

皮肤创面愈合的调控网络：再生、纤维化和慢性创面

毕艺萌, 宋姗姗, 魏扬芷, 徐梓航, 常鹏

(中国医科大学附属盛京医院医疗整形美容科, 沈阳 110004)

摘要 人体皮肤因外伤或手术原因形成创面后,即进入自我修复阶段。在此过程中,皮肤能否达到完全功能性再生,避免形成皮肤纤维化(瘢痕)或慢性创面,是临床关注的重点。目前的创面愈合研究结果提示,很多因素会影响创面愈合的进程,如人种、患者年龄、创面部位、皮肤局部张力等。目前,对皮肤再生和纤维化的完整定义和内涵以及创面愈合调控网络的关键环节缺乏系统分析,这是临床应用的难点。本文总结和分析了国内外相关文献,对皮肤再生和纤维化的概念进行梳理,同时总结目前最新的关于创面愈合生理、病理过程的研究进展,提出有可能影响皮肤创面愈合结局的调控网络的关键环节:神经-皮肤因素,为创面愈合研究提供新的理论支持,为临床应用提供新的诊疗策略。

关键词 创面愈合; 再生; 纤维化; 瘢痕; 调控网络

中图分类号 R641 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)12-1124-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241206.1510.006>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.011

Regulatory networks of skin wound healing: regeneration, fibrosis, and chronic wounds

BI Yimeng, SONG Shanshan, WEI Yangzhi, XU Zijian, CHANG Peng

(Plastic and Cosmetic Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract Human skin self-repairs after trauma and surgery. During this process, the ability of the skin to achieve complete functional regeneration and avoid the formation of fibrosis (scarring) or chronic wounds is a key clinical concern. Studies on wound healing have suggested that several factors affect the process of wound healing, including race, age, wound site, and skin tension. However, the lack of systematic analysis of the complete definition and connotation of skin regeneration and fibrosis, as well as the key links in the regulatory network of wound healing, makes clinical application difficult. In this review, we discuss domestic and international literatures to formulate the concept of skin regeneration and fibrosis, combine the latest research progress on the physiological and pathological processes of wound healing, and propose the key links of the regulatory network that can potentially affect the outcome of skin wound healing. Therefore, this review provides novel theoretical support for the study of wound healing and suggests innovative diagnostic and therapeutic strategies for clinical applications.

Keywords wound healing; regeneration; fibrosis; scar; regulatory network

人体皮肤因外伤或手术原因形成创面后,即进入自我修复阶段。在此过程中,皮肤能否达到完全功能性再生,避免形成皮肤纤维化(瘢痕)或慢性创面,是临床关注的重点和难点,也是皮肤再生研究的热点。近年来,皮肤创面愈合机制的研究取得诸多进展,但对皮肤再生和纤维化的完整定义和内涵缺乏系统的总结和分析。

病理学上,皮肤创面愈合包括4个连续且相互

重叠的阶段:出血渗出期、炎症反应期、组织增生期、创面重塑期^[1]。在此过程中,多种因素相互作用,影响创面愈合的质量和结局。目前,已知的创面愈合影响因素包括全身性因素(人种、性别、年龄、基础疾病、过敏体质等)、局部因素(创面部位、局部张力、感染、血液循环、药物应用等)以及环境因素(饮食、环境、情绪等)。根据创面愈合的病理学机制,在临床治疗中提供创面愈合的有利环境,将研究成果与生物技术应用用于创面愈合的关键环节,使其向皮肤功能性再生转归,是将创面愈合的基础理论转化为临床应用的主要研究思路。

本文总结和分析了目前皮肤再生和纤维化的最新研究进展,同时结合创面愈合过程中的影响因

基金项目:国家自然科学基金(82372550)

作者简介:毕艺萌(2000-),女,硕士研究生。

通信作者:常鹏, E-mail: cp17625@163.com

收稿日期:2023-12-16

网络出版时间:2024-12-09 12:23:08

素进行推测,提出可能影响其调控网络的关键环节,为创面愈合研究提供新的理论支持,为临床应用提供新的诊疗策略。

1 皮肤创面愈合的转归:再生、纤维化和慢性创面

1.1 皮肤完全功能性再生

再生是生物体在稳态或创伤后,更新、替代丢失或受损组织的过程,将受损组织和器官的形态和功能完美恢复至受伤前的状态^[2-3]。哺乳动物中,某些组织终生具有很高的再生潜力,包括骨骼肌、肝脏、肠上皮、皮肤和血液,但大脑、脊髓、心脏和关节等的再生能力却相对缺乏^[2,4]。

皮肤及其附属器官具有十分复杂的结构,由数百个细胞群和亚群组成。细胞是再生的基础,细胞来源决定其再生能力。成功的再生需要依赖新生细胞重建复杂的组织结构。体内产生新生细胞通常有3种机制,包括干细胞或祖细胞的激活、分化细胞向其祖细胞的逆转以及一种组织细胞向另一种组织细胞的转化,后两者被称为去分化和转分化^[2,4]。

皮肤完全功能性再生涉及多种皮肤结构(包括皮脂腺、毛囊和汗腺等)的恢复,是创面愈合的终极目标。但由于细胞种类繁多,影响因素各异,目前仍是再生医学领域难点之一。皮肤包含3层:表皮、真皮和皮下组织。最外层称为表皮,其组成主要为表皮干细胞。真皮富含细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、血管系统和机械感受器,ECM主要由I型胶原蛋白、纤连蛋白和蛋白聚糖等成分组成,支持皮肤的机械强度和拉伸灵活性。在这个结构中,皮下脂肪在填充、绝缘和能量储存中起关键作用。此外,皮脂腺、毛囊和汗腺是表皮和真皮衍生的成分^[1,5]。

再生是组织修复的最佳途径,但皮肤损伤通常会产生纤维化、无功能的瘢痕。皮肤再生的标准为再生修复后能达到结构完整和皮肤功能完全修复,表皮附属物(毛囊和腺体)再生,重建皮肤拥有与健康人相同的ECM结构,且拉伸强度恢复到健康皮肤水平^[6]。YANNAS等^[7]对皮肤功能性再生的定义:再生的皮肤拥有毛囊和皮脂腺等皮肤附属器官,具有与正常皮肤相当的弹性,具有机械能力,完全血管化,对触摸、热或冷敏感,并且与正常皮肤形成平

滑过渡。FU等^[8-9]在组织修复与再生领域提出的表皮细胞去分化的机制进一步定义了皮肤再生:去分化来源的表皮干细胞与正常干细胞具有相似的形态结构和生物学特性,移植再生的皮肤附件完整且恢复原有功能,如汗腺可以顺利排汗。

CHANG等^[10]提出了皮肤最小功能单元(minimal functional unit of skin, MFUS)的概念,并用于皮肤再生领域。MFUS是一种含有多种细胞的复合皮肤组织,与传统的柱状微粒皮概念不同,MFUS精确定义了功能单位的直径、距离和倾角等数据。CHANG等^[10]进一步提出MFUS的再生特性:(1)MFUS广泛存在于哺乳动物和鱼类等的皮肤结构中;(2)MFUS排列呈特定倾斜角度和间距,多呈等边三角形和六边形形态,使得皮肤具有最佳延展性;(3)MFUS被提取和移植后,具有完整的皮肤功能,可作为组织工程皮肤的“种子”;(4)供区缺失MFUS后可实现无损伤再生。

皮肤在全层损伤后,完全功能性再生应包含以下要素:(1)具有毛囊以及排汗、皮脂腺分泌等功能;(2)表皮细胞具有连续性;(3)真皮层胶原排列具有延展性;(4)皮肤接受感觉神经和运动神经支配。

1.2 皮肤纤维化(瘢痕)

器官或组织纤维化是由慢性组织损伤或炎症导致胶原蛋白和纤连蛋白等ECM成分失调和过度积累导致的,最终表现为器官和组织的生理结构丧失和功能障碍^[11]。纤维化现象是部分生物在漫长进化过程中的选择,如人类等哺乳动物;有些生物选择的是完全再生,如蝾螈四肢、壁虎尾巴等,但从进化论角度来讲,纤维化修复策略的效率更高。

器官或组织纤维化的病理过程:当组织损伤时,触发局部成纤维细胞和肌成纤维细胞增殖和活化,组织收缩力增强,炎症介质分泌增加,ECM成分合成增多,最终导致胶原蛋白和非胶原ECM成分在器官和组织中过度沉积^[11-12]。人体大多数组织或器官纤维化具有以下共同特点:(1)都会激活一组高度一致的纤维化核心途径,加重组织和细胞损伤,包括肌成纤维细胞的积累和纤维化组织重塑;(2)成纤维细胞激活作为一个慢性、不受控制的过程持续存在;(3)纤维化组织的结构变化,如组织僵硬和缺氧,会产生一个重要的前馈循环,导致纤维化疾病中组织修复反应的慢性化^[12]。

纤维化现象既存在于皮肤创面愈合的前期步

骤中,也存在于后期过度纤维化形成皮肤瘢痕的步骤中^[12]。纤维重塑过程中,涉及基质金属蛋白酶等活化异常,这也是纤维化不可逆的原因之一^[13];此外,如在I型神经纤维瘤中,NP1基因失活导致与纤维化相反的结缔组织结局,证实纤维化进程可能受到神经调控^[14]。

当损伤轻微或不重复时,如I度和浅II度的皮肤损伤,其急性炎症反应期短,局部血管壁改变、组织水肿和嗜中性粒细胞炎症反应消退快速,创面愈合效率很高,仅导致ECM成分沉积短暂增加,组织结构能够完整修复。然而,当损伤重复或累及真皮乳头层下,皮肤则难以实现完全功能性再生和外观的恢复,而以瘢痕组织替代^[11]。

1.3 皮肤慢性创面

慢性创面是指在创伤3个月后仍未得到有序、及时的修复,或经过修复过程但最终未达到解剖完整和功能正常的创面。炎症和抗炎信号之间的持续竞争,破坏了创面正常愈合需要的环境,这种不受控制的炎症机制被认为是慢性创面无法愈合的原因^[15-16]。

慢性创面通常由潜在的病理过程引起,如感染或血管功能异常对组织产生反复、持续的损伤。如未能纠正或控制潜在病理因素,可导致损伤持续存在。任何皮肤损伤都有可能成为慢性创面,静脉或动脉供血不足、合并糖尿病及局部压力效应是最常见的病理因素,全身性因素包括营养不良、感染和免疫状态改变等^[1]。临床常见的慢性创面包括糖尿病创面、压迫性溃疡(褥疮)、感染性创面。

糖尿病是与创面愈合障碍相关的最常见的代谢性疾病。周围神经病变为起始因素,导致外周毛细血管受损和创面愈合不良的结局。糖尿病创面愈合障碍常见的临床表现是糖尿病足溃疡。据统计,15%的糖尿病患者发生足溃疡,2%~3%的患者每年都会发生足溃疡^[1,3,16]。

压迫性溃疡(褥疮)是由于软组织受压于骨突间,在长时间与外部表面接触的情况下,产生的压力得不到缓解,造成组织坏死。褥疮的主要致病因素是生物机械力(封闭压力、剪切力和摩擦力)、潮湿和局部缺血^[16]。最新的研究^[17]显示,机械压力导致的局部感觉神经功能丧失有可能是导致褥疮发生的另一个因素。

创面感染可能是加剧慢性创面发展或导致慢性创面持续的重要因素。蛋白酶的产生、激活和失活在慢性创面的形成中发挥重要作用,蛋白水解异常可能是上述炎症反应或微生物污染、调节紊乱的结果^[16]。研究^[18]表明,细菌分泌的外毒素对皮肤局部神经纤维的刺激,是导致皮肤抗感染能力下降的另一个主要因素。

2 皮肤创面愈合的调控网络

皮肤的急性创面多由外界损伤造成,包括手术创伤、咬伤、烧伤、轻微划伤和擦伤等。慢性创面通常由大面积深度烧伤、生物膜异常或内源性病理因素造成,表皮组织和真皮的完整性被破坏,难以愈合^[19]。皮肤损伤后出现瘢痕极为常见,极少数情况下不出现瘢痕,如纹身、浅表抓伤以及静脉穿刺等^[20]。在人体皮肤中,简单的针刺伤可以无瘢痕、组织完整再生性愈合^[21]。而当手术切口或外伤累及真皮下的皮下筋膜时,瘢痕更易形成。最近的一项研究^[22]发现,损伤可触发筋膜成纤维细胞的群集性细胞迁移,逐渐收缩皮肤,并形成瘢痕。皮肤创面愈合进程受到多种因素的影响,形成复杂的、相互关联的网络,这些因素可进一步分为全身因素、局部因素和环境因素3大类。

2.1 全身性因素

2.1.1 人种:黑色人种和黄色人种比白色人种更容易出现严重的皮肤瘢痕^[20-21]。由于角质细胞增殖增加、成纤维细胞增大、胶原蛋白沉积增加以及深色皮肤的促炎特性,人种与增生性瘢痕形成显著相关^[23]。黑色人种和黄色人种更易出现严重瘢痕的原因尚不明确。研究^[24]表明,神经调节蛋白1具有促进人类色素细胞生长的作用。体外培养的人类成纤维细胞可表达神经调节蛋白1。

2.1.2 性别:研究发现,育龄期女性的瘢痕形成比绝经后女性和男性更严重^[21],且各年龄段瘢痕疙瘩的发生均以女性居多(女性:男性约为2:1)^[25]。雌激素对瘢痕的影响目前还不明确,但雌激素对情绪调节和神经调节的作用可能影响皮肤的神经支配,这可能是瘢痕增生的原因之一^[26-27]。

2.1.3 年龄:11~30岁的年轻患者更易发生瘢痕增生^[21]。研究^[20]表明,皮肤的慢性创面(如皮肤溃疡)和过度纤维化(瘢痕)都会随着年龄的增长而减轻。

2.2 局部因素

2.2.1 创面部位: 个体间的瘢痕形成潜力存在相当大的数量和质量差异, 即使同一个人的不同部位也存在很大差异, 瘢痕通常在三角肌和胸骨区域最严重^[20]。

2.2.2 局部张力: 研究^[28]显示, 瘢痕疙瘩通常发生在皮肤张力高的部位, 如前胸、肩部、肩胛骨和下腹部耻骨上等区域。张力很可能是瘢痕增生的启动因素, 其神经传导反馈以及成纤维细胞运输都是可能的机制。已有研究^[29]证明, 机械拉伸通过机械激活的阳离子通道Piezo1促进肥厚性瘢痕的形成, Piezo1在检测ECM弹性和调节神经干细胞分化方面发挥重要作用。机械力会通过Piezo1通道, 加剧中枢神经系统祖细胞的衰老。

2.2.3 创面感染: 创面上细菌的定植也可能刺激增生性瘢痕的形成。细菌毒素会刺激并延长创面愈合的炎症阶段, 刺激增生性瘢痕的形成。其次, 感染会延迟上皮化的启动, 也与增生性瘢痕的形成相关。然而, 定植和感染是否对皮肤重塑阶段具有直接影响尚不清楚^[30]。

2.2.4 创面深度: 瘢痕的形成还受创面深度的影响。真皮损伤有一个阈值深度, 达到该深度后就会形成瘢痕。经计算, 阈值深度为 (0.56 ± 0.03) mm, 即正常臀部皮肤厚度的33.1%^[31]。研究^[32]证实, 与浅层伤口形成的扁平瘢痕相比, 深层伤口形成的增厚瘢痕的神经纤维密度增加, 这种增加与人体增生性瘢痕样本中的神经密度相似。

2.2.5 局部免疫: 损伤后神经末梢释放神经肽P物质, 它可以诱发炎症并介导血管生成、角质细胞增殖和纤维增生。P物质的活性受中性内肽酶的严格调控, 中性内肽酶是一种膜结合金属肽酶, 可在细胞膜上降解P物质。P物质水平的改变可能会导致与糖尿病或增生性瘢痕形成相关的皮肤愈合反应受损。在人和猪的增生性瘢痕样本中, 神经数量和神经肽水平增加, 而中性内肽酶水平降低, 这表明过度的神经肽活性会诱发生性瘢痕的炎症^[32]。

2.3 环境因素

2.3.1 饮食: 皮肤病理性瘢痕可能与饮食间接相关。茄科蔬菜中的糖苷可以引发瘢痕瘙痒, 而瘙痒和伴随的炎症是侵袭性瘢痕疙瘩的主要信号。魔芋中的魔芋葡甘聚糖可通过抑制神经炎症, 减少瘢痕

红斑和瘙痒。绿茶中的多酚可能通过阻断细胞因子信号传导, 抑制纤维化。鱼油中的omega-3脂肪酸可通过改变脂质代谢, 减少纤维化。除上述食物外, 还有几种候选食物, 包括大豆中的金雀异黄酮、海洋甲壳类动物中的壳聚糖、洋葱提取物、积雪草苷、引起血管舒张的食物(如辛辣食物、热食和酒精)以及铜和锌等微量元素^[25], 它们对瘢痕疙瘩的形成或生长有微弱或间接的影响。最近有研究^[33]表明, 将P物质与姜黄素结合使用, 伤口闭合速度加快, 并伴随神经元和内皮细胞的恢复, 这与炎症介质的调节密切相关。

2.3.2 情绪: 心理压力和运动也能间接影响皮肤病理性瘢痕的生成。心理压力促进皮肤病理性瘢痕形成的机制提示了一种可能性, 即神经免疫内分泌系统可以改变炎症代谢活动, 从而加重瘢痕的神经炎症。以下事实支持这种可能性: (1) 正常创面愈合的炎症阶段涉及产生神经肽的神经源性炎症; (2) 心理压力可以升高各种皮肤疾病中的神经肽水平; (3) 皮肤病理性瘢痕含有高水平的神经肽, 如P物质和降钙素基因相关肽^[25]。

3 展望

皮肤功能性再生是再生医学研究的难点之一, 定义再生的标准、了解纤维化进程以及明确慢性创面形成的原因, 是进一步研究创面愈合的基础。在多因素调控的网络中, 周围神经纤维对皮肤创面愈合的调控作用贯穿始终, 可能是皮肤创面愈合研究的新方向。

参考文献:

- [1] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM CA, et al. Wound healing: a cellular perspective [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (1): 665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
- [2] GOLDMAN JA, POSS KD. Gene regulatory programmes of tissue regeneration [J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21 (9): 511-525. DOI: 10.1038/s41576-020-0239-7.
- [3] GUENIN-MACE L, KONIECZNY P, NAIK S. Immune-epithelial cross talk in regeneration and repair [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 207-228. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101721-062818.
- [4] ZHAO A, QIN H, FU X. What determines the regenerative capacity in animals? [J]. *Bioscience*, 2016, 66 (9): 735-746. DOI: 10.1093/biosci/biw079.
- [5] ZHAO X, PSARIANOS P, GHORAIE LS, et al. Metabolic regulation of dermal fibroblasts contributes to skin extracellular matrix homeostasis and fibrosis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1 (1): 147-157. DOI: 10.1038/s42255-018-0008-5.

- [6] KONIECZNY P, NAIK S. Healing without scarring [J]. *Science*, 2021, 372 (6540) : 346-347. DOI: 10.1126/science.abi5770.
- [7] YANNAS IV, ORGILL DP, BURKE JF. Template for skin regeneration [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127 (Suppl 1) : 60S-70S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318200a44d.
- [8] FU X, SUN X, LI X, et al. Dedifferentiation of epidermal cells to stem cells in vivo [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9287) : 1067-1068. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06202-X.
- [9] HUANG S, XU Y, WU C, et al. In vitro constitution and in vivo implantation of engineered skin constructs with sweat glands [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (21) : 5520-5525. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.03.060.
- [10] CHANG P, ZHANG W, WU M, et al. Chitosan/gelatin composite nonwoven fabric scaffold seeding minimal function unit of skin for functional skin regeneration [J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22 (3) : e2100419. DOI: 10.1002/mabi.202100419.
- [11] HENDERSON NC, RIEDER F, WYNN TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587 (7835) : 555-566. DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9.
- [12] DISTLER JHW, GYÖRFI AH, RAMANUJAM M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15 (12) : 705-730. DOI: 10.1038/s41584-019-0322-7.
- [13] RODERFELD M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 452-462. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.11.011.
- [14] WU KY, KIM S, LIU VM, et al. Function-blocking RHAMM peptides attenuate fibrosis and promote antifibrotic adipokines in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141 (6) : 1482-1492.e4. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.032.
- [15] WERDIN F, TENENHAUS M, RENNEKAMPFF HO. Chronic wound care [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9653) : 1860-1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61793-6.
- [16] EMING SA, MARTIN P, TOMIC-CANIC M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (265) : 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [17] ZWANENBURG PR, BACKER SFM, OBDEIJN MC, et al. A systematic review and meta-analysis of the pressure-induced vasodilation phenomenon and its role in the pathophysiology of ulcers [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 144 (4) : 669e-681e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006090.
- [18] ZHANG M, LIU T, YANG J. Skin neuropathy and immunomodulation in diseases [J]. *Fundam Res*, 2022, 4 (2) : 218-225. DOI: 10.1016/j.fmre.2022.08.016.
- [19] ZHOU S, XIE M, SU J, et al. New insights into balancing wound healing and scarless skin repair [J]. *J Tissue Eng*, 2023, 14: 20417314231185848. DOI: 10.1177/20417314231185848.
- [20] BAYAT A, MCGROUTHER DA, FERGUSON MWJ. Skin scarring [J]. *BMJ*, 2003, 326 (7380) : 88-92. DOI: 10.1136/bmj.326.7380.88.
- [21] FERGUSON MWJ, O'KANE S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359 (1445) : 839-850. DOI: 10.1098/rstb.2004.1475.
- [22] CHANG P, LI S, SUN Q, et al. Large full-thickness wounded skin regeneration using 3D-printed elastic scaffold with minimal functional unit of skin [J]. *J Tissue Eng*, 2022, 13: 20417314211063022. DOI: 10.1177/20417314211063022.
- [23] GARG SP, WILLIAMS T, TARITSA IC, et al. Evaluating skin colour diversity in the validation of scar assessment tools [J]. *Wound Repair Regen*, 2023, 31 (6) : 731-737. DOI: 10.1111/wrr.13120.
- [24] VAN RAAMSDONK CD, DEO M. Links between Schwann cells and melanocytes in development and disease [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26 (5) : 634-645. DOI: 10.1111/pcmr.12134.
- [25] HUANG C, OGAWA R. Systemic factors that shape cutaneous pathological scarring [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (10) : 13171-13184. DOI: 10.1096/fj.202001157R.
- [26] VONGPATANASIN W, TUNCEL M, MANSOUR Y, et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women [J]. *Circulation*, 2001, 103 (24) : 2903-2908. DOI: 10.1161/01.cir.103.24.2903.
- [27] HENDERSON LA, STATHIS A, JAMES C, et al. Real-time imaging of cortical areas involved in the generation of increases in skin sympathetic nerve activity when viewing emotionally charged images [J]. *Neuroimage*, 2012, 62 (1) : 30-40. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.049.
- [28] HARN HI, OGAWA R, HSU CK, et al. The tension biology of wound healing [J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28 (4) : 464-471. DOI: 10.1111/exd.13460.
- [29] HE J, FANG B, SHAN S, et al. Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (3) : 226. DOI: 10.1038/s41419-021-03481-6.
- [30] BUTZELAAR L, ULRICH MM, MINK VAN DER MOLEN AB, et al. Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: a review [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69 (2) : 163-169. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.11.015.
- [31] DUNKIN CSJ, PLEAT JM, GILLESPIE PH, et al. Scarring occurs at a critical depth of skin injury: precise measurement in a graduated dermal scratch in human volunteers [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119 (6) : 1722-1732. DOI: 10.1097/01.prs.0000258829.07399.f0.
- [32] SCOTT JR, MUANGMAN P, GIBRAN NS. Making sense of hypertrophic scar: a role for nerves [J]. *Wound Repair Regen*, 2007, 15 (Suppl 1) : S27-S31. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00222.x.
- [33] LEBONVALLET N, LAVERDET B, MISERY L, et al. New insights into the roles of myofibroblasts and innervation during skin healing and innovative therapies to improve scar innervation [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27 (9) : 950-958. DOI: 10.1111/exd.13681.

(编辑 陈 姜)