

炎症反应在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用及其机制研究进展

王洪涛 韩军涛 胡大海

空军军医大学第一附属医院全军烧伤中心, 烧伤与皮肤外科, 西安 710032

通信作者: 王洪涛, Email: wanght@fmmu.edu.cn

【摘要】 增生性瘢痕与瘢痕疙瘩是创面愈合后常见的后遗症, 发生率高, 严重影响患者生活质量, 而目前仍缺少有效的预防和治疗方法, 主要原因在于瘢痕发生机制尚不明确。目前研究认为, 炎症反应在瘢痕形成过程中发挥重要作用, 通过对其作用机制的研究, 有望寻找预防和治理增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的新的药物靶点。本文主要就炎症因子、炎症细胞在增生性瘢痕与瘢痕疙瘩形成过程中的作用及机制, 以及通过抑制炎症反应治疗增生性瘢痕与瘢痕疙瘩的药物、微小 RNA、外泌体等的研究进展进行综述。

【关键词】 瘢痕疙瘩; 炎症; 增生性瘢痕; 炎症细胞; 炎症因子

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971835); 陕西省自然科学基金面上项目(2014JM4180)

Research advances on the role and mechanism of inflammatory response in the formation of hypertrophic scars and keloids

Wang Hongtao, Han Juntao, Hu Dahai

Department of Burns and Cutaneous Surgery, Burn Center of PLA, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Hongtao, Email: wanght@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Hypertrophic scars and keloids are common sequelae after wound healing, with a high incidence, which seriously affect the patient's quality of life. However, there is still a lack of effective prevention and treatment methods, mainly because the pathogenesis of scars is not clear. Current research believe that inflammatory response plays a critical role in the process of scar formation, and through the researches on the mechanisms it is hopeful to find new potential therapeutic drug

targets for the prevention and treatment of hypertrophic scars and keloids. This article mainly reviews the research progresses on the role and mechanism of inflammatory cytokines and inflammatory cells in the formation of hypertrophic scars and keloids, as well as drugs, microRNAs, and exosomes, etc., for the treatment of hypertrophic scars and keloids by inhibiting inflammatory response.

【Key words】 Keloid; Inflammation; Hypertrophic scar; Inflammatory cell; Inflammatory cytokine

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81971835); General Program of Natural Science Foundation of Shaanxi Province of China (2014JM4180)

增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的形成与遗传、部位、机械张力等多种因素有关, 以 Fb 不典型增生和胶原等 ECM 过度沉积为主要病理表现, 是多种细胞、生长因子、炎症因子等相互作用的结果。增生性瘢痕或者瘢痕疙瘩多为烧伤、其他外伤或者手术创面愈合后继发; 也有一些没有明确的外伤手术史, 例如痤疮愈合后瘢痕增生; 还有一些外伤愈合后无瘢痕形成, 例如胚胎早期的创伤后无瘢痕愈合。目前认为, 慢性炎症反应在瘢痕病理形成中发挥重要作用^[1]。口腔黏膜损伤后由于缺少炎症细胞和炎症因子浸润, 愈合后无瘢痕产生^[2]; 胎儿发育早期阶段的皮肤创伤后无瘢痕愈合, 可能也与缺乏炎症因子和炎症反应有关^[3]。目前对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩尚缺少有效的预防和治疗方法, 类固醇激素皮下注射仍然是效果最明确的治疗手段, 但存在脂肪肌肉萎缩、色素沉着或脱失等不良反应。因此, 进一步明确炎症反应在瘢痕形成中的作用及相关机制, 将为寻找增生性瘢痕或瘢痕疙瘩治疗的新的药物靶点提供思路。本文就炎症因子、炎症细胞在增生性瘢痕与瘢痕疙瘩形成中的作用及机制, 以及通过抑制炎症反应治疗增生性瘢痕与瘢痕疙瘩的药物、微小 RNA (miR)、外泌体等研究进展进行综述, 并对未来临床和基础研究方向进行展望。

1 炎症因子在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中的表达及活化

炎症反应是一把双刃剑, 一方面通过募集免疫和修复细胞促进损伤愈合, 另一方面导致 Fb 过度增生、胶原等 ECM 异常沉积。机体损伤后, 局部招募聚集中性粒细胞和单核细胞, 释放各种炎症因子, 进一步趋化炎症细胞和修复细胞向

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200310-00143

本文引用格式: 王洪涛, 韩军涛, 胡大海. 炎症反应在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用及其机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(5): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200310-00143.

Wang HT, Han JT, Hu DH. Research advances on the role and mechanism of inflammatory response in the formation of hypertrophic scars and keloids[J]. Chin J Burns, 2021, 37(5): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200310-00143.

创面聚集、ECM 沉积,这是机体自我修复的病理过程。不同于急性炎症反应,增生性瘢痕或者瘢痕疙瘩的发生是由于炎症因子和炎症反应持续作用数周,造成局部组织进行性损伤与修复所致^[4]。增生性瘢痕的持续炎症反应主要集中在真皮网状层^[4],这可能是浅Ⅱ度烧伤无瘢痕愈合、深Ⅱ度烧伤愈合后形成瘢痕的主要原因。临床上使用类固醇软膏涂抹瘢痕无明显治疗效果,也是由于药物难以渗透至真皮网状层这一深度的缘故。

有学者在心、肝、肾、肺等纤维化研究中证实,TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子表达升高,激活核因子 κ B,促进胶原沉积;而抑制上述炎症因子或核因子 κ B 活化,能有效抑制纤维化^[5]。有学者在增生性瘢痕中也观察到 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-13 等表达增加^[6-7],这些炎症因子分别与相应受体结合后,促进 TGF- β_1 表达。TGF- β_1 一方面促进 Fb 向肌 Fb 转分化,产生大量胶原和 ECM 在创面沉积;另一方面,趋化巨噬细胞和 T 淋巴细胞等向创面聚集,参与创面修复。尽管很多生长因子和炎症因子参与了瘢痕和纤维化的形成,但目前被认为最重要的是 TGF- β_1 、IL-4 和 IL-13。有学者在体外培养的瘢痕 Fb 和兔耳瘢痕模型研究中证实,IL-10、IL-18 等抑炎因子通过抑制炎症反应,小干扰 RNA 等通过抑制 TGF- β_1 信号通路中关键信号分子的表达,均可以有效抑制 I、Ⅲ型胶原沉积^[8-10]。TGF- β_1 通过经典 Smad 通路,或磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(Akt)、p38/MAPK 等非经典通路,促进单核巨噬细胞的趋化和各种炎症因子产生,导致局部持续过度炎症反应,促进 Fb 向肌 Fb 转分化和胶原表达增加^[11]。IL-4 和 IL-13 可以激活巨噬细胞,并产生一系列生长因子,包括 TGF- β_1 、胰岛素样生长因子(IGF)、VEGF、血小板衍生生长因子(PDGF)等,这些因子都不同程度参与创面愈合与瘢痕形成。另有研究显示,具有抗炎作用的炎症因子 IL-10,除了能够直接抑制胶原合成和分泌外,还可以通过 IL-10-IL-10 受体-信号转导与转录激活因子和 IL-10-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等途径抑制增生性瘢痕 Fb 的自噬。过表达 IL-10 的瘢痕 Fb 能够有效抑制炎症反应和瘢痕增生^[12]。而全层皮肤切开创面模型研究显示,与野生型小鼠相比,IL-10 敲除小鼠创面炎症反应增加,瘢痕增生明显^[13]。胎儿损伤创面无瘢痕愈合研究表明,与成人瘢痕愈合过程相比,胎儿创面愈合过程中 TGF- β_1 和 IL-6 的表达比例下降^[14],而 TGF- β_3 、IL-10 表达比例增高^[3]。目前这些炎症因子表达与活化的时间、空间以及数量与瘢痕形成的关系尚不明确,相关信号通路存在交互调控,因此,抑制单一信号分子难以阻断瘢痕的发生发展。

2 炎症细胞在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用

炎症反应贯穿于损伤修复全过程,并大致分为 3 个阶段:第 1 阶段是早期炎症反应,大量初始炎症细胞和炎症因子向创面聚集;第 2 阶段中,促炎和抑炎趋于平缓,启动组织修复;第 3 阶段为组织重构,炎症细胞存在于创面或逐渐凋亡。参与损伤修复过程的炎症细胞主要有中性粒细胞、肥大

细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等。

2.1 中性粒细胞

中性粒细胞和单核细胞是最早出现在创面的炎症细胞,可吞噬、清除局部血凝块及坏死细胞和组织。如果创面不发生感染,进入创面修复期后,中性粒细胞逐渐凋亡,在后续持续炎症反应中很少出现。与正常兔血清注射相比,应用兔抗小鼠中性粒细胞血清的小鼠全层皮肤缺损创面愈合时间和瘢痕形成无明显变化^[15];糖尿病小鼠全层皮肤缺损模型研究显示,在无感染的情况下,应用特异性抗小鼠中性粒细胞抗体抑制中性粒细胞增殖,与未处理组相比,应用该特异性抗体组小鼠创面愈合时间缩短^[16]。因此目前认为,中性粒细胞并不直接参与创面修复和瘢痕增生,但具有招募激活巨噬细胞等作用,而巨噬细胞在创面修复和瘢痕增生中发挥重要调节作用。

2.2 肥大细胞

增生性瘢痕组织中肥大细胞的数量很多,该细胞通过多种方式参与瘢痕的形成。组织损伤和多种细胞因子可以直接激活肥大细胞,使其释放组胺、蛋白聚糖、蛋白酶、细胞因子等,参与局部炎症反应和 ECM 的代谢。其中,组胺可以显著上调 Fb 的胶原合成功能。研究显示,烧伤后增生性瘢痕患者血清中的组胺含量显著高于正常人群,而增生性瘢痕组织来源的肥大细胞释放组胺的量也明显高于正常肥大细胞^[17]。除此之外,肥大细胞还可以通过缝隙连接的方式激活 Fb^[11]。Wulff 等^[18]在小鼠不同时期胚胎全层皮肤缺损模型研究中观察到,在胚胎早期,真皮层内活化和成熟的肥大细胞减少,炎症反应受到抑制,创面愈合后无瘢痕生成;而在胚胎后期,肥大细胞明显增多,创面愈合后有瘢痕形成。

2.3 巨噬细胞

巨噬细胞是机体免疫系统中非常重要的效应细胞,参与抗原提呈、吞噬病原体及坏死组织碎片、炎症反应及组织修复等重要的病理生理过程。巨噬细胞不但在创面愈合炎症反应期发挥作用,也可以通过刺激 ECM 的合成、血管发生、再上皮化等参与增生期反应,在创面愈合期发挥重要作用。在创面修复最后的重塑期,巨噬细胞则通过分泌基质金属蛋白酶(MMP)参与胶原重塑,使瘢痕组织逐渐消退平整。有学者在小鼠背部全层皮肤切开创面模型研究中观察到,与正常兔血清对照相比,应用兔抗小鼠巨噬细胞血清后巨噬细胞增殖和活化被抑制,小鼠背部创面愈合时间明显延长^[15]。巨噬细胞释放的炎症因子包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,这些因子可以调控炎症细胞的迁移和黏附^[5]。同时,巨噬细胞还可以通过释放 TGF- β_1 、PDGF、IGF 等细胞因子直接作用于 Fb,促进其向肌 Fb 转分化,并合成分泌 ECM,进而导致增生性瘢痕的形成^[19]。

创面中存在 2 种类型的巨噬细胞,分别为 M1 型和 M2 型。M1 型巨噬细胞具有促炎和抗菌作用;而 M2 型巨噬细胞具有抑炎作用,并参与 ECM 的合成、血管发生、再上皮化等增生期反应。不同创面微环境和细胞因子可以促进巨噬细胞向 M1 型或 M2 型分化,2 种巨噬细胞也可以相互转分

化。细菌代谢产物 LPS 和 TNF- γ 促进巨噬细胞向 M1 型分化, 而 IL-13 和 IL-14 是促进巨噬细胞向 M2 型转化的重要细胞因子。目前认为, M1 型巨噬细胞更多参与了早期炎症反应; 而 M2 型巨噬细胞在慢性炎症反应过程中发挥重要作用, 持续激活的 M2 型巨噬细胞产生和分泌大量的 TGF- β_1 和生长因子, 促进肌 Fb 增殖和 ECM 沉积, 更多参与创面修复与瘢痕形成。Zhu 等^[20] 制备小鼠背部全层皮肤切除模型后, 移植人正常皮肤修复, 在移植后 7、10、13 d, 实验组局部注射氯膦酸二钠脂质体, 条件性敲除巨噬细胞, 对照组注射相同剂量生理盐水, 结果显示, 与对照组相比, 实验组创面血管化受到抑制, 胶原沉积和瘢痕增生明显减少。但在同一模型的另一实验中, Rodero 等^[21] 在皮肤移植后相同时间点抑制巨噬细胞, 却观察到相反的实验结果, 并进一步证实, 巨噬细胞对胶原合成的调控发生于皮肤损伤后 4 d 后。另有研究者在小鼠背部全层皮肤切除模型研究中, 分别在愈合不同时期条件性敲除巨噬细胞, 结果观察到, 早期去除巨噬细胞可明显抑制创面肉芽组织形成和上皮化; 在中期去除巨噬细胞后, 新生血管形成受到抑制, 造成创面出血; 创面愈合后期去除巨噬细胞可以减少瘢痕形成^[22]。在创面愈合后期, 抑制巨噬细胞的招募与活化, 有望在不影响创面愈合的同时, 抑制慢性炎症反应, 进一步抑制瘢痕增生。创面中巨噬细胞在抗炎与促炎中表现出相反作用的机制目前尚不清楚, 近期研究观察到, 这些作用可能与巨噬细胞代谢, 诸如糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸合成与氧化等相关。已经证实, 花生四烯酸的环氧合酶代谢产物前列腺素 E2 (PGE2) 可促进巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转分化^[23], 但其中的相关机制还远不明确。

2.4 T 淋巴细胞

皮肤损伤后的几个小时之内, 中性粒细胞就向创面迁移和聚集, 在 1~2 d 达到高峰, 并趋化和活化巨噬细胞, 而 T 淋巴细胞的活化和向创面迁移则发生在巨噬细胞向创面迁移之后。创面中, T 淋巴细胞数量达到高峰发生在创面愈合后期或者组织重构的早期。T 淋巴细胞包含 Th、调节性 T 细胞 (Treg)、细胞毒性 T 细胞以及记忆 T 细胞等, 其中 Th 和 Treg 在瘢痕形成过程中发挥更重要的作用^[24]。Th 具有促炎作用, 可分泌 IL-4、IL-13、IL-17 等促炎性细胞因子; Treg 具有抗炎作用, 分泌 IL-10、PGE2 等, 直接抑制中性粒细胞趋化和浸润, 减少炎症因子的释放, 抑制纤维化的产生^[25]。根据分泌的细胞因子不同, 将 Th 所介导的炎症反应分为 Th1 和 Th2 这 2 种。Th1 型炎症反应主要以合成和释放 γ 干扰素和 IL-12 为主, Th2 型炎症反应主要通过分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21 等因子实现, 其中 IL-4 和 IL-13 的促纤维化作用较强。增生性瘢痕局部炎症反应以 Th2 型炎症反应为主, 与之相对应的是患者血清中 IL-4、IL-13 的水平显著升高, 而 γ 干扰素和 IL-12 的水平降低。Treg 具有明显的抑制炎症反应的作用, 现有研究证实, Treg 功能受损将导致自身免疫性疾病^[26-27]。Treg 的特点是特异性高表达叉头翼状螺旋转录因子 p3 (Foxp3), 而只有 Foxp3 阳性表达的 CD4⁺CD25⁺Treg 才会具有免疫调节作用, 即 Foxp3 对 Treg 的

表达具有特异性作用。目前, 1 型糖尿病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等疾病的动物模型研究显示, 炎症因子影响 Foxp3 的稳定性进而影响 Treg 功能, 而提高 Treg 的数量和/或功能, 可以有效抑制此类疾病的发生发展^[28]。有学者将淋巴细胞缺陷型小鼠暴露于 LPS 后制备的肺炎模型研究中观察到, 接种 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 后, 小鼠急性肺损伤得以修复^[29]。有学者在系统性硬化症中观察到, Treg 自身免疫抑制功能明显受损^[30]。Treg 与 Th 起源于同一原始 T 淋巴细胞, 不仅在功能上相互拮抗, 而且有相同的细胞分化信号通路。IL-6 与 TGF- β 具有协同作用, 参与了 T 淋巴细胞的分化。低浓度的 TGF- β 可以上调维甲酸相关核受体 (ROR) γ t 的表达, 促进初始 CD4⁺T 细胞向 Th 分化; 高浓度的 TGF- β 可以抑制 ROR γ t 的表达, 利于 Treg 的产生。如果 Th 过度增殖或 Treg 功能受损, 均会打破这 2 种细胞之间的平衡, 造成局部过度免疫炎症反应。人体外周血 Treg 仅占 CD4⁺T 细胞的 5%~10%, 分选获得 Treg 数量有限, 而且体外扩增的 Treg 中 Foxp3 表达不稳定, 影响移植后效果。因此, 促进内源性 Treg 的诱导产生、分化发育将有利于维持局部免疫炎症微环境稳态。

3 通过抑制慢性炎症反应有望预防和治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩

由于慢性炎症反应在增生性瘢痕以及瘢痕疙瘩形成中的重要作用, 通过对炎症因子、炎症细胞、炎症反应中关键信号分子的作用进行深入研究, 有望找到新的药物靶点, 应用于增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的临床预防或治疗^[31]。抑制持续炎症反应的药物在不断研发, 有一些已经进入临床验证阶段, 如 TGF- β_1 抑制剂沙利度胺和 γ 干扰素抑制剂英夫利昔单抗等^[32-33]。沙利度胺曾用名反应停, 为谷氨酸衍生物, 在 20 世纪 60 年代被广泛用于妊娠反应的治疗。由于对胎儿有严重的致畸性, 该药使用不久后就已在全球禁止用于妊娠反应的治疗。但沙利度胺具有免疫调节和抗炎作用, 通过抑制 TGF- β_1 表达减轻纤维连接蛋白和 ECM 的沉积。临床上, 目前沙利度胺主要应用于成人多发性骨髓瘤的免疫调节和重度麻风性结节红斑的治疗。近年来在小鼠瘢痕疙瘩模型研究中证实, 沙利度胺可以有效抑制瘢痕纤维化^[34], 现在该药已进入瘢痕治疗的 III 期临床试验。英夫利昔单抗是一种特异性阻断 γ 干扰素的单克隆抗体, 已经被应用在腹膜后纤维化、视网膜下纤维化、肺纤维化、系统硬化症和硬皮病等的治疗中^[35]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂——曲古抑菌素 A, 可促进 Foxp3 表达和 Treg 分化, 从而抑制炎症反应, 进而进一步抑制瘢痕形成^[36]。另有研究表明, 有些 miR, 如 miR-155、miR-223、miR-146a 等在调控自身免疫炎症反应过程中发挥重要作用, 可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4, 进一步抑制活性氧和 TGF- β_1 , 从而抑制炎症反应; 也可以通过促进 Foxp3 转录和表达, 从而促进 T 淋巴细胞向 Treg 转分化, 维持免疫内稳态, 进而抑制组织器官纤维化和皮肤瘢痕形成^[37]。

近年来,间充质干细胞(MSC)在复杂免疫网络调控失衡引起疾病中的作用日益受到重视。一方面,炎症因子赋予了MSC免疫抑制功能,另一方面,炎症因子的多样性和不同炎症反应水平的动态变化又决定了MSC免疫调节能力的可塑性^[38]。已有研究证实,在肝纤维化、特发性肺纤维化、系统性红斑狼疮等疾病中,MSC能有效控制过度炎症反应,维持机体炎症微环境免疫稳态^[39]。MSC可分泌大量可溶性因子,除直接抑制炎症反应外,还调控Th和Treg之间的比例间接抑制炎症反应^[28]。MSC分泌的可溶性因子中,有一些包含了复杂RNA和蛋白质的盘状囊泡,即外泌体,参与了MSC和靶细胞之间的通讯。目前研究表明,MSC主要通过外泌体达到对T淋巴细胞的调节作用^[40]。Zhang等^[41]研究表明,脂肪干细胞外泌体中含有miR-21、miR-23a、miR-125b、miR-145等,能够在促进创面愈合的同时减少瘢痕形成。Hu等^[42]观察到,脐带血干细胞外泌体通过miR-21-3p抑制TGF- β_2 /Smad2信号通路抑制肌Fb形成,进一步抑制胶原沉积。Wu等^[43]在博来霉素诱导小鼠皮肤纤维化模型中观察到,骨髓来源MSC可以抑制巨噬细胞和中性粒细胞增殖,使得TGF- β_1 和I型胶原表达下降,MMP-2、MMP-9、MMP-13表达增加。Seo和Jung^[44]进一步提出,MSC有望通过调控炎症反应抑制增生性瘢痕或瘢痕疙瘩。Nojehdehi等^[45]在I型自身免疫性糖尿病小鼠模型研究中观察到,与腹腔注射Fb外泌体相比,腹腔注射脂肪源性MSC外泌体可以提高Treg数量,促进IL-4、IL-10的表达。人瘢痕疙瘩研究证实,脂肪干细胞条件培养基能够抑制瘢痕疙瘩来源Fb的增殖、迁移^[46]。

4 小结与展望

炎症反应是一个由多种细胞和细胞因子参与的复杂网络调控过程,体外抑制炎症反应中某些关键分子的表达、活化或下游信号通路,能够有效抑制瘢痕Fb过度增殖和胶原异常表达,但体内或临床上往往达不到相同效果,原因可能是依赖单一分子或下游信号通路,难以纠正复杂网络调控下的炎症反应内稳态失衡,这也是近半个世纪以来,瘢痕临床治疗上没有明显突破的主要原因。在药物研发上,除了考虑药物的作用机制,也要考虑药物的作用时间和给药方式,例如能够在创面愈合后期抑制巨噬细胞增殖和活化,有望达到在不影响创面愈合的情况下抑制瘢痕增生。近年来,干细胞对复杂免疫网络调控内稳态失衡引起的疾病的治疗作用受到越来越多的关注,特别是在特发性肺纤维化、移植抗宿主病等治疗中,干细胞疗法获得满意临床效果。干细胞在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中的作用及相关机制,也是目前研究热点。临床有望用外泌体、miR等替代干细胞,并以其为中心形成针对增生性瘢痕或瘢痕疙瘩的标准化治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Qian LW, Fourcaudot AB, Yamane K, et al. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(1):26-34. DOI:10.1111/wrr.12381.

[2] Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, et al. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? [J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(5): 648-660. DOI: 10.1111/wrr.12072.

[3] Pratsinis H, Mavrogonatou E, Kletsas D. Scarless wound healing: from development to senescence[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146:325-343. DOI:10.1016/j.addr.2018.04.011.

[4] Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 606. DOI:10.3390/ijms18030606.

[5] Chen WJ, Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGF β superfamily[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12): 723-740. DOI:10.1038/nri.2016.112.

[6] Huang XL, Wang YJ, Yan JW, et al. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3/4):151-159. DOI:10.1007/s00011-015-0806-0.

[7] Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(3): 283-289. DOI:10.2217/imt.13.173.

[8] Dosoki H, Stegemann A, Taha M, et al. Targeting of NADPH oxidase in vitro and in vivo suppresses fibroblast activation and experimental skin fibrosis[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(1): 73-81. DOI:10.1111/exd.13180.

[9] Zhang T, Wang XF, Wang ZC, 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. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110287.

[10] 涂龙翔,刘德伍. 泛素-蛋白酶体通路在增生性瘢痕中的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(8):762-766. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190702-00291.

[11] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338. DOI:10.1038/nrneph.2016.48.

[12] Shi J, Wang H, Guan H, et al. IL10 inhibits starvation-induced autophagy in hypertrophic scar fibroblasts via cross talk between the IL10-IL10R-STAT3 and IL10-AKT-mTOR pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3):e2133. DOI:10.1038/cddis.2016.44.

[13] Kieran I, Knock A, Bush J, et al. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(3): 428-436. DOI: 10.1111/wrr.12043.

[14] Erickson JR, Echeverri K. Learning from regeneration research organisms: the circuitous road to scar free wound healing[J]. *Dev Biol*, 2018, 433(2):144-154. DOI:10.1016/j.ydbio.2017.09.025.

[15] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1545. DOI: 10.3390/ijms18071545.

[16] Dovi JV, He LK, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(4):448-455. DOI:10.1189/jlb.0802406.

[17] Ud-Din S, Wilgus TA, Bayat A. Mast cells in skin scarring: a review of animal and human research[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 552205. DOI:10.3389/fimmu.2020.552205.

[18] Wulff BC, Parent AE, Meleski MA, et al. Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(2):458-465. DOI:10.1038/jid.2011.324.

[19] Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: opportunity for therapeutic intervention with

- antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 240-253. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.011.
- [20] Zhu ZS, Ding J, Ma ZS, et al. Systemic depletion of macrophages in the subacute phase of wound healing reduces hypertrophic scar formation[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(4): 644-656. DOI: 10.1111/wrr.12442.
- [21] Rodero MP, Legrand JM, Bou-Gharios G, et al. Wound-associated macrophages control collagen 1 α 2 transcription during the early stages of skin wound healing[J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(2): 143-145. DOI: 10.1111/exd.12068.
- [22] Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3964-3977. DOI: 10.4049/jimmunol.0903356.
- [23] Allard B, Panariti A, Martin JG. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1777. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01777.
- [24] Chen Y, Jin Q, Fu X, et al. Connection between T regulatory cell enrichment and collagen deposition in keloid[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111549. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111549.
- [25] Mohr A, Malhotra R, Mayer G, et al. Human FOXP3⁺ T regulatory cell heterogeneity[J]. *Clin Transl Immunology*, 2018, 7(1): e1005. DOI: 10.1002/cti2.1005.
- [26] Yano H, Andrews LP, Workman CJ, et al. Intratumoral regulatory T cells: markers, subsets and their impact on anti-tumor immunity [J]. *Immunology*, 2019, 157(3): 232-247. DOI: 10.1111/imm.13067.
- [27] Dorneles GP, Dos Passos AAZ, Romão PRT, et al. New insights about regulatory T cells distribution and function with exercise: the role of immunometabolism[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(9): 979-990. DOI: 10.2174/1381612826666200305125210.
- [28] Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, et al. Regulatory T cells in the treatment of disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(11): 823-844. DOI: 10.1038/nrd.2018.148.
- [29] Guo T, Zou LQ, Ni JJ, et al. Regulatory T cells: an emerging player in radiation-induced lung injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1769. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01769.
- [30] Zhang MJ, Zhang S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01142.
- [31] Satish L, Evdokiou A, Geletu E, et al. Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition in keloid keratinocytes[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkz007[2021-03-10]. <http://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkz007/5760828>. DOI: 10.1093/burnst/tkz007.
- [32] Wong JK, Metcalfe AD, Wong R, et al. Reduction of tendon adhesions following administration of Adaprev, a hypertonic solution of mannose-6-phosphate: mechanism of action studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112672. DOI: 10.1371/journal.pone.0112672.
- [33] Shin JU, Kang SW, Jeong JJ, et al. Effect of recombinant human epidermal growth factor on cutaneous scar quality in thyroidectomy patients[J]. *J Dermatolog Treat*, 2015, 26(2): 159-164. DOI: 10.3109/09546634.2014.906034.
- [34] Liang CJ, Yen YH, Hung LY, et al. Thalidomide inhibits fibronectin production in TGF- β 1-treated normal and keloid fibroblasts via inhibition of the p38/Smad3 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(11): 1594-1602. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.02.038.
- [35] Zhang H, Sui JN, Gao L, et al. Subcutaneous administration of infliximab-attenuated silica-induced lung fibrosis[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2018, 31(4): 503-515. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01037.
- [36] Wang J, Yang J, Yan YQ, et al. Effect of adoptive transfer of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg induced by trichostatin A on the prevention of spontaneous abortion[J]. *J Reprod Immunol*, 2019, 131: 30-35. DOI: 10.1016/j.jri.2018.12.002.
- [37] Zou YT, Cai Y, Lu D, et al. MicroRNA-146a-5p attenuates liver fibrosis by suppressing profibrogenic effects of TGF β 1 and lipopolysaccharide[J]. *Cell Signal*, 2017, 39: 1-8. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.07.016.
- [38] Wang Y, Chen XD, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009-1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [39] Peltzer J, Alelli M, Frescaline N, et al. Mesenchymal stromal cells based therapy in systemic sclerosis: rationale and challenges[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2013. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02013.
- [40] Zhang B, Yeo RWY, Lai RC, et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(5): 687-696. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.372.
- [41] Zhang W, Bai XZ, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 333-342. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.035.
- [42] Hu Y, Rao SS, Wang ZX, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 169-184. DOI: 10.7150/thno.21234.
- [43] Wu Y, Huang S, Enhe J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates skin fibrosis development in mice[J]. *Int Wound J*, 2014, 11(6): 701-710. DOI: 10.1111/iwj.12034.
- [44] Seo BF, Jung SN. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in prevention or treatment of excessive scars[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 6937976. DOI: 10.1155/2016/6937976.
- [45] Nojehdehi S, Soudi S, Hesampour A, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9433-9443. DOI: 10.1002/jcb.27260.
- [46] Liu JL, Ren J, Su L, et al. Human adipose tissue-derived stem cells inhibit the activity of keloid fibroblasts and fibrosis in a keloid model by paracrine signaling[J]. *Burns*, 2018, 44(2): 370-385. DOI: 10.1016/j.burns.2017.08.017.

(收稿日期: 2020-03-10)