

# 注射用A型肉毒毒素防治术后瘢痕的研究进展

黄月香<sup>1</sup>, 马文宇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院医学美容科, 青海 西宁

Email: 1695065805@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

随着社会经济的发展及人们对生活质量要求提高, 手术后产生的瘢痕越来越受患者的重视, 尤其是头面部和颈部的瘢痕, 导致患者情绪和心理上的痛苦, 因此术后刀口的美容效果也成为皮肤科和外科医生密切关注的问题。最近的研究表明, A型肉毒杆菌毒素(Botulinum toxin type A, BTXA), 可以通过加速伤口愈合过程来改善手术瘢痕。本文就A型肉毒毒素在防治术后瘢痕的研究进展行综述, 以期为临床上早期防治术后瘢痕提供帮助。

## 关键词

A型肉毒毒素, 术后瘢痕, 防治

# The Progress of Botulinum Toxin Type A Injection to Prevent and Treat Postoperative Scar

Yuexiang Huang<sup>1</sup>, Wenyu Ma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Medical Cosmetology Department, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 1695065805@qq.com

Received: May 1<sup>st</sup>, 2021; accepted: May 13<sup>th</sup>, 2021; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

With the development of social economy and the improvement of people's requirements on the quality of life, postoperative scar has attracted more and more attention from patients, especially

the scar on the exposed site, which leads great physical and psychological pain to patients. Therefore, the cosmetic effect of postoperative knife edge has become a close concern of dermatologists and surgeons. Based on the current research status at home and abroad, botulinum toxin type A (BTXA) can improve surgical scarring by speeding up the wound healing process. This paper reviews the progress of botulinum toxin type A to prevent and treat postoperative scar, in order to provide help for the early clinical prevention and treatment of postoperative scar.

## Keywords

Botulinum Toxin Type A, Postoperative Scar, Prevention and Treatment

Copyright © 2021 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

瘢痕是机体修复创面愈合过程中的必然产物, 凡是深及网状层的损伤, 任何创面的愈合都伴有不同程度的瘢痕形成。术后切口愈合一般分为急性炎症期、增生期和重塑期[1]。瘢痕通常在皮肤组织重新上皮化 6~8 周后完全形成, 重塑的细胞在术后 3~6 个月最活跃, 这段时间瘢痕外观可反映切口愈合的短期美容效果。瘢痕增长期持续时间一般长达 1 年左右, 少数患者持续 2 年以上, 此时瘢痕未成熟, 表现为鲜红色、质硬、无弹性、毛细血管显露十分影响外观, 可伴有瘙痒、疼痛等不适症状[2], 严重者甚至导致形态异常和功能障碍。临床上有许多治疗瘢痕的措施, 但目前没有标准化的防治术后瘢痕的方法[3]。近年来大量临床研究证实[4], 术后早期局部注射 BTXA 对防治术后瘢痕的形成和发展具有良好的效果, 且不良反应少, 安全性高, 可改善瘢痕早期外观, 提高患者满意度。

## 2. A 型肉毒毒素防治术后瘢痕的作用机制

A 型肉毒毒素是由革兰氏阳性、产芽孢厌氧型肉毒杆菌在生长繁殖过程中分泌的一种神经毒素, 可通过抑制乙酰胆碱释放, 麻痹注射部位的肌肉组织, 降低因肌肉收缩产生的牵拉张力[5]。瘢痕增生易发生于张力高的部位[6], 因此 BTXA 可减少皮肤切口的张力, 有利于切口愈合及预防术后伤口瘢痕增生, 且此作用可持续 2~6 个月[7]。BTXA 还可通过抑制细胞周期延缓成纤维细胞(fibroblast, FB)生长[8], 并一定程度上诱导 FB 发生凋亡[9], 从而抑制增生性瘢痕的发展。另外, BTXA 还可调节瘢痕胶原纤维的合成与降解平衡[10]、降低转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )的生成, 同时提高 MMP-1 及 MMP-2 的表达来减轻瘢痕形成[11]。最后, 大多数患者伤口愈合过程中因胶原纤维过量增生压迫皮肤神经纤维末梢, 出现不同程度的痛痒不适, BTXA 可作用于神经末梢和神经元, 阻止囊泡传导 P 物质等疼痛介质的释放减少痛痒感觉的产生[12]。以上可能是 BTXA 应用于防治术后瘢痕的主要机制。

## 3. A 型肉毒毒素防治术后瘢痕的研究进展

近年来, 越来越多学者开始研究 BTXA 防治术后瘢痕的疗效。2000 年, Gassner [13]等人首次并证明指出了 BTXA 在动物模型中改善皮肤瘢痕外观的功效。随后, 其它研究者构造动物实验模型也证实[14] [15], BTXA 可以促进伤口愈合, 减少瘢痕的产生。但是根据 Prodromidou [16]等人的综述, 得出结论虽然从瘢痕形成的潜在病理生理学机制来看, 似乎 BTXA 对防治增生性瘢痕有益, 但在临床研究中并没有

得到充分证明。文章认为现有临床研究参加人数相对较少, 对 HS 效果的评估具有较大主观性等缺陷。可是最近几年, Lee 等[17]行临床研究表明, 在面部伤口缝合术后早期注射 BTXA, 观察到注射 BTXA 的患者温哥华瘢痕量表(VSS)评分改善、伤口宽度减小、瘢痕改变较小, 得出结论术后早期注射 BTXA 可以改善瘢痕。Kasyanju [18]等人的发表的最新综述表明, BTXA 在防治瘢痕方面具有积极临床效果。并且 Wenhui Yang [19]等人进行了荟萃分析, 与对照组相比, BTXA 组的瘢痕宽度、VSS 评分和视觉模拟刻度(VAS)分数均有明显改善, 患者满意度提高, 并且没有发现明显副作用。

### 3.1. 预防进展

将受伤的皮肤修复到原来的状态是病人和医生共同关心的问题。不幸的是绝大多数患者对创伤或手术后的皮肤伤口愈合满意度低, 不仅是因为导致病理性瘢痕的形成可能导致的功能障碍和痛痒等自觉不适症状, 也因为瘢痕的外观使他们看起来和别人不一样。所幸的是近年来一直有临床研究表明, 局部注射 BTXA 可早期预防术后瘢痕增生。Huang 等[20]通过患者左右侧脸自身对照, 证明内眦赘皮成形术后 6~7 d 内局部注射 BTXA, 可有效减少 HS。Dong 等[21]发现甲状腺切除术后在颈阔肌内注射 BTXA 后缝合伤口, 可以抑制术后瘢痕形成, 提高美容效果。Zhang 等[22]对 BTXA 防治术后瘢痕进行 Meta 分析表明, BTXA 可以预防术后瘢痕的形成。Qiao [23]等进行荟萃分析 17 个随机对照试验, 共 633 例, 结果显示 BTXA 组与对照组相比: VSS 得分降低( $p = 0.001$ ), VAS 评分改善( $p < 0.00001$ ), 瘢痕宽度减小( $p < 0.0001$ ), 患者满意度增加( $p = 0.005$ ), 具有统计学意义。BTXA 可显著改善术后瘢痕质量和外观。且在治疗剂量下, 未观察到明显的并发症, BTXA 注射是安全的。

### 3.2. 治疗进展

随着对瘢痕研究的进展 BTXA 成为治疗瘢痕的一种新方法。Xiao [24]等在病人已经形成的 HS 周围注射 BTXA, 发现原有瘢痕组织发生萎缩, 且充血较前减轻, 质地变软, 同时痛痒症状也减轻。尽管糖皮质激素依然是治疗瘢痕的一线用药, 但是 BTXA 减轻瘢痕疙瘩的痛痒程度[25]明显好于糖皮质激素。同时 BTXA 药效持续时间长, 安全性高。而激素药效维持时间较短, 需反复注射, 且其对创面的愈合有影响, 还有毛细血管扩张、萎缩和色素改变等不良反应。

### 3.3. 不良反应

在 BTXA 防治瘢痕的临床试验中[18] [19], 观察到患者出现不对称的微笑、眼睑轻度下垂、局部疼痛等不良反应。但是以上不良反应往往在面部注射中发现, 且没有特殊治疗的情况下可消失。因此 BTXA 防治术后瘢痕不良反应少, 且其麻痹作用是可逆的。

## 4. 小结与展望

总的来说, BTXA 是一种安全有效的预防术后瘢痕的方法, 早期使用 BTXA 防治术后瘢痕的患者, 普遍对术后瘢痕的满意度提高。因此, 对于瘢痕外观有较高要求的患者或者当其它治疗方法效果不明显时, 可以建议注射 BTXA 防治术后瘢痕。但瘢痕的形成和发展受多种因素的影响, 包括患者的种族、年龄和基础疾病以及瘢痕的位置等, 故未来研究仍需要更多随访期更长、样本量充足的高质量随机对照试验支持。同时, BTXA 预防术后瘢痕的最合适注射方法, 包括注射剂量、层次、间隔和注射时间等, 以及 BTXA 对不同部位、不同类型的瘢痕以及有瘢痕病史患者的疗效差异, 都是值得我们进一步研究探讨的。

## 参考文献

- [1] 代强, 肖苒. 早期激光干预在预防手术后瘢痕中的临床应用进展[J]. 中国激光医学杂志, 2020, 29(1): 44-47.

- [2] 夏照帆, 吕开阳. 中国临床瘢痕防治专家共识[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(6): 401-408.
- [3] 杨欣欣, 吴信峰. A型肉毒毒素防治病理性瘢痕的研究进展[J]. 中国美容医学, 2018, 27(5): 150-153.
- [4] Chen, S., Yang, Y., Zhang, D., Liu, Y. and Li, Y.Q. (2020) Local Injection of Botulinum Toxin Type A to Prevent Postoperative Scar. *Journal of Craniofacial Surgery*, **31**, 440-443. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006144>
- [5] 冒丹丹, 温广东, 张建中. A型肉毒毒素在病理性瘢痕防治中的机制和临床应用进展[J/OL]. 中国皮肤性病学杂志, 2020: 1-8. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202008052>, 2020-12-29.
- [6] 蔡景龙. 瘢痕防治的历史与现状[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(4): 241-246.
- [7] Xiao, Z.B. and Zhang, M.B. (2008) Botulinum Toxin Type A Affects Cell Cycle Distribution of Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **61**, 1128-1129. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.05.003>
- [8] 于波, 陈敏亮, 刘文阁, 等. A型肉毒毒素对增生性瘢痕成纤维细胞的影响[J]. 中国美容医学, 2008(1): 72-75.
- [9] Xiao, Z.B. and Qu, G.F. (2012) Effects of Botulinum Toxin Type A on Collagen Deposition in Hypertrophic Scars. *Molecules*, **17**, 2169-2177. <https://doi.org/10.3390/molecules17022169>
- [10] Hao, R.T., Li, Z.C., Chen, X., et al. (2018) Efficacy and Possible Mechanisms of Botulinum Toxin Type A on Hypertrophic Scarring. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17**, 340-346. <https://doi.org/10.1111/jocd.12534>
- [11] 郝荣涛, 李宗超, 陈兴, 等. A型肉毒毒素预防人瘢痕成纤维细胞增生机制的初步研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(36): 5086-5089.
- [12] 王琳, 邵宁正, 傅敏刚, 等. A型肉毒毒素注射治疗瘢痕疙瘩顽固性痛痒的临床研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2009, 5(5): 286-288.
- [13] Gassner, H.G., Sherris, D.A. and Otley, C.C. (2000) Treatment of Facial Wounds with Botulinum Toxin A Improves Cosmetic Outcome in Primates. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **105**, 1948-1953. <https://doi.org/10.1097/00006534-200005000-00005>
- [14] Lee, B.-J., Jeong, J.-H., Wang, S.-G., et al. (2009) Effect of Botulinum Toxin Type a on a Rat Surgical Wound Model. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, **2**, 20-27. <https://doi.org/10.3342/ceo.2009.2.1.20>
- [15] Liu, D.-Q., Li, X.-J. and Weng, X.-J. (2017) Effect of BTA on Inhibiting Hypertrophic Scar Formation in a Rabbit Ear Model. *Aesthetic Plastic Surgery*, **41**, 721-728. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0803-5>
- [16] Prodromidou, A., Frountzas, M., Vlachos, D.-E.G., et al. (2015) Botulinum Toxin for the Prevention and Healing of Wound Scars: A Systematic Review of the Literature. *Plastic Surgery*, **23**, 260-264. <https://doi.org/10.4172/plastic-surgery.1000934>
- [17] Lee, S.H., Min, H.J., Kim, Y.W., et al. (2018) The Efficacy and Safety of Early Postoperative Botulinum Toxin A Injection for Facial Scars. *Aesthetic Plastic Surgery*, **42**, 530-537. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1008-7>
- [18] Kasyanju, C.L.M., Ma, W.-W., Liu, H.-F., et al. (2019) Botulinum Toxin Type A for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: Updated Review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **18**, 10-15. <https://doi.org/10.1111/jocd.12828>
- [19] Yang, W.H. and Li, G.X. (2020) The Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type A Injection for Postoperative Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **19**, 799-808. <https://doi.org/10.1111/jocd.13139>
- [20] Huang, R.-L., Ho, C.-K., Tremp, M., et al. (2019) Early Postoperative Application of Botulinum Toxin Type A Prevents Hypertrophic Scarring after Epicanthoplasty: A Split-Face, Double-Blind, Randomized Trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **144**, 835-844. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006069>
- [21] Dong, S.B., Do, H.K., Ji, E.K., et al. (2020) Effect of Botulinum Toxin A on Scar Healing after Thyroidectomy: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 868. <https://doi.org/10.3390/jcm9030868>
- [22] Zhang, W., Li, X.Y., Li, X.J., et al. (2020) Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Preventing Postoperative Scars and Improving the Cosmetic Appearance of Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **24**, 608-618. <https://doi.org/10.1177/1203475420937963>
- [23] Qiao, Z.H., Yang, H.J., Jin, L.W., et al. (2021) The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02196-5>
- [24] Xiao, Z.B., Zhang, F.M. and Cui, Z.W. (2009) Treatment of Hypertrophic Scars with Intralesional Botulinum Toxin Type A Injections: A Preliminary Report. *Aesthetic Plastic Surgery*, **33**, 409-412. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9334-z>

- [25] Shaarawy, E., Hegazy, R.A. and Abdel Hay, R.M. (2015) Intralesional Botulinum Toxin Type A Equally Effective and Better Tolerated than Intralesional Steroid in the Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **14**, 161-166. <https://doi.org/10.1111/jocd.12134>