

瘢痕疙瘩的治疗研究进展

胡 超

浙江中医药大学, 浙江 杭州
Email: 2360650752@qq.com

收稿日期: 2021年5月1日; 录用日期: 2021年5月13日; 发布日期: 2021年6月7日

摘 要

瘢痕疙瘩(keloid)是目前在整形外科、皮肤科常见的一种疾病, 本文将从当前对瘢痕疙瘩的发病机制的研究进展、其医治方法、预防方法等方面进行阐述, 从而分析当前在瘢痕疙瘩治疗方面各种治疗手段的利弊, 并讨论了对于瘢痕疙瘩医治的远景。

关键词

瘢痕疙瘩, 发病机制, 治疗方法, 预防

Research Progress on the Treatments of Keloids

Chao Hu

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang
Email: 2360650752@qq.com

Received: May 1st, 2021; accepted: May 13th, 2021; published: Jun. 7th, 2021

Abstract

Keloid is a common disease in plastic surgery and dermatology. In this paper, the current research progress on the pathogenesis of keloid, its treatment methods, prevention methods and other aspects are described, so as to analyze the advantages and disadvantages of various treatments of keloid, and discuss the prospects of keloid treatment.

Keywords

Keloid, Pathogenesis, Treatment, Prevention



1. 引言

瘢痕疙瘩(keloid)是受损皮肤在组织修复过程中瘢痕组织过度增生而超出原损害范围的一种良性纤维增生性皮肤病,其是与正常状态下皮肤分界清楚的、突出于皮肤表面的、质地坚韧并且充血的瘢痕性斑块,形状并不规则,呈蟹足状向外扩展,在前胸、上背和上臂等部位十分常见,外形十分不雅观,影响着患者的心理健康。在整形外科、皮肤科常可以看见患有瘢痕疙瘩的患者,瘢痕疙瘩的医治具有难以完全痊愈、高复发率等特点,瘢痕疙瘩严重者可致器官功能障碍甚至功能丧失,故危害患者的身心健康。目前对于瘢痕疙瘩的发病原因、治疗方法等方面研究的还不是很彻底,尚无满意的预防和治疗方法,因此在瘢痕疙瘩的治疗方面,我们仍然有着巨大的探索空间和突破。

2. 发病机制的研究进展

目前我们仍然无法明确知道瘢痕疙瘩的具体发病机理。遗传因素、免疫因素、细胞因子表达的改变、皮肤感染等因素都有可能引起瘢痕疙瘩的发生。研究者通过对大量的病例进行统计分析,表明瘢痕疙瘩在遗传易感人群中更为常见。此外还有研究表明,不同种族的人拥有对瘢痕疙瘩不同的易感基因位点[1][2]。多项研究表明,在瘢痕疙瘩的形成过程中,细胞外基质分子表达水平不同于正常皮肤,I和III型胶原、纤连蛋白等转录和翻译增加,皮连蛋白和蛋白聚糖表达减少,而当病理性瘢痕成熟后,细胞外基质分子水平又恢复之前的状态[3]。当机体发生创伤后,机体进行炎症反应,启动免疫系统抗感染,刺激纤维组织的增生、微血管的生成和胶原沉淀等,引起瘢痕组织过量增生。细胞因子含量的改变也影响着瘢痕疙瘩的形成与否,TGF- β 的过量表达和不断增高可能是瘢痕疙瘩形成的原因之一[4]。除此之外,组织缺氧、营养不足、烧伤等因素破坏了皮肤血液循环的结构,刺激瘢痕组织中炎症细胞、成纤维细胞等异常增生,由于创面局部营养不良,Zn、Cu等酶类自由基清除者减少,以至于自由基不能及时清除,代谢异常,进而引起了胶原沉积,成纤维细胞、内皮细胞过度增生,导致了瘢痕的异常值增生[5]。

Xu等[6]通过实验证明 lncRNA H19 的含量被下调后可以遏制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖、迁徙、侵袭和细胞外基质堆积,继而瘢痕疙瘩中的成纤维细胞发生凋亡,由此可见 lncRNA H19 可能促使瘢痕疙瘩的形成。Lv等[7]通过影响 cAMP 直接激活的交换蛋白(Epac)的表达,用不同浓度的 Epac1 抑制剂 ESI-09 对原发性人瘢痕疙瘩成纤维细胞(HKFs)和人正常真皮成纤维细胞进行免疫荧光、伤口愈合试验、逆转录聚合酶链反应和 western blot 分析,研究发现了 HKFs 和人正常真皮成纤维细胞的增殖和迁移能力呈 ESI-09 浓度依赖性下降,Epac1 在发病过程中调节成纤维细胞,因此下调 Epac 可减轻人瘢痕成纤维细胞的纤维化,并通过 Akt 信号通路诱导细胞凋亡。Wang等[8]通过研究发现与正常的皮肤相比,瘢痕疙瘩组织中转录激活因子(ATF3)表达明显升高,从而 ATF3 可通过 TGF- β /Smad 通路促进瘢痕疙瘩成纤维细胞的生长和侵袭,抑制细胞凋亡。

研究者通过对瘢痕疙瘩的发病机理的不断研究,从而为临床上医治瘢痕疙瘩提供了更多的思路 and 手段。

3. 瘢痕疙瘩的治疗方法

目前对于瘢痕疙瘩的治疗有许多治疗手段,常用的治疗手段有手术、放射、药物、激光、压力治疗、硅胶制剂、表皮移植以及综合治疗等。除了这些较为常见的手段外,在对瘢痕疙瘩的发病机制逐

渐深入了解和医学技术不断发展进步的背景下，也随之产生了许多新兴治疗手段。单一的治疗手段并不能完全将瘢痕疙瘩消除，其医治瘢痕疙瘩有着较高的复发风险，因此临床上医治瘢痕疙瘩采用多种方法联用。

3.1. 手术治疗

在个体部分功能受到瘢痕疙瘩的影响时或者其他非手术治疗手段效果不佳的情况下，手术治疗是一种可供参考的方法。手术干预切除瘢痕疙瘩是直接的一种方式，但是其弊端也十分明显，仅仅通过手术治疗瘢痕疙瘩的复发率极高，达到 50%~100%。在对瘢痕疙瘩切除后的切面进行修复时，容易出现瘢痕额外增加的情况[9]。因此联合治疗方法在临床使用广泛，联合治疗方法可以使瘢痕疙瘩的复发率降低到 0%~8.6% [10]。陈立彬等[11]运用了新型的“鱼骨线减张缝合技术”，从而有效提高了术后的治疗效果。曹婷等[12]研究发现术后放疗和局部加压联合治疗耳廓瘢痕疙瘩不仅安全有效而且治愈率较高。

3.2. 药物治疗

目前在临床上主要长期使用及研究的是局部药物注射治疗，其操作相对方便。但是在局部药物有针注射治疗的实际应用中，有些患者具有恐针、注射时难以忍受疼痛等症状且局部药物有针注射治疗对医师的操作技能具有较高的要求，不规范的有针注射还会引起不良反应，导致治疗体验和效果不佳，患者治疗容易中断，为了患者在临床上能够得到更好的就医体验，陈诚等[13]通过临床试验发现在使用曲安奈德治疗瘢痕疙瘩时，无针注射与有针注射相比，虽然在改善瘢痕厚度方面并无明显作用，但是对于减轻瘢痕宽度和柔软度有着明显优势。

3.2.1. 糖皮质激素

糖皮质激素能够改善瘢痕疙瘩的原因在于其能够抑制成纤维细胞生长并对胶原蛋白降解发挥着一定作用，常用的有曲安奈德、地塞米松、氢化可的松等。胡小桃等[14]通过实验得出苦参碱(MAT)不仅能够抑制成纤维细胞的增殖与迁徙，抑制其恶性增殖，对瘢痕疙瘩起到医治作用，而且与氢化可的松联用可能会抑制 TGF- β 1/Smad3 通路的信号转导从而对于瘢痕疙瘩的治疗起到协同作用。古芝燕等[15]实验验证得到高浓度曲安奈德局部注射联合手术切除来治疗瘢痕疙瘩具有不错的医治疗效，能够显著降低不良反应。

3.2.2. A 型肉毒素

临床上也常用 A 型肉毒素来治疗瘢痕疙瘩。A 型肉毒素对于治疗瘢痕疙瘩具有以下几种机制，首先在 A 型肉毒素的作用下乙酰胆碱的释放减少了，继而肌肉的收缩也受到了抑制，从而降低了瘢痕疙瘩周围的张力；第二其促进成纤维细胞的凋亡和自噬从而使得病理性瘢痕形成减弱；第三其能减少瘢痕中胶原的合成和促进胶原分解；第四其能够抑制炎症因子的释放，缓解瘢痕的疼痛[16]。王镜涵等[17]将瘢痕疙瘩患者随机分成两组，两组分别用 A 型肉毒素和曲安奈德处理，经过试验得到在改善患者瘙痒症状和瘢痕外观方面 A 型肉毒素联合 X 线治疗整体优于曲安奈德联合 X 线。

3.2.3. 抗肿瘤药物

瘢痕疙瘩具有良性肿瘤的一些共同特征，同理一些抗肿瘤的药物也能够用于瘢痕疙瘩的治疗，在这些药物的作用下，细胞的核酸合成和 DNA 复制受到了影响，抑制其增殖。临床上 5-氟尿嘧啶已经广泛应用于临床瘢痕疙瘩的治疗。5-氟尿嘧啶能够影响成纤维细胞的增殖和 TGF- β 1 的信号传导，胶原表达减少，达到了医治瘢痕疙瘩的目的。刘欣健等[18]发现单独使用曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的效果不如曲安奈德联合 5-氟尿嘧啶皮下注射的疗效，联合医治能够减少不良反应和降低瘢痕疙瘩的复发风险。

3.3. 物理治疗

物理治疗包括激光治疗、放射疗法、压力治疗、冷冻疗法等。单独使用一种物理治疗方法来医治瘢痕疙瘩也并不能彻底清除瘢痕疙瘩,复发风险很高,常常也是联合其他治疗方法一起治疗。Ouyang 等[19]通过一项 PCT 试验发现 PDL 联合 CO₂ 激光联合治疗的效果要优于单独一种方法治疗。曹婷等[12]研究发现在三组组别分别为加压组、放疗组、加压 + 放疗组中,放疗 + 加压组患者治疗明显比单单加压组效果更好。

3.3.1. 激光辅助给药技术(LADD)

脉冲染料激光(PDL)、CO₂ 激光、Nd:YAG 激光等是目前在临床上应用于治疗瘢痕疙瘩较多的激光。较早的理论认为激光产生局部热效应,损伤了毛细细胞,减少了血液供应,从而瘢痕疙瘩的增殖受到了抑制;新的理论则认为 LADD 能够在激光灼烧下,在皮肤中产生了微小通道从而增加了经皮给药途径的药物吸收率。LADD 是一种非侵入性治疗方法,治疗过程中的体验优于病灶内药物注射,有助于缓解患者的治疗痛苦。

3.3.2. 压力治疗

压力治疗是通过局限皮肤的运动,封闭水化作用,减少患处的血液供应和氧气供应,降低成纤维细胞的活性,抑制了其过度增殖从而达到治疗和预防瘢痕疙瘩的目的,是临床上常用于瘢痕疙瘩术后治疗的一种辅助手段。Li 和 Song [20]对一组耳部瘢痕疙瘩切除后的患者使用压力治疗 6 个月,通过定期回访,发现患者的瘢痕获得了明显改善,治疗效果良好。较多研究结果表明,治疗瘢痕疙瘩的压力需要在一定合理的压力区间,如果这个压力过小,那么不能很好的发挥治疗效果,反之压力过大,则会使患者在治疗过程中的体验不佳,甚至会造成一定的副作用。

3.3.3. 冷冻治疗

目前在临床上常用于冷冻治疗的是液氮,液氮通过降温从而使得瘢痕组织的细胞发生萎缩坏死继而脱落下来。研究表明,从组织病理学上看,经过冷冻治疗的瘢痕疙瘩组织中真皮毛细血管数量减少,胶原纤维束较多呈现出纤维状,并且瘢痕疙瘩厚度有所减少,冷冻治疗组织中 CD163 M2 巨噬细胞和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)含量明显升高,在冷冻治疗中发挥着重要的作用[21]。

3.4. 新兴疗法

除了上述一些目前在临床常用的治疗手段外,在对瘢痕疙瘩的发病机制越来越了解的背景下,研究者们也在不断探索着治疗瘢痕疙瘩的新兴治疗手段,致力于提高瘢痕疙瘩的治疗效果,降低瘢痕疙瘩的复发风险和治疗抵抗。

干细胞能够防止器官的病理性纤维化[22],成为治疗瘢痕疙瘩的一个新的突破点。目前研究利用的干细胞主要有各种间充质干细胞(MSC)、胚胎干细胞(ESC)、诱导多能干细胞(iPSC),MSC 的研究进展相对其他较为快速,部分已经进入临床试验阶段。在正常皮肤状态下,成纤维细胞活性在 MSC 作用下能够有所促进,而在瘢痕疙瘩的条件下可以减弱成纤维细胞的活性[23]。MSC 可以促进成纤维细胞活性

此外一些研究者还将目光放在细胞自噬与瘢痕疙瘩的发生和治疗上,通过调控自噬水平来抑制瘢痕疙瘩的发生发展,从而缩小瘢痕疙瘩,利于后续治疗[24]。

自体脂肪移植也是目前探索的重要方向。研究表明脂肪组织中的脂肪源干细胞具有防止血管内皮细胞凋亡和促进血管新生的功能,在伤口愈合、修复和瘢痕重塑等方面发挥着重要的作用[25]。大量的实验和研究表明,瘢痕组织在注入脂肪颗粒后,瘢痕组织内血管数量增加,胶原过量表达受到抑制,瘢痕局部微环境得到了改善,对于瘢痕疙瘩的修复具有一定的应用价值[26]。

3.5. 心理治疗

除了上述所说对瘢痕疙瘩进行症状的缓解与治疗，瘢痕疙瘩因为是一种皮肤性疾病，它影响着患者的容貌和美观，患者可能会出现一定的心理健康问题，不能正确客观的对待瘢痕疙瘩的发生。因此，我们同样也需要对病人进行一定的心理疏导，让他们接受自己患病的现状，并且积极治疗，从而提高患者的治疗积极性，提高治疗效果。

4. 瘢痕疙瘩的预防

硅酮能够软化、变平瘢痕，降低了皮肤表面的张力，预防瘢痕疙瘩的产生。此外，压力治疗减少瘢痕处的血液、氧气供应，促进胶原分解能够缓瘢痕疙瘩的形成；降低伤口周围的张力的治疗方法也有利于愈合时改善瘢痕的大小外观，能够有效预防瘢痕疙瘩的形成。预防瘢痕疙瘩复发在瘢痕疙瘩的治疗中发挥着重要作用，如果不重视治疗后的预防，患者极易复发瘢痕疙瘩。治疗医生也应该要和患者说明预防的重要性，做好和患者的沟通，使患者了解此病，从而能够积极配合治疗，提高治疗的满意度。

5. 展望

虽然目前对于瘢痕疙瘩方面的治疗方法很多，但还是仍然存在着治疗抵抗和术后易复发的难题，尚有缺点，不能够完全根治瘢痕疙瘩。当前人们对于瘢痕疙瘩的发生机制还没有完全清楚，因此我们需要继续从遗传因素、免疫因素，细胞因子表达量改变等方面深入研究瘢痕疙瘩的发病机制，随着人们对于瘢痕疙瘩的发病机制越来越清楚，治疗瘢痕疙瘩的方法也会越来越多，终有一天我们能从根源处找到根治瘢痕疙瘩的方法，未来肯定会有更有效、更规范的方法来治疗和预防瘢痕疙瘩，从而为患者提供更加高质量愉悦的生活。

参考文献

- [1] Marneros, A.G., Norris, J.E., Watanabe, S., *et al.* (2004) Genome Scans Provide Evidence for Keloid Susceptibility Loci on Chromosomes 2q23 and 7p11. *Journal of Investigative Dermatology*, **122**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22327.x>
- [2] 刘晓军, 高建华, 宋玫, 等. 中国汉族瘢痕疙瘩家系易感基因位点的定位分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(37): 7241-7244.
- [3] Sidgwick, G.P. and Bayat, A. (2012) Extracellular Matrix Molecules Implicated in Hypertrophic and Keloid Scarring. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **26**, 141-152. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04200.x>
- [4] Bock, O., Yu, H., Zitron, S., *et al.* (2005) Studies of Transforming Growth Factors Beta 1-3 and Their Receptors I and II in Fibroblast of Keloids and Hypertrophic Scars. *Acta Dermato-Venereologica*, **85**, 216-220. <https://doi.org/10.1080/00015550410025453>
- [5] 秦泽莲. 增生性瘢痕异常增生的启动机制[J]. 中华整形外科杂志, 2002, 19(2): 135-137.
- [6] Xu, L.G., Sun, N., Li, G.S. and Liu, L.B. (2021) LncRNA H19 Promotes Keloid Formation through Targeting the miR-769-5p/EIF3A Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 1477-1487.
- [7] Lv, W.C., Liu S.X., Zhang, Q., Yi, Z., Bao, X.Y., Feng, Y.P. and Ren, Y.P. (2021) Downregulation of Epac Reduces Fibrosis and Induces Apoptosis through Akt Signaling in Human Keloid Fibroblasts. *Journal of Surgical Research*, **257**, 306-316. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.12.026>
- [8] Wang, X.M., Liu, X.M., Wang, Y.T. and Chen, Z.Y. (2020) Activating Transcription Factor 3 (ATF3) Regulates Cell Growth, Apoptosis, Invasion and Collagen Synthesis in Keloid Fibroblast through Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta)/SMAD Signaling Pathway. *Bioengineered*, **12**, 117-126. <https://doi.org/10.1080/21655979.2020.1860491>
- [9] 郑秀芬, 何仁亮, 黄桃源, 朱定衡, 胡勇, 王瑞华, 汤红峰. 自体瘢痕皮回植联合局部注射等治疗胸前巨大瘢痕疙瘩的疗效观察[J/OL]. 中国皮肤性病学杂志, 2021: 1-9. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?doi=10.13735/j.cjdv.1001-7089.202002182>, 2021-02-03.
- [10] Berman, B., Maderal, A. and Raphael, B. (2017) Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and

Treatment. *Dermatologic Surgery*, **43**, S3-S18. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000819>

- [11] 陈立彬, 武晓莉, 陈宗安, Won Tehao, 高振. 瘢痕整形手术中的减张缝合技巧[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(2): 63-64.
- [12] 曹婷, 韩文娟, 韩莹. 术后放疗联合局部加压治疗耳部瘢痕疙瘩疗效分析[J]. 中国美容医学, 2020, 29(4): 20-23.
- [13] 陈诚, 余睿芳, 张宝林. 无针注射器治疗瘢痕疙瘩的疗效研究[J]. 中国美容医学, 2020, 29(3): 82-87.
- [14] 胡小桃, 李薇. 苦参碱联合氢化可的松对瘢痕疙瘩成纤维细胞的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2107-2110.
- [15] 古芝燕, 陈晓娟, 李俊茹. 不同浓度曲安奈德局部注射联合手术切除治疗面部瘢痕疙瘩[J]. 中国美容医学, 2019, 28(7): 79-81.
- [16] 叶亮, 易阳艳, 王江文. A型肉毒毒素防治病理性瘢痕的临床研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(4): 538-541.
- [17] 王镜涵, 白欣冉, 董彦慧, 曹哲, 崔久林, 梁晓琴. A型肉毒毒素与曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的长期疗效对比[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(10): 1149-1152.
- [18] 刘欣健, 崔正军, 张树堂, 苏卫国, 孟庆楠, 郭鹏飞, 魏爱周, 周健, 王常印, 邹仕波, 孙佳琳, 王旭. 曲安奈德联合5-氟尿嘧啶与单独曲安奈德治疗瘢痕疙瘩效果的荟萃分析[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(12): 1191-1198.
- [19] Ouyang, H.W., Li, G.F., Lei, Y., et al. (2018) Comparison of the Effectiveness of Pulsed Dye Laser vs Pulsed Dye Laser Combined with Ultrapulse Fractional CO₂ Laser in the Treatment of Immature Red Hypertrophic Scars. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17**, 54-60. <https://doi.org/10.1111/jocd.12487>
- [20] Li, H. and Song, T. (2020) 3D Printed Custom Made Pressure Clips for Ear Keloid Treatment after Surgical Excision. *American Journal of Otolaryngology*, **41**, Article ID: 102516. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102516>
- [21] Lee, Y.I., et al. (2020) Tissue-Remodelling M2 Macrophages Recruit Matrix Metallo-Proteinase-9 for Cryotherapy-Induced Fibrotic Resolution during Keloid Treatment. *Acta Dermato-Venereologica*, **100**, adv00306.
- [22] Li, Q.K., Zhang, C.P. and Fu, X.B. (2016) Will Stem Cells Bring Hope to Pathological Skin Scar Treatment? *Cytherapy*, **18**, 943-956. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.05.008>
- [23] 郑杨, 罗赛, 赵芳宁, 崔煜煜, 张茜, 郝立君. 间充质干细胞治疗瘢痕疙瘩机制的最新研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(12): 762-764+773.
- [24] 王其飞, 秦泽莲. 细胞自噬与瘢痕疙瘩的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(11): 1032-1035.
- [25] Lee, G., Hunter-Smith, D.J. and Rozen, W.M. (2017) Autologous Fat Grafting in Keloids and Hypertrophic Scars: A Review. *Scars, Burns & Healing*, **3**. <https://doi.org/10.1177/2059513117700157>
- [26] 高振, 武晓莉, 李青峰. 瘢痕治疗现状与进展[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(12): 1106-1109.