

本文引用:范洪桥,胡金辉,刘丽芳,吴雨薇. 矾冰纳米乳对增生性瘢痕 VEGF、Ang-1、TGF- β 1 与 MMP-2 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(3): 361-366.

矾冰纳米乳对增生性瘢痕 VEGF、Ang-1、TGF- β 1 与 MMP-2 表达的影响

范洪桥,胡金辉*,刘丽芳,吴雨薇

(湖南中医药大学第一附属医院中医外科,湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 观察矾冰纳米乳对增生性瘢痕血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)与基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达的影响。**方法** 通过烧伤大鼠背部皮肤建立增生性瘢痕模型。144只SPF级SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、曲安奈德组及低、中、高剂量组(矾冰纳米乳8.15、16.3、32.6 mg/mL),每组24只。连续给药35 d(除空白对照组外)。明显分别在第14、21、28、35天4个不同时间点采用空气栓塞法每组随机处死6只大鼠。采用HE染色法检测成纤维细胞数密度;采用Western blot检测VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达。**结果** 与同时点空白对照组比较,模型组成纤维细胞数密度及VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均明显升高($P<0.05$)。除14 d外,与同时点模型组比较,曲安奈德组与低、中、高剂量组成纤维细胞数密度及VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。与同时点曲安奈德组比较,中剂量组成纤维细胞数密度及VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均明显降低($P<0.05$);低、高剂量组成纤维细胞数密度及VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均升高,差异无统计学意义($P>0.05$)。模型组中,与前一时间点比较,成纤维细胞密度均明显升高($P<0.05$)。曲安奈德组与低、中、高剂量组中,与前一时间点比较,成纤维细胞密度均明显降低($P<0.05$)。空白对照组中,21 d与14 d比较,VEGF、Ang-1、TGF- β 1蛋白表达均明显升高($P<0.05$);35 d与28 d比较,VEGF、Ang-1、TGF- β 1蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。模型组中,28 d与21 d比较,TGF- β 1蛋白表达明显升高($P<0.05$);35 d与28 d比较,VEGF、Ang-1蛋白表达均明显升高($P<0.05$)。曲安奈德组中,28 d与21 d比较,TGF- β 1蛋白表达明显降低($P<0.05$);35 d与28 d比较,TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。低剂量组中,35 d与28 d比较,TGF- β 1、MMP-2蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。中剂量组中,28 d与21 d比较,TGF- β 1蛋白表达明显降低($P<0.05$);35 d与28 d比较,VEGF、Ang-1蛋白表达均明显降低($P<0.05$)。**结论** 矾冰纳米乳能降低增生性瘢痕模型大鼠成纤维细胞数密度及VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2蛋白表达,防治增生性瘢痕,以中剂量矾冰纳米乳疗效最佳。

[关键词] 矾冰纳米乳;血管内皮生长因子;血管生成素-1;转化生长因子- β 1;基质金属蛋白酶-2;增生性瘢痕

[中图分类号] R269

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.03.003

Effects of alum ice nanoemulsion on expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 in hypertrophic scar

FAN Hongqiao, HU Jinhui*, LIU Lifang, WU Yuwei

(Department of TCM Surgery, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of alum ice nanoemulsion on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-1 (Ang-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in hypertrophic scar. **Methods** Hypertrophic scar model was established by burn rat dorsal skin. 144 SD rats (SPF grade) were divided into blank control group, model group, triamcinolone group, low-dose, medium-dose and high-dose group (alum ice nanoemulsion 8.15, 16.3, 32.6 mg/mL), with 24 rats in each group. Continuous administration for 35 days (except for blank control group). Six rats in each group were randomly killed by air embolization at 4 different time points on day 14, 21, 28 and 35, respectively. The number density of fibroblasts was detected by HE staining. The protein expression levels of VEGF, ANG-1, TGF- β 1 and MMP-

[收稿日期] 2021-07-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473680);湖南省卫生健康委课题(20200667);湖南省教育厅科学研究项目(19C1428);湖南省高等学校“双一流”学科建设项目(湘教通[2018]469号);湖南中医药大学科研计划项目(D2022108);湖南中医药大学校级课题(2020XJJJ038)。

[第一作者] 范洪桥,男,博士,主治医师,研究方向:外科常见疾病的临床与基础研究。

[通信作者] *胡金辉,女,教授,主任医师, E-mail: hujinhui173@163.com。

2 were detected by Western blot. **Results** Compared with blank control group at the same time point, the number density of fibroblasts and the protein expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 were significantly increased in model group ($P<0.05$). Compared with model group at the same time point except the day 14, the number density of fibroblasts and the protein expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 were decreased in triamcinolone group, low-dose, medium-dose and high-dose group ($P<0.05$). Compared with triamcinolone group, the number density of fibroblasts and the protein expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 were decreased in low-dose group at the same time point; the number density of fibroblasts and the protein expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 were significantly increased in low-dose and high-dose group, and there was no statistical significance ($P>0.05$). In model group, compared with the previous time point, the density of fibroblast was significantly increased ($P<0.05$). Compared with the previous time point, the density of fibroblasts in triamcinolone group, low, medium and high dose groups was significantly decreased ($P<0.05$). In blank control group, the protein expression levels of VEGF, ANG-1 and TGF- β 1 were significantly increased on day 21 compared with day 14 ($P<0.05$); compared with day 28, the protein expression levels of VEGF and ANG-1 were significantly decreased on day 35 ($P<0.05$). In the model group, the expression of TGF- β 1 protein was significantly increased on day 28 compared with day 21 ($P<0.05$); the protein expression levels of VEGF and ANG-1 were significantly increased on day 35 compared with day 28 ($P<0.05$). In triamcinolone group, the expression of TGF- β 1 protein was significantly decreased on day 28 compared with day 21 ($P<0.05$); compared with day 28, the protein expression levels of TGF- β 1 and MMP-2 were significantly decreased on day 35 ($P<0.05$). In the low-dose group, the protein expression levels of TGF- β 1 and MMP-2 were significantly decreased on day 35 compared with day 28 ($P<0.05$). In the medium-dose group, the expression of TGF- β 1 protein was significantly decreased on day 28 compared with day 21 ($P<0.05$); compared with day 28, VEGF and ANG-1 protein expression levels were significantly decreased on day 35 ($P<0.05$). **Conclusion** Alum ice nanoemulsion can reduce the number density of fibroblasts and the protein expression of VEGF, Ang-1, TGF- β 1 and MMP-2 in hypertrophic scar model rats, and prevent hypertrophic scar formation, with the best effect in medium-dose alum ice nanoemulsion.

[**Keywords**] alum ice nanoemulsion; vascular endothelial growth factor; angiopoietin-1; transforming growth factor- β 1; matrix metalloproteinase-2; hypertrophic scar

增生性瘢痕作为临床上最常见的病理性瘢痕,主要是由于烧伤后组织过度再生和细胞外基质过度沉积所导致,伴有疼痛与瘙痒等不适,也伴有不同程度的外观的损害和功能的障碍,影响患者的生活和工作质量,影响患者的社会交往。糖皮质激素、5-氟尿嘧啶和激光三者联合运用,被证实是治疗增生性瘢痕的最强搭配^[1],糖皮质激素、5-氟尿嘧啶等长时间使用都存在不同程度的毒副作用。近年的研究发现,增生性瘢痕形成过程中有大量的新生血管与较明显的血管密度增加^[2-4]。采用药物抑制血管新生能够达到抑制增生性瘢痕形成的效果^[5-8]。前期研究发现,矾冰纳米乳能够激活、促进烧伤创面愈合且具有防止瘢痕形成的作用^[9-10],推测矾冰纳米乳防治增生性瘢痕的可能作用机制与抑制血管生成有关。因此,本实验拟通过建立大鼠增生性瘢痕模型,探讨矾冰纳米乳抑制增生性瘢痕形成的作用机制,为临床防治瘢痕提供“简、便、效、廉”的药物。

1 材料与方法

1.1 实验动物

体质量 180~220 g 的 SPF 级 SD 大鼠,鼠龄 6~8 周,雌雄不限,由湖南中医药大学动物实验室提供,动物许可证号:SCXK(湘)2019-0004。饲养于湖南中医药大学实验动物中心,环境许可证号:SYXK

(湘)2013-0005。

1.2 药品及试剂

矾冰纳米乳由湖南中医药大学药学院制备(批号:20190001),采用 8.15、16.3、32.6 mg/mL 低、中、高 3 种不同剂量;醋酸曲安奈德乳膏由新和成控股集团有限公司生产(批号:20190311)。小鼠抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体(批号:19003-1-AP)、山羊抗血管生成素-1(angiopoietin-1, Ang-1)多克隆抗体(批号:23302-1-AP)、小鼠抗 TGF- β 1 单克隆抗体(批号:21898-1-AP)、小鼠抗 MMP-2 单克隆抗体(批号:10373-2-AP)均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 矾冰纳米乳的制备方法

取冰片 2.5 g,研细,加入油酸乙酯 6 g,搅拌使其溶解,再向其中加入乳化剂 16 g,搅拌混匀,然后向其中缓缓加入蒸馏水,边加边搅拌,开始时随水量增加而变得黏稠呈凝胶状,继续加入蒸馏水至一定量时变稀,呈透明至半透明状,并带淡蓝色乳光。另取白矾 13.8 g,氯化钠 9 g,溶于适量蒸馏水中,滤过,滤液缓缓加入到上述含有冰片等的溶液中,并加蒸馏水至 1000 mL,搅拌混匀,滤过,灌封,于 115.5 °C 灭菌 30 min,即得 16.3 mg/mL 的中剂量矾冰纳米乳。同量药物,同样制备流程,蒸馏水分别加至 2000、500 mL 则为低、高剂量矾冰纳米乳。

1.4 主要仪器

病理切片机(型号:RM2016,上海徕卡仪器有限公司);显微镜、数码医学图像分析系统(型号:BA410、Motic Medical 6.0)均购自麦克奥迪公司;扫描仪(型号:V300,爱普生有限公司);轮转石蜡切片机(型号:RM2235,德国莱卡公司);高速离心机(型号:TDL-5-A,上海安亭科学仪器厂)。

1.5 造模方法

首先用备皮刀将大鼠背部皮肤剃毛,再用8% Na₂S 溶液脱毛,然后用清水冲洗干净,肉眼观察无局部损伤。画出待烧面积(待烧面积:根据体质量计算出大鼠的总表面积乘以待烧面积的百分比);采用3%戊巴比妥钠(戊巴比妥钠用量为30 mg/kg)麻醉大鼠;大鼠体位为俯卧位,将四肢用4号丝线分别固定于手术台两侧。采用恒温恒压电热烫伤仪,在75℃温度条件下,将一个直径为2 cm的圆形烫伤头置于大鼠背部烧伤10 s,形成大鼠深Ⅱ°烧伤模型^[7]。自然愈合后(约21~23 d上皮化)。经病理证实为深Ⅱ°烧伤与增生性瘢痕。见图1。

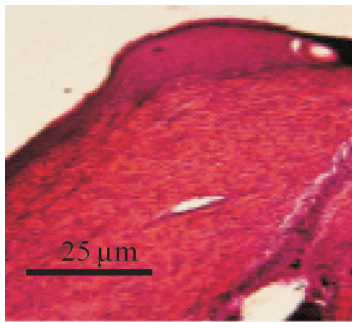


图1 增生性瘢痕病理图片(HE染色,×100)

1.6 分组及干预方法

按照随机分组方法,将144只SPF级SD大鼠分成6组,即空白对照组、模型组、曲安奈德组、低剂量组(8.15 mg/mL 矾冰纳米乳)、中剂量组(16.3 mg/mL 矾冰纳米乳)、高剂量组(32.6 mg/mL 矾冰纳米乳),每组24只。空白对照组不进行造模处理,其余各组按照造模方法进行造模,经病理证实造模成功后24 h,模型组给予0.2 mL生理盐水,曲安奈德组予以曲安奈德均匀涂抹,直径约2 cm,厚度约2 mm,低、中、高剂量组分别涂抹相同面积和厚度的低、中、高剂量矾冰纳米乳,每天2次,每次0.2 mL,连续给药35 d。

1.7 标本采集

分别在第14、21、28、35天4个不同时间点用空气栓塞法每组随机处死6只大鼠,用手术刀在大鼠背部距离瘢痕边缘0.5 cm处切取圆形的瘢痕组织(空白对照组相同部位取同样大小的皮肤组织)。取

材后,大鼠退出实验。一部分标本在瘢痕最高点纵行切片,每张切片厚度约5 μm,石蜡包埋后,保存备用。另一部分标本快速放入冻存管中密封后,放置于-80℃冰箱中保存,待3个不同时间点的标本全部收集后统一进行Western blot检测分析。

1.8 指标检测

1.8.1 HE染色计算成纤维细胞数密度 石蜡切片常规脱蜡至水;用Weigert氏苏木素染色约20 min;用蒸馏水洗涤约10 min;用Van Gieson氏染色液染色约1 min;丢弃染液,用95%酒精急速分化约数秒钟;无水酒精分化与脱水,透明,封固;生物显微镜下摄取图像,图片采集分析。

1.8.2 Western blot检测 VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2的蛋白表达 将瘢痕组织,用干净的剪刀尽量剪碎,匀浆、离心后提取上清液,采用BCA蛋白浓度测定。按照说明书要求配置浓缩胶及分离胶,进行蛋白电泳后采用半干转印法将蛋白转至PVDF膜,经5%脱脂奶粉封闭、一抗(1:500)4℃孵育、二抗(1:1000)室温孵育、TBST漂洗后显影及曝光。用EPSON扫描仪扫描胶片,将图像输入计算机,并对目标条带的蛋白灰度值,利用Image J软件检测与分析。同时设置β-actin为内参照。

1.9 统计学方法

利用SPSS 22.0软件对实验数据进行统计处理与分析。对计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”描述,采用频数及百分比描述计数资料。符合正态分布和方差齐性,则采用完全随机设计多样本单因素方差分析,否则则采用多样本秩和检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对成纤维细胞数密度的影响

与同时点空白对照组比较,模型组成纤维细胞数密度均明显升高($P < 0.05$)。除14 d外,与同时点模型组比较,曲安奈德组及低、中、高剂量组成纤维细胞数密度均明显降低($P < 0.05$)。与同时点曲安奈德组比较,中剂量组成纤维细胞数密度均明显降低($P < 0.05$)。空白对照组中,与前一时间点成纤维细胞密度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。模型组中,与前一时间点比较,成纤维细胞密度均明显升高($P < 0.05$)。曲安奈德组与低、中、高剂量组中,与前一时间点比较,成纤维细胞密度均明显降低($P < 0.05$)。见表1、图2。

2.2 对VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2蛋白表达的影响

与同时点空白对照组比较,模型组VEGF、

表 1 各组不同时间点成纤维细胞数密度比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

时间	空白对照组	模型组	曲安奈德组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
14 d	1661.67±100.27	4697.00±55.03*	4499.33±125.53#	4640.67±179.72#	4495.33±220.46*#	4637.33±84.33#
21 d	1625.33±137.32	4877.00±182.96*▲	3349.00±111.53#▲	3417.00±135.01#▲	3096.33±265.70*#▲	3562.33±211.76#▲
28 d	1659.33±72.27	5040.67±187.67*▲	2266.00±217.00#▲	2373.67±148.04#▲	2073.00±313.77*#▲	2437.00±226.94#▲
35 d	1671.67±153.08	5597.00±361.35*▲	1923.33±157.56#▲	2000.33±138.42#▲	1732.00±112.26*#▲	2005.00±183.66#▲

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与曲安奈德组比较,◆ $P<0.05$;与同组前一时间点比较,▲ $P<0.05$

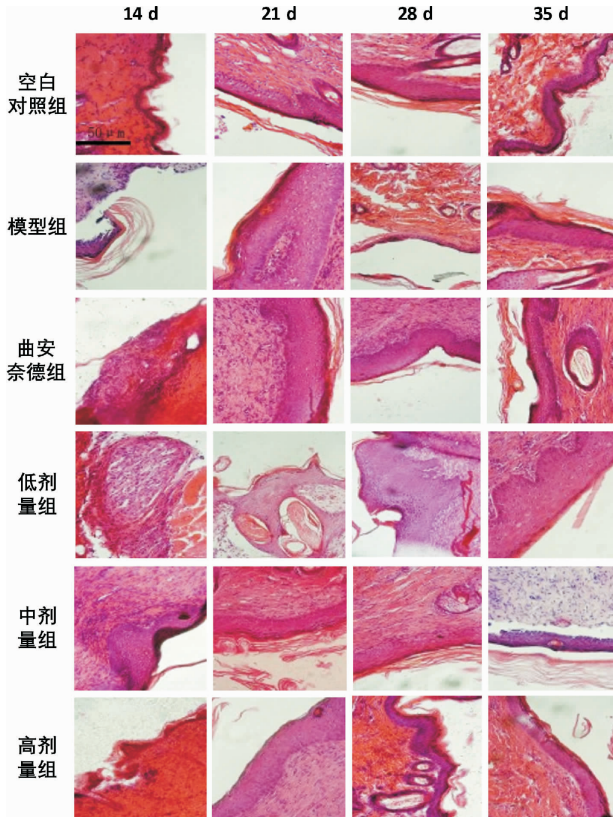
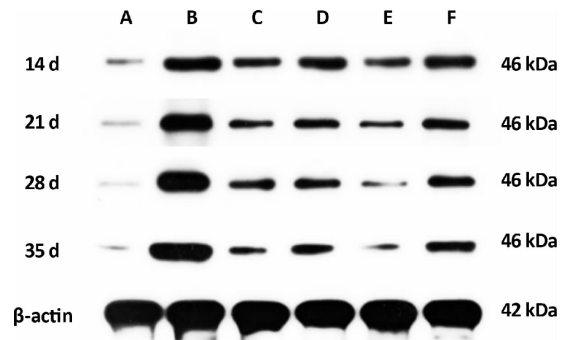


图 2 各组不同时间点成纤维细胞数密度(HE 染色,×200)

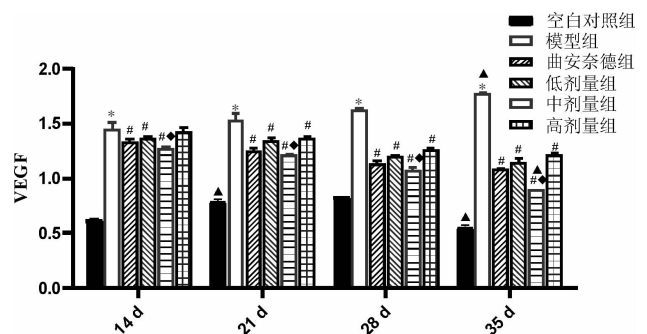
Ang-1、TGF-β1、MMP-2 的蛋白表达均明显升高 ($P<0.05$)。与同时间点模型组比较,曲安奈德组及低、中、高剂量组 VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$)。与同时间点曲安奈德组比较,中剂量组 VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$);低、高剂量组 VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2 蛋白表达均升高,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。空白对照组中,21 d 与 14 d 比较,VEGF、Ang-1、TGF-β1 蛋白表达均明显升高 ($P<0.05$);35 d 与 28 d 比较,VEGF、Ang-1、TGF-β1 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$)。模型组中,28 d 与 21 d 比较,TGF-β1 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$);35 d 与 28 d 比较,VEGF、Ang-1 蛋白表达均明显升高 ($P<0.05$)。曲安奈德组中,28 d 与 21 d 比较,TGF-β1 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$);35 d 与 28 d 比较,TGF-β1、MMP-2 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$)。低剂量组中,35 d 与 28 d 比较,TGF-β1、

MMP-2 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$)。中剂量组中,28 d 与 21 d 比较,TGF-β1 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$);35 d 与 28 d 比较,VEGF、Ang-1 蛋白表达均明显降低 ($P<0.05$)。见图 3-10。



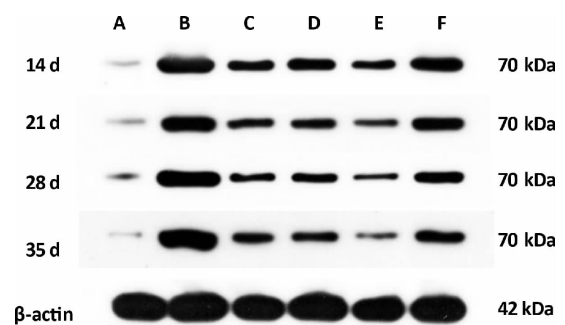
注:A.空白对照组;B.模型组;C.曲安奈德组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

图 3 不同时间点 VEGF 蛋白水平条带图



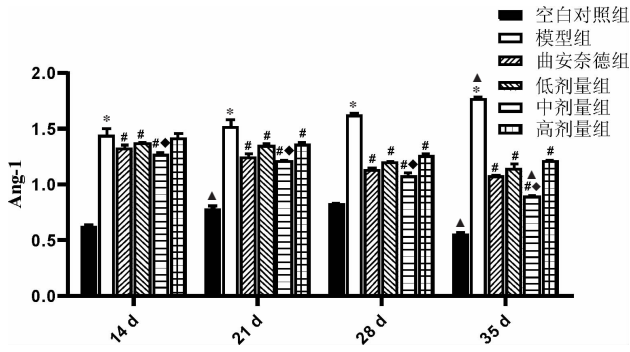
注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与曲安奈德组比较,◆ $P<0.05$;与同组前一时间点比较,▲ $P<0.05$

图 4 不同时间点 VEGF 蛋白表达量比



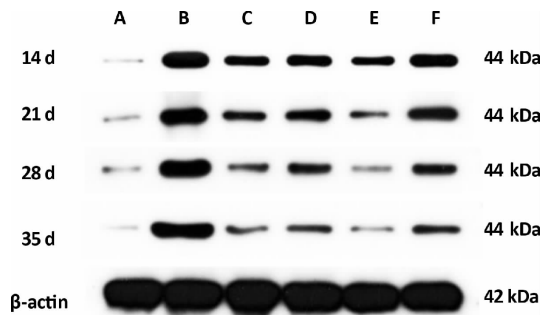
注:A.空白对照组;B.模型组;C.曲安奈德组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

图 5 不同时间点 Ang-1 蛋白水平条带图



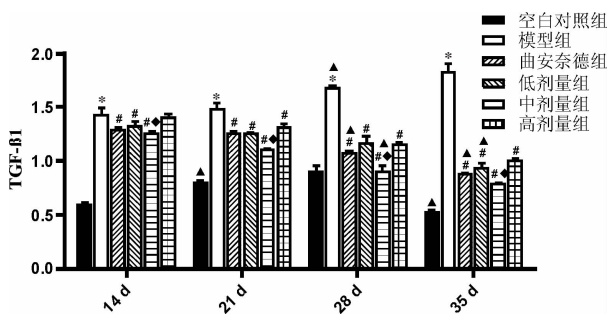
注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与曲安奈德组比较,♦ $P<0.05$;与同组前一时间点比较,▲ $P<0.05$

图6 不同时间点 Ang-1 蛋白表达量比较



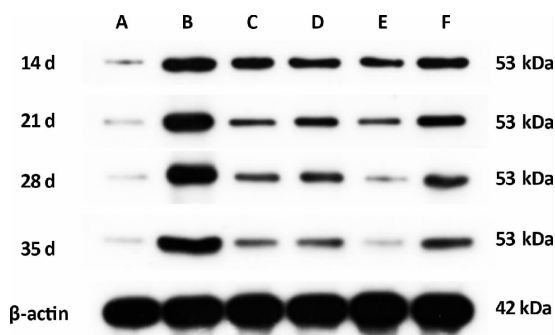
注:A.空白对照组;B.模型组;C.曲安奈德组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

图7 不同时间点 TGF-β1 蛋白水平条带图



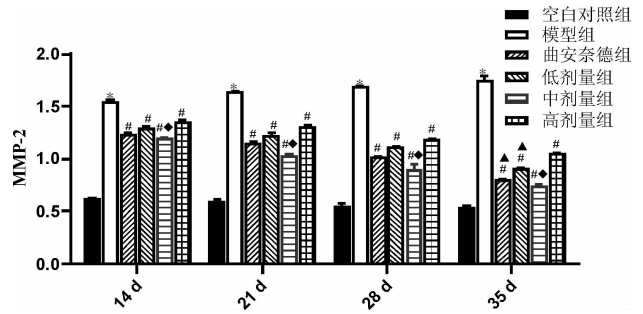
注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与曲安奈德组比较,♦ $P<0.05$;与同组前一时间点比较,▲ $P<0.05$

图8 不同时间点 TGF-β1 蛋白表达量比较



注:A.空白对照组;B.模型组;C.曲安奈德组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

图9 不同时间点 MMP-2 蛋白水平条带图



注:与空白对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与曲安奈德组比较,♦ $P<0.05$;与同组前一时间点比较,▲ $P<0.05$

图10 不同时间点 MMP-2 蛋白表达量比较

3 讨论

增生性瘢痕可由深度烧伤、严重外伤或感染后皮肤的异常修复引起^[11-12],主要是由于真皮内成纤维细胞异常增生及细胞外间质沉积过多。治疗增生性瘢痕有诸多方法与药物,但多数治疗手段均存在副作用,原因在于增生性瘢痕确切的发病机制仍不十分清楚,所以阐明增生性瘢痕的发病机制与寻求治疗增生性瘢痕的中药已成为迫切需要。研究发现增生性瘢痕与正常皮肤相比,VEGF与微血管密度明显升高^[13],说明增生性瘢痕与血管生成关系密切。VEGF参与包括血管内皮细胞增殖、存活与血管新生等血管生成的几乎所有步骤^[14-15]。VEGF在增生期瘢痕中呈高表达,抗VEGF治疗可显著减少血管生成,降低增生性瘢痕的形成的概率^[16-18]。继VEGF后,血管生成素是调节血管生长和保持血管稳定性的另一个重要因子。有研究^[19]发现VEGF、Ang-1、Ang-2、Tie-2的表达在早期瘢痕中显著升高,表明Ang/Tie-2系统促进创伤的正常愈合和瘢痕形成。TGF-β1具有多种生物学作用,它不仅有助于伤口的正常愈合,而且与多种纤维化疾病和增生性瘢痕有关。研究发现与正常皮肤组织相比,增生性瘢痕中TGF-β1 mRNA呈高表达,提示TGF-β1可促进增生性瘢痕的形成^[20-21]。在增生性瘢痕形成的过程中起关键作用的是细胞外基质。MMP-2的活性能够促进增生性瘢痕成纤维细胞的迁移能力^[22]。本实验发现模型组VEGF、Ang-1、TGF-β1、MMP-2蛋白表达均明显高于空白对照组($P<0.05$),与上述研究结果一致。

砒冰纳米乳是以本院院内制剂砒冰液为基础药物,纳米乳为载体,以水相载白砒、油相载冰片制备成的水包油型复合纳米乳。它对砒冰液分散不均匀,易结晶等不足进行了改进。前期发现砒冰纳米乳具有良好的促进烧伤创面愈合及防止瘢痕形成的作用^[9],但预防瘢痕的具体作用机制尚不明确。本实验进一步将砒冰纳米乳作用于大鼠增生性瘢痕模型,结果

显示曲安奈德与不同剂量矾冰纳米乳都能明显降低成纤维细胞数密度及 VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2 蛋白表达 ($P < 0.05$)。与曲安奈德组比较,中剂量组成纤维细胞数密度及 VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2 蛋白表达均明显降低 ($P < 0.05$),表明中剂量组可以明显抑制增生性瘢痕组织中的血管生成,达到防治增生性瘢痕的目的。

综上所述,矾冰纳米乳可以抑制大鼠增生性瘢痕形成,这种影响可能是矾冰纳米乳具有抑制增生性瘢痕血管生成相关因子 VEGF、Ang-1、TGF- β 1、MMP-2 表达的作用,但具体的作用机制有待于深入研究。

参考文献

- [1] DEL TORO D, DEDHIA R, TOLLEFSON T T. Advances in scar management: Prevention and management of hypertrophic scars and keloids[J]. Current Opinion in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2016, 24(4): 322-329.
- [2] ZHOU N, LI D P, LUO Y Z, et al. Effects of botulinum toxin type A on microvessels in hypertrophic scar models on rabbit ears[J]. BioMed Research International, 2020, 2020: 2170750.
- [3] HUANG Y, WANG Y T, WANG X M, et al. The effects of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling pathway on cell proliferation and cell migration are mediated by ubiquitin specific protease 4 (USP4) in hypertrophic scar tissue and primary fibroblast cultures[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26: e920736.
- [4] TANG M Y, BIAN W W, CHENG L Y, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits keloid fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen synthesis in vitro via the TGF β /Smad and ERK signaling pathways[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018: 1487-1499.
- [5] TANG M Y, WANG W B, CHENG L Y, et al. The inhibitory effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 on the proliferation, angiogenesis, and collagen synthesis of hypertrophic scar derived fibroblasts in vitro[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 21: 309-317.
- [6] STOICA A E, GRUMEZESCU A M, HERMENEAN A O, et al. Scar-free healing: Current concepts and future perspectives[J]. Nanomaterials, 2020, 10(11): 2179.
- [7] SONG Y J, YU Z, SONG B Q, et al. Uscic acid inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model by suppressing scar tissue angiogenesis[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2018, 108: 524-530.
- [8] WILGUS T A. Vascular endothelial growth factor and cutaneous scarring[J]. Advances in Wound Care, 2019, 8(12): 671-678.
- [9] 刘丽芳,张阳德,周青,等.矾冰纳米乳治疗浅 II 度烧伤 60 例临床观察[J].中医杂志,2010,51(10):895-897.
- [10] 刘丽芳,张琳玲,周亮,等.矾冰纳米乳对大鼠烫伤模型的疗效及创面 EGF 表达的影响[J].中成药,2011,33(4):574-577.
- [11] CARNEY B C, DOUGHERTY R D, MOFFATT L T, et al. Promoter methylation status in pro-opiomelanocortin does not contribute to dyspigmentation in hypertrophic scar[J]. Journal of Burn Care and Research, 2020, 41(2): 339-346.
- [12] JIANG D W, GUO B Y, LIN F, et al. miR-205 inhibits the development of hypertrophic scars by targeting THBS1[J]. Aging, 2020, 12(21): 22046-22058.
- [13] TRACE A P, ENOS C W, MANTEL A, et al. Keloids and hypertrophic scars: A spectrum of clinical challenges[J]. American Journal of Clinical Dermatology, 2016, 17 (3): 201-223.
- [14] LOPES-COELHO F, MARTINS F, PEREIRA S A, et al. Anti-angiogenic therapy: Current challenges and future perspectives[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(7): 3765.
- [15] CHINNICI C M, IANNOLO G, CIATTADINI E, et al. Extracellular vesicle-derived microRNAs of human wharton's jelly mesenchymal stromal cells may activate endogenous VEGF-A to promote angiogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4): 2045.
- [16] KWAK D H, BAE T H, KIM W S, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (bevacizumab) therapy reduces hypertrophic scar formation in a rabbit ear wounding model [J]. Archives of Plastic Surgery, 2016, 43 (6): 491-497.
- [17] WISE L M, STUART G S, REAL N C, et al. VEGF receptor-2 activation mediated by VEGF-E limits scar tissue formation following cutaneous injury[J]. Advances in Wound Care, 2018, 7(8): 283-297.
- [18] QI X L, LIU Y X, YANG M. Circ_0057452 functions as a CeRNA in hypertrophic scar fibroblast proliferation and VEGF expression by regulating TGF- β 2 expression and adsorbing miR-145-5p [J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(6): 6200-6210.
- [19] STATON C A, VALLURU M, HOH L, et al. Angiotensin-1, angiotensin-2 and Tie-2 receptor expression in human dermal wound repair and scarring[J]. British Journal of Dermatology, 2010, 163(5): 920-927.
- [20] QIAN W, LI N, CAO Q, et al. Thrombospondin-4 critically controls transforming growth factor β 1 induced hypertrophic scar formation[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(1): 731-739.
- [21] 杨逸璇,朱明芳,王峰,等.石榴皮多酚软膏通过介导 TGF- β /Smad 信号通路以抗痤疮瘢痕形成的机制研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(5):596-599.
- [22] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24): E9739.