

## 驻极体联合5-氟尿嘧啶对瘢痕形成中TGF- $\beta$ /MMPs通道的影响

郭鑫<sup>1</sup>, 涂晔<sup>2</sup>, 苑旺<sup>3</sup>, 梁媛媛<sup>1</sup>, 江键<sup>1</sup>, 崔黎丽<sup>4</sup>

1. 海军军医大学卫生勤务学系数理教研室, 上海 200433; 2. 上海东方医院, 上海 200120; 3. 北部战区总医院, 辽宁 沈阳 110000; 4. 海军军医大学药学院无机化学教研室, 上海 200433

**【摘要】目的:**研究驻极体联合5-氟尿嘧啶(5-Fu)对瘢痕生长的抑制作用及其相关的作用机制。**方法:**将驻极体贴剂、5-Fu贴剂、驻极体联合5-Fu贴剂分别作用于大鼠创伤创面愈合的瘢痕形成过程,通过对创面组织瘢痕增生指数、显微结构以及组织中TGF- $\beta$ 、MMP1、TIMP1和MMP2含量情况的检测,研究驻极体以及驻极体与5-Fu联合对瘢痕形成的抑制作用及作用机制。**结果:**(1)驻极体、5-Fu以及驻极体联合5-Fu贴剂均能有效抑制瘢痕的形成和生长。三者分别作用创面4周后,瘢痕增生指数依次是对照组的85.8%、85.1%和64.9%( $P<0.05$ )。(2)驻极体、5-Fu以及驻极体与5-Fu联合均能影响瘢痕形成中的TGF- $\beta$ /MMPs通路。表现为三者均能抑制TGF- $\beta$ 的表达,上调MMP1的表达,增加MMP1/TIMP1比例,下调MMP2表达。并且作用效果为驻极体联合5-Fu>5-Fu>驻极体。**结论:**与5-Fu一样,驻极体也能抑制瘢痕组织的生长,且两者具有协同作用;它们的作用机制与瘢痕组织内TGF- $\beta$ 、MMP1、TIMP1和MMP2的表达有关;驻极体与5-Fu联合后,在相同治疗效果的基础上,可减少5-Fu的剂量,降低它的毒副作用。

**【关键词】**增生性瘢痕;5-氟尿嘧啶;驻极体;转化生长因子- $\beta$ ;基质金属蛋白酶

**【中图分类号】**R318;R34

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2020)09-1193-05

## Effect of electret combined with 5-fluorouracil on TGF- $\beta$ /MMPs pathway during scar formation

GUO Xin<sup>1</sup>, TU Ye<sup>2</sup>, YUAN Wang<sup>3</sup>, LIANG Yuanyuan<sup>1</sup>, JIANG Jian<sup>1</sup>, CUI Lili<sup>4</sup>

1. Department of Physics and Mathematics, Faculty of Health Service, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China; 3. General Hospital of Northern Theater, Shenyang 110000, China; 4. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract: Objective** To investigate the inhibiting effect of electret combined with 5-fluorouracil (5-Fu) on scar formation and discuss the related mechanisms. **Methods** Different patches, including electret, 5-Fu, and electret combined with 5-Fu, were separately applied to the wound in mice, participating in the formation of hypertrophic scar. The scar hyperplasia index and microstructure of wound tissues and the expressions of TGF- $\beta$ , MMP1, TIMP1 and MMP2 in tissues were detected for studying the inhibiting effect of electret combined with 5-Fu on scar formation and discussing the related mechanisms. **Results** (1) The formation and growth of scar were effectively inhibited by electret, 5-Fu, and electret combined with 5-Fu, separately. After 4 weeks of treatments by different patches, the scar hyperplasia index was decreased to 85.8%, 85.1% and 64.9% of that in control group, respectively ( $P<0.05$ ). (2) All the treatments (electret, 5-Fu, and electret combined with 5-Fu) had effects on TGF- $\beta$ /MMPs pathway during scar formation. In treatment groups, TGF- $\beta$  expression was inhibited; and MMP1 expression was up-regulated; and MMP1/TIMP1 ratio was increased; whereas MMP2 was down-regulated. The effect of electret combined 5-Fu group was better than that of 5-Fu, followed by electret. **Conclusion** Like 5-Fu, electret can inhibit the growth of scar, and they have a synergistic effect. The mechanism may be related to the expressions of TGF- $\beta$ , MMP1, TIMP1 and MMP2. The electret combined with 5-Fu is expected to improve the bioavailability of 5-Fu (reduce 5-Fu dose and decrease its toxic effects) on the basis of achieving the same therapeutic effect.

**Keywords:** hypertrophic scar; 5-fluorouracil; electret; TGF- $\beta$ ; MMPs

**【收稿日期】**2020-04-25

**【基金项目】**国家自然科学基金(51477175);上海市卫计委青年科学基金(20164Y0051)

**【作者简介】**郭鑫, 硕士, 讲师, 主要研究方向:电磁场的生物效应, E-mail:501179450@qq.com;涂晔, 博士, 主要研究方向:静电场的透皮给药研究, E-mail: dan16065@163.com

**【通信作者】**江键, 教授, 主要研究方向:驻极体生物效应在医学中的应用和驻极体缓控释透皮给药系统, E-mail: jjiang@smmu.edu.cn;崔黎丽, 教授, 主要研究方向:驻极体生物效应、缓控释透皮给药和物理药学, E-mail: Cuilili@hotmail.com

## 前言

增生性瘢痕是机体受伤后自我修复的结果,以胶原等细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)过度沉积为主要特征<sup>[1]</sup>。目前,增生性瘢痕的形成机制尚且不清,但大量研究表明,各类细胞因子和信号通路,与增生性瘢痕的形成密切相关,主要有TGF- $\beta$ /Smad、TGF- $\beta$ /MMPs、ERK/MAPK、PI3K/AKT和PI3K/PKB通路等。其中,TGF- $\beta$ /MMPs是增生性瘢痕形成的重要通路之一,也是当下瘢痕治疗的重要研究热点<sup>[2]</sup>。

增生性瘢痕的非手术治疗主要包括药物治疗和物理治疗。已有研究表明,脉冲电场、直流电场能通过影响皮下成纤维细胞的增殖和迁移等来抑制瘢痕的形成和生长<sup>[3]</sup>,但由于其需要额外的装置或专人操作,使用便携性较差,限制了它们的发展应用。驻极体是一类可以长期储存电荷的电介质材料<sup>[4]</sup>,它产生的外静电场不仅可以促进创伤创面的愈合,还可以促进药物的经皮输运<sup>[5]</sup>。此外,驻极体还具有使用灵活、方便的特点。

5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)是临床上瘢痕治疗的常用药物之一,已有诸多文献报道5-Fu治疗瘢痕增生的效果。5-Fu通过抑制组织细胞中DNA和RNA的合成来抑制瘢痕的形成<sup>[6]</sup>。但5-Fu具有一定的毒副作用,且大多采用局部灶内注射的给药方式<sup>[7]</sup>,使得患者的顺应性较差,限制了它在瘢痕治疗中的广泛应用。故在瘢痕形成进程中寻找一种合适的给药途径来提高5-Fu的生物利用度、降低它的毒性是当前研究的关键。

本研究采用物理方法和药物方法结合的方式,用驻极体产生的稳定静电场与5-Fu联合,制备驻极体5-Fu透皮给药系统,探讨它抑制瘢痕形成、生长的有效性和在瘢痕形成过程中对TGF- $\beta$ /MMPs通路的调控作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料和主要试剂

聚丙烯(Polypropylene, PP)薄膜(日本东丽株式会社);5-Fu(上海生物工程有限公司);Eudragit E100(德国Rohm公司);水溶性氮酮(贝丽莱斯生物化学有限公司);柠檬酸丁三酯、无水乙醇、二甲苯、乌拉坦等(中国医药集团化学试剂有限公司)。

### 1.2 驻极体和驻极体贴剂的制备

**1.2.1 驻极体的制备** 通过常温栅控恒压电晕充电系统(大连理工大学静电与特种电源研究所)对PP薄膜进行电晕充电,针尖电压为+15 kV,栅压为-5 000 V,充电时间为8 min,得到-5 000 V驻极体。驻极体的等

效表面电位通过补偿法测量(ESR102A型振动电容静电计测量(北京华晶汇科技有限公司)<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 驻极体贴剂的制备** 将Eudragit E100和柠檬酸丁三酯溶于适量无水乙醇中,溶胀过夜。后加入10 mg 5-Fu固体粉末和质量分数为3%的氮酮,超声溶解呈透明。冷却后,将其均匀涂布在4 cm×4 cm PP膜(背垫层)上。室温晾干12 h并覆盖防粘层,制备得5-Fu贴剂。将5-Fu贴剂的背垫层置于-5 000 V驻极体充电面上,得到驻极体5-Fu贴剂。

### 1.3 实验动物、方法和分组

(1)实验动物:选SD雄性大鼠,体质量(180±20) g,由海军军医大学实验动物中心提供。动物合格证号:SCXK(沪2013-0016)。

(2)实验方法:用10%的水合氯醛腹腔注射麻醉。去除毛发,在每只大鼠背部用打孔器制作4个直径2.0 cm的圆形创面,消毒处理后,隔天贴敷-5 000 V驻极体贴剂,加速创面的愈合,持续作用2周后,再分别用-5 000 V驻极体贴剂、5-Fu贴剂和-5 000 V驻极体联合5-Fu贴剂贴敷大鼠创伤创面,4周后(即术后6周)观察各组组织的瘢痕形成过程,检测各组瘢痕组织中的相关指标。

(3)实验分组:-5 000 V驻极体干预的瘢痕组织为驻极体组;5-Fu贴剂干预的瘢痕组织为5-Fu组;-5 000 V驻极体5-Fu贴剂干预瘢痕组织为驻极体联合5-Fu组;自然愈合的创面形成的瘢痕组织为对照组。

### 1.4 标本处理和检测指标

各实验组作用4周后(即术后6周),测量计算各组创面组织的瘢痕增生指数、取样并进行其它指标的检测。

(1)用游标卡尺测量并计算各组瘢痕增生指数(瘢痕增生指数=瘢痕中部最高点至软骨表面的距离/周围正常皮肤至软骨表面距离)

(2)将对照组和各实验组的组织分别取材,固定于4%多聚甲醛中,48 h后,经梯度酒精脱水、石蜡包埋,切片制备成标本。HE染色结果:显微镜下观察各组的显微结构。免疫组化结果:显微镜下观察各组免疫组化染色结果,并将染色图片输入IPP6.0图像分析系统进行分析。定量各组织中的TGF- $\beta$ 、基质金属酶(MMP1)、MMP2和TIMP1。

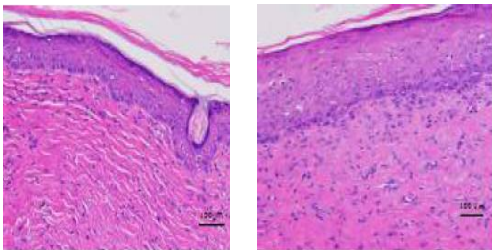
### 1.5 统计学分析

应用SPSS 20.0软件对所得数据进行统计学分析和 $t$ 检验,数据以均数±标准差表示, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 大鼠瘢痕组织形成

图1给出了对照组在术后6周瘢痕组织的HE染色图。图片显示:正常皮肤组织中胶原纤维束分布有序、边界清晰,而对照组组织深染,胶原沉积、胶原纤维束排列无序,成纤维细胞增殖现象明显,是典型的增生性瘢痕组织特征。这说明课题组成功制备了大鼠瘢痕模型,可用于驻极体和5-Fu贴剂抑制瘢痕形成和生长的后续实验。



a: 正常皮肤组织                      b: 对照组

图1 大鼠瘢痕组织的HE染色结果(标尺=100 μm)

Fig.1 HE staining results of scar tissues in mice (Bar=100 μm)

2.2 瘢痕增生指数

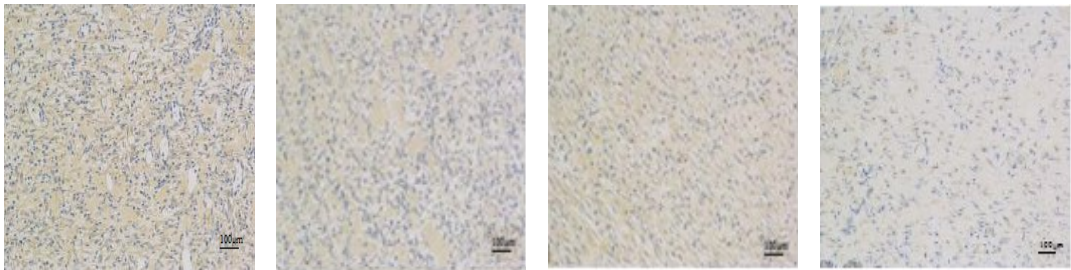
瘢痕增生指数是检验瘢痕组织生长的重要指标之一。为检验驻极体联合5-Fu制剂对抑制瘢痕生长的效果,本研究测量了实验组贴敷4周(即术后6周)后各组瘢痕组织的瘢痕增生指数。结果发现:驻极体组、5-Fu组、驻极体联合5-Fu组的瘢痕增生指数分别为对照组(瘢痕增生指数为 $1.670 \pm 0.016$ )的85.8%、85.1%和64.9% ( $P < 0.05$ )。可见,驻极体、5-Fu以及驻极体联合5-Fu均能抑制瘢痕的生长,且驻极

体和5-Fu联合后,瘢痕增生指数大幅衰减,抑制瘢痕增生的效果比单一用药更显著。

2.3 驻极体联合5-Fu对TGF-β/MMPs通路的影响

TGF-β/MMPs是瘢痕形成中重要的胞内信号转导通路,它与瘢痕组织中胶原的合成与降解密切相关<sup>[8-9]</sup>。已有文献报道5-Fu可以通过调控组织中胶原的合成来抑制瘢痕的增生<sup>[10]</sup>。为进一步探究驻极体联合5-Fu后抑制瘢痕生长的作用机制,本文测量了经实验组作用后,TGF-β、MMP1、TIMP1以及MMP2的免疫组化情况并进行了各组分的定量分析。

**2.3.1 驻极体联合5-Fu对TGF-β表达的影响** TGF-β是瘢痕形成的关键细胞因子,它以自分泌或旁分泌的方式通过成纤维细胞刺激纤维化,加速瘢痕形成<sup>[11]</sup>。为探究驻极体联合5-Fu对TGF-β表达的影响,本文测量了各组贴敷4周后(即术后6周)各瘢痕组织中的TGF-β的免疫组化情况,其中,苏木素染细胞核为蓝色,TGF-β的表达为棕黄色,如图2所示。由图2可知:与对照组相比,驻极体组、5-Fu组和驻极体联合5-Fu组中TGF-β的表达均有下降,并按组别顺序逐渐减弱。由定量分析结果进一步证实:(1)与5-Fu一样,驻极体也能抑制TGF-β的表达。其中,5-Fu组中TGF-β的表达量为对照组( $0.0515 \pm 0.0007$ )的68.9% ( $P < 0.05$ );驻极体组为对照组的75.9% ( $P < 0.05$ )。可见,驻极体抑制TGF-β表达的程度较5-Fu组稍差。(2)驻极体联合5-Fu后,TGF-β的表达量( $0.0229 \pm 0.0011$ )大幅降低,是对照组的44.5% ( $P < 0.05$ )。这就提示驻极体和5-Fu联合作用后可通过更好地抑制TGF-β的表达来减缓瘢痕的纤维化程度。



a: 自然愈合组                      b: 驻极体组                      c: 5-Fu组                      d: 驻极体联合5-Fu组

图2 TGF-β免疫组织化学染色结果(标尺=100 μm)

Fig.2 Immunohistochemical staining results of TGF-β (Bar=100 μm)

**2.3.2 驻极体联合5-Fu对MMP1表达的影响** MMPs是维持细胞外基质平衡的关键酶。其中,MMP1是降解纤维蛋白原最活跃的酶,可以水解胶原I,胶原II和胶原,III等<sup>[12]</sup>。为进一步探究驻极体联合5-Fu对TGF-β/MMPs通路的影响,本文检测了各组MMP1的

含量及相对变化情况,如图3所示(MMP1的表达呈棕黄色颗粒状)。图3显示:对照组、驻极体组、5-Fu组和驻极体联合5-Fu组的各瘢痕组织中MMP1阳性表达颜色按组别顺序逐渐加深。提示驻极体、5-Fu以及驻极体联合5-Fu均能增强MMP1的表达。由定



量分析结果进一步证实:与5-Fu一样,驻极体也能上调MMP1的表达,但调控程度较5-Fu稍弱。5-Fu组的MMP1表达量是对照组的1.26倍( $0.047\ 2\pm 0.000\ 8$  vs  $0.037\ 5\pm 0.001\ 1$ ),驻极体组的MMP1表达量是对照组的1.16倍( $0.043\ 5\pm 0.001\ 3$  vs  $0.037\ 5\pm$

$0.001\ 1$ )倍。而驻极体与5-Fu联合后,瘢痕组织内MMP1表达量在3个实验组中最高,为 $0.050\ 8\pm 0.001\ 2$ ,是对照组的1.35倍。提示驻极体和5-Fu联用可通过提高MMP1的含量,更好地减轻瘢痕组织中的胶原聚集。

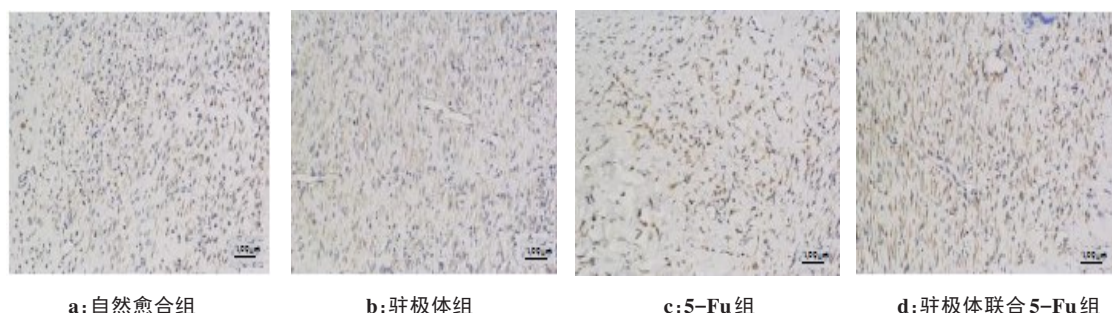


图3 MMP1免疫组织化学染色结果(标尺=100 μm)

Fig.3 Immunohistochemical staining results of MMP1 (Bar=100 μm)

### 2.3.3 驻极体联合5-Fu对TIMP1的表达的影响

TIMP1是MMP1的天然抑制剂<sup>[13]</sup>。为检测MMP1/TIMP1的表达水平,笔者测量了TIMP1的免疫组化情况。由定量分析结果可知:与MMP1的结果恰好相反,驻极体使瘢痕组织中的TIMP1的含量下调,为对照组( $0.074\ 2\pm 0.001\ 1$ )的83.0%。5-Fu组是对照组的70.2%。两者联合后,TIMP1的表达量进一步下降,为对照组的43.7%( $P<0.05$ )。这就提示同5-Fu一样,驻极体也能下调瘢痕组织内的TIMP1,从而使MMP1的表达上调、增大MMP1/TIMP1的比例。驻极体与5-Fu联合后效果更好。

2.3.4 驻极体联合5-Fu对MMP2的表达的影响 MMP2是使瘢痕组织中胶原降解的重要基质金属酶,已有研

究显示,瘢痕组织中MMP2的含量明显高于正常组织<sup>[14]</sup>。为探究驻极体联合5-Fu对MMP2的表达的影响,本文检测了瘢痕组织中MMP2的含量(MMP2的阳性表达呈棕黄色),如图4所示。图4显示:对照组、驻极体组、5-Fu组和驻极体联合5-Fu组的阳性表达按组别顺序呈逐渐减弱趋势。可见,驻极体、5-Fu以及驻极体联合5-Fu均能下调MMP2的表达。定量分析结果进一步证实:驻极体组、5-Fu组和驻极体联合5-Fu组的MMP2含量均少于对照组( $0.107\ 2\pm 0.003\ 9$ ),分别为对照组的70.1%、64.1%和37.2%( $P<0.05$ )。由数据比较可见,驻极体与5-Fu联合后,组织内MMP2表达量大幅下降。提示在3个实验组中,驻极体联合5-Fu组中的变形胶原最少。

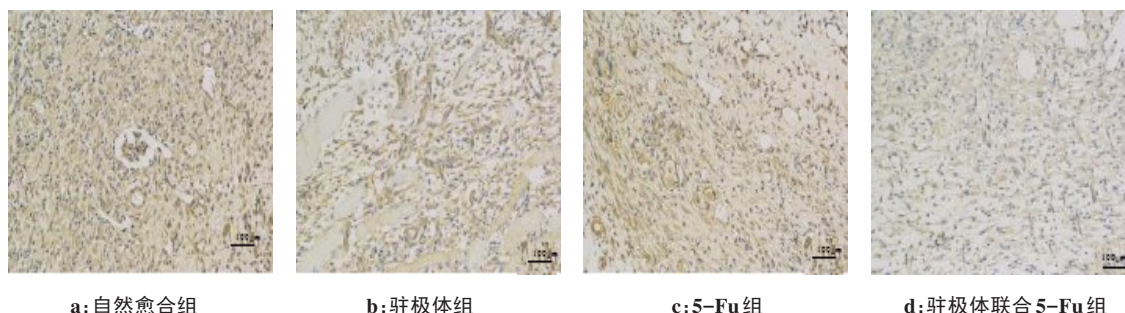


图4 MMP2免疫组织化学染色结果(标尺=100 μm)

Fig.4 Immunohistochemical staining results of MMP2 (Bar=100 μm)

通过实验可知,驻极体以及驻极体联合5-Fu可通过下调TGF-β的表达来抑制胶原的合成;增大MMP1/TIMP1的比例、下调MMP2的表达来加速胶原的降解、减轻胶原的聚集,从而维持组织中细胞外

基质的平衡,抑制瘢痕的形成和生长。

## 3 结论

本文从探究驻极体及驻极体联合5-Fu抑制瘢痕

生长的角度出发,研制驻极体联合5-Fu透皮给药贴剂。通过探讨它对瘢痕形成过程中TGF- $\beta$ /MMPs通路的影响,得出以下结论:(1)与传统的电场和5-Fu相类似,驻极体提供的外静电场也能改善瘢痕增生情况,表现为可降低组织的瘢痕增生指数和抑制胶原合成<sup>[15]</sup>。(2)与5-Fu的作用机制相类似,驻极体也可影响瘢痕形成中的TGF- $\beta$ /MMPs通路,具体表现为可逆转瘢痕组织内TGF- $\beta$ 、MMP1、TIMP1和MMP2的表达。(3)驻极体和5-Fu在改善瘢痕增生上,具有协同作用。故在相同治疗效果的前提下,驻极体与5-Fu联合可降低5-Fu的给药剂量,减轻它给患者造成的副作用,为临床治疗瘢痕提供了一条新思路。

## 【参考文献】

- [1] LIN L, GUO P, WANG X N, et al. Effective treatment for hypertrophic scar with dual-wave-length PDL and Nd: YAG in Chinese patients[J]. J Cosmet Laser Ther, 2019, 21(4): 228-233.
- [2] BABU P, MEETHALE THIRUVOTH F, CHITTORIA R K. Intense pulsed light vs silicone gel sheet in the management of hypertrophic scars: an interventional comparative trial in the Indian population[J]. J Cosmet Laser Ther, 2019, 21(4): 234-237.
- [3] 刘杰. 直流电场诱导成纤维细胞胶原凝胶方向性收缩的实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- LIU J. Direct current field induced collagen gel contraction of fibroblasts [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2016.
- [4] 夏钟福. 驻极体[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 74-78.
- XIA Z F. Electret [M]. Beijing: Science Press, 2001: 74-78.
- [5] 徐立丽, 崔黎丽, 江键, 等. 负性驻极体对5-氟尿嘧啶贴剂体外释放规律的影响[J]. 第二军医大学学报, 2018, 38(3): 294-299.
- XU L L, CUI L L, JIANG J, et al. Effect of negative electret on release of 5-fluorouracil *in vitro* [J]. Journal of Second Military Medical University, 2018, 38(3): 294-299.
- [6] ÇALISKAN E, GAMSIZKAN M, AÇIKGÖZ G, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(8): 1603-1608.
- [7] 王春晓, 郭鑫, 江键, 等. 驻极体促进5-氟尿嘧啶体外经皮渗透[J]. 高电压技术, 2016, 42(5): 1463-1469.
- WANG C X, GUO X, JIANG J, et al. Electret promotes *in vitro* percutaneous penetration of 5-fluorouracil [J]. High-Voltage Technology, 2016, 42(5): 1463-1469.
- [8] 安晓强, 江键, 崔黎丽, 等. 正性驻极体5-氟尿嘧啶贴剂对兔耳瘢痕组织中I、III型胶原和TGF- $\beta$ 表达的影响[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(2): 115-120.
- AN X Q, JIANG J, CUI L L, et al. Normal polarity electret 5-fluorouracil patch of rabbit ear in the scar tissue collagen type I, III and TGF-beta expression [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2019, 5(2): 115-120.
- [9] DU Y Q, ZHANG J A, YAN S Y, et al. Oridonin inhibits the proliferation, migration and invasion of human osteosarcoma cells via suppression of matrix metalloproteinase expression and STAT3 signalling pathway [J]. JBUON, 2019, 24(3): 1175-1180.
- [10] CALISKAN E, GAMSIZKAN M, AÇIKGOZ, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(8): 1603-1608.
- [11] 许丹, 吴洪斌, 郑超. 保肝复功水煎剂对大鼠肝纤维化TGF $\beta$ 1、TIMP1、MMP1表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(10): 107-110.
- XU D, WU H B, ZHENG C. Effects of Baogan Fugong decoction on TGF $\beta$ 1, TIMP1 and MMP1 expressions in rats with hepatic fibrosis [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 14(10): 107-110.
- [12] 孔德平, 陈凯. 5-氟尿嘧啶对增生性瘢痕的作用研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1029-1031.
- KONG D P, CHEN K. Effects of 5-fluorouracil on hypertrophic scar [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(8): 1029-1031.
- [13] LIN J Y, DENG C W, GONG Z H, et al. Dynamic changes in MMP1 and TIMP1 in the antifibrotic process of Dahuang Zhechong pill in rats with liver fibrosis [J]. Open Chemistry, 2019, 17(1): 346-356.
- [14] 王琪. MMP-1、TIMP-1在唇裂术后上唇部皮肤增生性瘢痕和扁平性瘢痕组织中的表达[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- WANG Q. Expression of MMP-1 and TIMP-1 in hypertrophic scar and flattened scar tissue of upper lip skin after cleft lip surgery [D]. Qingdao: Qingdao University, 2017.
- [15] 苑旺. 驻极体5-氟尿嘧啶贴剂抑制大鼠皮肤增生性瘢痕生长及机制的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2018.
- YUAN W. Mechanism of electret 5-fluorouracil patch inhibiting skin hypertrophic scar growth in rats [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2018.

(编辑: 薛泽玲)