

增生性瘢痕药物种类与药物透皮吸收治疗的新进展

陈芷菁, 谢姗, 肖丽玲

暨南大学附属第一医院整形外科, 广东 广州 510632

【摘要】 增生性瘢痕以真皮层的成纤维细胞异常增殖、胶原纤维过度堆积为主要特征。常见的治疗增生性瘢痕的药物包括类固醇激素、A 型肉毒杆菌毒素、抗肿瘤药物、钙通道阻滞剂、免疫抑制剂、脂肪及其衍生物及细胞因子调控相关药物;可供选择的药物种类虽多,但疗效却不理想,主要原因是传统的口服给药和局部涂抹给药难以以有效的药物浓度到达瘢痕组织,尽管局部注射给药可针对性作用于瘢痕组织,但无法维持稳定的药物浓度,且常常因疼痛难以长久坚持。因此,研究人员试图寻求更多的方式促进药物的透皮吸收从而解决药物的定向和缓释问题,如微针、驻极体、脂质体、射频或激光联合超声药物导入技术(IMPACT)等。现就近年来国内外常见的治疗增生性瘢痕的药物及其相关调控机制和促进药物透皮吸收的方法作综述。

【关键词】 增生性瘢痕;成纤维细胞;胶原纤维;转化生长因子- β ;药物;微针

【中图分类号】 R986 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)09-1194-04

New developments in the types of drugs and the treatment of transdermal absorption of drugs for hypertrophic scars. CHEN Zhi-jing, XIE Shan, XIAO Li-ling. Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Hypertrophic scars are mainly characterized by abnormal proliferation of fibroblasts in the dermis and excessive accumulation of collagen fibers. Common drugs for the treatment of hypertrophic scars include steroid hormones, botulinum toxin type A, anti-tumor drugs, calcium channel blockers, immunosuppressants, fats and their derivatives, and cytokine regulation-related drugs. Although there are many types of drugs to choose from, the curative effect is not ideal. The main reason is that traditional oral administration and topical smear administration are difficult to reach the scar tissue at an effective drug concentration. Although local injection administration can target scar tissue, it cannot maintain a stable drug concentration, and it is often difficult to persist for a long time because of pain. Therefore, researchers are trying to find more ways to promote the transdermal absorption of drugs to solve the problem of drug orientation and sustained release, such as microneedles, electrets, liposome, radiofrequency or laser combined with ultrasonic drug delivery technology (IMPACT). This article reviews the common drugs used in the treatment of hypertrophic scars at home and abroad in recent years and their related regulatory mechanisms, as well as the methods to promote drug transdermal absorption.

【Key words】 Hypertrophic scar; Fibroblast; Collagen fibers; Transforming growth factor-beta; Drugs; Microneedles

关于增生性瘢痕,白种人的患病率达 15%~63%,而非白种人的发病率超过 70%^[1]。成纤维细胞是增生性瘢痕形成过程中的关键细胞。物理性的刺激、炎性细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)使纤维母细胞分泌过多的以胶原为主的细胞外基质,学者证明 TGF- β 可促使成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,使大量的胶原沉积和收缩^[2]。有研究表明 TGF- β /smad 信号通路失调是导致瘢痕化的主要因素^[3]。增生性瘢痕可引起局部的红斑、隆起、瘙痒、疼痛及挛缩等症状,严重可限制关节的活动,这不仅影响美观,而且影响患者的生活质量及心理健康^[4]。现有的治疗方法包括手术切除、放射疗法、压力疗法、冷冻疗法、激光疗法及药物治疗等^[5]。其中,药物治疗是重点,现就近年来国内外常见的治疗增生性瘢痕的药物及其相关调控机制和促进药物透皮吸收的方法作综述。

1 治疗增生性瘢痕的药物及相关机制

1.1 类固醇激素类药物 类固醇激素现是公认的一线治疗药物,包括曲安奈德、得宝松等。它抑制

瘢痕来源的成纤维细胞增殖,且抑制成纤维细胞分泌 TGF- β 1,从而减少胶原纤维的合成和降低胶原酶抑制物,使瘢痕柔软和萎缩^[6-7]。多次的类固醇激素注射会带来许多不良反应,如色素沉着、组织萎缩、毛细血管扩张、组织坏死及皮下药物颗粒沉积^[8]。对于烧伤形成的增生性瘢痕,NEDELEC 等^[9]证实曲安奈德能使瘢痕厚度显著减少的同时且增加瘢痕组织的弹性。戚世玲等^[10]将 180 例瘢痕疙瘩患者分别予得宝松和曲安奈德注射治疗,发现总有效率分别为 83.33%和 81.11%,差异无统计学意义($P>0.05$)。但是曲安奈德导致皮肤萎缩的发生率更高,且曲安奈德混悬液可在局部堆积,吸收不完全,部分患者注射部位会出现消退困难的钙化点,影响最佳疗效,但这方面却少有报道。所以结合临床应用,笔者更加推荐使用得宝松。

1.2 A 型肉毒杆菌毒素 一方面 A 型肉毒杆菌毒素可抑制胶原纤维的形成和成纤维细胞的增殖,使处于有丝分裂期的 G₂-M 期成纤维细胞明显减少,并降低 TGF- β 1、增加基质金属蛋白酶-1 (MMP-1)及

基金项目:广东省科技计划项目(“海外名师”项目)(编号:粤科智字[2020]232号)

通讯作者:肖丽玲,主任医师,硕士,硕士研究生导师,E-mail:xlilin@live.cn

基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 的 RNA 和蛋白质的表达^[11-12]; 另一方面, 有学者证明, 瘢痕的形成与组织的机械张力有关^[13], 而肉毒杆菌毒素可松弛肌肉, 减轻组织张力, 且直接抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 而肌成纤维细胞是瘢痕挛缩的主要因素^[14], 从而改善瘢痕。面部的解剖结构较为特殊, 表情肌的活动增加了面部的张力, 而张力又跟瘢痕的产生有关, 基于此, A 型肉毒杆菌毒素在颜面部的应用较为广泛。注射 A 型肉毒杆菌毒素可出现暂时性头痛、瘙痒、上睑下垂、眉下垂、眉不对称等不良反应。刘玉丽^[15]证实了行内眦赘皮手术的患者术后予 A 型肉毒杆菌毒素注射治疗比定期换药等常规性外科切口护理更能预防瘢痕生长。有文献指出, A 型肉毒杆菌毒素与曲安奈德联合注射比单独使用曲安奈德或单独使用 A 型肉毒杆菌毒素的疗效更显著^[16]。

1.3 抗肿瘤药物 用于治疗增生性瘢痕的抗肿瘤药物主要有 5-氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素 C 等。5-FU 是一种嘧啶类似物, 可抑制脱氧胸苷酸合成酶, 从而影响 DNA 的合成。有研究表明 5-FU 抑制增生性瘢痕中成纤维细胞的增殖可能与降低 cyclinD1、CDK4 和 TGF- β 1 的表达有关, 前两者属于正性调节因子, 当其过度表达时, 将导致细胞过量增殖^[17]。注射 5-FU 常见的不良反应包括疼痛、烧灼感、溃疡、色素沉着和皮肤萎缩等。有研究曾采用前瞻性病例分析方法证明每个月一次、每次 50 mg 的注射方案可显著降低增生性瘢痕的厚度及体积^[18]。且有学者发现 5-FU 与曲安奈德联合治疗效果远远优于单独使用曲安奈德治疗瘢痕的效果, 复发率更低^[19]。可见, 5-FU 是值得考虑治疗瘢痕的药物。而丝裂霉素 C 的推广应用还存在争议。SEO 等^[20]发现应用丝裂霉素 C (1 mg/mL) 治疗瘢痕可出现溃疡加重且恶化的现象, 瘢痕局部出现严重的水疱、坏死及红斑。故还需要进一步考究丝裂霉素 C 应用于增生性瘢痕的疗效及安全性。

1.4 钙通道阻滞剂 研究表明维拉帕米可抑制成纤维细胞的增殖, 提升基质金属蛋白酶的活性, 加速细胞外基质的降解, 从而达到抑制增生性瘢痕的目的^[21]。在兔耳瘢痕模型上, CHOI 等^[22]证实相比于单纯硅凝胶, 加入维拉帕米后的硅凝胶可显著降低 SEI (瘢痕指数), 但浓度至少应超过 1 mg/g。有学者经分析得出维拉帕米与类固醇激素在瘢痕疙瘩及增生性瘢痕疗效中无统计学差异的结论, 但维拉帕米较类固醇激素的不良反应发生率更低^[23-24]。而 ABEDINI 等^[25]在一项比较类固醇激素与维拉帕米对于瘢痕组织的疗效的随机对照临床实验中, 结果却不支持维拉帕米有治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的能力。可见, 维拉帕米能否作为类固醇激素的代替治疗仍待商榷。

1.5 免疫抑制剂: 5%咪喹莫特 Th1 与 Th2 细胞在相关趋化因子的作用下聚集, 产生相关细胞因子, 调控增生性瘢痕的形成。CXCL10 以及 CXCL12 为 Th1 细胞表面的趋化因子, 而 CCL2、CCL3、CCL5、CCL7、CCL13

是 Th2 细胞的相关趋化因子。咪喹莫特是一种新型的小分子免疫调节剂。DE MESQUITA 等^[26]短期局部应用 5%咪喹莫特治疗大鼠部分厚度烧伤伤口, 发现其能显著减少胶原沉积和纤维化的形成。CHEN 等^[27]证实在兔耳创伤后立即涂抹 5%咪喹莫特乳膏可显著改善瘢痕增生情况, 且发现使用咪喹莫特乳膏组的 Th2 细胞相关趋化因子在各个时间点都低于空白对照组, 而 Th2 细胞是促进增生性瘢痕形成的因素。少部分人使用 5%咪喹莫特乳膏可出现局部红肿、刺痛等不良反应。

1.6 脂肪及其衍生物 自体脂肪获取容易, 生物相容性好。大多数学者从脂肪细胞的旁分泌效应出发研究其作用机制, 但潜在机制尚未阐明清楚。HOERST 等^[4]发现脂肪细胞可显著降低肌成纤维细胞标记物 (α -SMA) 和细胞外基质成分的表达, 与脂肪细胞共培养可致肌成纤维细胞重新编程表达。脂肪来源的干细胞能减弱增生性瘢痕来源的成纤维细胞的增殖能力, 降低 TGF- β 1 和 I、III 型胶原蛋白的表达, 产生抑制作用, p38/MAPK 信号通路的调节可能是其减少胶原蛋白的沉积和瘢痕形成的关键因素^[28]。脂肪移植后期可出现不同程度的脂肪吸收、液化、囊肿及结节。XU 等^[29]在烧伤后形成的增生性瘢痕上注射乳糜脂肪可降低成纤维细胞的密度和数量, 且瘢痕组织的厚度、颜色和弹性趋于正常, 并促进 III 型胶原的排列、数量和形状正常化。

1.7 细胞因子及相关药物 许多细胞因子参与并影响着瘢痕的形成, 如干扰素 (IFN)、TGF- β 1、VEGF 等。干扰素具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等生物活性。I 型干扰素 IFN- α 中的 IFN α -2 亚型、IFN α -2 亚型中的 IFN α -2b 亚亚型具有明确的抗纤维化作用, 作用机制包括: ①抑制成纤维细胞增殖, 促进凋亡; ②抑制细胞外基质合成、促降解; ③调节瘢痕形成相关的细胞因子及相关基因的表达, 可抑制 α -SMA 的合成。YANG 等^[30]证实与小剂量的维拉帕米及类固醇激素相比, 干扰素增强了核心蛋白聚糖和基质金属蛋白酶-13 的表达。其中不良反应包括注射部位的疼痛、流感样综合征, 部分患者可出现白细胞、血小板和网织红细胞减少, 甚至脏器的损害。有学者在烧伤形成的增生性瘢痕上注射 IFN α -2b, 治疗方案为每天 1×10^6 单位, 连续一周, 之后维持一周三次, 每次 2×10^6 单位, 连续 24 周, 结果与自身的正常真皮相比, 成纤维细胞和肌成纤维细胞总数普遍减少, 凋亡细胞百分比显著增加^[31]。未来我们还需要更好地规范干扰素用药以便提高疗效且减少并发症的发生。

TGF- β 1/smad 通路被认为在增生性瘢痕形成过程中发挥重要作用, MAPK、PI3K/AKT 也是两个主要的代表性信号通路。有学者证明使用 TGF- β 的抑制剂 WG449E 能够显著减轻机械压力诱导的小鼠增生性瘢痕的形成, 可通过抑制 smad2/3 的磷酸化, 显著下调增生性瘢痕成纤维细胞胶原纤维的 mRNA 和蛋白水平^[32]。CHUN 等^[33]表明 TGF- β 1 和 VEGF 在瘢痕形成早期表达升高, 而在增生性瘢痕中表达达到高峰。抗 VEGF

单克隆抗体不仅能抑制 VEGF 的形成,还能抑制成纤维细胞分泌过多的细胞外基质。重组人血管内皮抑素被应用于抑制肿瘤患者血管生成,WANG 等^[34]证实使用人血管内皮抑素可使兔耳瘢痕组织的厚度降低,微血管及成纤维细胞数量减少,且 VEGF 和金属蛋白酶抑制剂-1 的 mRNA 和蛋白表达更低。可见 VEGF 靶向血管干预是一个治疗增生性瘢痕的新方向。而血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等细胞因子也是不可忽视的影响因素。未来,靶向相关细胞因子的治疗将是可期待的方向。

2 促进药物透皮吸收方式

2.1 微针透皮给药模式 为提高临床疗效,我们除了可以探究新药物,也可改进已证实对增生性瘢痕有效的药物的给药方式,促进药物的透皮吸收。如类固醇激素,长期注射给药有两个缺陷,其一是注射需要专业的医务人员操作,较依赖医务人员的注射水平,且注射方式无法保持瘢痕中稳定的药物浓度,导致药物的疗效大打折扣;其二是注射方式因达到的层面较深,患者常因疼痛很难长期坚持。近年来,透皮给药系统逐渐问世,而微针是其第三代产物之一。微针可刺穿皮肤的角质层屏障,快速建立大量的微细皮肤通道使药物精准渗透吸收,既避免了肝脏的首过效应,而它的长度又不足以触及皮下痛觉神经,具有无损伤、无痛感等优势^[35]。LIN 等^[8]用羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)与透明质酸钠(HA)负载曲安奈德制成微针作用兔耳瘢痕,结果发现与用同等量剂的注射液和乳膏相比,微针实验组的瘢痕指数下降最明显,且 I 型胶原蛋白和 TGF- β_1 的 mRNA 和蛋白表达均降低最明显。还有学者将透明质酸作为基质负载博来霉素制成微针,不仅证明了其有足够机械强度刺穿猪皮肤,且发现可抑制人增生性瘢痕成纤维细胞的增殖和 TGF- β_1 的分泌^[36]。YANG 等^[37]制作了一种针尾用 HA/HP- β -CD 负载曲安奈德,针头用右旋糖酐和壳聚糖负载 5-FU 的微针,此微针的针尾层可快速释放曲安奈德,针尖层可缓慢释放 5-Fu,这种特殊的两相释放行为可显著减少兔耳瘢痕中异常的成纤维细胞增殖和胶原纤维沉积。微针透皮给药方式可以最大程度地减少全身严重不良反应并且更好地发挥药物疗效。微针的性质取决于材料的选择。天然水凝胶基质具有极好的生物相容性和生物降解性,但以持续的方式传递药物仍然具有挑战,而合成水凝胶可通过修饰以达到预期的药物释放行为,但它们通常不如天然水凝胶的生物相容性。甲基丙烯酸酐化后的明胶既有与组织高度的亲和性、黏合性及可交联性,又因与天然细胞外基质相似,且其物理化学性质可有一定的调节性,是理想的细胞支架^[38]。未来我们可深入探究甲基丙烯酸酐化明胶制成的微针负载药物作用于瘢痕的疗效,这也许是一个新的突破点。

2.2 其他 驻极体是一种可以长期储存电荷的电介质材料,与药物联合作用于体表,其产生的外静电场可促使药物以较恒定的速度透过皮肤,达到定向

和缓释的目的,改进了传统的直流电场疗法的缺陷,无需额外的仪器和专业人员进行操作,使用简便。郭鑫等^[39]证明驻极体也能够抑制大鼠创伤创面愈合的瘢痕形成,且作用效果为驻极体联合 5-Fu 透皮给药贴剂 >5-Fu 贴剂 > 驻极体贴剂,在同一个治疗效果的基础上,驻极体的联合能够减少 5-FU 的用量,降低药物对人体的毒性。脂质体的应用较早,它的结构类似生物膜,经常作为经皮给药载体,可促进瘢痕异质化表皮的药物渗透能力,增强药物真皮滞留性能。与常规给药方法相比,透皮给药具有局部给药的优点,需要克服的是皮肤角质层屏障。通过 CO₂ 点阵激光或离子束在皮肤上打出微孔后,再辅以超声药物导入技术 (IMPACT) 促使药物透过皮肤,大大提高药物的作用效率。微等离子体射频技术中的离子单极产生的热效应既可刺激成纤维细胞合成新胶原又可使胶原重排,双重作用下使瘢痕组织趋向正常皮肤。研究对 CO₂ 点阵激光处理后的增生性瘢痕患者后续有无使用超声导入类固醇激素药物的疗效进行比较,明显地,激光联合超声导入技术治疗增生性瘢痕的有效率更高^[40]。超声电泳经皮给药不造成皮肤损伤,可以增加皮肤的渗透性,促进药物的透皮吸收^[41]。而人体的每个部位皮肤特点不同,我们还需要在保证安全的前提下根据皮肤的特点和药物的性质完善超声导入的各项参数。除了物理促渗透方式,化学类促渗剂也可提高药物在瘢痕组织的透皮效果,如 1% 氮酮、10% 油酸乙酯等。而细胞穿膜肽属于新型生物促渗剂,是药物转运的佐剂,能够经皮转运大分子物质的同时又不会改变传质物质的生物活性,具有常规促渗剂不可比拟的优势^[42]。

3 展望

增生性瘢痕的发生机制尚未清楚,且目前缺乏统一规范和治疗效果理想稳定的治疗方式,但目前唯一可以确定的是,联合治疗往往比单一治疗效果佳。文中提及的 A 型肉毒杆菌毒素、抗肿瘤药物、钙通道阻滞剂、免疫抑制剂、脂肪衍生物及细胞因子相关药物等都对增生性瘢痕有一定作用,学者们还发现了微针、驻极体、脂质体、激光或射频联合超声导入等方式可提高药物透皮吸收率,增大药物的治疗效果。我们应根据患者的差异性个体性制定具体的治疗方案。未来,治疗和预防增生性瘢痕的热点方向将是与分子靶点相关的药物和与组织工程相关的透皮给药方式。

参考文献

- [1] CHEN J, ZHOU R, LIANG Y, et al. Blockade of lncRNA-ASLNC5088-enriched exosome generation in M2 macrophages by GW4869 dampens the effect of M2 macrophages on orchestrating fibroblast activation [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12200-12212.
- [2] LIU J, ZHAO B, ZHU H, et al. Wnt4 negatively regulates the TGF-beta 1-induced human dermal fibroblast-to-myofibroblast transition via targeting Smad3 and ERK [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 379(3): 537-548.
- [3] ZHANG T, WANG XF, WANG ZC, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110287.

- [4] HOERST K, VAN DEN BROEK L, SACHSE C, et al. Regenerative potential of adipocytes in hypertrophic scars is mediated by myofibroblast reprogramming [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(6): 761-775.
- [5] ÇALISKAN E, GAMSIZKAN M, AÇIKGÖZ G, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1603-1608.
- [6] QIN Z, CHEN F, CHEN D, et al. Transdermal permeability of triamcinolone acetonide lipid nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2485-2495.
- [7] SONG H, TAN J, FU Q, et al. Comparative efficacy of intralesional triamcinolone acetonide injection during early and static stage of pathological scarring [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(3): 874-878.
- [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] NEDELEC B, LASALLE L, DE OLIVEIRA A, et al. Within-patient, single-blinded, randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy of triamcinolone acetonide injections for the treatment of hypertrophic scar in adult burn survivors [J]. *J Burn Care Res*, 2020, 41(4): 761-769.
- [10] 戚世玲, 何仁亮, 朱定衡, 等. 曲安奈德、得宝松治疗瘢痕疙瘩疗效比较[J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40(3): 326-329.
- [11] HAO R, LI Z, CHEN X, et al. Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin type A on hypertrophic scarring [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(3): 340-346.
- [12] LIU DQ, LI XJ, WENG XJ. Effect of BTXA on inhibiting hypertrophic scar formation in a rabbit ear model [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2017, 41(3): 721-728.
- [13] YE X, PANG Z, ZHU N. Dihydropyridin attenuates hypertrophic scar formation by targeting activin receptor-like kinase 5 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 58-67.
- [14] JEONG HS, LEE BH, SUNG HM, et al. Effect of botulinum toxin type A on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(2): 171e-178e.
- [15] 刘玉丽. A型肉毒素抑制内毗赘皮术后瘢痕的观察[J]. *中国医疗美容*, 2016, 6(8): 1-2.
- [16] CHEN HC, YEN CI, YANG SY, et al. Comparison of steroid and botulinum toxin type A monotherapy with combination therapy for treating human hypertrophic scars in an animal model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 140(1): 43e-49e.
- [17] 陈天新, 李明, 武凤莲, 等. 5-FU抑制增生性瘢痕成纤维细胞增殖与cyclinD1、CDK4和TGF- β 表达的关系[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2008, 19(6): 431-434.
- [18] HAURANI MJ, FOREMAN K, YANG JJ, et al. 5-fluorouracil treatment of problematic scars [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(1): 139-148.
- [19] 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.
- [20] SEO SH, SUNG HW. Treatment of keloids and hypertrophic scars using topical and intralesional mitomycin C [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(5): 634-638.
- [21] 曾铭强, 陈俊杰, 黄亮, 等. 钙通道阻滞剂对尿道瘢痕成纤维细胞的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(12): 1317-1322.
- [22] CHOI J, HAN YN, RHA EY, et al. Verapamil-containing silicone gel reduces scar hypertrophy [J]. *Int Wound J*, 2021, 18(5): 647-656.
- [23] LI Z, JIN Z. Comparative effect and safety of verapamil in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 1635-1641.
- [24] WANG R, MAO Y, ZHANG Z, et al. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids [J]. *Int Wound J*, 2016, 13(4): 461-468.
- [25] ABEDINI R, SASANI P, MAHMOUDI HR, et al. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: A randomized controlled trial [J]. *Burns*, 2018, 44(6): 1482-1488.
- [26] DE MESQUITA CJ, LEITE JA, FECHINE FV, et al. Effect of imiquimod on partial-thickness burns [J]. *Burns*, 2010, 36(1): 97-108.
- [27] CHEN B, LI H, XIA W. Imiquimod regulating Th1 and Th2 cell-related chemokines to inhibit scar hyperplasia [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(6): 1281-1288.
- [28] CHAI CY, SONG J, TAN Z, et al. Adipose tissue-derived stem cells inhibit hypertrophic scar (HS) fibrosis via p38/MAPK pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4057-4064.
- [29] XU X, LAI L, ZHANG X, et al. Autologous chyle fat grafting for the treatment of hypertrophic scars and scar-related conditions [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 64.
- [30] YANG SY, YANG JY, HSIAO YC, et al. A comparison of gene expression of decorin and MMP13 in hypertrophic scars treated with calcium channel blocker, steroid, and interferon: a human-scar-carrying animal model study [J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43 Suppl 1: S37-S46.
- [31] NEDELEC B, SHANKOWSKY H, SCOTT PG, et al. Myofibroblasts and apoptosis in human hypertrophic scars: the effect of interferon-alpha2b [J]. *Surgery*, 2001, 130(5): 798-808.
- [32] SHAO T, TANG W, LI Y, et al. Research on function and mechanisms of a novel small molecule WG449E for hypertrophic scar [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(3): 608-618.
- [33] CHUN Q, ZHIYONG W, FEI S, et al. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression [J]. *Int Wound J*, 2016, 13(2): 257-262.
- [34] 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.
- [35] MCCRUDDEN MT, MCALISTER E, COURTENAY AJ, et al. Microneedle applications in improving skin appearance [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24(8): 561-566.
- [36] XIE Y, WANG H, MAO J, 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.
- [37] YANG B, DONG Y, SHEN Y, et al. Bilayer dissolving microneedle array containing 5-fluorouracil and triamcinolone with biphasic release profile for hypertrophic scar therapy [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2400-2411.
- [38] REHMAN SRU, AUGUSTINE R, ZAHID AA, et al. Reduced graphene oxide incorporated GelMA hydrogel promotes angiogenesis for wound healing applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9603-9617.
- [39] 郭鑫, 涂晔, 苑旺, 等. 驻极体联合5-氟尿嘧啶对瘢痕形成中TGF- β /MMPs通道的影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(9): 1193-1197.
- [40] TAE-HO W, 陈宗安, 陈亚红, 等. 超声药物导入技术辅助CO₂点阵激光治疗增生性瘢痕[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2017, 28(11): 658-661.
- [41] PARK D, PARK H, SEO J, et al. Sonophoresis in transdermal drug deliveries [J]. *Ultrasonics*, 2014, 54(1): 56-65.
- [42] FU H, SHI K, HU G, et al. Tumor-targeted paclitaxel delivery and enhanced penetration using TAT-decorated liposomes comprising redox-responsive poly (ethylene glycol) [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(3): 1160-1173.

(收稿日期:2021-09-06)