

化脓性肉芽肿的研究治疗进展

杨 慧

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

摘 要

化脓性肉芽肿(Pyogenic granuloma, PG)是一种良性的血管性疾病,主要临床特点为出血、结节状增生。以往对于化脓性肉芽肿的治疗方法有很多,主要方法包括:中成药如新癬片、丝线结扎法、高频电刀等,但是因为存在各种各样的问题,对于难治性化脓性肉芽肿疗效较差以及复发率相对较高难以满足化脓性肉芽肿患者的需要。随着临床上的治疗进展,近些年临床上发现很多新的治疗方法,例如冷冻、CO₂点阵激光、马来酸噻吗洛尔滴眼液、聚桂醇、自凝刀射频、长脉冲1064 nm激光、微波等对化脓性肉芽肿的治疗均有显著的疗效。本文将从其发病机制及近年来的研究治疗进展作一概述。

关键词

化脓性肉芽肿, 发病机制, 治疗进展

Advances in Research and Treatment of Pyogenic Granuloma

Hui Yang

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 28th, 2022

Abstract

Pyogenic granuloma is a benign vascular disease characterized by hemorrhage and nodular hyperplasia. In the past, there were many treatment methods for pyogenic granuloma. The main methods include: Chinese patent medicine such as Xinhuang Pian, silk ligation, high-frequency electric knife, etc. The poor curative effect and relatively high recurrence rate are difficult to meet the needs of patients with pyogenic granuloma. With the progress of clinical treatment, many new treatment methods have been discovered in the clinic in recent years, for example, cryotherapy,

CO₂ fractional laser, timolol maleate eye drops, lauryl alcohol, self-coagulation radiofrequency, long pulse 1064 nm laser, microwave, etc. have significant curative effect on the treatment of pyogenic granuloma. This article will give an overview of its pathogenesis and research and treatment progress in recent years.

Keywords

Pyogenic Granuloma, Pathogenesis, Treatment Progress

Copyright © 2022 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

随着现代经济水平的增长, 极大部分人对于皮肤美的要求也越来越多。近年来有些皮肤病对人们的心理及生理会造成一些影响, PG 不仅会影响美观, 而且对患者心理上也会造成负担。基于目前的医疗水平的限制, 对于 PG 的病因依然有待更深一步的研究, 其病因可能与缺氧、雌激素、外伤、病毒感染有关。目前对于 PG 的传统治疗方法如: 中成药如新癬片、丝线结扎法、高频电刀等临床治疗效果较差且患者依从性不高。近年来, 随着新型激光在临床上的出现, 研究人员将其应用于 PG 的治疗中, 均取得了较好的临床疗效。除此之外, 研究学者也曾发现某些治疗免疫系统疾病的药物(如曲安奈德)对本病的治疗也有一定的临床效果。

2. 化脓性肉芽肿的发病机制

尽管名字叫化脓性肉芽肿, 但这种病变并不是由于肉芽肿感染, 是一种常见的影响皮肤、黏膜的血管增生。又称小叶性毛细血管瘤或毛细血管扩张肉芽肿[1] [2] [3] [4]。PG 一般表现为孤立的、红色的、快速生长的丘疹或结节[5]。PG 的发病年龄没有明显的分界线, 各个年龄均可发生, 但更多见的是儿童和年轻人[4] [5]。通常发生在皮肤、四肢末端, 虽然发生在胃肠道已有报道, 但在结肠中极为罕见[6]。PG 的病理生理机制尚不明确, 但目前已提出了许多机制, 如: 怀孕、创伤、肿瘤治疗、病毒和药物(例如口服避孕药、维生素 A 和抗逆转录病毒药物等)、靶向治疗药物雌激素水平、原有血管病变[2] [3] [4] [7] [8] [9] [10]等。病灶常在数周至数月内迅速增大, 同时伴有表面溃疡、出血倾向, 严重影响患者外观及生活质量。既往研究[11]认为 PG 是一种毛细血管的反应性增生。在缺氧等因素诱导下, 参与血管生成调节的各种因子相互作用, 包括促进血管生成的血管内皮细胞生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、碱性成纤维细胞(basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)和抑制血管生成的血管抑素(angiostatin)等, 当血管生成调节的促进与抑制因素失衡, 即可引发毛细血管异常增生。目前认可度较高的一种理论是血管生成调节过程中促进和抑制因子间的不平衡导致了毛细血管过度增殖, 从而引起 PG。Yuan 等[11]发现 VEGF 和 b-FGF 在 PG 组的表达显著高于对照组, 而血管抑素的表达则显著低于对照组。近年来对 PG 的研究[10]还发现其与 BRAF、GNAQ、RAS 基因突变相关, 表明 PG 可能不仅仅是血管反应性增生的结果。其中, 有一种罕见的疾病, 叫播散性化脓性肉芽肿, 有文章已经证实, 严重结节性痤疮患者中使用异维 A 酸和在免疫缺陷患者中使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)时会发生播散性化脓性肉芽肿[12]。PG 的具体机制仍然有待研究。

3. 化脓性肉芽肿的治疗进展

随着激光在临床上的应用,人们尝试用各种各样的单一激光或者激光和药物联合治疗化脓性肉芽肿,并取得了不同的疗效。新激光的出现给患者带来了希望。

3.1. 药物治疗

3.1.1. 曲安奈德

曲安奈德属于糖皮质激素中的一种长效激素,临床上主要用于治疗风湿系统疾病,近期有报道显示,将曲安奈德注射入 PG 内取得了一定的效果,目前治疗机理尚不清楚,可能的机理是发挥糖皮质激素的抗炎、收缩血管等作用[13]。

3.1.2. 聚桂醇(Lauromacrogo)

近年来,有关研究证实,将聚桂醇应用于化脓性肉芽肿获得了不错的效果[14] [15]。聚桂醇别名为聚多卡醇或乙氧硬化醇,为世界其他发达国家临床上最为普遍的硬化药剂,主要使用于对下肢静脉曲张、深静脉畸形、血管瘤、内痔等的硬化处理中。其作用机理主要通过直接破坏血管内皮细胞,并损伤血管内膜,从而促进血栓形成,并导致毛细血管及其周围组织产生无菌性炎症,继而人体利用自身对炎症进行吸收,最后导致组织纤维化从而封闭官腔。和一般硬化剂比较,聚桂醇是一种泡沫,在治疗时 可用的药物用量相对较小,对人体危害也较小,由于增大了与血管壁的接触面积,因此毒性也相对较小,因药物所引起的变态反应几率也较少,不良反应较少,安全效果相对较高,且有麻醉效应,静脉注射时病人疼痛感明显减少[16]。不良反应有炎症反应如:高热、疼痛、栓塞等。

3.1.3. 马来酸噻吗洛尔滴眼液

在婴幼儿血管瘤的治疗中,普萘洛尔、噻吗洛尔等药物取得了良好的临床效果,且安全性较高[16] [17] [18] [19] [20]。普萘洛尔是一类非选择性 β 受体阻滞剂。其在血管肿瘤治疗中的可能作用机制与血管收缩有关,从而减少血管肿瘤中的毛细血管血流,减少促血管生成因子(即 VEGF、bFGF、MMP-2 和 MMP-9)的释放和内皮细胞的凋亡由 VEGFR-2 的阻断引起[21]。马来酸噻吗洛尔在眼科的治疗较为广泛,可以阻断 β_1 和 β_2 受体[22]。Storch 等认为噻吗洛尔与 β 受体相互作用,引起毛细血管收缩,导致内皮细胞发生凋亡[23]。相关报道表示[24]-[29]将噻吗洛尔和卡替洛尔应用于 PG,在临床上已经获得了相当不错的疗效。此药溶于水,对完整的皮肤作用力较差。而 CO_2 点阵激光具有剥脱表皮的作用,将二者联合可提高病灶部位药物的渗透率及药物的吸收率。与其他药物比较,可以做到病灶部位高浓度,但是全身的吸收量较少,故可减少药物的不良反应。

3.2. 物理治疗

液氮冷冻

液氮冷冻主要引起组织水肿、坏死,是 PG 的常用治疗,不过冷冻的治疗周期较长,且化脓性肉芽肿极易复发,常常需要多次治疗,这就导致患者依从性较差,回访率较低。Mirshams 等[30]研究表明一次治愈率偏低(为 57.8%),平均治愈次数 1.58 次(1~4 次),Ghodsi 等[31]研究表明一次治愈率为 63.0%,平均治愈次数 1.42 次(1~3 次)。液氮冷冻后疼痛较为剧烈,治疗以后局部会出现水疱、红肿,对于 PG 患者的治疗也是不利的。

3.3. 激光疗法

3.3.1. CO_2 点阵激光

CO_2 点阵激光是皮肤科常用的激光,具有峰值输出功率高、输出脉宽窄、精确度高、伤害范围小、

工作效率高等优点[32]。CO₂点阵激光可迅速气化、切割皮损,对周围的正常组织伤害较小。点阵激光的作用机理是通过产生有序排列的微细光束作用于皮肤,当激光能量被周围细胞吸收后,产生微小损伤区域,称微治疗区或微热损伤区(MTZ),损伤部位通过周围的细胞进行修复[33]。在该激光治疗过程中,止血效果相对较好,可能与MTZ周围形成环形组织凝固,产生多中心的微小收缩,进而很好地凝固止血有关[34]。CO₂点阵激光术后恢复能力很好,可能与表皮细胞快速再生,真皮中胶原蛋白重塑,以及热休克蛋白表达等因素密切相关。由于CO₂点阵激光损伤小、康复速度快、不良反应小,为PG患者提供了更好的治疗方法[35][36]。

3.3.2. 长脉冲 1064 nmNd:YAG 激光

长脉冲 1064 nmNd:YAG 激光的主要机制是由于病灶中具有较多的血管,且血管中有丰富的含氧血红蛋白,Hb可选择性地吸收激光光能,继而血红蛋白变性、凝固。同时通过热传递作用破坏血管内皮细胞,导致血管闭塞。该激光穿透能力较强,加上较大的脉宽,能有效的达到更深的部位,从而发挥良好的作用[37]。近年来相关报道显示 1064 nmNd:YAG 激光治疗 PG 发生不良反应概率较低[38][39]。长脉冲 1064 nmNd:YAG 激光治疗的优点在于不仅治愈率高,又能减轻操作中疼痛,更重要的是降低色素沉着的形成。王美芳[40]研究中表明用此激光治疗 102 例化脓性肉芽肿,发现 1 次治疗有效率为 87.3%,1~3 次有效率达 99%,且无瘢痕发生。

3.3.3. 自凝刀射频

射频很早就应用在临床上,尤其是在肿瘤[41]、腋臭、面部年轻化[42]等方面。其治疗机制主要是将电磁波作用于皮损病灶处,对病灶进行凝固、消融。操作快速、简便,但深度不容易把握,一旦操作时间长,很可能会破坏周边正常组织从而易引起瘢痕,治疗期间或术毕处理不当容易造成出血[43]。PG 没有恶变的可能,但即使在明显祛除后仍有复发的可能[44]。

4. 小结

由于化脓性肉芽肿复发率较高以及治疗周期较长,对于患者、皮肤科临床医生均是一个很难攻克的难题。然而随着新型激光在临床的应用,为化脓性肉芽肿患者提供了新的治疗方案。随着现代生活水平的提高,人们对于皮肤病的认识有了极大的提升,对于美也有了不同的需求,这就要求临床医生为治疗化脓性肉芽肿探索更加有效、便利的方案。目前化脓性肉芽肿的病因及发病机制仍然不明,以上研究治疗进展还需要做更多的临床实践加以验证,为患者提供更优化的治疗方法。

参考文献

- [1] Calado, R., Calvao, J., Pereira, S. and Ramos, L. (2021) Pyogenic Granuloma: A New Therapeutic Role for Salt? *Journal of Paediatrics and Child Health*, **57**, 459-460. <https://doi.org/10.1111/jpc.15375>
- [2] George, N.M. and Potlapati, A. (2021) Salt for the Treatment of Pyogenic Granuloma in a Patient with Pustular Psoriasis of Palms. *Clinical and Experimental Dermatology*, **46**, 407-409. <https://doi.org/10.1111/ced.14368>
- [3] Wollina, U., Langner, D., França, K., Gianfaldoni, S., Lotti, T. and Tchernev, G. (2017) Pyogenic Granuloma—A Common Benign Vascular Tumor with Variable Clinical Presentation: New Findings and Treatment Options. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **5**, 423-426. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.111>
- [4] Plachouri, K.M. and Gcorgiou, S. (2019) Therapeutic Approaches to Pyogenic Granuloma: An Updated Review. *International Journal of Dermatology*, **58**, 642-648. <https://doi.org/10.1111/ijd.14268>
- [5] Daruwalla, S.B., Ghate, S. and Dhurat, R. (2021) Establishing the Efficacy and Safety of the Novel Use of Common salt for the Treatment of Pyogenic Granuloma. *Clinical and Experimental Dermatology*, **46**, 1243-1247. <https://doi.org/10.1111/ced.14658>
- [6] Garrido, M., Lima, O. and Maia, L.A. (2020) Bloody Polyp in the Sigmoid Colon. *Gastroenterology*, **159**, e1-e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.016>

- [7] Banjar, A., Abdrabuh, A., Al-Habshi, M., et al. (2020) Labial Pyogenic Granuloma Related to Trauma: A Case Report and Mini-Review. *Dental Traumatology*, **36**, 446-451. <https://doi.org/10.1111/edt.12537>
- [8] Sammu, S.J., Tomsonn, N. and Corrie, P. (2014) Pyogenic Granuloma as a Cutaneous Adverse Effect of Vemurafenib. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1265-1267. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1407683>
- [9] Yuan, K., Wing, L.Y. and Lin, M.T. (2002) Pathogenetic Roles of Angiogenic Factors in Pyogenic Granulomas in Pregnancy Are Modulated by Female Sex Hormones. *Journal of Periodontology*, **73**, 701-708. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.7.701>
- [10] Groesser, L., Peterhof, E., Evert, M., et al. (2016) BRAF and RAS Mutations in Spordic and Secondary Pyogenic Granuloma. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 481-486. <https://doi.org/10.1038/JID.2015.376>
- [11] Yuan, K., Jin, Y.-T. and Lin, M.T. (2000) The Detection and Comparison of Angiogenesis-Associated Factors in Pyogenic Granuloma by Immunohistochemistry. *Journal of Periodontology*, **71**, 701-709. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5.701>
- [12] Benedetto, C., Crasto, D., Etefagh, L. and Nami, N. (2019) Development of Periungual Pyogenic Granuloma with Associated Paronychia Following Isotretinoin Therapy: A Case Report and a Review of the Literature. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **12**, 32-36.
- [13] Parisi, E., Glick, P.H. and Glick, M. (2006) Recurrent Intra Oral Pyogenic Granuloma with Satellitosis Treated with Corticosteroid. *Oral Diseases*, **12**, 70-72. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01158.x>
- [14] Carvalho, R.A. and Neto, V. (2010) Letter: Polidocanol Sclerotherapy for the Treatment of Pyogenic Granuloma. *Dermatologic Surgery*, **36**, 1068-1070. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01470.x>
- [15] 丁语, 陆信武, 郑家伟, 等. 聚多卡醇治疗化脓性肉芽肿 11 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(9): 1052-1053, 1056.
- [16] 余文林, 张斌, 李勤, 等. 聚桂醇局部注射治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 43(9): 567-569.
- [17] Pope, E. and Chakkittakandiyil, A. (2010) Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Archives of Dermatology*, **146**, 564-565. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.67>
- [18] Oranje, A.P., Janmohamed, S.R., Madern, G.C., et al. (2011) Treatment of Small Superficial Haemangioma with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution: A Series of 20 Cases. *Dermatology*, **223**, 330-334. <https://doi.org/10.1159/000334778>
- [19] 罗春芬, 黎胜苗, 苏宝利, 等. 外用噻吗洛尔治疗浅表婴幼儿血管瘤的近期疗效与安全性评价[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(4): 241-244.
- [20] 於林军, 许嘉川, 苏宝利, 等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿表浅血管瘤的临床研究[J]. 中华整形外科杂志, 2015, 31(6): 440-445.
- [21] Knöpfel, N., Escudero-Gongora, M.D.M., Bauza, A. and Martin-Santiago, A. (2016) Timolol for the Treatment of Pyogenic Granuloma (PG) in Children. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **75**, e105-e106. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.036>
- [22] 叶肖肖, 金云波, 林晓曦, 等. 外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿眼周浅表血管瘤的前瞻性研究[J]. 中华整形外科杂志, 2012, 28(3): 161-164.
- [23] Storch, C.H. and Hoeger, P.H. (2010) Propranolol for Infantile Haemangiomas: Insights into the Molecular Mechanisms of Action. *British Journal of Dermatology*, **163**, 269-274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x>
- [24] Malik, M. and Murphy, R. (2014) A Pyogenic Granuloma Treated with Topical Timolol. *British Journal of Dermatology*, **171**, 1537-1538. <https://doi.org/10.1111/bjd.13116>
- [25] 徐教生, 刘笑宇, 孙玉娟, 等. 外用卡替洛尔成功治疗儿童丛状血管瘤和化脓性肉芽肿[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(12): 887-888.
- [26] Guputa, D., Singh, N. and Thappa, D.M. (2016) Istimolol an Effective Treatment for Pyogenic Granuloma. *International Journal of Dermatology*, **55**, 592-595. <https://doi.org/10.1111/ijd.13237>
- [27] 张恒坡, 曹冰青, 尹光文, 等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液联合冷冻治疗化脓性肉芽肿临床观察[J]. 中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(5): 436-437.
- [28] McGinness, A., Gillam, A., Yah, I., et al. (2018) Topical Timolol: An Effective Treatment Option for Agminated Pyogenic Granuloma. *Pediatric Dermatology*, **35**, e300. <https://doi.org/10.1111/pde.13575>
- [29] Oke, I., Alkharashi, M., Petersen, R.A., Ashenberg, A. and Shah, A.S. (2017) Treatment of Ocular Pyogenic Granuloma with Topical Timolol. *JAMA Ophthalmology*, **135**, 383-385. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0110>
- [30] Mirshams, M., Daneshpazhooh, M., Mirshekari, A., et al. (2006) Cryotherapy in the Treatment of Pyogenic Granuloma. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **20**, 788-790.

- <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01615.x>
- [31] Ghodsi, S.Z., Razinei, M., Taheri, A., *et al.* (2006) Comparison of Cryotherapy and Curettage for the Treatment of Pyogenic Granuloma: A Randomized Trial. *British Journal of Dermatology*, **154**, 671-675. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06923.x>
- [32] Petrov, A. (2016) Efficiency of Carbon Dioxide Fractional Laser in Skin Resurfacing. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **4**, 271-276. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.062>
- [33] 李蕊联, 王梅, 王永贤. 点阵激光在皮肤科的临床应用及进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25(16): 474-477.
- [34] Hantash, B.M., Bedi, V.P., Chan, K.F., *et al.* (2007) *Ex Vivo* Histological Characterization of a Novel Ablative Fractional Resurfacing Device. *Lasers in Surgery and Medicine*, **39**, 87-95. <https://doi.org/10.1002/lsm.20405>
- [35] 王竞, 李承新. 常用点阵激光的特点及其皮肤科临床应用进展[J]. 中国美容医学, 2012, 21(7): 1270-1273.
- [36] 常红芹, 李锁, 曹妍, 等. 点阵 CO₂ 激光治疗化脓性肉芽肿疗效观察与分析[J]. 中国美容医学, 2015, 24(20): 40-43.
- [37] Yang, C. and Liu, S. (2013) Treatment of Giant Pyogenic Granuloma with the Nd:YAG Holmium Laser: A Case Report. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*, **15**, 225-227. <https://doi.org/10.3109/14764172.2013.769270>
- [38] 李亚婷, 许艳静, 秦智芬. 1064 nm Nd:YAG 激光治疗化脓性肉芽肿 103 例疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(8): 887-889.
- [39] 王美芳, 赵俊英, 李邻峰. 长脉冲 1064 nm Nd:YAG 激光治疗化脓性肉芽肿临床观察[J]. 中国美容医学, 2017, 25(6): 88-91.
- [40] 王美芳, 赵俊英, 李邻峰. 长脉冲 1064 nm Nd:YAG 激光治疗化脓性肉芽肿临床观察[J]. 中国美容医学, 2017, 26(6): 88-91.
- [41] Goldberg, D.J. (2005) *Laser and Light*. Elsevier Inc., Philadelphia, 41-59.
- [42] 曾丽, 胡晗菲, 谢红炬. 射频联合点阵激光治疗面部皮肤光老化疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(5): 531-533.
- [43] 蔡艳桃, 黄惠珍, 唐妍, 等. 普奈洛尔联合长脉宽 1064 nm 激光治疗婴儿血管瘤的效果[J]. 广东医学, 2017, 38(8): 1262-1267.
- [44] Tamaru, Y., Kuwai, T., Kusunoki, R. and Kohno, H. (2021) Recurrent Pyogenic Granuloma Successfully Treated with Endoscopic Submucosal Dissection Four Months after Endoscopic Mucosal Resection. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 1053-1055. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.022>