CD248在病理性瘢痕形成中的表达特征及作用

毛康琳，魏 艳*（西安交通大学第一附属医院皮肤科，西安 710061；*通讯作者，E-mail：2277412717@qq.com）

摘要： 目的 探索CD248在病理性瘢痕形成中的表达特征及作用。 方法 采用天狼星红染色、Masson染色、CD248的免疫组织化学染色评估正常皮肤组织及瘢痕组织（轻度及重度）中的胶原形成及CD248水平。采用RT-qPCR及Western blot分别检测正常皮肤来源的成纤维细胞（NSF）和增生性瘢痕组织来源的成纤维细胞（HSF）中CD248 mRNA及蛋白水平。采用Western blot实验检测HSF经基质金属蛋白酶抑制剂（Batimastat、S3304及Cordycepin）分别处理后细胞裂解液及上清中CD248蛋白水平。采用ELISA法检测NSF及HSF细胞上清液中CD248、COL1A1及COL3A1的水平。 结果 天狼星红染色和Masson染色结果显示，增生性瘢痕真皮内胶原明显增多且束状粗厚致密，并伴肌纤维含量增加；重度瘢痕较轻度瘢痕上述改变更为显著。CD248在瘢痕组织中表达上调，且相比于轻度瘢痕组织，重度瘢痕组织中表达水平更高（$P<0.05$）。相比于NSF，HSF中CD24表达水平明显升高（$P<0.01$）。CD248在HSF细胞上清中明显高表达，经Batimastat处理后，上清中CD248含量明显减少；经S3304处理后，上清中CD248含量无明显变化；而经Cordycepin处理后，上清中CD248水平明显下调，但未完全消失。HSF细胞上清中CD248、COL1A1及COL3A1明显上调，在重度瘢痕组织来源的HSF中上升更明显。 结论 CD248在瘢痕组织及HSF细胞中明显高表达，其可被基质金属蛋白酶1、3、7切割后分泌至上清；HSF细胞中COL1A1及COL3A1分泌增加。CD248有望成为瘢痕患者新的治疗靶点。

关键词： 瘢痕； CD248； 成纤维细胞； 细胞外基质； 基质金属蛋白酶

中图分类号： R751 **文献标识码：** A **文章编号：** 1007-6611(2026)08-0915-07 **DOI：**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.008

Expression profile and functional role of CD248 in pathological scarring

MAO Kanglin, WEI Yan*（*Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China*; **Corresponding author, E-mail: 2277412717@qq.com*）

Abstract: *Objective* To investigate the expression characteristics and role of CD248 in pathological scar formation. *Methods* Sirius red staining, Masson staining, and immunohistochemical staining were employed to evaluate collagen deposition and CD248 level in normal skin tissues and scar tissues (mild and severe). RT-qPCR and Western blot were performed to detect CD248 mRNA and protein levels in normal skin-derived fibroblasts (NSF) and hypertrophic scar-derived fibroblasts (HSF), respectively. Western blot was used to measure CD248 protein levels in cell lysates and supernatants of HSF treated with matrix metalloproteinase inhibitors (Batimastat, S3304, and Cordycepin). ELISA was conducted to determine the levels of CD248, COL1A1, and COL3A1 in supernatants of NSF and HSF. *Results* Sirius red staining and Masson staining results revealed markedly increased collagen deposition in the dermis of hypertrophic scar tissues, with thick, dense collagen bundles and increased myofiber content, and these changes were more pronounced in severe scar tissues than in mild scar tissues. CD248 expression was up-regulated in scar tissues, and it was significantly higher in severe scars than in mild scars ($P<0.05$). Compared with NSF, CD248 expression was significantly elevated in HSF ($P<0.01$). CD248 was highly expressed in the supernatant of HSF; Batimastat significantly reduced supernatant CD248 level, while S3304 had no obvious effect, and Cordycepin markedly decreased but did not completely abolish CD248 level in the supernatant. The levels of CD248, COL1A1, and COL3A1 were significantly increased in HSF supernatants, with more pronounced elevations in HSF derived from severe scar tissues. *Conclusion* CD248 is highly expressed in scar tissues and HSF cells, and could be cleaved by matrix metalloproteinases 1, 3, 7 and then secrete into the supernatant. The secretion of COL1A1 and COL3A1 is increased in HSF cells. These findings suggest that CD248 may serve as a potential novel therapeutic target for patients with scars.

Keywords: scar; CD248; fibroblasts; extracellular matrix; matrix metalloproteinase

瘢痕是一种皮肤纤维增生性疾病，可以发生在身体的任何部位，耳部、下颌、颈肩部、上胸部及背部等特定部位是瘢痕的好发部位。除了美学问题外，瘢痕疙瘩还会导致挛缩等功能问题，并引起瘙

基金项目：陕西省自然科学基础研究计划项目（2024JC-YBQN-0783）；西安交通大学第一附属医院院基金项目（2025QN-15）

作者简介：毛康琳，女，1991-03生，博士，住院医师，E-mail：594143254@qq.com

收稿日期：2026-05-17

痒和疼痛等症状，从而严重影响患者的生活质量和身心健康[1,2]。瘢痕以局部成纤维细胞的异常增殖和包括胶原蛋白等在内的细胞外基质的过度沉积为特征[3,4]。成纤维细胞是调节细胞外基质合成和重塑的主要效应细胞[5]，成纤维细胞活化后，能够产生包括胶原蛋白在内的（如Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型胶原蛋白）大量的细胞外基质成分，同时可促进基质的收缩和交联，最终介导瘢痕的发生与进展[6-8]。针对瘢痕的治疗方法，目前主要有手术切除、皮损内封闭、激光、放射治疗以及局部外用药物等，然而由于治疗抵抗、易复发以及部分治疗手段副作用较大等特点，瘢痕的治疗效果不佳[9]。因此，寻找新的治疗靶点，开发新型有效的瘢痕治疗方法是当前临床亟待解决的关键问题。

CD248，又称Endosialin或TEM1，是一种主要表达于成纤维细胞和血管周细胞上的单次跨膜糖蛋白分子，全长由757个氨基酸组成[10,11]，已被证实在多种纤维化疾病中发挥调控作用[12,13]。病理性瘢痕同样属于纤维增生性疾病，然而CD248在瘢痕组织中的表达特征及其对瘢痕形成的影响尚不清楚。因此，本研究通过天狼星红染色、Masson染色、免疫组织化学染色、Western blot、RT-qPCR及ELISA等方法探讨CD248在病理性瘢痕组织中的表达定位与表达水平，分析其表达与瘢痕临床病理特征的相关性，并初步探索其可能参与的纤维化相关信号通路，以期为后续靶向干预提供理论基础。

1　材料与方法

1.1　抗体与实验试剂

CD248（货号：ab67273）购自英国Abcam公司；β-actin（货号：cat.No.66009-1-Ig）购自中国武汉三鹰生物科技公司；COL1A1（货号：cat.YM4807）购自中国Immunoway公司；COL3A1（货号：cat.YM8111）购自中国Immunoway公司。基质金属蛋白酶（MMP）抑制剂Batimastat（货号：HY-13564，一种有效的广谱MMP抑制剂，可以抑制MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-7和MMP-3），购自美国MedChemExpress公司；S3304（货号：HY-106992，一个新型的MMP抑制剂，对MMP-2和MMP-9有特异的抑制活性）购自美国MedChemExpress公司；Cordycepin（货号：HY-N0262，MMP抑制剂，可抑制MMP-1和MMP-3）购自美国MedChemExpress公司。RNA分离试剂盒（货号：RN6501）及cDNA逆转录试剂盒（货号：PC3601）均购自北京艾德莱生物科技有限公司。蛋白酶抑制剂（货号：No.ST506）购自上海碧云天生物技术有限公司，磷酸酶抑制剂（货号：No.HY-k0010）购自美国MedChemExpress公司，RIPA缓冲液（货号：No.P0013）购自上海碧云天生物技术有限公司，SDS-PAGE购自上海雅酶生物医药科技有限公司。使用Bio-Rad CFX96（美国伯乐公司）进行RT-qPCR实验。

1.2　病例收集

本研究已通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准（LLSBPJ-2024-218），征得患者同意后，收集3例正常皮肤组织样本和14例瘢痕组织样本，其中瘢痕组织样本根据瘢痕的颜色、隆起程度分为轻度瘢痕组织（n=7）及重度瘢痕组织（n=7）。将上述17例组织分别分为3份进行差异化处理，一份采用4%多聚甲醛溶液固定处理，为后续石蜡包埋及天狼星红染色、Masson染色及免疫组织化学染色等检测做准备；一份立即转移至-80 ℃超低温冰箱冷冻保存，确保组织蛋白完整性，供后续Western blot等蛋白质分析使用；剩余一份组织置于预冷的PBS缓冲液（含1%青-链霉素）中，按组织与PBS体积比约为1∶5进行保存，用于原代成纤维细胞的提取及分离培养。

1.3　原代成纤维细胞的分离及培养

根据既往报道的研究方法[14]，本研究分离正常皮肤组织和增生性瘢痕组织中的原代成纤维细胞并培养，分别为正常皮肤来源的成纤维细胞（normal skin derived fibroblasts，NSF）和增生性瘢痕组织来源的成纤维细胞（hypertrophic scar derived fibroblasts，HSF）。使用含有10% FBS和1%青霉素-链霉素的DMEM低糖培养基对上述细胞进行传代培养。

1.4　天狼星红染色评估皮肤组织中胶原纤维的沉积与分布

对正常皮肤组织、轻度瘢痕组织及重度瘢痕组织进行切片，将切片依次进行以下步骤完成天狼星红染色：①组织固定；②脱水包埋；③切片；④脱蜡至水；⑤天狼星红染色：滴加饱和苦味酸-天狼星红染液，避光染色30~60 min，随后流水轻冲切片表面染液；⑥分化与脱水；⑦封片、观察及拍照，普通光镜中胶原纤维呈红色，肌纤维呈黄色。

1.5　Masson染色评估胶原纤维与肌纤维的比例

将制作好的切片依次进行以下步骤完成Masson染色：①脱蜡水化；②细胞核染色；③分化；④胞浆/

肌肉等染色；⑤媒染与分色；⑥胶原纤维染色；⑦弱酸分化与增强对比；⑧脱水、透明与封片。

1.6 CD248免疫组织化学染色检测CD248蛋白的表达水平及定位

将制作好的切片依次进行以下步骤完成免疫组织化学染色：①组织切片、脱蜡、复水；②表位抗原修复；③抗原封闭；④孵育一抗（1∶2 000）；⑤洗片；⑥孵育二抗；⑦洗片；⑧DAB显色；⑨细胞核复染；⑩脱水；⑪封片。

对组织切片进行扫描拍照后，使用CaseViewer软件进行观察，使用GraphPad Prism 7.0软件进行数据分析。请两位专业的病理科医师对免疫组化切片中的染色强度（0~3分）及阳性率（0~4分）分别评分后相乘得到综合评分（0~12分）。染色强度以目的细胞所呈现的染色特性计分：无着色定义为0分，淡黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分；以细胞阳性率进行计分：≤5%为0分，>5%~25%为1分，>25%~50%为2分，>50%~75%为3分，>75%为4分。对各组的CD248表达情况进行免疫组织化学染色评分后并进行分析，组间比较使用Mann-Whitney *U*检验。

1.7 实时荧光定量PCR（RT-qPCR）法检测细胞中CD248水平

将正常皮肤组织来源的NSF细胞定义为NSF组，从瘢痕组织来源的HSF细胞定义为HSF组。收集对数期细胞，PBS洗涤后按RNA提取试剂盒说明书提取总RNA，测定浓度及A_{260}/A_{280}（1.8~2.0）。取1 μg总RNA，使用cDNA逆转录试剂盒逆转录成cDNA，反应条件：42 ℃孵育2 min，25 ℃ 5 min，55 ℃ 15 min ，85 ℃灭活5 min。RT-qPCR总反应体积为20 μL：2×SYBR Green预混液10 μL，上下游引物（10 μmol/L）各0.4 μL，cDNA模板2 μL，补水至20 μL。反应程序：95 ℃预变性5 min；95 ℃变性10 s，退火（56~64 ℃）20 s，72 ℃延伸20 s，共40个循环；结束后进行熔解曲线分析验证特异性。每个反应进行3次。使用β-actin作为内参进行分析。本研究中使用的引物序列如下：①CD248-F：5′-ATCGCAGCCAACTATCCAGAT-3′，CD248-R：5′-TTCCAGGCAAATGAGTGGTGG-3′；②β-actin-F：5′-GAAGATCAAGATCATTGCTCCT-3′，β-actin-R：5′-TACTCCTGCTTGCTGATCCA-3′。

1.8 Western blot法检测CD248蛋白表达水平

首先，将正常皮肤组织来源的NSF细胞定义为NSF组，从瘢痕组织来源的HSF细胞定义为HSF组。其次，分别使用不同浓度的抑制剂Batimastat（4，20 nmol/L）、S3304（50，100 nmol/L）及Cordycepin（50，100 nmol/L）处理HSF细胞，NSF细胞中加入等量DMSO，同时处理24 h后分别收集细胞上清和细胞裂解液。随后，用含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA缓冲液分别提取上述分组中的蛋白，通过SDS-PAGE分离蛋白，并将其转移到PVDF膜上，随后用5%的牛奶封闭后，将PVDF膜分别与一抗CD248（1∶1 000），β-actin（1∶20 000）一起孵育过夜，洗涤后再与辣根过氧化物酶耦合的二抗一起进行孵育2 h。最后再次洗涤后，使用化学发光成像仪（Tanon 5200）对蛋白质带进行成像分析。

1.9 ELISA法检测细胞上清液中CD248、COL1A1及COL3A1水平

将正常皮肤组织来源的NSF细胞定义为NSF组，从瘢痕组织来源的HSF细胞定义为HSF组，从轻度瘢痕组织组来源的HSF细胞定义为HSF-轻度组，重度瘢痕组织组来源的HSF细胞定义为HSF-重度组。利用ELISA法检测上述4组细胞上清中CD248、COL1A1及COL3A1水平。实验步骤：①包被抗原：用碳酸盐缓冲液（pH 9.6）稀释抗原至1~10 μg/mL，每孔加入100 μL，4 ℃包被12 h；②封闭：PBST洗涤3次后，每孔加入200 μL 5% BSA封闭液，37 ℃孵育2 h；③一抗孵育：分别加入100 μL稀释后的一抗，37 ℃反应1 h；④二抗结合：PBST洗板3次，加入HRP标记二抗，37 ℃孵育45 min；⑤显色检测：TMB底物避光显色10 min，2 mol/L H_2SO_4终止反应，利用酶标仪测定450 nmol/L处的吸光度值。

1.10 统计学分析

实验数据采用GraphPad Prism 7.0软件进行统计学处理和可视化呈现。计量资料采用均数±标准差（$\bar{X}\pm S$）形式表述。两组间比较时，若数据满足正态分布，采用独立样本*t*检验，否则采用Mann-Whitney *U*检验。三组间比较时采用Kruskal-Wallis *H*检验，若整体差异有统计学意义，进一步采用Dunn's多重比较检验，以判断任意两组间差异。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD248在瘢痕组织中高表达，且其水平随瘢痕严重程度的加重而升高

天狼星红染色结果显示，与正常皮肤组织相

比，增生性瘢痕组织表现出真皮内胶原增生，可见粗厚、均一的嗜酸性红染的胶原束；相比于轻度瘢痕组织，重度瘢痕组织中胶原束更粗壮、致密（见图1A）。Masson染色结果显示，相比于正常皮肤组织，瘢痕组织中可见大量蓝染的胶原纤维及红染的肌纤维；相比于轻度瘢痕组织，重度瘢痕组织中胶原纤维更粗壮、肌纤维含量更丰富（见图1B）。免疫组织化学染色结果显示，相比于正常皮肤组织，增生性瘢痕组织中CD248表达含量明显升高，且随着瘢痕严重程度的增加，CD248的表达水平明显上调（见图1C）。相较于正常皮肤组织，轻度瘢痕组织及重度瘢痕组织中CD248含量明显上调（$P<0.05$）；而相较于轻度瘢痕组织，重度瘢痕组织中CD248含量明显高表达（$P<0.001$，见图2）。综上所述，CD248在瘢痕组织中高表达，且其水平随瘢痕严重程度的加重而升高。

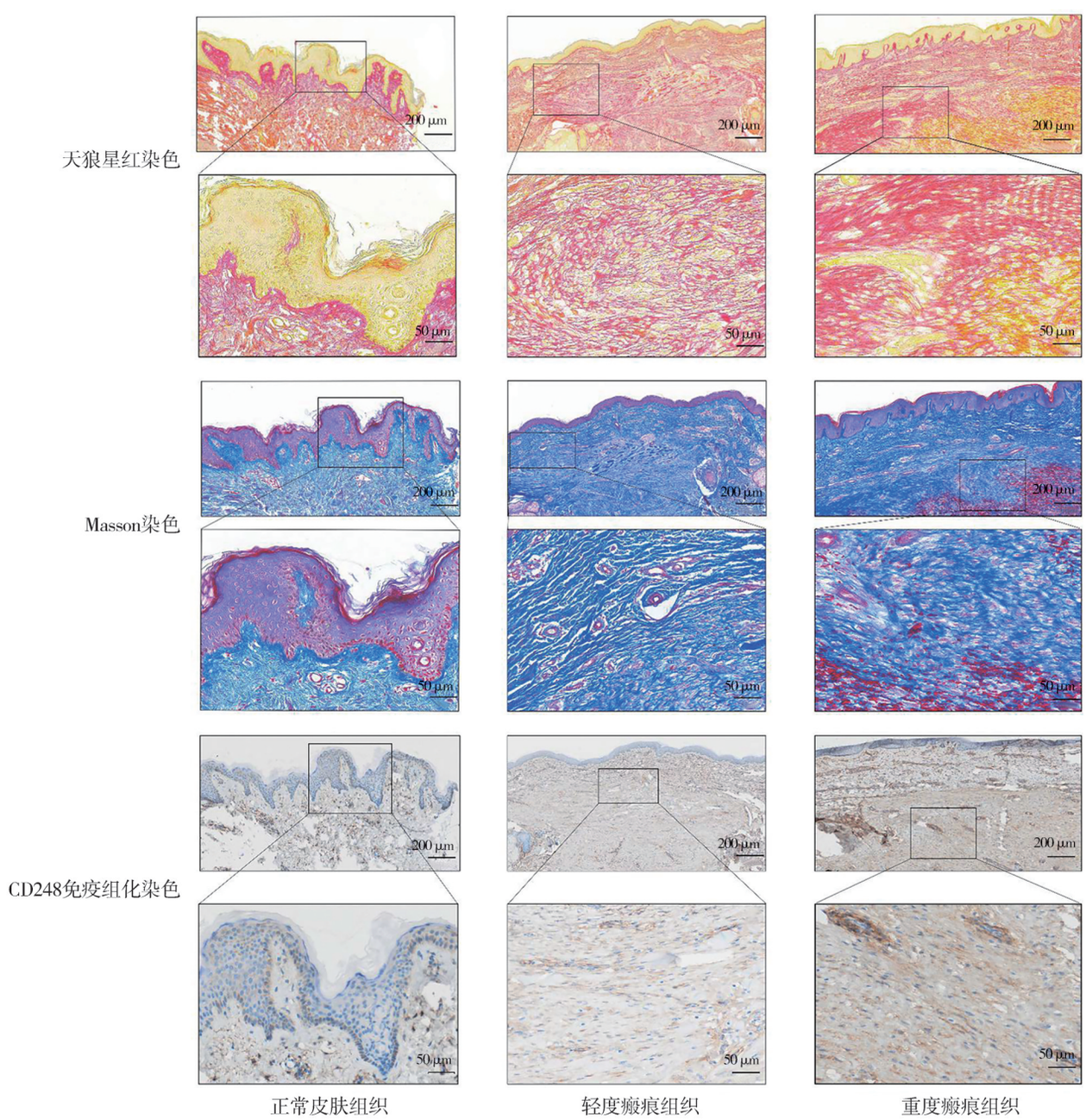
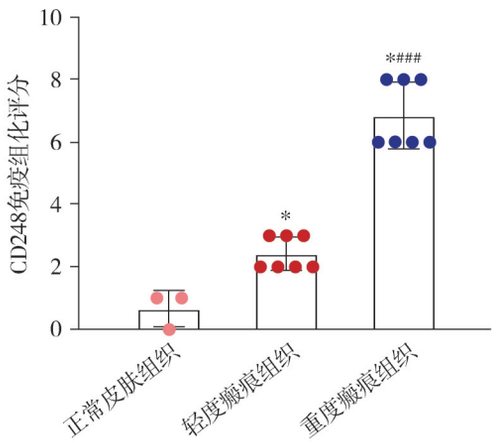


图1　正常皮肤组织和瘢痕组织的病理染色

Figure 1　Pathological staining of normal skin tissue and scar tissue



注：与正常皮肤组织比较，$^{*}P<0.05$；与轻度瘢痕组织比较，$^{\#\#\#}P<0.001$。

图2 正常皮肤组织和瘢痕组织CD248免疫组化染色评分比较

Figure 2 Comparison of CD248 immunohistochemical staining scores between normal skin tissue and scar tissue

2.2 CD248在成纤维细胞中的表达水平

将NSF及HSF细胞进行多次传代培养后，采用RT-qPCR及Western blot法检测NSF及HSF细胞中CD248的水平，结果显示，相比于NSF细胞，HSF细胞中CD248的mRNA表达水平明显升高（1.08±0.08 vs 2.95±0.19，$t=7.589$，$P<0.01$）；CD248在HSF中的蛋白表达水平也明显升高（见图3）。

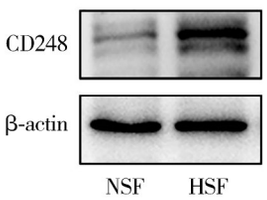


图3 Western blot检测正常皮肤来源成纤维细胞（NSF）及增生性瘢痕组织来源成纤维细胞（HSF）中CD248含量

Figure 3 Contents of CD248 in normal skin-derived fibroblasts and hypertrophic scar-derived fibroblasts by Western blot

2.3 HSF细胞中CD248可被MMP切割后分泌至上清

CD248在HSF细胞上清中明显高表达，且含量较高（见图4）。为了进一步探索CD248在HSF上清中升高的机制，对经不同浓度抑制剂Batimastat（4，20 nmol/L）处理后的HSF进行检测，结果显示，上清中CD248含量明显减少；使用S3304处理HSF细胞后，并未看到CD248在上清中的减少；而使用Cordycepin处理HSF细胞后，上清中CD248水平明显下调，但未完全消失（见图4）。

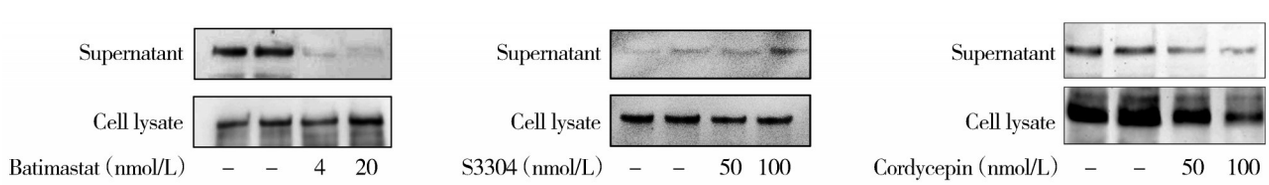


图4 Western blot检测不同MMP抑制剂对增生性瘢痕组织来源成纤维细胞上清中CD248表达的影响

Figure 4 Effect of different MMP inhibitors on CD248 expression in the supernatant of fibroblasts derived from hypertrophic scar tissue by Western blot

2.4 瘢痕组织来源细胞中CD248、COL1A1及COL3A1表达升高

Kruskal-Wallis H检验分析显示，NSF细胞及不同严重程度瘢痕组织来源的HSF细胞上清液中CD248、COL1A1及COL3A1水平差异均具有统计学意义（均$P<0.05$）。事后多重比较结果表明，与NSF组及轻度HSF组相比，重度HSF组中CD248水平显著升高（$P<0.05$）；随着瘢痕严重程度的增加，COL1A1及COL3A1的含量也出现上调（$P<0.05$，见表1）。

表1 ELISA法检测NSF及瘢痕组织来源的HSF细胞上清液中CD248、COL1A1及COL3A1的相对水平

Table 1 CD248, COL1A1, and COL3A1 levels in supernatants of NSF and scar-derived HSF cells by ELISA

组别	CD248	COL1A1	COL3A1
NSF组	0.647±0.049	1.097±0.158	1.322±0.157
HSF-轻度组	1.154±0.361	1.277±0.227	1.788±0.155
HSF-重度组	2.375±0.546$^{*\#}$	2.966±0.562$^{*\#}$	3.353±0.529$^{*\#}$
H	12.28	12.04	13.73
P	<0.001	<0.001	<0.001

注：与NSF组比较，$^{*}P<0.05$；与HSF-轻度组比较，$^{\#}P<0.05$。

3 讨论

目前瘢痕的临床治疗仍面临疗效不佳、复发率高等挑战[9]。CD248作为一种主要表达于成纤维细胞的膜蛋白，具有良好的靶向性。因此，本研究探索了CD248在瘢痕组织中的表达特征及其对瘢痕形成的影响，结果表明，CD248在瘢痕组织中表达上调，其表达水平随瘢痕严重程度的加重而升高；在HSF细胞中，CD248可被MMP-1、MMP-3及MMP-7切割并释放至上清，且在HSF细胞中可以观察到与CD248变化一致的COL1A1、COL3A1的水平升高。这些发现提示CD248可能通过参与胶原代谢调控而在瘢痕形成中发挥重要作用，为深入理解瘢痕形成的分子机制提供了新的线索。

既往研究表明，CD248在多种纤维化疾病中表达上调，成纤维细胞中CD248的缺失可以减轻缺血再灌注后的心脏纤维化和功能障碍，CD248高表达的成纤维细胞亚群与细胞外基质重塑密切相关[13,15]。本研究进一步将这一发现拓展至皮肤纤维增生性疾病瘢痕中，通过天狼星红染色、Masson染色及免疫组化证实，CD248在瘢痕组织中的表达水平显著高于正常皮肤，且其表达强度随瘢痕严重程度递增。结合成纤维细胞是瘢痕组织中胶原蛋白主要来源的这一共识[3,4]，本研究结果支持CD248可能作为瘢痕成纤维细胞活化状态的一个潜在标志物。本研究的创新之处在于，首次在人体瘢痕组织样本中验证了CD248的表达与疾病严重程度的量化关联，为后续功能研究提供了病理学基础。跨膜蛋白被基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）切割并释放至胞外是蛋白质功能调控的重要方式[16-18]。本研究发现HSF细胞上清中可检测到大量CD248，且广谱MMP抑制剂Batimastat可显著减少上清中CD248的含量，提示CD248的分泌依赖于MMP介导的蛋白水解切割。进一步利用选择性MMP抑制剂发现，S3304（靶向MMP-2/9）对CD248分泌无影响，而Cordycepin（靶向MMP-1/3）则可抑制CD248释放，提示MMP-1和MMP-3参与了CD248的切割过程；Batimastat尚可抑制MMP-7，结合其更显著的抑制效果，推测MMP-7也可能参与该过程。既往关于CD248剪切调控的研究多集中在肿瘤领域，本研究首次在瘢痕成纤维细胞中揭示了MMP介导的CD248胞外段释放机制，为理解CD248在瘢痕微环境中的功能提供了新的分子层面证据。

COL1A1和COL3A1是细胞外基质的主要胶原成分，其过度沉积是瘢痕形成的核心病理事件，其主要通过调控胶原蛋白的比例、结构和功能进而影响瘢痕的特性[19-22]。COL1A1过度表达可导致1型胶原蛋白沉积过多，促进瘢痕形成；而COL3A1表达异常升高，可通过调控成纤维细胞增殖和凋亡，促进细胞外基质过度沉积[23-25]。本研究的ELISA结果显示，在HSF细胞上清中，CD248、COL1A1、COL3A1的水平均明显升高，且重度瘢痕组织中升高更明显。这一发现在既往文献中尚未见报道。尽管本研究目前尚不能证明CD248与胶原分泌之间存在直接因果关系，但基于CD248作为跨膜蛋白被切割后可能发挥旁分泌或自分泌信号作用的已知特性[26]，我们推测切割释放的CD248胞外段可能通过调控成纤维细胞活化状态，间接影响COL1A1及COL3A1的合成与分泌。

综上，本研究揭示了CD248在瘢痕形成中的作用机制：瘢痕组织中成纤维细胞CD248表达显著上调，其可能通过基质金属蛋白酶1、3、7介导的胞外段切割释放，激活成纤维细胞并上调COL1A1/COL3A1表达，进而促进瘢痕形成。后期可通过进一步检测瘢痕患者血清中CD248的含量来推测瘢痕患者疾病进展的快慢，也可通过特异性靶向CD248进而抑制瘢痕形成。当然，本研究仍存在很多不足：①样本量较小，可能影响统计效能和代表性，后期应扩大样本量；②本研究仍处于组织和细胞分子水平，且多为相关性研究，尚未通过CD248过表达/敲低或中和抗体等干预实验验证其功能及具体信号通路，后期应进行更充分的细胞实验、动物实验乃至前瞻性临床研究以验证本研究结论，为临床中病理性瘢痕患者的治疗提供新的治疗方案选择与干预靶点。

参考文献：

[1] Delaleu J, Charvet E, Petit A. Keloid disease: review with clinical atlas. Part I: definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis[J]. Ann Dermatol Venereol, 2023, 150(1):3-15.

[2] Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: a 2020 update of the algorithms published 10 years ago[J]. Plast Reconstr Surg, 2022, 149(1):79e-94e.

[3] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, *et al*. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:360.

[4] Liang Y, Zhou R, Fu X, *et al*. HOXA5 counteracts the function of pathological scar-derived fibroblasts by partially activating p53

signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):40.
[5] Tiskratok W, Chuinsiri N, Limraksasin P, *et al*. Extracellular matrix stiffness: mechanotransduction and mechanobiological response-driven strategies for biomedical applications targeting fibroblast inflammation[J]. Polymers (Basel), 2025, 17(6):822
[6] Abdollahzadeh N, Vatanchian M, Oroojalian F, *et al*. Fibromodulin-overexpressing fibroblast cells increase wound contraction, improve scar quality and enhance angiogenesis: an in-vivo study[J]. BMC Biotechnol, 2025, 25(1):40.
[7] Qian S, Dai S, Guo C, *et al*. Apoptotic bodies restore nAD and mitochondrial homeostasis in fibroblasts[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(29):e15691.
[8] Wei W, Zhang Y, Qian Y, *et al*. Wound treatment with curcumin prevents hypertrophic scarring and promotes remodeling by inhibiting fibroblast activation and regulating collagen deposition[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1):767.
[9] Wang Q, Ren Z, Jin W, *et al*. Real-world effectiveness and safety of bleomycin in patients with keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1):170.
[10] Yang F, Wei Y, Han D, *et al*. Interaction with CD68 and regulation of GAS6 expression by endosialin in fibroblasts drives recruitment and polarization of macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2020, 80(18):3892-3905.
[11] Hsieh TT, Ku YC, Chen CJ, *et al*. CD248 deficiency promotes angiotensin II-induced aortic lesion by attenuating receptor stability in smooth muscle cells[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(5):e70352.
[12] Liu S, Han D, Xu C, *et al*. Antibody-drug conjugates targeting CD248 inhibits liver fibrosis through specific killing on myofibroblasts[J]. Mol Med, 2022, 28(1):37.
[13] Li G, Ni C, Wang J, *et al*. Dynamic molecular atlas of cardiac fibrosis at single-cell resolution shows CD248 in cardiac fibroblasts orchestrates interactions with immune cells[J]. Nat Cardiovasc Res, 2025, 4(4):380-396.
[14] Yudintceva NM, Kolesnichenko YV, Shatrova AN, *et al*. Characterization and physiological differences of two primary cultures of human normal and hypertrophic scar dermal fibroblasts: a pilot study[J]. Biomedicines, 2024, 12(10):2295.
[15] Rurik JG. Inflammatory CD248(+) activated fibroblasts are a potential therapeutic target in ischemic heart disease[J]. Nat Cardiovasc Res, 2025, 4(4):353-355.
[16] Ikeda K, Kaneko R, Tsukamoto E, *et al*. Proteolytic cleavage of membrane proteins by membrane type-1 MMP regulates cancer malignant progression[J]. Cancer Sci, 2023, 114(2):348-356.
[17] Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, *et al*. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(1):3-19.
[18] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147:1-73.
[19] Li W, Wu Y, Zhang Y, *et al*. Halofuginone disrupted collagen deposition via mTOR-eIF2α-ATF4 axis to enhance chemosensitivity in ovarian cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(19):e2416523.
[20] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix(ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):2782-2790.
[21] Du J, Wu J, Song Q, *et al*. Mesenchymal stem cell exosomes regulate TGFβ/Smad3 by decreasing the METTL3-NEAT1 axis to inhibit scar progression after breast surgery[J]. J Mol Histol, 2025, 56(3):161.
[22] Wang Z, Wu X, Zeng L. Long non-coding RNA CRNDE promotes the progress of hypertrophic scar via regulating the proliferation and migration of hypertrophic scar fibroblasts through targeting microRNA-29a-3p[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1):440.
[23] Xu H, Guo X, Tian Y. Knockdown of lncRNA-NEAT1 expression inhibits hypoxia-induced scar fibroblast proliferation through regulation of the miR-488-3p/COL3A1 axis[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(1):442.
[24] Li ML, Pang K, Qiao L, *et al*. Resveratrol affects proliferation, apoptosis and migration of fibroblast cells as well as inhibits COL1A1/2 and TGFB2/3 gene expression[J]. J Asian Nat Prod Res, 2025,27(9):1311.
[25] Wang Z, Feng C, Song K, *et al*. lncRNA-H19/miR-29a axis affected the viability and apoptosis of keloid fibroblasts through acting upon COL1A1 signaling[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(11):4364-4376.
[26] Mogler C, König C, Wieland M, *et al*. Hepatic stellate cells limit hepatocellular carcinoma progression through the orphan receptor endosialin. EMBO Mol Med, 2017, 9(6):741-749.

（责任编辑：阮爱萍）