

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.24.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 24-0036-07

综述

成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病机制中的研究进展*

何治宏¹, 张丰川², 杨顶权³, 黄储涵¹, 钟施怡¹, 王之涵¹, 刘青武³

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078;
3. 中日友好医院 皮肤病与性病科, 北京 100029)

摘要: 成纤维细胞作为主要的结缔组织细胞, 通过过度生产细胞外基质(ECM)、抑制ECM降解、向肌成纤维细胞的转化, 以及与炎症因子和免疫细胞之间的复杂相互作用等, 在瘢痕疙瘩的形成、发展中发挥重要作用。该文通过总结成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病机制关键过程中的角色, 为瘢痕疙瘩的治疗提供新的思路和策略。

关键词: 瘢痕疙瘩; 成纤维细胞; 发病机制; 转化生长因子- β ; 细胞外基质

中图分类号: R622.9

文献标识码: A

Research progress on the role of fibroblasts in the pathogenesis of keloids*

He Zhi-hong¹, Zhang Feng-chuan², Yang Ding-quan³, Huang Chu-han¹,
Zhong Shi-yi¹, Wang Zhi-han¹, Liu Qing-wu³

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Department of Dermatology and Venereology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Fibroblasts, as the primary connective tissue cells, play a crucial role in the formation and development of keloids through the excessive production of the extracellular matrix (ECM), inhibition of ECM degradation, transformation into myofibroblasts, and complex interactions with inflammatory factors and immune cells. This review summarizes the role of fibroblasts in key processes of the pathogenesis of keloids, providing novel insights and strategies for the treatment of keloids.

Keywords: keloids; fibroblasts; pathogenesis; transforming growth factor- β ; extracellular matrix

瘢痕疙瘩是一种常见的皮肤纤维增生性疾病, 其特征是伤口愈合过程中异常的、超出原始伤口边界的纤维组织增生。瘢痕疙瘩通常在易感人群皮肤外伤后3~6个月出现^[1], 多发于前胸、肩背、耳及外阴部。与正常的瘢痕形成不同的是, 瘢痕疙瘩不仅在美观上给患者带来困扰, 还可能引发疼痛和瘙痒, 严重影响患者的生活质量。瘢痕疙瘩的治疗包

括外科手术、注射、放射疗法、激光治疗及压力治疗等, 尽管治疗方法多样, 但存在药物副作用、复发率高等问题, 且目前还没有一种治疗方法能够完全满足临床需求^[2]。瘢痕疙瘩的发病机制复杂, 涉及多种细胞类型和分子信号, 其中成纤维细胞的角色尤为关键。因此, 深入研究成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病中的具体作用, 对于揭示瘢痕疙瘩的发病机制和

收稿日期: 2024-02-26

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(No.: 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(No.: ZRJY2023-QM12)

[通信作者] 刘青武, E-mail: 454293138@qq.com; Tel: 18811016462

发展新的治疗策略具有重要意义。本文就成纤维细胞参与瘢痕疙瘩发病机制作一综述。

1 成纤维细胞概述

成纤维细胞是结缔组织中最常见的细胞类型, 主要负责合成和维持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构和功能^[3]。成纤维细胞通过分泌胶原蛋白、弹性蛋白、基质蛋白和多种生长因子, 不仅可以支撑组织结构, 还参与伤口愈合、组织修复和纤维化过程, 在皮肤健康和伤口愈合过程中扮演着核心角色^[4]。在正常的伤口愈合过程中, 成纤维细胞能够迅速响应受伤信号, 通过迁移到伤口区域并增殖, 积极参与闭合伤口和重建受损组织。在瘢痕疙瘩的形成和发展中, 成纤维细胞的功能失调是核心问题之一。在瘢痕疙瘩等病理状态下, 成纤维细胞生理功能被异常放大和扭曲, 导致过度的 ECM 积累和组织纤维化, 不仅影响皮肤的外观, 还可导致正常组织结构受损, 引起功能障碍。

2 成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病中的角色

2.1 促进细胞因子的合成和分泌

成纤维细胞分泌的多种细胞因子在瘢痕疙瘩形成过程中可增加细胞增殖和迁移能力、促进血管生成和提高血管通透性。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 促进瘢痕疙瘩成纤维细胞生成和增殖, 胶原蛋白生成; 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) 在伤口愈合过程中有助于提高成纤维细胞的趋化性、增殖能力; 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 同样参与瘢痕疙瘩血管生成^[5]。成纤维细胞通过响应组织损伤和炎症环境中的各种刺激, 激活相应的信号传导途径, 如 TGF- β /Smad、MAPK、PI3K/Akt 等, 从而促进关键细胞因子的合成和分泌, 如 TGF- β 、PDGF、FGF、VEGF 等。目前已有多项研究表明, 靶向 PDGF、VEGF、FGF、TGF- β 拮抗剂可以抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖、迁移和胶原蛋白生成^[6-7]。

2.2 过度增殖

成纤维细胞的激活与增殖是形成瘢痕疙瘩的关键环节。在正常伤口愈合的过程中, 激活的成纤

维细胞迅速增殖并迁移到受损区域, 参与伤口修复。然而, 在瘢痕疙瘩中, 这一过程失去了正常的调控机制, 导致成纤维细胞的持续增殖和活化。过度活跃的成纤维细胞产生大量细胞外基质成分, 尤其是 I 型和 III 型胶原蛋白, 导致瘢痕组织过度生长, 形成瘢痕疙瘩^[8]。除了成纤维细胞的异常激活与增殖, 其存活状态的失调也在瘢痕疙瘩的形成中发挥关键作用。B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 蛋白作为一种重要的抗凋亡分子, 通过阻止凋亡程序的激活, 有助于维持成纤维细胞的活性状态, 导致 ECM 的过度合成及积累, 进而促进瘢痕疙瘩的发生、发展。TANG 等^[9]研究发现, miR-4328 可以通过靶向 BCL2, 抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖及胶原合成, 并诱导细胞凋亡, 为瘢痕疙瘩的预防和治疗提供了新的靶点。

2.3 促进 ECM 合成

ECM 是由多种蛋白质、糖组成的复杂网络, 包括结构蛋白(胶原蛋白, 弹性蛋白)、糖蛋白(纤维连接蛋白, 副纤维连接蛋白等)、糖胺聚蛋白(透明质酸, 蛋白聚糖等)、细胞基质蛋白(血小板反应蛋白 1、2 等)^[10]。在正常的皮肤组织中, ECM 不仅提供了结构支撑, 保持皮肤的弹性和强度, 而且参与伤口愈合、细胞增殖、分化以及细胞信号的传递^[11]。成纤维细胞作为主要的 ECM 生产和调节细胞, 对维持皮肤结构完整性和功能发挥着关键作用。在瘢痕疙瘩中, TGF- β 是促进成纤维细胞过度活化和 ECM 产生关键因子之一, 能够直接刺激成纤维细胞分泌 ECM 成分, 导致 ECM 在受损区域的积累^[12]。不仅改变了皮肤的物理和生化环境, 还增加了组织的刚性, 从而影响细胞间的力学信号传导。除了 TGF- β 外, PDGF、FGF 和结缔组织生长因子等也参与调控成纤维细胞的活性和 ECM 的合成^[13-14]。

2.4 抑制 ECM 成分降解

ECM 的过度产生和沉积不仅是由于成纤维细胞直接分泌 ECM 成分, 还与 ECM 成分降解机制的失衡有关。在瘢痕疙瘩中, 成纤维细胞对 ECM 降解酶的产生受抑, 如基质金属蛋白酶的活性降低, 导致 ECM 成分的积累^[12]。SCHLEIMER 等^[15]发现, 慢性鼻窦炎患者中, 在间充质细胞和成纤维细胞驱动的基质金属蛋白酶的异常表达可导致 ECM 成分增加。

2.5 成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化

肌成纤维细胞是一种特殊的收缩性成纤维细胞,在伤口愈合和组织重塑中发挥着重要作用。肌成纤维细胞在大多数正常的未受伤组织中不存在,但在伤口愈合修复过程中被激活,且被认为主要由成纤维细胞激活产生^[16]。其特征性表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)有助于收缩活性,持续活化的肌成纤维细胞可导致皮肤纤维化。所以,靶向 α -SMA表达成纤维细胞的干预措施被认为是抑制异常瘢痕形成的候选疗法^[17]。

由于炎症反应、机械应力或其他刺激诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,提高收缩能力,促进瘢痕组织形成。成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化(fibroblast-myofibroblast transformation, FMT)由多种因素驱动,如TGF- β /Smad信号传导通路的激活^[18],当组织受到损伤时,TGF- β 及其相关结合蛋白的复合物被激活,触发Smad信号传导途径,促进FMT,并表达 α -SMA,这一过程导致ECM的微观结构发生重组^[19]。此外,非Smad信号通路,如MAPK(ERK、p18和JNK)^[20]、PI3K/Akt^[21]和RhoA/Rho^[22]激酶等信号通路,也参与了TGF- β 诱导的成纤维细胞的激活和FMT。同时,活性氧自由基是TGF- β_1 的正调节因子,参与多脏器纤维化的发展,氧化应激导致活性氧自由基水平升高,激活前述信号通路途径,促进 α -SMA的表达,赋予细胞收缩能力,促使FMT^[23]。

另外,ECM在FMT过程中也起着重要作用,ECM不仅提供了成纤维细胞附着和迁移的结构基础,而且通过与成纤维细胞表面的整合素相互作用,传递外界机械信号到细胞内,影响成纤维细胞的行为。在瘢痕疙瘩中,ECM的异常沉积增加了组织的刚度,进一步促进了肌成纤维细胞的形成和活化。ZHAO等^[24]研究发现,ECM硬化诱导自噬将Kindin-2转移到L929的细胞质中,并与MOB激酶激活蛋白1相互作用发生降解,从而促进Yes相关蛋白进入细胞核并影响FMT的进展,并认为Kindin-2是影响ECM硬度的关键基因,其通过诱导自噬调节FMT。FMT不仅增强了瘢痕组织的收缩能力,而且通过持续生产和重组ECM,加剧瘢痕疙瘩的发展。

2.6 产生大量炎症因子

成纤维细胞不仅是炎症反应的靶细胞,也是

炎症因子的重要来源,这一相互作用不仅推动了瘢痕组织发展,而且在病理状态下导致了组织过度修复和纤维化。ECM生产细胞作为主要的成纤维细胞,对多种炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(Interleukin, IL)和TGF- β 等具有高敏感性^[5,25-26]。这些炎症因子在瘢痕疙瘩形成的早期阶段被激活,并通过局部环境的细胞因子网络,调节成纤维细胞的功能及活性,促进其增殖、迁移以及ECM的过量积累。

TNF- α 对成纤维细胞的主要作用是促进成纤维细胞的增殖和迁移,刺激ECM蛋白(如胶原和纤维连接蛋白)的合成。TNF- α 通过激活NF- κ B等信号传导途径,能够增强成纤维细胞的炎症反应,同时也能促进FMT,加剧组织纤维化^[27]。有学者研究发现,低浓度的TNF- α 对成纤维细胞具有促进增殖作用,而高浓度TNF- α 则可通过活化Caspase通路,导致增殖作用消失^[28]。IL-1 β 的作用机制与TNF- α 类似,能够刺激成纤维细胞的增殖和ECM的合成,同时促进炎症细胞的吸引和活化。其他炎症因子如IL-4、IL-6、IL-8和IL-13等,也可通过相关炎症信号通路与成纤维细胞的相互作用参与瘢痕疙瘩发病^[29]。

2.7 成纤维细胞与免疫细胞的相互作用

在瘢痕疙瘩的形成过程中,成纤维细胞与免疫细胞(包括T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞)之间的交互作用起着至关重要的作用。这种交互不仅涉及复杂的细胞因子网络,还包括细胞表面分子的直接相互作用,从而共同推动炎症反应、免疫调节以及组织重塑,进而影响瘢痕疙瘩的发生和发展。

2.7.1 促进T细胞活化和增殖 由于T淋巴细胞亚群的多样性,目前认为以T细胞辅助细胞(T helper cell, Th)和调节性T细胞(Regulatory T cell, Treg)与成纤维细胞关系最密切^[30]。成纤维细胞通过分泌一系列的细胞因子(如IL-6、TGF- β),不仅促进T细胞的活化和增殖,还能影响T细胞向Treg的分化,从而维持免疫耐受和抑制过度免疫反应。在瘢痕疙瘩的背景下,这种免疫抑制环境可能有利于纤维化过程的持续。研究表明,Th1细胞通过释放 γ -干扰素起到抑制作用,减缓成纤维细胞的增殖速度并降低I型和III型胶原蛋白基因的活性,进而缓

解组织的纤维化现象^[31]。相对来说, Th2 细胞产生的 IL-4 和 IL-13 则有助于胶原蛋白的生成和代谢过程, 促进网状纤维蛋白积累, 对组织纤维化的发展起推动作用。DIAZ 等^[32]首次报道了 1 例特应性皮炎合并瘢痕疙瘩患者在接受 7 个月的度普利尤单抗 (IL-4/IL-13 拮抗剂) 治疗后, 皮炎症状得到显著改善的同时, 瘢痕疙瘩体积较治疗前缩小了 50%。这为大分子靶向药在瘢痕疙瘩中的应用提供了新的视角和可能性。

2.7.2 影响 B 细胞生存、增殖和分化 B 细胞是适应性免疫系统的主要成分之一, 通过参与局部免疫反应和炎症过程, 影响瘢痕疙瘩的形成和发展。成纤维细胞通过 B 细胞活化因子和增殖诱导配体等因子影响 B 细胞的生存、增殖和分化, 促进 B 细胞在瘢痕疙瘩组织中的累积。这可能导致抗体的产生和免疫复合物的形成, 加剧局部炎症和纤维化^[33]。此外, 成纤维细胞还可通过 CD40L 与 B 细胞上的 CD40 相互作用, 进一步促进 B 细胞的活化和抗体类别转换。

2.7.3 调节树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的成熟和活化 DCs 是一种抗原提呈细胞, 具有活化幼稚 T 细胞的功能。成纤维细胞通过分泌 IL-6、IL-1 β 和 TGF- β 等细胞因子调节 DCs 的成熟和活化, 从而增强其抗原呈递能力和激活 T 细胞, 促进炎症反应和免疫应答^[34]。成纤维细胞表面的血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 等分子通过与 DCs 表面的相应配体结合, 促进 DCs 在组织中的黏附和迁移, 增加其在瘢痕疙瘩组织中的浸润。

2.7.4 促进 M2 型巨噬细胞的分化 巨噬细胞是组织损伤后的主要参与者, 在组织损伤早期阶段, 巨噬细胞极化为 M1 型, 引发炎症反应并清除坏死物质; 损伤后期, M2 巨噬细胞占主导地位, 通过释放细胞因子, 如 TGF- β 、PDGF、IL-1 β 等, 直接促进成纤维细胞的活化、增殖和转化为产胶原的肌成纤维细胞, 增加 ECM 合成, 导致瘢痕疙瘩中纤维组织的过度积累^[35]。反过来, 成纤维细胞也能影响 M2 巨噬细胞, 组织损伤后, 成纤维细胞作为标志物和支架折叠, 指示组织内损伤的位置, 释放趋化因子和细胞因子, 为组织内 M2 巨噬细胞的分化和迁移提供道路^[36]。

2.8 促进骨膜蛋白分泌

骨膜蛋白 (Periostin) 是一种由成纤维细胞分泌的胞外基质蛋白, 通过促进胶原及 ECM 合成参与瘢痕疙瘩发病^[37]。Periostin 是成纤维细胞中 TGF- β_1 的诱导基因, 在瘢痕疙瘩形成中, 其可通过 RhoA/ROCK 通路促进 TGF- β_1 分泌^[38], 然而分泌的 TGF- β_1 又可促进成纤维细胞分泌 Periostin, 形成正反馈循环, 加重瘢痕疙瘩形成。YOSHIHARA 等^[39]发现, 肺纤维化模型小鼠中 Periostin 受体抑制剂 CP4715 可减缓肺成纤维细胞的增殖作用, 并且下调肺成纤维细胞细胞周期相关基因表达。Periostin 可能是瘢痕疙瘩治疗中有价值的靶点。

2.9 上皮-间充质转化

静止的上皮细胞失去了细胞间的黏附和顶-基极性, 获得了具有迁移能力的间充质特性; 这个过程被称为上皮-间充质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)。成纤维细胞被认为是 EMT 的结果, 波形蛋白主要表达于间质细胞中, 将 HaCat 细胞和瘢痕疙瘩成纤维细胞共培养后, 波形蛋白表达明显增加^[40], 表明炎症刺激可能诱导 EMT, 并提示 EMT 参与瘢痕疙瘩发生、发展。

2.10 内皮-间充质转化

血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, Vec) 失去原有的黏附特性和顶端基底极性, 成为侵入邻近组织的迁移性、纺锤形、未分化的间充质细胞过程, 称为内皮-间充质转化。一些瘢痕疙瘩中成纤维细胞则通过内皮-间充质转化从 Vec 发育而来。SHIM 等^[41]使用空间转录组学研究瘢痕疙瘩成纤维细胞与内皮细胞之间的相互作用, 结果表明, 瘢痕疙瘩较深部的成纤维细胞主要分布在血管周围, 多重免疫荧光结果显示间充质和血管标记共定位, 提示瘢痕疙瘩 Vec 的间充质活化。

2.11 其他

成纤维细胞还可通过与外泌体、表观遗传修饰如 DNA 甲基化等相互作用, 共同促进瘢痕疙瘩的形成、发展^[42-43]。成纤维细胞分泌的外泌体含有多种生物活性分子, 这些分子可以调节周围细胞的功能, 进一步加剧纤维化过程。SHEN 等^[44]实验发现, 黑素细胞外泌体可通过分泌 miR-7704 来靶向并抑制成纤维细胞中的 SMAD 泛素化调节因子 1, 从而实现了对 TGF- β /Smads 通路的调控, 认为黑素细胞可能

通过外泌体和 TGF- β 通路作用于邻近成纤维细胞, 从而调节瘢痕疙瘩发展。此外, DNA 甲基化改变可能调控与纤维化相关基因的表达, 促进成纤维细胞的过度活化和 ECM 的过量产生, 参与瘢痕组织的形成。NIU 等^[45]发现, DNA 甲基转移酶 3A 过度表达是通过降低位于 TGF- β 启动子区域的 5hmC 来抑制 TGF- β 表达, 从而抑制成纤维细胞增殖。N6 甲基腺嘌呤 RNA 甲基化与 Wnt/ β -catenin 信号激活被认为与瘢痕疙瘩有密切联系^[46], 其与成纤维细胞的复杂调控机制有待进一步研究。

3 成纤维细胞的靶向治疗策略

鉴于成纤维细胞在瘢痕疙瘩形成中的关键作用, 聚焦成纤维细胞激活过程中的核心信号通路, 如 TGF- β /Smad、MAPK、NF- κ B 等药物靶向, 已成为当前瘢痕疙瘩治疗的重要方向。研究焦点包括抑制成纤维细胞的激活和分化, 这对解析瘢痕疙瘩的作用机制至关重要。如 TGF- β 抑制剂吡非尼酮^[47]、尼达尼布^[48]等被用于纤维化疾病的治疗, 这些研究为在瘢痕疙瘩治疗中提供了启示。此外, 有研究发现淋巴细胞特异性蛋白 1 假基因 5 (lymphocyte specific protein 1 pseudogene 5, LSP1P5) 能够调节成纤维细胞的增殖和迁移, 从而影响 ECM 沉积和瘢痕疙瘩形成, 靶向 LSP1P5 可以通过 CEBPA 的表观遗传调控来抑制瘢痕疙瘩中的纤维化过程, 为基因编辑技术在瘢痕疙瘩中的治疗提供了新途径^[49]。

4 总结与展望

成纤维细胞作为瘢痕疙瘩中主要细胞之一, 在瘢痕疙瘩的形成和发展中具有核心作用, 首先, 成纤维细胞过度产生 ECM 是瘢痕疙瘩形成的关键因素之一; 其次, 成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化是瘢痕疙瘩异常收缩和硬化的重要机制, 最后, 成纤维细胞与炎症因子及免疫细胞的交互作用在瘢痕疙瘩的炎症过程中起着核心作用。尤其是 TGF- β 在促进成纤维细胞活化和 ECM 积累中起着决定性作用, 同时激发成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化, 并影响成纤维细胞与各种炎症和免疫细胞的交互。

尽管目前对成纤维细胞的研究已取得许多进展, 但对成纤维细胞激活和分化机制的深入理解仍

然不足。特别是成纤维细胞如何在不同的微环境条件下响应多种细胞因子和信号分子, 以及如何通过外泌体和表观遗传修饰等方式相互作用, 导致其功能多样化和可塑性, 这一过程需要更为精确的分子层面的揭示。另外, 瘢痕疙瘩治疗的当前策略主要集中在症状管理和外科手术, 而不是针对成纤维细胞激活和分化的根本机制。因此, 开发新的治疗方法, 特别是能够精确调控成纤维细胞行为的靶向治疗策略, 对于改善瘢痕疙瘩患者的临床结局具有重要意义。随着分子生物学和基因组学技术的进步, 有望揭示成纤维细胞在瘢痕疙瘩发生中的更多细节。

参 考 文 献 :

- [1] ATKINSON J A M, MCKENNA K T, BARNETT A G, et al. A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2005, 116(6): 1648-1656.
- [2] LV W C, REN Y P, HOU K, et al. Epigenetic modification mechanisms involved in keloid: current status and prospect[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 183.
- [3] THULABANDU V, CHEN D M, ATIT R P. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2018, 7(2): e307.
- [4] EZZO M, HINZ B. Novel approaches to target fibroblast mechanotransduction in fibroproliferative diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 250: 108528.
- [5] ANDREWS J P, MARTTALA J, MACARAK E, et al. Keloids: the paradigm of skin fibrosis - pathomechanisms and treatment[J]. *Matrix Biol*, 2016, 51: 37-46.
- [6] WANG W B, QU M, XU L, et al. Sorafenib exerts an anti-keloid activity by antagonizing TGF- β /Smad and MAPK/ERK signaling pathways[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(10): 1181-1194.
- [7] ZHOU B Y, WANG W B, WU X L, et al. Nintedanib inhibits keloid fibroblast functions by blocking the phosphorylation of multiple kinases and enhancing receptor internalization[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1234-1245.
- [8] OGAWA R, AKITA S, AKAISHI S, et al. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan scar workshop consensus document 2018[J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 39.
- [9] TANG H M, CHEN Q, YU W Y, et al. MiR-4328 inhibits proliferation, metastasis and induces apoptosis in keloid fibroblasts by targeting BCL2 expression[J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 638-646.
- [10] 谭佳丽. 细胞外基质对成纤维细胞的作用及其在病理性瘢痕中的变化[J]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(1): 138.
- [11] ZHU Z Y, HOU Q, LI M R, et al. Molecular mechanism of

- myofibroblast formation and strategies for clinical drugs treatments in hypertrophic scars[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4109-4119.
- [12] ZHANG W Y, LIU Y, ZHANG H. Extracellular matrix: an important regulator of cell functions and skeletal muscle development[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 65.
- [13] KLINKHAMMER B M, FLOEGE J, BOOR P. PDGF in organ fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 44-62.
- [14] 丁茂鹏, 韦凌霞, 王志旺, 等. CTGF 激活肌成纤维细胞参与组织器官纤维化及中医药干预作用的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2729-2731.
- [15] SCHLEIMER R P. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 331-357.
- [16] RIPPA A L, KALABUSHEVA E P, VOROTELYAK E A. Regeneration of dermis: scarring and cells involved[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 607.
- [17] TAI Y F, WOODS E L, DALLY J, et al. Myofibroblasts: function, formation, and scope of molecular therapies for skin fibrosis[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1095.
- [18] BELL R E, SHAW T J. Keloid tissue analysis discredits a role for myofibroblasts in disease pathogenesis[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(4): 637-641.
- [19] KIM H J, PARK J H, SHIN J M, et al. TGF- β 1-induced HSP47 regulates extracellular matrix accumulation via Smad2/3 signaling pathways in nasal fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15563.
- [20] WANG X L, YAN X T, HUANG F, et al. Adiponectin inhibits TGF- β 1-induced skin fibroblast proliferation and phenotype transformation via the p38 MAPK signaling pathway[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220679.
- [21] RICCETTI M R, GREEN J, TAYLOR T J, et al. Prenatal FGFR2 signaling via PI3K/AKT specifies the PDGFRA⁺ myofibroblast[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 70(1): 63-77.
- [22] WEI Z Q, XU H, ZHANG Y, et al. Rho GDP dissociation inhibitor α silencing attenuates silicosis by inhibiting RhoA/Rho kinase signalling[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 380(2): 131-140.
- [23] SIANI A, TIRELLI N. Myofibroblast differentiation: main features, biomedical relevance, and the role of reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(5): 768-785.
- [24] ZHAO Z H, HAN W Y, HUANG G T, et al. Increased extracellular matrix stiffness regulates myofibroblast transformation through induction of autophagy-mediated Kindlin-2 cytoplasmic translocation[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 436(2): 113974.
- [25] 岑蕊言, 李凌霏, 邓雨萌, 等. Stathmin 通过促进伪足形成介导 TNF- α 诱导的皮肤成纤维细胞迁移[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(7): 630-638.
- [26] WANG Z C, ZHAO W Y, CAO Y Y, et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars[J]. *Front Immunol*, 2020: 603187.
- [27] 张玉龙, 毋巨龙, 杨忠, 等. TNF- α 激活 NF- κ B 信号通路抑制培养成纤维细胞 SDF-1 α 分泌[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(15): 1509-1513.
- [28] 卿勇. TNF- α 单抗 Infliximab 治疗瘢痕疙瘩的作用及机制研究[Z]. 四川省: 四川大学, 2021-03-24.
- [29] NGUYEN J K, AUSTIN E, HUANG A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets[J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(2): 81-92.
- [30] CHEN Y, JIN Q, FU X, et al. Connection between T regulatory cell enrichment and collagen deposition in keloid[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111549.
- [31] WYNN T A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8): 583-594.
- [32] DIAZ A, TAN K, HE H, et al. Keloid lesions show increased IL-4/IL-13 signaling and respond to Th2-targeting dupilumab therapy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(4): e161-e164.
- [33] LI Y, LIU H X, LIANG Y Z, et al. DKK3 regulates cell proliferation, apoptosis and collagen synthesis in keloid fibroblasts via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 174-180.
- [34] MORANTE-PALACIOS O, FONDELLI F, BALLESTAR E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1): 59-75.
- [35] PAKSHIR P, HINZ B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 81-93.
- [36] MEIZLISH M L, FRANKLIN R A, ZHOU X, et al. Tissue homeostasis and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 557-581.
- [37] DENG C C, HU Y F, ZHU D H, et al. Single-cell RNA-seq reveals fibroblast heterogeneity and increased mesenchymal fibroblasts in human fibrotic skin diseases[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3709.
- [38] MAEDA D, KUBO T, KIYA K, et al. Periostin is induced by IL-4/IL-13 in dermal fibroblasts and promotes RhoA/ROCK pathway-mediated TGF- β 1 secretion in abnormal scar formation[J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2019, 53(5): 288-294.
- [39] YOSHIHARA T, NANRI Y, NUNOMURA S, et al. Periostin plays a critical role in the cell cycle in lung fibroblasts[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 38.
- [40] KUWAHARA H, TOSA M, EGAWA S, et al. Examination of epithelial mesenchymal transition in keloid tissues and possibility of keloid therapy target[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2016, 4(11): e1138.
- [41] SHIM J, OH S J, YEO E, et al. Integrated analysis of single-cell and spatial transcriptomics in keloids: highlights on fibrovascular interactions in keloid pathogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(8): 2128-2139.e11.
- [42] HE Y J, DENG Z J, ALGHAMDI M, et al. From genetics to

- epigenetics: new insights into keloid scarring[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(2): e12326.
- [43] STEVENSON A W, DENG Z J, ALLAHHAM A, et al. The epigenetics of keloids[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(8): 1099-1114.
- [44] SHEN Z R, SHAO J J, SUN J Q, et al. Exosomes released by melanocytes modulate fibroblasts to promote keloid formation: a pilot study[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(8): 699-704.
- [45] NIU C Y, TAN S X. TET2 promotes keloid hyperplasia by regulating 5hmC modification in the TGF β promoter region[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 1063-1070.
- [46] LIN C X, CHEN Z J, PENG Q L, et al. The m6A-methylated mRNA pattern and the activation of the Wnt signaling pathway under the hyper-m6A-modifying condition in the keloid[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 947337.
- [47] 徐建华, 肖红波, 程玉花, 等. 吡非尼酮对大鼠肾间质纤维化的防治作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(19): 1-6.
- [48] KAUR R, SHAIKH T B, PRIYA SRIPADI H, et al. Nintedanib solid lipid nanoparticles improve oral bioavailability and ameliorate pulmonary fibrosis in vitro and in vivo models[J]. *Int J Pharm*, 2024, 649: 123644.
- [49] GU S C, HUANG X, LUO S Y, et al. Targeting the nuclear long noncoding transcript LSP1P5 abrogates extracellular matrix deposition by trans-upregulating CEBPA in keloids[J]. *Mol Ther*, 2024. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.03.031. Epub ahead of print.

(李科 编辑)

本文引用格式: 何治宏, 张丰川, 杨顶权, 等. 成纤维细胞在瘢痕疙瘩发病机制中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(24): 36-42.

Cite this article as: HE Z H, ZHANG F C, YANG D Q, et al. Research progress on the role of fibroblasts in the pathogenesis of keloids[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(24): 36-42.