

黄储涵,杨顶权,钟施怡,等. 散结祛癥方对 BALB/C 裸鼠癥痕疙瘩模型的作用及转化生长因子- β 1 的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 51-56.

Huang CH, Yang DQ, Zhong SY, et al. Effect of Sanjie Quban recipe on keloid model of BALB/C nude mice and influence on transforming growth factor- β 1 [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 51-56.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.007

散结祛癥方对 BALB/C 裸鼠癥痕疙瘩模型的作用及转化生长因子- β 1 的影响

黄储涵¹, 杨顶权², 钟施怡¹, 吴瑞英¹, 杨知山¹, 方慧娟¹, 刘青武^{2*}

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中日友好医院,北京 100029)

【摘要】 目的 探讨散结祛癥方对癥痕疙瘩裸鼠模型的作用及转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的影响。**方法** 将人手术切除后癥痕疙瘩组织移植至 6~8 周龄健康 SPF 级 BALB/C 雌性裸鼠背部皮下,建立癥痕疙瘩裸鼠模型,随机分成散结祛癥方组、积雪苷片组 and 对照组,每组 5 只,分别用散结祛癥方、积雪草苷片及无菌纯水进行干预,连续灌胃 28 d 后剥取癥痕疙瘩组织,进行称重、苏木精伊红 (hematoxylin eosin, HE) 染色、Masson 染色和免疫组化 (TGF- β 1) 染色。比较 3 组间治疗前后的癥痕疙瘩重量差值的差异,比较 3 组间治疗后的胶原纤维、成纤维细胞数量及 TGF- β 1 表达的差异。**结果** 积雪草苷片组的癥痕疙瘩重量差值大于对照组,且散结祛癥方组与积雪草苷片组、对照组相比,散结祛癥方组癥痕疙瘩治疗前后重量差值最大 ($P<0.01$);散结祛癥方组较对照组胶原纤维疏松、数量减少,成纤维细胞数量减少;散结祛癥方组较对照组 TGF- β 1 表达减少 ($P<0.01$)。**结论** 散结祛癥方对癥痕疙瘩具有一定的治疗作用,其机制可能是通过减少癥痕疙瘩组织中 TGF- β 1 的表达,从而减少成纤维细胞的增殖与细胞外基质的合成。该研究为临床用中药治疗癥痕疙瘩提供了实验基础与理论依据。

【关键词】 癥痕疙瘩;散结祛癥方;TGF- β 1

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0051-06

Effect of Sanjie Quban recipe on keloid model of BALB/C nude mice and influence on transforming growth factor- β 1

HUANG Chuhan¹, YANG Dingquan², ZHONG Shiyi¹, WU Ruiying¹, YANG Zhishan¹, FANG Huijuan¹, LIU Qingwu^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China. 2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

【Abstract】 Objective This study aimed to investigate the therapeutic efficacy of Sanjie Quban recipe in a keloid nude mice model and its impact on transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). **Methods** Keloid tissue after surgical resection was subcutaneously transplanted into the backs of healthy SPF BALB/C female nude mice, aged 6~8 weeks, and a keloid nude mice model was thus established. The mice were randomly divided into three groups, the Sanjie Quban recipe group, the Asiaticoside tablet group and the control group, with five in each group. They were respectively treated with Sanjie Quban recipe, Asiaticoside tablets, or sterile pure water. After 28 days of continuous gavage, the keloid tissue was exfoliated and weighed, and HE staining, Masson staining, and immunohistochemical staining for TGF- β 1 were conducted. Differences in keloid weight between the three groups before and after treatment were compared, as were the differences in collagen fiber, fibroblast numbers, and TGF- β 1 expression between the three groups after treatment. **Results** The difference in keloid weight before and after treatment in the Asiaticoside tablet group was greater than that of the control

【基金项目】 国家自然科学基金青年项目 (82205115); 中央高水平医院临床科研业务费资助 (ZRJY2023-QM12); 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助 (ZRJY2023-QM12)。

【作者简介】 黄储涵 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 癥痕疙瘩及毛发疾病机制研究。E-mail: 17312390516@163.com

【通信作者】 刘青武 (1991—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 癥痕疙瘩及毛发疾病机制研究。E-mail: 454293138@qq.com

group, and the weight difference before and after treatment keloid treatment was the largest in the Sanjie Quban recipe group ($P<0.01$). Compared with the control group, collagen fibers in the Sanjie Quban recipe group were looser and less numerous, and fibroblasts were decreased in number. The expression of TGF- β 1 in the Sanjie Quban recipe group was decreased compared with that of the control group ($P<0.01$). **Conclusions** Sanjie Quban recipe has certain therapeutic effects on keloids. The mechanism may involve reducing the expression of TGF- β 1 in keloid tissue and thereby reducing the proliferation of fibroblasts and the synthesis of extracellular matrix. This study provides experimental and theoretical bases for the clinical treatment of keloids with Chinese medicine.

[Keywords] keloid; Sanjie Quban recipe; TGF- β 1
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

瘢痕疙瘩(keloid)是继发于皮肤外伤或者自发形成的良性皮肤肿瘤,具有肿瘤样侵袭性生长的特点,临床表现为高出皮肤表面,质硬韧,呈片状、条索状或结节状的瘢痕,不仅影响皮肤美观,引发皮肤功能障碍,还可导致剧烈瘙痒和疼痛,极其严重者可致使关节畸形,甚至产生癌变,给病患带来巨大心理负担^[1]。

中医药历史悠久,其治疗瘢痕疙瘩具有简、便、效、廉,且副作用少的特点。中医称瘢痕疙瘩为“蟹足肿”“肉蜈蚣”等^[2],目前瘢痕疙瘩用药多集中于外用药物上,对于中医内治法治疗瘢痕疙瘩的研究较少。散结祛瘀方是团队在总结前人经验和课题组长期临床实践的基础上,创立的治疗气滞血瘀型瘢痕疙瘩的口服经验方剂。本文拟通过动物实验验证,探讨散结祛瘀方治疗瘢痕疙瘩的作用机制与潜在靶点,为临床瘢痕疙瘩的中医药疗法提供理论依据与实验基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

6~8 周龄 SPF 级健康雌性 BALB/C 裸鼠 15 只,体重 20~28 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[SCXK(京)2021-0006],实验动物饲养于中日友好医院临床研究所[SYXK(京)2023-0001],于温度为 22~25℃、相对湿度为 45%~60%、光照时间为 12 h/12 h 光暗循环的动物房内适应性饲养 1 周后用于后续实验。所有实验方案研究均得到中日友好医院动物伦理委员会的批准(zryhy-21-23-04-01),并按实验动物使用的 3R 原则给予人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

散结祛瘀方(中日友好医院制剂,成分为三棱、莪术、黄芪、夏枯草、浙贝母、生牡蛎、皂角刺、积雪草、生白术、甘草);积雪苷片(上海现代制药股份有

限公司,批号 220904,纯度 $\geq 99\%$);HE 染色试剂盒、Masson 三色染色试剂盒(北京 Solarbio 公司,批号 G1120、G1340);TGF- β 1 兔抗鼠多克隆抗体(美国 Immunoway 公司);二抗山羊抗兔 Ig G (H+L)、DAB 试剂盒、HRP 试剂均购自北京康为世纪生物科技有限公司。

高精度 0.001 g 电子秤(深圳市帝衡电子有限公司);Axio Imager A2 型蔡司光学显微镜(德国卡尔蔡司公司);TP1020 型组织脱水机、EG1140 H 型包埋机、AUTOSTAINERXL 型 HE 半自动染色仪均来自德国 Leica 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 标本来源

瘢痕疙瘩标本来源于中日友好医院皮肤科瘢痕疙瘩手术患者(已通过中日友好医院伦理委员会批准(2023-KY-146-1),手术患者术前签署知情同意书),取材位置为前胸部瘢痕疙瘩组织。瘢痕疙瘩的诊断参照《中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南》^[3]采纳的蔡景龙^[4]提出的标准。患者纳入标准:2 年内未接受放射疗法、局部药物注射或外科治疗,瘢痕疙瘩处无伤口或伤口愈合良好、完全上皮化 1 月后的无系统疾病者。排除有严重肝、肾、心脏及造血系统疾病,有明显精神症状不能配合试验、孕妇或其他研究者认识不适合参加试验的情况。

1.3.2 模型制备

将动物适应性饲养 1 周,称重,使用腹腔注射戊巴比妥钠(60 mg/kg)进行麻醉。将外科手术切除的同一患者的瘢痕疙瘩组织立即在无菌条件下分成 8 mm $\times$ 5 mm $\times$ 5 mm 大,置入含生理盐水的离心管中,转移至无菌操作台。精度为 0.001 g 的精密电子秤称量并记录瘢痕疙瘩质量,无菌手术刀在裸鼠背部两肩胛中心纵向切开皮肤约 1 cm 长,将瘢痕疙瘩组织植入裸鼠两侧背部皮下,5-0 尼龙线间断缝合,外抹红霉素软膏抗感染,隔天抹药 1 次。两周

后,瘢痕组织块存活、无感染及排斥现象。

1.3.3 动物分组、给药

将 15 只瘢痕疙瘩裸鼠随机分成散结祛癍方组、积雪苷片组 and 对照组,每组 5 只,分别用散结祛癍方、积雪草苷片及无菌纯水进行灌胃,每天 1 次,共给药 28 d。散结祛癍方按每天成年人(99 g/70 kg)剂量、小鼠(12.87 g/kg)剂量,取 99 g 药材加水煎煮、过滤并浓缩至生药浓度 1.65 g/mL。积雪苷片按每天成年人(36 mg/70 kg)剂量、小鼠(4.68 mg/kg)剂量,取积雪苷片研磨成粉末,加无菌纯水配制为生药浓度 0.468 mg/mL。

1.3.4 HE 染色

在灌胃 28 d 后,处死小鼠,剥取瘢痕疙瘩组织,称重后用 4%多聚甲醛溶液固定组织 48 h,石蜡包埋切片。切片用二甲苯脱蜡、水化,进行 HE 染色,显微镜下观察染色结果。

1.3.5 Masson 染色

将石蜡切片、脱蜡、水化处理,逐步进行核染液染色、冲洗液冲洗、质染液染色,冲洗液再次冲洗,分化液分色后弃分色液,用复染液染色,纯乙醇洗净浮色,二甲苯透明,中性树脂封片并在显微镜下观察染色结果,拍摄照片。

1.3.6 免疫组织化学染色

将石蜡包埋好的瘢痕疙瘩组织进行切片、脱蜡、水化处理,用 PBS 冲洗 3 次后紧接着进行 20 min 热修复,2 次 PBS 冲洗;滴加浓度为 3%的 H₂O₂ 后于室温下孵育约 10 min,再次用 PBS 冲洗;滴加 5%羊血清,于室温下孵育 20 min,弃多余液体后滴

加一抗,4 ℃过夜,PBS 冲洗;滴二抗,于 37 ℃环境下孵育 20 min,PBS 冲洗;滴辣根酶标记链霉卵白素工作液(S-A/HRP),37 ℃环境下孵育 20 min,PBS 冲洗;滴加 DAB 试剂盒混匀显色 6 min 后水洗充分;苏木素染色;脱水、二甲苯透明;中性树脂封片;石蜡切片;光学显微镜观察并拍摄照片。

1.4 统计学方法

实验数据使用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。本实验数据运用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,采用单因素方差分析及 LSD-*t* 法检验来分析多组之间的统计显著性, $P<0.05$ 即为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

各组小鼠均存活,生活状态良好,饮食饮水、体重增长、大小便、活动情况均正常。瘢痕疙瘩植入切口处愈合,瘢痕疙瘩组织被结缔组织包绕,且瘢痕疙瘩组织表面可见明显的毛细血管,证明组织在裸鼠皮下存活良好,见图 1。

2.2 散结祛癍方对瘢痕疙瘩质量的影响

在治疗前后称量各组小鼠的瘢痕疙瘩质量,结果显示在治疗前各组小鼠的瘢痕疙瘩质量组间比较无统计学差异($P>0.05$);经干预后,与对照组比较,积雪苷片组瘢痕疙瘩重量差值增大,但无统计学差异($P>0.05$);与对照组比较,散结祛癍方组瘢痕疙瘩重量差值显著增大($P<0.01$);与积雪苷片组比较,散结祛癍方组瘢痕疙瘩重量差值显著增大($P<0.05$),见图 2。

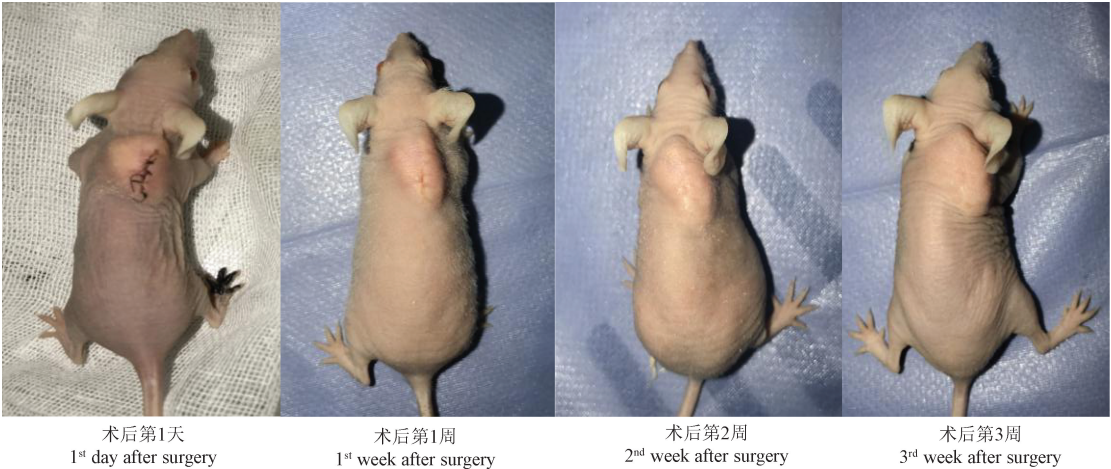


图 1 小鼠术后瘢痕疙瘩植入处切口愈合

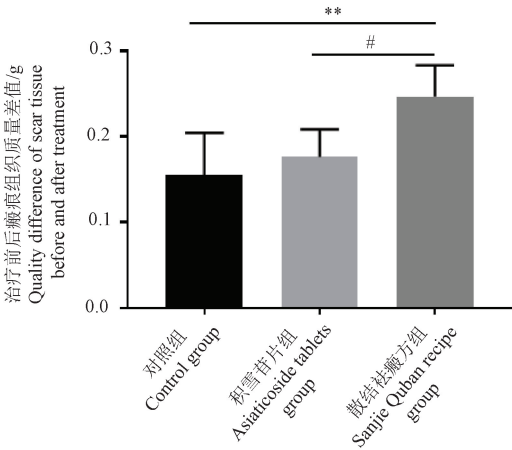
Figure 1 Wound healing at keloid implantation in mice after surgery

2.3 散结祛癍方对癍痕疙瘩组织学和胶原形态的影响

HE 染色结果显示在治疗后 28 d,对照组癍痕疙瘩中可见大量成纤维细胞,散在炎性细胞浸润,积雪苷片组和散结祛癍方组成纤维细胞数量较少,炎性细胞浸润不明显,见图 3A。Masson 染色结果显示,在治疗后 28 d,对照组胶原纤维粗大致密,积雪苷片组和散结祛癍方组胶原相对细小、疏松,见图 3B。

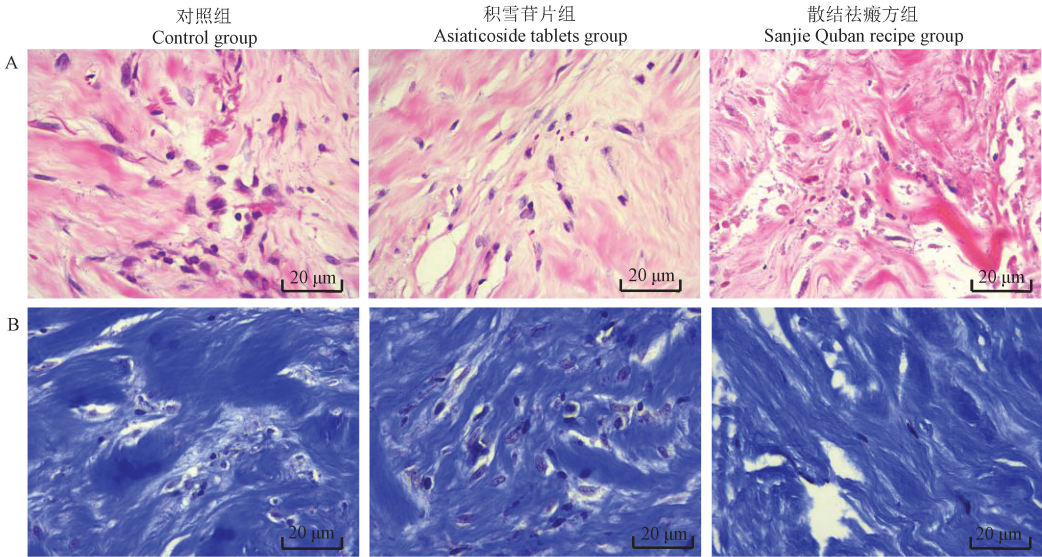
2.4 散结祛癍方对癍痕疙瘩 TGF-β1 表达的影响

采用免疫组织化学染色检测各组癍痕疙瘩 TGF-β1 的表达情况,结果显示在治疗后 28 d,与对照组比较,积雪苷片组 TGF-β1 的表达显著降低($P<0.05$),与对照组比较,散结祛癍方组 TGF-β1 的表达显著降低($P<0.05$),与积雪苷片组比较,散结祛癍方组 TGF-β1 的表达降低,但无统计学意义($P>0.05$)。见图 4,表 1。



注:与对照组相比, ** $P<0.01$;与积雪苷片组相比, # $P<0.05$ 。
图 2 治疗前后各组癍痕疙瘩质量差值的比较($n=5$)
Note. Compared with the control group, ** $P<0.01$. Compared with the Asiaticoside tablets group, # $P<0.05$.

Figure 2 Comparison of quality difference of keloid between groups before and after treatment



注:A:组织学 HE 染色结果;B:胶原形态 Masson 染色结果。
图 3 散结祛癍方对癍痕疙瘩组织学和胶原形态的影响
Note. A, Histological HE staining results. B, Collagen morphology Masson staining results.

Figure 3 Influence of keloid histology and collagen morphology

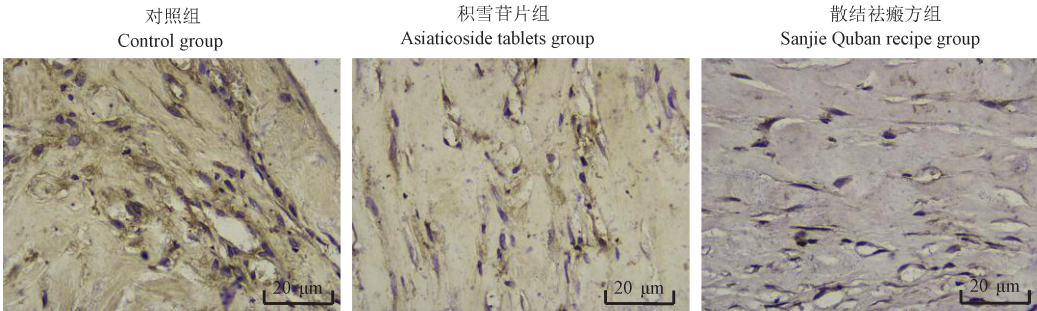


图 4 各治疗组对癍痕疙瘩组织 TGF-β1 表达的影响
Figure 4 Effect of treatment groups on TGF-β1 expression in keloid tissue

表 1 各治疗组瘢痕疙瘩中 TGF-β1 表达 ($\bar{x}\pm s, n=3$)
Table 1 Expression of TGF-β1 in keloid in each treatment group

组别 Groups	TGF-β1
对照组	0.245±0.032
Control group	
积雪苷片组	0.193±0.005 *
Asiaticoside tablets group	
散结祛癍方组	0.189±0.012 *
Sanjie Quban recipe group	

注:与对照组相比, * $P<0.05$ 。
Note. Compared with control group, * $P<0.05$.

3 讨论

瘢痕疙瘩临床发病率较高,约 4.5% ~ 16.0%^[5]。我国是瘢痕疙瘩的高发区域,且与欧美国家相比,我国患者疾病程度通常更为严重,对各种治疗手段的抵抗程度及复发率均可能更高。目前临床上针对瘢痕疙瘩主要采用类固醇激素注射、化疗药物(如 5-氟尿嘧啶)皮损局部注射、放射疗法、激光、冷冻、手术切除等多种方法联合治疗,虽有一定的效果,然而这些治疗方法具有易产生药物抵抗性、副作用明显和复发率高等肿瘤类疾病特性^[6]。因此,瘢痕疙瘩已成为整形外科、皮肤外科和烧伤创外科关注的焦点和难点,探索安全有效的治疗药物和方法具有迫切性。

中医药治疗瘢痕疙瘩早在宋代《太平圣惠方·灭癍痕诸方》便有记载,“夫癍痕者,皆是风热毒气,在于脏腑,冲注于肌肉,而生疮疹”。治疗上多用破血逐瘀,软坚消癍,清解余毒为法。参考文献^[7]中赵炳南教授认为瘢痕疙瘩多因机体内外因素,造成气机阻碍,气滞血瘀而成,参考文献^[8]中史洪涛认为血瘀贯穿于瘢痕疙瘩发病的全过程。因此,气滞血瘀、瘀而生毒是瘢痕疙瘩的核心病机,活血化瘀、软坚散结是其主要治则^[9]。课题组团队长期从事瘢痕疙瘩的临床研究,在总结前人经验和团队临床实践的基础上,创立了具有活血化瘀、软坚散结功效的散结祛癍方,方中三棱、莪术苦泄辛散温通,能破血散瘀,消癍散结,行气止痛,三棱偏于破瘀,莪术偏于破气,两药相须为用,破瘀散结之力甚佳;夏枯草、浙贝母、生牡蛎、皂角刺软坚散结;积雪草苦、辛,性寒,解毒消肿,兼能活血;方中药物大多苦寒伤胃,故用黄芪益气健脾,托毒排脓,白术性温,健脾燥湿,固护胃气,甘草调和诸药,全方配伍,活血化瘀,软坚结散,故擅治气滞血瘀之瘢痕疙瘩。本实验研究结果显示人瘢痕疙瘩组织植入裸鼠背部后,治疗前后各组瘢痕疙瘩质量差值均增大且有统

计学意义,散结祛癍方组较对照组和积雪苷片组瘢痕疙瘩质量下降明显,提示口服汤药、积雪苷片治疗裸鼠瘢痕疙瘩均有效,散结祛癍方治疗效果更佳。

瘢痕疙瘩的病因涉及皮肤张力升高、慢性炎症、缺氧以及遗传因素等多种因素的相互作用。其发病机制目前尚不明确,但目前其公认的病理表现特征为成纤维细胞过度增殖、侵袭或迁移,并产生大量的胶原、纤连蛋白等细胞外基质成分^[10],尤其是胶原的过度堆积,导致真皮的持久纤维化^[11]。与正常皮肤组织相比,皮肤损伤后,伤口中的巨噬细胞分泌大量的 TGF-β1,通过自分泌和旁分泌的方式作用于修复细胞与炎症^[12],TGF-β1 在瘢痕疙瘩形成的过程中发挥重要作用^[13]。过往研究表明,当瘢痕疙瘩中的成纤维细胞的增殖、迁移、胶原产生量增多时,TGF-β1 会过量表达,若此时阻断或拮抗 TGF-β1 蛋白信号能够有效减少胶原合成以及促进胶原降解,从而抑制瘢痕疙瘩形成及发展^[14]。目前散结祛癍方治疗瘢痕疙瘩的作用机制尚不明确,而 TGF-β1 在瘢痕疙瘩的形成与增长中起重要作用,故本研究旨在探讨散结祛癍方对 BALB/C 裸鼠瘢痕疙瘩模型的作用及转化生长因子-β1 的影响。本实验结果显示散结祛癍方及积雪苷片均能降低瘢痕疙瘩组织中 TGF-β1 的表达,减少瘢痕疙瘩组织中成纤维细胞的增生,减轻周围炎性细胞浸润,使胶原纤维细小、疏松,提示散结祛癍方可能通过减少 TGF-β1 表达,减少胶原合成,从而达到抑制瘢痕疙瘩生长的作用。

本实验模型采用人瘢痕疙瘩组织径直植入裸鼠皮下,优势是实验所需标本、环境与操作相对简单,有利于大规模样本研究。移植小鼠体内的瘢痕疙瘩在一定的时间范围内可以保持原有的组织学特性,且环境因素的影响相对较小,对于瘢痕疙瘩药物的作用效果研究具有说服力;此外,动物模型保留有宏观瘢痕疙瘩的相对完整形态,便于直观评价。然而,采用瘢痕疙瘩径直移植到裸鼠皮下的方法也有一定的不足,如瘢痕疙瘩分离切除时,每一块移植体大小、形态、理化性质不可能完全相同,而且瘢痕疙瘩移植后组织所处的微环境与人体也不同,随着瘢痕疙瘩植入时间的推移,人的瘢痕疙瘩组织与植入小鼠体内的瘢痕疙瘩组织相似性减弱,并在一段时间后,植入的瘢痕疙瘩体积有所缩小,对于评判瘢痕疙瘩治疗效果有较大影响^[15]。目前也有应用瘢痕疙瘩细胞与条件培养基复合载体构

建的瘢痕疙瘩裸鼠模型造模,其优点为造模标准统一,动物模型之间个体差异较小,且能反映出人瘢痕疙瘩的病理生理变化,然而缺点在于造模需要较高的实验条件^[16]。

瘢痕疙瘩裸鼠模型对于研究新技术以及新药物的作用效果具有重要价值。但由于目前没有有效方法诱导实验动物直接产生瘢痕疙瘩,所以难以进一步研究瘢痕疙瘩的具体发病机制。此外,现有的瘢痕疙瘩模型基本都为移植模型,其在模型内形成的瘢痕组织扩增和侵袭能力远低于临床实际情况,尚不十分理想,还需要更多学者共同努力。

综上所述,本实验中散结祛瘀方治疗 BALB/C 裸鼠瘢痕疙瘩模型效果显著,其作用机制可能是通过减少瘢痕疙瘩组织中 TGF- β 1 的表达,从而减少成纤维细胞的增殖与细胞外基质的合成,减少胶原的产生,达到抑制瘢痕疙瘩形成及生长的作用,该研究为临床运用中医药疗法治疗瘢痕疙瘩提供了一定的理论依据与实验基础。

参考文献:

[1] 冯阳,董芸,丁继平,等. 瘢痕疙瘩 133 例术后放疗有效率分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(11): 648-652.
FENG Y, DONG Y, DING J P, et al. Clinical factors affecting the effective rate of postoperative radiotherapy in 133 patients with keloid [J]. J Clin Dermatol, 2022, 51(11): 648-652.

[2] 马学芹,魏瑞丰,牛志健,等. 蟹足肿案 [J]. 中国针灸, 2019, 39(11): 1254.
MA X Q, WEI R F, NIU Z J, et al. Crab foot swelling case [J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2019, 39(11): 1254.

[3] 中国整形美容协会瘢痕医学分会常务委员会专家组. 中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(5): 前插 3-前插 14.
Expert Group of Scar Medicine Branch Standing Committee of Chinese Plastic and Aesthetic Association. Recommended guidelines for clinical treatment of keloid in China [J]. Chin J Aesthetic Plast Surg, 2018, 29(5): insert3-insert14.

[4] 蔡景龙. 瘢痕疙瘩的诊疗指南建议 [J]. 中国美容医学, 2016, 25(6): 38-40.
CAI J L. Suggestions on guidelines for diagnosis and treatment of keloid [J]. Chin J Aesthetic Med, 2016, 25(6): 38-40.

[5] LIMANDJAJA G C, NIESSEN F B, SCHEPER R J, et al. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 360.

[6] LIU X G, ZHANG D. Evaluation of efficacy of corticosteroid and corticosteroid combined with botulinum toxin type a in the treatment of keloid and hypertrophic scars: a meta-analysis [J]. Aesthetic Plast Surg, 2021, 45(6): 3037-3044.

[7] 曹为. 瘢痕疙瘩的中医论述及黑布药膏治疗临床体会 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2011, 10(5): 308-309.
CAO W. Traditional Chinese medicine discussion on keloid and clinical experience of treating keloid with black cloth ointment [J]. Chin J Dermatovenereology Integr Tradit West Med, 2011, 10(5): 308-309.

[8] 刘青武,王思丹,陈静,等. 瘢痕疙瘩的中医药治疗 [J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(6): 656-661.
LIU Q W, WANG S D, CHEN J, et al. The treatment for keloid with TCM [J]. Dermatol Bull, 2017, 34(6): 656-661.

[9] 廖红华,段砚方,李厚东. 试论活血化瘀药在病理性瘢痕中的应用进展 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(3): 207-210.
LIAO H H, DUAN Y F, LI H D. Application progress of blood-activating and stasis-resolving drugs in treating pathological scar [J]. Chin J Burns Wounds Surf Ulcers, 2020, 32(3): 207-210.

[10] MUROTA H, YANG L, KATAYAMA I. Periostin in the pathogenesis of skin diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(23): 4321-4328.

[11] 杨艳,郭桂珍,王卫涛,等. 积雪苷软膏对 BALB/C 裸小鼠瘢痕疙瘩模型成纤维细胞及胶原蛋白表达的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(7): 398-401.
YANG Y, GUO G Z, WANG W T, et al. Effect of asiaticoside ointment on fibroblast and collagen expression in the keloid model of nude mice [J]. China J Lepr Skin Dis, 2019, 35(7): 398-401.

[12] 王若涵,张霄霏,孙佳,等. TGF- β 及 Smad 家族在瘢痕疙瘩形成中作用的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(10): 2051-2056.
WANG R H, ZHANG X P, SUN J, et al. Research progress on the role of TGF- β and smad family in keloid formation [J]. Chin J Cell Biol, 2022, 44(10): 2051-2056.

[13] HUANG Y, LIU W, XIAO H, et al. Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis [J]. Am J Pathol, 2015, 185(3): 786-797.

[14] NAGAR H, KIM S, LEE I, et al. Downregulation of CR6-interacting factor 1 suppresses keloid fibroblast growth via the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 500.

[15] MATSUMOTO N M, PENG W X, AOKI M, et al. Histological analysis of hyalinised keloidal collagen formation in earlobe keloids over time: collagen hyalinisation starts in the perivascular area [J]. Int Wound J, 2017, 14(6): 1088-1093.

[16] 杨知山,刘青武,吴瑞英,等. 瘢痕疙瘩的裸鼠模型介绍 [J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49(10): 637-640.
YANG Z S, LIU Q W, WU R Y, et al. Introduction to keloid model of nude mice [J]. J Clin Dermatol, 2020, 49(10): 637-640.