, 王之涵^{1,2}, 吴亚桐², 刘青武^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院, 国家中西医结合医学中心, 北京 100029;
3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

[摘要] 目的:探讨散结祛癥方(SJQB)含药血清通过调节芳香烃受体(AhR)/细胞色素P450家族1亚族A成员1(CYP1A1)信号通路对人癥痕疙瘩成纤维细胞(KFs)增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响及作用机制。方法:体外培养人原代KFs,将其分为空白组(KFs+空白含药血清)、积雪苷组(KFs+积雪苷含药血清)、散结祛癥方组(KFs+散结祛癥方含药血清)、AhR激动组[KFs+ β -萘黄酮(β -NF)]、AhR抑制组(KFs+CH223191)及AhR抑制+散结祛癥方组(KFs+CH223191+散结祛癥方含药血清)。细胞增殖与活性检测(CCK-8)法筛选最佳干预浓度;EdU法检测细胞增殖;流式细胞术检测细胞凋亡;划痕实验及Transwell实验检测细胞迁移与侵袭能力;免疫荧光法检测转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)蛋白表达;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测 AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA mRNA 表达;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA 蛋白水平。结果:与空白组比较,散结祛癥方组、积雪苷组、AhR激动组细胞增殖率和迁移、侵袭能力显著降低($P<0.01$),凋亡率显著升高($P<0.01$);与 AhR 激动组比较,AhR 抑制组细胞增殖、迁移、侵袭能力增强,凋亡率显著降低($P<0.01$);与散结祛癥方组比较,AhR 抑制+散结祛癥方组细胞增殖、迁移、侵袭能力增强,凋亡率明显降低($P<0.05, P<0.01$)。分子水平结果显示,与空白组比较,散结祛癥方组、积雪苷组及 AhR 激动组 AhR、CYP1A1 蛋白及 mRNA 表达明显上调($P<0.05, P<0.01$),散结祛癥方组及 AhR 激动组 TGF- β_1 、 α -SMA 蛋白及 mRNA 表达明显下调($P<0.05, P<0.01$),积雪苷组 TGF- β_1 蛋白、 α -SMA mRNA 表达明显下调($P<0.05, P<0.01$);与 AhR 激动组、空白组比较,AhR 抑制组 AhR、CYP1A1 蛋白及 mRNA 表达显著降低($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA 蛋白及 mRNA 表达显著升高($P<0.01$);与散结祛癥方组相比较,AhR 抑制+散结祛癥方组 AhR、CYP1A1 蛋白及 mRNA 表达显著降低($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA 蛋白及 mRNA 表达明显升高($P<0.05, P<0.01$)。结论:散结祛癥方能够抑制 KFs 细胞增殖、迁移与侵袭能力,并促进其凋亡,该作用机制可能与激活 AhR/CYP1A1 信号通路,进而降低 TGF- β_1 、 α -SMA 表达有关。

[关键词] 散结祛癥方;芳香烃受体(AhR)/细胞色素P450家族1亚族A成员1(CYP1A1)信号通路;癥痕疙瘩;成纤维细胞

[中图分类号] R289;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)17-0164-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251806

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251215.1442.005>

[网络出版日期] 2025-12-16 11:30:16 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Sanjie Quban Prescription Affects Proliferation, Apoptosis, Migration, and Invasion of Human Keloid Fibroblasts via AhR/CYP1A1 Signaling Pathway

HE Zhihong^{1,2}, ZHANG Fengchuan³, YANG Dingquan², HUANG Chuhan^{1,2},

WANG Zhihan^{1,2}, WU Yatong², LIU Qingwu^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

[收稿日期] 2025-10-14

[基金项目] 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程项目(ZRJY2023-QM12);中央高水平医院临床科研业务费项目(ZRJY2023-QM12);国家自然科学基金青年基金项目(82205115);中日友好医院高水平医院临床业务费专项(2023-NHLHCRF-YYPPPLC-TJ-20)

[第一作者] 何治宏,在读博士,主治医师,从事癥痕疙瘩及毛发疾病机制研究,E-mail:172464338@qq.com

[通信作者] *刘青武,博士,主治医师,从事癥痕疙瘩及毛发疾病机制研究,E-mail:454293138@qq.com

2. National Center for Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

3. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Sanjie Quban prescription (SJQB)-containing serum on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of human keloid fibroblasts (KFs) and to elucidate its underlying mechanism, with a focus on the aryl hydrocarbon receptor (AhR)/cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1 (CYP1A1) signaling pathway. **Methods:** Primary human KFs were cultured *in vitro* and assigned to the following groups: control (KFs+blank serum), asiaticoside (KFs+asiaticoside-containing serum), SJQB (KFs+SJQB-containing serum), AhR agonist (KFs+ β -naphthoflavone), AhR inhibitor (KFs+CH223191), and AhR inhibitor+SJQB (KFs+CH223191+SJQB-containing serum). The optimal intervention concentrations were determined through the cell counting kit-8 (CCK-8) assay. Cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion were evaluated by the EdU assay, flow cytometry, wound healing assay, and Transwell assay, respectively. The expression of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and α -smooth muscle actin (α -SMA) was visualized by immunofluorescence. The mRNA and protein levels of AhR, CYP1A1, TGF- β_1 , and α -SMA were measured by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot, respectively. **Results:** Compared with the control group, the SJQB, asiaticoside, and AhR agonist groups demonstrated inhibited cell proliferation, migration, and invasion, along with an increased apoptosis rate ($P<0.01$). The AhR inhibitor group showed enhanced proliferation, migration, and invasion together with a reduced apoptosis rate in comparison with the AhR agonist group ($P<0.01$). The AhR inhibitor+SJQB group exhibited increased proliferation, migration, and invasion as well as decreased apoptosis compared with the SJQB group ($P<0.05$, $P<0.01$). At the molecular level, compared with the control group, the SJQB, asiaticoside, and AhR agonist groups presented upregulated protein and mRNA levels of AhR and CYP1A1 ($P<0.05$, $P<0.01$), while the SJQB and AhR agonist groups showed downregulated TGF- β_1 and α -SMA expression at both protein and mRNA levels ($P<0.05$, $P<0.01$), and the asiaticoside group displayed decreased protein level of TGF- β_1 and mRNA level of α -SMA ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with both the AhR agonist and control groups, the AhR inhibitor group exhibited decreased AhR and CYP1A1 expression but increased TGF- β_1 and α -SMA expression at protein and mRNA levels ($P<0.01$). In comparison with the SJQB group, the AhR inhibitor+SJQB group demonstrated reduced AhR and CYP1A1 expression ($P<0.01$) and elevated TGF- β_1 and α -SMA expression ($P<0.05$, $P<0.01$) at both protein and mRNA levels. **Conclusion:** SJQB may activate the AhR/CYP1A1 signaling pathway to downregulate TGF- β_1 and α -SMA expression, thereby suppressing the proliferation, migration, and invasion and inducing the apoptosis of KFs.

[Keywords] Sanjie Quban prescription; aryl hydrocarbon receptor (AhR)/cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1 (CYP1A1) signaling pathway; keloid; fibroblast

瘢痕疙瘩是一种以真皮纤维病理性增生为特征的皮肤疾病,其病理核心在于瘢痕疙瘩成纤维细胞(KFs)的生物学行为失控^[1]。KFs表现出类似肿瘤细胞的特性,包括过度增殖、凋亡受阻、迁移与侵袭能力增强,以及大量细胞外基质(ECM)异常沉积^[2-3]。其病变往往超越原始皮损边界,且治疗后易复发,不仅影响美观,更常伴有疼痛、瘙痒等症状,严重影响患者生活质量与心理健康^[4]。众所周知,转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)是瘢痕疙瘩形成与发展的关键驱动因子,TGF- β_1 /Smad信号通路的异常激活直接诱导KFs的表型转化,促进 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)等促纤维化因子的上调,加剧ECM沉积与组织挛缩,从而推动瘢痕组织的持续增生^[5-6]。散结祛癍方是中日友好医院皮肤科临床治疗瘢痕疙瘩的效验内服方,已获国家发明专利(专利号ZL202311350791.6)。该方能够改善瘢痕疙瘩患者皮损疼痛及瘙痒等症状,提高疗效,但其具体分子机制尚未明确。前期研究发现,散结祛癍方能够缩

小BALB/c裸鼠瘢痕疙瘩模型的瘢痕体积,降低皮损中TGF- β_1 的表达,提示其可能通过调控TGF- β_1 相关通路抑制瘢痕发展^[7]。然而,其在细胞层面的作用机制及其调控的关键信号分子仍待进一步研究。

近年来,芳香烃受体(AhR)信号通路在纤维化疾病中的作用受到关注。AhR作为一种配体激活的转录因子,激活后与AhR核转位蛋白结合,进而调节下游靶基因的转录^[8]。其中,细胞色素P450家族1亚族A成员1(CYP1A1)作为其经典的下游效应分子,参与成纤维细胞活化及胶原代谢的调控^[9]。值得注意的是,AhR与TGF- β_1 通路存在交互作用,AhR的激活可抑制TGF- β_1 介导的纤维化反应,在多种纤维化模型中,AhR激动剂表现出显著的抗纤维化效应^[10-11]。因此,靶向AhR/CYP1A1信号通路可能为干预瘢痕疙瘩提供新的治疗方向。

既往中医药在瘢痕疙瘩研究中多集中于单味药或单一化合物成分^[2,12]。散结祛癍方作为复方中药,通过多成分协同作用,能同时调控多个病理过

程,从而提升疗效。基于此,本研究聚焦于AhR/CYP1A1信号通路,通过体外细胞实验,探讨散结祛瘀方含药血清对人KFs细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭能力的影响,旨在揭示其潜在的作用机制。

1 材料

1.1 动物及瘢痕组织 SPF级雄性6周龄SD大鼠,体质量200~250 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2021-0006;实验动物质量合格证编号1100112411082200676,根据饲养规范,适应性饲养1周。瘢痕组织来源于中日友好医院瘢痕疙瘩患者手术切除的瘢痕组织,所有患者均签署知情同意。

1.2 伦理 本研究经中日友好医院临床研究伦理委员会及实验动物伦理委员会批准(临床研究伦理号2023-KY-301-1,动物研究伦理号zryhy21-23-04-01)。

1.3 药物与试剂 散结祛瘀方由三棱6 g、莪术6 g、黄芪9 g、夏枯草9 g、浙贝母9 g、生牡蛎15 g、皂角刺9 g、积雪草9 g、生白术9 g、甘草9 g组成,所有药材均由中日友好医院中药房提供(中药饮片均购自北京华邈药业有限公司,批号分别为71070816、71070903、71071105、71070512、71071009、71070417、71071206、71070314、71071501、71070618),并由中日友好医院鞠海主任药师鉴定均为正品;上方加入6倍体积的蒸馏水煎煮2次,筛网过滤药渣,继续煎煮浓缩至质量浓度为0.47 g·mL⁻¹的药液,封装实验备用。积雪苷片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,国药准字Z20064240,规格0.1 g/片),于无菌研磨器中充分研磨,加入蒸馏水制成质量浓度为3.15 g·L⁻¹的药液,封装实验备用。磷酸盐缓冲液(PBS)、杜氏改良老鹰培养基(DMEM)高糖培养基(北京Biosharp公司,货号分别为BL2214A、BL301A);胎牛血清(美国Gibco公司,货号10099141C);牛血清白蛋白(BSA)、分散酶Ⅱ(Dispase Ⅱ)、Ⅰ型胶原酶(美国Sigma-Aldrich公司,货号分别为V900933、D4693、C6885);AhR激动剂 β -萘黄酮(β -NF,上海麦克林生化科技有限公司,货号N865991);AhR抑制剂(CH223191,美国MedChemExpress公司,货号HY-12684);细胞增殖与活性检测(CCK-8)试剂(日本同仁化学研究所,货号CK04);AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA、波形蛋白(Vimentin)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号分别为28727-1-AP、13241-1-AP、81746-2-RR、14395-1-AP、60330-1-Ig);

5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(EdU)-488细胞增殖检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号C0071S);无RNA酶水(北京索莱宝科技有限公司,货号R1600);反转录试剂盒、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)试剂盒Ⅲ(湖南艾克瑞生物科技有限公司,货号分别为AG21207、AG11728);Transwell小室(北京兰杰柯科技有限公司,货号14341)。

1.4 仪器 H1650R型高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);QuantStudio 7 Flex型Real-time PCR仪(美国ABI公司);CMax Plus型酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司);MX-S型摇床(北京大龙兴创实验仪器股份公司);Mini Protean Tetra型垂直电泳槽、Mini Trans Blot型转印槽、PowerpacBasic型电泳仪(美国Bio-Rad公司);STELLARIS型徕卡倒置共聚焦显微镜(德国徕卡公司);Axio Vert.A1型蔡司荧光显微镜(德国蔡司公司)。

2 方法

2.1 人原代KFs细胞的提取 采用酶消化法^[13]:组织离体后,用含青霉素(100 U·mL⁻¹)和链霉素(0.1 g·L⁻¹)的PBS溶液清洗瘢痕组织3次,去除皮下脂肪,剪碎至2 mm×2 mm薄片,加入Dispase Ⅱ溶液,4℃过夜。次日,PBS清洗组织并分离表皮,将组织切至1 mm³,加入0.2%Ⅰ型胶原酶,37℃、5%CO₂常氧培养箱中培养4 h,弃上清液,加入胰酶消化10 min,加入完全培养基终止消化,4℃、2 000 r·min⁻¹离心5 min(离心半径10 cm),吸去上清,接种于完全培养基,待生长至80%左右时按1:2传代,实验均在第3~6代进行。

2.2 含药血清制备 24只SD大鼠分为空白组、散结祛瘀方组与积雪苷组,每组8只。空白组给予蒸馏水灌胃,按照人与大鼠体表面积折算法^[14](以成人体质量60 kg计算,换算系数6.3),以临床等效剂量散结祛瘀方(9.45 g·kg⁻¹·d⁻¹)与积雪苷片(0.063 g·kg⁻¹·d⁻¹)进行灌胃,早晚8点各灌胃1次,连续7 d。末次灌胃后2 h,三溴乙醇麻醉大鼠,经腹主动脉采血,4℃静置2 h,3 000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径12 cm),分离含药血清,56℃水浴30 min灭活,0.22 μ m微孔滤膜过滤,-80℃保存备用。

2.3 CCK-8法筛选含药血清及 β -NF、CH223191最佳干预浓度 取对数生长期细胞,以 8×10^3 个/mL的密度接种于96孔板,于37℃、5%CO₂常氧培养箱中培养24 h至细胞完全贴壁。空白血清、散结祛瘀

方、积雪苷含药血清使用不同浓度(10%、20%、40%)处理KFs; β -NF、CH223191使用不同药物浓度(1、5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理KFs,培养24 h后,加入CCK-8试剂,继续孵育2 h,酶标仪450 nm波长处测定吸光度 A ,细胞活性 $=[(A_{\text{干预组}}-A_{\text{对照组}})/(A_{\text{对照组}}-A_{\text{空白组}})]\times 100\%$ 。

2.4 分组及细胞干预 将细胞分为空白组(KFs+空白含药血清),阳性药组(KFs+积雪苷含药血清),散结祛癥方组(KFs+散结祛癥方含药血清)、AhR激动组(KFs+ β -NF)、AhR抑制组(KFs+CH223191)、AhR抑制+散结祛癥方组(KFs+CH223191+散结祛癥方含药血清)。

2.5 EdU法检测细胞增殖 取对数生长期KFs,以 2×10^4 个/mL接种于24孔板,完全贴壁后干预处理,培养结束前加入EdU试剂继续孵育2 h。经固定、透化处理,加入Click反应液避光孵育30 min,加入Hoechst染料,通过荧光显微镜观察EdU表达情况,计算增殖率。增殖率=EdU阳性细胞/总细胞 $\times 100\%$ 。

2.6 细胞划痕实验检测迁移能力 取对数生长期KFs,以 3×10^5 个/mL接种于6孔板,细胞贴壁后,使用1 000 μL 吸头纵向进行划痕,PBS清洗细胞,分组进行干预处理,分别于24、48 h观察细胞并记录细胞迁移情况,计算划痕面积。

2.7 Transwell小室法检测细胞侵袭能力 每孔加入无血清DMEM培养基100 μL 稀释的基质胶(Matrigel)(200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$),胰酶消化细胞,无血清培养基重悬细胞,以 5×10^3 个/小室接种到小室上层,下层中加入不同含药血清的完全培养基500 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中培养48 h,取出上室,PBS清洗,4%多聚甲醛固定10 min,1%结晶紫染色10 min,棉签擦去上室内细胞,显微镜下观察侵袭到下层的细胞数量。

2.8 流式细胞术检测细胞凋亡 收集的细胞重悬于1 $\times$ 结合缓冲液,加入膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙锭(PI)工作液,在室温避光反应15 min,通过对磷脂酰丝氨酸外露和细胞膜完整性的双重标记来区分不同凋亡时期的细胞,染色后1 h内使用流式细胞仪进行检测,分析凋亡细胞百分率。

2.9 免疫荧光法检测细胞中TGF- β_1 、 α -SMA的荧光强度 细胞接种于24孔板中的无菌细胞爬片,干预处理后,4%多聚甲醛固定15 min,0.1%Triton X-100透化10 min,5%BSA封闭30 min,一抗于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,Alexa Fluor[®] 488标记的二抗室温避光孵

育1 h,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)封片剂封片,共聚焦显微镜观察并采集图像。

2.10 Real-time PCR检测AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA mRNA表达 按照TRIzol试剂盒说明书提取细胞中总RNA,使用逆转录酶将RNA逆转录为cDNA。在反应体系中加入特异性引物,分别针对AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA mRNA进行扩增。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性2 min(1个循环);95 $^{\circ}\text{C}$ 变性10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s(40个循环)。通过实时监测荧光信号定量目的基因的表达水平。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析各实验组中mRNA表达水平,实验所需引物由湖南艾科瑞生物工程有限公司合成,引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	197
	下游 GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	
AhR	上游 CAACAGCAACAGTCCTTGGC	112
	下游 GTTGCTGTGGCTCCACTACT	
CYP1A1	上游 CAAGGGGCGTTGTGTCTTTG	115
	下游 GTCGATAGCACCATCAGGGG	
TGF- β_1	上游 TGGTGGAAACCCACAACGAA	113
	下游 GAGCAACACGGGTTTCAGGTA	
α -SMA	上游 TCAAGCCCAAATCTGCTCCA	81
	下游 GCTTTCCTGGTCCCAGTCTT	

2.11 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞中AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA蛋白的表达 收集细胞,提取各组细胞蛋白,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后,转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,使用5%脱脂奶粉溶液室温封闭。加入AhR(1:1 000)、CYP1A1(1:1 000)、TGF- β_1 (1:5 000)、 α -SMA(1:2 000)、GAPDH(1:5 000)一抗孵育过夜,加入二抗(1:5 000)孵育1 h,洗膜后,通过图像Image J软件分析条带蛋白相对表达量。

2.12 统计学分析 采用GraphPad Prism 9.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性分析,资料满足正态分布及方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD)检验,若方差不齐,采用Brown-Forsythe检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 人原代 KFs 细胞形态及鉴定 组织来源于人瘢痕疙瘩组织,光镜下可见细胞呈长梭形或成纤维样外观,细胞贴壁生长良好,并呈放射状或漩涡状排列,具有典型成纤维细胞形态学特征(图 1)。Vimentin 免疫荧光染色可见,细胞胞质内见明显的绿色荧光信号,细胞核经 DAPI 染色呈蓝色荧光,提示分离细胞均高表达 Vimentin,符合成纤维细胞的特性(图 2)。因此,所培养细胞鉴定为 KFs 细胞。

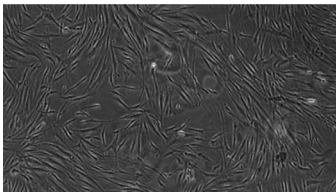


图 1 KFs 细胞形态及 Vimentin 荧光表达情况(倒置显微镜,×40)
Fig. 1 Morphology and Vimentin immunofluorescence of KFs (inverted microscope, ×40)

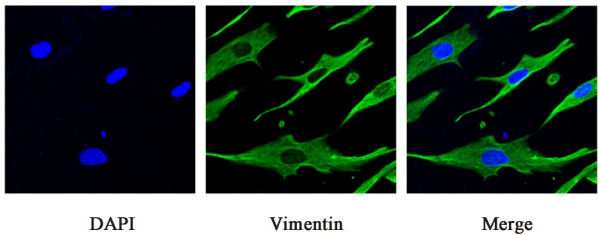


图 2 KFs 细胞形态及 Vimentin 荧光表达情况(免疫荧光,×630)
Fig. 2 Morphology and Vimentin immunofluorescence of KFs (IF, ×630)

3.2 含药血清及药物最佳浓度筛选 除空白组外,不同浓度散结祛癥方及积雪苷含药血清均对 KFs 表现出抑制作用。20% 浓度下,散结祛癥方含药血清[半数抑制浓度(IC_{50})=26.64]与积雪苷含药血清(IC_{50} =23.70)处理的细胞活性最接近正常细胞的 50%。自 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 起,CH223191 组(IC_{50} =13.99)、 β -NF 组(IC_{50} =10.11)细胞活性呈剂量依赖性下降, $10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时两组细胞活性接近正常细胞的 50%。故选择 20% 散结祛癥方和积雪苷含药血清作为最佳含药血清浓度, $10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为 β -NF 及 CH223191 最佳药物干预浓度。见表 2。

3.3 散结祛癥方对 KFs 增殖的影响 与空白组比较,积雪苷组、散结祛癥方组及 AhR 激动组细胞增殖率均显著降低($P<0.01$);与 AhR 激动组比较, AhR 抑制组细胞增殖率显著升高($P<0.01$);与散结祛癥方组比较, AhR 抑制+散结祛癥方组细胞增殖率明显升高($P<0.05$)。见表 3、图 3。

3.4 散结祛癥方对 KFs 凋亡的影响 与空白组比

表 2 不同含药血清/药物浓度对 KFs 细胞活性的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 2 Effect of different medicated serum/drug concentrations on viability of KFs ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	浓度	细胞活性/%
空白组	0	100.00±5.52
	10%	98.43±12.36
	20%	102.44±10.17
	40%	92.96±8.47
散结祛癥方组	0	100.00±7.56
	10%	89.75±12.04
	20%	78.11±10.79 ¹⁾
	40%	57.62±7.48 ¹⁾
积雪苷组	0	100.00±17.25
	10%	74.35±8.61 ¹⁾
	20%	44.11±5.62 ¹⁾
	40%	9.38±7.82 ¹⁾
β -NF	0	101.66±5.27
	$1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	80.80±9.28
	$5\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	84.46±12.48
	$10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	63.50±16.43
	$20\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	39.93±12.52
	CH223191	100.00±4.46
CH223191	0	100.00±4.46
	$1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	76.94±12.50
	$5\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	68.58±11.42
	$10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	57.18±6.03
	$20\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	42.46±13.99

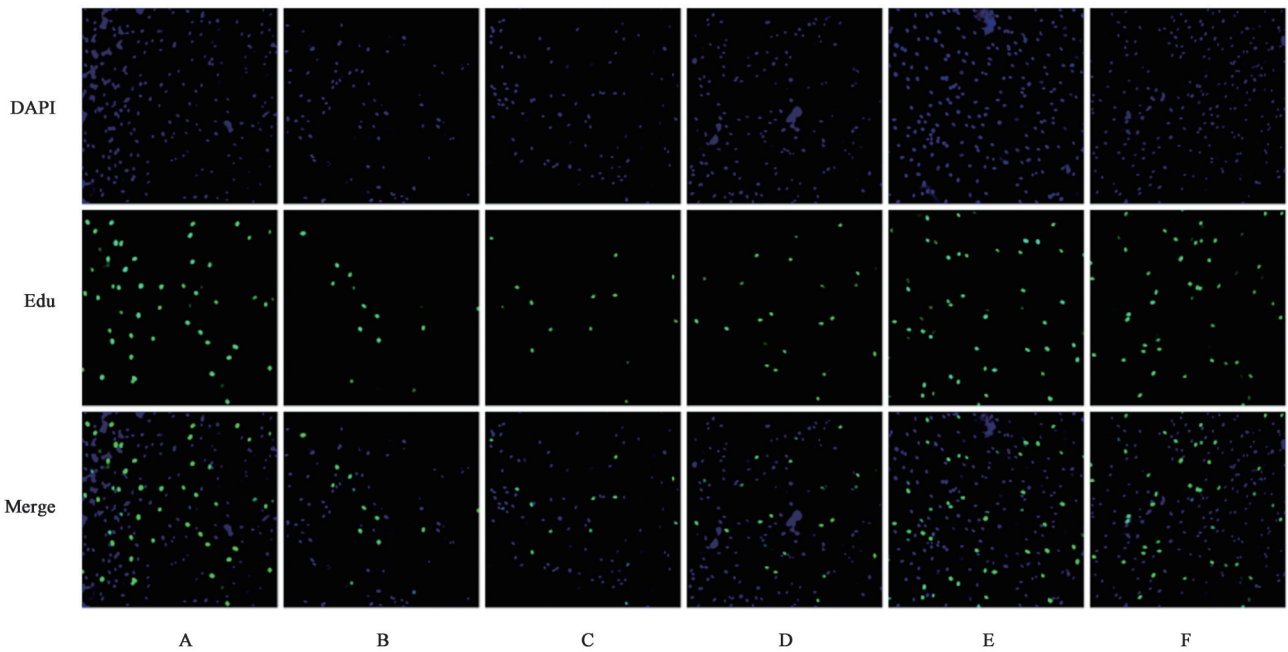
注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$

表 3 散结祛癥方对 KFs 细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)
Table 3 Effect of Sanjie Quban prescription (SJQB) on proliferation of KFs ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度	细胞增殖率/%
空白组		30.62±18.42
积雪苷组	20%	7.14±2.73 ²⁾
散结祛癥方组	20%	7.76±1.98 ²⁾
AhR 激动组	$10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	8.28±1.23 ²⁾
AhR 抑制组	$10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	25.55±3.74 ³⁾
AhR 抑制+散结祛癥方组	$10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +20%	18.70±4.23 ⁴⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与 AhR 激动组比较³⁾ $P<0.01$;与散结祛癥方组比较⁴⁾ $P<0.05$,⁵⁾ $P<0.01$ (表 4-表 9 同)

较,积雪苷组、散结祛癥方组及 AhR 激动组 KFs 凋亡率显著增加($P<0.01$);与 AhR 激动组比较, AhR 抑制组细胞凋亡率显著降低($P<0.01$);与散结祛癥方组比较, AhR 抑制+散结祛癥方组细胞凋亡率显著降低($P<0.01$)。见表 4、增强出版附加材料。



注:A.空白组;B.积雪苷组;C.散结祛瘀方组;D.AhR 激动组;E.AhR 抑制组;F.AhR 抑制+散结祛瘀方组(图 4-图 7 同)

图 3 散结祛瘀方对 KFs 细胞增殖的影响(免疫荧光,×200)

Fig. 3 Effect of SJQB on proliferation of KFs (IF,×200)

表 4 散结祛瘀方对 KFs 细胞凋亡的影响(̄x±s,n=3)

Table 4 Effect of SJQB on apoptosis of KFs (̄x±s,n=3)

组别	浓度	细胞凋亡率/%
空白组		4.44±0.23
积雪苷组	20%	28.75±0.70 ²⁾
散结祛瘀方组	20%	32.30±0.55 ²⁾
AhR 激动组	10 μmol·L ⁻¹	18.27±0.81 ²⁾
AhR 抑制组	10 μmol·L ⁻¹	5.45±0.21 ³⁾
AhR 抑制+散结祛瘀方组	10 μmol·L ⁻¹ +20%	14.24±0.14 ⁵⁾

3.5 散结祛瘀方对 KFs 迁移能力的影响 24 h 时,与空白组比较,散结祛瘀方组及 AhR 激动组细胞迁移率显著降低($P<0.01$);与散结祛瘀方组比较,AhR 抑制+散结祛瘀方组细胞迁移率显著升高($P<0.01$)。48 h 时,与空白组比较,散结祛瘀方组、积雪苷组及 AhR 激动组细胞迁移率显著降低($P<0.01$);与 AhR 激动组比较,AhR 抑制组细胞迁移率显著升高($P<0.01$);与散结祛瘀方组比较,AhR 抑制+散结祛瘀方组细胞迁移率显著升高($P<0.01$)。见表 5、图 4。

3.6 散结祛瘀方对 KFs 细胞侵袭能力的影响 与空白组比较,散结祛瘀方组、积雪苷组及 AhR 激动组的小室穿膜细胞数显著减少($P<0.01$);与 AhR 激动组比较,AhR 抑制组穿膜细胞数显著升高($P<0.01$);与散结祛瘀方组比较,AhR 抑制+散结祛瘀方组穿膜细胞数显著升高($P<0.01$)。见图 5、表 6。

表 5 散结祛瘀方对 KFs 细胞迁移的影响(̄x±s,n=3)

Table 5 Effect of SJQB on migration of KFs (̄x±s,n=3)

组别	浓度	细胞迁移率/%	
		24 h	48 h
空白组		55.88±5.90	99.09±1.56
积雪苷组	20%	40.45±6.09	39.64±9.66 ²⁾
散结祛瘀方组	20%	19.50±8.87 ²⁾	35.68±8.34 ²⁾
AhR 激动组	10 μmol·L ⁻¹	24.79±11.10 ²⁾	29.12±13.01 ²⁾
AhR 抑制组	10 μmol·L ⁻¹	41.24±11.24	93.35±6.55 ³⁾
AhR 抑制+散结祛瘀方组	10 μmol·L ⁻¹ +20%	54.15±1.46 ⁵⁾	63.33±2.54 ⁵⁾

3.7 散结祛瘀方对 KFs 细胞中 TGF-β₁、α-SMA 荧光表达的影响 与空白组比较,散结祛瘀方组、积雪苷组、AhR 激动组细胞中 TGF-β₁、α-SMA 荧光强度显著降低($P<0.01$);与 AhR 激动组比较,AhR 抑制组 TGF-β₁、α-SMA 荧光强度显著升高($P<0.01$);与散结祛瘀方组比较,AhR 抑制+散结祛瘀方组 TGF-β₁、α-SMA 荧光强度显著升高($P<0.01$)。见表 7、图 6。

3.8 散结祛瘀方对 KFs 细胞 AhR、CYP1A1、TGF-β₁、α-SMA mRNA 表达的影响 与空白组比较,散结祛瘀方组、积雪苷组及 AhR 激动组细胞中 AhR、CYP1A1 mRNA 表达显著升高($P<0.01$),α-SMA mRNA 表达显著降低($P<0.01$);散结祛瘀方组及 AhR 激动组 TGF-β₁ mRNA 表达明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);AhR 抑制组 AhR、CYP1A1 mRNA 表达显著降低($P<0.01$),α-SMA、TGF-β₁ mRNA 表达

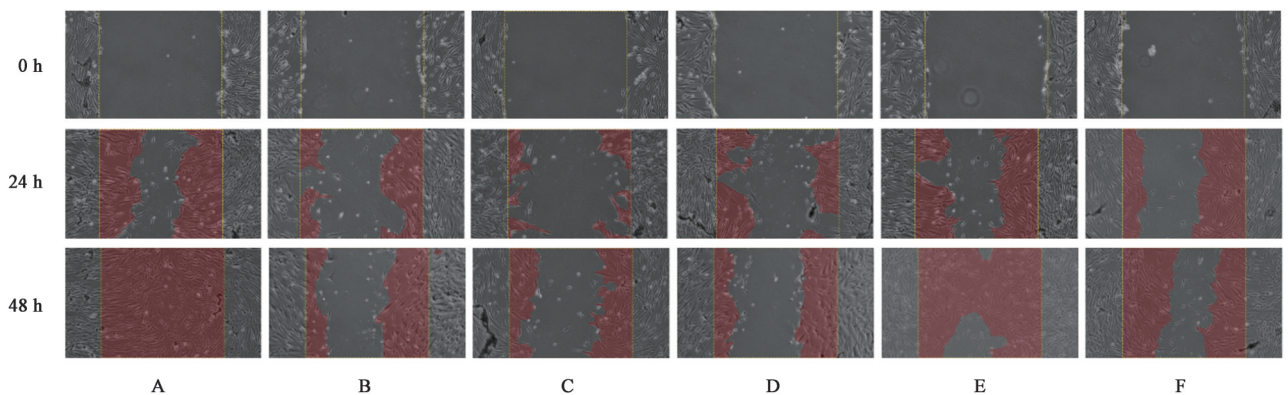


图4 散结祛瘀方对KFs细胞迁移的影响(倒置显微镜,×40)
Fig. 4 Effect of SJQB on migration of KFs (inverted microscope, ×40)

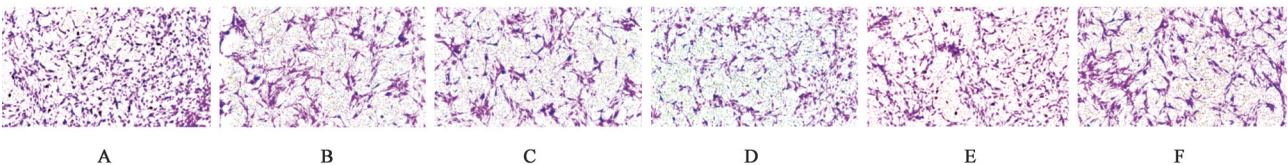


图5 散结祛瘀方对KFs细胞侵袭能力的影响(结晶紫,×40)
Fig. 5 Effect of SJQB on invasiveness of KFs (crystalviolet, ×40)

表6 散结祛瘀方对KFs细胞侵袭能力的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度	穿膜细胞数/个
空白组		1 195.66±154.05
积雪苷组	20%	429.33±90.96 ²⁾
散结祛瘀方组	20%	302.66±40.27 ²⁾
AhR激动组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	545.00±102.83 ²⁾
AhR抑制组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1 260.00±101.86 ³⁾
AhR抑制+散结祛瘀方组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +20%	981.66±182.86 ⁵⁾

表7 散结祛瘀方对KFs中TGF- β_1 、 α -SMA荧光表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of SJQB on immunofluorescence of TGF- β_1 and α -SMA in KFs ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度	TGF- β_1	α -SMA
空白组		1.00±0.13	1.00±0.05
积雪苷组	20%	0.47±0.04 ²⁾	0.33±0.04 ²⁾
散结祛瘀方组	20%	0.15±0.12 ²⁾	0.15±0.02 ²⁾
AhR激动组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	0.22±0.01 ²⁾	0.17±0.03 ²⁾
AhR抑制组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.24±0.18 ^{1, 3)}	0.96±0.06 ³⁾
AhR抑制+散结祛瘀方组	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +20%	0.84±0.08 ⁵⁾	0.71±0.08 ⁵⁾

显著升高($P<0.01$)。与AhR激动组比较,AhR抑制组AhR、CYP1A1 mRNA表达显著降低($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA mRNA表达显著升高($P<0.01$)。与散结祛瘀方组比较,AhR抑制+散结祛瘀方组AhR、CYP1A1 mRNA表达显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA mRNA表达显著升高($P<0.01$)。见表8。

3.9 散结祛瘀方对KFs细胞AhR、CYP1A1、TGF- β_1 、 α -SMA蛋白表达的影响 与空白组比较,散结祛瘀方组、积雪苷组及AhR激动组细胞中AhR、CYP1A1蛋白表达明显升高,TGF- β_1 蛋白表达明显降低($P<0.05, P<0.01$);散结祛瘀方组及AhR激动组 α -SMA蛋白表达显著降低($P<0.01$);AhR抑制组AhR、CYP1A1蛋白表达显著降低($P<0.01$)。与AhR激动组比较,AhR抑制组AhR、CYP1A1蛋白表达显著降低($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA蛋白表达显著升高($P<0.01$)。与散结祛瘀方组比较,AhR抑制+散结祛瘀方组AhR、CYP1A1蛋白表达显著降低($P<0.01$),TGF- β_1 、 α -SMA蛋白表达明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表9、图7。

4 讨论

瘢痕疙瘩的治疗至今仍是一项临床挑战,其高复发率很大程度上源于目前对驱动其持续生长的关键信号网络认知不足^[15]。TGF- β_1 被认为是最主要的促纤维化细胞因子,KFs对其高度敏感,不仅表现出显著的抗凋亡特性,还通过高表达 α -SMA增强细胞刚性^[16-17]。组织损伤后,TGF- β /Smad通路被激活,诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化,该过程伴随 α -SMA的特征性上调,使细胞获得强烈的收缩功能^[18]。若肌成纤维细胞持续活化,则导致ECM过度沉积及异常收缩,最终形成瘢痕疙瘩。因此,抑制TGF- β_1 与 α -SMA的表达被认为是治疗瘢痕疙瘩的重要策略。

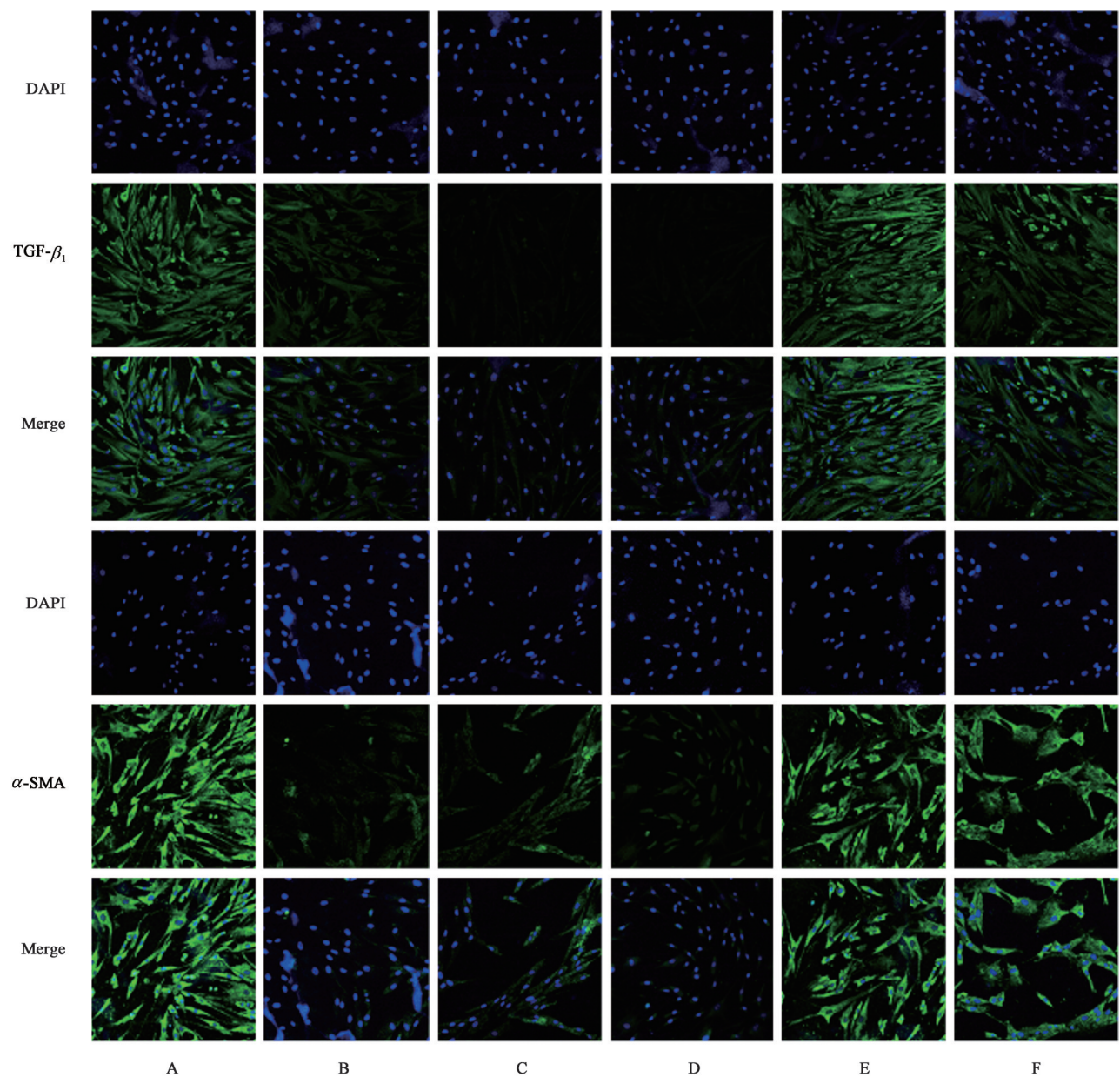


图6 散结祛瘀方对KFs中TGF-β₁、α-SMA荧光表达的影响(免疫荧光,×200)

Fig. 6 Effect of SJQB on immunofluorescence of TGF-β₁ and α-SMA in KFs (IF, ×200)

表8 散结祛瘀方对KFs中AhR、CYP1A1、TGF-β₁、α-SMA mRNA表达的影响(̄x±s,n=3)

Table 8 Effect of SJQB on mRNA expression of AhR, CYP1A1, TGF-β₁, and α-SMA in KFs (̄x±s,n=3)

组别	浓度	AhR	CYP1A1	TGF-β ₁	α-SMA
空白组		1.00±0.03	1.00±0.04	1.00±0.03	1.00±0.01
积雪苷组	20%	1.61±0.08 ²⁾	1.93±0.06 ²⁾	0.86±0.05	0.74±0.03 ²⁾
散结祛瘀方组	20%	1.93±0.09 ²⁾	2.56±0.15 ²⁾	0.69±0.03 ¹⁾	0.56±0.02 ²⁾
AhR激动组	10 μmol·L ⁻¹	2.55±0.11 ²⁾	3.94±0.16 ²⁾	0.57±0.04 ²⁾	0.45±0.02 ²⁾
AhR抑制组	10 μmol·L ⁻¹	0.54±0.02 ^{2,3)}	0.36±0.02 ^{2,3)}	2.02±0.10 ^{2,3)}	2.52±0.06 ^{2,3)}
AhR抑制+散结祛瘀方组	10 μmol·L ⁻¹ +20%	0.77±0.04 ⁵⁾	0.46±0.04 ⁵⁾	1.69±0.11 ⁵⁾	1.58±0.08 ⁵⁾

AhR作为多种内源性及外源性化合物的受体,以配体依赖性、细胞类型特异性和背景依赖性的方式参与多层次的转录调控^[19]。近年来,越来越多的

研究揭示 AhR 不仅介导经典的毒物代谢反应,还在炎症、免疫及纤维化等生理与病理过程中发挥广泛作用。已有研究显示,AhR激活可在多种器官中对

表9 散结祛瘀方对KFs中AhR/CYP1A1通路蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)
Table 9 Effect of SJQB on protein expression of AhR/CYP1A1 signaling pathway in KFs ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度	AhR/GAPDH	CYP1A1/GAPDH	TGF- β_1 /GAPDH	α -SMA/GAPDH
空白组		0.79 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.07	0.89 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.08
积雪苷组	20%	0.92 $\pm$ 0.01 ²⁾	0.87 $\pm$ 0.06 ¹⁾	0.73 $\pm$ 0.05 ¹⁾	0.79 $\pm$ 0.02
散结祛瘀方组	20%	1.05 $\pm$ 0.04 ²⁾	0.98 $\pm$ 0.08 ²⁾	0.63 $\pm$ 0.06 ²⁾	0.58 $\pm$ 0.02 ²⁾
AhR激动组	10 μ mol $\cdot$ L ⁻¹	1.09 $\pm$ 0.00 ²⁾	1.01 $\pm$ 0.07 ²⁾	0.41 $\pm$ 0.07 ²⁾	0.59 $\pm$ 0.01 ²⁾
AhR抑制组	10 μ mol $\cdot$ L ⁻¹	0.55 $\pm$ 0.01 ^{2,3)}	0.37 $\pm$ 0.03 ^{2,3)}	1.11 $\pm$ 0.06 ^{2,3)}	1.12 $\pm$ 0.04 ^{2,3)}
AhR抑制+散结祛瘀方组	10 μ mol $\cdot$ L ⁻¹ +20%	0.64 $\pm$ 0.02 ⁵⁾	0.51 $\pm$ 0.01 ⁵⁾	0.81 $\pm$ 0.01 ⁴⁾	0.85 $\pm$ 0.01 ⁵⁾

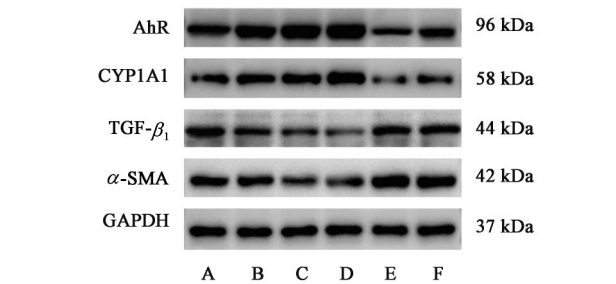


图7 KFs中AhR/CYP1A1通路蛋白表达电泳
Fig. 7 Electrophoresis of protein expression of AhR/CYP1A1 signaling pathway in KFs

抗纤维化进程^[20-21]。然而,也有研究报道在单侧输尿管梗阻小鼠模型中口服1-甲氧基苾(AhR激动剂)后,肾脏促纤维化蛋白表达上调^[22]。提示AhR在不同组织及病理状态下的作用可能存在差异性。值得注意的是,AhR信号通路与TGF- β_1 、Wnt/肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多条通路发生串扰^[23]。其中,在TGF- β 通路中,AhR可通过与 β -连环蛋白(β -catenin)竞争性结合Smad3,从而削弱Smad3与 β -catenin的互作,进而抑制TGF- β 所诱导的纤维化反应。SHI等^[24]研究发现,在系统性硬化症患者皮肤中AhR表达下调,真皮成纤维细胞通过增强TGF- β_1 的自分泌及I型胶原蛋白 $\alpha 1$ (Col1A1)的表达、同时抑制基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的方式,加速皮肤纤维化进程,而使用AhR激动剂6-甲酰基吡啶并[3,2-b]吡啶(FICZ)激活该通路,可有效逆转Col1A1与 α -SMA的高表达。

本研究结果显示,与空白组及AhR抑制组比较,AhR激动组及散结祛瘀方组KFs中AhR、CYP1A1表达升高,TGF- β_1 与 α -SMA水平显著下调;同时,KFs增殖、迁移、侵袭能力受抑,细胞凋亡率增加,而AhR抑制+散结祛瘀方组部分逆转了散结祛瘀方对KFs细胞功能的影响,并上调了TGF- β_1 与 α -SMA的表达。结果提示,在瘢痕疙瘩中,AhR/CYP1A1信号通路可能通过负向调控TGF- β_1 信号轴活性,从而抑制KFs的纤维化表型;散结祛瘀方则

能够通过激活AhR/CYP1A1通路下调TGF- β_1 、 α -SMA表达,进而抑制KFs的增殖、迁移和侵袭能力,促进其凋亡。

中医认为,瘢痕疙瘩多因肌肤受金刃、水火等外伤后,致瘀血阻滞、凝聚不散,脉络不通,气机受阻。加之患者禀赋异常,或素有痰湿,则气滞、血瘀与痰浊互结,积久形成质硬高突之结块。临床研究显示,血瘀证在瘢痕疙瘩患者中占比最高^[25]。故治疗宜活血化瘀,通络散结为基本法则。据此所立的散结祛瘀方,以三棱、莪术为君药,二者被张锡纯誉为“化瘀血之要药”^[26],三棱偏于破瘀,莪术偏于破气,相须为用,共奏破血消癥、行气散结之效;夏枯草清肝散结,皂角刺透毒通络,浙贝母化痰清热,生牡蛎软坚散结,四药协同,寒温并用,清透兼顾,共为臣药;佐以积雪草清热解毒、活血消肿,黄芪、白术益气固表、托毒生肌;甘草调和诸药,兼为使药。全方配伍共奏活血化瘀,软坚散结之功。笔者认为,散结祛瘀方中的活性成分可能作为AhR的天然配体,通过直接结合并驱动其核转位,进而与TGF- β_1 等通路发生功能性串扰,最终抑制KFs纤维化表型。现有文献中不乏支持此假说的初步证据,如研究发现,黄芪与白术中的黄芪甲苷和白术多糖可激活AhR通路,上调CYP1A1,进而发挥抗炎作用^[27-28]。莪术挥发油成分莪术二酮则能通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、TGF- β_1 /Smads信号传导通路,抑制KFs增殖,促进胶原蛋白降解,从而有助于改善瘢痕形成^[29]。此外,网络药理学分析表明,三棱-莪术药对可协同作用于RELA、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2)、白细胞介素(IL)-6、非受体酪氨酸激酶(SRC)及Akt1等关键靶点,发挥抗纤维化效应^[30]。

综上所述,散结祛瘀方可通过激活AhR/CYP1A1信号通路,进而抑制TGF- β_1 / α -SMA促纤维化轴,从而在细胞层面抑制KFs细胞的增殖、迁移与

侵袭,并促进其凋亡。该结果不仅从现代分子生物学角度阐释了中医药“活血化瘀、散结消癥”之法的科学内涵,也提示AhR/CYP1A1信号通路可能是治疗瘢痕疙瘩的潜在新靶点。然而,散结祛癥方作用于AhR的直接结合机制及其体内药效学特性仍需进一步研究。未来可采用质谱技术,分离鉴定散结祛癥方中直接激活AhR的药效成分,明确其物质基础;并在瘢痕疙瘩动物模型中验证散结祛癥方对AhR/CYP1A1通路的调控效应及整体疗效,为其临床应用提供更充分的实验依据。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] MARTTALA J, ANDREWS J P, ROSENBLOOM J, et al. Keloids: Animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2016, 51: 47-54.
- [2] 何治宏, 张丰川, 杨顶权, 等. 中药治疗增生性瘢痕的研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(12): 4083-4088.
- HE Z H, ZHANG F C, YANG D Q, et al. Research progress on traditional Chinese medicine for the treatment of hypertrophic scars[J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2024, 46(12): 4083-4088.
- [3] HAWASH A A, INGRASCI G, NOURI K, et al. Pruritus in keloid scars: Mechanisms and treatments [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(10): adv00582.
- [4] GREENE C A, HAMPTON G, JAWORSKI J, et al. Multi-ancestry Meta-analysis of keloids uncovers novel susceptibility loci in diverse populations [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7770.
- [5] ZHANG T, WANG X F, WANG Z C, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110287.
- [6] KANG H J, KIM W G, AN S Y, et al. Keratin-mediated selective inhibition in proliferation and selective apoptosis of keloid fibroblasts[J]. *Biomater Res*, 2025, 29: 0231.
- [7] 黄储涵, 杨顶权, 钟施怡, 等. 散结祛癥方对BALB/C裸鼠瘢痕疙瘩模型的作用及转化生长因子- β_1 的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(3): 51-56.
- HUANG C H, YANG D Q, ZHONG S Y, et al. Effect of Sanjie Quban recipe on keloid model of BALB/C nude mice and influence on transforming growth factor- β_1 [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(3): 51-56.
- [8] DAWE H R, DI MEGLIO P. The aryl hydrocarbon receptor (AHR): Peacekeeper of the skin [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1618.
- [9] WENG J, CHENG Q, YANG J, et al. Gal-1-mediated cytochrome P450 activation promotes fibroblast into myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112920.
- [10] SHI Y, ZENG Z, YU J, et al. The aryl hydrocarbon receptor: An environmental effector in the pathogenesis of fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105180.
- [11] LIU S. Aryl hydrocarbon receptor alleviates hepatic fibrosis by inducing hepatic stellate cell ferroptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(23): e70278.
- [12] 陈佳, 王燕, 蒙玉娇, 等. 中医药治疗瘢痕疙瘩研究进展[J]. *北京中医药*, 2023, 42(11): 1277-1281.
- CHEN J, WANG Y, MENG Y J, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of keloids [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2023, 42(11): 1277-1281.
- [13] 徐梦丽, 王其飞, 王静宜, 等. 人原代瘢痕疙瘩成纤维细胞系的建立及鉴定 [J]. *中华整形外科杂志*, 2024, 40: (5): 545-554.
- XU M L, WANG Q F, WANG J Y, et al. Establishment and identification of a human keloid fibroblast cell line [J]. *Chin J Plast Surg*, 2024, 40: (5): 545-554.
- [14] 陈奇. 中国药理研究方法学 [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1262-1263.
- CHEN Q. Research methods in pharmacology of Chinese materia medica [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 1262-1263.
- [15] 何治宏, 张丰川, 杨顶权, 等. 成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病机制中的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(24): 36-42.
- HE Z H, ZHANG F C, YANG D Q, et al. Research progress on the role of fibroblasts in the pathogenesis of keloid [J]. *Chin J Mod Med*, 2024, 34(24): 36-42.
- [16] LEE C H, HONG C H, CHEN Y T, et al. TGF- β 1 increases cell rigidity by enhancing expression of smooth muscle actin: Keloid-derived fibroblasts as a model for cellular mechanics [J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 67(3): 173-180.
- [17] CHODON T, SUGIHARA T, IGAWA H H, et al. Keloid-derived fibroblasts are refractory to Fas-mediated apoptosis and neutralization of autocrine transforming growth factor- β 1 can abrogate this resistance [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1661-1669.
- [18] RIPPA A L, KALABUSHEVA E P, VOROTELYAK E A. Regeneration of dermis: Scarring and cells involved [J]. *Cells*, 2019, 8(6): 607.
- [19] LECLERC D, STAATS PIRES A C, GUILLEMIN G J, et al. Detrimental activation of AhR pathway in cancer: An overview of therapeutic strategies [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 70: 15-26.
- [20] WU X, MIAO X, XUE X, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation limits the fatty acid synthesis and subsequent "miR-193a-3p-HDAC3-FASN" signals to alleviate intestinal fibrosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(23): 13069-13082.
- [21] WU S M, TSAI J J, PAN H C, et al. Aggravation of pulmonary fibrosis after knocking down the aryl hydrocarbon receptor in the insulin-like growth factor 1 receptor pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(13): 3430-3451.

- [22] CAO G, MIAO H, WANG Y N, et al. Intrarenal 1-methoxypyrene, an aryl hydrocarbon receptor agonist, mediates progressive tubulointerstitial fibrosis in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(11):2929-2945.
- [23] YANG C E, WANG Y N, HUA M R, et al. Aryl hydrocarbon receptor: From pathogenesis to therapeutic targets in aging-related tissue fibrosis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79:101662.
- [24] SHI Y, TANG B, YU J, et al. Aryl hydrocarbon receptor signaling activation in systemic sclerosis attenuates collagen production and is a potential antifibrotic target [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106886.
- [25] 赵庆利,张英伟,孟如松,等. 瘢痕疙瘩的血瘀证研究[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(11):1888-1891.
- ZHAO Q L, ZHANG W Y, MENG R S, et al. Research on blood-stasis syndrome in keloid patients [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2010, 25(11):1888-1891.
- [26] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2009.
- ZHANG X C. Records of Traditional Chinese and Western Medicine in Combination[M]. Taiyuan: Shanxi Science and Technology Press, 2009.
- [27] YING Y, SONG L Y, PANG W L, et al. Astragalus polysaccharide protects experimental colitis through an aryl hydrocarbon receptor-dependent autophagy mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(5):681-697.
- [28] HE Z, GUO J, ZHANG H, et al. *Atractylodes macrocephala* Koidz polysaccharide improves glycolipid metabolism disorders through activation of aryl hydrocarbon receptor by gut flora-produced tryptophan metabolites [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 4):126987.
- [29] 张浩,林川,周建敏,等. 莪术二酮对增生性瘢痕成纤维细胞的作用及机制探讨[J]. *中草药*, 2018, 49(8):1854-1859.
- ZHANG H, LIN C, ZHOU J M, et al. Pharmacological analysis of curdione on hypertrophic scar fibroblast[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(8):1854-1859.
- [30] HAO M, YAO Z, ZHAO M, et al. Active ingredients screening and pharmacological mechanism research of *Curcumae Rhizoma-Sparganii Rhizoma* herb pair ameliorates liver fibrosis based on network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305:116111.

[责任编辑 周冰冰]