

•综述•

## 瘢痕疙瘩肿瘤相关性实验模型的研究进展及其技术策略

吕尚军<sup>1</sup> 白国玺<sup>1</sup> 曹锐<sup>1</sup> 综述, 范荣辉<sup>2</sup> 孙勇<sup>3</sup> 审校

(1.武警陕西省总队医院烧伤整形科 陕西 西安 710086; 2.陕西省人民医院烧伤整形美容外科 陕西 西安 710024; 3.徐州医科大学附属淮海医院烧伤外科 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 瘢痕疙瘩是一种皮肤纤维增生性疾病, 具有恶性肿瘤的生物学特征, 发病机制尚不清楚。本文系统总结了瘢痕疙瘩研究中使用的与肿瘤相关的实验模型, 并对瘢痕疙瘩与肿瘤研究中相互借鉴和使用的生物学技术进行了评估和预测。通过肿瘤学的学科交叉, 以及其他学科的合作和创新技术的应用, 能够对瘢痕疙瘩的基础研究与个性化的治疗策略提供新思路。

**[关键词]** 瘢痕疙瘩; 肿瘤; 增生性瘢痕; 实验模型

**[中图分类号]** R619<sup>+</sup>.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2026) 06-0165-05

## The Research Progress and Technical Strategy of the Experimental Model for Studying the Correlation of Keloid and Tumors

LYU Shangjun<sup>1</sup>, BAI Guoxi<sup>1</sup>, CAO Rui<sup>1</sup>, FAN Ronghui<sup>2</sup>, SUN Yong<sup>2</sup>

(1.Department of Burns and Plastic Surgery, Shaanxi Provincial Armed Police Corps Hospital, Xi'an 710086, Shaanxi, China; 2.Department of Burns and Plastic Surgery and Medical Cosmetic Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710024, Shaanxi, China; 3.Department of Burn Surgery, the Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu, China)

**Abstract:** A keloid is a skin fibroproliferative disease with the biological characteristics of a malignant tumor, and the pathogenesis is still unclear. This paper systematically summarizes the experimental models related to tumors used in the research of keloids, and evaluates and predicts the biological techniques that are borrowed and used in the study of keloids and tumors. By means of interdisciplinary integration of oncology, as well as cooperation and innovative technologies from other disciplines, new ideas can be provided for the basic research and personalized treatment strategies of keloids.

**Key words:** keloid; tumor; hypertrophic scar; experimental model

瘢痕疙瘩是一种病理性皮肤增生疾病, 表现出与恶性肿瘤相似的生物学特征, 如过度增殖、细胞凋亡抵抗和局部侵袭等<sup>[1]</sup>。全球范围内, 瘢痕疙瘩的总体发病率约为5%~16%, 不同地区和种族的发病率存在差异。瘢痕疙瘩常常伴随有红斑、硬化和瘙痒等症状, 具有治疗抵抗和高复发的临床特征, 根据治疗方案及个体差异不同, 复发率波动范围10%~50%<sup>[2-3]</sup>, 严重影响患者生活质量。目前, 除药物、手术等常规治疗外, 采用浅层放射治疗具有一定疗效, 最新的靶向和免疫治疗尚在探索阶段。瘢痕疙瘩的发病机制复杂多样, 涉及多细胞类型、分子通路以及表观遗传学的相互作用。然而, 由于缺乏全面模拟人类瘢痕疙瘩特征的成熟生物模型<sup>[4]</sup>, 该领域的研究仍面临诸多挑战。随着基础研究的深入, 人们逐渐发现瘢痕疙瘩与肿瘤具有

细胞行为相似、异常基因相同、部分信号通路共通等特性。由此, 借鉴和应用肿瘤研究中的模型与生物学技术来研究瘢痕疙瘩, 有望为研究开辟新的途径。本文重点介绍了近年来瘢痕疙瘩与肿瘤相关性的实验模型和研究技术策略方面的进展, 并探讨这些模型和技术在未来研究中的潜在价值。期望通过跨学科研究加快揭示瘢痕疙瘩的发病机制, 寻求更有效的治疗方法。

### 1 瘢痕疙瘩与肿瘤相关的实验模型

在肿瘤的研究中, 根据具体的研究问题来选择不同的生物模型, 常规分为体外、体内和离体模型, 以及最新的器官芯片模型, 每种模型都有其特点和适用性。瘢痕疙瘩也采用了肿瘤类似的模型方法, 但两种疾病的特殊性模型

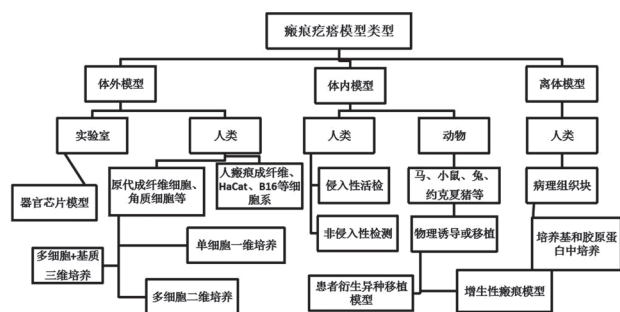
基金项目: 江苏省自然科学基金(编号: BK20211060)

通信作者: 范荣辉, 科室副主任、副主任医师; 研究方向为医学美容、烧伤及瘢痕、难治性创面修复。E-mail: frh\_at\_xian@163.com

共同通信作者: 孙勇, 科室副主任、副主任医师; 研究方向为严重烧伤、瘢痕疙瘩、难治性创面修复。E-mail: sunyong\_97@163.com

第一作者: 吕尚军, 副主任医师; 研究方向为面部年轻化、瘢痕疙瘩及创面修复。E-mail: lvshangjun@163.com

建立也不尽相同。见图1。



注：体外模型是在实验室培养条件下研究细胞或组织的模型；体内模型是在活体生物体内进行的实验；离体模型是通过采集瘢痕疙瘩组织在培养基和胶原蛋白中进行的皮肤器官培养；器官芯片模型是利用组织工程、类器官和微流控芯片等技术构建的生物模型

图1 瘢痕疙瘩实验模型类型示意图

1.1 体外模型：传统的二维（2D）细胞培养模型包括成熟的癌细胞系和原代细胞培养。黑色素瘤B16、乳腺癌MCF-7和T47D细胞常用于癌症研究；而瘢痕疙瘩的研究则多采用病理组织来源的原代成纤维细胞或角质细胞。Li J<sup>[5]</sup>和Song J等<sup>[6]</sup>对原代细胞的培养方法进行了优化，取得了良好效果。尽管原代细胞是研究的理想选择，但存在伦理和实验重复性等问题。同时，商业化的人瘢痕成纤维细胞系（PRI-H-00081）为研究提供了新的选择。此外，源自瘢痕疙瘩的永生表皮细胞系HaCat可用于上皮间质转化的研究<sup>[7]</sup>，恶性黑色素瘤B16细胞也被用于模拟瘢痕疙瘩的部分特性<sup>[8]</sup>。为了研究多种细胞间的相互作用，多细胞共同培养模型也得到了广泛应用。

然而，以上2D培养模型无法完全模拟组织结构和细胞-基质相互作用等机制。三维（3D）培养模式的出现弥补了这一不足，可以形成类器官或多层器官样结构。Lee WJ等<sup>[9]</sup>利用穿孔活检组织建立了瘢痕疙瘩3D多细胞球体培养模型，能够短期（7 d）模拟瘢痕疙瘩微环境。采用胶原蛋白或纳米型胶原作为基质，可以建立角质细胞和/或成纤维细胞分层培养的3D器官型培养模型，具有接近人类皮肤特性的优点。Suttho D等<sup>[10]</sup>瘢痕疙瘩不同区域提取成纤维细胞，在3D生物材料中培养，建立了更接近瘢痕疙瘩内环境的模型。此外，Suarez E等<sup>[11]</sup>使用细胞力监测仪将张力应用于3D细胞培养模型，验证了张力和作用时间在瘢痕发展中的作用。考虑到瘢痕愈合过程与时间周期密切相关，引入时间维度的四维（4D）模型将具有更高的可信度和研究价值。

1.2 体内模型：体内模型是在活体生物体内进行的实验，这类模型能够更真实地反映疾病在体内的生长和发展情况。人类体内瘢痕模型通过对志愿者进行侵入性或非侵入性方法来评估和检测<sup>[12]</sup>，对患有瘢痕疙瘩的患者进行连续时间活检，可以建立人类4D体内模型<sup>[13]</sup>，这种方式能够观察和分析瘢痕疙瘩随时间推移的动态变化和演化过程，从

而更全面地理解其形成机制、治疗反应和生物学行为。然而，这类模型虽然最为理想，但存在伦理学问题、研究对象限制以及难以控制个体变量等缺点。动物体内模型通过诱导或移植建立，优点是可以批量建立。目前，已知除人类之外，马是唯一在伤口愈合过程中能够自然产生类似瘢痕疙瘩的哺乳动物，已被建议作为瘢痕疙瘩的兽医模型<sup>[4,14]</sup>，但成本昂贵。啮齿动物由于成本低、易处理、可重复性以及可通过基因操作诱发的可能性，小鼠经常被用于增生性瘢痕（HTS）研究<sup>[15]</sup>，另一种广泛使用的HTS模型是兔耳模型<sup>[16]</sup>。约克夏猪通常被建立为正常伤口愈合模型，而红色杜洛克猪则表现出人类HTS的一些特征，目前广泛用于抗瘢痕疗法的研究<sup>[17]</sup>。由于不同物种间皮肤结构和愈合机制可能存在差异，且增生性瘢痕和瘢痕疙瘩也存在生物学差异，以上诱导模型仍无法完全反映人类瘢痕疙瘩复杂的形成过程。

在肿瘤研究领域，患者衍生异种移植模型（PDX models）因其能够保留原肿瘤的遗传异质性和分子特征而成为较为理想的实验模型<sup>[18]</sup>。瘢痕疙瘩研究也使用类似的方法，这类模型比人体临床试验具有一些优势，但需要经过一定时间的观察才能评价移植组织的生长和特性。同时，最大的缺点是防止植入瘢痕组织产生排斥反应，必须使用免疫缺陷宿主动物，如无胸腺小鼠、大鼠等，这又限制了免疫作用和炎症反应在周围组织作用的研究。Park TH等<sup>[19]</sup>建立了一种在免疫功能正常的动物体内植入人类瘢痕疙瘩异种移植物的模型，模型可维持4个月。最近的一项研究建立了一种患者源性瘢痕疙瘩异种移植（PDKX models）模型，可以通过重现体内微环境来模拟瘢痕疙瘩疾病<sup>[20]</sup>。这种模型组织相对稳定，培养时间长，特别是在瘢痕疙瘩个性化医疗和药物筛选研究方面提供了新的工具。

随着体外移植、转基因及组织工程等新技术的快速发展，一些新型模型相继被开发。例如，将瘢痕疙瘩中分离出的成纤维细胞在聚乳酸-乙醇酸共聚物三维支架或海绵胶原上培养，再植入小鼠体内可形成瘢痕疙瘩样组织<sup>[21]</sup>。经基因工程改造的Tsk1/2小鼠肿瘤模型，动物肩胛间区出现皮肤变紧、真皮增厚及成分异常变化，因此，也被用作瘢痕模型，但该模型并不能完全模拟瘢痕增生过程<sup>[22]</sup>。Lee YS等<sup>[23]</sup>通过无胸腺NU/J小鼠背部植入多孔聚乙烯环，建立了具有与瘢痕疙瘩生理相似且较为稳定生物特性的动物模型。新型模型的出现，弥补了传统体内模型的诸多不足。

1.3 离体模型：离体模型是通过采集瘢痕疙瘩组织在培养基和胶原蛋白中进行的皮肤器官培养，这种模型能够在长期培养中保存细胞和结构成分。Bagabir R<sup>[24]</sup>团队通过技术改进，开发并优化了稳定且长期的器官培养方法，具体是将不同大小的瘢痕疙瘩活检组织嵌入胶原凝胶中，然后浸入培养基中或置于气液界面中培养。随后该团队通过雷帕霉素激酶抑制剂和光动力疗法对瘢痕疙瘩影响作用的系列研究，证实了此模型的实用性<sup>[25-26]</sup>。Broek研究小组还采用皮下脂肪组织的间充质干细胞，通过组织工程构建出肥大

性瘢痕模型<sup>[27]</sup>。

事实上, 离体模型更接近体内环境, 这类模型还能够较长时间内维持细胞的多层结构和功能, 从而允许对病变进行更真实和持久的研究。同时, 离体模型很容易扩大规模, 以满足高通量筛选和重复实验的需求, 并且允许研究人员精确控制实验条件, 例如添加或去除特定的信号分子、药物或生长因子, 以观察其对组织形成和修复的影响。但在实验中, 应考虑到不同捐赠者之间存在异质性, 存在模型维护成本高, 缺乏器官系统交互的问题。

1.4 器官芯片模型: 随着组织工程、类器官和微流控芯片等技术的发展, 逐步研发出了器官芯片 (Organ-On-A-Chip) 用于构建生物模型。目前, 器官芯片已经大量应用于肿瘤和其他疾病的研究<sup>[28]</sup>。Ataç B等<sup>[29]</sup>使用皮肤和毛囊芯片模型用于研究真皮、表皮、毛发和毛囊的相互作用以及外源性物质对皮肤的影响。但器官芯片技术仍处于发展和完善阶段, 存在标准化不统一和可重复性差、规模小成本高、稳定性不够等问题<sup>[30]</sup>。此外, 利用3D打印或者生物墨水打印技术制作的移植物已经用于皮肤组织的再生使用<sup>[31]</sup>, 未来也可以用于构建瘢痕疙瘩组织的仿生模型。3D打印增加可控时空维度即出现4D打印。两者主要区别在于4D打印采用可编程刺激响应材料的生物墨水, 在光、电、温度、离子等刺激下, 产生可预见的物理特性改变, 如折叠、扭曲、弯曲、扩张等<sup>[32]</sup>。但是3D和4D模型同样存在一定问题, 如何确保它们的长期存活和功能维持, 以及如何促进它们与宿主体内的整合等问题。此外, 还有IN-SILICO模型是通过数学建模、仿真和数据分析模拟生物系统和生物过程的数字模型。在瘢痕疙瘩的研究中, 数字模型可以用来模拟皮肤创伤愈合过程中的各种分子和细胞相互作用, Pensalfini M<sup>[33]</sup>团队已成功开发了伤口愈合的机械生物学数字模型。

总体来说, 体外单或多细胞共培养以及组织培养模型适合探究瘢痕疙瘩发病机制, 移植体的离体模型还需要开发更实用的培养方法和解决培养周期问题。动物的体内模型适合进行瘢痕疙瘩治疗性试验, 特别是治疗药物的安全试验或毒理实验。新兴的芯片模型和数字模型适合模拟发病机理研究, 以及测试筛选潜在的治疗药物和干预措施。最后, 无论增生性瘢痕还是普通瘢痕模型均可纳入研究, 可作为瘢痕疙瘩研究的一个有价值补充, 为瘢痕疙瘩研究提供一个更全面的视野。

## 2 瘢痕疙瘩与肿瘤相关研究策略技术的发展和挑战

随着分子生物学和生物学技术的飞速发展, 瘢痕疙瘩与肿瘤研究之间的界限越来越模糊, 越来越多的研究技术和方法在两个领域之间实现了相互借鉴和应用。这些新兴技术为深入理解瘢痕疙瘩细胞的异质性、基因表达调控、蛋白质网络和代谢途径提供了强有力的工具, 多学科的交叉合作将进一步推动瘢痕疙瘩领域的研究进展<sup>[34]</sup>。

2.1 蛋白质组学和代谢组学技术: 蛋白质组学和代谢组学技术在瘢痕疙瘩和肿瘤研究中发挥着至关重要的作用, 它们能够从全局角度揭示瘢痕疙瘩的分子机制。蛋白质组学技术可用于鉴定瘢痕疙瘩形成和发展过程中差异表达的蛋白质, 发现参与细胞增殖、迁移、分化和凋亡的关键信号通路, 并筛选可能作为诊断标志物或治疗靶点的蛋白质。例如, Chang LY等<sup>[35]</sup>采用蛋白质组/磷酸蛋白质组分析, 验证了蓝光可以用于预防和治疗肥厚性瘢痕。Liu J等<sup>[36]</sup>应用定量蛋白质组学技术在瘢痕疙瘩中发现, XBP1介导的未折叠蛋白反应通路具有重要作用。

代谢失调是纤维化疾病如瘢痕疙瘩的重要病理基础。代谢组学技术能够分析代谢异常的途径, 如糖、脂和氨基酸代谢等, 并识别与瘢痕疙瘩中病理过程相关的代谢标志物等<sup>[37]</sup>。有研究通过代谢组学分析确定了与瘢痕疙瘩风险相关的4种差异循环代谢物, 并建立了风险评分模型<sup>[38]</sup>。通过对瘢痕疙瘩患者血浆进行病例对照的代谢和脂质组学研究, 发现了5种差异表达的代谢物<sup>[39]</sup>。另一项研究通过收集皮肤样本分析, 发现多不饱和脂肪酸和丁酸代谢参与瘢痕疙瘩的发生<sup>[37]</sup>。Shan M等<sup>[40]</sup>通过对小鼠瘢痕疙瘩组学分析发现, 皮肤过氧化氢酶菌群影响成纤维细胞生长; 同时还建立了人类瘢痕疙瘩代谢组谱和转录组谱, 发现5-羟赖氨酸和1-甲基烟酰胺可能是瘢痕疙瘩严重程度的代谢指标<sup>[41]</sup>。除此之外, 通过联合基因组学、转录组学和表观基因组学的其他组学分析, 能够从多个层面揭示瘢痕疙瘩的分子机制, 进一步增强生物标志物和治疗靶点的可信度<sup>[42]</sup>。

2.2 高通量技术: 高通量技术是能够在较短的时间内处理大量样品或数据, 并获得相关信息的技术, 目前已经应用于肿瘤和瘢痕疙瘩的研究中。通过高通量技术对瘢痕疙瘩的DNA或RNA (全基因组、外显子组、转录组等) 进行测序, 可用于探索其遗传变异和表达模式的变化<sup>[43]</sup>。新兴的单细胞基因测序技术能够解析细胞组成并区分功能性细胞亚型, 还可进行高分辨率的分析基因表达, 是研究瘢痕疙瘩细胞异质性的有力工具<sup>[44]</sup>, 笔者团队应用此项技术在瘢痕疙瘩成纤维细胞和增殖成肌纤维细胞中, 鉴定出了与可变剪接相关的10个关键RNA结合蛋白基因。目前, 随着对肿瘤和瘢痕疙瘩研究的深入, 各类生物数据呈海量聚集。使用高性能计算机系统进行的高通量计算, 可以处理这些大规模数据集, 例如基因组序列分析、分子动力学模拟等, 但目前仅在肿瘤研究中较多<sup>[45]</sup>。

同时, 随着人工智能中机器学习的出现, 能够设计和训练算法从数据中学习并做出肿瘤的预测, Guo Z等<sup>[46]</sup>通过机器学习模型确定了可用于诊断瘢痕疙瘩的10个相关基因。这些高通量技术的共同特点是能够大幅提高研究效率, 加快数据获取速度, 特别是在瘢痕疙瘩的研究中有助于发现以前不易察觉的模式或关联。虽然机器学习在瘢痕疙瘩研究中具有巨大的潜力, 但目前这些应用仍处于研究阶段, 需要更多的临床验证和数据积累才能转化为实用的临床工具。

2.3 基因编辑技术：随着高通量测序和微阵列基因分型技术的出现，研究人员已经使用这些方法来观察整个基因组。Tu L等<sup>[47]</sup>通过微阵列基因技术对增生性瘢痕的成纤维细胞中差异表达的lncRNAs进行了鉴定。全基因组关联研究发现了单核苷酸多态性是瘢痕疙瘩形成相关的基因组易感位点<sup>[48-49]</sup>。多种基因定位方法和靶向基因通路研究也已经确定了与瘢痕疙瘩相关的几种基因多态性。目前，基因编辑技术已经在许多研究领域取得了革命性的成果。随着对瘢痕疙瘩基因组关联和基因表达谱分析研究的深入，采用CRISPR-Cas9基因编辑系统能够以前所未有的精度进行基因添加、删除或更改，这在瘢痕疙瘩的研究中也展现出了巨大潜力，但在临床应用之前还需要解决一些问题，包括基因编辑的效率、安全性以及如何将编辑过的细胞有效地输送到患者体内。随着技术的进步和对基因编辑伦理及安全性的深入理解，未来CRISPR-Cas9及其他基因编辑技术有望在治疗瘢痕疙瘩领域发挥重要作用。

2.4 检测检验方法：瘢痕疙瘩和肿瘤在某些方面有一些共同或类似的检测检验手段用于临床诊断和基础研究，分为侵入性和非侵入性技术。侵入性技术采用瘢痕疙瘩组织活检，对提取物进行DNA或RNA测序的实验室检查，也有采用NanoFlares技术（一种设计用于活细胞检测信使核糖核酸的纳米成像探针）对瘢痕形成过程中表达的特定蛋白或基因序列进行检测以及细胞成像<sup>[50]</sup>。侵入性方法虽然精准但通常受到伦理学以及样本量的限制，因此，常规非侵入性方法如超声、MRI等影像学检查通常应用于临床诊断。随着检测技术的进步，其他非侵入性方法，如全视场激光灌注成像、分光光度皮内分析、动态光学相干断层扫描（OCT）、高频多探头超声检查和3D相机等活体成像技术也可以运用于实验研究中。

### 3 小结和展望

随着对瘢痕疙瘩研究的不断深入，尽管已经取得了一些重要的成果，但仍然面临多个挑战。①病因和机制不清楚：瘢痕疙瘩的明确病因和形成机制尚未完全明了。虽然已知某些因素和基因可能增加风险，但具体的生物学机制仍需进一步研究。②个体差异：瘢痕疙瘩的形成和发展在不同个体之间存在显著差异，这使得基础研究和临床治疗变得复杂。例如，临床中需要更大规模和更长周期的研究来验证新疗法的效果和安全性。③生物模型的限制：由于瘢痕疙瘩是人类特有的病理现象，合适的生物模型并不容易建立。尽管存在这些挑战，但随着瘢痕疙瘩和肿瘤研究之间的相互借鉴和学习，这种跨学科的方法已经取得了一定程度的成功，而且越来越多的研究表明瘢痕疙瘩与肿瘤疾病的关联超过先前的认知。事实上，瘢痕疙瘩涉及皮肤学、免疫学、遗传学等多个领域，应用不断发展的生物学、生物工程、分子生物学技术，采用人工智能、机器学习等数字技术对大数据进行精细分析和解释，通过整合不同领域的知

识和技术，未来会进一步加速瘢痕疙瘩的研究和治疗。

### [参考文献]

- [1]Mari W, Alsabri S G, Tabal N, et al. Novel insights on understanding of keloid scar: article review[J]. J Am Coll Clin Wound Spec, 2015,7(1-3):1-7.
- [2]Elsaie M L. Update on management of keloid and hypertrophic scars: A systemic review[J]. J Cosmet Dermatol, 2021,20(9):2729-2738.
- [3]Naik P P. Novel targets and therapies for keloid[J]. Clin Exp Dermatol, 2022,47(3): 507-515.
- [4]Supp D M. Animal models for studies of keloid scarring[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2019,8(2):77-89.
- [5]Li J, Zou Y, Wang S, et al. Long-term explant culture: an improved method for consistently harvesting homogeneous populations of keloid fibroblasts[J]. Bioengineered, 2022,13(1):1565-1574.
- [6]Song J, Zhang Y, Pan H, et al. Isolation, culture, and characterization of primary dermal fibroblasts from human keloid tissue[J]. J Vis Exp, 2023,(197).DOI: 10.3791/65153.
- [7]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.
- [8]Kim C H, Kim W K, Li C, et al. Antifibrogenic effects of B16 melanoma-conditioned medium[J]. J Surg Res, 2015,194(2):688-695.
- [9]Lee W J, Choi I K, Lee J H, et al. A novel three-dimensional model system for keloid study: organotypic multicellular scar model[J]. Wound Repair Regen, 2013, 21(1): 155-65.
- [10]Suttho D, Mankhetkorn S, Binda D, et al. 3D modeling of keloid scars in vitro by cell and tissue engineering[J]. Arch Dermatol Res, 2017,309(1):55-62.
- [11]Suarez E, Syed F, Rasgado T A, et al. Skin equivalent tensional force alters keloid fibroblast behavior and phenotype[J]. Wound Repair Regen, 2014,22(5):557-568.
- [12]Ud-Din S, Wilgus T A, McGeorge D D, et al. Pre-emptive priming of human skin improves cutaneous scarring and is superior to immediate and delayed topical anti-scarring treatment post-wounding: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial[J]. Pharmaceuticals, 2021,13(4):510.
- [13]Lebeko M, Khumalo N P, Bayat A. Multi-dimensional models for functional testing of keloid scars: In silico, in vitro, organoid, organotypic, ex vivo organ culture, and in vivo models[J]. Wound Repair Regen, 2019,27(4):298-308.
- [14]Theoret C L, Olutoye O O, Parnell L K, et al. Equine exuberant granulation tissue and human keloids: a comparative histopathologic study[J]. Vet Surg, 2013,42(7):783-789.
- [15]刘娜, 张川, 杨磊, 等. 白细胞介素-6单克隆抗体抑制机械张力诱发小鼠增生性瘢痕[J]. 中华实验外科杂志, 2017,34(12):2090-2092.
- [16]李荟元. 增生性瘢痕耳模型研究发展经历及国内外应用的最新动态[J]. 中国美容医学, 2017,26(6):140-141.
- [17]Bailey J K, Blackstone B N, DeBruiler D M, et al. Effects of early combinatorial treatment of autologous split-thickness skin grafts in red duroc pig model using pulsed dye laser and fractional CO<sub>2</sub> laser[J]. Lasers Surg Med, 2018,50(1):78-87.
- [18]Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in

- cancer research[J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):206.
- [19]Park T H, Rah D K, Chang C H, et al. Establishment of patient-derived keloid xenograft model[J]. *J Craniofac Surg*, 2016,27(7):1670-1673.
- [20]Lee A R, Lee S Y, Choi J W, et al. Establishment of a humanized mouse model of keloid diseases following the migration of patient immune cells to the lesion: Patient-derived keloid xenograft (PDKX) model[J]. *Exp Mol Med*, 2023,55(8):1713-1719.
- [21]Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, et al. An ex vivo model employing keloid-derived cell-seeded collagen sponges for therapy development[J]. *J Invest Dermatol*, 2013,133(2):386-393.
- [22]Marttala J, Andrews J P, Rosenbloom J, et al. Keloids: Animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2016,51:47-54.
- [23]Lee Y S, Hsu T, Chiu W C, et al. Keloid-derived, plasma/fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2):302-316.
- [24]Bagabir R, Syed F, Paus R, et al. Long-term organ culture of keloid disease tissue[J]. *Exp Dermatol*, 2012,21(5):376-381.
- [25]Syed F, Sanganee H J, Singh S, et al. Potent dual inhibitors of TORC1 and TORC2 complexes (KU-0063794 and KU-0068650) demonstrate in vitro and ex vivo anti-keloid scar activity[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(5):1340-1350.
- [26]Mendoza-Garcia J, Sebastian A, Alonso-Rasgado T, et al. Ex vivo evaluation of the effect of photodynamic therapy on skin scars and striae distensae[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015, 31(5):239-251.
- [27]van den Broek L J, Limandjaja G C, Niessen F B, et al. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective[J]. *Exp Dermatol*, 2014,23(6):382-386.
- [28]Monteduro A G, Rizzato S, Caragnano G, et al. Organs-on-chips technologies - A guide from disease models to opportunities for drug development[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023,231:115271.
- [29]Ataç B, Wagner I, Horland R, et al. Skin and hair on-a-chip: in vitro skin models versus ex vivo tissue maintenance with dynamic perfusion[J]. *Lab Chip*, 2013,13(18):3555-3561.
- [30]Zhu D Z, Yao B, Yan Z Q, et al. [Research advances on the construction of an ideal scar model in vitro based on innovative tissue engineering technology][J]. *Zhonghua Shaoshang Yu Chuangmian Xiufu Zazhi*, 2022,38(10):983-988.
- [31]Masri S, Zawani M, Zulkiflee I, et al. Cellular interaction of human skin cells towards natural bioink via 3D-bioprinting technologies for chronic wound: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(1):476.
- [32]Chu H, Yang W, Sun L, et al. 4D printing: A review on recent progresses[J]. *Micromachines (Basel)*, 2020,11(9):796.
- [33]Pensalfini M, Tepole A B. Mechano-biological and bio-mechanical pathways in cutaneous wound healing[J]. *PLoS Comput Biol*, 2023,19(3):e1010902.
- [34]Lv J, Wang J, Shen X, et al. A serum metabolomics analysis reveals a panel of screening metabolic biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Transl Med*, 2021,11(5):e419.
- [35]Chang L Y, Fan S M, Liao Y C, et al. Proteomic analysis reveals anti-fibrotic effects of blue light photobiomodulation on fibroblasts[J]. *Lasers Surg Med*, 2020,52(4):358-372.
- [36]Liu J, Yang C, Zhang H, et al. Quantitative proteomics approach reveals novel biomarkers and pathological mechanism of keloid[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2022,16(4):e2100127.
- [37]Yang J, Chen M, He L. To explore ideas from the altered metabolites: the metabolomics of pathological scar[J]. *J Craniofac Surg*, 2022,33(5):1619-1625.
- [38]Hu Y, Zhou X, Chen L, et al. Landscape of circulating metabolic fingerprinting for keloid[J]. *Front Immunol*, 2022,13:1005366.
- [39]Onoufriadis A, Hsu C K, Hong Y K, et al. Plasma metabolomic and lipidomic profiling highlights metabolic changes in keloid-prone individuals[J]. *Exp Dermatol*, 2022,31(3):433-434.
- [40]Shan M, Xiao M, Xu J, et al. Multi-omics analyses reveal bacteria and catalase associated with keloid disease[J]. *EBioMedicine*, 2024,99:104904.
- [41]Shan M, Liu H, Hao Y, et al. Metabolomic profiling reveals that 5-hydroxylysine and 1-methylnicotinamide are metabolic indicators of keloid severity[J]. *Front Genet*, 2021,12:804248.
- [42]Bakhtyar N, Amini-nik S, Jeschke M G. OMICS approaches evaluating keloid and hypertrophic scars[J]. *Int J Inflamm*, 2022,2022:1490492.
- [43]Zhang J, Liu N, Wu X, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs in keloid and normal skin tissue by high-throughput sequencing[J]. *Dermatol Ther*, 2021,34(2):e14745.
- [44]Xia Y, Wang Y, Shan M, et al. Decoding the molecular landscape of keloids: new insights from single-cell transcriptomics[J]. *Burns Trauma*, 2023,11:tkad017.
- [45]Angaroni F, Guidi A, Ascolani G, et al. J-SPACE: a Julia package for the simulation of spatial models of cancer evolution and of sequencing experiments[J]. *BMC Bioinformatics*, 2022,23(1):269.
- [46]Guo Z, Yu Q, Huang W, et al. Discovering and validating cuproptosis-associated marker genes for accurate keloid diagnosis through multiple machine learning models[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2024,17:287-300.
- [47]Tu L, Huang Q, Fu S, et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs in hypertrophic scar fibroblasts in vitro: A microarray study[J]. *Int J Mol Med*, 2018,41(4):1917-1930.
- [48]Liu J, Cai L, Zhang Z, et al. Association of leptin receptor gene polymorphisms with keloids in the chinese han population[J]. *Med Sci Monit*, 2021,27:e928503.
- [49]Zhu Z, Ni S, Zhang J, et al. Genome-wide analysis of dysregulated RNA-binding proteins and alternative splicing genes in keloid[J]. *Front Genet*, 2023,14:1118999.
- [50]Holmes T R, Paller A S. Gene regulation using spherical nucleic acids to treat skin disorders[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020,13(11):360.

[收稿日期]2024-11-13

本文引用格式: 吕尚军, 白国玺, 曹锐, 等. 瘢痕疙瘩肿瘤相关性实验模型的研究进展及其技术策略[J]. 中国美容医学, 2026,35(6):165-169.