

单细胞RNA测序在瘢痕疙瘩研究中的应用进展

袁鑫¹, 涂一捷^{1*}, 王钰娟¹, 谢林海^{2#}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院整形外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月5日

摘要

瘢痕疙瘩是一种皮肤纤维增生性疾病, 表现为伤口愈合过程中组织的过度修复和侵袭性生长, 其临床治疗复发率高且缺乏特异性根治手段。由于瘢痕疙瘩组织内部存在高度的细胞异质性以及复杂的分子调控网络, 传统研究技术难以全面解析其微环境全景。单细胞RNA测序(scRNA-seq)技术通过在单细胞分辨率的视角下获取转录组信息, 重塑了人们对该疾病的认知。本文综述了scRNA-seq在瘢痕疙瘩研究中的最新应用进展, 重点包括利用该技术绘制瘢痕疙瘩细胞图谱和解析瘢痕疙瘩的复杂分子机制。同时, 本文也探讨了基于scRNA-seq发现的分子分型系统、潜在生物标志物及治疗靶点, 并展望了scRNA-seq在临床转化中的前景与挑战, 旨在为瘢痕疙瘩的精准诊疗提供理论依据。

关键词

瘢痕疙瘩, 单细胞RNA测序, 细胞异质性, 分子机制, 精准医疗

Advances in the Application of Single-Cell RNA Sequencing in Keloid Research

Xin Yuan¹, Yijie Tu^{1*}, Zhengjuan Wang¹, Linhai Xie^{2#}

¹The First Clinical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou Jiangxi

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 5, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 袁鑫, 涂一捷, 王钰娟, 谢林海. 单细胞 RNA 测序在瘢痕疙瘩研究中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 954-963. DOI: 10.12677/acm.2026.163868

Abstract

Keloids are a dermal fibroproliferative disorder characterized by excessive tissue repair and invasive growth during wound healing, with high clinical recurrence rates and a lack of specific radical treatments. Due to the high cellular heterogeneity and complex molecular regulatory networks within keloid tissue, conventional research techniques have been unable to comprehensively dissect its micro-environmental landscape. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), by providing transcriptomic information at single-cell resolution, has reshaped our understanding of this disease. This review summarizes recent advances in the application of scRNA-seq in keloid research, focusing on its use in mapping the cellular atlas of keloids and deciphering the intricate molecular mechanisms within keloid tissue. Furthermore, it discusses molecular subtyping systems, potential biomarkers, and therapeutic targets identified based on scRNA-seq findings. The prospects and challenges of translating scRNA-seq discoveries into clinical practice are also explored, aiming to provide a theoretical foundation for the precision medicine of keloids.

Keywords

Keloid, Single-Cell RNA Sequencing, Cellular Heterogeneity, Molecular Mechanism, Precision Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

瘢痕疙瘩是一种皮肤的纤维增生性疾病，表现为伤口愈合过程中组织的过度修复和侵袭性生长，病变组织常超出原始伤口边界而侵及正常组织，瘢痕疙瘩患者除外观受损外，常伴有疼痛、瘙痒等不适症状，生活质量受到显著影响[1]。目前的临床治疗手段，如手术切除、皮质类固醇注射、放疗、激光等，虽有一定治疗效果，但仍无法从根本上解决复发率高的难题。因此，深入理解瘢痕疙瘩中复杂的细胞与分子机制可为改进现有治疗方案、开发系统性或靶向性治疗途径提供思路和研究基础[2] [3]。测序技术已成为深入探究疾病发生发展中复杂机制的有利工具，但传统测序技术难以解析瘢痕疙瘩组织中复杂的细胞组成及细胞异质性，而单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术通过捕获单个细胞的转录组信息，能够在前所未有的细胞视角下揭示细胞亚型分类、基因表达调控模式及细胞间通讯网络，为瘢痕疙瘩的发病机制研究和治疗靶点的发现提供了革命性工具[4]。近年来，scRNA-seq 在瘢痕疙瘩研究中取得了一系列重要进展，本文就该技术在瘢痕疙瘩细胞图谱绘制、机制解析及临床转化方面的应用作一综述。

2. scRNA-seq 技术简介

scRNA-seq 全称为单细胞 RNA 测序，是一种功能基因组学技术，它能够在单个细胞水平上对转录组进行高通量测序和分析，从而在单个细胞的精度上解析其转录组的表达谱，scRNA-seq 的主要工作流程是先对收集的生物样本进行解离并制备成单细胞悬液，再利用微流控、液滴或板式技术捕获单个细胞，并对其 mRNA 进行逆转录，将逆转录生成的 cDNA 进行扩增并进行文库构建，最后进行高通量测序与生物信息学分析[5]。目前，scRNA-seq 已成为解析细胞异质性、构建“细胞图谱”的有力工具，且在多个

领域取得了突破性进展, 为了在保留细胞空间位置信息的情况下解析转录组, scRNA-seq 正朝着多组学整合和空间转录组学方向发展, 将组织架构研究从二维层面真正跃升至三维层面[6]。

3. scRNA-seq 绘制瘢痕疙瘩细胞图谱

3.1. 揭示细胞组成全景图

在以往的认知中, 瘢痕疙瘩是成纤维细胞过度增殖驱动的纤维化疾病; 而利用 scRNA-seq 的高分辨率解析揭示: 瘢痕疙瘩是一种多细胞协同失调的复杂疾病, 不同细胞类型在数量、功能状态及相互作用网络层面共同失衡是瘢痕疙瘩的主要病理表现[4] [7]。

现有研究利用 scRNA-seq 技术发现瘢痕疙瘩组织中主要存在 13 种细胞类型, 包括成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、施万细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、黑色素细胞、角质形成细胞等[8] [9]。其中, 成纤维细胞的差异表达基因数量在各类细胞中最多, 是最具转录活性的细胞类型, 也是疾病发生的核心参与者[7]。与正常皮肤或正常瘢痕相比, 瘢痕疙瘩中的细胞比例发生显著重塑: 与细胞外基质(ECM)相关的细胞群和施万细胞的比例显著升高, 尤其是在耳垂瘢痕疙瘩中, 这类细胞的富集更为明显[8]; 在免疫细胞中, 巨噬细胞和调节性 T 细胞(Treg)比例增加, 并形成以巨噬细胞为中心的相互作用网络[9]; 此外, 施万细胞等以往被忽视的细胞类型在瘢痕疙瘩中不仅比例异常, 而且还获得了促纤维化功能, 这类细胞的改变进一步丰富了瘢痕疙瘩细胞组成全景图[4] [8]。

3.2. 功能异质的成纤维细胞亚群

在瘢痕疙瘩研究中, 利用 scRNA-seq 技术解析成纤维细胞亚型的异质性打破了传统研究认为成纤维细胞是均一细胞群体的认知, 为阐明疾病发病机制提供了关键视角[7] [10]。不同研究团队根据 scRNA-seq 在瘢痕疙瘩研究中得出的数据提出了多套成纤维细胞亚型的分类系统。

Zhao 等[10]发现“促纤维化”和“抗纤维化”功能对立的两大亚型: 表达骨膜蛋白(POSTN)的 POSTN + 间充质成纤维细胞和表达胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (IGFBP2)的 IGFBP2 + 成纤维细胞, POSTN + 间充质成纤维细胞是促纤维化主力, 其在瘢痕疙瘩中比例显著上升, 高表达 COL11A1、POSTN、TGF- β 相关基因, 并通过骨膜蛋白与整合素的相互作用促进胶原合成; 而 IGFBP2 + 成纤维细胞表现出抗纤维化特征, 其对 TGF- β 和 POSTN 信号不敏感, 并通过分泌 IGFBP2 和载脂蛋白等因子等抑制胶原表达, 实验显示 IGFBP2 + 成纤维细胞培养基可降低其他成纤维细胞的 I 型和 III 型胶原表达高达 40% 以上, 但其在瘢痕疙瘩中的比例相比于正常皮肤降低。

Deng 等[7]将成纤维细胞分为分泌型乳头状、分泌型网状、间充质型和促炎型 4 个亚群, 其中间充质成纤维细胞亚群的扩增在硬皮病中也得到验证, 提示其是皮肤纤维化的共性驱动机制; Zhang 等[11]基于分化状态提出低纤维化分化、中纤维化分化及高纤维化分化为三种亚型, 高纤维化分化亚型对应的瘢痕疙瘩更厚、硬度更高, Vancouver 瘢痕量表(VSS)评分显著升高, 且疼痛与瘙痒发生率增加; Xie 等[12]则通过整合流式细胞术鉴定出 FB1-FB4 四个亚群, FB1 亚群高表达 CD26、CD117、CD34, 在复发患者中比例显著升高。Liu 等[13]通过单细胞测序将瘢痕疙瘩成纤维细胞分为两种亚型: Fibroblast 1 和 Fibroblast 2, 高表达基质基因的成纤维细胞亚群 Fibroblast 1 中 TGF- β 信号通路显著富集, 且其高表达基因与细胞增殖、迁移功能显著相关。

3.3. 失调的免疫细胞

scRNA-seq 技术揭示了瘢痕疙瘩免疫微环境中各类免疫细胞亚群的异常改变与功能失调, 这些细胞以慢性炎症为核心形成协同调控网络, 与成纤维细胞等基质细胞交叉作用, 共同推动疾病进展[14]。

3.3.1. 巨噬细胞的极化失衡

Liu [15]等利用 scRNA-seq 技术和多组学分析验证表明, 瘢痕疙瘩中存在显著的 M1/M2 巨噬细胞极化失衡现象, 表现为 M2 巨噬细胞比例升高、M1 巨噬细胞比例降低。这种失衡并非单纯数量变化, 还有功能调控异常的结果——胰岛素样生长因子 1 (IGF1)和 C-X-C 基序趋化因子受体 4 (CXCR4)作为关键调控分子, 通过抑制 IFN- γ/α 信号及 E2F 靶基因表达, 直接阻碍了 M1 巨噬细胞极化[15]。其中, IGF1 仅存在于 M2 巨噬细胞中, CXCR4 则广泛表达于多类免疫细胞, 二者共同强化 M2 型促纤维化表型[15]。Zhang 等[16]也通过 scRNA-seq 验证了 M1/M2 巨噬细胞极化失衡的现象, 并识别出免疫相关生物标志物: 骨形态发生蛋白 1 (BMP1)和白细胞介素 1 受体 1 型(IL-1R1), 两者在免疫细胞与成纤维细胞中高表达, 参与调控炎症与纤维化进程。此外, 瘢痕疙瘩中巨噬细胞还呈现高表达 MHC II 类分子的特征, 抗原呈递活性增强以放大免疫紊乱信号[17]。部分巨噬细胞亚群还会激活 TGF- β 、TNF 及 EGF 信号通路, 进一步参与纤维化进程[14]。

3.3.2. T 细胞与树突状细胞的异常

Deng 等[17]通过 scRNA-seq 分析表明, Th17 细胞是核心促纤维化免疫细胞: 其在瘢痕疙瘩中比例显著高于正常瘢痕, 且该特征在肥厚性瘢痕、硬皮病中均存在, 这可能为皮肤纤维化疾病的共同特征; 在功能上, Th17 细胞通过分泌 IL-17A 促进成纤维细胞增殖、胶原合成及迁移, 中和 IL-17A 可逆转该效应, 同时 Th17 细胞与其他细胞的信号交互显著增强, 通过 IL-17A、TNF- α 等配体受体对构建促纤维化网络。

除了巨噬细胞和 Th17 细胞的功能失调, scRNA-seq 的亚群细分能力揭示了瘢痕疙瘩更多其他免疫细胞的功能失调: CD8+T 细胞存在显著异质性, 表达吞噬作用与细胞运动蛋白 2 (ELMO2)的亚群表现出耗竭与细胞毒性增强特征, 且通过孟德尔随机化分析证实 ELMO2 与瘢痕疙瘩存在因果关系, 其下调会增加患病风险[14]; 树突状细胞持续异常高表达 MHC II 类分子, 其中 cDC2 亚群抗原呈递功能激活驱动了局部免疫微环境的失衡[17]; Treg 细胞基因表达谱分析显示其上调基因与 TNF、IL-17 信号通路相关, 参与免疫抑制与纤维化调控[17]。

3.4. 非传统焦点细胞

scRNA-seq 分析证实施万细胞、脂肪细胞、肥大细胞等非传统焦点细胞也是瘢痕疙瘩疾病进展的关键功能参与者。

在传统认知中, 施万细胞仅作为外周神经支持细胞, 但 Direder 等[18]通过整合多组 scRNA-seq 数据发现, 瘢痕疙瘩中施万细胞数量显著增加, 且施万细胞在瘢痕疙瘩中存在独特的修复样促纤维化亚型, 该亚型高表达 21 个特征基因, 与 ECM 组织和伤口愈合密切相关。施万细胞还与瘢痕疙瘩的神经支配异常及痛痒症状密切相关, 并通过与免疫细胞、成纤维细胞的信号交互, 参与纤维化进程[19]。

脂肪细胞的异常分化与功能重塑为瘢痕疙瘩研究提供了崭新视角。Shi 等[20]基于铁代谢及真皮脂肪细胞的铁死亡抵抗表型, 将瘢痕疙瘩中的脂肪细胞划分为“抗铁死亡亚型”和“间充质转化亚型”, 抗铁死亡亚型通过谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)介导的脂肪细胞-间充质转化(AMT)促进胶原沉积, 且与成纤维细胞通过铁-胱氨酸代谢通讯形成恶性循环。Sun 等[21]结合单细胞转录组与功能实验发现, 在伤口愈合增殖期, WNT- β -catenin 通路激活抑制脂肪生成并驱动脂肪细胞去分化为肌成纤维细胞, 而瘢痕疙瘩中 WNT 通路的持续激活导致脂肪生成抑制和纤维化加剧。

肥大细胞异质性与瘢痕疙瘩活性密切相关, 活跃期瘢痕中肥大细胞高表达神经营养因子受体酪氨酸激酶 1 (NTRK1)、鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (S1PR1)等神经肽受体, 直接参与调控痛痒症状[19]。肥大细胞释放的类胰蛋白酶通过激活成纤维细胞表面蛋白酶激活受体 2 (PAR2)受体强化纤维化反应, 并且肥大细胞与神经细胞通过 VEGF-A、TGF- β 1 等信号形成异常交互网络, 在炎症维持与纤维化进展中发挥协同作

用[19]。此外,黑色素细胞通过诱导铁超载和铁死亡抵抗,介导角质形成细胞-黑素细胞-成纤维细胞的异常通讯,成为纤维化激活的新诱因[22]。

4. scRNA-seq 深度解析瘢痕疙瘩内分子机制

4.1. 错综复杂的细胞间通讯网络

scRNA-seq 结合 CellChat 等生物信息学工具,能够精准捕获瘢痕疙瘩中细胞间配体受体相互作用信号,其方法学优势在于可明确通讯网络的细胞特异性与分子介导性,为揭示瘢痕疙瘩炎症与纤维化的协同机制及潜在治疗靶点提供了有力支撑[23][24]。

成纤维细胞在瘢痕疙瘩中是信号交流最活跃的细胞类型。ASP⁺成纤维细胞与 IGFBP5⁺施万细胞形成特异性对话轴: ASP⁺成纤维细胞高表达并分泌中期因子(MDK)与 IGFBP5⁺施万细胞表面受体复合物结合,驱动施万细胞增殖并向修复表型转化,进而促进神经纤维释放 P 物质,引发痛痒症状[25];同时,间充质成纤维细胞还通过 TGF- β 、CCL 通路增强与角质形成细胞、内皮细胞的跨细胞通讯[24]。免疫细胞与成纤维细胞的异常通讯是细胞间通讯网络的重要组成部分,例如巨噬细胞与成纤维细胞、树突状细胞与成纤维细胞通讯的显著增强,成为连接瘢痕疙瘩中慢性炎症与纤维化的桥梁;同时,巨噬细胞可通过分泌 TNF 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而加剧胶原过度沉积,且树突状细胞在瘢痕疙瘩中的富集进一步强化了与成纤维细胞的交叉对话[23]。

Wang [26]等的多组学整合研究则从分子层面补充了细胞间异常通讯的机制,其通过整合 scRNA 与 bulk RNA 数据筛选出三个在瘢痕疙瘩中显著高表达的免疫相关标志物:血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、降钙素受体样(CALCRL)、主要组织相容性复合体 II 类 DP Beta 1 (HLA-DPB1),其中 VCAM1 作为内皮细胞表面关键粘附分子,通过调控免疫细胞跨内皮迁移与血管生成,优化了免疫细胞与成纤维细胞的互作微环境;CALCRL 可能通过促进内皮细胞增殖、新生血管形成和调控炎症反应,进而间接参与到瘢痕微环境中内皮细胞、免疫细胞及成纤维细胞之间的异常通讯网络;HLA-DPB1 则通过抗原呈递功能调节 CD4⁺T 细胞的活化,为 T 细胞与成纤维细胞的通讯提供了分子桥梁。此外,在活跃型瘢痕疙瘩中,具有促血管生成功能的尖端细胞及未成熟血管内皮细胞比例显著升高,这类细胞与促炎成纤维细胞存在异常活跃的 TGF β 1-TGFBR1/2 信号轴,驱动血管内皮细胞发生间质转化,进一步加剧纤维化进程[27]。

4.2. 细胞内状态重编程

4.2.1. 代谢特征重塑

多项研究发现瘢痕疙瘩中存在显著的异常代谢现象,且通过 scRNA-seq 能识别出不同细胞亚型的特异性代谢特征,瘢痕疙瘩的异常代谢主要涉及能量代谢、脂代谢、铁代谢及氧化应激等代谢环节的紊乱。

在能量代谢方面,利用 scRNA-seq 分析发现,在瘢痕疙瘩中,FERMT3 基因在巨噬细胞和成纤维细胞中特异性高表达,后续体外功能实验证实,过表达 FERMT3 可同时增强这两种细胞的糖酵解和氧化磷酸化,从而促进细胞增殖与促炎因子 IL-6、TNF- α 的释放,进而驱动疾病进展[28]。

在脂代谢环节,Song 等[29]通过 scRNA-seq 结合机器学习算法揭示了糖鞘脂(GSL)代谢通路的特异性激活,该通路活性升高与成纤维细胞分化密切相关,高活性 GSL 代谢促使成纤维细胞往增强细胞间通讯、促纤维化表型的方向分化。

在铁代谢领域,Shi 等[20]发现瘢痕疙瘩中脂肪细胞存在铁过载与活性氧(ROS)耗竭失衡现象,且瘢痕疙瘩中脂肪细胞与成纤维细胞形成铁-胱氨酸交换的恶性循环,持续维持脂肪细胞抗铁死亡表型与成纤维细胞活化状态;同时,瘢痕疙瘩中黑色素细胞中色素合成通路异常激活,过量黑色素可诱导成纤维细胞铁过载进一步激活其纤维化功能[22]。

在氧化应激中,多种细胞类型表现出 GPX4 介导的抗氧化防御系统激活。Shi [20]的研究显示,脂肪细胞通过高表达 GPX4 抑制 ROS 积累,同时铁过载进一步强化其抗氧化状态。另一项研究进一步揭示,成纤维细胞在黑色素刺激下同样上调 GPX4 与胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc-)的表达,增强胱氨酸摄取与谷胱甘肽合成,从而建立抗氧化代谢屏障,维持细胞异常存活和纤维化进程[22]。

4.2.2. 表观遗传调控层

scRNA-seq 结合多组学数据分析发现,瘢痕疙瘩中存在广泛的 RNA 修饰异常。例如,基于 RNA 甲基化相关基因的 ssGSEA 评分在瘢痕疙瘩组织中显著高于正常组织,这提示瘢痕疙瘩组织中 RNA 甲基化修饰整体处于活跃状态[30]。该研究进一步鉴定出 PEAR1 与 MAPKAPK3 两个关键基因,它们在瘢痕疙瘩中的表达受 RNA 甲基化状态影响,并可能通过调控细胞增殖、免疫应答和纤维化通路参与疾病进展[30]。

在 DNA 甲基化层面,肿瘤坏死因子超家族成员 4 (TNFSF4)基因表现出特异的 DNA 甲基化:TSS200 启动子区域的低甲基化解除了转录抑制,同时基因体区域的高甲基化可能进一步促进了转录激活,这种改变导致了 TNFSF4 在瘢痕疙瘩中异常高表达,而 TNFSF4 通过调控细胞间通讯和免疫反应驱动了瘢痕疙瘩中的纤维化和免疫病理进程[24]。

4.3. 机械信号转导

皮肤机械张力是驱动瘢痕疙瘩形成的关键诱因,利用 scRNA-seq 进一步揭示了机械敏感离子通道 Piezo 家族在瘢痕疙瘩微环境中的关键作用。在瘢痕疙瘩中,表达 PIEZO2 的特定成纤维细胞亚群同时高表达胶原基因,是响应机械力并执行纤维化功能的关键效应细胞群:例如 Fibroblast2 亚群,高表达 PIEZO2,且其表达水平与胶原基因 COL1A2、肌腱蛋白 POSTN 呈强正相关[31]。在瘢痕疙瘩成纤维细胞中,从机械力感知到纤维化表达存在完整的信号传导轴,其中 Piezo1 被证实是关键上游启动分子:机械张力刺激导致 Piezo1 通道开放并引发钙离子内流,从而驱动转录共激活因子 YAP 发生核转位,最终激活 CCN1 (CYR61)、CCN2 (CTGF)等下游纤维化靶基因的表达,促使胶原等细胞外基质过度合成[32]。此外,scRNA-seq 联合转录组学分析还鉴定出 TBX3、SESN2 等 Piezo1/YAP 信号轴下游靶基因,进一步丰富了该通路的调控网络[32]。

4.4. 新型关键调控因子的鉴定

利用 scRNA-seq 结合多种生物信息学工具打破了单一通路研究的局限,并鉴定出一系列新型关键调控因子。

受体、膜蛋白类:研究显示,在瘢痕疙瘩中,一个高表达糖基化 I 型跨膜蛋白(TEM1)的成纤维细胞亚群是主要细胞亚群,约占所有成纤维细胞的 46%,TEM1 通过与 TGF- β 受体 II 结合并抑制其蛋白酶体降解,增强 TGF- β /Smad/ERK 信号通路活性,促进成纤维细胞活化与细胞外基质合成[33];NRP1 是一种跨膜糖蛋白,在瘢痕疙瘩中,NRP1 阳性内皮细胞亚群富集胶原沉积相关通路,参与细胞外基质重塑[34]。

转录因子及功能蛋白类包括锌指蛋白 469 (ZNF469)、硫氧还蛋白域包含蛋白 5 (TXNDC5)及 HOXA5 转录因子。ZNF469 主要定位于间充质成纤维细胞,可直接结合 COL1A1、COL3A1 等胶原基因启动子促进转录,调控成纤维细胞增殖、迁移及胶原分泌[35];TXNDC5 与成纤维细胞增殖、迁移及 TGF- β 信号通路活性呈正相关,敲低后可显著抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的迁移、侵袭能力及 TGF- β 1 表达[13];HOXA5 经孟德尔随机化证实为瘢痕疙瘩遗传风险因子,富集于 IL-17 信号通路,可能通过调节免疫微环境及 IL-17 信号通路参与疾病进展[36]。

分泌因子类以 POSTN 为代表,POSTN 作为间充质成纤维细胞标志物,其表达在瘢痕疙瘩的成纤维

细胞活化轨迹中显著上调, 且与纤维化表型密切相关[33]。

其他功能分子包括 DUSP1 等, 孟德尔随机化分析表明, DUSP1 是瘢痕疙瘩的潜在保护因子, 进一步的单细胞 RNA 测序分析将 DUSP1 定位于病变组织的单核细胞与肥大细胞中, 提示其高表达可能通过调控相关信号通路, 在特定免疫细胞中发挥减弱纤维化进程的作用[36]。

5. scRNA-seq 是基础发现到临床转化的桥梁

5.1. 迈向精准分型

基于 scRNA-seq 揭示的细胞异质性、功能状态及基因表达谱差异, 研究者们提出了不同的分子分型系统。根据成纤维细胞功能状态的分型系统: Zhang [11] 等识别出二十五个与分化及临床结局相关的关键基因, 并据此将瘢痕疙瘩划分为低分化型、中分化型和高分化型; 该分型系统在训练集中还展现出极高的预测效能, 并且基于 CMap 数据库预测了各亚型潜在的候选药物。基于疾病活动状态的分型系统, Oh [27] 等聚焦于区分活跃型与非活跃型瘢痕疙瘩, 发现活跃型瘢痕疙瘩富集促炎成纤维细胞及尖端血管内皮细胞, 尤其是其外周生长区域, 这提示我们, 针对促炎成纤维细胞和异常血管生成的干预, 可能是控制瘢痕疙瘩持续生长的关键。依据解剖部位特异性的分型系统, Lin [37] 等的研究发现瘢痕疙瘩具有解剖位置依赖性转录组特征, 根据这一特征可分为耳部型、下颌部型、躯干与四肢型, 不同解剖位置的瘢痕疙瘩可能对应不同的分子亚型, 这为针对不同解剖位置的瘢痕疙瘩开发靶向治疗提供了理论依据。

5.2. 新型生物标志物的开发与验证

scRNA-seq 已成为挖掘瘢痕疙瘩新型生物标志物的高效手段。在诊断与鉴别诊断标志物方面, 胰岛素样生长因子结合蛋白 6 (IGFBP6) 和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6 (TNFAIP6) 的表达水平在瘢痕疙瘩中显著低于增生性瘢痕, 两者可作为鉴别烧伤后病理性瘢痕的潜在生物标志物, 其中 TNFAIP6 的诊断曲线下面积达到 1.0, IGFBP6 为 0.75, 显示出较高的诊断准确性[38]。

在预后与复发预测标志物方面, PIEZO2 的高表达与瘢痕疙瘩复发显著相关, 高表达组在随访期间复发率高达 80%, 提示其可作为术后复发的重要预测指标[31]。CD26、CD117、CD34 组成的表面标志物组合, 可特异性识别促纤维化成纤维细胞亚群, 且 CD26+/CD117+/CD34+ 成纤维细胞在复发患者中比例显著升高, 是复发的独立风险因素[12]。

5.3. 治疗新策略的探索与验证

通过 scRNA-seq 技术解析瘢痕疙瘩的细胞异质性与分子网络, 既进一步阐明了现有疗法的作用机制以优化方案, 又验证了新型靶点的治疗潜力。

在旧疗法机制解析方面, 发现曲安奈德联合 5-氟尿嘧啶通过抑制成纤维细胞生长因子(FGF)信号通路阻断成纤维细胞分化, 但也可能诱导部分成纤维细胞获得自我复制和多向分化潜能[39]。在新靶点验证方面, 多种基于单细胞测序发现的靶点已在临床前模型中证实疗效。靶向 TEM1 的单克隆抗体能显著缩小裸鼠瘢痕疙瘩移植瘤体积[33]。MDK 作为细胞通讯关键分子, 其抑制剂可减少施万细胞增殖和神经肽释放, 缓解痛痒症状[25]。在动物模型中, GPX4 抑制剂 RSL3 可通过阻断铁-胱氨酸恶性循环并诱导铁死亡, 从而抑制瘢痕疙瘩生长, 这也将铁死亡概念引入瘢痕治疗[20]。在患者来源的瘢痕疙瘩异种移植模型中, Piezo1 特异性抑制剂 GsMTx4 或 YAP 抑制剂能有效显著减少瘢痕体积, 改善胶原纤维排列, 并降低 I/III 型胶原比例[32]。此外, 基于功能对立亚群提出的抑制促纤维化亚群同时扶植抗纤维化亚群的策略, 也成为新型治疗方向[10]。尽管这些靶点有体外细胞实验或动物实验模型验证, 但其转化存在验证模型的限制性: 瘢痕疙瘩仅见于人类, 人源化动物模型与人体真实病理状态存在差异, 无法模拟瘢痕疙瘩

长期无限生长的特性，因此缺乏长期随访数据支持靶点的安全性与持久疗效[40]。

6. 当前挑战与未来展望

scRNA-seq 为瘢痕疙瘩研究带来了许多突破，但仍面临着多重挑战。在技术层面上，单细胞悬液制备过程常破坏了细胞在组织中的原始定位，导致空间信息丢失，无法解析细胞邻域关系与微区域特异性功能[10]。此外，在组织解离过程中带来的技术噪声，尤其是细胞应激反应基因的瞬时高表达，如即刻早期基因、热休克蛋白，这可能掩盖真实的生物学信号，甚至被误解为疾病相关异质性，为解决这一问题，除了在生物信息分析过程中严格过滤低质量细胞，还需要在实验设计阶段优化解离方案中，尽量缩短解离时间并保持低温环境，并结合空间转录组或原位杂交技术，验证关键细胞亚群及标记基因的空间分布，从而确认其生物学真实性[41]。其次，动态过程捕捉困难，现有技术多为时间点快照，难以连续追踪细胞群体在瘢痕发生、发展及治疗响应中的动态变化[26]。针对上述局限，新兴技术的整合应用带来了机遇，例如，现已有研究通过整合 scRNA-seq 与空间转录组学取得初步进展：POSTN+ 间充质成纤维细胞在特定空间位置的聚集并与邻近角质形成细胞的信号通讯增强，这证实了上皮-间质通讯的存在[10]。在临床转化方面，现有动物模型局限性大、高质量人源样本稀缺、靶向递送效率低等问题，这制约了研究成果从实验室发现向诊疗应用的转化，推动转化可能需要构建标准化样本库、开发类器官模型，并设计新型局部递送系统[28][36]。在数据层面，各研究在实验流程、分析方法和细胞注释上不统一，导致数据间难以比较与整合，因此，构建标准化公共数据库与整合分析平台是实现数据共享和深度挖掘的关键[4]。

克服上述挑战需技术、临床与数据科学的多学科协同。随着新技术的发展，标准化体系及共享平台的建立，scRNA-seq 有望推动瘢痕疙瘩研究往更深机制、更精准诊疗的方向迈进。

7. 结语

scRNA-seq 以前所未有的单细胞视角，重塑了我们对瘢痕疙瘩的认知体系与研究范式。它不仅重新绘制了瘢痕疙瘩的细胞图谱，将对瘢痕疙瘩的认知从以往的成纤维细胞过度增殖，推进至多细胞协同失调，更深化了对瘢痕疙瘩细胞间通讯、细胞内状态重编程及机械信号转导等分子机制的理解。并且，它架起了通往临床转化的桥梁：利用 scRNA-seq 对瘢痕疙瘩精准分型、发现新型生物标志物和开发新治疗靶点，为实现精准治疗提供了理论依据。未来，随着新技术和多组学的发展与融合，scRNA-seq 将成为探究瘢痕疙瘩这一复杂疾病本质的利器，以提供更为个性化的预防与治疗策略。

参考文献

- [1] Knowles, A. and Glass, D.A. (2023) Keloids and Hypertrophic Scars. *Dermatologic Clinics*, **41**, 509-517. <https://doi.org/10.1016/j.det.2023.02.010>
- [2] Frech, F.S., Hernandez, L., Urbonas, R., Zaken, G.A., Dreyfuss, I. and Nouri, K. (2023) Hypertrophic Scars and Keloids: Advances in Treatment and Review of Established Therapies. *American Journal of Clinical Dermatology*, **24**, 225-245. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00744-6>
- [3] Kim, H.J. and Kim, Y.H. (2024) Comprehensive Insights into Keloid Pathogenesis and Advanced Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 8776. <https://doi.org/10.3390/ijms25168776>
- [4] Xia, Y., Wang, Y., Shan, M., Hao, Y. and Liang, Z. (2023) Decoding the Molecular Landscape of Keloids: New Insights from Single-Cell Transcriptomics. *Burns & Trauma*, **11**, tkad017. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad017>
- [5] Jovic, D., Liang, X., Zeng, H., Lin, L., Xu, F. and Luo, Y. (2022) Single-Cell RNA Sequencing Technologies and Applications: A Brief Overview. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e694. <https://doi.org/10.1002/ctm2.694>
- [6] Nadukkandy, A.S., Kalaiselvan, S., Lin, L. and Luo, Y. (2025) Clinical Application of Single-Cell RNA Sequencing in Disease and Therapy. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70512. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70512>
- [7] Deng, C.C., Hu, Y.F., Zhu, D.H., Cheng, Q., Gu, J.J., et al. (2021) Single-Cell RNA-Seq Reveals Fibroblast Heterogeneity and Increased Mesenchymal Fibroblasts in Human Fibrotic Skin Diseases. *Nature Communications*, **12**, Article

- No. 3709. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24110-y>
- [8] Gong, T., Wang, Y., Dong, S., Ma, X., Du, D., Zou, C., *et al.* (2022) Single-Cell RNA-Seq Reveals the Communications between Extracellular Matrix-Related Components and Schwann Cells Contributing to the Earlobe Keloid Formation. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 1000324. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1000324>
- [9] Li, D., Li, Z., Liu, S., Chen, X., Che, X., Deng, G., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Highlights the Role of Proinflammatory Fibroblasts, Vascular Endothelial Cells, and Immune Cells in the Keloid Immune Microenvironment. *International Journal of Dermatology*, **64**, 890-900. <https://doi.org/10.1111/ijd.17516>
- [10] Zhao, S., Xie, J., Zhang, Q., Ni, T., Lin, J., Gao, W., *et al.* (2025) New Anti-Fibrotic Strategies for Keloids: Insights from Single-Cell Multi-Omics. *Cell Proliferation*, **58**, e13818. <https://doi.org/10.1111/cpr.13818>
- [11] Zhang, W., Lu, J., Tong, X., Xie, S., Xian, S., Liu, Y., *et al.* (2025) Uncovering a Fibroblast Differentiation-Based Keloid Classification by Integration of Single-Cell and Bulk RNA Sequencing. *Communications Biology*, **8**, Article No. 1387. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08741-1>
- [12] Xie, R., Li, C., Zhao, T., Zhang, S., Zhong, A., Chen, N., *et al.* (2025) Integration of Flow Cytometry and Single-Cell RNA Sequencing Analysis to Explore the Fibroblast Subpopulations in Keloid That Correlate with Recurrence. *Advances in Wound Care*, Article 262. <https://doi.org/10.1089/wound.2024.0262>
- [13] Liu, Z., Xian, L., Li, J., Zheng, S. and Xie, H. (2024) Single-Cell RNA Sequencing Analysis Reveals the Role of TXNDC5 in Keloid Formation. *Cytojournal*, **21**, Article 40. https://doi.org/10.25259/cytojournal_58_2024
- [14] Xie, J., Zhao, S., Wu, D., Feng, Y., Ma, C., Yan, W., *et al.* (2025) The Single-Cell Triaptosis Regulatory Pattern in the Immune Microenvironment of Keloids. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **18**, 2423-2437. <https://doi.org/10.2147/ccid.s536776>
- [15] Liu, Y., Han, B., Tan, L., Ji, D. and Chen, X. (2024) IGF1 and CXCR4 Respectively Related with Inhibited M1 Macrophage Polarization in Keloids. *Journal of Craniofacial Surgery*, **35**, 2503-2510. <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000010479>
- [16] Zhang, Y., Fang, C., Zhang, L., Ma, F., Sun, M., Zhang, N., *et al.* (2025) Identification and Validation of Immune-Related Biomarkers and Polarization Types of Macrophages in Keloid Based on Bulk RNA-Seq and Single-Cell RNA-Seq Analysis. *Burns*, **51**, Article 107413. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107413>
- [17] Deng, C., Xu, X., Zhang, Y., Liu, L., Wang, X., Chen, J., *et al.* (2025) Single-Cell RNA-Seq Reveals Immune Cell Heterogeneity and Increased Th17 Cells in Human Fibrotic Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1522076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1522076>
- [18] Direeder, M., Wielscher, M., Weiss, T., Laggner, M., Copic, D., Klas, K., *et al.* (2022) The Transcriptional Profile of Keloidal Schwann Cells. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 1886-1900. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00874-1>
- [19] Yeo, E., Shim, J., Oh, S.J., Choi, Y., Noh, H., Kim, H., *et al.* (2024) Revisiting Roles of Mast Cells and Neural Cells in Keloid: Exploring Their Connection to Disease Activity. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1339336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339336>
- [20] Shi, X., Xia, X., Xiao, Y., Shu, H., Xu, Z., Liu, M., *et al.* (2025) Ferroptosis-Resistant Adipocytes Drive Keloid Pathogenesis via GPX4-Mediated Adipocyte-Mesenchymal Transition and Iron-Cystine Metabolic Communication. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 5097-5115. <https://doi.org/10.7150/ijbs.114930>
- [21] Sun, L., Zhang, X., Wu, S., Liu, Y., Guerrero-Juarez, C.F., Liu, W., *et al.* (2023) Dynamic Interplay between IL-1 and WNT Pathways in Regulating Dermal Adipocyte Lineage Cells during Skin Development and Wound Regeneration. *Cell Reports*, **42**, Article 112647. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112647>
- [22] Shi, X., Xia, X., Xiao, Y., Zhang, Y., Gong, Y., Chen, Y., *et al.* (2025) Increased Melanin Induces Aberrant Keratinocyte-Melanocyte-Basal-Fibroblast Cell Communication and Fibrogenesis by Inducing Iron Overload and Ferroptosis Resistance in Keloids. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02116-z>
- [23] Mao, J., Chen, L., Qian, S., Wang, Y., Zhao, B., Zhao, Q., *et al.* (2024) Transcriptome Network Analysis of Inflammation and Fibrosis in Keloids. *Journal of Dermatological Science*, **113**, 62-73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.12.007>
- [24] Xia, Y., Wang, Y.B., Hao, Y., Shan, M.J., *et al.* (2023) Multi-Omics Integrative Analysis Reveals the Role of Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 4 in Keloidal Scarring. *American Journal of Translational Research*, **15**, 1607-1625.
- [25] Yang, E., Xu, R., Tu, L., Zhang, H., Luo, S., Liang, H., *et al.* (2025) Single Cell Deciphering of Pruritic Keloids: The Interaction between Fibroblasts and Schwann Cells through the Midkine Signaling. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf057. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf057>
- [26] Wang, H., Zhou, Z., Xie, J., Qi, S. and Tang, J. (2023) Integration of Single-Cell and Bulk Transcriptomics Reveals Immune-Related Signatures in Keloid. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **22**, 1893-1905.

- <https://doi.org/10.1111/jocd.15649>
- [27] Oh, S., Yeo, E., Shim, J., Noh, H., Park, J., Lee, K., *et al.* (2024) Revealing the Pathogenesis of Keloids Based on the Status: Active vs Inactive. *Experimental Dermatology*, **33**, e15088. <https://doi.org/10.1111/exd.15088>
- [28] Lin, Q., Cai, B., Dong, F., Ke, R., Shan, X., Ni, X., *et al.* (2025) Integrative Analysis Identifies FERMT3 as a Key Regulator of Metabolic Reprogramming in Keloid Scarring and Metabolic Syndrome. *Functional & Integrative Genomics*, **25**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1007/s10142-025-01705-y>
- [29] Song, B., Zheng, Y., Chi, H., Zhu, Y., Cui, Z., Chen, L., *et al.* (2023) Revealing the Roles of Glycosphingolipid Metabolism Pathway in the Development of Keloid: A Conjoint Analysis of Single-Cell and Machine Learning. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1139775. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139775>
- [30] Han, P., Zhang, J. and Ma, Y. (2026) Uncovering and Validating Biomarkers Associated with RNA Methylation Modifications in Keloids: Insights from Transcriptomic and Mendelian Randomization Analyses. *Burns*, **52**, Article 107788. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107788>
- [31] Akita, S., Ikehara, S., Kiuchi, M., Kokubo, K., Azuma, K., Ohki, S., *et al.* (2025) Increased Expression of the Piezo2 Mechanoreceptor in Fibroblasts and Endothelial Cells within the Lymphatic and Vascular Vessels of Keloids. *The Journal of Pathology*, **267**, 105-119. <https://doi.org/10.1002/path.6455>
- [32] Liao, C., Wang, P., Zeng, Q., Yan, G., Gao, J., Liu, J., *et al.* (2025) Piezo1-Mediated Calcium Flux Transfers Mechanical Signal to Yes-Associated Protein to Stimulate Matrix Production in Keloid. *Journal of Investigative Dermatology*, **145**, 2869-2881.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.03.039>
- [33] Hong, Y.K., Lin, Y.C., Cheng, T.L., Lai, C.H., *et al.* (2024) TEM1/Endosialin/CD248 Promotes Pathologic Scarring and TGF- β Activity through Its Receptor Stability in Dermal Fibroblasts. *Journal of Biomedical Science*, **31**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01001-0>
- [34] Jin, M.Y., Lin, X.Y., Wang, Y., Li, Y., *et al.* (2025) Significance of a Novel Angiogenesis-Related Biomarker Neupilin-1 in Keloids. *Molecular Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12033-025-01481-x>
- [35] Charoenthanakitkul, D., Boonto, T., Nokkeaw, A. and Ariyachet, C. (2025) ZNF469 Promotes Extracellular Matrix Production in Normal and Keloid Dermal Fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, **32**, 1-15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13668>
- [36] Xu, H., Li, K., Liang, X., Wang, Z. and Yang, B. (2025) Multi-Omics Analysis to Explore the Molecular Mechanisms Related to Keloid. *Burns*, **51**, Article 107396. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107396>
- [37] Lin, P., Zhang, D., Tian, J., Lai, B., Yang, Y., Yan, Y., *et al.* (2024) Dermal Fibroblasts Retain Site-Specific Transcriptomic Identity in Keloids. *Journal of Dermatological Science*, **116**, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2024.08.002>
- [38] Zhong, C., Shi, K., Li, P., Qiu, X., Wu, X., Chen, S., *et al.* (2024) Single-Cell Sequencing Analysis and Bulk-Seq Identify IGFBP6 and TNFAIP6 as Novel Differential Diagnosis Markers for Postburn Pathological Scarring. *Burns*, **50**, Article 107255. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2024.08.021>
- [39] Xia, Y., Wang, Y., Hao, Y., Shan, M., Liu, H., Liang, Z., *et al.* (2023) Deciphering the Single-Cell Transcriptome Network in Keloids with Intra-Lesional Injection of Triamcinolone Acetonide Combined with 5-fluorouracil. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1106289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1106289>
- [40] Supp, D.M. (2019) Animal Models for Studies of Keloid Scarring. *Advances in Wound Care*, **8**, 77-89. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0828>
- [41] Denisenko, E., Guo, B.B., Jones, M., Hou, R., de Kock, L., Lassmann, T., *et al.* (2020) Systematic Assessment of Tissue Dissociation and Storage Biases in Single-Cell and Single-Nucleus RNA-Seq Workflows. *Genome Biology*, **21**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02048-6>