

## 点阵激光治疗瘢痕的机制研究进展

刘华振 吕开阳

上海交通大学医学院附属新华医院整形外科 200092

通信作者:吕开阳,Email:lvkaiyang@hotmail.com

**【摘要】** 瘢痕是皮肤组织创伤异常修复的结果。近年来点阵激光被越来越广泛地应用于瘢痕治疗中,但其治疗机制尚不明确。目前研究表明点阵激光能够在靶组织中形成多个微热损伤区,诱导皮肤创伤修复反应,影响表皮层和真皮层细胞的功能,诱导血管和胶原蛋白变化,改变热休克蛋白、微小RNA、基质金属蛋白酶和转化生长因子 $\beta$ 、碱性成纤维细胞生长因子等细胞因子的表达,促进药物运输,达到治疗瘢痕的效果。本文从细胞及组织学机制、分子机制及药物运输3个方面对点阵激光治疗瘢痕的机制进行综述。

**【关键词】** 瘢痕; 细胞因子类; 点阵激光; 分子机制

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81772091);上海申康医院发展中心临床三年行动计划(SHDC2020CR3039B)

### Research advances on the mechanism of fractional laser in treating scars

Liu Huazhen, Lyu Kaiyang

Department of Plastic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Lyu Kaiyang, Email: lvkaiyang@hotmail.com

**【Abstract】** Scars are the result of abnormal repair of skin tissue trauma. Recently, fractional laser is more and more widely used in the treatment of scars, but its mechanism is not clear. Studies have shown that fractional laser could produce multiple microthermal zones in target skin, induce wound repair responses, affect the function of epidermal and dermal cells, induce changes in blood vessels and collagens, and change the expression of heat shock proteins, microRNA, matrix metalloproteinases, cytokines such as transforming growth factor  $\beta$ , basic fibroblast growth factor, and facilitate drug delivery, thus achieving the effect of treating scars. This article reviews the mechanism of fractional laser in treating scars from three aspects, in-

cluding the tissue and cell mechanism, molecular mechanism, and drug delivery.

**【Key words】** Cicatrix; Cytokines; Fractional laser; Molecular mechanisms

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China (81772091); Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center (SHDC2020CR3039B)

瘢痕是皮肤组织创伤修复后的必然产物。在皮肤创伤愈合过程中,Fb过度增殖及胶原蛋白过度合成,常可导致ECM过度沉积和胶原蛋白降解减少,从而形成增生性瘢痕或瘢痕疙瘩<sup>[1]</sup>。点阵激光技术是利用激光热效应造成点阵状的组织气化,进行皮肤组织修复重建的激光治疗方法,最先由R. Rox Anderson和Dieter Manstein于2004年提出<sup>[2]</sup>。临床上的点阵激光主要是指非剥脱性点阵激光、剥脱性铒点阵激光和剥脱性二氧化碳点阵激光。点阵激光能够引导热能作用于靶组织,在其中产生很多大小一致、排列均匀的三维柱状热损伤带,即微热损伤区(MTZ),MTZ可以诱导周围皮肤迅速修复损伤。点阵激光穿透力强并能被瘢痕组织吸收,能够辅助药物输送,激光的光热效应与生物刺激效应可促进真皮Fb凋亡,诱导胶原蛋白和弹性蛋白重塑,达到修复病损的目的,临床疗效显著,在瘢痕的治疗中起着越来越重要的作用<sup>[3-7]</sup>。目前很多学者研究了点阵激光治疗瘢痕的具体机制,本文对近年来点阵激光治疗瘢痕的机制研究进展进行综述。

### 1 点阵激光治疗瘢痕的细胞及组织学机制

#### 1.1 点阵激光对表皮层和真皮层细胞的作用

点阵激光的热量能被瘢痕组织吸收,对表皮层和真皮层产生一系列作用,已有多项研究探讨了点阵激光对皮肤组织和细胞的作用。Hantash等<sup>[8]</sup>观察到点阵激光处理人正常皮肤1d后,在皮肤的基底膜裂隙和真皮均质化区域上方覆盖有微小表皮坏死碎屑(MEND),MEND来源于真皮层和表皮层,含有黑色素成分,当MEND脱落时,黑色素也可能同时从表皮中分离。组织学结果表明MEND形成也可以诱导KC产生,使表皮在治疗7d后完整再生,真皮内梭形细胞数量显著增加。治疗后1个月,MEND完全脱落,正常角质层形成,梭形细胞集中于真皮热凝固带及其周围;治疗后3个月,MTZ消失。此外有研究显示,在使用超脉冲二氧化碳点阵激光干

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200315-00166

本文引用格式:刘华振,吕开阳.点阵激光治疗瘢痕的机制研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(4):386-390.DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200315-00166.

Liu HZ, Lyu KY. Research advances on the mechanism of fractional laser in treating scars[J]. Chin J Burns, 2021, 37(4): 386-390. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200315-00166.

预兔耳瘢痕后即刻,创缘无细胞角蛋白 19(CK19)、P63 蛋白表达,24 h 后 CK19、P63 蛋白开始出现,且呈片状散在分布于表皮基底层,这表明点阵激光能够启动和激活表皮干细胞<sup>[9]</sup>。有研究显示 40 例增生性瘢痕患者在经二氧化碳点阵激光治疗 4 次后,瘢痕的表皮厚度显著增加,但角质层变薄,这表明点阵激光治疗能够改善瘢痕表皮<sup>[10]</sup>。二氧化碳点阵激光治疗瘢痕可以通过增加激光的穿透性,抑制纤维组织增生,造成瘢痕中深层 Fb 凋亡<sup>[11]</sup>。有学者采用二氧化碳点阵激光治疗烧伤后瘢痕患者后观察到治疗部位瘢痕真皮层 Fb 数量减少<sup>[12]</sup>,并且在使用非剥脱性点阵激光早期处理兔耳增生性瘢痕时观察到治疗部位真皮厚度明显变薄<sup>[13]</sup>。上述研究证实点阵激光能够诱导 Fb 凋亡,从而使真皮层变薄。此外,超脉冲二氧化碳点阵激光可引起增生性瘢痕真皮-表皮连接区超微结构的组织学改变,刺激表皮、真皮乳头层和真皮网状层等结构再生重塑,这对于瘢痕的功能重建具有积极意义<sup>[14]</sup>。

### 1.2 点阵激光的血管效应

人们普遍认为局部微血管的异常增生是造成瘢痕增生形成的主要因素,增生期瘢痕血管密度较成熟期瘢痕高<sup>[15]</sup>。瘢痕增生期较高的血管密度可增加供血,有利于瘢痕增生,点阵激光可能通过降低血管密度抑制瘢痕增生。有学者采用二氧化碳点阵激光治疗了 30 例增生性瘢痕患者,观察到治疗后 1 个月治疗部位可见明显的血管增生,治疗后 3 个月血管增生消失<sup>[16]</sup>。动物实验显示,与无任何处理的对照相比,二氧化碳点阵激光处理小鼠背部正常皮肤后处理区域的 VEGF 表达量在处理第 1~3 天增加,在第 7 天开始下降并恢复到基线水平,这可能是血管密度在短期内增加的原因<sup>[17]</sup>。有学者利用光学相干断层成像评估了烧伤患者瘢痕中的血管密度,观察到点阵激光治疗后增生期瘢痕血管密度降低 9%<sup>[18]</sup>。点阵激光在短期内使血管密度升高,有利于创面快速修复,但点阵激光治疗使增生期瘢痕血管密度降低的原因仍有待探究。相对于增生期瘢痕,二氧化碳点阵激光能够增加成熟期瘢痕的血管密度,减轻成熟期瘢痕的红斑<sup>[18-19]</sup>。瘢痕的红斑不仅与血管的密度有关,还可能与血管的分布和口径等有关。有学者使用二氧化碳点阵激光治疗烧伤患者成熟期瘢痕后,收集了患者 3 次激光治疗 2 个月后的活体标本,使用血管密度的标志物 CD31 免疫染色反映血管密度,观察到瘢痕真皮处的血管密度显著增加,血管分布变广,尤其是小口径血管密度平均增长了 82.6%<sup>[20]</sup>。综上,在瘢痕的成熟过程中,点阵激光对不同时期瘢痕血管的影响不同,成熟期瘢痕治疗后血管密度增加,增生期瘢痕治疗后血管密度降低,增生期瘢痕血管密度降低可以减少供血,弱化营养输送,进而达到抑制瘢痕增生的目的。

### 1.3 点阵激光对皮肤胶原蛋白及弹性蛋白的作用

在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中常见胶原蛋白沉积,主要表现为 I、III 型胶原蛋白表达量增加<sup>[21]</sup>。点阵激光可能通过改善瘢痕内部胶原蛋白的含量和排列,从而改善瘢痕外观和质地<sup>[22]</sup>。有研究追踪了二氧化碳点阵激光治疗烧伤后增生性

瘢痕患者治疗部位胶原蛋白在一段时间内的表达情况,对治疗前及治疗后 3 个月的瘢痕取活体组织进行病理学检查,结果表明治疗后 I 型胶原蛋白含量减少 50%,III 型胶原蛋白含量增加 50%<sup>[10]</sup>。动物研究显示二氧化碳点阵激光处理的小鼠背部正常皮肤,在处理第 28~56 天皮肤 I 型胶原蛋白含量显著高于无任何处理的对照,III 型胶原蛋白含量在处理第 3~56 天显著高于对照<sup>[17]</sup>。也有研究显示点阵激光治疗成熟期瘢痕 48 h 后,瘢痕中 I、III 型胶原蛋白表达均显著降低,但二者比例没有变化,然而在第 3 次治疗后 2 个月 III 型胶原蛋白表达显著上调,I 型胶原蛋白表达降低,I、III 型胶原蛋白表达量的比例降低<sup>[23]</sup>。点阵激光治疗增生期和成熟期瘢痕除了可以降低 I、III 型胶原蛋白表达量的比例,还可以改变胶原蛋白排列。有学者采用点阵激光治疗烧伤患者瘢痕 6 个月后,观察到在真皮处胶原蛋白的结构从与表面平行的厚透明纤维束转变为均匀致密的交织纤维<sup>[24]</sup>。在点阵激光治疗烧伤瘢痕患者后,患者瘢痕真皮层内胶原蛋白密度降低,瘢痕组织内的新胶原蛋白替代不规则胶原蛋白,正常排列的胶原蛋白比例增加,排列更为规则<sup>[10,25]</sup>。点阵激光除了可以改善胶原蛋白的含量和排列,还可以改善弹性蛋白的沉积和转归。二氧化碳点阵激光穿透瘢痕组织时所产生的微热损伤能够诱导新的弹性蛋白产生和弹性纤维组织正常化<sup>[26]</sup>。有学者观察到痤疮瘢痕患者在点阵激光治疗后即刻,治疗部位表面有无不规则弹性蛋白沉积,在治疗后 3 周治疗部位表面有未成熟弹性蛋白沉积,这揭示点阵激光治疗可诱导未成熟弹性蛋白产生,减轻不规则弹性蛋白沉积<sup>[27]</sup>。上述研究表明 I、III 型胶原蛋白在点阵激光治疗后的不同时间内的表达模式是不同的。点阵激光治疗可诱导新的胶原蛋白产生并改善胶原蛋白排列,降低 I、III 型胶原蛋白含量的比例,同时诱导未成熟弹性蛋白产生,减轻不规则弹性蛋白沉积,改善瘢痕内部的蛋白骨架结构。

## 2 点阵激光治疗瘢痕的分子机制

近几年,已有一定量的研究探索了点阵激光治疗瘢痕的分子机制,但尚未形成完整体系。点阵激光治疗后,在瘢痕部位的不同基因变化趋势并不完全相同,不同分子,如基质金属蛋白酶(MMP)、热休克蛋白(HSP)、微小 RNA(miR)、TGF- $\beta$  和碱性 FGF(bFGF)等在其中起重要作用。

### 2.1 点阵激光影响 MMP 表达

MMP 是一种参与 ECM 重建的内蛋白酶,能够影响胶原的降解,MMP-1 优先诱导 III 型胶原蛋白降解,MMP-13 对促进所有纤维胶原蛋白亚型的降解具有相同功效,MMP-9 主要诱导 III 型胶原蛋白降解<sup>[28-29]</sup>。MMP 的表达升高有利于胶原蛋白降解,减轻胶原蛋白沉积。已有研究表明二氧化碳点阵激光处理光损伤患者的面部和颈部皮肤后,MMP-1 和 MMP-13 表达上调<sup>[30]</sup>。在增生性瘢痕患者的二氧化碳点阵激光治疗部位,MMP-13 表达量在治疗前后无明显改变,但是 MMP-1 和 MMP-9 表达量在治疗后均显著增加,这说明 MMP-1 和 MMP-9 可能在二氧化碳点阵激光治疗增生性瘢痕中发挥重要作

用<sup>[16,23]</sup>。点阵激光可能通过促进瘢痕治疗部位 MMP-1 和 MMP-9 的表达,从而促进瘢痕内不规则排列胶原蛋白的降解以及刺激正常排列胶原蛋白的新生,改善瘢痕内部结构,达到修复瘢痕的效果。

## 2.2 点阵激光影响 HSP 表达

点阵激光可以诱导皮肤损伤,HSP 在损伤修复中发挥重要作用,其中 HSP72、HSP47 和 HSP70 的正常表达能够维持皮肤正常重塑,减少瘢痕增生<sup>[31-32]</sup>。有学者使用点阵激光处理了人体皮肤外植体,在处理后的 1~24 h 内,HSP70 表达升高并逐渐达到峰值,在接下来的 7 d 内其表达持续显著降低<sup>[33]</sup>。此外,人体瘢痕免疫组织化学染色结果显示,在点阵激光治疗后 1 d 内 HSP70 表达较高,HSP72 表达没有明显变化,在治疗后 3~14 d HSP70、HSP72 表达量均较高<sup>[34]</sup>。也有学者检测了点阵激光处理人正常皮肤后 HSP47 的表达情况,结果显示 HSP47 表达水平在处理 7 d 左右开始升高,在处理 3 个月其表达量仍明显高于初始表达水平<sup>[35]</sup>。点阵激光治疗即刻可以诱导瘢痕中 HSP47、HSP70 表达并使其维持在合理的表达区间,促进 TGF- $\beta$  正常表达,有利于治疗部位的 MTZ 修复,然而 HSP 长时间高表达对瘢痕的综合作用尚不明确,需要进一步的研究确认。

## 2.3 点阵激光影响 miR 表达

miR 表达是瘢痕纤维化的关键病理过程,在 TGF- $\beta$  信号通路、ECM 沉积、Fb 增殖和分化方面发挥重要的调控作用<sup>[36]</sup>。如 miR-17-92 簇可以通过降低 II 型 TGF- $\beta$  受体表达进而调节 TGF- $\beta$  信号通路<sup>[37]</sup>。有学者研究了在二氧化碳点阵激光治疗烧伤患者成熟期瘢痕中 miR-17-92 簇的变化规律,RT-PCR 结果显示在 miR-17-92 簇中,与治疗前相比,miR-18a 和 miR-19a 表达量显著增加,miR-17、miR-19b、miR-20a 和 miR-92 的表达没有明显差异,提示 miR-18a 和 miR-19a 可能在瘢痕改善过程中发挥作用<sup>[23]</sup>。上述研究表明,点阵激光可能通过促进 miR 表达,抑制 TGF- $\beta$  信号通路,进而调控胶原蛋白的合成、重排,影响瘢痕重塑。

## 2.4 点阵激光影响细胞因子表达

### 2.4.1 TGF- $\beta$ 表达变化

TGF- $\beta$  已被证明是和瘢痕形成最密切相关的细胞因子,分为 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$  和 TGF- $\beta_3$  3 种亚型<sup>[38-39]</sup>。在点阵激光治疗烧伤后成熟期瘢痕患者 48 h 后,与治疗前相比,治疗部位内 TGF- $\beta_1$  表达量没有显著变化,TGF- $\beta_2$  和 TGF- $\beta_3$  表达量显著降低,TGF- $\beta_2$  和 TGF- $\beta_3$  在成熟期瘢痕中能够发挥促纤维化的作用<sup>[23]</sup>。对增生期瘢痕,TGF- $\beta_1$  能够促进瘢痕形成,TGF- $\beta_3$  可以抑制瘢痕形成。最近有学者采用二氧化碳点阵激光治疗杜洛克猪的烧伤瘢痕,在治疗后 24 h,瘢痕中 TGF- $\beta_1$  表达量升高,TGF- $\beta_3$  表达量降低;在治疗后 48 h,瘢痕中 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_3$  表达均开始上调;在治疗后 168 h,TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_3$  的表达量增加了 2~3 倍<sup>[40]</sup>。二氧化碳点阵激光治疗人增生性瘢痕后更长时间的结果显示,与初始相比,在治疗后 3 个月及 6 个月瘢痕中 TGF- $\beta_1$  表达下调,在这段时期中 TGF- $\beta_1$  下调有利于胶原蛋白降解<sup>[10]</sup>。增生性瘢痕 Fb 比正常皮肤 Fb 可产生更多的 TGF- $\beta_1$ ,瘢痕增

生程度与 TGF- $\beta_1$  含量呈正比,TGF- $\beta_1$  抗炎和促炎平衡作用失调会扰乱胶原蛋白的形成和降解,引起 ECM 沉积与降解平衡失调<sup>[41]</sup>。综上,点阵激光治疗瘢痕后不同时间 TGF- $\beta$  表达变化不同,由于点阵激光可产生微损伤,在治疗后短期内 TGF- $\beta_1$  表达上调有利于创面修复;后期 TGF- $\beta_1$  表达下调、TGF- $\beta_3$  上调,利于抑制瘢痕增生。此外,点阵激光术后瘢痕中的 HSP 始终表达上调与 TGF- $\beta$  的表达变化并不一致,miR-18a 和 miR-19a 表达上调会抑制 TGF- $\beta$  表达,这提示点阵激光术后 TGF- $\beta$  的调控机制是复杂的。

### 2.4.2 bFGF 表达变化

目前认为 bFGF 可以明显抑制增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中 I 型胶原蛋白 mRNA 表达,刺激胶原酶表达<sup>[42]</sup>。在人成熟期瘢痕中,点阵激光可导致 bFGF 表达下调,其可能通过调控 bFGF 的表达量达到改善瘢痕的目的<sup>[23]</sup>。有学者观察到使用牛重组 bFGF 可显著增强二氧化碳点阵激光治疗人痤疮萎缩性瘢痕的效果,并显著减少不良反应<sup>[43]</sup>。综上,bFGF 在增生期和成熟期瘢痕内的作用是不同的,点阵激光改善成熟期瘢痕的机制之一可能是抑制 bFGF 表达。

### 2.4.3 其他细胞因子表达变化

在瘢痕形成早期,组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量升高是瘢痕增生的重要因素<sup>[44]</sup>。有学者使用二氧化碳点阵激光治疗杜洛克猪瘢痕,结果显示单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)和 IL-6 表达量在治疗后 1 h 明显升高,但在治疗后 24 h 恢复到基线水平;CK15 在治疗后 1 h 明显上调,治疗后 24 h 降至基线水平,治疗后 96 h 表达量最高,治疗后 168 h 恢复到基线水平;VEGFA 在治疗后 1 h 表达增加,治疗后 24 h 表达下调<sup>[40]</sup>。此外,也有研究表明点阵激光联合逍遥散治疗寻常性痤疮后 TNF- $\alpha$ 、IL-8、Toll 样受体 2 表达量较单纯逍遥散药物治疗高<sup>[45]</sup>。点阵激光治疗造成的微型创面在修复早期会引发炎症反应,使得炎症因子表达升高,但是在瘢痕重塑过程中炎症因子长时间内的变化趋势及其对瘢痕重塑的作用机制尚不明确,在未来的研究中值得重视。

综上,点阵激光可能通过影响 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_3$  和 bFGF 这 3 种生长因子从而调控瘢痕重塑,MCP-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞炎症因子在这一过程中也有明显变化,但目前的研究多聚焦于点阵激光干预后的早期炎症因子变化,而瘢痕重塑长期过程中的调控机制尚缺乏研究,其中可能蕴含着点阵激光治疗瘢痕的重要机制。

## 3 点阵激光促进药物运输

点阵激光处理皮肤可以形成锥形通道,破坏药物渗透的主要屏障——角质层和表皮层,很多研究证明点阵激光治疗形成的孔道可便于物质的转运,激光辅助给药是一种有效的经皮给药方法<sup>[46]</sup>。点阵激光能够增加药物吸收的总面积和药物输送的容积,从而促进药物扩散运输,此外药物的理化性质,包括溶解度、分子量和组织结合行为,也是决定药物输送性能的关键因素<sup>[47-48]</sup>。目前,已有临床研究报道点阵激光联合药物,如皮质类固醇、光敏剂和免疫治疗剂(咪喹莫德或 5-氟尿嘧啶)治疗瘢痕,并取得了良好疗效<sup>[49]</sup>。同时有临床

研究报告点阵激光治疗后曲安奈德也可以利用通道深入到增生性瘢痕患者的治疗部位内部,协同点阵激光减少 Fb 增殖<sup>[50]</sup>。此外,在点阵激光的基础上加用 2-甲氧基雌二醇可抑制瘢痕疙瘩患者组织中胶原蛋白和 ECM 的沉淀,促进其分解,有效治疗瘢痕<sup>[51]</sup>。点阵激光技术可以形成孔道的特性,有助于将局部施用的药物递送到皮肤中,增加药物渗透性,可以减少药物使用量进而在一定程度上减轻药物不良反应,临床中可以在瘢痕及其他皮肤疾病的治疗中推广利用该技术。然而,点阵激光对于物质运输效率的影响机制仍值得在未来的研究中深入探讨。

#### 4 总结与展望

点阵激光是近年来新兴的、有发展前途的瘢痕治疗技术之一,微创并且治疗效果确切。目前关于点阵激光治疗瘢痕的机制研究主要集中于瘢痕早期变化,初步的研究证实点阵激光能够影响瘢痕发展相关的关键信号分子、蛋白的表达,但是各证据相对独立,尚未形成完整体系;点阵激光治疗后瘢痕内早期反应如何诱导、启动长期的瘢痕重塑尚不明确。由于点阵激光治疗瘢痕的有效性,其可以作为瘢痕机制的研究工具,在微观和宏观层次加深人们对瘢痕发展机制的认识,有助于设计基于瘢痕机制的治疗技术,从而为临床提供更加有效的治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lv KY, Xia ZF, Chinese consensus panel on the prevention and treatment of scars. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar[J/OL]. Burns Trauma, 2018, 6: 27[2020-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30263894/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0129-9.
- [2] Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury[J]. Lasers Surg Med, 2004, 34(5): 426-438. DOI: 10.1002/lsm.20048.
- [3] Omi T, Numano K. The role of the CO<sub>2</sub> laser and fractional CO<sub>2</sub> laser in dermatology[J]. Laser Ther, 2014, 23(1): 49-60. DOI: 10.5978/islsm.14-RE-01.
- [4] Klifto KM, Asif M, Hultman CS. Laser management of hypertrophic burn scars: a comprehensive review[J/OL]. Burns Trauma, 2020, 8: tkz002[2020-03-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771971/>. DOI: 10.1093/burnst/tkz002.
- [5] 中国医师协会美容与整形医师分会激光亚专业委员会, 中华医学会皮肤性病学会皮肤激光医疗美容学组, 中华医学会医学美学与美容学会激光美容学组, 等. 点阵激光临床应用专家共识[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(6): 321-324. DOI: 10.11786/sypfbxzz.1674-1293.20180601.
- [6] Issler-Fisher AC, Waibel JS, Donelan MB. Laser modulation of hypertrophic scars: technique and practice [J]. Clin Plast Surg, 2017, 44(4): 757-766. DOI: 10.1016/j.cps.2017.05.007.
- [7] 王海波, 方勇, 俞为荣. 二氧化碳点阵激光治疗烧灼瘢痕的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(6): 465-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2012.06.020.
- [8] Hantash BM, Bedi VP, Sudireddy V, et al. Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photothermolysis[J]. J Biomed Opt, 2006, 11(4): 041115. DOI: 10.1117/1.2241745.
- [9] 谭军, 雷颖, 李高峰, 等. 超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光干预兔浅表性瘢痕的原位再生[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(2): 228-234. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2013.02.008.
- [10] Makboul M, Makboul R, Abdelhafez AH, et al. Evaluation of the effect of fractional CO<sub>2</sub> laser on histopathological picture and TGF-β1 expression in hypertrophic scar[J]. J Cosmet Dermatol, 2014, 13(3): 169-179. DOI: 10.1111/jocd.12099.
- [11] 刘秀峰, 潘文东, 张元文, 等. 增生性瘢痕的激光治疗进展[J]. 中国美容医学, 2015, 24(18): 78-81.
- [12] Lee SJ, Suh DH, Lee JM, et al. Dermal remodeling of burn scar by fractional CO<sub>2</sub> laser[J]. Aesthetic Plast Surg, 2016, 40(5): 761-768. DOI: 10.1007/s00266-016-0686-x.
- [13] 范娅琦, 郭碧蓉, 曾维惠, 等. 不同能量密度非剥脱点阵激光早期防治兔耳增生性瘢痕的疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(10): 752-755. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.10.011.
- [14] Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis--an update[J]. Lasers Surg Med, 2010, 25(1): 137-144. DOI: 10.1007/s10103-009-0734-8.
- [15] 朱君佑, 祁少海. 血管生成的调节在瘢痕形成过程中的作用[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2019, 14(4): 303-306. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2019.04.013.
- [16] Azzam OA, Bassiouny DA, El-Hawary MS, et al. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study[J]. Lasers Med Sci, 2016, 31(1): 9-18. DOI: 10.1007/s10103-015-1824-4.
- [17] Jiang X, Ge HM, Zhou CQ, et al. The role of vascular endothelial growth factor in fractional laser resurfacing with the carbon dioxide laser[J]. Lasers Med Sci, 2012, 27(3): 599-606. DOI: 10.1007/s10103-011-0996-9.
- [18] Gong PJ, Es'haghian S, Harms KA, et al. Optical coherence tomography for longitudinal monitoring of vasculature in scars treated with laser fractionation[J]. J Biophotonics, 2016, 9(6): 626-636. DOI: 10.1002/jbio.201500157.
- [19] Ozog DM, Liu A, Chaffins ML, et al. Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser[J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(1): 50-57. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.668.
- [20] Connolly KL, Chaffins M, Ozog D. Vascular patterns in mature hypertrophic burn scars treated with fractional CO<sub>2</sub> laser[J]. Lasers Surg Med, 2014, 46(8): 597-600. DOI: 10.1002/lsm.22271.
- [21] Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, et al. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review[J]. Plast Reconstr Surg, 1999, 104(5): 1435-1458. DOI: 10.1097/00006534-199910000-00031.
- [22] Tawfic S, Sayed S, Nada A, et al. High-versus low-density fractional laser in the treatment of hypertrophic postburn scars: a randomized clinical trial[J]. Dermatol Surg, 2020, 46(9): e38-e44. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002293.
- [23] Qu L, Liu A, Zhou L, et al. Clinical and molecular effects on mature burn scars after treatment with a fractional CO<sub>2</sub> laser[J]. Lasers Surg Med, 2012, 44(7): 517-524. DOI: 10.1002/lsm.22055.
- [24] Taudorf EH, Danielsen PL, Paulsen IF, et al. Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars--a randomized controlled trial with histological assessment[J]. Lasers Surg Med, 2015, 47(2): 141-147. DOI: 10.1002/lsm.22289.
- [25] El-Zawahry BM, Sobhi RM, Bassiouny DA, et al. Ablative CO<sub>2</sub>

- fractional resurfacing in treatment of thermal burn scars: an open-label controlled clinical and histopathological study[J]. *J Cosmet Dermatol*,2015,14(4):324-331.DOI:10.1111/jocd.12163.
- [26] Omi T, Kawana S, Sato S, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser for the treatment of acne scars[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2011, 10(4): 294-300.DOI:10.1111/j.1473-2165.2011.00587.x.
- [27] Hurliman E,Zelickson B,Kenkel J.In-vivo histological analysis of a fractional CO<sub>2</sub> laser system intended for treatment of soft tissue [J].*J Drugs Dermatol*,2017,16(11):1085-1090.
- [28] Ulrich D,Ulrich F,Unglaub F,et al.Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids[J].*J Plast Reconstr Aesthet Surg*,2010, 63(6):1015-1021.DOI:10.1016/j.jbps.2009.04.021.
- [29] Zhou PJ, Wang Q, Li ZJ, et al. Effect of ALA-PDT on the expressions of MMP-9, MMP-13 and TIMP-1 of hypertrophic scar model in rabbit ears[J]. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2013, 28(6):321-334.
- [30] Reilly MJ, Cohen M, Hokugo A, et al. Molecular effects of fractional carbon dioxide laser resurfacing on photodamaged human skin[J].*Arch Facial Plast Surg*,2010,12(5):321-325.DOI: 10.1001/archfacial.2010.38.
- [31] 宋维旭,赵晓云,赵晓霞,等.热休克蛋白 47 和基质金属蛋白酶 2 在增生性瘢痕皮肤和胎儿皮肤中的表达[J].*兰州大学学报(医学版)*,2015,41(5):22-26.DOI:10.13885/j.issn.1000-2812.2015.05.005.
- [32] Feder ME,Hofmann GE.Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology[J]. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61: 243-282. DOI: 10.1146/annurev.physiol.61.1.243.
- [33] Helbig D, Mobius A, Simon JC, et al. Heat shock protein 70 expression patterns in dermal explants in response to ablative fractional photothermolysis, microneedle, or scalpel wounding [J].*Wounds*,2011,23(3):59-67.
- [34] Xu XG,Luo YJ,Wu Y,et al.Immunohistological evaluation of skin responses after treatment using a fractional ultrapulse carbon dioxide laser on back skin[J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(8): 1141-1149.DOI:10.1111/j.1524-4725.2011.02062.x.
- [35] Hantash BM,Mahmood MB.Fractional photothermolysis: a novel aesthetic laser surgery modality[J]. *Dermatol Surg*, 2007, 33(5): 525-534.DOI:10.1111/j.1524-4725.2007.33110.x.
- [36] Babalola O,Mamalis A,Lev-Tov H,et al.The role of microRNAs in skin fibrosis[J].*Arch Dermatol Res*,2013,305(9):763-776.DOI: 10.1007/s00403-013-1410-1.
- [37] Dews M,Fox JL,Hultine S,et al.The myc-miR-17-92 axis blunts TGFβ signaling and production of multiple TGFβ -dependent antiangiogenic factors[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8233-8246. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-2412.
- [38] Penn JW,Grobbelaar AO,Rolfe KJ.The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review[J].*Int J Burns Trauma*,2012,2(1):18-28.
- [39] Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. *Wound Repair Regen*,2016,24(2):215-222.DOI:10.1111/wrr.12398.
- [40] DeBruiler DM, Blackstone BN, Baumann ME, et al. Inflammatory responses, matrix remodeling, and re-epithelialization after fractional CO<sub>2</sub> laser treatment of scars[J].*Lasers Surg Med*,2017, 49(7):675-685.DOI:10.1002/lsm.22666.
- [41] 黄显翔,张伟,叶光荣,等.CO<sub>2</sub>点阵激光治疗增生性瘢痕的临床疗效及对 TGF-β<sub>1</sub> 表达的影响[J].*中国美容医学*,2018,27(8): 108-111.DOI:10.159209/j.cnki.cn61-1347/r.002546.
- [42] Wang P, Shu B, Xu YB, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar by inhibiting the differentiation of epidermal stem cells to myofibroblasts via the Notch1/Jagged1 pathway[J].*Stem Cell Res Ther*,2017,8(1):114.DOI:10.1186/s13287-017-0549-7.
- [43] 张海荣,王芸,刘烜凯,等.重组牛碱性成纤维细胞生长因子对 CO<sub>2</sub>点阵激光治疗痤疮萎缩性瘢痕疗效及不良反应的影响[J].*中国激光医学杂志*,2017,26(2): 80-85. DOI: 10.13480/j.issn1003-9430.2017.0080.
- [44] Zhao F,Lang HX,Wang Z,et al.Human novel microRNA seq-915\_x4024 in keratinocytes contributes to skin regeneration by suppressing scar formation[J].*Mol Ther Nucleic Acids*,2019,14:410-423.DOI: 10.1016/j.omtn.2018.12.016.
- [45] 魏鹏,詹明峰.逍遥散加减联合点阵激光治疗寻常性痤疮临床观察[J].*中国美容医学*,2017,26(1):119-121.DOI:10.159209/j.cnki.cn61-1347/r.001560.
- [46] 曹玉婷,孙立.点阵激光辅助药物传输的研究进展[J].*中国激光医学杂志*,2017,26(1):30-33.DOI:10.13480/j.issn1003-9430.2017.0030.
- [47] Erlendsson AM, Doukas AG, Farinelli WA, et al. Fractional laser-assisted drug delivery: active filling of laser channels with pressure and vacuum alteration[J].*Lasers Surg Med*,2016,48(2): 116-124.DOI:10.1002/lsm.22374.
- [48] Wenande E, Anderson RR, Haedersdal M. Fundamentals of fractional laser-assisted drug delivery: an in-depth guide to experimental methodology and data interpretation[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2020,153:169-184.DOI:10.1016/j.addr.2019.10.003.
- [49] Sabry HH, Abdel Rahman SH, Hussein MS, et al. The efficacy of combining fractional carbon dioxide laser with verapamil hydrochloride or 5-fluorouracil in the treatment of hypertrophic scars and keloids: a clinical and immunohistochemical study[J]. *Dermatol Surg*, 2019,45(4):536-546. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001726.
- [50] Waibel JS,Wulkan AJ,Shumaker PR.Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery[J]. *Lasers Surg Med*,2013,45(3):135-140.DOI:10.1002/lsm.22120.
- [51] 熊瑛,柴宝,陈婷,等.点阵激光联合 2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩患者瘢痕 VSS 评分及 TGF-β<sub>1</sub> 的影响[J].*中国美容医学*, 2019,28(8):49-52. DOI:10.159209/j.cnki.cn61-1347/r.003200.

(收稿日期:2020-03-15)