

·综述·

## 药物干预增生性瘢痕的研究进展

史亮亮 刘名倬 江政英 虞小亭 李嘉琪 郭光华

南昌大学第一附属医院烧伤整形与创面修复医学中心,南昌 330006

通信作者:郭光华,Email:guogh2000@hotmail.com

**【摘要】** 增生性瘢痕是皮肤深层损伤后出现的纤维异常增生性疾病,不但影响美观与功能,还会对患者心理产生不良影响。然而增生性瘢痕的发生机制尚未被完全阐明,其临床治疗复杂且复发率高,尚无确切的根治方法。基于分子靶点的干预,将可能是未来预防和治疗增生性瘢痕的方向。该文结合国内外相关基础研究与临床研究进展,围绕一般药物、细胞因子、免疫调节剂、中药提取物、外泌体、纳米材料等药物靶向干预增生性瘢痕的具体作用和机制进行综述。

**【关键词】** 瘢痕; 药物疗法; 二甲双胍; 肉毒杆菌毒素类,A型; 外泌体

**基金项目:**国家自然科学基金地区科学基金项目(82160376、81960352);江西省科学技术厅重点研发计划项目(20171ACG70004);江西省青年科学基金资助项目(20192BAB215029)

### Research advances on pharmacological interventions for hypertrophic scar

Shi Liangliang, Liu Mingzhuo, Jiang Zhengying, Yu Xiaoting, Li Jiaqi, Guo Guanghua

Medical Center of Burn Plastic and Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Guo Guanghua, Email: guogh2000@hotmail.com

**【Abstract】** Hypertrophic scar is an abnormal fibrous proliferative disease that occurs after deep cutaneous injury, which not only affects aesthetics and function but also has negative psychological effects on the patients. However, the mechanism of hypertrophic scar formation has not been fully elucidated, and its clinical treatment is complex with a high rate of recurrence and no radicle cure. Intervention based on molecular targets will likely be the future direction for the prevention and

treatment of hypertrophic scar. In this article, we review the specific roles and mechanisms of drug-targeted interventions in hypertrophic scar formation, including general drugs, cytokines, immunomodulators, herbal extracts, exosomes, and nanomaterials, in the context of advances in both basic and clinical research at home and abroad.

**【Key words】** Cicatrix; Drug therapy; Metformin; Botulinum toxins, type A; Exosomes

**Fund program:** Regional Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China (82160376, 81960352); Key Research and Development Plan of Science and Technology Department of Jiangxi Province of China (20171ACG70004); Youth Science Foundation of Jiangxi Province of China (20192BAB215029)

瘢痕是创伤愈合留下的痕迹,也是组织修复愈合的最终结果。在某些个体中,修复过程发生异常可导致组织过度增生而形成增生性瘢痕。增生性瘢痕突出皮肤表面,形状不规则,潮红充血,质地实韧,有灼痛和瘙痒感,甚至出现挛缩。而且在环境温度增高、情绪激动、进食辛辣刺激食物时,增生性瘢痕症状可加剧。外科手术、严重烧伤或皮肤穿刺等伤及真皮层的深度创伤时,皮肤易产生增生性瘢痕。增生性瘢痕发病率较高,美国哈佛大学一项研究表明,2年随访前后,烧伤患者增生性瘢痕的发生率从65%增加到80%<sup>[1]</sup>。增生性瘢痕已经成为影响人们生活质量的重大问题,严重者会导致关节的功能障碍而带来行动不便等痛苦,还会导致外观受损,给患者心理和社交带来沉重负担。目前增生性瘢痕的防治已成为医学研究的热点和难点,治疗措施包括非手术治疗和手术治疗。非手术防治措施可分为局部治疗、注射治疗、放射治疗、微针治疗等单一或多方案联合治疗等。非手术治疗干预是目前发展的主流方向,多种非手术方法的联合应用可能是治疗增生性瘢痕的有效手段。目前防治增生性瘢痕的药物主要通过抑制Fb的

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20211118-00388

本文引用格式:史亮亮,刘名倬,江政英,等.药物干预增生性瘢痕的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(12):1179-1184. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20211118-00388.

Shi LL, Liu MZ, Jiang ZY, et al. Research advances on pharmacological interventions for hypertrophic scar[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(12): 1179-1184. DOI: 10.3760/cma. j. cn501120-20211118-00388.



增殖和生物合成促进细胞凋亡,进而影响胶原沉积。本文结合增生性瘢痕的生理病理特点,综合一般药物、细胞因子、免疫调节剂、中药提取物、外泌体、纳米材料干预增生性瘢痕的具体作用和机制及其与新技术结合的优势进行阐述。

## 1 一般药物

### 1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是临床上使用最为广泛且有效的抗炎药物和免疫抑制剂。局部注射糖皮质激素能通过抑制陈旧性瘢痕内胶原合成和 Fb 增殖来减轻炎症反应,从而抑制瘢痕增生,其不良反应包括皮肤萎缩、毛细血管扩张和色素沉着。在大约 50% 的病例中,这些不良反应会在停药后复发。曲安奈德、氢化可的松、地塞米松等,均有一定抑制增生性瘢痕的疗效。将糖皮质激素局部注射到增生性瘢痕中,会使瘢痕组织逐渐收缩,变得柔软扁平。长效糖皮质激素皮下注射时易产生剧烈疼痛感,因此会加用局部麻醉药物如优卡因一起注射以减轻疼痛,然而长效糖皮质激素有时也会产生不良反应,如局部脱色、皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张等。曲安奈德与其他药物联合应用可提高疗效,减少不良反应。有研究显示,随访时间 22 个月,联合应用曲安奈德与 5-氟尿嘧啶的患者瘢痕高度及复发率均明显低于单用曲安奈德的患者<sup>[2]</sup>。

### 1.2 抗肿瘤药物

**1.2.1 5-氟尿嘧啶** 5-氟尿嘧啶可抑制瘢痕组织细胞 DNA 合成,从而减少胶原合成、抑制 Fb 的增殖及局部血管的新生,临床上被广泛应用于增生性瘢痕的保守治疗。然而局部使用 5-氟尿嘧啶治疗增生性瘢痕也有明显的不良反应,如皮肤溃疡和色素沉着。5-氟尿嘧啶结合新技术抑制瘢痕增生的疗效更加显著。有研究者采用醇溶体封装 5-氟尿嘧啶,使其能有效地穿透增生性瘢痕,具有广阔的应用前景<sup>[3]</sup>。也有学者采用 5-氟尿嘧啶联合部分铒激光消融治疗重度陈旧性增生性瘢痕患者,与单独使用 5-氟尿嘧啶相比,联合激光治疗的患者病灶高度、柔韧性及血管密度均显著降低,但联合治疗的剂量和疗程尚需进一步研究<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 博来霉素** 博来霉素可通过切割 DNA 链,最终导致细胞周期停滞。增生性瘢痕内注射博来霉素不仅可改善增生性瘢痕的外形,还可明显缓解瘙痒和疼痛感,但治疗也会造成不良事件包括红斑、发黑、焦痂形成和浅表溃疡。国外研究显示,博来霉素治疗瘢痕疙瘩的疗效优于曲安奈德、5-氟尿嘧啶、曲安奈德联合 5-氟尿嘧啶、曲安奈德联合冷冻治疗,但仍需要进一步的综合研究、客观分析<sup>[5]</sup>。我国学者最近研发了负载博来霉素的透明质酸可溶微针,该微针具有足够的机械强度,能在 1 min 内快速溶解释放 20% 负载的博来霉素,10 min 内释放 52% 负载的博来霉素。该微针处理后的皮肤可在 3 h 内恢复到初始状态,该微针表现出良好的生物相容性;此外,该微针在体外实验中能抑制人增生性瘢痕 Fb 增殖和分泌 TGF- $\beta_1$ <sup>[6]</sup>。因此,该博来霉素微针为增生性瘢痕提供了一种方便、高效、微创的治疗方法。

**1.2.3 三苯氧胺** 三苯氧胺是一种非甾体选择性雌激素受体抑制剂,通常被用于治疗雌激素受体阳性乳腺癌和孕激素受体阳性子宫内膜癌。三苯氧胺可有效抑制烧伤后增生性瘢痕患者 Fb 的增殖和胶原合成,提示局部应用三苯氧胺可能会改善瘢痕增生<sup>[7]</sup>。有学者在大鼠烧伤皮肤局部应用三苯氧胺可增加血管新生、降低纤维组织厚度,但烧伤皮肤区瘢痕面积无变化,可见三苯氧胺有望加速创面愈合过程,减少挛缩,防止增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的形成<sup>[8]</sup>。

**1.2.4 丝裂霉素 C** 丝裂霉素 C 对多种实体瘤有效,为常用的细胞周期非特异性药物之一。丝裂霉素 C 可通过调控微小 RNA(miRNA)-200b 的表达导致大鼠 Fb 凋亡,从而减轻大鼠硬膜外瘢痕形成<sup>[9]</sup>。有研究得出丝裂霉素 C 联合手术治疗可明显降低患者中等直径(1.0~3.0 cm)增生性瘢痕的复发率或延缓其复发,而对于过大(>3.0 cm)或过小( $\leq$ 1.0 cm)直径的增生性瘢痕疗效与单手术无异<sup>[10]</sup>。

### 1.3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(ARB)

皮肤组织具有独立合成血管紧张素 II 的能力;在增生活跃的瘢痕组织中,血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 表达增加,提示皮肤局部肾素-血管紧张素系统的激活在瘢痕的形成和调控中发挥作用。临床上常用的 ACEI 包括卡托普利、依那普利、贝那普利等,常用的 ARB 有氯沙坦、替米沙坦等。有学者分别将拉米普利乳膏和拉米普利乳膏外用于小鼠增生性瘢痕,结果显示二者均可通过减少 I、III 型胶原的表达来减少瘢痕形成,瘢痕均明显缩小,胶原纤维更规则<sup>[11]</sup>。这为临床瘢痕治疗提供了新的思路,但由于应用该药物治疗瘢痕还处于动物研究阶段,尚需大量的临床研究证实其治疗瘢痕的有效性与安全性。

### 1.4 维拉帕米

维拉帕米可刺激胶原酶的合成、降低胶原的含量,减少 ECM 的生成,最终可达到抑制瘢痕持续增生的目的。有学者观察到维拉帕米可能通过增强人尿道瘢痕 Fb 的 Smad7 表达,抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)表达及 ECM 合成<sup>[12]</sup>。还有学者在兔耳增生性瘢痕模型应用硅胶-维拉帕米混合物,结果显示加入维拉帕米后增生性瘢痕显著改善,该学者建议维拉帕米治疗浓度应 >1 mg/g<sup>[13]</sup>。与常规皮质类固醇注射相比,维拉帕米可改善瘢痕疙瘩和增生性瘢痕的外观,且不良反应发生率较低<sup>[14]</sup>。维拉帕米对瘢痕疙瘩和增生性瘢痕的疗效同样优于曲安奈德<sup>[15]</sup>,但仍需进一步研究证实。综上,这些研究为深入了解维拉帕米治疗增生性瘢痕的作用机制奠定了基础。

### 1.5 二甲双胍

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线首选药物和全程用药,具有可靠的短期和长期降糖疗效。随着研究的深入,研究者得出其具有许多潜在的治疗功效、良好的安全性和相对低的不良反应。一项研究显示,长期局部外用二甲双胍可以加速大鼠全层皮肤缺损创面的愈合,改善其表皮、毛囊的再生和胶原的沉积,与其改善创面血管新生有关。值得

注意的是,该研究进一步证实二甲双胍能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶,从而促进老龄大鼠全层皮肤缺损创面的血管新生、逆转衰老及减少瘢痕,促进创面愈合<sup>[16]</sup>。这些结论为应用二甲双胍改善创面愈合奠定了理论基础。国外学者制备了一种由2层支撑性聚己内酯-壳聚糖层和1层聚乙烯醇-盐酸二甲双胍组成的纳米纤维支架,局部使用在创面可显著下调与纤维化相关基因的表达。抑制这些纤维化相关基因可以减轻瘢痕,但可能会延迟创面愈合。然而该缓释支架恰恰可以防止创面愈合延迟,具有减轻纤维化和加速创面愈合的双重作用<sup>[17]</sup>。

## 2 细胞因子

细胞因子不仅与创面愈合和瘢痕形成密切相关,在增生性瘢痕的治疗中同样发挥着重要作用。

### 2.1 干扰素 $\alpha$ -2b

干扰素具有抗病毒、抑制细胞增殖、抗肿瘤、免疫调节等功能。干扰素与Fb上的特定受体结合可抑制胶原基因合成、减少mRNA的生成,从而在翻译前水平抑制胶原合成。其中干扰素 $\alpha$ -2b对调节胶原代谢和抑制瘢痕增生有广泛的作用。干扰素 $\alpha$ -2b治疗烧伤患者增生性瘢痕有较好效果,机制为抑制人脐静脉内皮细胞表面的血管内皮细胞受体表达,从而抑制烧伤后组织内血管生成,该体外实验结果可能为干扰素 $\alpha$ -2b治疗增生性瘢痕的机制探索奠定一定基础<sup>[18]</sup>。也有研究证实,干扰素 $\alpha$ -2b可通过抑制Fb的DNA复制及其有丝分裂,进而在体外抑制人尿道瘢痕的进展<sup>[19]</sup>。

### 2.2 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$ /Smad信号通路的调节异常导致异常的胶原蛋白合成和沉积,更高的I/III型胶原蛋白比例,以及形成异常交联的胶原纤维束,是增生性瘢痕产生的重要因素。TGF- $\beta$ 在肌Fb表型的产生中起着关键作用,这是创面内大量胶原沉积和收缩的原因。骨形态发生蛋白7(BMP-7)是TGF- $\beta$ 超家族的成员之一。然而,BMP-7和TGF- $\beta$ 的功能不同。高比例的BMP-7/TGF- $\beta_1$ 已被证实可以减轻大鼠肝纤维化,提示BMP-7可以抵消TGF- $\beta_1$ 诱导的纤维化效应<sup>[20]</sup>。由于Fb与上皮细胞相互作用,瘢痕组织中TGF- $\beta$ 的表达高于正常组织。将一种TGF- $\beta$ 抑制剂(P144<sup>®</sup>)用于植入人增生性瘢痕的裸鼠,能显著抑制瘢痕组织中TGF- $\beta$ 的表达,从而减少Fb的增殖及胶原的分泌,改善增生性瘢痕的形态特征<sup>[21]</sup>。

### 2.3 VEGF

血管生成的调控是增生性瘢痕治疗的关键因素。VEGF是血管生成反应最关键的刺激因子。在增生性瘢痕中,VEGF的表达及血管密度均高于正常皮肤。有研究证实,用重组人源化抗VEGF抗体(贝伐单抗)干预后的兔耳皮肤创面胶原排列与仅用生理盐水的对照组相比更疏松,增生性瘢痕明显改善<sup>[22]</sup>。也有学者应用加载抗VEGF抗体的丹皮酚脂质体凝胶探究抗VEGF抗体对兔耳增生性瘢痕

的预防和治疗效果,结果显示该凝胶能显著降低瘢痕增生指数和VEGF、TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 水平,改善增生性瘢痕的转归<sup>[23]</sup>。

### 2.4 碱性FGF(bFGF)

bFGF是最有效的血管促进因子之一。为探讨bFGF对兔耳增生性瘢痕的影响及治疗瘢痕的作用机制,有研究者建立兔耳创面愈合模型,局部应用bFGF,每日1次,连续3个月,结果显示与仅用生理盐水的对照组相比,bFGF组瘢痕中胶原蛋白表达减少,基质金属蛋白酶1的表达增加,瘢痕明显减轻,提示bFGF在创面愈合过程中对瘢痕形成有抑制作用<sup>[24]</sup>。

### 2.5 血管生成素

血管生成素是一种通过促进新生血管生成而诱导肿瘤生长的有效分子。血管生成素在深度烧伤创面中存在过度表达。而且增生性瘢痕内Fb产生的血管生成素被证实创面愈合过程中的炎症期和增殖期发挥一定的作用。有研究表明,高水平的外源性血管生成素能抑制烧伤患者增生性瘢痕内Fb增殖和TGF- $\beta_1$ 分泌<sup>[25]</sup>。尽管血管生成素对烧伤患者增生性瘢痕中的Fb有抑制作用,但目前不确定这种细胞因子是否足够安全,因为其在临床上使用可能导致潜在的肿瘤生长。

### 2.6 内皮素

内皮素是目前已知最强的收缩血管物质之一,参与多种疾病的病理生理发生和发展过程。内皮素不仅存在于血管内皮中,也广泛存在于其他各种组织和细胞中,是调节心血管功能的重要因子,对维持基础血管张力与心血管系统稳态起重要作用。近年来,有学者观察到人重组内皮素可以通过下调VEGF和基质金属蛋白酶抑制因子1表达,从而减轻兔耳增生性瘢痕的形成<sup>[26]</sup>。也有学者进行了进一步研究,结果显示注射总体积100 mL,质量浓度分别为2.5、5 mg/mL的人重组内皮素均可诱导兔耳增生性瘢痕组织Fb凋亡;此外,体外实验也证实100 mg/L人重组内皮素通过诱导兔耳增生性瘢痕Fb凋亡,从而抑制增生性瘢痕进展,因此人重组内皮素对增生性瘢痕有潜在的治疗作用<sup>[27]</sup>。

## 3 免疫调节剂

### 3.1 咪喹莫特

咪喹莫特是一种非核苷以异环胺小分子免疫调节剂,目前在国内外已被广泛用于治疗尖锐湿疣、扁平疣、生殖器疱疹、鲍恩样丘疹病、各种血管瘤、传染性软疣、浅表性基底细胞癌等。因局部使用咪喹莫特能诱导产生 $\alpha$ 干扰素和 $\gamma$ 干扰素等细胞因子,咪喹莫特也可被用于治疗增生性瘢痕、瘢痕疙瘩等。有学者将质量分数5%的咪喹莫特乳膏应用于兔耳增生性瘢痕,结果显示与仅用凡士林软膏的对照组相比,咪喹莫特乳膏治疗组瘢痕更小,瘢痕内胶原沉积明显减少,而且组织内Th1、Th2相关炎症趋化因子明显减少,表明咪喹莫特还可以通过调节Th1、Th2相关炎症趋化因子的表达来抑制瘢痕增生<sup>[28]</sup>。

### 3.2 他克莫司

他克莫司既是大环内酯类抗生素,也是一种强力的新型免疫抑制剂。有研究证实,质量分数 0.1% 和 0.03% 的他克莫司软膏外用于兔耳增生性瘢痕,均能有效抑制 TGF- $\beta$ 、VEGF 和  $\alpha$ -SMA 的表达,降低黏蛋白含量,改善胶原纤维质量,提高弹性纤维密度,因而具有潜在的抑制瘢痕增生的疗效<sup>[29]</sup>。鲜见临床应用他克莫司治疗增生性瘢痕的报道,可能与该药局部涂抹容易出现色素沉着等不良反应有关。

### 4 中药的有效成分和提取物

近年来,中药在增生性瘢痕预防和治疗方面的作用日益凸显,具有多靶点、不良反应少及给药方式灵活等优点,然而关于其机制研究鲜有报道。积雪草苷是从积雪草中提取的一种三萜类化合物,已被证实具有调节免疫、抗氧化、促进创面愈合及抑制瘢痕形成的作用。研究证实,积雪草苷通过调节 TGF- $\beta_1$ /Smad3 通路,在兔耳创伤修复增殖期应用可促进瘢痕形成,但在兔耳创伤修复塑形期应用可减少瘢痕形成。也有学者将积雪草苷加载于纳米乳液与纳米乳液凝胶中,外用能长期稳定释放,透皮性能强,生物利用度高<sup>[30]</sup>。洋葱提取物中的黄酮类化合物可通过抑制 Fb 增殖和胶原蛋白的生成来减少兔耳增生性瘢痕的产生<sup>[31]</sup>。

### 5 硅酮

硅酮一般分为甲基硅油和改性硅油两大类。最常用的硅油——甲基硅油具有良好的化学稳定性、无毒、无刺激、润滑性好,适合涂布于皮肤,可被制备成各种不同的外用硅酮凝胶药物。硅酮成分能够渗入皮肤组织,外用可以明显改善手术后增生性瘢痕色泽、厚度和柔软度,减轻瘙痒、疼痛和感觉异常等临床症状。有研究者将硅胶片应用于拇外翻患者术后切口,结果提示硅胶片的早期应用对于预防术后瘢痕有显著疗效<sup>[32]</sup>。目前硅酮类的祛瘢痕产品在临床的应用越来越广泛,但是由于硅酮产品治疗瘢痕疗程较长,使用还需要综合考虑患者依从性等具体情况。

### 6 A 型肉毒毒素

A 型肉毒毒素是由厌氧梭状芽孢杆菌产生的一种强效神经毒素,通过抑制突触前末梢乙酰胆碱的释放而使其支配的末梢肌肉松弛。有研究者首次将 A 型肉毒毒素应用于额部挫裂伤患者,随访结果表明,应用 A 型肉毒毒素的患者真皮层胶原沉积较少,胶原纤维排列被改善,提示 A 型肉毒毒素的应用可以扩大到预防烧伤或手术后的增生性瘢痕<sup>[33]</sup>。也有学者对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩病灶内注射 A 型肉毒毒素与皮质类固醇进行了比较,结果显示,病灶内注射 A 型肉毒毒素治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的效果均优于病灶内注射皮质类固醇<sup>[34]</sup>。综上所述,A 型肉毒毒素在增生性瘢痕的预防与治疗方面有一定效果,但其具体作用机制尚未被完全阐明。

### 7 透明质酸

透明质酸又称玻尿酸,主要生理功能为促进水分进入细胞间隙,是组织快速增生、再生和修复时重要的结构和功能性 ECM 成分,被认为具有促进细胞增殖、迁移,抑制细胞分化的作用。因此注射透明质酸浸润瘢痕可能会形成健康 ECM,从而改善瘢痕组织的增生。最近,一种透明质酸注射剂 IAL-SYSTEM ACP<sup>TM</sup> 被引入市场,其半衰期长、安全性强。增生性瘢痕患者在接受 2 次 IAL-SYSTEM ACP<sup>TM</sup> 注射治疗后,无不良反应,且瘢痕明显改善<sup>[35]</sup>。另外,透明质酸不仅自身能发挥治疗作用,还可以作为载体搭载博来霉素、脂肪干细胞等治疗增生性瘢痕,并取得不错的疗效。

### 8 干细胞

因其在调节免疫、抗炎症和抗纤维化方面的作用,干细胞在增生性瘢痕的预防和治疗中的作用也越来越受到重视。目前常被研究的干细胞主要包括间充质干细胞、脂肪干细胞、人羊膜上皮干细胞和诱导性多能干细胞等。有学者研究表明,小鼠骨髓间充质干细胞和 A 型肉毒毒素联合应用可下调人增生性瘢痕 Fb 的 I、III 型胶原和  $\alpha$ -SMA 的表达量,与单独应用 A 型肉毒毒素相比,该联合方案还可以抑制 Fb 增殖活性,促进 Fb 凋亡,并对 Fb 的收缩能力显示出显著的抑制作用<sup>[36]</sup>。有体外实验证实,人脂肪干细胞可能通过抑制 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路,抑制人增生性瘢痕 Fb 的增殖和迁移以及 ECM 蛋白的表达<sup>[37]</sup>。此外,也有研究通过体外实验观察到小鼠诱导多能干细胞可以抑制人真皮 Fb 增殖、降低 Fb 收缩能力以及阻断炎症细胞聚集,可能具有抑制增生性瘢痕形成的作用<sup>[38]</sup>。目前多项研究已经证实干细胞在增生性瘢痕中的功效,但移植效果不稳定,移植方法有待改良,其安全问题以及临床使用的规范和标准仍不确定。

### 9 干细胞来源的外泌体

外泌体是细胞内多囊泡体与细胞膜融合后分泌至细胞外环境的纳米囊泡,直径为 30~200 nm,参与细胞间通信、细胞增殖、细胞迁移和免疫调节等过程,在机体的生理和病理过程中发挥重要的作用。外泌体富含蛋白质、mRNA、miRNA,其作为信号分子抑制胶原蛋白的表达和肌 Fb 增殖,甚至重塑 ECM,为增生性瘢痕的治疗与预防提供了新的思路。有研究表明,来源于人脐带间充质干细胞的外泌体分泌 miRNA-21、miRNA-23a、miRNA-125b 和 miRNA-145,抑制 TGF- $\beta_2$ 、TGF- $\beta$  受体 2,进而抑制 I 型胶原的沉积<sup>[39]</sup>。一些学者在大鼠全层皮肤缺损创面中外用人羊膜上皮干细胞外泌体(hAEC-Exo),观察到其能促进 Fb 的迁移和增殖,而且高质量浓度(100  $\mu$ g/mL)的 hAEC-Exo 可能通过刺激基质金属蛋白酶 1 的表达而部分抑制 ECM 的沉积<sup>[40]</sup>。这些研究显示,hAEC-Exo 可作为无细胞治疗无瘢痕创面愈合的新切入点。然而由于创面的大量分泌物清除外泌体速度快,外泌体疗法仍然面临诸多挑战,需要利用生物工程手段予以支持。

## 10 富血小板血浆 (PRP)

PRP 是一种从自体血离心制备得到的高浓度血小板浓缩物。PRP 被激活后通过血小板释放各种因子(如血小板衍生生长因子、TGF- $\beta$ 、VEGF 等)发挥治疗作用。近几年来,PRP 与其他新技术联用,取得了更可观的疗效。辛增桃等<sup>[41]</sup>学者将 PRP 与纳米脂肪按照体积比 1:4 的比例混合,均匀注射于瘢痕组织内,效果不显著者 3 个月后行第 2 次注射,术后半年~1 年随访观察注射部位瘢痕变化情况。结果显示增生性瘢痕经过 1 次或 2 次注射,6 个月以后瘢痕较术前明显软化、变平、色泽变淡,局部瘙痒程度减轻,疗效稳定且未见复发,值得临床推广。还有回顾性临床研究观察到 PRP 是脉冲二氧化碳点阵激光治疗烧伤患者增生性瘢痕的有效辅助用药,但尚需更大规模、更高水平的临床研究来确定其疗效和可能的机制<sup>[42]</sup>。

## 11 纳米药物

纳米颗粒作为载体已经被开发用于治疗许多疾病,特别是烧伤创面和烧伤感染。有学者合成了碳纳米管阵列(ACNT),该材料可通过抑制 TGF- $\beta$  通路从而抑制人真皮 Fb 和小鼠胚胎 Fb 的增殖,抑制胶原蛋白的分泌,且无细胞毒性;经过 ACNT 治疗后兔耳增生性瘢痕明显缓解<sup>[43]</sup>。这些研究结论为增生性瘢痕的防治提供了崭新的思路。

## 12 总结与展望

增生性瘢痕的修复是一个十分复杂的生物学过程。目前增生性瘢痕临床治疗方法众多,但疗效不甚理想,很容易复发。早期多药联合应用及药物与激光等新技术联合应用可进一步改善针对增生性瘢痕的疗效。针对增生性瘢痕的药物研究已逐渐从药物分子水平发展到材料学、细胞分子机制和基因水平,药物已从狭义的药物分子扩展到广义的细胞因子、新兴材料、长链非编码 RNA 等。增生性瘢痕治疗水平的提高有赖于人们对其形成机制的认识。未来利用高通量筛选、基因芯片等技术可进一步阐明药物作用的靶点,药物干预治疗增生性瘢痕的课题不久必将取得新的突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Goverman J, He W, Martello G, et al. The presence of scarring and associated morbidity in the Burn Model System national database[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 82(3 Suppl 2):S162-168. DOI:10.1097/SAP.0000000000001826.
- [2] Khalid FA, Mehrose MY, Saleem M, et al. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: randomised control trial[J]. *Burns*, 2019, 45(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.burns.2018.08.011.
- [3] Mao XH, Wo Y, He R, et al. Preparation and characterization of different sizes of ethosomes encapsulated with 5-fluorouracil and its experimental study of permeability

in hypertrophic scar[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(7): 4178-4183. DOI:10.1166/jnn.2010.2207.

- [4] Tawfik AA, Fathy M, Badawi A, et al. Topical 5 fluorouracil cream vs combined 5 fluorouracil and fractional erbium YAG laser for treatment of severe hypertrophic scars[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2019, 12: 173-180. DOI: 10.2147/CCID.S191137.
- [5] Kim WI, Kim S, Cho SW, et al. The efficacy of bleomycin for treating keloid and hypertrophic scar: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(12): 3357-3366. DOI:10.1111/jocd.13390.
- [6] Xie Y, Wang H, Mao JZ, et al. Enhanced in vitro efficacy for inhibiting hypertrophic scar by bleomycin-loaded dissolving hyaluronic acid microneedles[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(42):6604-6611. DOI:10.1039/c9tb01449g.
- [7] 胡大海, 汤朝武, 陈璧, 等. 三苯氧胺抑制瘢痕成纤维细胞 DNA 及胶原合成[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(12):1527-1529. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2000.12.030.
- [8] Mehrvarz S, Ebrahimi A, Sahraei H, et al. Effects of topical tamoxifen on wound healing of burned skin in rats[J]. *Arch Plast Surg*, 2017, 44(5):378-383. DOI:10.5999/aps.2017.44.5.378.
- [9] Sun Y, Ge YB, Fu YX, et al. Mitomycin C induces fibroblasts apoptosis and reduces epidural fibrosis by regulating miR-200b and its targeting of RhoE[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765:198-208. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.08.002.
- [10] 谢红卫, 陈霞, 张海琼, 等. 手术切除联合丝裂霉素 C 治疗耳廓增生性瘢痕的临床疗效[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(11):1368-1371. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200388.
- [11] Zheng B, Fang QQ, Wang XF, et al. The effect of topical ramipril and losartan cream in inhibiting scar formation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109394. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109394.
- [12] 许宁, 薛学义, 郭树平等. 钙通道阻滞剂维拉帕米对转化生长因子- $\beta$ 1 诱导尿道瘢痕成纤维细胞  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和细胞外基质的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(9): 1924-1926. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-9030.2013.09.050.
- [13] Choi J, Han YN, Rha EY, et al. Verapamil-containing silicone gel reduces scar hypertrophy[J]. *Int Wound J*, 2021, 18(5): 647-656. DOI:10.1111/iwj.13566.
- [14] Wang R, Mao Y, Zhang ZY, et al. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(4):461-468. DOI:10.1111/iwj.12455.
- [15] Wang P, Gu LS, Bi HS, et al. Comparing the efficacy and safety of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone acetone in treatment of hypertrophic scars and keloids: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Aesthet Surg J*, 2021, 41(6): NP567-NP575. DOI:10.1093/asj/sjaa357.
- [16] Zhao P, Sui BD, Liu N, et al. Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5):1083-1093. DOI:10.1111/acer.12635.
- [17] Chogan F, Mirmajidi T, Rezayan AH, et al. Design, fabrication, and optimization of a dual function three-layer scaffold for controlled release of metformin hydrochloride to alleviate fibrosis and accelerate wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 144-163. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.6.031.

- [18] Wang JF, Chen H, Shankowsky HA, et al. Improved scar in postburn patients following interferon-alpha2b treatment is associated with decreased angiogenesis mediated by vascular endothelial cell growth factor[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2008, 28(7):423-434. DOI: 10.1089/jir.2007.0104.
- [19] 孟凡伟,刘玉强,史本康,等.干扰素- $\alpha$ 2b对尿道瘢痕成纤维细胞生物学的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2011, 49(12): 92-95.
- [20] Bi WR, Xu GT, Lv LX, et al. The ratio of transforming growth factor- $\beta$ 1/bone morphogenetic protein-7 in the progression of the epithelial-mesenchymal transition contributes to rat liver fibrosis[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):1005-1014. DOI:10.4238/2014.February.20.2.
- [21] Qiu SS, Dotor J, Hontanilla B. Effect of P144<sup>®</sup> (anti-TGF- $\beta$ ) in an "in vivo" human hypertrophic scar model in nude mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144489. DOI: 10.1371/journal.pone.0144489.
- [22] Kwak DH, Bae TH, Kim WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (bevacizumab) therapy reduces hypertrophic scar formation in a rabbit ear wounding model[J]. *Arch Plast Surg*, 2016, 43(6): 491-497. DOI: 10.5999/aps.2016.43.6.491.
- [23] Shi J, Wu YT, Guo SY, et al. The efficacy of anti-VEGF antibody-modified liposomes loaded with paeonol in the prevention and treatment of hypertrophic scars[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(3): 439-455. DOI: 10.1080/03639045.2018.1546315.
- [24] Xie JL, Bian HN, Qi SH, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) alleviates the scar of the rabbit ear model in wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2008, 16(4):576-581. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00405.x.
- [25] Pan SC, Lee CH, Chen CL, et al. Angiogenin attenuates scar formation in burn patients by reducing fibroblast proliferation and transforming growth factor  $\beta$ 1 secretion [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80(2S Suppl 1): S79-83. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001306.
- [26] Wang P, Jiang LZ, 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. DOI:10.4314/ahs.v16i2.23.
- [27] Gong YF, Zhang XM, Yu J, et al. Effect of recombinant human endostatin on hypertrophic scar fibroblast apoptosis in a rabbit ear model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 680-686. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.116.
- [28] Chen BG, Li HC, Xia W. Imiquimod regulating Th1 and Th2 cell-related chemokines to inhibit scar hyperplasia[J]. *Int Wound J*, 2019, 16(6):1281-1288. DOI:10.1111/iwj.13183.
- [29] Menezes MCS, Buzelin M, Nunes CB, et al. Tacrolimus action pathways in an ointment base for hypertrophic scar prevention in a rabbit ear model[J]. *An Bras Dermatol*, 2021, 96(4):429-435. DOI: 10.1016/j.abd.2020.08.019.
- [30] Li HM, Peng Q, Guo YS, et al. Preparation and in vitro and in vivo study of asiaticoside-loaded nanoemulsions and nanoemulsions-based gels for transdermal delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 3123-3136. DOI: 10.2147/IJN.S241923.
- [31] Song JY, Truong DV, Yang BS. Quercetin shows the pharmacological activity to simultaneously downregulate the inflammatory and fibrotic responses to tissue injury in association with its ability to target multi-kinases[J]. *Pharmacology*, 2018, 102(3/4): 142-153. DOI: 10.1159/000490417.
- [32] Wang F, Li XX, Wang XY, et al. Efficacy of topical silicone gel in scar management: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3):765-773. DOI:10.1111/iwj.13337.
- [33] Kim SH, Lee SJ, Lee JW, et al. Clinical trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin type A injection for reducing scars in patients with forehead laceration: a double-blinded, randomized controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(34):e16952. DOI:10.1097/MD.00000000000016952.
- [34] Bi ML, Sun PF, Li DY, et al. Intralesional injection of botulinum toxin type A compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:2950-2958. DOI: 10.12659/MSM.916305.
- [35] Riccio M, Marchesini A, Senesi L, et al. Managing pathologic scars by injecting auto-cross-linked hyaluronic acid: a preliminary prospective clinical study[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019, 43(2):480-489. DOI: 10.1007/s00266-018-0130-3-3.
- [36] Hu CH, Tseng YW, Lee CW, et al. Combination of mesenchymal stem cell-conditioned medium and botulinum toxin type A for treating human hypertrophic scars[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020, 73(3):516-527. DOI:10.1016/j.bjps.2019.07.010.
- [37] Xie F, Teng L, Xu JJ, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit cell proliferation and migration and suppress extracellular matrix synthesis in hypertrophic-scar and keloid fibroblasts[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2):139. DOI:10.3892/etm.2020.9571.
- [38] Ren Y, Deng CL, Wan WD, et al. Suppressive effects of induced pluripotent stem cell-conditioned medium on in vitro hypertrophic scarring fibroblast activation[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4):2471-2476. DOI:10.3892/mmr.2014.3115.
- [39] Ni J, Liu XJ, Yin YH, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1958941. DOI: 10.1155/2019/1958941.
- [40] Zhao B, Zhang YJ, Han SC, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(2): 121-132. DOI:10.1007/s10735-017-9711-x.
- [41] 辛增桃,田朦,靳林昊,等.纳米脂肪联合PRP注射治疗增生性瘢痕[J]. *中国美容医学*, 2020, 29(10):69-72.
- [42] Dai ZZ, Lou XZ, Shen T, et al. Combination of ablative fractional carbon dioxide laser and platelet-rich plasma treatment to improve hypertrophic scars: a retrospective clinical observational study[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab016[2021-11-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337088/>. DOI:10.1093/burnst/tkab016.
- [43] Weng WZ, He SS, Song HY, et al. Aligned carbon nanotubes reduce hypertrophic scar via regulating cell behavior[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8):7601-7612. DOI:10.1021/acsnano.7b07439.