

Regesi 再生硅对兔耳增生性瘢痕的治疗作用及其调控成纤维细胞活化的实验研究

陈男雄

宁夏医科大学总医院烧伤整形美容科 宁夏 银川 750001

【摘要】目的：探讨 Regesi 再生硅对兔耳增生性瘢痕的干预效果及其调控成纤维细胞活化的机制。方法：建立兔耳增生性瘢痕模型，分为空白对照组、商品硅凝胶组和 Regesi 再生硅组，动态观察瘢痕外观，并检测瘢痕面积、增生指数、横截面积及抬高指数。体外以 TGF- β 1 诱导成纤维细胞活化，观察 Regesi 再生硅对细胞增殖、迁移、 α -SMA、Collagen I、胶原沉积及相关信号蛋白的影响。结果：Regesi 再生硅可减轻兔耳瘢痕红肿、隆起和组织增厚，降低瘢痕面积及增生相关指标；体外可抑制 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞增殖、迁移、肌成纤维分化和胶原沉积，并下调 p-Smad2/3、p-Smad1/5/8、p-ERK1/2、p-p38 及 p-AKT 表达。结论：Regesi 再生硅可能通过抑制 TGF- β 1 介导的 Smad 及 Non-Smad 通路，减轻成纤维细胞活化和细胞外基质沉积，具有外用抗瘢痕应用潜力。

【关键词】：Regesi 再生硅；增生性瘢痕；兔耳模型；成纤维细胞；TGF- β 1；Smad 信号通路

DOI:10.12417/2811-051X.26.10.013

引言

增生性瘢痕是创伤、烧伤及手术切口愈合后常见的病理性纤维增殖性疾病，表现为瘢痕隆起、色红、质硬，并可伴瘙痒、疼痛和功能受限，其形成与持续炎症、成纤维细胞异常活化、肌成纤维细胞分化及细胞外基质过度沉积密切相关^[1-3]。硅凝胶因无创、安全、使用方便，已被广泛用于瘢痕预防和早期干预，但疗效仍受材料性能、干预时机及患者依从性影响^[4,5]。TGF- β 1 是驱动瘢痕纤维化的重要因子，可通过 Smad 及 ERK、p38 MAPK、AKT 等 Non-Smad 通路促进成纤维细胞增殖、迁移、 α -SMA 表达和 Collagen I 沉积^[6]。Regesi 再生硅是一种新型硅基外用材料，可能兼具局部屏障保护和细胞功能调控作用。本研究通过兔耳增生性瘢痕模型和 TGF- β 1 诱导成纤维细胞模型，评价 Regesi 再生硅的抗瘢痕效果，并初步探讨其对 TGF- β 1 相关信号通路的影响。

1 材料与方法

1.1 动物模型与分组

选取健康新西兰大白兔，于兔耳腹侧制备标准化全层皮肤缺损并保留软骨膜，待自然愈合形成增生性瘢痕。造模后随机分为空白对照组、商品硅凝胶组和 Regesi 再生硅组，分别不处理、外用常规硅凝胶或 Regesi 再生硅，干预至术后 12 周。

1.2 瘢痕观察与形态评价

于术后 2、4、6、8、10、12 周拍摄瘢痕照片，测量瘢痕面积，并结合隆起、厚度和组织学结果计算瘢痕增生指数及抬

高指数。

(1) 组织学检测：术后 12 周取瘢痕组织，固定、包埋、切片后行 HE 染色，观察表皮及真皮增厚、炎性浸润、胶原排列和组织重塑，并测量瘢痕横截面积。

(2) 细胞培养与分组：分离培养瘢痕原代成纤维细胞，分为对照组、TGF- β 1 组和 TGF- β 1+Regesi 再生硅组。TGF- β 1 诱导细胞活化，Regesi 再生硅进行干预。

(3) 细胞功能与胶原检测：采用 EdU 检测 24、48、72 h 细胞增殖，划痕实验检测 0、12、24 h 细胞迁移；通过 α -SMA、Collagen I 免疫荧光及 Sirius Red 染色评价肌成纤维分化、胶原合成和沉积。

(4) Western blot 及统计学分析：Western blot 检测 Smad2/3、Smad1/5/8、ERK1/2、p38、AKT 及其磷酸化蛋白，以 β -actin 为内参。数据以均数 $\pm$ 标准差表示，组间比较采用单因素方差分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Regesi 再生硅改善兔耳瘢痕外观并降低增生程度

为评价 Regesi 再生硅对增生性瘢痕的干预效果，本研究建立兔耳增生性瘢痕模型，并于术后 2、4、6、8、10 和 12 周动态观察。结果显示，空白对照组瘢痕持续增厚、隆起明显且颜色较红；商品硅凝胶组瘢痕增生有所减轻，但仍有一定隆起和红色区域；Regesi 再生硅组瘢痕颜色较浅、表面较平整，边界逐渐缩小（图 1A）。定量分析显示，各组瘢痕总表面积随时

间延长均下降,其中 Regesi 再生硅组下降最明显,术后 12 周差异尤为突出(图 1A)。Regesi 再生硅组瘢痕增生指数在各观察时间点均低于空白对照组和商品硅凝胶组(图 1B),提示其可持续抑制瘢痕过度增生。

2.2 Regesi 再生硅降低瘢痕横截面积及抬高指数

术后 12 周 HE 染色显示,空白对照组瘢痕明显隆起,表皮及真皮增厚、结构紊乱;商品硅凝胶组组织增厚有所减轻;Regesi 再生硅组瘢痕厚度下降,隆起减轻,组织结构更接近正常皮肤(图 1C)。定量分析显示,Regesi 再生硅组瘢痕横截面积和抬高指数均显著低于空白对照组及商品硅凝胶组,提示其可有效改善瘢痕组织增生和纵向隆起。

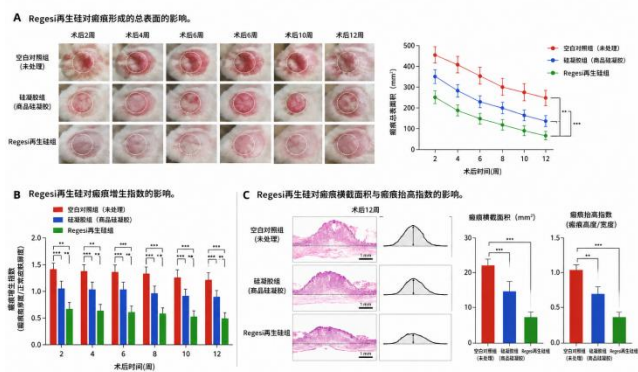


图 1 Regesi 再生硅对兔耳增生性瘢痕的治疗作用

A: 各组术后 2-12 周瘢痕外观及总表面积变化; B: 瘢痕增生指数比较; C: 术后 12 周 HE 染色、瘢痕横截面积及抬高指数。数据为均数±标准差, n=10。与空白对照组比较, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

2.3 Regesi 再生硅抑制 TGF-β1 诱导的细胞增殖和迁移

EdU 结果显示, 对照组细胞增殖水平较低, TGF-β1 刺激后 24、48 和 72 h EdU 阳性率升高; Regesi 再生硅干预后 EdU 阳性率下降(图 2A)。划痕实验显示, TGF-β1 增强细胞迁移能力, 提高 12 h 和 24 h 划痕闭合率; Regesi 再生硅处理后划痕闭合减慢, 细胞迁移率降低(图 2B)。结果提示, Regesi 再生硅可抑制 TGF-β1 诱导的成纤维细胞异常增殖和迁移。

2.4 Regesi 再生硅抑制肌成纤维分化、胶原沉积及通路激活

免疫荧光及 Sirius Red 染色显示, TGF-β1 刺激后成纤维细胞 α-SMA 和 Collagen I 表达增强, 胶原沉积增加; Regesi 再生硅干预后上述阳性信号及染色强度均下降(图 2C)。Western blot 显示, TGF-β1 上调 p-Smad2/3、p-Smad1/5/8、p-ERK1/2、p-p38 和 p-AKT 表达, 而 Regesi 再生硅可明显抑制这些磷酸化蛋白水平(图 2D), 提示其可能通过阻断 Smad 及 Non-Smad 通路发挥抗瘢痕作用。

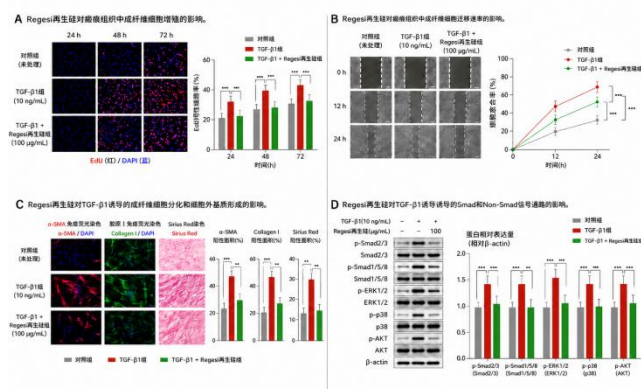


图 2 Regesi 再生硅对 TGF-β1 诱导成纤维细胞行为及信号通路的影响

A: 细胞增殖; B: 细胞迁移; C: α-SMA、Collagen I 表达及胶原沉积; D: Smad 和 Non-Smad 通路相关磷酸化蛋白。n=6, P<0.01 或 P<0.001。

3 讨论

增生性瘢痕的核心病理改变是创伤修复失衡导致的纤维化反应, 成纤维细胞过度增殖迁移、肌成纤维细胞分化及胶原异常沉积共同推动瘢痕增厚和隆起^[1-3]。本研究从动物模型和细胞模型两个层面观察 Regesi 再生硅的抗瘢痕作用。体内结果显示, Regesi 再生硅可明显改善兔耳瘢痕外观, 降低瘢痕总表面积、增生指数、横截面积和抬高指数, 且整体效果优于商品硅凝胶, 说明其对瘢痕水平扩展和垂直隆起均具有抑制作用。兔耳模型具有瘢痕形成稳定、便于连续观察和量化的特点, 适用于外用抗瘢痕材料的初步评价^[8,9]。

硅凝胶类材料在临床中应用广泛, 主要通过覆盖保湿、减少经皮水分丢失和改善局部微环境发挥作用, 但疗效受材料特性、使用时机及依从性影响^[4,5,7]。本研究中, Regesi 再生硅不仅改善瘢痕形态, 还在体外抑制 TGF-β1 诱导的成纤维细胞增殖、迁移、α-SMA 表达、Collagen I 合成及胶原沉积, 提示其可能具有物理屏障之外的生物调控作用。TGF-β1 是瘢痕纤维化的重要促纤维化因子, 可驱动成纤维细胞活化并促进细胞外基质积累^[6,10]。Regesi 再生硅降低 EdU 阳性率和划痕愈合率, 说明其可减少瘢痕形成过程中成纤维细胞的异常扩增和聚集; 同时下调 α-SMA、Collagen I 及 Sirius Red 染色强度, 提示其对肌成纤维转化和胶原沉积具有抑制作用。

机制方面, TGF-β/Smad 通路是调控胶原合成和纤维化反应的经典通路, Smad2/3 及 Smad1/5/8 磷酸化增强可促进促纤维化基因表达^[6,10]。本研究发现 Regesi 再生硅可降低 p-Smad2/3 和 p-Smad1/5/8 水平, 而总蛋白变化不明显, 提示其主要影响信号活化过程。与此同时, Regesi 再生硅还下调 p-ERK1/2、p-p38 和 p-AKT, 说明其抗瘢痕效应可能涉及 Non-Smad 通路

的协同抑制。ERK 和 AKT 与细胞增殖、迁移密切相关，p38 MAPK 与炎症应激和纤维化重塑相关，因此多通路抑制可能是 Regesi 再生硅减轻瘢痕形成的重要机制。

本研究仍存在一定不足：兔耳模型不能完全模拟人类瘢痕的机械张力、免疫微环境及长期重塑过程；Regesi 再生硅的材

料学参数、最佳作用剂量和长期安全性仍需进一步明确；其对炎症因子、血管生成、MMP/TIMP 平衡及成纤维细胞异质性的影响尚未深入分析。后续应结合多剂量比较、长期随访和临床样本验证，以完善其转化依据。综上，Regesi 再生硅可通过抑制 TGF- β 1 介导的 Smad 及 Non-Smad 通路，减轻成纤维细胞活化和胶原沉积，具有开发为新型外用抗瘢痕材料的潜力。

参考文献：

- [1] Mony MP, Harmon KA, Hess R, et al. An updated review of hypertrophic scarring[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 678.
- [2] Lin X, Lai Y. Scarring skin: mechanisms and therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1458.
- [3] Choi C, Mukovozov I, Jazdarec A, et al. Management of hypertrophic scars in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Australas J Dermatol*, 2022, 63(2): 172-189.
- [4] Ogawa R. Current algorithms for treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 149(1): 79e-94e.
- [5] Wang F, Li X, Wang X, et al. Efficacy of topical silicone gel in scar management[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3): 765-773.
- [6] Zhang T, Wang XF, Wang ZC, et al. Targeting TGF- β /Smad signaling to attenuate keloid and hypertrophic scar formation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110287.
- [7] De Decker I, Hoeksema H, Verbelen J, et al. Fluid silicone gels for prevention and treatment of hypertrophic scars[J]. *Burns*, 2022, 48(3): 491-509.
- [8] Kloeters O, Tandara A, Mustoe TA. Hypertrophic scar model in the rabbit ear[J]. *Wound Repair Regen*, 2007, 15(Suppl 1): S40-S45.
- [9] Nabai L, Ghahary A. Hypertrophic scarring in the rabbit ear[M]// *Fibrosis. Methods Mol Biol*, 2017, 1627: 81-89.
- [10] Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 61.