

· 综 述 ·

基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨有关中医药防治增生性瘢痕的研究进展

艾 江 费蒙辉 马少林

瘢痕是创伤修复的必然结果,从组织形态学上可分为表浅性瘢痕(superficial scar, SS)、萎缩性瘢痕(atrophic scar, AS)、增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)和瘢痕疙瘩(keloid, K),HS在细胞学层面表现为大量的成纤维细胞(fibroblasts, Fbs)异常增殖,细胞外基质中胶原蛋白、氨基糖蛋白等含量显著增多,胶原纤维蛋白排列不规则^[1-3]。HS不仅影响患者的美观,有时还会伴有瘙痒、疼痛和挛缩;若瘢痕生长过大且靠近关节等部位,还会对患者的运动功能造成影响。转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta1, TGF- β 1)/Smads 通路是 TGF- β 1 介导的增生性瘢痕成纤维细胞(hypertrophic scar fibroblasts HSFbs)胶原产生过程中的主要途径,而 Fbs 是瘢痕形成的主要效应细胞^[4, 5]。因此,抑制 TGF- β 1 的产生和(或)活性,拮抗或阻断 TGF- β 1/Smads 信号途径,可以减轻 HS 纤维化的进展^[6, 7]。中医药治疗 HS 有着丰富的治疗经验,有研究发现其延缓组织器官细胞纤维化进程与阻断 TGF- β 1/Smads 信号通路相关^[8-10]。笔者针对 HS 及 TGF- β 1/Smads 信号转导通路的相关联系及研究进展做一综述。

1 TGF- β 1/Smads 信号转导通路

TGF- β 有 3 种亚型,TGF- β 1 是参与 HS 形成的最重要的生长因子,可刺激真皮 Fbs 的分裂增殖,促进 Fbs 向成肌纤维细胞(myofibroblasts, MFbs)转化,增加细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和 I、III 型胶原的合成沉积,抑制胶原酶的表达和活性^[11]。此通路下游是 Smads 蛋白家族,活化的受体 Smad 蛋白与共配偶体 Smad 蛋白结合后将信号传

导至细胞核内,完成转录与翻译。其中,Smad2 和 Smad3 在该通路中有正性调节作用,加速纤维化的形成;Smad7 起负性调节作用,抑制上游 TGF- β 1 的活性,同时抑制 Smad2/3 磷酸化而延缓纤维化进程^[12-14]。

1.1 TGF- β 家族在 HS 中的作用 TGF- β 家族是哺乳动物细胞中 33 个不同基因编码的最大分泌因子家族之一,广泛参与细胞或组织异常性增殖和分化疾病,并贯穿伤口愈合和自身免疫性疾病的发展始终,其转导失调会导致发育异常,纤维化疾病,肿瘤发生和免疫疾病^[15],TGF- β 1 作为最强的促纤维化细胞因子,可直接作用于 Fbs,并参与创伤愈合的所有过程,其表达的增强是 HS 产生的重要原因,目前在哺乳动物中,仅鉴定出 5 种 II 型受体和 7 种 I 型受体,在 HS 中,TGF- β 家族受体在细胞表面的功能复合物由 2 个“II 型”和 2 个“I 型”跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体组成,后者在激酶结构域上游具有特征性的甘氨酸-色氨酸(Gly-Ser, GS)序列^[16, 17],TGF- β 1 需与相应的受体蛋白 TGF- β R 相结合激活后才能发挥其生物学效应,因此抑制 TGF- β 1 的分泌或阻断其与相应受体的结合可在源头上阻止通路的激活,进而抑制胶原合成。

1.2 Smads 蛋白在 HS 中的作用 Smads 蛋白是 TGF- β 1 信号通路的下游蛋白,广泛参与纤维化形成的过程^[18]。在哺乳动物中的 Smad 蛋白主要分为:受体活化(R-Smads)、共配偶体(Co-Smad)和抑制性 Smad(I-Smads)。R-Smads 包括 Smad1、2、3、5、8、9,其中 Smad 2/3 参与 TGF- β 信号传导,直接被激活的 TGF- β 1 受体磷酸化,增加纤维连接蛋白的表达;Co-Smad 包括 Smad 4,参与所有 TGF- β 超家族的信号传导^[19, 20]。在 I-Smads 中的 Smad 7 可以抑制 TGF- β 介导的胶原合成分泌^[21, 22],同时抑制磷酸化的 smad 2、smad 3 胶原合成过程^[23]。

2 中医药干预 TGF- β 1/Smads 信号通路调控 HSFbs 分化的作用

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760345);自治区研究生创新项目(No.XJ2919G202);新疆医科大学研究生创新创业启动基金项目(No.CXCX2018023)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院整形外科(乌鲁木齐 830011)

通讯作者:马少林, Tel: 0991-4362821, E-mail: mashaolin9@

163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220316.131

中医学认为瘢痕主要是气血瘀滞、搏结经络而成。有学者提出“实证是其本，虚证是其标”的认识^[24, 25]。HS 发病机制涉及 ECM 的过量累积，其中 MFbs 是 HS 主要效应细胞，TGF- β 1 的出现是 ECM 合成和活化 MFbs 重塑的前提。当瘢痕修复过程发生异常，TGF- β 1 的表达增加，Fbs 大量增殖并分化为 MFbs，进而合成大量的胶原蛋白，造成 ECM 过度沉积^[6]。中医药主要通过下调 TGF- β 1 阻断 Fbs 的分化，已有研究发现中医药的抗癌、抗纤维化、抗氧化作用是通过抑制或者阻断 TGF- β 1/Smads 信号通路来实现的^[26, 27]。TGF- β 1/Smads 信号通路作为预防和治疗 HS 的重要靶点，基于此信号通路探究中医药治疗 HS 有重要意义。

3 中医药抑制或阻断 TGF- β 1/Smads 信号通路对 HS 的作用研究

中药应用于 HSFbs 干预研究的形式可分为单味中药、复合中药、中药提取物及其单体 3 种类别，其通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路来抑制 HSFbs 有以下几种方式：(1) 通过抑制或阻断 TGF- β 受体的活化、TGF- β 1 的表达；(2) 抑制下游磷酸化的 Smad2(p-smad2)、Smad3(p-smad3) 蛋白表达；(3) 阻断 Smad4 与 p-smad2、p-smad3 蛋白形成转录复合物，以切断其信号传递至核内；(4) 增加负性调控的 Smad7 蛋白的表达，直接抑制通路的下传；(5) 调控细胞核内的有关的纤维化靶基因的转录与翻译，进而抑制胶原的产生或加速胶原对的分解代谢，减少 ECM 的沉积。笔者将离体实验及在体实验研究综述中医药基于 TGF- β 1/Smads 信号通路对 HS 的影响，离体实验主要通过中医药对人 HSFbs 进行干预，在体动物实验的基础研究中，主要是中药注射或外用涂抹在兔耳或鼠瘢痕模型的造模处，检测 TGF- β 1/Smads 信号通路的相关蛋白表达。

3.1 单味中药对 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响

红花具有活血散瘀等功效，刘燕^[28]使用兔耳瘢痕模型进行实验，发现其可降低 TGF- β 1、Col I 蛋白表达，进而使得瘢痕软化变平。黄芪（黄耆、独椹）是豆科植物，Zhang Y 等^[29]发现黄芪注射液通过降低 Smad3 及 TGF- β 1 的 mRNA 和蛋白质表达来抑制 HSFbs 增殖。付昱等^[30]发现黄芪总苷液可通过过表达 Smad2 以及抑制 Smad3 的表达来抑制 TGF- β 1/Smads 通路过程，从而抑制 HS 的形成。王爱丽等^[31]通过将苦参素涂膜剂应用于裸鼠 HS 动物模型，发现其可降低 Smad 3、TGF- β 1 相关 mRNA 和蛋白的表达，从而抑制 HS 的发生发展。

3.2 中药提取物及其单体成分对 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响

目前已知的具有调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制 HS 的有效成分主要分为黄酮类、苷类、酚酸类、生物碱类、多糖类、蒽类以及醌类等，同时也有调节免疫、抗炎、抗纤维化的作用，具体见表 1。

表 1 探讨中药提取物及其单体基于 TGF- β 1/Smads 信号通路对 HS 的调控作用

中药提取物及单体	研究类型	作用机制
黄芩提取物	体外	下调 TGF- β 1 蛋白表达 ^[32]
薯蓣皂苷	体内体外	下调 TGF- β 1 蛋白表达 ^[33]
黄芩素	体外	下调 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达 ^[34]
三七总甙	体外	下调 TGF- β 1 蛋白表达 ^[35]
龙血竭提取物	体内体外	下调 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达 ^[36]
5, 7, 4'-三羟基异黄	体外	下调 TGF- β 1 蛋白表达 ^[37]
虾青素	体外	下调 α -SMA、TGF- β 1、TIMP-1、MMP-1、Col1、Col3 表达 ^[38]
芍药苷	体外	下调 MMP1、MMP13、TGF- β 1、p-Smad2 及 p-Smad3 表达 ^[39]
五谷虫提取物	体内体外	下调 TGF- β 1、Smad3 表达 ^[40]
石花菜乙酸乙酯提取物	体外	下调 TGF- β 1 表达 ^[41]
松果菊苷	体外	下调 Smad2/3、上调 Smad7mRNA 及蛋白表达 ^[42]
双氢青蒿素	体外	下调 TGF- β 1 表达 ^[43]
云南琵琶甲提取物	兔耳瘢痕模型	下调 TGF- β 1 mRNA 表达 ^[44]
厚朴酚	体内、体外	下调 p-Smad2、p-Smad3、MMPs 表达 ^[45]
积雪草苷	体外	上调 Smad7 蛋白表达 ^[46]
人参皂甙 Rb1	兔耳瘢痕模型	下调 MMP2、TIMP1、 α -SMA、TGF- β 1 mRNA 表达 ^[47]
粉防己碱（汉防己甲素）	兔耳瘢痕模型	下调 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达 ^[48]
肉苁蓉苯乙醇总苷	体外	下调 Smad2/3、上调 Smad 7 mRNA 及蛋白表达 ^[49]
齐墩果酸	兔耳瘢痕模型	下调 TGF- β 1 蛋白，上调 MMP-1 蛋白 ^[50]
高良姜素	小鼠体内体外	下调 TGF- β 1、Smad 2、Smad 3 表达 ^[51]
白藜芦醇	在体与离体	下调 Smad 2、3、4 及 TGF- β 1，上调 Smad7mRNA 及蛋白表达 ^[52]
青蒿琥酯	兔耳瘢痕模型	下调 TGF- β 1、Smad 3 蛋白表达 ^[53]
水蛭素	体外	下调 bFGF、TGF- β 1 分泌 ^[54]
槲皮素	体外	下调 Smad 2、Smad 3、Smad 4 蛋白表达 ^[55]
二氢杨梅素	体外	下调 Smad 2、Smad 3 蛋白表达 ^[56]
山柰酚	小鼠模型	下调 TGF- β 1、TGF- β RI 蛋白表达 ^[57]

3.3 复方中药对 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响

黑布药膏是一种外贴膏药，其主要成分有（蜂蜜、五倍子、冰片、老黑醋、蜈蚣）；赵丽等^[58]将其应用于兔耳瘢痕模型发现其可下调 I 型胶原蛋白

及 TGF- β 1 mRNA 和蛋白的表达,从而减少瘢痕形成来抑制 HS。王畅^[59]发现青川复合物是可降低 TGF- β 1、Smad4、p-Smad2/3 蛋白的表达,增加 Smad7 蛋白的表达。王福波等^[60]通过桃仁涂膜剂用于移植人体 HS 裸鼠模型,发现 TGF- β 1 和 CD44 含量表达显著下调,从而抑制 HS。时军等^[61]发现双丹脂质体凝胶可能通过下调 TGF- β 1 进而减少瘢痕形成。冀黎平等^[62]发现丹参涂膜剂用于 HS 裸鼠模型,发现其可降低 TGF- β 1 的表达,并增加 bFGF 的表达,从而发挥抑制瘢痕的作用。张士云等^[63]发现复黄生肌愈创油膏减少皮肤创面瘢痕形成,其主要成分是(大黄、蛋黄油、血竭、珍珠粉),其可明显提高 HA 含量和Ⅲ/I 型胶原比例,下调 TGF- β 1 mRNA 表达,进而抑制 HS。Moon J 等^[64]发现石榴皮多酚软膏可下调 TGF- β 1、Smad4 表达来减轻瘢痕形成。陈玲等^[65]将加味小陷胸中药配方颗粒用于兔耳 HS,发现其能下调 TGF- β 1、PDGF-BB、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达。孙桂芳等^[66]发现生肌玉红膏通过抑制了 α -SMA 和 I、Ⅲ型胶原的表达,并显著下调 p-Smad2、p-Smad3 的蛋白表达,进而抑制人 HSFbs 的增殖。

3.4 中医药调节与 TGF- β 1/Smads 通路有交叉的非经典通路在 HS 治疗上的作用 TGF- β 1 通过以特定于细胞类型和背景的方式激活经典 Smad 依赖性(Smad-dependent)或非经典 Smad 依赖性(Smad-independent)途径来发挥广泛的细胞功能:中药丹参有祛瘀止痛,活血通经等作用,其主要活性成分丹参素、丹酚酸 B、丹参酮 II A 等能通过介导多条信号通路抑制 HSFbs 增殖分化和促进 ECM 降解以发挥其抗纤维化作用,康春福等^[67]、Tang J 等^[68]及 Liu H 等^[69]等发现丹参酮 II A 磺酸钠可以抑制 Fbs 的增殖,降低 TGF- β 1 的蛋白及 mRNA 表达,可能有助于改善 HS 的形成和挛缩。活血化瘀中药丹参中丹酚酸 B 含量最高,有较好抗纤维化作用,其通过抑制 TGF- β 1/Smads 及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路而对体外培养的人 HS 有抑制作用^[70]。吴艳婷等^[71]发现载丹酚酸 B 的穿膜肽能够体外促进 HS 细胞凋亡,下调 TGF- β 1 的表达水平,刘松建等^[72]发现将鹅胆子油乳作用于 HSFbs 可见胶原纤维排布较规则,分布稀疏,且抑制 ERK 磷酸化及 TGF- β 1 蛋白表达。张浩等^[73]发现莪术二酮可抑制 TGF- β 1/

Smads 与磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 信号传导,进而减少胶原合成。Bai X 等^[36]及 He T 等^[74]发现牛磺酸(Loureirin B)可抑制 HSFbs 增殖并抑制 TGF- β 1 诱导的纤维化,下调 Smad2、Smad3 的表达,在此过程中可能涉及 TGF- β 1/Smad2/Smad3 及 ERK 途径抑制瘢痕形成。

4 展望

随着人们审美意识和生活要求的提高,越来越多的患者寻求帮助以改善 HS 引起的功能障碍和外观美感,虽然在临床上已有许多提倡的治疗策略,但仍难以达到完全治愈。目前其分子学机制一直是研究的热点与难点;HS 的形成不单单与一条通路的激活相关,可能是与多条信号通路相互交叉互为靶标,而其中的 TGF- β 1/Smads 通路是与其联系最为紧密的一条,且已被证实参与 HS 胶原产生的过程^[75, 76]。中医药是中华人民智慧的结晶,其在治疗多种组织器官纤维化疾病上有重要作用,目前在临床上对纤维化疾病也有广泛应用,中医药在治疗 HS 上亦有悠久的历史,且积累了丰富的治疗经验,其治疗优势有:“多靶点、多成分、不良反应少”等^[8-10]。中医药在体内、体外实验中均证实可以抑制或阻断 TGF- β 1/Smads 信号通路来延缓皮肤纤维化,部分中医药还可基于多通路联合及信号交互作用从而对 HSFbs 产生抑制,进而减少 HS 的形成。TGF- β 1/Smads 信号通路作为 HS 形成过程中的关键通路,基于此信号通路探究中医药对 HS 的预防和治疗有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, et al. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring[J]. F1000 Res, 2019, 8: 787.
- [2] Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies[J]. Mol Med, 2011, 17 (1-2): 113-125.
- [3] Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment[J]. Dermatol Surg, 2017, 43 (Suppl1): S3-S18.
- [4] Shook BA, Wasko RR, Rivera-Gonzalez GC, et al. Myofibroblast proliferation and heterogeneity are supported by macrophages during skin repair[J].

- Science, 2018, 362 (6417): E2971.
- [5] Willyard C. Unlocking the secrets of scar-free skin healing[J]. Nature, 2018, 563 (7732): S86-S88.
- [6] Sapudom J, Wu X, Chkolnikov M, et al. Fibroblast fate regulation by time dependent TGF-beta1 and IL-10 stimulation in biomimetic 3D matrices[J]. Biomater Sci, 2017, 5 (9): 1858-1867.
- [7] Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review[J]. Int J Burns Trauma, 2012, 2 (1): 18-28.
- [8] Lin S, Quan G, Hou A, et al. Strategy for hypertrophic scar therapy: improved delivery of triamcinolone acetonide using mechanically robust tip-concentrated dissolving microneedle array[J]. J Control Release, 2019, 306: 69-82.
- [9] 叶斌, 买鹏宇, 陆智华, 等. 中医药干预 TGF- β 1/Smads 信号通路对组织器官细胞纤维化调控作用的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (3): 611-614.
- [10] Xu F, Liu C, Zhou D, et al. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. J Histochem Cytochem, 2016, 64 (3): 157-167.
- [11] Zhou XL, Xu P, Chen HH, et al. Thalidomide inhibits TGF-beta1-induced epithelial to mesenchymal transition in alveolar epithelial cells via Smad-dependent and Smad-independent signaling pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 14727.
- [12] Yu Y, Feng XH. TGF-beta signaling in cell fate control and cancer[J]. Curr Opin Cell Biol, 2019, 61: 56-63.
- [13] Budi EH, Duan D, Derynck R. Transforming growth factor-beta receptors and Smads: regulatory complexity and functional versatility[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27 (9): 658-672.
- [14] Hata A, Chen YG. TGF-beta signaling from receptors to Smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8 (9): a022061.
- [15] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-beta and the TGF-beta family: context-dependent roles in cell and tissue physiology[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8 (5): a021873.
- [16] Miyazawa K, Miyazono K. Regulation of TGF-beta family signaling by inhibitory Smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9 (3): a022095.
- [17] Wrighton KH, Lin X, Feng XH. Phospho-control of TGF-beta superfamily signaling[J]. Cell Res, 2009, 19 (1): 8-20.
- [18] 潘丽, 张选奋. Smads 介导转化生长因子 β 1 信号转导通路与病理性瘢痕 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16 (50): 9485-9490.
- [19] Liang YY, Brunicardi FC, Lin X. Smad3 mediates immediate early induction of Id1 by TGF-beta[J]. Cell Res, 2009, 19 (1): 140-148.
- [20] Wrana JL. The secret life of Smad4[J]. Cell, 2009, 136 (1): 13-14.
- [21] Tripathi S, Miyake T, Mcdermott JC. Smad7: beta-catenin complex regulates myogenic gene transcription[J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (6): 387.
- [22] Yan X, Chen YG. Smad7: not only a regulator, but also a cross-talk mediator of TGF-beta signalling[J]. Biochem J, 2011, 434 (1): 1-10.
- [23] Chen B, Huang S, Su Y, et al. Macrophage Smad3 protects the infarcted heart, stimulating phagocytosis and regulating inflammation[J]. Circ Res, 2019, 125 (1): 55-70.
- [24] 杨明, 柯友辉, 柯晨, 等. 中医防治增生性瘢痕的基础研究进展 [J]. 中国美容医学, 2018, 27 (1): 152-156.
- [25] 吴宝玉, 苏永华. 中医药防治瘢痕的机理研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, (10): 1265-1267.
- [26] Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, et al. Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor-beta-induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1[J]. Mol Oncol, 2019, 13: 1706-1724.
- [27] Limandjaja GC, Belien JM, Scheper RJ, et al. Hypertrophic and keloid scars fail to progress from the CD34/ α -SMA⁺ immature scar phenotype and show gradient differences in α -SMA and P16 expression[J]. Br J Dermatol, 2020, 182: 974-986.
- [28] 刘燕. 红花对兔耳增生性瘢痕 TGF- β 1 及 CTGF 表达的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [29] Zhang Y, Qiu L, Li MY. Effects of *Radix Astragalii* on expression of transforming growth factor beta1 and Smad 3 signal pathway in hypertrophic scar of rabbit[J]. Chin J Burns, 2010, 26 (5): 366-370.
- [30] 付昱, 张良, 杨静, 等. 黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维

- 纤维细胞生长作用研究[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1644-1647.
- [31] 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.
- [32] 李巍, 李峥, 陈锋. 黄芩对皮肤瘢痕形成过程中 TGF- β 1、Ⅲ型胶原蛋白表达水平影响[J]. 西部医学, 2012, 24(3): 462-464.
- [33] 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.
- [34] Yang L, Li X, Zhang S, et al. Baicalein inhibits proliferation and collagen synthesis of mice fibroblast cell line NIH/3T3 by regulation of miR-9/insulin-like growth factor-1 axis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3202-3211.
- [35] 姚恒, 李世荣, 刘剑毅. 三七总皂对人增生性瘢痕成纤维细胞 TGF- β 1 和细胞周期的作用[J]. 中国实用美容整形外科杂志, 2005, 16(4): 243-245.
- [36] Bai X, He T, Liu J, et al. Loureirin B inhibits fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition in hypertrophic scar via TGF-beta/Smad pathway[J]. Exp Dermatol, 2015, 24(5): 355-360.
- [37] Cao C, Li SR, Dai X, et al. Effects of genistein on expression of TGF-beta1 and intracellular free Ca^{2+} concentration in fibroblasts derived from human hypertrophic scar[J]. Chin J Plast Surg, 2008, 24(5): 335-338.
- [38] 葛海辉, 陈志鹏, 李强, 等. 虾青素对人源增生性瘢痕成纤维细胞的作用及机制研究[J]. 中国美容医学, 2019, 28(1): 97-99.
- [39] 王雷, 马园园, 李亚玲, 等. 抑制作用及机制研究芍药苷对增殖性瘢痕成纤维细胞增殖[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(11): 38-43.
- [40] 李培楠. 五谷虫新鲜提取物对体内和体外皮肤损伤修复的促进作用及其分子机制的分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [41] 韦酋亨, 韩溟, 谢扬. 石花菜乙酸乙酯提取物对增生性瘢痕成纤维细胞的影响[J]. 现代医院, 2011, 11(10): 11-13.
- [42] 艾江, 余扬, 费蒙辉, 等. 松果菊苷对人增生性瘢痕成纤维细胞及 TGF- β 1/Smads 信号通路影响的实验研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2021, 32(3): 187-189.
- [43] 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.
- [44] 赵文斌, 李娅, 赵川, 等. 傣药咪多领(云南琵琶甲)对兔耳增生性瘢痕 TGF- β 1 mRNA 表达的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(1): 71-73.
- [45] Zhao D, Wang Y, Du C, et al. Honokiol alleviates hypertrophic scar by targeting transforming growth factor-beta/Smad2/3 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 206.
- [46] Qi SH, Xie JL, Pan S, et al. Effects of asiaticoside on the expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts[J]. Clin Exp Dermatol, 2008, 33(2): 171-175.
- [47] Tark KC, Lee DW, Lew DH, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on hypertrophic scar remodeling in rabbit model[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 750: 151-159.
- [48] Zun WL, Shi ZZ, De WL, et al. Effect of tetrandrine on the TGF-beta-induced Smad signal transduction pathway in human hypertrophic scar fibroblasts in vitro[J]. Burns, 2012, 38(3): 404-413.
- [49] 艾江, 余扬, 费蒙辉, 等. 肉苁蓉苯乙醇总苷对人增生性瘢痕成纤维细胞转化生长因子- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(10): 1838-1840.
- [50] Zhang H, Zhang Y, Jiang YP, et al. Curative effects of oleanolic acid on formed hypertrophic scars in the rabbit ear model[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 837581.
- [51] Zhang Y, Shan S, Wang J, et al. Galangin inhibits hypertrophic scar formation via ALK5/Smad2/3 signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 413(1-2): 109-118.
- [52] Zhai XX, Ding JC, Tang ZM. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis of pathological scar fibroblasts through the mechanism involving TGF-beta1/Smads signaling pathway[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1267-1272.
- [53] Nong XL, Rajbanshi GJ, Chen L, et al. Effect of artesunate and relation with TGF- β 1 and SMAD3 signaling on experimental hypertrophic scar model in rabbit ear[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311: 761-772.
- [54] 郭睿, 农晓琳, 邓凌, 等. 水蛭素对皮肤增生性瘢痕成纤维细胞 bFGF 及 TGF β 1 表达的影响[J]. 中国美

- 容医学, 2011, 20 (4): 614-617.
- [55] Phan TT, Lim IJ, Chan SY, et al. Suppression of transforming growth factor beta/Smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin: implications for the treatment of excessive scars[J]. J Trauma, 2004, 57: 1032-1037.
- [56] Ye X, Pang Z, Zhu N. Dihydromyricetin attenuates hypertrophic scar formation by targeting activin receptor-like kinase 5[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 852: 58-67.
- [57] Li H, Yang L, Zhang Y, et al. Kaempferol inhibits fibroblast collagen synthesis, proliferation and activation in hypertrophic scar via targeting TGF-beta receptor type I[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 967-974.
- [58] 赵丽. 黑布药膏对兔耳增生性瘢痕的作用机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [59] 王畅. 青川复合物对人增生性瘢痕成纤维细胞作用的 TGF- β 1/Smad 蛋白信号传导通路机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [60] 王福波, 余安胜, 曹艳杰. 桃仁涂膜剂抗人源移植裸鼠肥厚性瘢痕的靶点研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (6): 1221-1224.
- [61] 时军, 张小灵, 郭波红, 等. 双丹脂质体凝胶抑制兔耳瘢痕增生的作用及机制研究[J]. 广东药学院学报, 2017, 33 (1): 84-87.
- [62] 冀黎平, 张建华, 余安胜. 丹参涂膜剂对肥厚性瘢痕裸鼠模型血液流变学及细胞因子 TGF- β 1、bFGF 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (1): 135-137.
- [63] 张士云, 唐汉钧, 崔全起, 等. 复黄生肌愈创油膏减少皮肤创面瘢痕形成的作用机理研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15 (2): 52-55.
- [64] Moon J, Yoon JY, Yang JH, et al. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- β 1 signaling[J]. Br J Dermatol, 2019, 181 (6), 1226-1237.
- [65] 陈玲, 李泰平, 连娜琦, 等. 加味小陷胸中药配方颗粒对兔耳增生性瘢痕的抑制作用及其机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36 (3): 307-311.
- [66] 孙桂芳, 张晓芬, 陈亚峰, 等. 生肌玉红膏通过下调 TGF- β 1/Smads 抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原分泌[J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (7): 1590-1593.
- [67] 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.
- [68] Tang J, Zhan C, Zhou J. Effects of tanshinone II A on transforming growth factor beta1-Smads signal pathway in renal interstitial fibroblasts of rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2008, 28 (5): 539-542.
- [69] Liu H, Yang HL, Zhou SF, et al. Effects of sodium tanshinone II A sulfonate on proliferation of fibroblasts in scar and the mRNA and protein expressions of transforming growth factor beta 1 and alpha smooth muscle actin [J]. Chin J Burns, 2013, 29 (3): 294-299.
- [70] Shi J, Wu YT, Guo SY, et al. Effect of cell penetrating peptide TAT-modified liposomes loaded with salvianolic acid B on proliferation, migration and cell cycle of human skin fibroblasts[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44 (2): 357-363.
- [71] 吴艳婷, 陈桂添, 时军, 等. 载丹酚酸 B 的穿膜肽 TAT 修饰脂质体对 HSF 细胞凋亡和 TGF- β 1 表达水平的影响[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34 (6): 52-56.
- [72] 刘松健, 章宏伟, 张春丽. 鸦胆子油乳对增生性瘢痕成纤维细胞的增殖影响及其机制研究[J]. 中华整形外科杂志, 2018, 34 (5): 397-402.
- [73] 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.
- [74] He T, Bai X, Yang L, et al. Loureirin B inhibits hypertrophic scar formation via inhibition of the TGF-beta1-ERK/JNK pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37 (2): 666-676.
- [75] Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (3): 711.
- [76] Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, et al. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury[J]. Lancet, 2016, 388 (10052): 1427-1436.

(收稿: 2021-02-20 在线: 2022-04-12)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶