

天然产物及复方药物抗皮肤瘢痕机制的研究进展

农晓琳^{1*}, 郭睿¹, 冯洁¹, 李菊裳²

¹广西医科大学口腔医学院附属口腔医院口腔颌面外科; ²广西医科大学第一附属医院皮肤性病科, 南宁 530021

摘要:增生性瘢痕和瘢痕疙瘩是皮肤组织损伤后创面过度修复产生的一种常见疑难病。一些天然产物及复方药物中具有较好的抗皮肤瘢痕增生的成分。本文从皮肤瘢痕形成过程中的相关细胞成分、生长因子调节、细胞外基质、胶原代谢、微血管构筑、免疫调节等方面和水平综述天然产物及复方药物的作用机制的研究进展。

关键词:皮肤; 瘢痕; 天然产物; 复方药物

中图分类号: R285

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.1.026

Research Progress of Natural Products and Compound Medicines on the Mechanism of Skin Scars Inhibition

NONG Xiao-lin^{1*}, GUO Rui¹, FENG Jie¹, LI Ju-shang²

¹Guangxi Medical University, Oral & Maxillofacial Surgery Department, College & Hospital of Stomatology;

²Dermatology and Venerology Department, the First Affiliated Hospital, Nanning 530021, China

Abstract: Hypertrophic scars and keloids are results of over-repair of skin wounds. Research on the prevention of skin scars is one of the most potential and indispensable part of trauma research. Some natural products and compound medicines have great effects on scar inhibition. Studying the natural products and compound medicines on the mechanism of skin scars inhibition has great significance for physicians to treat against hypertrophic scars and keloids. This article reviews the progress, development and mechanism of natural products and compound medicines on skin scars inhibition through cellular components, growth factors, extracellular matrix, collagen metabolism, microvascular architecture and immune regulation aspects and levels.

Key words: skin; hypertrophic scar; natural products; compound medicines

增生性瘢痕 (Hypertrophic scar) 和瘢痕疙瘩 (Keloid) 是皮肤组织损伤后创面过度修复产生的一种常见疑难病, 由于全身和局部因素的影响, 成纤维细胞增生增殖旺盛并分泌大量细胞外基质, 导致胶原过度沉积和胶原降解减少而形成。

增生性瘢痕的防治一直是现代创伤修复研究的难题之一, 天然产物及复方药物对瘢痕的防治有悠久的历史, 但其发病机理尚未完全阐明。因此, 对天然产物及复方药物抗瘢痕的机制研究对于寻找防治瘢痕增生药物具有重要意义。以下通过各种药物的作用机制和靶向的细胞、细胞因子、细胞基质、微血管、免疫调节等位点分别阐述。

1 对瘢痕与细胞成分的影响及作用

1.1 成纤维细胞

皮肤伤口愈合过程中的任何功能紊乱都可能导致瘢痕形成, 尽管瘢痕形成的主要机制尚不清楚, 但目前对其研究进展中, 认为细胞过度增殖和凋亡影响着瘢痕的增殖^[1]。成纤维细胞是瘢痕形成的效应细胞, 是研究的重点, 控制其过度增殖和分泌, 有助于预防病理性瘢痕形成。而成纤维细胞未正常凋亡也是病理性瘢痕形成的重要原因, 促进成纤维细胞的凋亡, 抑制瘢痕形成是瘢痕治疗的又一研究热点。

农晓琳等将珍珠液作用于人皮肤瘢痕成纤维细胞, MTT 法检测成纤维细胞增殖情况, 结果显示, 珍珠液的浓度越高, 对成纤维细胞的抑制率越大^[2]; TUNEL 法检测成纤维细胞凋亡情况显示, 珍珠液组成纤维细胞凋亡指数更高。表明珍珠液能抑制体外培养皮肤瘢痕成纤维细胞的生长, 并诱导其凋亡。

收稿日期: 2017-04-17 接受日期: 2017-09-13

基金项目: 国家自然科学基金(81060156); 广西科学研究与技术开发计划(桂科能 14123006-2); 广西自然科学基金(桂科青 0447033); 广西中医药科技专项重点课题(GZ-KZ10-010)

* 通信作者 Tel: 86-771-5353312; E-mail: xnong@gxmu.edu.cn

农晓琳等用 MTT 法测定水蛭素对人皮肤瘢痕成纤维细胞的增殖影响作用,结果显示水蛭素对细胞有明显抑制作用且呈浓度依赖性^[3];HE 及 VG 染色观察水蛭素膏剂对兔耳瘢痕动物模型影响,显示水蛭素组成纤维细胞较小,胞体减小。结果均表明水蛭素可抑制瘢痕成纤维细胞的生长并促进凋亡。农晓琳等采用青蒿素、青蒿琥酯培养液作用于人皮肤瘢痕成纤维细胞,结果表明实验组浓度越高,对成纤维细胞抑制率越高^[4]。提示青蒿素、青蒿琥酯可抑制体外培养的皮肤瘢痕成纤维细胞的生长。

朱倩等用流式细胞仪法检测不同浓度的白藜芦醇作用不同时间后成纤维细胞的增殖指数,结果表明随着用药浓度的增加和作用时间的延长 G₁ 期细胞数量增多,S、G₂ 期细胞含量逐渐减少^[5]。证实白藜芦醇能抑制成纤维细胞增殖,且随着浓度增加和作用时间延长,其抑制率越高。杨新蕾等将汉防己甲素作用于成纤维细胞,流式细胞仪观察细胞周期及³H-TdR 参入法检测细胞 DNA 合成^[6]。结果显示汉防己甲素组在细胞 S 期细胞改变明显,细胞 DNA 合成明显受到抑制,随药物浓度的增高,抑制作用逐渐增强。潘姝等研究发现积雪草苷可抑制瘢痕的成纤维细胞从 S 期进入 M 期,减少成纤维细胞中磷酸化 Smad2 的含量,细胞中 Smad7 的含量实验组与对照组差异有显著性意义^[7]。表明积雪草苷抑制瘢痕可通过 Smad 通路发挥作用。祁少海等研究积雪草苷对瘢痕成纤维细胞胶原蛋白合成的影响及对裸鼠增生性瘢痕动物模型的作用,发现积雪草苷能明显影响成纤维细胞的超微结构抑制胶原蛋白的合成,并呈量效关系^[8]。王倩等观察大黄提取物对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用^[9]。流式细胞仪检测显示,大黄乙酸乙酯提取物组的 G₀/G₁ 期细胞数增加,S 期和 G₂/M 细胞数降低;HPLC 方法谱效分析显示大黄素、大黄酸和没食子酸单体均能抑制瘢痕成纤维细胞增殖,且呈剂量依赖性。

任丽虹等采用 MTT 法和³H-脯氨酸掺入法检测五倍子和蜈蚣对体外培养的瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成的影响^[10];用光镜和电镜观察成纤维细胞的形态及超微结构。结果表明五倍子和蜈蚣能抑制成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的合成,其抑制作用与剂量和作用时间有关,能明显影响成纤维细胞形态和超微结构。

1.2 肥大细胞

在增生性瘢痕组织中肥大细胞数量是正常组织

的 4 倍,从瘢痕到其周围正常皮肤可见肥大细胞逐渐由多到少^[11]。组织内的肥大细胞是对创伤作出反应的第一免疫细胞之一,面对病理生理性刺激时,在细胞外间隙释放组胺、细胞因子、中性特异性蛋白酶如胰蛋白酶等。肥大细胞释放促炎症分子后,引起白细胞聚集,促进组织中的血管反应,此外,肥大细胞刺激皮肤成纤维细胞的胶原合成,均表明肥大细胞可能影响瘢痕形成^[12,13]。肥大细胞脱颗粒释放组织胺和肝素等产物能调节成纤维细胞的活性,促成纤维细胞增殖和血管生成^[14]。Wulff BC 等研究发现,胎儿早期发育阶段,皮肤伤口愈合时无炎症或瘢痕,组织学显示肥大细胞数量较少且不成熟,受创后无脱颗粒现象,而晚期胎儿皮肤瘢痕组织中肥大细胞更多且更成熟,呈脱颗粒现象,表明肥大细胞促进瘢痕形成^[15]。

李伟等将青蒿琥酯钠局部注射于兔耳瘢痕模型,甲苯胺蓝染色结果显示青蒿琥酯钠组肥大细胞数目降低^[16]。表明青蒿琥酯钠能抑制肥大细胞增殖,减少肥大细胞产物,从而抑制成纤维细胞增殖和胶原的合成。

2 对病理性瘢痕与细胞生长因子的调节作用

随着细胞生物学和分子生物学在瘢痕形成机制方面研究的深入,人们逐渐发现细胞因子在瘢痕的形成中起重要的调控作用。研究表明,来自创伤局部的多种细胞分泌和释放的细胞因子如转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子等均可影响成纤维细胞增殖的数量和功能变化。

2.1 转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β)

TGF- β 是目前研究与瘢痕形成关系最密切的细胞因子,在伤口愈合过程中发挥着重要作用。在伤口愈合早期 TGF- β 的释放促进炎症细胞聚集,促进细胞外基质蛋白关键成分的表达,比如纤维连接蛋白、I 型和 III 型胶原蛋白和血管内皮生长因子等^[17]。其中 TGF- β_1 可以改善内皮细胞的血管生成,促进受伤部位血液供应,刺激成纤维细胞收缩从而有利于伤口愈合^[18]。

罗聪等将复方烫疡油用于兔耳瘢痕模型,免疫组织化学法检测 TGF- β_1 ,实验结果显示 TGF- β_1 表达较未用药组低^[19]。提示复方烫疡油减少瘢痕形成的作用与抑制 TGF- β_1 表达有关,进而抑制成纤维

细胞增殖。赵文鲁等将积雪草甙局部注射用于兔耳瘢痕模型,结果表明积雪草甙局部注射可以明显抑制 $TGF-\beta_1$ mRNA 的表达,并且在一定范围内疗效与药物浓度成正比^[20]。HeT 等将龙血素 B 应用于体外培养的人皮肤瘢痕成纤维细胞,采用免疫组化法发现龙血素 B 下调瘢痕组织的细胞外信号调节蛋白激酶和磷酸化 C-Jun 氨基末端激酶的蛋白水平,从而抑制 $TGF-\beta_1$ 表达,减少瘢痕的形成^[21]。Zhang YF 等通过已有实验已发现紫草素可诱导细胞凋亡,减少胶原合成,从而抑制增生性瘢痕形成,为探讨紫草素作为新型瘢痕修复治疗药物,采用碳酸脂膜角质形成细胞和成纤维细胞共培养方法,进一步发现紫草素可抑制 $TGF-\beta_1$ 表达,提示紫草素的祛疤功效^[22]。HouQ 等混合四种中药:仙鹤草、莲藕、乳香和蒲黄制成混合粉末药剂,应用于兔耳瘢痕模型,发现经过混合药处理的实验组 $TGF-\beta_1$ mRNA 的表达显著降低,证明混合药通过调控 $TGF-\beta_1$ 信号通路,促进伤口愈合,减轻瘢痕形成^[23]。

2.2 碱性成纤维细胞因子 (Fibroblast growth factor, bFGF)

bFGF 是组织损伤修复过程中的重要环节,bFGF 能诱导成纤维细胞增殖,促进新血管形成,增加皮肤成纤维细胞中透明质酸的合成,增强皮肤炎症部位白细胞的聚集,目前临床上已广泛认可 bFGF 并用于促进伤面愈合,从而改善瘢痕组织的愈合^[24]。

冀黎平等将丹参涂膜剂用于肥厚性瘢痕裸鼠模型,用免疫组化 EnVision 法检测 $TGF-\beta_1$ 、bFGF 表达,发现丹参涂膜剂可显著降低 $TGF-\beta_1$ 在肥厚性瘢痕中光密度值,增加 bFGF 在肥厚性瘢痕中光密度值^[25]。提示丹参涂膜剂可通过下调 $TGF-\beta_1$ 、上调 bFGF 的表达来抑制瘢痕形成。郭睿等将水蛭素用于体外培养的人皮肤瘢痕成纤维细胞,采用 RT-PCR 和免疫细胞化学法分别检测发现水蛭素可抑制下调 $TGF-\beta_1$ mRNA 和蛋白水平表达,同时上调 bFGF 的 mRNA 和蛋白水平表达,且作用呈剂量依赖性,从而抑制瘢痕形成^[26]。

2.3 血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth

VEGF 是重要的促血管生成因子之一,能促进血管生成,有强烈增加血管通透性的作用。VEGF 可以刺激人角质形成细胞和成纤维细胞的迁移,促进血管内皮细胞增殖和迁移,从而闭合创面,促进病理性瘢痕的形成。增生性瘢痕中 VEGF 呈现高水平

表达,且伤口愈合中的人皮肤活检显示,随着 VEGF 上调,微血管密度增加。此外,VEGF 与增生性瘢痕的发展动态紧密相关,早期瘢痕中 VEGF 表达增高,在增生性瘢痕中达到峰值,消退期逐渐下降^[27]。

程丽英等应用人参皂苷 Rg3 于兔耳增生性瘢痕模型,行 HE 染色及 ELISA 法测定 VEGF 含量,结果显示成纤维细胞数量减少,胶原纤维密度下降,VEGF 含量显著降低^[28]。程丽英等将人参皂苷 Rg3 植入可降解聚酯纤维生物膜使其更有效控制其药物的释放,提升药物利用率后,进一步对兔耳增生性瘢痕模型进行试验后发现,治疗组 VEGF 蛋白表达水平较低^[29]。表明人参皂苷 Rg3 能抑制瘢痕局部新生血管生成,减少胶原合成,从而减轻增生性瘢痕。

2.4 血小板衍生化生长因子 (Platelet-derived growth factor, PDGF)

血小板衍生化生长因子 (PDGF) 通过对成纤维细胞的促分裂增殖、趋化及刺激 FN 合成等作用参与创伤修复,对胶原合成、分解也有一定的调节作用。刘德伍等用³H-TdR 掺入法和³H-脯氨酸掺入法测定粉防己碱干预下 PDGF、转化生长因子 β 诱导人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原合成作用的变化^[30]。结果表明粉防己碱可抑制 PDGF、转化生长因子 β 诱导的人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原合成。

2.5 结缔组织生长因子 (Connective tissue growth factor, CTGF)

结缔组织生长因子 CTGF 也称为 CCN 家族蛋白 2 (CCN2),是一种细胞质蛋白,在组织发育和重建中发挥重要作用。CTGF 在正常成人组织中很少表达,但在纤维化组织中表达强烈上调,并且在创伤愈合、某些癌症中表达增加^[31]。CTGF 由转化生长因子 β_1 ($TGF-\beta_1$) 诱导,是 $TGF-\beta_1$ 的下游调节因子,通过促进胶原合成与沉积,引起持续性纤维化反应,从而在瘢痕疙瘩发病机制中发挥重要作用^[32]。胡晓龙等用蛋白免疫印迹和荧光定量聚合酶链反应检测姜黄素作用瘢痕疙瘩成纤维细胞后结缔组织生长因子的表达^[33]。结果显示姜黄素作用后组织中结缔组织生长因子的蛋白质与 mRNA 的表达与对照组比较均降低,提示姜黄素可抑制瘢痕成纤维细胞胶原合成,机制可能与姜黄素抑制 CTGF 的表达有关。

3 对细胞外基质的影响

细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 包括胶

原、纤维连接蛋白和氨基聚糖等成分。细胞外基质在瘢痕形成过程中发挥了关键作用,其中参与 ECM 产生的有成纤维细胞、肌成纤维细胞、转化生长因子 β 、蛋白聚糖、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、基质金属蛋白酶和骨形成蛋白等^[34]。病理性瘢痕形成是由于创伤愈合过程成纤维细胞合成胶原能力增强,导致细胞外基质增多和过度沉积。

3.1 对瘢痕胶原代谢的影响

在增生性瘢痕的发生过程中,I 型胶原纤维明显增加,而 III 型胶原纤维逐渐减少,可改变 I、III 型胶原的比例可来抑制瘢痕的增生。

罗聪等将复方烫伤油用于兔耳瘢痕模型,免疫组织化学法检测 I、III 型胶原,实验结果显示复方烫伤油处理后组织基质中 I、III 型胶原比例部分恢复^[19]。方荃等建立兔耳瘢痕模型后,喷洒仙人掌提取物测定增生性瘢痕组织块胶原 I、胶原 III 含量表达^[35]。结果表明仙人掌提取物降低兔耳腹侧增生性瘢痕组织块中胶原 I 表达,促进胶原 III 表达,从而减轻瘢痕增生,促使已形成的增生性瘢痕组织块软化、吸收。胡晓龙等用荧光定量聚合酶链反应检测姜黄素作用瘢痕疙瘩成纤维细胞后 I、III 型前胶原的表达^[33]。结果显示姜黄素干预组 I、III 型前胶原表达均降低,表明姜黄素对体外培养的瘢痕疙瘩成纤维细胞胶原合成有明显抑制作用。Li HW 等将一种天然小分子山奈酚应用于小鼠肥厚性瘢痕模型,发现山奈酚能明显抑制胶原 I、III 的表达,减少瘢痕组织的胶原密度,抑制成纤维细胞的胶原合成及体内外的增殖活化,从而达到抑制瘢痕增生的作用^[36]。Bai XZ 等建立兔耳瘢痕模型,研究龙血素 B 对增生性瘢痕的疗效,发现龙血素 B 能够下调增生性瘢痕成纤维细胞的 I、III 型胶原 mRNA 和蛋白的表达,减少胶原纤维的沉积,从而抑制瘢痕增殖的活性^[37]。

3.2 纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)的改变

潘建西等采用以生大黄、黄连、当归、桃仁、川芎、乳香、没药、香油、司盘 80 等成分组成的油包水的中药乳化剂“生肤灵”作用于大鼠创面修复模型,ELISA 检测 FN 表达,结果发现生肤灵高低剂量组 FN 表达明显高于模型及空白组^[38]。提示生肤灵可促进创面 FN 因子的表达,从而修复创面,减少瘢痕形成。

3.3 粘多糖的改变

刘丽忠等建立人增生性瘢痕裸鼠动物模型,局

部注射甲基莲心碱后测量组织中胶原和酸性粘多糖含量^[39],其结果显示:用药组 I 型胶原减少,III 型胶原增加;胶原和酸性粘多糖含量显著降低,提示甲基莲心碱有利于治疗移植至裸鼠的增生性瘢痕。

3.4 金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)的改变

FangQ 等将仙人掌提取物喷洒于兔耳瘢痕模型,结果表明仙人掌提取物组 I 型胶原表达降低,III 型胶原和 MMP-1 表达提高,从而有效抑制增生性瘢痕的形成^[40]。Cho JW 等建立人增生性瘢痕裸鼠模型,研究发现,含有洋葱提取物槲皮素的软膏实验组 MMP-1 的表达明显增加,提示洋葱提取物槲皮素通过调控 MMP-1 表达,影响裸鼠细胞外基质从而减少瘢痕的形成^[41]。

4 对瘢痕微血管构筑的干预

近年来的大量文献表明瘢痕组织新生血管周围的细胞是增生性瘢痕成纤维细胞的重要来源,并已初步证实瘢痕的发生、发展、转归及预后,与瘢痕组织的微血管形成密切相关。

陈远征等自制外用复方中药制剂涂抹于兔耳瘢痕模型,检测出用药组微循环血流灌注值明显低^[42];常规 ABC 免疫组织化学法染色发现用药组微血管计数明显低。提示此药对兔耳增生性瘢痕微血管形成、微循环血流有抑制作用。冀黎平等建立丹参涂膜肥厚性瘢痕裸鼠模型,微循环检测仪观察各组瘢痕内毛细血管结果发现丹参涂膜可改善增生期瘢痕微循环局部缺氧状态,抑制成熟过渡期瘢痕微循环血供^[25]。

5 免疫调节作用

免疫学因素也是病理性瘢痕发病机制的重要研究方向之一。李凡等^[43]应用槲果藤提取物治疗瘢痕疙瘩,治疗 2 周左右发生迟发性超敏反应后病情迅速改善。免疫组化发现治疗后皮肤出现大量 T3、T4、T8 淋巴细胞,提示槲果藤提取物通过非特异性细胞免疫调节改善胶原纤维代谢而达到治疗作用。

6 小结

增生性瘢痕始终是临床上一重大难题,其病理机制尚不清楚^[44]。天然产物及复方药物抗瘢痕的疗效在临床上已获认可,有较大的研究发掘前景,但其成分复杂,具体作用机理多靶点、多环节,需更深

层次的研究。目前应充分结合中药药理学,加强天然产物及复方药物治疗瘢痕疙瘩的作用机理、动物实验及剂型改造方面的研究,筛选出疗效确切、副作用少,抑制瘢痕增生的药物。

参考文献

- Sun ZC, *et al.* shRNA targeting SFRP2 promotes the apoptosis of hypertrophic scar fibroblast [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1-2):25-33.
- Nong XL(农晓琳), *et al.* Inhibition of human scar fibroblast cells growth by margarita liquid[J]. *J Clin Rehab Tissue Eng Res*(中国组织工程研究与临床康复), 2009, 13: 9088-9091.
- Nong XL(农晓琳), *et al.* *In vitro* and *in vivo* Inhibition of skin scar by hirudin[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2013, 25:1638-1643.
- Nong XL(农晓琳), *et al.* Growth inhibition of fibroblasts derived from human by arteannuin and artesunate *in vitro* [J]. *J Guangxi Med Univ*(广西医科大学学报), 2009, 26: 202-205.
- Zhu Q(朱倩), *et al.* Effect of resveratrol on human scar fibroblasts and scar-derived fibroblasts of rabbit ears [J]. *Chin J Nat Med*(中国自然医学杂志), 2006, 8(1):7-9.
- Yang XL(杨新蕾), *et al.* The effects of tetrandrine on cell circle of fibroblasts derived from hypertrophic scar [J]. *Chin J Clin Reh*(中国临床康复), 2003, 7:1250-1251.
- Pan S(潘姝), *et al.* Effect of asiaticoside on proliferation of scar fibroblasts and expression of phosphorylated Smad2 and Smad7 [J]. *Chin J Clin Reh*(中国临床康复), 2005, 9: 230-232.
- Qi SH(祁少海), *et al.* Effects of asiaticoside on hypertrophic scars in a nude mice model [J]. *Chin J Burns*(中华烧伤杂志), 2000, 16:53-56.
- Wang Q(王倩), *et al.* Active ingredients in rhubarb with anti-proliferative effects on scar fibroblasts [J]. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2012, 47:1618-1622.
- Ren LH(任丽虹), *et al.* Effect of gallnut and centipede on proliferation and collagen synthesis of the keloid-derived fibroblasts [J]. *Chin J Prac Aesthe Plas Sur*(实用美容整形外科杂志), 2003, 14:324-327.
- Wang SH(王少华), *et al.* Morphological character and clinic signification of mast cell in keloid tissue [J]. *Modern Rehabil*(现代康复), 2000, 4:712-712.
- Chen L, *et al.* Blockade of mast cell activation reduces cutaneous scar formation [J]. *PLoS One*, 2014 9(1):e85226.
- Vangansewinkel T, *et al.* Mast cells promote scar remodeling and functional recovery after spinal cord injury via mouse mast cell protease 6 [J]. *FASEB J*, 2016, 30:2040-2057.
- Cheng B(程彪), *et al.* The possible role of immunologic factors on formation and development of scar [J]. *Chin J Clin Reh*(中国临床康复), 2002, 6:472-473.
- Wulff BC, *et al.* Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 32: 458-465.
- Li W(李伟), *et al.* Inhibiting effect of artesunate on mastocyte in rabbit ear hypertrophic scar [J]. *Chin J Aesth Med*(中国美容医学), 2009, 18(1):66-68.
- Barrientos S, *et al.* Growth factors and cytokines in wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2008 16:585-601.
- Pakyari M, *et al.* Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing [J]. *Adv Wound Care*, 2013 2(5):215-224.
- Luo C(罗聪), *et al.* Effects of Fu fang Tang Yang You on the formation of proliferation scars of rabbits [J]. *J Chongqing Med Univ*(重庆医科大学学报), 2006, 31:380-383.
- Zhao WL(赵文鲁), *et al.* Effects of asiaticoside on the expression of TGF- β_1 mRNA in hypertrophic scar model of the rabbit ears [J]. *Chin J Aesth Med*(中国美容医学), 2009, 18:72-75.
- He T, *et al.* Loureirin B inhibits hypertrophic scar formation via inhibition of the TGF- β_1 -ERK/JNK pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37:666-676.
- Zhang YF, *et al.* Galangin inhibits hypertrophic scar formation via ALK5/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413:109-118.
- Hou Q, *et al.* The four-herb Chinese medicine ANBP enhances wound healing and inhibits scar formation via bidirectional regulation of transformation growth factor pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e112274.
- Akita S, *et al.* Basic fibroblast growth factor in scarless wound healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(2): 44-49.
- Ji LP(冀黎平), *et al.* Influence of danshen external-using patients on the microcirculation of the hypertrophic scar tissue and the expression of TGF- β_1 and bFGF [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2011, 26(1): 135-137.
- Guo R(郭睿), *et al.* Effects of hirudin on expression of bFGF, TGF β_1 in dermal hypertrophic scar fibroblasts [J]. *Chin J Aesth Med*(中国美容医学), 2011, 20:614-617.
- Lian NQ, *et al.* Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:42-50.

- 28 Cheng LY(程丽英), *et al.* Effects of Ginsenoside Rg3 on the hypertrophic scar of rabbit ears [J]. *J Tissue Reconst Surg* (组织工程与重建外科杂志), 2011, 7(2): 96-99.
- 29 Cheng LY, *et al.* *In vivo* inhibition of hypertrophic scars by implantable ginsenoside-Rg3-loaded electrospun fibrous membranes [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9: 9461-9473.
- 30 Liu DW(刘德伍), *et al.* Inhibitory effect of tetrandrine on the proliferation and collagen synthesis of human scar-derived fibroblasts stimulated by PDGF and TGF- β [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2004, 20(4): 10-11.
- 31 Cicha I, *et al.* Connective tissue growth factor: context-dependent functions and mechanisms of regulation [J]. *Biofactores*, 2009, 35: 200-208.
- 32 Jurzak M, *et al.* Evaluation of genistein ability to modulate CTGF mRNA/protein expression, genes expression of TGF β isoforms and expression of selected genes regulating cell cycle in keloid fibroblasts *in vitro* [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71: 972-986.
- 33 Hu XL(胡晓龙), *et al.* Effect of curcumin on the collagen synthesis of keloid fibroblasts [J]. *J Clin Rehab Tissue Eng Res* (中国组织工程研究与临床康复), 2008, 12: 9024-9027.
- 34 Xue M, *et al.* Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4: 149-136.
- 35 Fang Q(方荃), *et al.* The effect of the extract of opuntia on the expression of type I and III collagen and MMP-1 of hypertrophic scar in rabbits ears [J]. *J Xinjiang Med Univ* (新疆医科大学学报), 2007, 30: 568-571.
- 36 Li HW, *et al.* Kaempferol inhibits fibroblast collagen synthesis, proliferation and activation in hypertrophic scar via targeting TGF- β receptor type I [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 967-974.
- 37 Bai XZ, *et al.* Loureirin B inhibits fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition in hypertrophic scar via TGF- β /smad pathway [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24: 355-360.
- 38 Pan JX(潘建西), *et al.* Experimental study of shengfulinglin rat epidermal growth factor and fibronectin [J]. *Chin J Trad Med Traum Orthop* (中国中医骨伤科杂志), 2012, 20(2): 6-7.
- 39 Liu LZ(刘丽忠), *et al.* Influences of neferine on synthesis of collagen and acidic mucopolysaccharide in hypertrophic scars in nude mice [J]. *Acta Acad Med Jiangxi* (江西医学院学报), 2003, 43(3): 19-22.
- 40 Fang Q, *et al.* Opuntia extract reduces scar formation in rabbit ear model: a randomized controlled study [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14: 343-352.
- 41 Cho JW, *et al.* Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25: 347-352.
- 42 Chen YZ(陈远征), *et al.* Effect of compound traditional Chinese medicine unguent on micro-vessel and its blood flow in rabbit's ears of hypertrophic scar [J]. *Chin J Clin Reh* (中国临床康复), 2006, 10(7): 43-45.
- 43 Li F(李凡), *et al.* Treatment of keloid by *Capparis spinosa* extractor [J]. *Chin J Aesth Med* (中国美容医学), 2004, 13: 531-532.
- 44 Simon F, *et al.* Enhanced secretion of TIMP-1 by human hypertrophic scar keratinocytes could contribute to fibrosis [J]. *Burns*, 2012, 38: 421-427.

(上接第 32 页)

- 17 Yuan QH(苑辉卿), Yang LL(杨玲玲), Jiang AL(姜安丽), *et al.* Inhibitory effects of quercetin on proliferation of prostate cancer cells and activity of transcription factor Sp1. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2005, 21: 673-678.
- 18 Pratheeshkumar P, Budhraj A, Son YO, *et al.* Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways. *Plos One*, 2012, 7: e47516-e47516.
- 19 Chou W(仇炜), Lei YH(雷宇华), Zhang N(张宁), *et al.* Kaempferol inhibits human prostate cancer PC-3 cell migration and its mechanism. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志), 2011, 31: 3972-3975.
- 20 Kang GY, Lee ER, Kim JH, *et al.* Downregulation of PLK-1 expression in kaempferol-induced apoptosis of MCF-7 cells. *Eu J Pharmacol*, 2009, 611(1-3): 17-21.
- 21 Kim JE, Lee DE, Lee KW, *et al.* Isorhamnetin suppresses skin cancer through direct inhibition of MEK1 and PI3-K. *Cancer Prevention Res*, 2011, 4: 582-591.
- 22 Li SZ(李淑珍), Wu F(武飞), Chen YL(陈月林), *et al.* Establishment of a method for determination of total flavonoids in seabuckthorn leaves. *J Northwest Normal Univ* (西北师范大学学报), 2015, 6: 94-97.