

- [12] Twelves C, Gardiner J, Poole C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2002, 49(3): 225 - 234.
- [13] 逯华, 陈日新, 黄平. 卡培他滨联合草酸铂治疗晚期复发或转移性大肠癌的疗效观察 [J]. *广西医学*, 2006, 28(10): 1554 - 1556.
- [14] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8 507 patients from 22 randomised trials [J]. *Lancet*, 2001, 358(9290): 1291 - 1304.
- [15] Hurwitz B, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335 - 2342.
- [16] 李亚明, 潘永富. 老年大肠癌术后中医扶正培本的治疗思路 [J]. *疑难病杂志*, 2005, 4(6): 327.
- [17] 刘静, 张军, 朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药药分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(9): 1166 - 1167.
- [18] 贾小强, 杜永宏, 张丽娟, 等. 中西医结合治疗大肠癌疗效分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2005, 32(7): 703 - 704.
- [19] 高萍, 平秀琴. 大肠癌术后的辨证施治探讨 [J]. *贵阳医学院学报*, 2000, 25(1): 49 - 50.
- [20] 马骏, 王国骅, 蔡定芳, 等. 健脾消瘤方预防大肠癌术后转移复发的临床观察 [J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(1): 24 - 25.
- [21] 牛春风, 王徐来, 王保华. 扶正祛邪汤配合化疗治疗大肠癌术后34例疗效观察 [J]. *中国老年学杂志*, 2003, 23(12): 865 - 866.
- [22] 李建昌, 余南荣, 黄志良. 中医扶正固本法对结直肠癌新辅助化疗患者免疫功能的影响 [J]. *广西医学*, 2008, 30(9): 1313 - 1314.

(收稿日期: 2009-12-08 修回日期: 2010-01-10)

病理性瘢痕的药物疗法近况[▲]

张建华 综述 蒙诚跃 审校

(广西医科大学第一附属医院烧伤整形外科, 南宁市 530021)

【关键词】 瘢痕; 增生性瘢痕; 瘢痕疙瘩; 药物治疗

【中图分类号】 R 619.6 【文献标识码】 A

【文章编号】 0253-4304(2010)02-0217-05

病理性瘢痕的组织学特点是成纤维细胞增生及细胞外基质成分大量分泌和沉积, 表现为高起皮肤表面并影响外观或功能的异常增生, 主要包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩。目前病理性瘢痕的发病机制仍不太清楚, 近年来运用细胞生物学、分子生物学方法研究发现其发病机制, 如主要瘢痕成纤维细胞生物学功能异常、细胞外基质合成与降解失衡、细胞因子调节机制紊乱以及免疫学因素。目前病理性瘢痕的治疗方法主要有: 药物治疗、压迫治疗、放射治疗、激光治疗、生物治疗、基因治疗及手术治疗等, 但其疗效尚不令人满意, 各种治疗方法都在不断地探索之中。根据病理性瘢痕的组织学特点和发病机制, 近10多年来开发了许多新药物并应用于临床, 本文仅就病理性瘢痕药物治疗近况做一综述。

1 糖皮质激素

糖皮质激素有抗炎、抗毒素、抗休克等功能, 并且有明显抗组织纤维化的效应。近年来的研究表明, 皮质类固醇激素可有效抑制血管表皮生长因子的表达、成纤维细胞的增生^[1], 从而减少创伤性炎症反应、减少胶原纤维和糖胺聚糖的合成而抑制增生性瘢痕和瘢痕疙瘩。临床上常采用曲安奈德加利多卡因瘢痕局部注射, 结合其他疗法疗效更佳。Alam等^[2]先用液氮冷冻瘢痕5~15s, 使胶原纤维降解, 10~15min后注射糖皮质激素使皮损变白, 该法可促进药物在瘢痕组织中扩散并减少药物在周围组织中蓄积。陈国章等^[3]应用曲安奈德联合平阳霉素治疗血管增生明显的瘢痕疙瘩效果满意, 提示两药可以相互协同, 增强疗效。病理性瘢痕手术切除后局部应用糖皮质激

▲基金项目: 广西科学基金(桂科自07281297)

通信作者: 蒙诚跃

素,可预防复发。但激素用量过大会产生诸多副作用,如皮肤萎缩、坏死、溃疡、色素沉着或减退、毛细血管扩张、生理功能紊乱等,因此应用时要掌握好药物剂量与疗程。

2 抗肿瘤药

此类药物可干扰核酸合成,破坏 DNA 复制,阻止细胞分裂增殖。代表药物为 5-氟尿嘧啶。1984 年 Bltunenkrantz 等^[4]证实 5-氟尿嘧啶在细胞培养中能阻止成纤维细胞的增生。Fitzpatrick^[5]用 50 g/L 的 5-氟尿嘧啶加曲安缩松 1 g/L 注射病变区,1~3 次/周,后改为 1 次/周,最后 1 次/月,效果满意。Somesh 等^[6]提出用 5-氟尿嘧啶激素、激光及冷冻等联合治疗可取得更好疗效,并减少治疗时间及副作用。王公望^[7]用平阳霉素治疗 35 例瘢痕疙瘩患者,有效率达 100%,其机制为抑制血管内皮细胞增生,且抑制胶原酶活性,从而使胶原沉积得到控制,其优点是无免疫抑制、安全可靠。丝裂霉素是强有力的成纤维细胞增殖抑制药,广泛用于防止术后瘢痕粘连。Talmi 等^[8]在切除瘢痕疙瘩之后,缝合皮肤前,皮内注射 0.4 mg/ml 的丝裂霉素 1 ml,以患者满意度和瘢痕厚度作为评价指标,结果发现所有患者对治疗效果均满意,治疗后 2 个月复查,瘢痕厚度 0~8 mm。Ward 等^[9]对气管瘢痕患者,用 0.1 g/L 的丝裂霉素拭子涂在瘢痕区,能抑制成纤维细胞增殖。

3 钙离子通道阻滞剂

近几年的研究发现,钙通道阻滞剂可以通过调节细胞内、外钙离子的浓度来影响细胞外基质的合成和代谢过程,尤其是影响胶原的合成和分泌。薛金伟等^[10]研究钙通道阻滞剂对体外培养神经瘢痕成纤维细胞增殖及胶原分泌的影响,证实钙通道阻滞剂可抑制瘢痕成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的分泌,减少瘢痕的增生,为临床应用钙离子通道阻滞剂治疗病理性瘢痕提供了理论依据。钙离子通道阻滞剂临床用于纤维化疾病^[11,12]、硬皮病^[13]、增生性瘢痕及术后粘连等细胞外基质代谢异常疾病的预防和治疗获得良好效果^[14,15]。王丽妮等^[16]用强脉冲光联合维拉帕米行早期预防颜面外伤瘢痕形成痊愈率高。

4 干扰素

干扰素是一种广泛用于抗纤维化疾病的生物制

剂,有 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 3 种类型,作用机制是抑制成纤维细胞增殖,抑制胶原合成所需的脯氨酸羟化酶,阻止胶原产生,促进胶原降解,抑制 α -平滑肌肌动蛋白的合成。Lee 等^[17]利用含有 IFN- α 2b 的外用乳膏涂于兔耳部瘢痕上,瘢痕明显减小,证明 IFN- α 2b 在动物模型上的瘢痕抑制作用。近期 Lee 等^[18]报告利用 IFN- α 2b 联合曲安奈德治疗瘢痕疙瘩患者 19 例,每周注射 2 次,结果瘢痕疙瘩明显缩小,高度降低了 81.6%,体积减少了 86.6%,提示 IFN- α 2b 是治疗增生性瘢痕或瘢痕疙瘩的有效药物。

5 细胞因子

细胞因子在增生性瘢痕或瘢痕疙瘩的发生、发展过程中扮演了极为重要的角色。许多细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子等可促进病理性瘢痕的发生。目前研究较多的主要是 TGF- β ₁ 和 TGF- β ₂。TGF- β ₁ 和 TGF- β ₂ 不仅可以通过刺激成纤维细胞中葡萄糖与氨基酸的转运和糖酵解,使 EMC 的合成增加,还可以通过抑制胶原酶等基质降解酶的产生来加快基质的沉积及其与细胞的结合。TGF- β ₁、TGF- β ₂ 的过度表达可引起局部纤维组织的过度增生进而形成瘢痕。韩军涛等^[19]用已知序列合成的 TGF- β ₁ II 型受体同源序列 1,可以明显抑制 TGF- β ₁ II 型受体的结构来竞争性结合 TGF- β ₁,从而拮抗或降低 TGF- β ₁ 对细胞的诱导作用。因此,众多学者把焦点集中于用抗体中和和法来治疗和减轻瘢痕。TGF- β ₁、TGF- β ₂ 在瘢痕形成过程中起重要作用,它可激活皮肤成纤维细胞,使胶原蛋白沉积。罗艳等^[20]发现,在伤口周围注射 TGF- β ₁ 抗体后,伤口愈合后无瘢痕形成,而其张力强度与正常愈合伤口大致相同,其关键的功能结构更接近正常。另外罗艳等^[21]研究发现 TGF- β ₂ 多克隆抗体也能有效抑制成纤维细胞的增殖。因此,认为 TGF- β ₁ 和 TGF- β ₂ 抗体是抗瘢痕的新型制剂。鉴于其不抑制正常细胞生长,TGF- β ₁ 抗体和 TGF- β ₂ 抗体可能成为术后抗瘢痕的辅助用药。

6 维甲酸

维甲酸是体内维生素 A 的代谢中间产物,主要影响骨的生长和促进上皮细胞增生、分化、角质溶解等代谢作用,因此维甲酸在保持皮肤和黏膜完整性上是必需的。有学者研究维甲酸对人成纤维细胞基质

金属蛋白酶(MMP)的影响,发现维甲酸可逆转成纤维细胞 MMP-13 上调和 MMP-1、MMP-8 下调,而 MMP-1、MMP-8 与 I 型和 III 型胶原的沉积有关,因此维甲酸可减轻瘢痕疙瘩的慢性炎症反应,防止瘢痕疙瘩向周围正常皮肤扩展^[22]。Salles 等^[23]联合外用维甲酸和乙醇酸治疗烧伤后瘢痕增生致张口受限的病人,疗程 3 个月,明显改善病人的张口受限,提示维甲酸是抗瘢痕的有效药物。临床一般以 0.5 g/L 维甲酸霜剂局部使用,可使局部瘙痒等症状减轻,瘢痕软化并变小。局部应用维甲酸治疗增生性瘢痕或瘢痕疙瘩尚缺乏足够的临床证据支持,且能引起皮肤黏膜干燥、脱屑、肝损害及致畸等副作用,其临床应用价值还有待进一步评价。

7 咪喹莫特

咪喹莫特是一种局部免疫调节剂,目前已用于尖锐湿疣、基底细胞癌和日光性角化的治疗。咪喹莫特直接刺激固有免疫和细胞免疫,介导和激活自然杀伤细胞、巨噬细胞以及朗格汉斯细胞,局部应用咪喹莫特还可诱导局部的细胞因子包括 IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 以及 IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-12 的释放。临床报告瘢痕疙瘩单纯手术治疗后复发率为 40% ~ 100%,瘢痕疙瘩外科治疗后局部应用咪喹莫特可以降低瘢痕疙瘩的复发率。Berman 等^[24]首先报告在瘢痕疙瘩切除术后外用 5% 咪喹莫特乳膏,每晚 1 次,共 8 周,随访 24 周,结果显示咪喹莫特能显著降低手术后的复发率。Stashower^[25]外用 5% 咪喹莫特乳膏可成功预防耳垂瘢痕疙瘩切除术后的复发。一项最新的随机双盲对照研究观察了 15 例胸部手术后使用 5% 咪喹莫特预防增生性瘢痕的作用,每 3 d 或 4 d 使用 1 次 5% 咪喹莫特共 8 周;每次按摩 3 ~ 5 min,疗程 24 周,结果 5% 咪喹莫特改善了瘢痕的颜色,降低了厚度^[26]。咪喹莫特治疗瘢痕的机制:(1)诱导局部成纤维细胞释放 TGF- β ,释放大量干扰素等细胞因子从而抑制胶原生成;(2)改变增生性瘢痕或瘢痕疙瘩凋亡相关基因表达,上调 bax、c-myc 和 p53 基因表达,下调 bcl-2 基因表达^[27],细胞因子调节机制紊乱得以控制。近年国内学者研究显示^[28],咪喹莫特能有效抑制增生性瘢痕或瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖和 I 型、III 型前胶原的产生,降低成纤维细胞增殖活性并加速细胞凋亡,这可能是其促进皮肤瘢痕组织消退的机制。

8 他克莫司

他克莫司是一种能抑制 T 细胞活性的免疫调节剂,其活性在体外及体内实验中都被证实。他克莫司抑制 T 细胞的活化作用,及 T 辅助细胞依赖 B 细胞的增生作用,还可抑制如白介素-2、白介素-3 及 γ -干扰素等淋巴因子的生成,抑制白介素-2 受体的表达。临床上,其为肝脏及肾脏移植患者的首选免疫抑制药物。2001 年, Kim 等^[29]发现局部应用他克莫司能够提高瘢痕疙瘩的治疗效果。Macaron 等^[30]研究发现瘢痕疙瘩内的成纤维细胞过度表达 gli (glioma-associated oncogene homologue)-1 癌基因。他克莫司在结构上与西罗莫司(一种 gli-1 信号转导抑制剂)相似,能与相同的信号转导目标分子 TOR 结合,可抑制 gli-1 的表达,这可能是其抑制成纤维细胞增殖,治疗瘢痕的作用机制。

9 曲尼司特

曲尼司特是一种不同于 H₁、H₂ 受体竞争类抗组胺药的新型抗变态反应药物。1995 年 Mori 等^[31]首先报告了曲尼司特的抗肺纤维化作用,他们发现曲尼司特可通过抑制肺泡巨噬细胞在肺泡内的聚集、激活,减轻博来霉素所致大鼠的肺纤维化。进一步的研究发现曲尼司特通过抑制成纤维细胞释放 TGF、白介素、前列腺素 E、血小板源性生长因子等细胞因子,进而抑制成纤维细胞的增殖、聚集、活化和向肌纤维母细胞转化,以及胶原合成的全过程。实验和临床研究均表明曲尼司特具有抗纤维化作用。陈连军等^[32]在实验研究中发现曲尼司特能抑制人瘢痕疙瘩成纤维细胞 TGF- β_1 的产生,增加碱性成纤维细胞生长因子的合成,减少白介素-6 的表达,从而抑制病理性瘢痕的形成。1997 年 Scand 用电离子渗入法将曲尼司特渗入皮内,治疗肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩,获得了较好的疗效。目前临床上多采用口服加局部给药的方法治疗烧伤后瘢痕增生患者,曲尼司特不但可抑制瘢痕增生,还可以迅速缓解瘙痒和疼痛症状。

10 中药

中药治疗瘢痕有着悠久的历史和丰富的经验,临床上多采用活血化瘀、软坚散结、通络止痛等中药通过外治结合内服的方法取得了较满意的效果。如李

治军等^[33]用黑布膏治疗增生性瘢痕 52 例,总有效率达 100%。熊灵等^[34]用丹芎瘢痕涂膜治疗 769 例烧烫伤患者增生性瘢痕,总有效率达 96.88%。运用现代实验技术证明,许多中药成分川芎嗪、积雪甙等具有抑制成纤维细胞增殖生长及细胞外基质分泌和沉积的作用,丹参的主要有效成分为丹参酮和原儿茶醛,除有扩张血管、降低血压、抗凝等功能外,近几年发现尚有明显抗纤维化作用。其作用机制为^[35]:抑制成纤维细胞增殖与生长,抑制增生性瘢痕和瘢痕疙瘩胶原沉积,促进成纤维细胞凋亡,抑制成纤维细胞分泌生长因子。王小影^[36]用丹参治疗增生性瘢痕病例 136 例,优良率 78%,有效率达 90%。因为皮肤创伤 3~4 d 后成纤维细胞增生,5~6 d 时成纤维细胞停止增生,开始产生胶原,其后 1 周形成胶原最多,以后渐少,3 周后就更少,故作者建议:增生性瘢痕的预防应在皮肤各类创伤愈合脱痂后、手术拆线后 1~2 周为最佳治疗时间,且联合超声治疗增加丹参透皮率效果更佳。丹参酮 IIA 磺酸钠(STS)是从中药丹参中分离出的二萜醌类化合物,并经磺酸化后得到的脂溶性药物,吴志远等^[37]报告用 STS 注射防治兔耳瘢痕,经 HE 染色、组织学检测和电镜扫描,证实 STS 具有抑制兔耳瘢痕增生的作用。川芎嗪为川芎中的主要成分,江茵等^[38,39]的研究结果提示:川芎嗪抑制瘢痕成纤维细胞的增殖、减少胶原合成的机制可能是通过抑制 TGF- β_1 及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor)等细胞因子的表达来实现的。积雪甙是从积雪草中提取而得,具有抑制成纤维细胞增殖和促进伤口愈合的作用,对瘢痕有很好的疗效。赵文鲁等^[40]通过实验研究证实积雪草甙注射液局部注射可以减少增生性瘢痕 TGF- β_1 mRNA 的表达。邓德柱等^[41]用积雪甙片剂 3.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 3 次服,同时外用霜剂,3 次/d,治疗 68 例增生性瘢痕患者,定量评分评估有效率为 92.7%,且无毒副作用,认为积雪甙是治疗病理性瘢痕有效且安全的药物。

11 展 望

药物防治瘢痕具有一定的疗效,其研究焦点主要是在分子水平上阐述药物降解基质、抑制成纤维细胞的增殖和胶原合成的机制,并探讨新的药物剂型及给药方式,以期达到提高疗效、减少副作用的目的。笔者认为今后的研究要注意以下几个方面:(1)药物治

疗瘢痕大都是从发病机制的角度去研究的,特别是那些通过生长因子、酶类及调节基因而发挥作用的药物,将会有着更好的应用潜力和前景,应当重点研究;(2)应当运用高通量筛选法、蛋白质技术、核酸基因技术、反义技术等分子生物学中的新方法、新技术来进一步明确防治瘢痕药物作用的靶点;(3)运用现代医学的新技术,在天然药物中寻找药理作用明确的活性单体的同时,注重挖掘旧药物的作用;(4)目前药物防治瘢痕的疗效尚不够理想,这就要求我们必须设计一些控、缓释制剂,以新型的高分子材料为基质的制剂以及复方新剂型的药物,从而能够在局部维持有效的治疗浓度,减少全身不良反应。

参 考 文 献

- [1] Wu WS, Wang FS, Yang KD, et al. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation[J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(6): 1 264 - 1 271.
- [2] Alam M, Sand AZ, Kneafsey B. New technique for injecting corticosteroid in keloid scarring[J]. Ann Plast Surg, 2006, 56(4): 468 - 469.
- [3] 陈国章, 谢义德. 曲安奈德联合平阳霉素治疗血管增生明显的瘢痕疙瘩 45 例[J]. 中国美容医学, 2009, 18(5): 521 - 522.
- [4] Blumenkramz MS, Claflin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease[J]. Cell culture evaluation[J]. Arch ophthalmol, 1984, 102(4): 598 - 604.
- [5] Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-Fu[J]. Dermal Surg, 2003, 25(3): 224 - 232.
- [6] Somesh G, Amit K. Efficacy and Safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids[J]. Dermatology, 2002, 204(2): 130 - 132.
- [7] 王公望. 平阳霉素治疗瘢痕疙瘩 35 例临床体会[J]. 中国美容医学, 2007, 16(1): 87.
- [8] Talmi YP, Orenstein A, Wolf M, et al. Use of mitomycin C for treatment of keloid: preliminary report[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 132(4): 598 - 601.
- [9] Ward RF, April MM. Mitomycin-c in treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction[J]. Pediatr-Otorhinolaryngol, 1998, 44(2): 221 - 226.
- [10] 薛金伟, 姜志刚, 杨光, 等. 钙通道阻滞剂对体外培养神经瘢痕成纤维细胞增殖及胶原分泌的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(7): 1 239 - 1 242.
- [11] Yin MF, Lian LH, Piao DM, et al. Tetrandrine stimulates

- the apoptosis of hepatic stellate cells and ameliorates development of fibrosis in a thioacetamide rat model[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(8):1 214-1 220.
- [12] Xu D, Wu Y, Liao ZX, et al. Protective effect of verapamil on multiple hepatotoxic factors-induced liver fibrosis in rats [J]. *Pharmacol Res*,2007,55(4):280-286.
- [13] Henness S, Wigley FM. Current drug therapy for scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon: evidence-based review[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2007,19(6):611-618.
- [14] Brudnik J, Podolec RM, Wojas PA. Therapeutic problems connected with keloid treatment-new treatment possibilities [J]. *Przegl Lek*,2006,63(9):803-806.
- [15] 张立,罗金花. 维拉帕米局部注射治疗瘢痕疙瘩疗效观察[J]. *中国麻风皮肤病杂志*,2007,6(2):481.
- [16] 王丽妮,吴卓桐,范锟铎,等. 强脉冲光联合维拉帕米颜面外伤早期抗瘢痕治疗[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*,2009,3(2):42-43.
- [17] Lee JP, Jalili RB, Tredget EE, et al. Antifibrogenic effects of liposome-encapsulated IFN-alpha2b cream on skin wounds in a fibrotic rabbit ear model [J]. *J Interferon Cytokine Res*,2005,25(10):627-631.
- [18] Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intrale-sional injection[J]. *Int J Dermatol*,2008,47(2):183-186.
- [19] 韩军涛,陈壁,张晓辉,等. 转化生长因子- β_1 II型受体同源序列1对瘢痕疙瘩中成纤维细胞胶原合成的影响[J]. *中华创伤杂志*,2000,16(8):485-487.
- [20] 罗艳,刘恒明. 转化生长因子抗体作为激光泪道成形术后辅助用药的实验研究[J]. *医药导报*,2006,25(3):189-192.
- [21] 罗艳,黄艳明,刘恒明. 转化生长因子 I 32 抗体对体外培养人翼状胬肉成纤维细胞增殖的影响[J]. *医药导报*,2008,27(10):1 176-1 177.
- [22] Uchida G, Yoshimura K, Kitano Y, et al. Tretinoin reverses upregulation of matrix metalloproteinase-13 in human keloid-derived fibroblasts [J]. *Exp Dermatol*,2003,12(2):35-42.
- [23] Salles AG, Gemperli R, Toledo PN, et al. Combined tretinoin and glycolic acid treatment improves mouth opening for postburn patients[J]. *Aesthetic Plast Surg*,2006,30(3):356-362.
- [24] Berman B, Kaufman J. The effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids [J]. *J Am Acad Dermatol*,2002,42(4):209-211.
- [25] Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision [J]. *Dermatol Surg*,2006,32(3):380-386.
- [26] Prado A, Andrades P, Benitez S, et al. Scar management after breast surgery: preliminary results of a prospective, randomized, and double-blind clinical study with aldera cream 5% (imiquimod) [J]. *Plast Reconstr Surg*,2005,115(3):966-972.
- [27] 陈伟,付小兵,王海滨,等. 增生性瘢痕中凋亡相关基因转录的变化[J]. *中华实验外科杂志*,2005,22(2):235-237.
- [28] 沈春花,骆丹,朱洁,等. 咪喹莫特对皮肤成纤维细胞活性和凋亡的影响[J]. *临床皮肤科杂志*,2007,36(3):148-151.
- [29] Kim A, DiCarlo J, Cohen C, et al. Are keloids really "glioids"? High-level expression of gli-1 oncogene in keloids [J]. *J Am Acad Dermatol*,2001,45(5):707-711.
- [30] Macaron N, Cohen C, Chen S, et al. Gli-1 Oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoidica diabetorum [J]. *Arch Dermatol*,2005,141(2):259-262.
- [31] Mori H, Tanaka H, Kanada K, et al. Suppressive effects of tranilast on pulmonary fibrosis and activation of alveolar macrophages in mice treated with bleomycin: role of alveolar macrophages in the fibrosis [J]. *Jpn J Pharmacol*,1995,67(4):279-289.
- [32] 陈连军,项蕾红,祝禄川,等. 曲尼司特对人正常皮肤和瘢痕疙瘩成纤维细胞部分细胞因子表达的影响[J]. *临床皮肤科杂志*,2006,35(8):497-499.
- [33] 李治军,韩海红. 加味黑布膏治疗增生性瘢痕 52 例[J]. *河南中医药学刊*,2007,17(3):50-51.
- [34] 熊灵,王革军,丁宝财,等. 丹芍瘢痕涂膜的临床应用研究[J]. *中国冶金工业医学杂志*,2004,21(2):102-104.
- [35] 赵建平,蔡景龙. 瘢痕的中医药防治机制研究进展[J]. *中国实用美容整形外科杂志*,2005,16(4):109-111.
- [36] 王小影. 丹参霜与超声波联合治疗预防增生性瘢痕[J]. *中华医学美容美容杂志*,2006,12(12):366.
- [37] 吴志远,罗少军,汤少明,等. 丹参酮 II-A 对兔耳增生性瘢痕组织形成的影响[J]. *广东医学院学报*,2002,20(4):255-259.
- [38] 江茵,李文,陈敏. 川芎嗪对肺纤维化大鼠 CTGF 表达及胶原沉积的影响[J]. *中华全科医学*,2008,12(6):1 215-1 216.
- [39] 袁晓梅. 川芎嗪对支气管哮喘患者外周血 TGF- β_1 水平的影响[J]. *西安交通大学学报·医学版*,2008,29(6):714-716.
- [40] 赵文鲁,匡瑞霞,刘肃,等. 积雪草甙对兔耳增生性瘢痕 TGF- β_1 mRNA 表达的影响[J]. *中国美容医学*,2009,18(1):72-75.
- [41] 邓德柱,石炳文,刘兴民,等. 积雪甙治疗增生性瘢痕的临床疗效观察[J]. *国际医药卫生导报*,2009,15(7):65-66.