

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2026.13.018

2940 nm点阵铒激光联合雷公藤内酯软膏对兔耳增生性 瘢痕VEGF表达水平的影响

崔莉¹, 曹娟², 付苗苗²

(1. 淮南联合大学, 安徽 淮南 232038;

2. 淮南东方医院集团总医院, 安徽 淮南 232001)

[摘要]目的 探讨2940 nm点阵铒激光联合雷公藤内酯软膏治疗兔耳增生性瘢痕的效果及对血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。方法 选取清洁级健康成年大耳白兔40只,建立兔耳增生性瘢痕动物模型。根据随机数字表法,将造模成功的40只大耳白兔分为A组(瘢痕模型组)、B组(雷公藤治疗组)、C组(点阵激光治疗组)、D组(联合治疗组)和E组(地塞米松对照组),每组8只。各组分别给予相应干预,治疗6个月后观察各组瘢痕形态、瘢痕厚度指数、瘢痕组织重量及成纤维细胞(FB)密度,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测瘢痕组织中VEGF含量,并采用Pearson相关分析评估各指标间的相关性。结果 B、C、D、E组干预6个月后VSS评分均低于A组,且D组低于B、C、E组($P<0.05$);B、C、D、E组SEI、组织重量及FB密度均低于A组,且D组低于B、C、E组($P<0.05$);B组SEI、组织重量及FB密度与C组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);B、C、D、E组VEGF水平均低于A组,且D组低于B、C、E组($P<0.05$);B组VEGF水平与C组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。相关分析显示,瘢痕组织中VEGF含量与SEI、FB密度及瘢痕重量均呈正相关($P<0.05$);SEI与FB密度、SEI与瘢痕重量、FB密度与瘢痕重量亦呈正相关($P<0.05$)。结论 2940 nm点阵铒激光联合雷公藤内酯软膏能有效抑制兔耳增生性瘢痕的形成,其机制可能与下调瘢痕组织中VEGF的表达、抑制成纤维细胞增殖有关。

[关键词]增生性瘢痕;点阵铒激光;雷公藤内酯;血管内皮生长因子;兔耳模型

[中图分类号] R619+.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2026)13-0069-05

Effect of 2940 nm Fractional Erbium Laser Combined with Triptolide Ointment on VEGF Expression Level of Hypertrophic Scars in Rabbit Ears

CUI Li¹, CAO Juan², FU Miaomiao²

(1. Huainan Union University, Huainan 232038, Anhui, China;

2. General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan 232001, Anhui, China)

[Abstract]**Objective** To investigate the treatment effect of 2940 nm fractional erbium laser combined with triptolide ointment on hypertrophic scars in rabbit ears and its influence on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** A total of 40 clean-grade healthy adult Japanese big-ear white rabbits were selected to establish hypertrophic scar models on rabbit ears. According to the random number table method, 40 successfully modeled rabbits were divided into Group A (scar model group), group B (triptolide treatment group), group C (fractional laser treatment group), group D (combined treatment group) and group

基金项目: 2023年度安徽省高校自然科学研究重点项目(编号: 2023AH051163)

第一作者: 崔莉(1987.12-),女,安徽淮南人,硕士,讲师,主治医师,主要从事皮肤美容方向研究

E (dexamethasone control group), with 8 rabbits in each group. Each group received corresponding interventions. After 6 months of treatment, the scar morphology, scar thickness index, weight of scar tissue and fibroblast (FB) density were observed. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the content of VEGF in scar tissue, and Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation among various indicators. **Results** After 6 months of intervention, the VSS scores of groups B, C, D and E were lower than those of group A, and those of group D were lower than those of groups B, C and E ($P<0.05$). The SEI, tissue weight and FB density in groups B, C, D and E were lower than those in group A, and those in group D were lower than those in groups B, C and E ($P<0.05$). There were no significant differences in SEI, tissue weight and FB density between group B and group C ($P>0.05$). The level of VEGF in group B, C, D and E was lower than that in group A, and that in group D was lower than that in group B, C and E ($P<0.05$). There was no significant difference in VEGF level between group B and group C ($P>0.05$). Correlation analysis showed that VEGF content in scar tissue was positively correlated with SEI, FB density and scar weight ($P<0.05$). The SEI and FB density, SEI and scar weight, FB density and scar weight were also positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion** 2940 nm fractional erbium laser combined with triptolide ointment can effectively inhibit the formation of hypertrophic scars in rabbit ears. The mechanism may be related to down-regulating VEGF expression and inhibiting fibroblast proliferation in scar tissue.

[Key words] Hypertrophic scars; Fractional erbium laser; Triptolide; Vascular endothelial growth factor; Rabbit ear models

增生性瘢痕 (hypertrophic scars) 以成纤维细胞过度增殖及细胞外基质异常沉积为特征, 是整形外科及皮肤美容领域的常见病损, 可致外观与功能障碍^[1]。其发病机制涉及多种生物活性因子的复杂调控, 其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 被认为是目前已知活性最强的促血管生成细胞因子之一, 在血管新生、创面愈合及瘢痕形成过程中均发挥关键作用。研究表明^[2], 增生性瘢痕组织中 VEGF 的表达水平显著高于正常皮肤, 靶向抑制 VEGF 可能是干预瘢痕病理进程的重要策略之一。目前临床常用的增生性瘢痕治疗方法包括手术切除、糖皮质激素注射、放射疗法、激光治疗、冷冻疗法及硅凝胶贴敷等, 但手术切除后复发率较高; 糖皮质激素注射易引起局部皮肤萎缩、毛细血管扩张及色素改变; 放射治疗存在潜在致癌风险; 冷冻及激光治疗可致色素异常或创面愈合延迟; 硅凝胶贴敷则疗程长、起效慢且患者依从性较差; 各方法在疗效稳定性与安全性方面均存在一定局限。中医药在瘢痕治疗方面应用历史悠久, 雷公藤提取物中的活性单体雷公藤内酯醇 (triptolide) 具有抗炎、免疫抑制及抑制成纤维细胞增殖的作用, 可下调内皮细胞 VEGF mRNA 的表达, 但其外用制剂因皮肤渗透性差而疗效受限^[3]。2940 nm 点阵铒激光能在皮肤表面形

成均匀的微小孔道, 可作为外用药物的经皮渗透通道, 在促进药物吸收的同时本身亦具有一定的瘢痕重塑效应^[4, 5]。本研究分别设置雷公藤内酯软膏单药组与点阵激光单用组, 并以地塞米松软膏组作为阳性对照, 通过建立兔耳增生性瘢痕动物模型, 观察 2940 nm 点阵铒激光联合雷公藤内酯软膏的联合干预效果, 并从 VEGF 通路角度探讨其作用机制, 以期为临床综合治疗增生性瘢痕提供实验依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取清洁级健康成年大耳白兔 40 只, 雌雄各半, 体重 2.0~2.5 kg, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。动物分笼饲养于本单位实验动物中心, 室温 (22 ± 2) °C, 相对湿度 50%~60%, 昼夜 12 h 明暗交替饲养, 自由摄食标准颗粒饲料及饮水, 适应性饲养 1 周后开始实验。本实验全部操作均遵循实验动物福利与伦理相关规定。

1.2 造模与分组 全部动物均在兔耳腹侧建立增生性瘢痕模型: 以 3% 戊巴比妥钠 (中国医药集团上海化学试剂有限公司) 1 ml/kg 经耳缘静脉注射麻醉后, 在双侧耳腹侧各制备 3 个边长为 1 cm 的全层皮肤切除创面, 完整切除软骨膜, 暴露创面, 涂布盐酸金霉素眼膏 (上海通用赛诺药

业股份有限公司, 国药准字H31021931, 规格: 0.5%) 防感染, 术后持续观察。造模2个月后经组织病理学确认符合增生性瘢痕特征, 将造模成功的40只兔按照随机数字表法分为A组、B组、C组、D组、E组(每组8只)。A组为瘢痕模型组, 不予任何干预; B组予以雷公藤内酯软膏(福建太平洋制药有限公司, 国药准字H35021241, 规格: 10 g : 0.2 mg), 局部外搽加薄膜封包, 1次/d; C组为点阵激光组, 采用2940 nm 点阵铒激光治疗仪[德国 Asclepion Laser Technologies GmbH, 代理商武汉奇致激光技术有限公司, 国食药监械(进)字2011第3241426号, 型号: MCL 30]照射, 1次/周, 治疗参数: 能量密度162 J/cm², 脉冲宽度 0.5 ms, 光斑直径6 mm, 点阵密度5%, 重复扫描5次; D组为联合治疗组, 先按C组参数行激光打孔, 再外搽雷公藤内酯软膏并封包, 激光1次/周、换药1次/d; E组予以地塞米松软膏[国药集团三益药业(芜湖)有限公司, 国药准字 H34020304, 规格: 10 g : 5 mg (0.05%)] , 局部外搽, 1次/d。各组均连续干预6个月。

1.3 观察指标

1.3.1评估各组瘢痕形态 干预前及干预6个月后参考温哥华瘢痕量表(Vancouver Scar Scale, VSS)评估, 总分0~15分, 评分越高表示瘢痕增生越严重。

1.3.2测定各组瘢痕厚度指数(scar elevation index, SEI) 采用精度为0.02 mm的游标卡尺分别测量瘢痕处皮肤厚度和邻近正常皮肤厚度, SEI=(瘢痕处皮肤厚度-邻近正常皮肤厚度)/邻近正常皮肤厚度。

1.3.3测定各组瘢痕组织重量 采用环钻法切取各组瘢痕中央组织, 精密天平称重。

1.3.4测定各组成纤维细胞(FB)密度 组织块石蜡包埋, 行HE染色及VG染色, 400倍光镜下在瘢痕中央浅部、中央深部及两侧各随机选取10个矩形视野, 计数单位面积内FB数量, 结果取均值。

1.3.5检测各组VEGF水平 精密称取各组瘢痕中央组织约100 mg, 剪碎后按质量体积比1 : 9加入预冷的0.01 mol/L PBS (pH 7.4), 冰浴下匀浆制成组织匀浆液, 4 ℃、3000 r/min离心15 min, 取上清液, 采用双抗体两步夹心ELISA法, 利用商品

化VEGF检测试剂盒, 于450 nm波长处测定光吸收值, 根据标准曲线计算VEGF浓度; 同时采用BCA法测定上清液总蛋白浓度, 最终VEGF含量以pg/mg总蛋白表示。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 26.0统计学软件进行统计分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间两两比较采用LSD-*t*检验; 各指标间相关性采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组瘢痕形态比较 B、C、D、E组干预6个月后VSS评分均低于A组, 且D组低于B、C、E组($P < 0.05$), 见表1。

2.2 各组SEI、组织重量及FB密度比较 B、C、D、E组SEI、组织重量及FB密度均低于A组, 且D组低于B、C、E组($P < 0.05$); B组SEI、组织重量及FB密度与C组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

2.3 各组瘢痕组织中VEGF表达水平比较 B、C、D、E组VEGF水平均低于A组, 且D组低于B、C、E组($P < 0.05$); B组VEGF水平与C组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表3。

2.4 各指标相关性分析 Pearson相关分析显示, VEGF含量与SEI、FB密度、瘢痕重量均呈正相关($P < 0.05$); SEI与FB密度、SEI与瘢痕重量、FB密度与瘢痕重量亦呈正相关($P < 0.05$), 见表4。

表1 各组瘢痕形态比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	干预前 VSS 评分	干预 6 个月后 VSS 评分
A 组	8	9.75 ± 1.04	9.38 ± 1.19
B 组	8	9.63 ± 1.19	5.50 ± 0.93 [#]
C 组	8	9.88 ± 0.99	5.75 ± 1.04 [#]
D 组	8	9.50 ± 1.07	3.13 ± 0.83
E 组	8	9.75 ± 1.16	5.00 ± 0.76 [#]
<i>F</i>		0.138	44.644
<i>P</i>		> 0.05	< 0.05

注: 与 D 组比较, [#] $P < 0.05$ 。



表 2 各组 SEI、组织重量及 FB 密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SEI	组织重量 (mg)	FB 密度 (个/mm ²)
A 组	8	3.86 ± 0.42	48.32 ± 5.14	312.45 ± 28.63
B 组	8	2.54 ± 0.31 [#]	35.18 ± 4.27 [#]	224.37 ± 21.52 [#]
C 组	8	2.61 ± 0.28 ^{*#}	36.05 ± 3.89 ^{*#}	230.14 ± 19.76 ^{*#}
D 组	8	1.47 ± 0.19	22.46 ± 3.12	148.62 ± 15.34
E 组	8	2.38 ± 0.25 [#]	33.74 ± 4.05 [#]	218.93 ± 20.47 [#]
<i>F</i>		47.362	38.574	52.816
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: 与 B 组比较, ^{*}*P* > 0.05; 与 D 组比较, [#]*P* < 0.05。

表 3 各组瘢痕组织中 VEGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mg 总蛋白)

组别	<i>n</i>	VEGF 含量
A 组	8	186.74 ± 18.52
B 组	8	128.36 ± 14.27 [#]
C 组	8	132.05 ± 15.48 ^{*#}
D 组	8	74.83 ± 10.16
E 组	8	118.42 ± 13.85 [#]
<i>F</i>		68.437
<i>P</i>		< 0.05

注: 与 B 组比较, ^{*}*P* > 0.05; 与 D 组比较, [#]*P* < 0.05。

表 4 各组瘢痕相关指标间 Pearson 相关性分析

指标对	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	相关性判定
VEGF 含量 vs. SEI	0.873	8.634	< 0.05	正相关
VEGF 含量 vs. FB 密度	0.841	7.912	< 0.05	正相关
VEGF 含量 vs. 瘢痕重量	0.856	8.217	< 0.05	正相关
SEI vs. FB 密度	0.912	10.453	< 0.05	正相关
SEI vs. 瘢痕重量	0.894	9.581	< 0.05	正相关
FB 密度 vs. 瘢痕重量	0.878	8.762	< 0.05	正相关

3 讨论

增生性瘢痕的发生、发展是一个涉及多种细胞因子和信号通路的复杂病理过程,其核心病理特征为成纤维细胞异常活化增殖、胶原过度合成及细胞外基质异常沉积,而创面愈合过程中持续的炎症刺激与局部缺氧微环境是驱动上述改变的重要因素。血管新生可为瘢痕组织的持续增生提供充足的氧气与营养供给,VEGF作为目前已知活性最强的促血管生成核心因子,能特异性作用于血管内皮细胞,通过促进瘢痕组织内血管新生、增加血管通透性并维持瘢痕微环境的持续炎性状态,在增生性瘢痕的形成与维持中起到重要推动作用^[6]。

本研究结果显示,兔耳增生性瘢痕模型组织中VEGF含量升高;Pearson相关分析进一步表明,VEGF含量与SEI、成纤维细胞密度及瘢痕组织重量均呈正相关(*P* < 0.05),且SEI与FB密度、SEI与瘢痕重量、FB密度与瘢痕重量亦呈正相关(*P* < 0.05),提示VEGF介导的血管新生与成纤维细胞过度增殖、细胞外基质过度沉积在瘢痕形成过程中相互促进、协同作用,共同推动瘢痕的病理性增生,证实了VEGF通路在增生性瘢痕发生发展中的核心地位。基于此,靶向下调VEGF表达有望成为干预增生性瘢痕的重要环节。

雷公藤内酯是雷公藤提取物中最具代表性的

活性成分之一,其抗炎及免疫抑制作用已得到广泛证实^[7]。本研究中,单纯外用雷公藤内酯软膏组(B组)的VEGF表达水平、FB密度及SEI均较模型组(A组)下降($P<0.05$),提示雷公藤内酯可有效抑制成纤维细胞的过度增殖并下调VEGF的表达。其机制可能与雷公藤内酯干扰NF- κ B信号通路、抑制促炎因子的转录激活,从而减少VEGF的上游诱导刺激有关^[8];同时,雷公藤内酯对成纤维细胞具有直接的促凋亡效应,可从细胞水平抑制瘢痕组织的过度增生^[9]。然而,单纯外用组的疗效仍不及联合治疗组,提示软膏制剂的经皮渗透能力仍为主要限制因素。

2940 nm波长的Er:YAG点阵钪激光的发射波长恰好对应水分子的吸收峰,在组织中的能量吸收效率极高,可在皮肤表面产生均匀、可控的微剥脱孔道。这些微通道不仅能够直接破坏增生性瘢痕中排列紊乱的胶原纤维束、激活胶原重塑机制,还可作为外用药物向深层组织渗透的物理通道,提高药物的经皮吸收率^[10]。本研究中单纯激光组(C组)各指标的改善程度与单纯雷公藤组(B组)相近,进一步证实点阵钪激光本身具有独立的瘢痕治疗效应。联合治疗组(D组)的各项指标改善幅度均优于单独治疗各组,尤其是VEGF平均含量降至74.83 pg/mg总蛋白,仅约为模型组的40%,提示两种干预手段之间存在协同效应。其协同机制可能在于:2940 nm点阵钪激光在瘢痕表面建立的微孔通道使雷公藤内酯得以绕过角质层屏障,直达真皮深层乃至瘢痕组织内部,从而在有效药物浓度下充分发挥其抑制VEGF表达、促进成纤维细胞凋亡的生物学效应^[11];与此同时,激光热效应本身对局部微血管的损伤也可直接减少VEGF的来源,两者共同作用于VEGF通路的不同环节,实现了叠加性的抑制效果^[12]。值得注意的是,作为阳性对照的地塞米松软膏组(E组)各项指标的改善程度与单独雷公藤组、单独激光组大体相近,但均弱于联合治疗组;且糖皮质激素长期外用存在皮肤萎缩、色素沉着、继发感染等潜在副作用^[13-15],而雷公藤内酯制剂不具有经典激素样副作用,在安全性上具有一定优势。本实验观察期内,联合治疗组动物未见明显全身毒性反应,局部皮肤反应轻微且可逆。

综上所述,2940 nm点阵钪激光联合雷公藤内酯软膏能有效抑制兔耳增生性瘢痕的形成,能有效降低瘢痕厚度指数、组织重量及成纤维细胞密

度,其机制可能与下调瘢痕组织中VEGF的表达、抑制成纤维细胞增殖有关。

[参考文献]

- [1]李其爱,周文娇,许秉诚,积雪草苷对兔耳增生性瘢痕形成的抑制作用及机制[J].中国药房,2026,37(5):607-612.
- [2]郑康华,翁剑飞,陈尚阳,等.TGF- β 1/Smad3信号通路在电针抑制兔耳增生性瘢痕中的作用机制[J].中国现代医生,2021,59(15):37-41,193.
- [3]肖思月,谢娟.不同直径及密度环钻术联合曲安奈德对兔耳增生性瘢痕的疗效分析[J].中国处方药,2025,23(14):16-19.
- [4]冯月宁,申玉行,冯大勇,等.基于TGF- β 1/Smads信号通路探讨芍倍注射液对兔耳增生性瘢痕的影响[J].中国中医基础医学杂志,2025,31(3):463-468.
- [5]李修权,张驰,刘浩,等.不同能量下超脉冲点阵CO₂激光对兔耳增生性瘢痕胶原代谢的影响及作用机制[J].中国美容医学,2024,33(12):11-14.
- [6]崔莉,曹娟.2940 nm波长点阵钪激光联合雷公藤内酯软膏对兔耳增生性瘢痕VEGF表达影响的实验研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):667-670,675.
- [7]黄立军,梁莉,马秉花,等.超脉冲CO₂点阵激光联合5-氨基酮戊酸光动力治疗兔耳增生性瘢痕[J].中国皮肤性病杂志,2024,38(10):1084-1091.
- [8]徐志山,田媛,陈鑫玥,等.mir-194通过抑制TGF- β 1表达和下调炎症因子抑制兔耳瘢痕的形成[J].中国美容整形外科杂志,2024,35(4):221-225.
- [9]丁秀蓉,张洪壮.丹参酮IIA对兔耳增生性瘢痕的作用效果观察及对HIF-1 α 信号通路的影响[J].联勤军事医学,2024,38(3):193-197,212.
- [10]杨玲玲,沈玉,黄悦,等.A型肉毒毒素通过抑制SMAD3信号通路抑制兔耳瘢痕形成[J].临床军医杂志,2023,51(3):254-257.
- [11]陈茜,韩晓凤,肖沙,等.非剥脱点阵激光联合积雪苷对兔耳增生性瘢痕的作用研究[J].组织工程与重建外科,2023,19(1):28-33,48.
- [12]王景,张海丽,滕林,等.激光联合全蝎软膏治疗增生性瘢痕疗效评价[J].中国美容医学,2020,29(6):27-31.
- [13]彭曦,熊维,黄海艳,等.脉冲染料激光联合二氧化碳点阵激光对兔耳增生性瘢痕的影响[J].中国麻风皮肤病杂志,2020,36(5):262-266.
- [14]洪旭东,沈盛县,金剑,等.CO₂点阵激光联合糖皮质激素治疗兔耳增生性瘢痕的疗效评价[J].浙江医学,2021,43(8):819-823,919.
- [15]李海珍,任辉邦,张晓岑,等.微孔透皮导入与皮内注射平阳霉素联合二氧化碳点阵激光治疗增生性瘢痕自身前后临床观察[J].临床医学进展,2026,16(4):2299-2304.

收稿日期:2026-4-27 编辑:刘雯