

中药防治病理性瘢痕的作用及机制研究进展

孙子荔¹, 柳思宇¹, 邹鸣立¹, 冯艺³, 杜勇², 杨敏烈², 俞舜², 袁正东²,
吴俊杰², 吕国忠^{1,2*}, 袁凤来^{1,2*}
(1.南京中医药大学, 南京 210023;
2.江南大学附属医院, 江苏无锡 214043;
3.扬州大学, 江苏扬州 225001)

[摘要] 病理性瘢痕是伤口异常愈合所引起的皮肤纤维化疾病,包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩。病理性瘢痕会造成患者美观的缺陷、肢体功能障碍和局部不适。伤口愈合过程的复杂性导致瘢痕的形成受到多种因素的影响。病理性瘢痕的治疗除了传统的手术、激光、冷冻、激素注射等方法以外,目前已经出现了间充质干细胞疗法、脂肪移植、干扰素、肉毒素等新兴疗法,在临床运用广泛但也存在价格昂贵、副作用多等问题。中药治疗病理性瘢痕的历史悠久,近年来体内及体外的研究发现其作用大致分为减少炎症反应、抑制成纤维细胞增殖、调节成纤维细胞活化和迁移、诱导成纤维细胞凋亡和自噬、促进细胞外基质(ECM)的降解和减少血管生成等,更深入地发现在瘢痕形成相关的转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads,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),音猬因子(Shh)信号通路方面中药也存在一定的调控作用。而相关研究中仍然存在一些矛盾点,具体机制还待进一步完善。文章归纳了不同中药在体内及体外实验的研究内容、结果及相关的的作用机制,分析了中药在防治病理性瘢痕方面的优缺点和在临床运用中的展望,为今后的瘢痕研究提供依据和思路。

[关键词] 中药; 病理性瘢痕; 伤口愈合; 成纤维细胞; 细胞外基质

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0225-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201707

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200628.1334.005.html>

[网络出版日期] 2020-6-28 17:53

Effect and Mechanism of Traditional Chinese Medicine on Prevention and Treatment of Pathological Scar

SUN Zi-li¹, LIU Si-yu¹, ZOU Ming-li¹, FENG Yi³, DU Yong², YANG Min-lie², YU Shun²,
YUAN Zheng-dong², WU Jun-jie², LYU Guo-zhong^{1,2*}, YUAN Feng-lai^{1,2*}
(1. *Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;*
2. *Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214043, China;*
3. *Yangzhou University, Yangzhou 225001, China*)

[Abstract] Pathological scar is a kind of skin fibrotic disease caused by abnormal wound healing, including hypertrophic scar and keloid. Pathological scar may lead to aesthetic flaws, limb dysfunction and local discomfort in patients. Due to the complexity of the wound healing process, the formation of scar is affected by many factors. In addition to traditional surgical, laser, cryostatic and hormone injection methods for the treatment of pathological scar, there are new therapies, such as mesenchymal stem cell therapy, fat transplantation, interferon, and botulinum toxin. They are widely used in clinical practice, but with such

[收稿日期] 20200525(018)

[基金项目] 江苏省自然科学基金项目(BK20191141)

[第一作者] 孙子荔,在读硕士,从事整形美容疾病中西医结合临床研究,E-mail: qishuimelon@gmail.com

[通信作者] * 吕国忠,博士,教授,从事烧伤整形美容疾病的临床研究,E-mail: luguozhong@hotmail.com;

* 袁凤来,博士,副教授,从事整形美容疾病的临床研究,E-mail: bjjq88@163.com

problems as high prices and many side effect. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history in treating pathological scar. In recent years, *in vivo* and *in vitro* studies have shown that TCM has effect IN reducing inflammation, inhibiting fibroblast proliferation, regulating fibroblast activation and migration, inducing fibroblast apoptosis and autophagy, promoting the degradation of extracellular matrix (ECM) and reducing angiogenesis in general. Besides, TCM has also a certain regulatory role in the signaling pathways, such as transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)/Smads, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) and sonic hedgehog (Shh). There are still some contradictions in relevant studies, and specific mechanisms remain to be further improved. This paper summarizes the study content, findings and relevant mechanisms of different TCM based on *in vivo* and *in vitro* experiments, analyzes the advantages and disadvantages of TCM in the prevention and treatment of pathological scar, and its prospects in clinical application, so as to provide basis and ideas for future scar studies.

[Key words] traditional Chinese medicine; pathological scar; wound healing; fibroblast; extracellular matrix

瘢痕是伤口愈合的最终产物,其形成和发展与组织的修复过程密切相关。病理性瘢痕以增生性瘢痕和瘢痕疙瘩最为常见,通常出现在烧伤、手术、化学伤、暴力伤害等皮肤组织的严重损伤后。临床表现为病灶凸出正常皮肤表面,在皮损区域内或超过皮损部位,呈红色且质地较硬,可伴有疼痛、瘙痒等异常感觉,可对附近皮肤产生牵拉。其导致的肢体功能障碍及外形的不美观对患者的身心造成不可磨灭的影响^[1]。因此,探索切实可行的预防和治疗病理性瘢痕的方法一直是医学界急需攻破的难题。伤口愈合大致分为3个不同的阶段:炎症期、增生期和重塑期^[2],每个阶段涉及瘢痕形成的机制也不尽相同。现代医学将病理性瘢痕定义为异常伤口愈合引起的纤维增生性疾病,与皮肤损伤深度、个人体质、愈合期感染等多种因素相关,特征表现为异常炎症反应、成纤维细胞过度增殖分化、血管生成增多以及细胞外基质(ECM)的过度沉积^[2-3]。大量的研究表明,通过减少炎症反应、抑制成纤维细胞增殖、调节肌成纤维细胞活化、促进ECM的降解和减少血管生成等方法可以有效地减少瘢痕形成或改善瘢痕外观。由于病理性瘢痕的形成机制复杂,虽然5-氟尿嘧啶、皮质类固醇激素等药物治疗都有改善瘢痕形成的疗效,但是仍然存在皮肤萎缩、毛细血管扩张、局部坏死等副作用的风险^[2],因此期待疗效突出且安全性高的治疗药物的出现。中医学认为病理性瘢痕是正气亏虚,气滞、痰浊、瘀血等病理因素共同作用于皮肤所致的异常病理产物,治疗多采用行气化痰、除湿化痰、散结通络等方法。现代用于瘢痕治疗的中药不少,在疗效及安全性方面也广受认可,但是具体的机制和有效成分不

够明确。随着对中药及其成分研究的深入,越来越多的文献表明,中药在防治病理性瘢痕方面具有显著的效果及广阔的前景。本文对近年来病理性瘢痕的发病机制及中医药防治病理性瘢痕的研究进展综述如下。

1 中药调节成纤维细胞增殖、分化、凋亡的作用

1.1 中药抑制成纤维细胞增殖的作用 成纤维细胞是真皮中最丰富的细胞,通过产生ECM来维持真皮结构。不论在正常情况下还是疾病或损伤出现时,ECM都处于不断合成、降解和重塑的状态中^[4]。在真皮组织受到损伤后会经历2~3 d的止血和炎症阶段,随后进入增生期,成纤维细胞从稳态进入激活状态,其增殖、迁移能力显著加强并分化出一种独特的表型——肌成纤维细胞,具有更强收缩特性的肌成纤维细胞能更快地合成ECM从而加速伤口闭合^[2]。一旦组织被完全修复,理想情况下恢复到其原始的损伤前状态,这些肌成纤维细胞就会发生凋亡、衰老或者恢复成去活化的成纤维细胞^[5]。然而,活跃的成纤维细胞(包括肌成纤维细胞)在受伤部位的持续存在可能导致ECM的过度沉积,即修复超过原有的真皮层范围而形成异常瘢痕,因此瘢痕的厚度与真皮中成纤维细胞的数量及胶原(ECM的主要成分)的密度通常成正比相关。大部分的瘢痕体外研究往往都以病理性瘢痕中的成纤维细胞为研究对象,因为与稳态环境中的成纤维细胞相比它们更具有活跃的增殖、侵袭能力,并且肌成纤维细胞的活性也远远高于正常的愈合状态。因此,抑制成纤维细胞的增殖一直以来是瘢痕研究的热点。大量的文献表明,没食子酸^[6]、地龙蛋白^[7]、莪术二酮^[8]等中药成分都具有在体外抑制成纤维细胞增殖的

作用。而川青软膏^[9]、大黄素搽剂^[10]、齐墩果酸^[11]等中药提取物或方剂也有在动物模型中抑制成纤维细胞增殖的功效。由于文献中体内实验的结果没有具体的数据统计,因此难以对每种成分/方剂的效能进行比较。而某些中药的不同成分效果有所区别,例如大黄的有效成分中没食子酸>大黄酸>大黄素^[6];积雪草的成分中羟基积雪草酸>积雪草酸>羟基积雪草苷>Centellasaponin B^[12];青蒿相关的成分中双氢青蒿素>青蒿琥酯^[13-14]。目前来看大部分的研究仅停留在作用方面,具体机制尚欠缺。细胞周期素依赖性激酶4(CDK4)和细胞周期素依赖性激酶6(CDK6)是细胞增殖相关的关键酶,有助于驱动细胞进入分裂周期的DNA合成阶段从而加快其增殖^[15]。研究发现,氧化苦参碱能有效下调CDK4和CDK6的表达^[16-17],或许可以解释这种增殖抑制作用的机制。从现有的研究来看,愈合早期出现的许多细胞因子都参与纤维化过程,因此成纤维细胞在伤口部位募集及增殖可能与炎症和免疫反应相关^[2]。然而,目前中药抑制成纤维细胞增殖的具体机制研究依旧不够深入,但是却发现了许多与成纤维细胞凋亡相关的基因调控机制,这也是影响成纤维细胞活化的重要一环。

1.2 中药抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化的作用 肌成纤维细胞的出现是组织修复的必然过程。有观点认为在ECM的生物化学和力学变化以及组织损伤初期的炎症共同影响下,成纤维细胞维持稳态的能力耗尽才导致它们被激活并在表型上转变为肌成纤维细胞。这种表型变化的实质是成纤维细胞内转录并合成 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),因此 α -SMA是肌成纤维细胞的特征标记物,这个过程需要依赖转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smads通路的信号传导得以实现,由整合素 αv 介导,TGF- β_1 的激活促使Smad3与Smad4结合,启动ACTA2等纤维化基因而完成。另外, β -连环蛋白(β -catenin)等其他转录因子也有促进 α -SMA转录的作用^[5]。TGF- β_1 /Smads信号通路贯穿伤口愈合的整个过程从炎症期到重塑期,是调控瘢痕形成的主要通路之一^[3]。TGF- β_1 作为促纤维化的主要因子,其表达量的高低既能衡量成纤维细胞分化能力的强弱,也是皮肤纤维化/瘢痕形成的重要指标。在伤口闭合后的重塑期,多余的ECM会在多种内环境因素的调控下产生降解,将不成熟的愈合产物转化为成熟形式,过量的ECM会从Ⅲ型胶原(ColⅢ)降解并重塑为成熟的I型胶原(ColⅠ)^[18]。然而,这

个时期成纤维细胞分化的异常活跃以及肌成纤维细胞的凋亡、衰老、失活遭到抑制同样能造成不可逆转的胶原蛋白沉积,导致瘢痕变厚变硬。实验证明,积雪草苷^[19]、芍药苷^[20]、绵马素PB^[21]等都具有下调瘢痕成纤维细胞 α -SMA表达的作用,这种结果代表了肌成纤维细胞数量的减少,既可以认为是药物对于活跃成纤维细胞分化能力的削弱,也存在诱导原有肌成纤维细胞凋亡/衰老/失活的可能性。当然,这些成分兼有抑制TGF- β_1 释放的作用,也是抗皮肤纤维化的证据之一。三七皂苷R₁能够抑制成纤维细胞中Wnt/ β -catenin通路的信号传导^[22],最终是否能降低 α -SMA的表达还待进一步研究。除此之外,血小板衍生因子(PDGF)也是一种可以广泛参与伤口愈合并且能促进成纤维细胞增殖分化的细胞因子。近几年的研究发现,也是肌成纤维细胞衰老相关的分泌蛋白之一,同时PDGF耗竭促使肌成纤维细胞凋亡^[5]。而川青软膏的体内实验表明它在减少兔耳瘢痕的增生指数、胶原密度的同时还抑制PDGF的受体PDGFR- α 、PDGFR- β 的表达,减少PDGF与受体的结合。当然,这种作用不局限于针对成纤维细胞,与基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的分泌和ECM的平衡也有相关性^[9]。

1.3 中药诱导瘢痕来源成纤维细胞凋亡及自噬的作用 在闭合后的伤口中,活跃的成纤维细胞与肌成纤维细胞的存在会导致瘢痕的持续恶化。因此,诱导细胞的死亡也是缓解已形成的瘢痕的一种手段,这方面的中药研究主要是针对凋亡和自噬两个方面。成纤维细胞凋亡的分子途径分为内在途径和外在途径。内在途径是由细胞内死亡刺激引发线粒体外膜通透性的改变而导致的凋亡。过程包括凋亡小体的形成、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)的激活、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-7(Caspase-7)的最终激活等,由B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白家族在线粒体外膜上的相互作用所决定。Bcl-2是Bcl-2家族中的抗凋亡蛋白^[23],其对P53正向细胞凋亡调控因子(PUMA)以及促线粒体外膜成孔(即内在凋亡)的效应物——Bcl-2相关X蛋白(Bax)具有抑制作用。而髓细胞白血病基因-1(Mcl-1)等促生存蛋白也可以阻止线粒体外膜通透性的增强而抑制细胞凋亡^[5]。近年来许多文献表明,中药成分对成纤维细胞的这一凋亡路径都有正向调控作用。地龙蛋白^[7]、双氢青蒿素^[13]、黄芩素^[24]等对Caspase-9和Caspase-3的活性有不同程度地促

进功效;姜黄素^[25]、苦参碱^[26]、芒柄花黄素^[27]等对于Bax/Bcl-2的表达量也具有一定的影响,呈促凋亡/抑制存活趋势;黄芪总苷对成纤维细胞凋亡的促进通过上调p53基因的表达,继而抑制Bcl-2的表达^[28];姜黄素^[29]、齐墩果酸^[11]等通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化进而抑制Bcl-2的活化,最终导致成纤维细胞凋亡;大黄素下调成纤维细胞中Mcl-1和受体相互作用蛋白1(RIP1)的表达量,抑制成纤维细胞活力及诱导凋亡^[30]。另外,细胞的外在凋亡途径是通过细胞外死亡配体经多蛋白诱导死亡的信号复合物传递来完成的,与内在途径相似的是最后都会导致Caspase-3的激活^[5]。基于细胞凋亡机制的复杂性,仍有许多亟待探讨的问题。目前已有的研究也涉及了许多中药对于成纤维细胞凋亡的机制研究。芒柄花黄素^[27]、黄芪总苷^[31]、丹参酮II A^[32]等阻滞成纤维细胞的正常周期,可能与下调凋亡抑制基因Survivin的表达和细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)的合成有关;细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化是生长因子介导的RAS/RAF/MEK/ERK/RSK信号途径激活的重要一环^[33]。大黄素^[30]、紫草素^[34]等活性成分都被发现具有抑制下调ERK1/2磷酸化水平的作用,被认为是抑制成纤维细胞活力、促进凋亡的另一途径。有研究发现,姜黄素对成纤维细胞凋亡的影响是通过上调P27基因来实现的,其作用是抑制细胞周期蛋白依赖性激酶对亚单位的催化从而抑制细胞周期^[35]。p38与JNK属于同一蛋白家族,激活后的作用与JNK相似,芍药苷^[36]和齐墩果酸^[11]是通过上调p38表达量来诱导成纤维细胞凋亡。除了凋亡诱导外,有少量文献报道了中药对成纤维细胞自噬的影响,是通过改变微管相关蛋白-轻链3(LC3)的合成。LC3-II/LC3-I的比值是衡量自噬发生率的一个标准,目前发现芍药苷^[36]和苦参碱^[16]能升高LC3-II/LC3-I,有效地促进成纤维细胞的自噬,具体机制还未有明确的数据支持。

2 中药减少ECM沉积和血管生成,改善瘢痕外观的作用

真皮组织中,ECM的成分复杂多样,以胶原蛋白为主,还有纤连蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖等物质^[37]。瘢痕的形成和消退与ECM含量的动态平衡相关。在正常愈合的重塑期,伤口中沉积的ECM在基质降解相关的细胞因子与酶的作用下开始降解并重塑,最后形成稳定的新生皮肤。由基质降解酶失调引起的过多的胶原蛋白合成和异常的胶原蛋

白转换会导致伤口过度愈合,即瘢痕形成。基质金属蛋白酶(MMPs)家族的成员对ECM的降解和重塑具有重大影响,并介导了ECM的主要成分Col-III和Col-I的降解^[38]。纤维化组织的降解主要由MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-13, MMP-14, MMP-15和MMP-16启动,而后被明胶酶, MMP-2或MMP-9以及其他蛋白酶(如组织蛋白酶K)进一步切割分解^[5]。金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)是MMPs的内源性抑制剂, TIMP的水平升高是ECM降解不足的原因之一,也是导致瘢痕肥厚的因素。因此,控制MMPs与TIMPs的合适比例是改善瘢痕形成的一个突破口。近年来许多动物实验发现,中药成分/方剂可以从外观上减少瘢痕的形成。通过对瘢痕增生指数、瘢痕硬度、瘢痕直径等指标的统计,可以发现人参皂苷Rb₁^[39]、积雪草苷^[40]、齐墩果酸^[11]、紫杉醇^[41]等许多成分很大程度地改善了瘢痕的外观,使其更接近于正常皮肤。从组织学上看,真皮中的胶原含量减少、胶原蛋白的转录和合成的表达量降低。除此之外,也有很多学者探究了中药促进ECM降解的分子机制。MMP-2和MMP-9两种酶在重塑阶段都处于活跃状态, MMP-9参与IV型和V型胶原蛋白、纤连蛋白和弹性蛋白的降解;而MMP-2参与降解变性胶原蛋白^[42]。苦参碱^[43]、齐墩果酸^[11]均有上调MMP-9或MMP-2的表达的作用。另外, MMPs在伤口愈合中的作用比较复杂,除了介导ECM的降解外,与细胞迁移、免疫反应、炎症的趋化因子以及血管生成也有关联^[44],因此不同文献中提及的中药对这类酶的作用并不一致。比如人参皂苷Rg₃^[45]、没食子酸^[46]均可以下调MMP-1和MMP-3的表达;川青软膏^[9]、齐墩果酸^[11]也可下调MMP-1的表达;芍药苷可以同时抑制MMP-1和MMP-13的表达^[47],而青蒿琥酯^[48]、苦参碱^[43]等却可以促进MMP-1的表达。这些药物的研究结果都指向对瘢痕形成的抑制作用,所以在伤口愈合过程中MMPs复杂的作用机制不能断言其对瘢痕形成的单一效应,更系统的研究才能解释这种作用机制的差异性。另外,莪术二酮^[8]和齐墩果酸^[11]对ECM降解的作用途径还包括抑制成纤维细胞TIMP-1的分泌,从而减少胶原的沉积。研究发现,芍药苷可以上调TIMP-2的表达。TIMP-2在增生性瘢痕中除了抑制MMPs的作用外,在调节成纤维细胞的增殖、凋亡方面也有作用。结果显示TIMP-2的表达量与成纤维细胞自噬指标均在芍药苷的影响下上调^[36],由此考虑其有诱导自噬的可能性,然而这项

研究缺乏与基质降解酶和胶原合成相关的指标数据,因此也不能判断其对于ECM降解是否一定有促进作用。结缔组织生长因子(CTGF)是一类参与胶原合成的细胞因子,其分泌受TGF- β_1 的影响^[49]。缬马素PB^[21],青蒿琥酯^[48]等通过对CTGF的抑制作用减少胶原合成。血管内皮生长因子(VEGF)是血管新生的正向调节剂^[50],VEGF的过度表达与毛细血管的过度形成,Col-I的产生和瘢痕的厚度有关^[2]。紫草素^[51]对于成纤维细胞中VEGF的转录有抑制作用,是否真正影响组织中血管的形成待进一步研究。

3 中药减弱炎症反应的作用

伤口愈合的炎症期有单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等多种炎症细胞参与,涉及的炎症因子有白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-10(IL-10)等^[2]。长期的、过度的炎症反应会延缓伤口的愈合。大量的研究表明促炎因子水平与成纤维细胞的募集增殖,血管生成,ECM沉积等呈正相关^[37],因此被认为是推动瘢痕形成的重要因素之一。目前已知的具有抗炎效果的中药有大黄素^[10]、柚皮素^[52]、紫杉醇^[53]等,其抗炎作用表现为降低IL-1, TNF- α , IL-6的合成和分泌水平,其中柚皮素对炎性细胞的浸润也有良好的抑制作用。然而,由于炎症与瘢痕的发病机制还未能完全阐明,因此这方面的文献并不充分。近年来有研究发现巨噬细胞,CD4细胞等除了具有调节炎症、免疫的作用还与皮肤纤维化直接相关^[2],依赖于细胞之间的信号交流。这也许给病理性瘢痕的中药治疗提供了崭新的思路,以成纤维细胞以外的其他细胞为干扰的靶点,调节伤口微环境的平衡以达到预防瘢痕形成的目的,或许可以减轻患者所承受的痛苦。

4 中药与瘢痕相关信号通路的研究

4.1 TGF- β_1 /Smads信号通路 TGF- β_1 /Smads信号通路是已知的介导皮肤纤维化的关键通路,在伤口愈合的全过程都发挥重要作用。TGF- β_1 /Smads的信号传导途径由TGF- β_1 启动,活化的TGF- β_1 与其受体结合,促使Smad2/3复合物激活,随后活化的Smad2/3与Smad4结合并转运至细胞核,与编码 α -SMA的纤维化基因的启动子中的SMAD结合元件结合从而触发 α -SMA的转录^[3,5]。抑制TGF- β_1 的合成和分泌、阻断成纤维细胞的TGF- β 受体、抑制Smad2/3和Smad4的磷酸化都是阻断这一通路的手段。近年来针对TGF- β_1 /Smads信号通路展开的研

究结果也非常丰富,已知具有抑制TGF- β_1 /Smads信号传导的中药成分有莪术二酮^[8]、大黄素^[10]、人参皂苷Rg₃^[45]等,其作用主要表现在抑制TGF- β_1 在瘢痕组织中的表达量、减少成纤维细胞中TGF- β_1 的合成和分泌、抑制Smad2/3和Smad4的磷酸化,揭示了中药在防治病理性瘢痕的广阔前景。

4.2 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路 PI3K/Akt/mTOR信号通路是调节细胞的生长、分化、迁移、存活、代谢以及血管生成的重要通路。PI3K被激活后发生磷酸化继而生成三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。磷酸酶张力蛋白同源物(PTEN)可以使PIP3去磷酸化以调节通路活性。PIP3与Akt的结构域结合而促使Akt活化。Akt可以磷酸化和灭活结节性硬化(TSC)肿瘤抑制蛋白复合物进而激活mTOR。PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活可以造成细胞周期的上调而导致细胞增殖过度、凋亡抑制,因此与恶性肿瘤的发展密切相关^[33]。而瘢痕的形成也是成纤维细胞增殖异常活跃的结果,因此也有许多研究发现了中药在调控PI3K/Akt/mTOR信号通路中的作用。五倍子瘢痕膏^[54]、白藜芦醇^[55]等均被发现具有阻断此通路的作用。其作用包括抑制PI3K, Akt, mTOR的活化,三七皂苷R₁的作用还包括抑制成纤维细胞内活性氧簇(ROS)的生成^[56]。根据已有的研究,ROS对于Akt的去磷酸化有促进作用,但是三七皂苷R₁对两者的抑制是否具有相关性仍需要进一步研究。而紫杉醇则是通过抑制Akt和下游基因糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)的信号传导来调节瘢痕成纤维细胞活力的^[53]。

4.3 音猬因子(Shh)信号通路 Shh信号通路在调控细胞周期和细胞凋亡等诸多方面都发挥着重要作用。Shh激活后与其膜蛋白受体(Ptch)结合,同时释放平滑蛋白(Smo), Smo激活核转录因子Gli从而传导信号。近年来研究发现,Shh信号通路介导成纤维细胞的分化,在肺纤维化^[57]、腹膜纤维化^[58]、皮肤纤维化^[59]等纤维化疾病中都有促进作用。也有学者探究了Shh对于瘢痕形成的影响机制,发现其抑制剂对瘢痕来源的成纤维细胞增殖有显著的抑制作用同时上调促凋亡基因而诱导细胞凋亡。而中药成分紫草素可以下调成纤维细胞中Shh信号通路的下游基因Ptch-1和Gli-1的表达量,其抑制作用对于增生性瘢痕来源的成纤维细胞强于正常皮肤来源的成纤维细胞,同时抑制成纤维细胞的增殖、影响凋亡相关蛋白Cyclin D₁和Bcl-2的表达而

诱导成纤维细胞的凋亡,推断紫草素通过阻断 Shh 信号通路来达到抵抗成纤维细胞活化的作用^[51]。虽然目前 Shh 信号通路与瘢痕的机制研究并不透彻,但是也有望成为防治病理性瘢痕的新靶点。

5 中药防治病理性瘢痕的实验进展总结

前文分类叙述了中药对于病理性瘢痕的防治

作用,列举了部分药物的不同作用机制,其中包括一些研究比较透彻的中药或成分,也有部分研究尚浅的药物存在未被发掘的作用机制。根据现有的实验方法及内容,以下表格分别总结了中药运用于动物模型实验及体外细胞实验的有效成分、实验对象、作用结果和涉及的机制等方面。见表1,2。

表1 中药防治病理性瘢痕的体内实验

Table 1 *In vivo* experiment of traditional Chinese medicine for preventing and treating pathological scar

中药/方剂	成分	模型	作用及机制	参考文献
川青软膏	青藤碱、川芎素	兔耳增生性瘢痕模型	PDGFR- α , PDGFR- β 的表达降低, 瘢痕厚度减小, 胶原沉积减少	[9]
大黄素搽剂	大黄素	兔耳增生性瘢痕模型	TGF- β 的表达降低, 瘢痕硬度降低, 成纤维细胞数量减少	[10]
生肌玉红膏	当归、紫草、血竭、白芷、轻粉、白腊、甘草	兔耳增生性瘢痕模型	成纤维细胞分化减少, 瘢痕增生指数减小, 胶原沉积减少	[60]
五倍子瘢痕膏	黑醋、五倍子、蜈蚣、丹参、威灵仙、地骨皮、白矾	裸鼠瘢痕疙瘩模型	PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路抑制	[54]
ANBP	仙鹤草、莲须、乳香、香蒲	兔耳增生性瘢痕模型	伤口愈合加快, 瘢痕厚度减小, 炎症因子减少, TGF- β_1 /Smads 信号通路抑制	[61]
苦参素涂膜剂	苦参素	裸鼠增生性瘢痕模型	TGF- β_1 /Smads 信号通路抑制, 瘢痕愈合率升高	[62]
山柰	山柰酚	兔耳增生性瘢痕模型	瘢痕厚度减小	[63]
积雪草	积雪草苷	小鼠皮肤瘢痕模型; 兔耳增生性瘢痕模型	瘢痕厚度减小, 炎症反应减少, 胶原沉积减少, TGF- β_1 /Smads 信号通路抑制, 成纤维细胞分化减少	[19,40]
齐墩果	齐墩果酸	兔耳增生性瘢痕模型	细胞凋亡增多, 胶原密度降低	[11]
山药	薯蓣皂苷	兔耳增生性瘢痕模型	瘢痕厚度减小, 血管增生减少, 胶原整齐	[64]
红豆杉	紫杉醇	兔耳增生性瘢痕模型、裸鼠瘢痕疙瘩模型	瘢痕厚度减小, 血管增生减少, 成纤维细胞分化减少, 疙瘩的体积、质量减少	[41,53]
柚皮	柚皮素	小鼠拉伸伤口模型	瘢痕厚度减小, 炎症反应减少, TGF- β_1 的表达降低	[52]

6 小结与展望

病理性瘢痕的发病机制较为复杂,与炎症反应的强弱、免疫细胞的调节、成纤维细胞的分化程度、基质的合成降解平衡等多种因素有关,涉及 TGF- β_1 /Smads, PI3K/Akt/mTOR, Shh 等信号通路。西医治疗病理性瘢痕的手段颇多,具有独特的优势,也存在一些弊端。

近年来,针对中药与病理性瘢痕的相关研究越来越丰富,显示了中药治疗病理性瘢痕的广阔前景,也存在一些不足之处。其优势在于①中医防治病理性瘢痕的相关经验丰富,可以为未来的研究提供思路与方向;②中药在抑制成纤维细胞增殖和迁移、调节肌成纤维细胞活化、促进 ECM 的降解、减少血管生成等多种方面都体现了其有效性和安全性。其缺点包括①大部分中药为天然药物,成分较为复杂,针对部分中药的具体成分研究还待完善;②伤

口愈合的快慢也是瘢痕防治需要考虑的重要方面,理想的药物应该兼有促进组织修复及改善瘢痕形成的功效,然而许多中药的研究内容中缺乏这一点。③前文提及的许多机制尚未深入研究,如中药促进成纤维细胞凋亡的具体路径不明、中药针对 MMPs 的不同作用差异等。④由于许多药物缺乏临床运用经验,因此无法加入患者的主观感受进行总体评估。文中总结的研究都仅停留在动物实验及体外实验层面,数据稍显不足,今后还需要不断的尝试与拓展。

中药对于病理性瘢痕研究的临床意义在于①弥补现有的西医疗法的不足之处,发挥中药的优势和特点;②随着中药有效成分的不断挖掘,与创新生物材料的结合或许可以达到不断优化的治疗效果;③瘢痕的发生与个人体质的相关性提示了辨证论治、口服用药在临床运用的可能性。因此,未

表2 中药防治病理性瘢痕的体外实验

Table 2 *In vitro* experiment of traditional Chinese medicine for preventing and treating pathological scar

中药/方剂	成分	作用对象	作用及机制	参考文献
藜芦	白藜芦醇	病理性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖,下调PI3K/Akt/mTOR信号传导通路	[55]
大黄	没食子酸、大黄酸、大黄素	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[6,30]
丹参	丹参酮II _A 磺酸钠	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,降低TGF-β ₁ 的表达	[65]
莪术	莪术二酮	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和分化,减少胶原的合成和分泌,下调PI3K/Akt/mTOR和TGF-β ₁ /Smads信号传导通路	[8]
青蒿	青蒿琥酯、双氢青蒿素	瘢痕上皮细胞、增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡,减少胶原分泌,降低TGF-β ₁ 、Smad3的表达	[13-14,48,66-70]
黄芪	黄芪甲苷、黄芪总苷	病理性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,下调TGF-β ₁ /Smads信号传导通路	[28,31,71]
姜黄	姜黄素	病理性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡	[25,29,35,72]
苦参	苦参碱、氧化苦参碱	病理性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡和自噬,减少胶原合成,下调TGF-β ₁ /Smads信号传导通路	[16-17,26,43]
齐墩果	齐墩果酸	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[11]
人参	人参皂苷Rg ₃	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,减少胶原合成和血管生成,下调TGF-β ₁ /Smads信号传导通路	[45]
三七	三七皂苷R ₁	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,抑制GSK-3β的磷酸化,下调PI3K/Akt和Wnt/β-catenin信号传导通路	[22,56]
芍药	芍药苷	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和分化,诱导细胞自噬,减少胶原合成,下调TGF-β ₁ /Smads信号传导通路	[20,36,47]
山药	薯蓣皂苷	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,减少胶原合成,降低TGF-β ₁ 的表达	[64]
五倍子	单宁酸	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡,减少胶原合成和血管生成,抑制Akt和ERK1/2的磷酸化	[54,73]
红豆杉	紫杉醇	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖和侵袭,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,减少炎症反应,下调Akt/GSK3β信号传导通路	[53]
鸦胆子	-	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖,减少胶原合成	[74]
艾叶	异泽兰黄素	增生性瘢痕成纤维细胞	诱导细胞凋亡,上调JNK/Bcl-2信号传导通路	[75-76]
紫草	紫草素	增生性瘢痕成纤维细胞	抑制细胞增殖、分化、收缩和迁移,诱导细胞凋亡,减少胶原合成和血管生成,上调Shh信号通路,下调ERK/Smad信号传导通路	[34,51,77]
绵马贯众	绵马素PB	瘢痕疙瘩成纤维细胞	抑制细胞增殖和分化,减少胶原合成,下调TGF-β ₁ /Smads和PI3K/Akt信号传导通路	[21]

来需要更系统、全面的研究来探索中药防治病理性瘢痕的实用性。

[参考文献]

- [1] CHIANG R S, BOROVIKOVA A A, KING K, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(3): 466-477.
- [2] LEE H J, JANG Y J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19030711.
- [3] WANG P H, HUANG B S, HORNG H C, et al. Wound healing[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(2): 94-101.
- [4] HUMPHREY J D, DUFRESNE E R, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 802-812.
- [5] HINZ B, LAGARES D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(1): 11-31.
- [6] 陶新宇, 曹爽, 张成义. 大黄对瘢痕成纤维细胞增殖抑制作用及其有效成分研究[J]. *系统医学*, 2019, 4(5): 135-136, 192.
- [7] 黄敬文, 王景, 安丽凤, 等. 地龙蛋白对人增生性瘢痕细胞增殖抑制作用机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(35): 6828-6832, 6864.

- [8] 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.
- [9] 晋小荣,高永翔,朱苗苗,等.川青软膏对兔耳增生性瘢痕的影响及机制研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(3):617-620,674.
- [10] 陶英霞,屈云.大黄素搽剂对兔耳增生性瘢痕的影响[J].生物医学工程学杂志,2015,32(4):862-866.
- [11] 陈剑钰.齐墩果酸抗瘢痕增生作用及其分子机制研究[D].福州:福建中医药大学,2014.
- [12] 欧阳丹薇,邵燕,孔德云,等.积雪草总苷及其化学成分对瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用[J].世界临床药物,2014,35(4):215-220.
- [13] 袁继龙,张鹏,肖明.双氢青蒿素对人增生性瘢痕成纤维细胞体外作用及其机制的研究[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(1):48-53.
- [14] 冀航,王肃生,张志华,等.青蒿琥酯抑制人成纤维细胞增殖的实验研究[J].中国医药指南,2014,12(10):2-3.
- [15] SHERR C J, BEACH D, SHAPIRO G I. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 353-367.
- [16] 徐志山,王洪一,钟黎明,等.苦参碱对瘢痕疙瘩成纤维细胞生长的抑制作用实验研究[J].中国美容医学,2018,27(10):137-139,143.
- [17] 回蕾,郭冰玉,张倩,等.氧化苦参碱对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖及凋亡的作用[J].沈阳药科大学学报,2019,36(5):415-420.
- [18] ZHU Z, DING J, TREDGET E E. The molecular basis of hypertrophic scars [J]. *Burns Trauma*, 2016, 4: 2.
- [19] 王莎丽,杨琳,刘勇,等.积雪草苷对博莱霉素诱导小鼠皮肤瘢痕形成的抑制作用[J].医药导报,2017,36(12):1363-1366.
- [20] 赵元元.芍药苷对增生性瘢痕成纤维细胞增殖及生物学行为的影响[D].广州:暨南大学,2015.
- [21] SONG R, LI G, LI S. Aspidin PB, a novel natural anti-fibrotic compound, inhibited fibrogenesis in TGF- β_1 -stimulated keloid fibroblasts via PI3K/Akt and Smad signaling pathways [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 238: 66-73.
- [22] 费猛.三七皂苷R₁对体外培养瘢痕疙瘩成纤维细胞Wnt/ β -catenin信号转导通路的作用机制研究[D].昆明:昆明医科大学,2017.
- [23] 王吉菊,刘建,黄旭春,等.养阴舒肝颗粒对VCD诱导卵巢功能下降大鼠Bcl-2, Bax及Caspase-3蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(20):159-163.
- [24] 吕秀萍,莫菁莲,符乃光.黄芩素对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J].中国热带医学,2014,14(7):795-798.
- [25] 周曙,田芳,金海蓉,等.姜黄素调节Bcl-2、Bax蛋白表达诱导增生性瘢痕成纤维细胞凋亡[J].湖南中医药大学学报,2015,35(4):6-9.
- [26] 徐志山,张倩,叶萌,等.苦参碱对瘢痕疙瘩成纤维细胞的生物学功能及相关调控蛋白的影响[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(7):397-400.
- [27] 回蕾,林时秀,郭冰玉,等.芒柄花黄素对人增生性瘢痕成纤维细胞生长的作用[J].实用药物与临床,2019,22(5):471-475.
- [28] 付昱,张良,陈娜,等.黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖凋亡的影响[J].重庆医学,2017,46(6):746-748.
- [29] 周曙,何秀芝,薛潇春,等.姜黄素诱导增生性瘢痕成纤维细胞凋亡机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(1):38-41.
- [30] 刘滴沦,邓峰美,刘卫华,等.大黄素对增生性瘢痕成纤维细胞的作用[J].医药导报,2014,33(12):1566-1570.
- [31] 边志超,徐志山,林时秀,等.黄芪甲苷对人增生性瘢痕成纤维细胞生长的影响[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(7):389-392.
- [32] CHEN G, LIANG Y, LIANG X, et al. Tanshinone II A inhibits proliferation and induces apoptosis through the downregulation of Survivin in keloid fibroblasts [J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 76(2): 180-186.
- [33] CHAMCHEU J C, ROY T, UDDIN M B, et al. Role and therapeutic targeting of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in skin cancer: a review of current status and future trends on natural and synthetic agents therapy [J]. *Cells*, 2019, doi: 10.3390/cells8080803.
- [34] FAN C, DONG Y, XIE Y, et al. Shikonin reduces TGF- β_1 -induced collagen production and contraction in hypertrophic scar-derived human skin fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 985-991.
- [35] 金海丹.姜黄素对人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖及周期的影响研究[D].延吉:延边大学,2017.
- [36] 许志荣.芍药苷诱导增生性瘢痕成纤维细胞自噬的发生[D].广州:暨南大学,2016.
- [37] COENTRO J Q, PUGLIESE E, HANLEY G, et al. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 37-59.
- [38] WANG P, JIANG L Z, XUE B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1 [J]. *Afr Health Sci*, 2016, 16(2): 542-553.

- [39] 李昕珊, 岳毅刚, 张克勤, 等. 人参皂苷 Rb₁ 增生性瘢痕影响的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(7): 1014-1020.
- [40] 周忠志, 熊武, 黄新灵, 等. 积雪草苷对兔耳增生性瘢痕组织中胶原纤维及 TGF- β ₁ 表达的影响[J]. 中国美容医学, 2015, 24(21): 32-37.
- [41] 黄丽萍, 王兴林, 张冷, 等. 紫杉醇对兔耳增生性瘢痕的作用[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(5): 485-488.
- [42] MAUVIEL A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression [J]. J Cell Biochem, 1993, 53 (4) : 288-295.
- [43] 陈小婷, 欧斌贤, 唐屈, 等. 苦参碱对体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞 MMP-1、MMP-9 表达的影响[J]. 广西医学, 2014, 36(5): 624-626.
- [44] ROHANI M G, PARKS W C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair[J]. Matrix Biol, 2015, 44-46: 113-121.
- [45] TANG M, BIAN W, CHENG L, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits keloid fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen synthesis *in vitro* via the TGF- β /Smad and ERK signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1487-1499.
- [46] WANG X, LIU K, RUAN M, et al. Gallic acid inhibits fibroblast growth and migration in keloids through the Akt/ERK signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2018, 50(11): 1114-1120.
- [47] 王雷, 马园园, 李亚玲, 等. 芍药苷对增殖性瘢痕成纤维细胞增殖抑制作用及机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(11): 38-43.
- [48] 李战, 农晓琳, 李佳荃, 等. 青蒿琥酯对增生性瘢痕成纤维细胞的抑制作用及机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(7): 947-951.
- [49] RIPPA A L, KALABUSHEVA E P, VOROTELYAK E A. Regeneration of dermis: scarring and cells involved [J]. Cells, 2019, doi: 10.3390/cells8060607.
- [50] 宋红梅, 邓嘉秋, 陈龙开, 等. 云南白药加血竭对环状混合痔术后难愈创面的促愈及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 222-227.
- [51] 罗宏宾. 紫草素对皮肤成纤维细胞增殖、凋亡的调控及抑制增生性瘢痕形成的机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [52] SHAN S, ZHANG Y, WU M, et al. Naringenin attenuates fibroblast activation and inflammatory response in a mechanical stretch-induced hypertrophic scar mouse model [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (4) : 4643-4649.
- [53] WANG M, CHEN L, HUANG W, et al. Improving the anti-keloid outcomes through liposomes loading paclitaxel-cholesterol complexes [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 1385-1400.
- [54] 蒋娟. 五倍子瘢痕膏抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞生长的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [55] 唐志铭, 丁继存, 翟晓翔, 等. 白藜芦醇对病理性瘢痕成纤维细胞 mTOR 信号通路相关分子表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2017, 16(2): 103-107.
- [56] 麻艺群. 三七皂苷 R₁ 对体外培养瘢痕疙瘩成纤维细胞及组织中 ROS、PI3K/AKT 信号转导通路及蛋白 AKR1-C3 的作用机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [57] KUGLER M C, JOYNER A L, LOOMIS C A, et al. Sonic hedgehog signaling in the lung. From development to disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(1): 1-13.
- [58] KIM J S, CHO K S, PARK S H, et al. Itraconazole attenuates peritoneal fibrosis through its effect on the sonic hedgehog signaling pathway in mice [J]. Am J Nephrol, 2018, 48(6): 456-464.
- [59] HORN A, PALUMBO K, CORDAZZO C, et al. Hedgehog signaling controls fibroblast activation and tissue fibrosis in systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2724-2733.
- [60] 孙桂芳, 张晓芬, 李红昌, 等. 生肌玉红膏对增生性瘢痕的抑制作用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(33): 4890-4898.
- [61] HOU Q, HE W J, HAO H J, et al. The four-herb Chinese medicine ANBP enhances wound healing and inhibits scar formation via bidirectional regulation of transformation growth factor pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e112274.
- [62] 王爱丽, 顾耀辉, 黄静, 等. 苦参素涂膜剂对裸鼠增生性瘢痕作用及 TGF- β /Smad 信号通路调控[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(2): 74-77.
- [63] 安玉林, 明磊国, 金岩. 黄酮类化合物山萘酚对皮肤瘢痕形成及纤维化作用研究[C]//2014 全国口腔生物医学学术年会暨“西湖国际”口腔医学高峰论坛论文汇编, 杭州, 2014: 281-282.
- [64] 全毅. 薯蓣皂苷抑制增生性瘢痕的体内及体外作用[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [65] 康春福, 陈斌, 秦泽莲, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠在低氧下对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和促纤维化因子表达的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(7): 649-654.
- [66] 唐黎黎. 青蒿琥酯对人皮肤增生性瘢痕上皮细胞增殖及 TGF- β ₁, ITGB1, MMP-1 表达的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [67] 李战, 农晓琳, 黎丁菱, 等. 青蒿琥酯对增生性瘢痕成

- 纤维细胞Ⅲ型胶原表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5): 695-697.
- [68] 李战. 青蒿琥酯对增生性瘢痕成纤维细胞增殖及胶原沉积的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [69] 李战, 农晓琳, 李佳荃, 等. 青蒿琥酯抑制增生性瘢痕成纤维细胞 Smad3 表达的研究[J]. 中国美容医学, 2014, 23(4): 295-298.
- [70] 张鹏. 双氢青蒿素对人增生性瘢痕成纤维细胞体外作用及其机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
- [71] 付昱, 张良, 杨静, 等. 黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维细胞生长作用研究[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1644-1647.
- [72] 张谊, 张璃, 李智铭, 等. 姜黄素对瘢痕疙瘩成纤维细胞移行能力影响的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, doi: 10.16073/j.cnki.cjcp.20170628.015.
- [73] 沈丹蓓, 蒋明军. 五没食子酰基葡萄糖对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(3): 144-147.
- [74] 刘松健. 鸦胆子油乳对增生性瘢痕成纤维细胞增殖的影响及其机制的初步探讨[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [75] 吴志贤, 李响, 莫自增, 等. 异泽兰黄素通过 PDGF β /ERK 信号通路抑制增生性瘢痕生长的机制探讨[J]. 中国美容医学, 2019, 28(7): 44-47.
- [76] 李响, 刘宏伟, 梁杰, 等. 异泽兰黄素抑制瘢痕组织成纤维细胞增殖的机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5495-5498.
- [77] XIE Y, FAN C, DONG Y, et al. Functional and mechanistic investigation of Shikonin in scarring[J]. Chem Biol Interact, 2015, 228: 18-27.

[责任编辑 周冰冰]