·综　述·

再生医学在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩治疗中的研究进展

王琳翔，王竞颜，王扬剑

【摘要】 增生性瘢痕和瘢痕疙瘩是真皮层损伤后胶原蛋白过度合成而降解不足所致的病理性瘢痕，不仅影响患者外观，还可导致功能障碍，显著降低其生活质量。目前，二者的发病机制尚未完全阐明，能够满足患者生活质量需求的治疗及预防措施仍在探索中。再生医学致力于组织结构和功能的修复与重建，有望在病理性瘢痕治疗中推广应用。本综述旨在阐明二者的发病机制及再生医学的作用，以期为增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的治疗提供新的策略与思路。

【关键词】 再生医学；增生性瘢痕；瘢痕疙瘩

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.08.025

【中图分类号】 R619.6；R622　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)08-0937-04

正常皮肤损伤后能够通过自身复杂的局部和全身性机制修复受损区域，恢复皮肤的完整性[1]。研究表明，伤口愈合过程包含炎症期、增生期和重塑期[2]。然而，当胶原合成代谢机能失去正常约束控制，新生成的结缔组织过度增生，会导致增生性瘢痕和瘢痕疙瘩这两种病理性瘢痕的生成[3]。增生性瘢痕和瘢痕疙瘩都会出现增生和色素沉着现象，伴有血管增生和细胞增多的情况，这些皮肤瘢痕还会伴随疼痛、瘙痒和挛缩等症状，甚至可能损害身体机能。同时，患者通常会不同程度地表现出自卑和孤僻，拒绝与他人交流，罹患抑郁症、自闭症及其他精神疾病的风险也显著增加[4]。当前，增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成的具体机制尚不明确，临床治疗选择仍然有限，而且这些病症仍属于顽固性疾病。随着大量的研究，具有良好效果的治疗方法正在不断增加，包括激光治疗、病变部位的皮质类固醇注射、手术治疗、病变部位的 5-氟尿嘧啶注射、冷冻治疗以及放射治疗等疗法[5-8]，但这些方法有复发率高、并发症高等缺点。近年来，再生医学作为一种新型的，并发症小，且疗效显著的治疗手段，已在多种皮肤疾病（如银屑病、白癜风、糖尿病伤口、烧伤瘢痕、增生性瘢痕和瘢痕疙瘩）方面表现出潜力，且获得广泛认可[9-10]。本文拟综述增生性瘢痕和瘢痕疙瘩发病机制及再生医学的作用，以期为增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的治疗提供新的策略与思路。

1　增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的发病机制

皮肤损伤一般由烧伤、昆虫叮咬、皮肤刺伤、手术、纹身、创伤等外在刺激因素引起的，如果愈合过程正常，伤口会随着时间愈合[2]。如果皮肤过度增生，就会形成增生性瘢痕和瘢痕疙瘩之类的皮肤瘢痕，这些瘢痕具有更高的血管化和细胞密度[2]。在伤口愈合过程中，会产生各种促炎因子，如转化生长因子-β1/β2（transforming growth factor-β1/β2，TGF-β1/β2）及细胞外基质（extracellular matrix，ECM），如胶原蛋白、弹性蛋白、透明质酸和蛋白聚糖来修复伤口[2]。如果伤口愈合过程，各种细胞因子和 ECM 过度表达，就有形成具有增厚且坚实的增生性瘢痕和瘢痕疙瘩[2]。研究发现，增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成的还涉及其他危险因素，主要包括全身因素（如高血压、怀孕等）、遗传因素（基因、单核苷酸多态性、染色体改变、肤色等）及局部因素（机械牵拉力）等。

1.1　全身因素　高血压患者动脉血压偏高，在急性受伤期间，皮肤伤口血液供应充足，伤口通常愈合得更快，且不太可能形成病理性瘢痕[11-13]。高血压患者

基金项目：浙江省卫生健康科技计划项目（2022KY1111）

作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院（王琳翔，王竞颜，王扬剑）；台州市立医院（王琳翔）

通信作者：王扬剑，Email：1196414501@qq.com

的 Sestrin 水平显著升高，并影响多种信号通路，包括 AMP-激活蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）[14-15]。肌动蛋白纤维型的胚胎皮肤修复过程是一种快速且无瘢痕的修复方式，但需要激活 AMPK，这说明高血压患者体内的高 AMPK 表达会在一定程度上抑制瘢痕生成[16]。同时，高血压患者存在微循环结构的重塑，表现为毛细血管结构的解剖稀疏性[17-18]。Li 等[19]通过双样本孟德尔随机化研究表明，高血压是增生性瘢痕的保护因素。怀孕被认为会增加病理性瘢痕病情恶化的风险之一，可能跟雌激素等激素水平激增有关[20-21]。有文献报道妊娠期间出现瘢痕疙瘩病情恶化和复发的情况[22]。

1.2　遗传因素　研究发现，增生性瘢痕和瘢痕疙瘩都具有家族遗传性，其可能为常染色体显性遗传且具有不完全显性特征[23]。多项全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）已确定了瘢痕疙瘩易感基因位点，尤其是在日本和中国汉族人群中。通过 GWAS 确定的一个潜在候选基因编码 NDD4，这是一种能增强成纤维细胞细胞增殖和侵袭性的分子，并能激活 TGF-β/连环蛋白信号通路[24-25]。单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNP）是导致病理性瘢痕形成的遗传因素之一，GWAS 显示，在 3 个染色体区域内的 4 个 SNP 位点与日本人群中的瘢痕疙瘩形成显著相关[26]。研究发现，rs8032158 的 SNP 与瘢痕疙瘩的临床严重程度存在显著关联[27]。染色体变化也与家族性瘢痕疙瘩有关。截至目前，已在日本、非裔美国人和汉族家庭中分别在染色体 2q23、7p11 和 10q23.31 上确定了可能与瘢痕疙瘩相关的基因位点，但相关基因尚未被明确[28-29]。此外，有研究表明，非洲裔人群中的瘢痕疙瘩的患病率 4%～ 16%，比欧洲裔的白人高出约 15 倍，这说明肤色也是生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成的危险因素[30]。

1.3　局部因素　多项研究已证实，局部因素中的机械牵拉力跟增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的发病密切相关[31]。Wang 等[32]研究发现，在其改良模型的造模第 7 天诱导 0.1 N/mm^2 的张力，持续 14 d，结果显示改良模型诱导增生性瘢痕组织增加 3.5 倍，胶原产生增加 2 倍，同时在组织学上，增加张力后的改良模型也提高了瘢痕厚度。对于正在愈合的伤口所产生的机械牵拉力会刺激成纤维细胞的增殖，并促进胶原蛋白的合成与沉积，同时瘢痕疙瘩多发的部位通常位于拉力较大的区域[33-34]。

2　再生医学治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩

伤口愈合是一个复杂的过程，它依赖于多种细胞、生长因子、细胞因子以及细胞外基质成分的存在[1-2]。组织再生技术通过重新表皮化、表皮与基质细胞的相互作用、血管生成以及对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的抑制，显著促进皮肤的修复。所涉及的重要细胞包括表皮干细胞、成纤维细胞的真皮前体细胞、脂肪源性干细胞和骨髓细胞[35]。这些细胞的活动受到多种生长因子的严格调控，如表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factors，FGF）、血小板源性生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）、转化生长因子（transforming growth factor，TGF）和白介素（interleukin，IL）等[36]。以上研究表明，细胞、细胞组分以及生长因子等生物成分与伤口愈合密切相关。

再生医学作为组织修复的前沿领域，其通过修复或替换受损的皮肤组织，促进组织的再生来恢复皮肤的正常功能和外观[10]。传统的治疗方法往往侧重于控制症状，而非关注潜在的损伤本身。相比之下，皮肤再生医学则致力组织结构和功能的重建[10]，针对患者行个性化特异性治疗，应用于慢性伤口、烧伤、瘢痕、慢性溃疡以及老化皮肤等病症[10]。

2.1　富血小板血浆（platelet-rich plasma，PRP）　PRP 是从人体血液中提取的高浓度血小板血浆，可用于烧伤瘢痕、色素沉着、黄褐斑、痤疮和脱发等，并能减轻皮肤移植供区疼痛、瘙痒，促进愈合[37]。研究显示，曲安奈德联合 PRP 治疗瘢痕疙瘩优于单用曲安奈德[38]；但另一项术后辅以术中及每月 PRP 或曲安奈德注射、观察 6 个月的研究中，两组瘢痕均显著改善，曲安奈德组疗效更佳[39]。PRP 可能通过血小板α颗粒释放 PDGF、TGF-β等生长因子，诱导 TGF-β负反馈下调结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF），从而促进瘢痕愈合[40]。

2.2　脂肪来源的间充质血管成分（dipose-derived stromal vascular fraction，SVF）　SVF 是一种新兴且具有潜力的瘢痕治疗手段，已被证实可使瘢痕缩小、

变平[41]。一项基于裸鼠人源皮肤移植模型的研究比较了 SVF 与人脂肪组织来源间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）对增生性瘢痕的重塑作用，发现二者均显著降低治疗区胶原含量和真皮厚度，但 MSCs 效果更优。

2.3　脂肪来源的干细胞（adipose-derived stem cells，ADSCs）　ADSCs 因来源丰富、具有自我更新能力、易于获取，并在美容与再生领域展现出多种有益作用而备受关注[42]。此外，ADSCs 在减少瘢痕形成和促进伤口愈合方面具有潜力[43]。多项体外和体内研究均显示，ADSCs 对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩具有良好治疗效果。ADSCs 可在体外抑制增生性瘢痕成纤维细胞和瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖、迁移及细胞外基质蛋白表达，其机制可能与抑制 TGF-β1/Smad 通路有关[44]。经 miR-29a 修饰的 ADSCs 外泌体可通过抑制 TGF-β2/Smad3 信号传导减少过度瘢痕形成[45]。因此，ADSCs 在降低成纤维细胞胶原沉积、增殖和迁移率，下调瘢痕相关分子基因/蛋白表达，以及调控增生性瘢痕和瘢痕疙瘩细胞内信号通路相关分子方面具有良好潜力。

2.4　间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）　MSCs 具有良好的再生能力，能够分泌多种生长因子和细胞因子，进而促进血管生成、减轻炎症反应，并促进成纤维细胞迁移及胶原蛋白合成，已被公认为促进伤口愈合过程的重要因素[46]。

2.5　透明质酸（hyaluronic acid，HyA）　临床研究发现，将 HyA 与可的松联合应用，成功治愈 1 例瘢痕疙瘩患者，且数月后未见复发[47]。

3　展望

增生性瘢痕和瘢痕疙瘩以增生、色素沉着、血管增生及细胞增多为特征，促炎细胞因子和细胞外基质过度沉积是主要机制，并受全身、遗传和局部因素影响，常伴疼痛、瘙痒，严重影响患者生活质量。再生医学是有前景的治疗方向，但临床转化仍面临挑战：炎症可抑制干细胞功能并加重纤维化，再生机制尚不清晰，且存在致瘤风险、个体差异大、体内存活率低等问题。未来可通过基因工程构建抗炎、抗纤维化能力更强的智能细胞；深入解析信号级联对免疫细胞极化和成纤维细胞表观遗传的调控；将细胞因子、miRNA 等整合入干细胞系统，实现对损伤组织的特异性响应和按需治疗；并借助大型动物模型严格评估长期疗效与安全性。随着基因、分子、细胞和动物层面研究的突破，有望为瘢痕治疗和组织修复提供新思路。目前该病仍难以治愈，开发更安全、有效的药物疗法具有重要价值。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Sorg H, Sorg C G G. Skin wound healing: Of players, patterns, and processes[J]. Eur Surg Res, 2023, 64(2): 141-157.

[2] Murakami T, Shigeki S. Pharmacotherapy for keloids and hypertrophic scars[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4674.

[3] Cohen A J, Nikbakht N, Uitto J. Keloid disorder: Genetic basis, gene expression profiles, and immunological modulation of the fibrotic processes in the skin[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2023, 15(7): a041245.

[4] Zhang P X, Pei H N, Zhou G W, et al. Effectiveness and safety of micro-plasma radiofrequency treatment combined with autologous chyle fat grafting treatment for hypertrophic scars: A retrospective study[J]. J Cosmet Dermatol, 2025, 24(1): e16728.

[5] Coyle L, Odoom G, Ricci J A. Current and emerging strategies in the management of keloid scars: A comprehensive review[J]. Am Surg, 2026, 92(4): 1280-1289.

[6] Ekstein S F, Wyles S P, Moran S L, et al. Keloids: A review of therapeutic management[J]. Int J Dermatol, 2021, 60(6): 661-671.

[7] Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: A 2020 update of the algorithms published 10 years ago[J]. Plast Reconstr Surg, 2022, 149(1): 79e-94e.

[8] Yuan B, Upton Z, Leavesley D, et al. Vascular and collagen target: A rational approach to hypertrophic scar management[J]. Adv Wound Care, 2023, 12(1): 38-55.

[9] Jafarzadeh A, Hoseini S S, Behrangi E, et al. Effectiveness of regenerative medicine for skin lightening and rejuvenation: A systematic review of extracellular vesicles and conditioned media[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 513.

[10] Fani N, Moradi M, Zavari R, et al. Current advances in wound healing and regenerative medicine[J]. CSCR, 2024, 19(3): 277-291.

[11] Goorani S, Zangene S, Imig J D. Hypertension: A continuing public healthcare issue[J]. Int J Mol Sci, 2024, 26(1): 123.

[12] Ma J, Li Y N, Yang X Y, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 168.

[13] Bertone A L. Principles of wound healing[J]. Vet Clin N Am Equine Pract, 1989, 5(3): 449-463.

[14] Fang C, Yang Z C, Shi L, et al. Circulating sestrin levels are increased in hypertension patients[J]. Dis Markers, 2020, 2020: 3787295.

[15] Kim M, Kowalsky A H, Lee J H. Sestrins in physiological stress responses[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83: 381-403.

[16] Takaya K, Okabe K, Sakai S, et al. Compound 13 promotes epidermal healing in mouse fetuses via activation of AMPK[J]. Biomedicines, 2023, 11(4): 1013.
[17] Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, De Ciuceis C. State of the art review: Vascular remodeling in hypertension[J]. Am J Hypertens, 2023, 36 (1): 1-13.
[18] Flores J, Pena C, Nugent K. Skin microcirculation and hypertension: Is there a connection [J]. J Bras Nefrol, 2025, 47(3): e202440192.
[19] Li X Y, Jiang B, Yao C, et al. Association between pathological scar and hypertension: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Medicine, 2024, 103(52): e40977.
[20] Kim H D, Hwang S M, Lim K R, et al. Recurrent auricular keloids during pregnancy[J]. Arch Plast Surg, 2013, 40(1): 70-72.
[21] Moustafa M F, Abdel-Fattah M A, Abdel-Fattah D C. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report[J]. Plast Reconstr Surg, 1975, 56(4): 450-453.
[22] Ibrahim N E, Shaharan S, Dheansa B. Adverse effects of pregnancy on keloids and hypertrophic scars[J]. Cureus, 2020, 12(12): e12154.
[23] Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 606.
[24] Farag A G A, Khaled H N, Hammam M A, et al. Neuronal precursor cell expressed developmentally down regulated 4 (NEDD4) gene polymorphism contributes to keloid development in Egyptian population[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020, 13: 649-656.
[25] Fujita M, Yamamoto Y, Jiang J J, et al. NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(2): 333-341.
[26] Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population[J]. Nat Genet, 2010, 42(9): 768-771.
[27] Ogawa R, Watanabe A, Than Naing B, et al. Associations between keloid severity and single-nucleotide polymorphisms: Importance of rs8032158 as a biomarker of keloid severity[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(7): 2041-2043.
[28] Marneros A G, Norris J E C, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11[J]. J Investig Dermatol, 2004, 122(5): 1126-1132.
[29] Chen Y, Gao J H, Yan X, et al. Location of predisposing gene for one Han Chinese keloid pedigree[J]. Zhonghua zhengxing waike zazhi, 2007, 23(2): 137-140.
[30] Miller M C, Nanchahal J. Advances in the modulation of cutaneous wound healing and scarring[J]. BioDrugs, 2005, 19(6): 363-381.
[31] Bran G M, Goessler U R, Hormann K, et al. Keloids: Current concepts of pathogenesis (review)[J]. Int J Mol Med, 2009, 24(3): 283-293.
[32] Wang Z, Huang X, Zan T, et al. A modified scar model with controlled tension on secondary wound healing in mice[J]. Burns Trauma, 2020, 8: tkaa013.
[33] Gong Y Y, Huang J, Liu J L, et al. Benefits of reducing incision tension in hard-to-close keloid surgery[J]. Dermatol Surg, 2023, 49 (5S): S56-S57.
[34] Ogawa R, Okai K, Tokumura F, et al. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: The important role of mechanical forces in keloid generation[J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(2): 149-157.
[35] Hosseini M, Shafiee A. Engineering bioactive scaffolds for skin regeneration[J]. Small, 2021, 17(41): 2101384.
[36] Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 700.
[37] Vladulescu D, Scurtu L G, Simionescu A A, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in dermatology: Cellular and molecular mechanisms of action[J]. Biomedicines, 2023, 12(1): 7.
[38] Hewedy E S, Sabaa B E I, Mohamed W S, et al. Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids[J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(1): 150-156.
[39] Chauhan N, Kumar V, Mishra B, et al. Effect of platelet-rich plasma versus triamcinolone acetonide as adjuvant therapy to surgical excision of keloid[J]. Eur J Plast Surg, 2023, 46(5): 733-739.
[40] Nam S M, Kim Y B. The effects of platelet-rich plasma on hypertrophic scars fibroblasts[J]. Int Wound J, 2018, 15(4): 547-554.
[41] Al-Ghadban S, Bunnell B A. Adipose tissue-derived stem cells: Immunomodulatory effects and therapeutic potential[J]. Physiology, 2020, 35(2): 125-133.
[42] An Y, Lin S Y, Tan X J, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing[J]. Cell Prolif, 2021, 54 (3): e12993.
[43] Wu Z Y, Zhang H J, Zhou Z H, et al. The effect of inhibiting exosomes derived from adipose-derived stem cells via the TGF-β1/Smad pathway on the fibrosis of keloid fibroblasts[J]. Gland Surg, 2021, 10(3): 1046-1056.
[44] Yuan R H, Dai X M, Li Y S, et al. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF-β2/Smad3 signaling[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 758.
[45] Song Z D, Tao Y, Jiang R, et al. Translational potential of mesenchymal stem cells in regenerative therapies for human diseases: Challenges and opportunities[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 266.
[46] Sierra-Sánchez á, Montero-Vilchez T, Quí? ones-Vico M I, et al. Current advanced therapies based on human mesenchymal stem cells for skin diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 643125.
[47] Xie Y, Wang H, Mao J Z, 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.

收稿日期：2025-11-13
（本文编辑：钟美春）