

·综述·

## 增生性瘢痕动物模型的研究进展

刘佳琦<sup>1</sup> 韩宜格<sup>1</sup> 李学拥<sup>1</sup> 马显杰<sup>2</sup><sup>1</sup>空军军医大学第二附属医院烧伤整形科,西安 710038;<sup>2</sup>空军军医大学第一附属医院整形外科,西安 710032

通信作者:李学拥,Email:yuyong@fmmu.edu.cn;马显杰,Email:majing@fmmu.edu.cn

**【摘要】**理想的增生性瘢痕动物模型对研究增生性瘢痕发病机制和开发更有效的治疗方法至关重要。研究者们已尝试在多种动物身上建立增生性瘢痕模型,兔耳增生性瘢痕模型是其中应用最广的一种。而近年新提出的大鼠鼠尾增生性瘢痕模型和乙醇诱导的兔耳增生性瘢痕模型等在继承传统模型优点的基础上又简化了模型制造方法,具有较大研究潜力。该文简要综述裸鼠、小鼠、大鼠、兔、猪、豚鼠及犬等增生性瘢痕动物模型的研究进展,为研究者选择合适的模型、改进现有的动物模型及开发新的动物模型提供思路。

**【关键词】** 瘢痕; 模型,动物; 小鼠,裸; 小鼠; 大鼠; 兔; 猪

### Research advances on animal models of hypertrophic scar

Liu Jiaqi<sup>1</sup>, Han Yige<sup>1</sup>, Li Xueyong<sup>1</sup>, Ma Xianjie<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Plastic and Burn Surgery, the Second Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China; <sup>2</sup>Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding authors: Li Xueyong, Email: yuyong@fmmu.edu.cn; Ma Xianjie, Email: majing@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** A suitable animal model of hypertrophic scar is of great importance for studying pathogenesis of hypertrophic scar and exploring more efficacious treatment. Researchers have tried to establish hypertrophic scar models in various animals, and the rabbit ear hypertrophic scar model is the most widely used one. In recent years, novel models such as the rat tail hypertrophic scar model and ethanol-induced rabbit ear hypertrophic scar model have been proposed. These models inherit the advantages of traditional models while simplifying the manufacturing process, presenting significant research potential. This paper provides the

research advances on animal models of hypertrophic scar in nude mice, mice, rats, rabbits, pigs, guinea pigs, and dogs, offering insights for the researchers in selecting appropriate models, refining existing models, or creating new animal models.

**【Key words】** Cicatrix; Models, animal; Mice, nude; Mice; Rats; Rabbits; Swine

增生性瘢痕是结缔组织过度增生形成的局限于创面边界内的病理性瘢痕,其增生期可长达6个月以上,其间由KC与募集的免疫细胞释放细胞因子和趋化因子引发炎症反应,由其他细胞释放的分子诱导激活真皮Fb,进而引起胶原蛋白的过度产生和无序沉积,导致瘢痕隆起、颜色发红、质地变硬,使大部分患者面临功能受限、外观受损、瘙痒、疼痛甚至心理障碍<sup>[1]</sup>。研究增生性瘢痕的发病机制并探寻有效的治疗方法对于促进创面的无瘢痕愈合及提高患者生活质量至关重要。由于人增生性瘢痕标本获取受限,进一步研究依赖于可靠的动物模型。目前增生性瘢痕的实验模型主要分为动物模型和体外模型,体外模型通过细胞或组织培养构建,与体内模型相比存在一定的局限性,而动物模型可以更好地模拟复杂的创面修复过程,适用于瘢痕表型分析、瘢痕单基因功能分析以及抗瘢痕治疗等重要研究<sup>[2]</sup>。然而在自然状态下,绝大部分动物创面愈合后不会继发增生性瘢痕。建立一种可靠稳定以及能够展现人增生性瘢痕临床表型和主要病理特征的动物模型对于研究其发病机制和药物治疗具有重要意义。本文将按照不同动物分类综述现有的增生性瘢痕动物模型,以期帮助研究者们选择合适的动物模型,并为进一步寻找理想的增生性瘢痕模型提供方向。

### 1 裸鼠增生性瘢痕模型

裸鼠因其天生的T细胞功能缺陷而不产生异种移植排斥反应,因此成为人瘢痕组织异种移植的理想受体。目前,主要采取皮下移植和直接缝合这2种方法建立裸鼠增生性

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231127-00208

本文引用格式:刘佳琦,韩宜格,李学拥,等.增生性瘢痕动物模型的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(11):1095-1100.DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231127-00208.

Liu JQ,Han YG,Li XY,et al.Research advances on animal models of hypertrophic scar[J].Chin J Burns Wounds,2024,40(11):1095-1100.DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231127-00208.



瘢痕模型。

采用皮下移植方法建立裸鼠增生性瘢痕模型最早在 1985 年由美国学者提出,其核心是将切下的人增生性瘢痕组织直接植入裸鼠皮下,这种方法不但可以维持人增生性瘢痕组织的活性,还能保持其组织形态结构和糖胺聚糖的分布不变<sup>[3]</sup>。后续研究者在此基础上增加移植的人增生性瘢痕组织体积并延长观察时间后得出,移植后随着时间延长,裸鼠皮下的人增生性瘢痕组织体积虽然有不同程度的缩减,但是其组织结构及特性未发生改变<sup>[4]</sup>。至此,裸鼠皮下移植增生性瘢痕模型的效果获得肯定。近年来有研究者利用该模型证明,脂肪来源的间充质干细胞可缓解增生性瘢痕<sup>[5]</sup>。

采用直接缝合方法建立的裸鼠增生性瘢痕模型主要分为 2 种:一种为移植人增生性瘢痕组织,另一种为移植人全厚皮肤。移植人增生性瘢痕组织的方法是直接将未去除上皮组织的人增生性瘢痕组织移植至裸鼠背部,结果显示在移植后 8~32 周内,人增生性瘢痕组织可以维持原有的组织学形态<sup>[6]</sup>。该模型可以较长时间地维持人增生性瘢痕组织的形态学和生物化学特征,为评价药物效力提供了充分的时间窗。此外,同一只裸鼠可以移植多块人增生性瘢痕组织,形成自身对照,减少因实验动物个体差异带来的误差。但移植到裸鼠身上的增生性瘢痕组织会在较短时间内发生萎缩,与人身上的增生性瘢痕持续处于增生期有显著区别。移植人全厚皮肤的方法是将人全厚皮肤直接移植到裸鼠背部,并在移植后对人全厚皮肤造成深Ⅱ度烧伤。这一方法在后续被研究者复制并改进,提高了移植后人全厚皮肤成活率,深Ⅱ度烧伤创面愈合后有 78% 的裸鼠出现了增生性瘢痕,其组织学分析结果也显示出与人增生性瘢痕相似的特点,如过度胶原沉积、炎症细胞浸润和新生血管形成增加。同时研究者观察到个别未受到烧伤的裸鼠在移植后脱落也出现了明显的局部增生,针对该现象的后续实验研究确定了裸鼠背部移植人全厚皮肤后不进行额外处理也能产生增生性瘢痕组织<sup>[7]</sup>,但其形成机制尚不清楚,有待后续研究。后续也有学者尝试将深Ⅱ度烧伤更换为深层划伤,结果证明与移植正常无划伤人全厚皮肤的裸鼠相比,移植存在深层划伤的人全厚皮肤的裸鼠与移植人全厚皮肤后再造成深度划伤的裸鼠相似,产生的瘢痕厚度及形态更类似于人增生性瘢痕<sup>[8]</sup>。

裸鼠增生性瘢痕模型具有明显的优点。首先,选择 T 细胞功能缺陷的裸鼠作为移植受体避免了免疫排斥反应的发生;其次,该模型制备较简单。最主要的是裸鼠增生性瘢痕模型形成的瘢痕组织是从人体组织发展而来的,相比于在其他动物特定区域创建的瘢痕在临床表现、组织学、分子生物学、对药物的反应等多方面与人体更相似。后续研究证明在其他多种免疫缺陷小鼠中应用构建裸鼠增生性瘢痕模型的 2 种方法也能构建出增生性瘢痕模型,有利于研究不同类型的免疫细胞在增生性瘢痕形成中的作用<sup>[8]</sup>。

但是,裸鼠增生性瘢痕模型也存在较大争议。首先,免

疫细胞及其分泌的细胞因子在增生性瘢痕形成中发挥重要作用,裸鼠模型中增生性瘢痕组织的生存环境从人体变成了裸鼠体内,细胞活性因子的缺失可能导致其组织学特性发生改变。其次,模型建立过程中,人增生性瘢痕及皮肤的材料来源受限,不同来源导致移植的组织差异性较大,降低了实验的可重复性。除此之外,皮下移植的方法也限制了对一些外敷药物的研究。

## 2 小鼠增生性瘢痕模型

小鼠作为实验室经常使用的实验动物之一,具有繁殖能力强、基因组与人类相似度高、相关基因改造技术成熟等特点。因此,选用小鼠建立增生性瘢痕模型具有很大优势。

人类创面的修复主要由上皮再生和肉芽组织形成驱动。而小鼠皮肤松弛、移动性强,并且存在肉脂膜,这些均导致创面在愈合过程剧烈收缩,极大促进了愈合;但如果施加外力增加创面的张力并抑制创面的收缩则有利于增生性瘢痕的形成,并且已有大量证据表明机械力与增生性瘢痕的形成相关<sup>[2]</sup>。2007 年,研究者通过增加小鼠背部创面愈合增生期创面的张力制造了小鼠机械应力增生性瘢痕模型。该方法为在小鼠背部制造 2 cm 长的切口并在 4 d 后安装生物力学加载装置,每隔 1 d 扩展 4 mm 以维持张力。2 周后,小鼠背部产生了增生性瘢痕。该方法制造的小鼠瘢痕形态与人增生性瘢痕类似,还表现出肥大细胞浸润、血管充盈、胶原螺旋软化等人增生性瘢痕的特点<sup>[9]</sup>。除了采用生物力学加载装置外,将环形装置如硅胶环或金属环缝合于小鼠背部以施加压力并在环内创建全层皮肤缺损创面的方法也有较多应用<sup>[10]</sup>。近年还有团队通过尝试不依赖机械装置而是切除小鼠腹部具有收缩力的腹肌壁来建立小鼠增生性瘢痕模型<sup>[11]</sup>。

另一种小鼠增生性瘢痕模型是用剃毛后的小鼠皮肤直接接触沸水来制造创面的小鼠烫伤瘢痕模型。此外,有学者开发了一种小鼠增生性瘢痕挛缩模型,在受体小鼠背部造成烧伤后剪除损伤皮肤,将供体小鼠的耳表面薄皮片移植到缺损部位,最终产生苍白平坦的增生性瘢痕。该瘢痕组织胶原纤维和血管密度增加,巨噬细胞和肥大细胞数量增多,还出现毛囊先消失后再生,颜色由红变苍白的现象,符合瘢痕挛缩的特征<sup>[12]</sup>。

研究者在 2014 年创造了一种独特的小鼠增生性瘢痕模型,该模型没有选用传统方法,如制造创面和热损伤等,而是选用一种化学药物——博来霉素,来诱导增生性瘢痕。博来霉素是一种从链霉菌中分离出来的糖肽类抗生素,常用于诱导皮肤纤维化。该团队在小鼠背侧皮下插入含有博来霉素的渗透泵,持续渗透给药 28 d,刺激皮肤增生,构建了一个可重复的增生性瘢痕模型。诱发的组织显示出人增生性瘢痕的组织及病理学特征:各类细胞数量增加、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的比例升高、TGF- $\beta$  表达及肌 Fb 的数量均增加<sup>[13]</sup>。近年有研究者使用该模型验证了脂肪源性干细胞外泌体能够缓解人增生性瘢痕产生<sup>[14]</sup>。

小鼠增生性瘢痕模型都具有成本低廉、易于管理等优势。由于小鼠基因改造技术成熟,使用转基因小鼠可以研究特定基因及其产物在瘢痕形成过程中的作用。与裸鼠增生性瘢痕模型不同,小鼠增生性瘢痕模型还允许深入研究免疫因子在增生性瘢痕形成过程中的作用,如小鼠烫伤增生性瘢痕模型就被用于研究炎症相关信号通路在微小RNA和外泌体治疗增生性瘢痕中的作用<sup>[15]</sup>。此外,小鼠机械应力增生性瘢痕模型产生的瘢痕能维持较长的时间,因此适用于研究创面愈合和瘢痕形成机制,以及正常的增生性瘢痕的成熟及消退过程。但是,建立该模型所需的机械加载装置较难获取,限制了该模型的广泛应用,且外源的机械应力会干扰创面的自然愈合和瘢痕形成过程,故使用该模型的治疗性研究可能无法显示治疗的实际功效;并且该模型在实际操作中由于动物的活动,常出现装置脱落、周围感染等情况。小鼠烫伤增生性瘢痕模型形成的瘢痕与经典的凸起、潮红的增生性瘢痕在形态上存在较大差异,另外二者在组织学上是否存在相似性还需进一步研究。

### 3 大鼠增生性瘢痕模型

大鼠与小鼠相似,在正常条件下皮肤创伤后,创面会强烈收缩而不发展出增生性瘢痕。关于大鼠增生性瘢痕模型的构建已有多种尝试。

在大鼠烫伤增生性瘢痕模型中,研究者们对于如何制备烧伤创面也有多种尝试,其中使用预热的黄铜块在大鼠背部制备Ⅲ度烧伤创面已被用作优化增生性瘢痕的不可逆电穿孔疗法<sup>[16]</sup>。2019年,研究者在实验中尝试使用1470 nm波长的激光器制备直径1 cm的初始圆形烧伤创面,相比于其他传统的烧伤创面制造方法,该方法具有可控性高、简单、快速的特点<sup>[17]</sup>。与小鼠相比,大鼠的真皮层更厚,能够形成由诸如深度烧伤之类的损伤引起的较厚的增生性瘢痕组织,因而对于一部分实验应用大鼠烧伤增生性瘢痕模型更具优势。同时类似于已经建立的小鼠机械应力增生性瘢痕模型,也有一部分团队在大鼠切口上使用机械张力装置建立大鼠机械应力增生性瘢痕模型<sup>[18]</sup>。后续也有研究显示在大鼠切口上使用滑石粉可增强增生性瘢痕形成的典型纤维增生<sup>[19]</sup>。

关于大鼠增生性瘢痕模型,近年来还出现了一个较有创新性的模型。研究者没有选取常用的大鼠背部或臀部等位置,而是另辟蹊径,利用施加外力的方法在大鼠尾部制造了一种新型机械应力刺激模型,即大鼠鼠尾增生性瘢痕模型<sup>[20]</sup>。他们在SD大鼠尾部制造不同大小的创面,然后将大鼠尾巴环绕固定在不同直径的金属环上,以施加不同大小的张力。相比于背部创面,尾部创面的收缩程度明显减弱,产生的瘢痕可以维持24周以上,另外通过缩小金属环的半径,可以增大创面张力,显著增加瘢痕的高度。而后该团队利用该模型验证了抑制Piezo1通路可以减弱机械拉伸诱导的增生性瘢痕形成<sup>[21]</sup>。

大鼠鼠尾增生性瘢痕模型具有很多与小鼠增生性瘢痕

模型相同的优点,如适用于研究创面愈合机制、瘢痕形成机制、瘢痕的成熟及消退过程,以及免疫反应对瘢痕形成的影响等,其最大优势是所需的力学加载装置更简单、易获得、易操作。而大鼠鼠尾增生性瘢痕模型的不足主要如下:(1)尾部表面积较小限制了单个动物创面的数量和大小;(2)尾部缺少皮下脂肪组织,不利于研究脂肪组织对创面修复的影响;(3)缺少维持张力的有效措施。

### 4 兔增生性瘢痕模型

兔是一种被广泛运用在生物医学领域的实验动物,兔耳增生性瘢痕模型也已得到广泛应用与研究。兔耳的主要结构为具有支持作用的软骨层,软骨层能够有效防止皮肤创面的收缩,故与小鼠模型相比,其能够更好地模拟人类皮肤创面修复的过程,并且由于软骨层的作用,兔耳上的增生性瘢痕更易形成且能够持续数月之久。

1997年,有研究者报道了首个兔耳增生性瘢痕模型。研究者在兔耳的腹侧切除全层皮肤制造直径6 mm的创面,并覆盖聚氨酯敷料。术后21 d可以观察到明显的瘢痕,而且绝大部分瘢痕组织能维持90 d以上,呈现出胶原纤维水平排列、血管增生及炎症反应温和等特点<sup>[22]</sup>。该模型作为传统的兔耳增生性瘢痕模型被广泛使用。随后,兔耳增生性瘢痕模型历经多次修改,包括创面大小、位置和数量等方面。此外,学者还进一步研究了不同的处理方法对兔耳增生性瘢痕形成的影响,例如,同时去除皮肤及软骨膜会延长创面愈合时间并导致更明显的瘢痕增生,保留软骨膜并剥痂会缩短创面愈合时间,去除软骨膜并剥痂对创面愈合时间无明显影响<sup>[23]</sup>。

热损伤的方法也适用于构建兔耳增生性瘢痕模型,该方法能够形成比传统的兔耳增生性瘢痕模型更肥大的增生性瘢痕。2005年,兔耳烧伤增生性瘢痕模型被首次提出,该模型为在兔耳腹侧制造直径1 cm的圆形烧伤(组织学观察结果显示为深Ⅱ度烧伤)创面,后续该模型也被用于许多研究<sup>[24]</sup>。

近年有研究者尝试在兔耳背侧注射不同浓度、不同剂量的乙醇溶液,观察瘢痕的形成情况。结果显示,与传统兔耳腹侧增生性瘢痕模型相比,乙醇诱导的兔耳背侧增生性瘢痕模型的纤维化增生过程可持续74 d,接近传统模型的2倍,且能产生更厚、柔韧性更高的增生性瘢痕<sup>[25]</sup>。

兔耳增生性瘢痕模型所采用的新西兰白兔具有完整的免疫系统,在损伤修复过程中炎症反应参与了瘢痕的形成。同时对于兔耳模型,目前已有一种快速评估瘢痕区域肥大的标准化方法可以方便地计算瘢痕肥大的程度,所以兔耳增生性瘢痕模型具有高度的可靠性和可重复性<sup>[26]</sup>。同时兔耳增生性瘢痕模型的制备不需要特殊装置,实验流程相对简单,可以在一只动物身上同时制造多处瘢痕,所以兔耳增生性瘢痕模型是目前应用最广泛的增生性瘢痕动物模型,使用兔耳增生性瘢痕模型的研究数量远远多于使用其他模型的研究。兔耳增生性瘢痕模型被大量用于研究增生性瘢

痕发生机制以及增生性瘢痕的各类治疗如激光疗法、基因治疗等的效果,并且该模型表现出与人类相似的药物反应,如硅凝胶膜、固醇药物、胶原蛋白合成抑制剂等都能减轻兔耳增生性瘢痕的形成<sup>[27-30]</sup>。但由于构建突变兔模型难度较大,兔耳增生性瘢痕模型在分子机制研究上的应用受到限制。而乙醇诱导的兔耳增生性瘢痕模型的明显优势在于模型制造简单快速,能形成更明显的增生性瘢痕。但瘢痕的形成更多依赖于乙醇刺激,缺少正常创面形成及愈合过程中诸多生理因素对瘢痕的影响,所以也有学者认为该模型似乎更适合研究皮肤纤维化<sup>[31]</sup>。

## 5 猪增生性瘢痕模型

猪模型在增生性瘢痕研究中具备独特的优势,与其他动物相比,猪皮肤与人类皮肤具有更高的相似性:首先,猪与人类都具有相对较厚的表皮,且猪存在浅筋膜,该结构使猪的表皮和真皮连接紧密,且该结构还可以防止创面闭合期间的皮肤收缩,这使得猪的创面修复过程与人类高度相似,均以肉芽组织形成和上皮组织再生为主<sup>[32]</sup>。此外,猪皮肤的生物化学结构也与人类相似。猪皮肤和人类皮肤还拥有相似类型的免疫细胞,这表明猪皮肤创面愈合相关的炎症反应与人皮肤创面愈合相关的炎症反应也具有一定相似性<sup>[33]</sup>。

20 世纪 70 年代,学者们观察到雌性杜洛克红猪身上的创面愈合后会出现增生性瘢痕。后续研究中观察到在制造创面时保留少部分真皮有利于增生性瘢痕的形成,并且该方法产生的猪增生性瘢痕组织与人增生性瘢痕组织类似,如胶原纤维排列混乱,Fb、肥大细胞、胶原蛋白结节、神经细胞增多;不过该瘢痕只高于正常皮肤 1~2 mm,且颜色也比较淡<sup>[34]</sup>。2006 年,有学者使用大白幼猪制造了烧伤增生性瘢痕模型,他们在猪背侧和腹侧用加热的瓶子造成烧伤,伤后 99 d 可以看到较明显的瘢痕,该瘢痕高于正常皮肤近 3 mm,瘢痕组织中 Fb 数量与胶原蛋白含量增加且二者平行于表皮排列<sup>[35]</sup>。后续有研究团队使用去势后的杜洛克红猪观察到在猪身上采用烧伤或瑞喹莫德诱导高炎症的方法可以形成与人增生性瘢痕更相似的瘢痕<sup>[36]</sup>。并且有团队应用雌性家猪增生性瘢痕模型进一步验证了慢性炎症对创面愈合及增生性瘢痕形成的作用<sup>[37]</sup>。

猪具有体型庞大不易管理和操作、价格昂贵、生长周期长等不足,所以猪模型在瘢痕研究上的应用受到严重限制。并且在实际研究中,研究者观察到猪烧伤后出现的瘢痕会逐渐变薄至愈合,与人增生性瘢痕仍有较大不同;但是猪的皮肤结构、细胞组成等与人类皮肤更接近,理论上更适合用于创面愈合及瘢痕形成过程的研究。

## 6 豚鼠及无毛犬增生性瘢痕模型

除了前述的动物模型外,还有一些研究者尝试选用其他动物来制备增生性瘢痕模型。2002 年,研究者使用白化豚鼠作为实验动物,通过去除其皮肤及浅筋膜后使用焦煤

油刺激 1 个月形成了突出的、红色的瘢痕,其组织学特征与人增生性瘢痕相似。该研究证明了浅筋膜对创面愈合的促进作用以及焦煤油对瘢痕形成的促进作用<sup>[38]</sup>。但是焦煤油具有毒性和致癌性,容易导致实验动物死亡,这是该模型的重要缺陷。2011 年,研究者使用无毛犬进行尝试,他们在犬背部皮肤上制作全层皮肤缺损创面,形成色素沉着过度及肥大的增生性瘢痕,与有毛犬相比,无毛犬形成的瘢痕具有与人增生性瘢痕更相似的形态学特性<sup>[39]</sup>。

## 7 小结与展望

增生性瘢痕一直是烧伤整形领域的一大难题,理想的动物模型是深入研究的基础。裸鼠模型目前主要被用于研究非免疫系统参与的生物制剂的治疗效果和部分药物的治疗机制。小鼠机械应力瘢痕模型和大鼠增生性瘢痕模型都是通过施加外力促进增生性瘢痕的形成,它们更适用于研究机械应力促进增生性瘢痕形成的机制、生物制剂的治疗效果以及细胞因子对瘢痕形成的影响。小鼠增生性瘢痕挛缩模型用于研究烧伤导致的增生性瘢痕的挛缩机制有不错的前景。兔耳及猪增生性瘢痕模型目前主要被用于瘢痕机制及治疗方法的研究,但将新型生物学技术用于这些大型动物尚十分受限。近年提出的大鼠鼠尾增生性瘢痕模型和乙醇诱导的兔耳增生性瘢痕模型都具有很大的应用潜力。不过任何动物模型的广泛应用都需要规范化的模型建立方法。大鼠鼠尾增生性瘢痕模型提出的时间短,还需要进一步完善来解决创面张力维持等问题。乙醇诱导的兔耳增生性瘢痕模型能产生更明显的增生性瘢痕,也许更适合用于研究生物制剂对纤维化的抑制效果,但必须考虑乙醇与药物可能的相互作用。鉴于乙醇显著的促纤维化作用,其诱导的增生性瘢痕模型对研究纤维化在瘢痕形成中的作用有广阔的应用前景。总的来说,目前已有的增生性瘢痕动物模型各具特点,如何选择合适的模型取决于具体的研究需求。期待未来增生性瘢痕动物模型的研究能够在现有基础上不断改进及创新,以有助于更好地理解增生性瘢痕的形成机制,开发出更有效的治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids: overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(1): 146-161. DOI: 10.1111/exd.14121.
- [2] Ishack S, Lipner SR. A review of 3-dimensional skin bioprinting techniques: applications, approaches, and trends[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(12): 1500-1505. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002378.
- [3] Shetlar MR, Shetlar CL, Hendricks L, et al. The use of athymic nude mice for the study of human keloids[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1985, 179(4): 549-552. DOI: 10.3181/00379727-179-rc3.
- [4] Kischer CW, Pindur J, Shetlar MR, et al. Implants of

- hypertrophic scars and keloids into the nude (athymic) mouse: viability and morphology[J]. *J Trauma*, 1989, 29(5): 672-677. DOI: 10.1097/00005373-198905000-00023.
- [5] Li SY, Yang JX, Sun JC, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate hypertrophic scar by inhibiting bioactivity and inducing apoptosis in hypertrophic scar fibroblasts[J]. *Cells*, 2022, 11(24): 4024. DOI: 10.3390/cells11244024.
- [6] Robb EC, Waymack JP, Warden GD, et al. A new model for studying the development of human hypertrophic burn scar formation[J]. *J Burn Care Rehabil*, 1987, 8(5): 371-375. DOI: 10.1097/00004630-198709000-00006.
- [7] Yang DY, Li SR, Wu JL, et al. Establishment of a hypertrophic scar model by transplanting full-thickness human skin grafts onto the backs of nude mice[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(1): 104-109. DOI: 10.1097/01.prs.0000244828.80490.62.
- [8] Momtazi M, Kwan P, Ding J, et al. A nude mouse model of hypertrophic scar shows morphologic and histologic characteristics of human hypertrophic scar[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(1): 77-87. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00856.x.
- [9] Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, et al. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis[J]. *FASEB J*, 2007, 21(12): 3250-3261. DOI: 10.1096/fj.07-8218.com.
- [10] Davidson JM, Yu F, Opalenik SR. Splinting strategies to overcome confounding wound contraction in experimental animal models[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(4): 142-148. DOI: 10.1089/wound.2012.0424.
- [11] Jimi S, Saparov A, Koizumi S, et al. A novel mouse wound model for scar tissue formation in abdominal muscle wall [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83(12): 1933-1942. DOI: 10.1292/jvms.21-0464.
- [12] Ibrahim MM, Bond J, Bergeron A, et al. A novel immune competent murine hypertrophic scar contracture model: a tool to elucidate disease mechanism and develop new therapies[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(6): 755-764. DOI: 10.1111/wrr.12238.
- [13] Cameron AM, Adams DH, Greenwood JE, et al. A novel murine model of hypertrophic scarring using subcutaneous infusion of bleomycin[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(1): 69-78. DOI: 10.1097/01.prs.0000436821.26709.a7.
- [14] Xu C, Zhang H, Yang C, et al. miR-125b-5p delivered by adipose-derived stem cell exosomes alleviates hypertrophic scarring by suppressing Smad2[J/OL]. *Burns Trauma*, 2024, 12: tkad064[2024-10-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38765787/>. DOI: 10.1093/burnst/tkad064.
- [15] Yuan R, Dai X, Li Y, et al. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF- $\beta$ 2/Smad3 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 758. DOI: 10.3892/mmr.2021.12398.
- [16] Golberg A, Villiger M, Khan S, et al. Preventing scars after injury with partial irreversible electroporation[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(11): 2297-2304. DOI: 10.1016/j.jid.2016.06.620.
- [17] Kim M, Kim SW, Kim H, et al. Development of a reproducible in vivo laser-induced scar model for wound healing study and management[J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(4): 1965-1977. DOI: 10.1364/BOE.10.001965.
- [18] Son DO, Hinz B. A rodent model of hypertrophic scarring: splinting of rat wounds[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2299: 405-417. DOI: 10.1007/978-1-0716-1382-5\_27.
- [19] Marchesini A, De Francesco F, Mattioli-Belmonte M, et al. A new animal model for pathological subcutaneous fibrosis: surgical technique and in vitro analysis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 542. DOI: 10.3389/fcell.2020.00542.
- [20] Zhou S, Wang W, Zhou S, et al. A novel model for cutaneous wound healing and scarring in the rat[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 143(2): 468-477. DOI: 10.1097/PRS.00000000000005274.
- [21] He J, Fang B, Shan S, et al. Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 226. DOI: 10.1038/s41419-021-03481-6.
- [22] Morris DE, Wu L, Zhao LL, et al. Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: quantitative studies [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100(3): 674-681. DOI: 10.1097/00006534-199709000-00021.
- [23] 朱桂英,徐斌,蔡景龙.兔耳解剖特点与成功建立增生性瘢痕模型的相关性实验研究[J].*中华整形外科杂志*,2008,24(3): 216-219. DOI: 10.3760/j.issn:1009-4598.2008.03.014.
- [24] Lee AR. Enhancing dermal matrix regeneration and biomechanical properties of 2nd degree-burn wounds by EGF-impregnated collagen sponge dressing[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(11): 1311-1316. DOI: 10.1007/BF02978217.
- [25] Zu W, Jiang B, Liu H. Establishment of a long-term hypertrophic scar model by injection of anhydrous alcohol: a rabbit model[J]. *Int J Exp Pathol*, 2021, 102(2): 105-112. DOI: 10.1111/iep.12389.
- [26] Rössler S, Nischwitz SP, Luze H, et al. In vivo models for hypertrophic scars-a systematic review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6): 736. DOI: 10.3390/medicina58060736.
- [27] Huang J, Chen J, Wo Y, et al. CO<sub>2</sub> fractional laser combined with 5-fluorouracil ethosomal gel treatment of hypertrophic scar macro-, microscopic, and molecular mechanism of action in a rabbit animal model[J]. *Rejuvenation Res*, 2021, 24(2): 131-138. DOI: 10.1089/rej.2019.2204.
- [28] Chen HY, Lei Y, OuYang HW, et al. Experimental comparative study of the effect of fractional CO<sub>2</sub> laser combined with pulsed dye laser versus each laser alone on the treatment of hypertrophic scar of rabbit ears[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(3): 979-990. DOI: 10.1111/jocd.14732.
- [29] Zeng J, Huang TY, Wang ZZ, et al. Scar-reducing effects of gambogic acid on skin wounds in rabbit ears[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107200. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107200.
- [30] Meng X, Yu Z, Xu W, et al. Control of fibrosis and hypertrophic scar formation via glycolysis regulation with IR780[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac015[2023-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769829/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac015.
- [31] Mony MP, Harmon KA, Hess R, et al. An updated review of hypertrophic scarring[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 678. DOI: 10.3390/cells12050678.
- [32] Rodrigues AE, Dolivo D, Li Y, et al. Comparison of thermal

burn-induced and excisional-induced scarring in animal models: a review of the literature[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(3): 150-162. DOI: 10.1089/wound.2021.0035.

[33] Summerfield A, Meurens F, Ricklin ME. The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin[J]. *Mol Immunol*, 2015, 66(1): 14-21. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.10.023.

[34] Zhu KQ, Engrav LH, Gibran NS, et al. The female, red Duroc pig as an animal model of hypertrophic scarring and the potential role of the cones of skin[J]. *Burns*, 2003, 29(7): 649-664. DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00205-5.

[35] Cuttle L, Kempf M, Phillips GE, et al. A porcine deep dermal partial thickness burn model with hypertrophic scarring[J]. *Burns*, 2006, 32(7): 806-820. DOI: 10.1016/j.burns.2006.02.023.

[36] Nischwitz SP, Fink J, Schellnegger M, et al. The role of local inflammation and hypoxia in the formation of hypertrophic scars-a new model in the duroc pig[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):316. DOI: 10.3390/ijms24010316.

[37] Holzer-Geissler JCJ, Schwingenschuh S, Zacharias M, et al. The impact of prolonged inflammation on wound healing [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 856. DOI: 10.3390/biomedicines10040856.

[38] Aksoy MH, Vargel I, Canter IH, et al. A new experimental hypertrophic scar model in guinea pigs[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2002, 26(5): 388-396. DOI: 10.1007/s00266-002-1121-z.

[39] Kimura T. Hairless descendants of Mexican hairless dogs: an experimental model for studying hypertrophic scars[J]. *J Cutan Med Surg*, 2011, 15(6): 329-339. DOI: 10.2310/7750.2011.10081.

(收稿日期:2023-11-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊 2025 年重点号专栏征稿启事

敬请大家浏览并关注本刊 2025 年各期重点选题,欢迎您针对有意向的选题内容积极投稿。若稿件通过编委会专家组评审,将有机会被纳入当期重点号专栏刊发。欢迎大家积极参与,感谢大家的支持!

征稿要求:原创性论著,字数 5 000 字左右(需附中英文摘要及关键词),至少于当期专栏出刊前 4 个月投稿。

投稿途径:登录本刊官网 [www.zhsszz.org](http://www.zhsszz.org)→点击左侧“在线投稿”,投稿时请务必在系统中留言注明投第几期重点选题。

2025 年 1 期	显微技术修复创面	组稿专家:沈余明、唐举玉
2025 年 2 期	糖尿病足等慢性创面 1	组稿专家:陶克、王欣
2025 年 3 期	烧伤重症感染与免疫	组稿专家:姚咏明、孙炳伟
2025 年 4 期	瘢痕防治	组稿专家:章一新、刘元波
2025 年 5 期	复杂创面修复	组稿专家:胡大海、谢卫国
2025 年 6 期	特殊慢性创面的治疗(异物、骨外露、淋巴水肿等)	组稿专家:张丕红、邓呈亮
2025 年 7 期	糖尿病足等慢性创面 2	组稿专家:魏在荣、陈振兵
2025 年 8 期	老年与小儿创面	组稿专家:郭光华、刘琰
2025 年 9 期	烧伤、重症危重症	组稿专家:申传安
2025 年 10 期	先进材料与创面修复	组稿专家:吕国忠、徐福建
2025 年 11 期	烧伤诊疗及研究中的多学科融合	组稿专家:罗高兴、官浩
2025 年 12 期	烧伤等创面康复和营养	组稿专家:于家傲、彭曦

本刊编辑委员会