

A型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩疗效观察

吴浩, 和晓蓉

青海大学附属医院皮肤病与性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

目的: 研究注射用A型肉毒毒素联合醋酸泼尼松龙治疗瘢痕疙瘩的临床疗效及其对患者血清中TGF- β 1含量的影响。方法: 收集2020年1月~2022年12月就诊于青海大学附属医院符合瘢痕疙瘩诊断的86例患者为研究对象, 将患者随机分为治疗组43例、对照组43例。治疗组给予A型肉毒毒素及醋酸泼尼松龙间隔两周交替使用, 首次予注射A型肉毒毒素, 共治疗6次; 对照组给予单一醋酸泼尼松龙注射液局部病灶内注射治疗每两周一次, 共6次。治疗前后通过温哥华瘢痕量表(VSS)、患者与观察者瘢痕评估量表(POSAS)比较两组患者的疗效, 测患者治疗前后TGF- β 1水平以及不良反应发生率, 观察A型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩的临床疗效。结果: 治疗前治疗组及对照组患者一般资料及评价指标无统计学差异($P > 0.05$), 有可比性; 治疗组治疗后VSS及POSAS评分改善程度高于对照组, 有统计学差异($P < 0.05$); 治疗组在POSAS评分中瘙痒及疼痛得分改善明显高于对照组, 有统计学差异($P < 0.05$); 治疗后两组血清TGF- β 1较前降低, 治疗组降低程度高于对照组, 有统计学差异($P < 0.05$)。结论: 1. A型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩效果优于与单纯糖皮质激素治疗; 联合治疗副作用更低, 在缓解患者瘢痕疙瘩疼痛瘙痒方面尤其具优势。2. A型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗后患者血清TGF- β 1表达下调明显优于对照组, 提示A型肉毒毒素可能通过TGF- β 1相关信号通路, 抑制瘢痕疙瘩的进展。

关键词

瘢痕疙瘩, A型肉毒毒素, 醋酸泼尼松龙, TGF- β 1

Investigation on Curative Effects of Botulinum Toxin Type A Combined with Glucocorticoid on Keloid

Hao Wu, Xiaorong He

Department of Dermatology and Venereology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of botulinum toxin type A for injection combined with prednisolone acetate in the treatment of keloid and its effect on serum TGF- β 1 content of patients. **Methods:** A total of 86 patients with keloid diagnosis admitted to the Affiliated Hospital of Qinghai University from January 2020 to December 2022 were collected as the research subjects, and the patients were randomly divided into observation group (43 cases) and control group (43 cases). The observation group was given botulinum toxin type A and prednisolone acetate alternately at two-week intervals, and botulinum toxin type A was injected for the first time for a total of 6 treatments; The control group was given a single prednisolone acetate injection for local intraleisional injection once every two weeks for a total of 6 times. Before and after treatment, the efficacy of the two groups of patients was compared through the Vancouver Scar Scale (VSS) and the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), measuring the level of TGF- β 1 before and after treatment and the incidence of adverse reactions, to compare the clinical efficacy of botulinum toxin type A combined with glucocorticoids in the treatment of keloids. **Results:** Before treatment, the observation group and the control group had no statistical difference in general data and evaluation indicators ($P > 0.05$), and they were comparable; after treatment, the improvement of VSS and POSAS scores in the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); The improvement of itching and pain scores in the POSAS score of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); after treatment, the serum TGF- β 1 of the two groups decreased compared with before, and the degree of decrease in the observation group was higher than that of the treatment group. **Conclusion:** 1. Botulinum toxin type A combined with glucocorticoids is better than glucocorticoid therapy alone in the treatment of keloids. The combined treatment has lower side effects and is particularly advantageous in relieving the pain and itching of patients with keloids. 2. After treatment with botulinum toxin type A combined with glucocorticoids, serum TGF- β 1 decreased more significantly. Botulinum toxin type A may inhibit keloids through TGF- β 1 related signaling pathways.

Keywords

Keloid, Botulinum Toxin Type A, Prednisolone Acetate, TGF- β 1

Copyright © 2023 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. 前言

瘢痕疙瘩是皮肤创伤后异常的伤口愈合过程导致的皮肤良性增殖性疾病, 其典型特征是细胞外基质的过度沉积、超过原有损伤界限, 不会随着时间消退, 大量的成纤维细胞及其细胞外基质成分沉积, 导致瘢痕疙瘩破坏周围正常皮肤及皮肤附属器, 表现出类肿瘤特性[1]。多发生于耳部、下颌部、前胸部、肩背部及四肢关节部位。虽然治疗手段多样, 但效果常不显著且复发率高, 是整形外科、美容科、皮肤科常见病, 严重病例可明显影响患者的正常生活及心理健康, 因而成为医学美容科临床亟待解决的难题[2]。

瘢痕疙瘩的发生发展受多种因素的调控, 其发病机制复杂, 尚不能明确。目前对于瘢痕疙瘩的病因学研究主要集中在以下几个方面: 1) 遗传因素: 包括家族遗传及家族聚集倾向[3]; 2) 基因及免疫学假说: 瘢痕疙瘩组织内存在大量的与免疫相关的细胞, 提示瘢痕疙瘩的发病与免疫因素存在一定相关性[4];

3) 肿瘤源性学说: 瘢痕疙瘩与肿瘤有很多类似的特点, 包括能够侵袭到周围健康组织、无法自行消退、强大的抗凋亡能力及手术切除后易复发等特点; 4) 细胞外基质理论: 细胞外基质中含有多种物质, 瘢痕疙瘩的发生发展, 离不开细胞外基质的调节紊乱。其中以胶原蛋白最为重要, 在瘢痕疙瘩组织中, 胶原蛋白的合成能力明显增强, 导致胶原的过度沉积; 5) 细胞因子假说: 与瘢痕疙瘩发病机制相关的细胞因子包括血小板源生长因子、TGF- β 、成纤维细胞生长因子等, 可以促进成纤维细胞的增殖, 从而引起瘢痕疙瘩增生[5]。瘢痕疙瘩组织的主要病理特点是细胞外基质(ECM)的过度沉积, 而过度沉积的细胞外基质主要由成纤维细胞所产生及分泌[4]。瘢痕疙瘩中成纤维细胞的增殖、凋亡、活化、分化的异常可直接导致瘢痕疙瘩的形成。瘢痕疙瘩成纤维细胞的生物学行为的异常在瘢痕疙瘩的发生机制中占据主要的作用。目前已经证实的与瘢痕疙瘩相关的细胞因子包括 TGF- β 、血小板源性生长因子、表皮生长因子和成纤维细胞生长因子等。大量实验研究表明 TGF- β 1 是促进瘢痕发生的重要因子, 当患者出现皮损及炎症反应时, TGF- β 1 呈高表达[6]。TGF- β 1 既可通过作用于成纤维细胞对细胞外基质的蛋白合成, 又可作用于单核-巨噬细胞、内皮细胞和肥大细胞等, 通过这些细胞对成纤维细胞的影响而发挥作用[7]; 另一方面 TGF- β 1 可促进纤维连接蛋白的表达, 抑制基质金属蛋白酶的合成, 促进基质金属蛋白酶抑制因子的表达, 从而抑制细胞外基质的降解, 导致瘢痕的形成[8]。TGF- β 1/Smad3 通路是在组织纤维化方面研究的最为广泛的一条信号通路。Shen 等研究发现 TGF- β 等细胞因子参与了瘢痕疙瘩的生理性愈合过程, 其中以 TGF- β 1/Smad3 这一细胞传导信号通路的异常最为关键。发现 TGF- β 1 是致纤维化的关键细胞因子, 它可以趋化成纤维细胞及炎症细胞, 促进细胞合成 IL-1、TNF- α 及 PDGF, 从而诱导细胞产生更多的 TGF- β 1。TGF- β 1 可以通过调节 Smad3 蛋白的表达从而调控成纤维细胞的增殖、凋亡、分化以及细胞外基质合成, 而 Smad3 蛋白也可对 TGF- β 1 进行负反馈调节, 从而构成完整的信号传导通路[9]。

糖皮质激素类药物在瘢痕防治方面临床效果确切[10], 是最有效的瘢痕疙瘩内注射治疗的药物, 局部注射后使瘢痕疙瘩变软、变平, 瘢痕挛缩程度改善。作用机制是抑制胶原 α -肽链和脯氨酸羟化酶的合成, 使胶原合成减少, 同时能诱导成纤维细胞产生胶原酶, 使胶原降解增加[11]。但其不能抑制感觉神经末梢释放 P 物质, 故对瘢痕疙瘩的顽固性痛痒无效[12]。皮质类固醇激素治疗的不良反应有局部皮肤萎缩、溃疡, 色素沉着或减退, 皮质醇增多症等。醋酸泼尼松龙是一种强有力的糖皮质激素, 注射频率为每两周 1 次, 一般需要注射 5~6 次, 部分患者治疗时间达半年以上。若瘢痕面积较大, 注射皮质类固醇激素较多时全身副作用明显, 应用时需密切随访观察, 适时调整用药剂量。但糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩容易复发, 长期应用副作用不容忽视。在缓解患者疼痛、瘙痒方面效果欠佳。此外, 还存在较多不良反应, 使糖皮质激素的临床应用也受到一定限制[13]。

BTX-A 在治疗瘢痕疙瘩上有确切疗效, 但其作用机制尚不明确[14][15]。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, 是一种有效的肌肉松弛剂, 其经典作用机制为: 作用于周围运动神经末梢-肌肉接点即突触处, 通过对乙酰胆碱突触囊泡膜蛋白的裂解, 抑制突触前膜释放乙酰胆碱, 导致肌肉松弛性麻痹, 缓解痉挛和强直[16]。目前认为在创面愈合过程中皮肤或肌肉的张力是瘢痕形成的重要危险因素, 而 BTX-A 可通过神经肌肉接头作用使局部肌肉麻痹, 进而降低表面张力, 该理论为在创面愈合早期注射 BTX-A 防治瘢痕提供了依据。BTXA 对瘢痕组织影响的可能作用机制表现在以下几个方面: 1) 减张作用; 目前认为细胞(主要是成纤维细胞)的收缩是引起瘢痕挛缩的主要诱因, 使创面周围的张力增加。BTXA 局部注射可暂时局部肌肉, 减轻切口两侧的张力, 改善术后瘢痕形成。王长慧等[17]应用 BTXA 联合减张压迫法, 在面部整形美容切口中取得了良好的效果。2) 干扰成纤维细胞(FB)增殖[18]、促进 FB 凋亡[19]、抑制瘢痕内 FB 内 α 平滑肌肌动蛋白和肌球蛋白 II 的表达[20]、抑制 FB 表达结缔组织生长因子[21]、抑制 FB 多种基因的表达[22]。BTX-A 具有一定的防治瘢痕的效果, 能使瘢痕变软、改善瘢痕挛缩、降低表面张力、针对顽固性痛痒的治疗的效果优于糖皮质激素

素; 而且不影响创面愈合, 持续时间长, 不需多次注射。但 BTX-A 的毒性强, 不宜大剂量使用。

综上所述, BTX-A 和糖皮质激素在治疗瘢痕疙瘩中各有优点和缺点, 有研究将 BTX-A 和糖皮质激素联合使用, 治疗瘢痕疙瘩, 取长补短, 取得良好的治疗效果[23]。

因此本研究选用 BTX-A 和糖皮质激素, 对比糖皮质激素单独使用和 BTX-A 联合使用对瘢痕疙瘩的效果及不良反应发生的情况, 评价其疗效及其安全性, 评估其对入血液中 TGF- β 1 表达的影响, 以期为临床病理性瘢痕的治疗提供一种更安全、有效的治疗方法。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2020 年 1 月~2022 年 12 月就诊于青海大学附属医院符合上述诊断标准的瘢痕疙瘩患者 86 例, 随机分为对照组(43 例)和治疗组(43 例), 以上各组男女不限, 年龄在 18~80 岁之间。本研究获得医院伦理委员会批准后, 86 例患者均自愿参加并签署知情同意书。

2.1.1. 诊断标准

符合《瘢痕整形美容外科学》中关于瘢痕疙瘩的相关诊断标准:

- (1) 皮肤损害超过原有损伤范围并向周围正常皮肤侵犯。
- (2) 瘢痕病程超过 9 个月仍无自发消退征象。
- (3) 以前做过切除而又复发者。

2.1.2. 纳入标准

- (1) 符合《瘢痕整形美容外科学》中关于瘢痕疙瘩相关诊断标准, 单个瘢痕疙瘩最大直径 ≤ 5 cm;
- (2) 年龄 ≥ 18 岁, ≤ 65 岁;
- (3) 近 2 个月内未接受对瘢痕疙瘩的相关治疗者;
- (4) 无严重的基础疾病及精神疾病史;
- (5) 知情并自愿依从试验治疗、检测、随访要求。
- (6) 获得青海大学附属医院伦理委员会同意, 并征求研究对象的同意。

2.1.3. 排除标准

- (1) 妊娠、哺乳期妇女及半年内有妊娠计划者;
- (2) 对本研究所用药物过敏者;
- (3) 治疗部位存在感染情况或炎症性疾病者;
- (4) 合并有慢性心脑血管疾病、糖尿病、全身系统性疾病等原发性基础疾病的患者;
- (5) 曾有或现有精神疾病患者: 如癫痫等;
- (6) 在治疗前 2 个月内, 接受过维甲酸类、四环素类药物治疗者或接受过皮质类固醇治疗者。
- (7) 患有免疫缺陷或使用免疫抑制剂者;
- (8) 已知对试验药物组成成分过敏者;
- (9) 拒绝加入本试验患者。

2.1.4. 剔除标准

- (1) 未按要求治疗及观察者;
- (2) 因各种原因中途退出者;
- (3) 因严重不良反应终止治疗者均不列入疗效, 但列入安全性评价。

2.2. 病史资料收集, 随访

- (1) 详细记录所有入选患者的一般情况, 病史;
- (2) 治疗前及治疗后 3 月, 仔细按 VSS 及 POSAS 评分, 并记录得分;
- (3) 治疗前禁食 8 小时后检测血清 TGF- β 1, 治疗 3 月后复查血清 TGF- β 1。

2.3. 治疗方法

根据《糖皮质激素皮肤科规范应用手册》[24]、参考相关肉毒素局部皮内注射治疗瘢痕疙瘩相关文

献[1] [25]制定治疗方法:

(1) 治疗组: A 型肉毒素局部病灶内注射, 以 2.5 ml 0.9% 生理盐水将其用稀释至浓度为 40 U/ml, 注射剂量 3.5 U/cm³, 单次总注射剂量不超过 100 U, 每月治疗 1 次, 共注射 3 次。每次注射完肉毒素两周后用 5 ml 一次性注射器抽取 2% 利多卡因注射液和醋酸泼尼松龙注射液 1:1 混合后缓慢均匀注入瘢痕实质内, 每个瘢痕内注射量为 0.2 ml/cm², 一次混合液总量 ≤ 10 ml, 每月 1 次, 共注射 3 次。

(2) 对照组: 抽取备好的醋酸泼尼松龙注射液缓慢均匀注入瘢痕实质内, 每个瘢痕内注射量为 0.2 ml/cm³, 每次总量 ≤ 10 ml, 每月 1 次, 共注射 3 次。

2.4. 疗效评价观察指标

瘢痕测量指标

1) 采用温哥华瘢痕量表[26] (Vancouver Scar Scale, VSS) 由两名皮肤科主治医师分别对患者瘢痕评分(色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛、瘙痒 6 个方面), 0~15 分, 取平均值, 治疗前得分越高瘢痕越严重, 治疗后分值越低, 说明瘢痕恢复程度越高。

2) 患者与观察者瘢痕评估量表[27] (Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS) 观察者量表的 6 项评分内容为: 血管分布、色泽、厚度、表面粗糙程度、柔软度和表面积。患者量表的 6 项评分内容为: 疼痛程度、瘙痒程度、颜色、厚度、柔软度和自我观感。

2.5. TGF-β1 水平测定

治疗前, 治疗后 3 月采集患者清晨空腹静脉血液 2 ml, 离心沉淀后留取血清, 通过酶联免疫吸附法测定患者血清 TGF-β1 水平, 配套试剂盒由武汉博士德提供。

2.6. 疗效判定

疗效指数 = [(治疗前 VSS 积分 + POSAS 积分) - (治疗后 VSS 积分 + POSAS 积分)] / 治疗前总积分 × 100%。

根据 VSS 总分值与临床症状改善情况评价两组临床疗效。显效: VSS 总分值改善 ≥ 60%; 有效: 20% ≤ VSS 总分值改善 < 60%; 无效: VSS 总分值改善 < 20%。

显效率 = 显效例数 / 总例数 × 100%。

有效率 = (有效例数 + 显效例数) / 总例数 × 100%。

2.7. 安全性评价

询问患者并记录局部注射可引起的不良反应有持续性潮红、肿胀, 疼痛, 感染等; 肉毒素引起的肌肉麻痹, 肉毒毒素中毒反应等, 糖皮质激素局部用药引起的不良反应皮肤萎缩、色素沉着、溃疡、毛细血管扩张等。

2.8. 统计学分析方法

使用 Excel 进行数据统计, SPSS 21.0 分析数据, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后两组组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验。P < 0.05 差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者治疗前一般资料差异性分析

共计 86 例患者随机分组。其中包括有对照组 43 例、治疗组 43 例, 两组患者均完成研究, 无脱落病

例, 比较两组患者在一般资料性别、家族史、年龄、病程上的差异是否具有统计学意义。见表 1、表 2。

Table 1. Analysis of differences in age and course of disease between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组患者年龄和病程的差异性分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)
对照组	43	34.35 ± 8.59	12.3 ± 6.38
治疗组	43	33.95 ± 8.36	14.47 ± 8.3
t		0.216	-0.728
P		0.829	0.469

Table 2. Analysis of differences in gender and family history between two groups of patients χ^2

表 2. 两组患者性别和家族史的差异性分析 χ^2

项目	类别	治疗组(n = 43)		对照组(n = 43)		χ^2	P
		例(n)	率(%)	例(n)	率(%)		
性别	男	18	41.9	17	39.5	0.048	0.826
	女	25	58.1	26	60.5		
家族史	有	15	34.9	22	51.2	2.324	0.127
	无	28	65.1	21	48.8		

由表 1 及表 2 示, 两组年龄、病程符合正态分布, 方差齐, 用独立样本 t 检验; χ^2 检验性别与家族史。两组患者在性别、家族史、年龄、病程上均无统计学差异($P > 0.05$), 有可比性。

3.2. 两组患者治疗前各项评价指标的差异性分析

两组患者治疗前的 VSS 评分、观察者量表(OSAS)得分、疼痛自评分、瘙痒自评分、血清 TGF- β 1 浓度值和患者量表(PSAS)得分符合正态分布, 方差齐性, 采用独立样本 t 检验分析, 得分均没有统计学上的差异($P > 0.05$), 具有可比性。具体见表 3。

Table 3. Analysis of differences in various indicators between two groups of patients before treatment ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组患者治疗前各项指标的差异性分析($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n = 43)	对照组(n = 43)	t 值	P
VSS 总分	13.74 ± 2.517	14.00 ± 2.370	0.485	0.629
观察者评估量表	39.35 ± 6.206	38.35 ± 7.148	-0.693	0.49
患者疼痛自评	5.07 ± 1.518	5.02 ± 1.551	-0.141	0.889
患者瘙痒自评	4.70 ± 1.389	4.67 ± 1.629	-0.071	0.943
患者自评量表	38.00 ± 6.444	37.23 ± 6.179	-0.564	0.574
血清 TGF- β 1	20.94 ± 4.651	21.73 ± 4.031	0.843	0.402

3.3. 两组患者疗效的比较

经过治疗 3 月后, 比较两组的治疗效果, 治疗组的显效率(16%)显著高于对照组(4.7%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 表明治疗组比对照组临床疗效更佳。详见表 4:

Table 4. Comparison of patient efficacy between two groups [n (%)]**表 4.** 两组间患者疗效的比较[n (%)]

组别	例	显效	有效	总有效率
对照组	43	2 (4.7)	41 (95.3)	43 (100)
治疗组	43	16 (37.2)	27 (62.8)	43 (100)
合计	86	18 (20.9)	68 (79.1)	86 (100)

表 4 中采用卡方检验计算 χ^2 值为 13.771, $P < 0.05$, 表明治疗组与对照组的显效率具有差异性, 治疗组显效率明显高于对照组。

3.4. 两组患者治疗前后各项评价指标的差异性分析

(1) VSS 评分: 两组治疗前后组内对比($P < 0.05$)具有统计学意义; 治疗后治疗组在 VSS 评分上改善更明显($P < 0.05$), 具有统计学意义, 详见表 5。

(2) POSAS 评分: 治疗后对照组和治疗组组间对比 PSAS 评分及 OSAS 评分, 治疗组评分更低($P < 0.05$), 治疗组在 POSAS 综合评分改善幅度较对照组更高。见表 5。

(3) PSAS 中患者瘙痒自评及疼痛自评评分差异: 对照组及治疗组治疗后患者疼痛及瘙痒评分较前降低, 治疗后对照组和治疗组组间对比, 治疗组评分低于对照组($P < 0.05$), 差异具有统计学意义, 治疗组更能有效降低患者瘙痒及疼痛。详见表 5。

(4) 治疗组血清 TGF- β 1 治疗后低于治疗前($P < 0.05$), 差异有统计学意义; 对照组治疗前后血清 TGF- β 1 比较($P > 0.05$)无统计学差异; 治疗后, 治疗组和对照组血清 TGF- β 1 比较, 治疗组组低于对照组($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 见表 5。

Table 5. Analysis of differences in various evaluation indicators between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)**表 5.** 两组患者治疗前后各项评价指标的差异性分析($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗后
VSS 评分	对照组	43	14.00 \pm 2.370 [▼]	6.53 \pm 2.649
	治疗组	43	13.74 \pm 2.517	4.44 \pm 2.015 [△]
观察者量表	对照组	43	38.35 \pm 7.148 [▼]	21.44 \pm 3.712
	治疗组	43	39.35 \pm 6.206	18.81 \pm 5.582 [△]
患者量表	对照组	43	37.23 \pm 6.179 [▼]	20.00 \pm 4.332
	治疗组	43	38.00 \pm 6.444	16.74 \pm 4.552 [△]
患者疼痛自评	对照组	43	5.02 \pm 1.551 [▼]	2.21 \pm 1.081
	治疗组	43	5.07 \pm 1.518	1.42 \pm 1.332 [△]
患者瘙痒自评	对照组	43	4.67 \pm 1.629 [▼]	4.12 \pm 1.051
	治疗组	43	4.70 \pm 1.389	1.42 \pm 0.626 [△]
血清 TGF- β 1	对照组	43	21.73 \pm 4.031 [▼]	21.71 \pm 4.052 [*]
	治疗组	43	20.94 \pm 4.651	19.81 \pm 4.539 [△]

表 5 所示: [▼]与治疗组比较, $P > 0.05$, 无统计学意义; [△]与治疗前比较, $P < 0.05$, [△]与对照组比较, $P < 0.05$, 具有统计学意义; ^{*}与治疗前比较, $P > 0.05$, 无统计学意义。

3.5. 安全性评价

入选的 86 例患者中, 治疗组注射部位皮下淤青患者 1 例; 对照组皮肤萎缩 1 例, 毛细血管扩张 1 例, 均予以停止用药观察。两组治疗期间无严重不良反应。两组不良反应率使用 Fisher 确切概率法检验无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 结论

1) A 型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩疗效比单糖皮质激素治疗佳, 副作用更低, 在缓解患者瘢痕疙瘩疼痛瘙痒方面尤其具优势。

2) A 型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗后患者血清 TGF- β 1 降低幅度比单糖皮质激素组高, 提示 A 型肉毒毒素可能通过 TGF- β 1 相关信号通路抑制瘢痕疙瘩进展。

3) 这项研究为 BTXA 在治疗瘢痕疙瘩的应用提供了有用临床数据。该结果应得到进一步研究的支持, 以推广 A 型肉毒毒素联合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩的研究。

5. 讨论

瘢痕疙瘩是皮肤的常见病、多发病。许多生活事件如意外受伤、手术刀口、烧烫伤、接种疫苗、皮肤穿刺伤、水痘甚至蚊虫叮咬都可能导致皮肤创伤感染而引起瘢痕疙瘩。若发生在面颈部或者关节活动部位, 一方面会对患者心理产生重大影响, 另一方面瘢痕疙瘩挛缩后易引起关节的活动障碍, 并经常伴发疼痛、痒等不适感觉, 给患者带来极大的痛苦。

目前瘢痕疙瘩的发病机制仍不清楚, TGF- β 1 被大量实验室研究证实是瘢痕形成过程中的关键性效应因子, 参与瘢痕疙瘩形成的所有过程, 其过量表达和持续的高浓度可能是瘢痕形成的重要原因。而 A 型肉毒毒素可以有效抑制神经递质的释放, 可以起到稳定肥大细胞, 减少炎症介质和细胞因子的释放, 并且能加速瘢痕组织的凋亡, 减少瘢痕局部张力, 减少纤维组织中的 TGF- β 1 含量, 从而抑制瘢痕疙瘩形成, 有效缓解瘢痕疙瘩患者的疼痛和瘙痒症状[28], 软化瘢痕质地, 缩小瘢痕体积[29]。因此 A 型肉毒毒素也越来越广泛的应用到瘢痕的治疗中, 本研究中对照组及治疗组治疗前两组组间瘙痒及疼痛评分无差异, 治疗后治疗组患者瘙痒及疼痛自评评分低于对照组, 差异有统计学意义, 提示治疗组在缓解患者瘙痒及疼痛方面明显优于对照组。国内外学者的相关临床研究[29] [30] [31] [32]也认为 A 型肉毒毒素治疗效果优于糖皮质激素, 尤其是在改善患者疼痛瘙痒方面缓解明显优于糖皮质激素。在入组的 86 例患者中发生了三例不良反应, 其中治疗组一例皮下淤青与注射相关, 对照组两例皮肤萎缩、毛细血管扩张与糖皮质激素应用相关, 未发现与 BTXA 相关不良反应。本研究中每位患者 BTXA 注射量均不超过 100 U, 结果 43 例皮下注射 BTXA 患者均未发现明显不良反应, 提示本研究中采用的 BTXA 注射剂量为安全剂量。一项对 BTXA 的安全性进行回顾性分析[33]指出, A 型肉毒毒素在长期瘢痕治疗中没有出现严重不良反应。与单纯应用糖皮质激素相比, A 型肉毒毒素联合糖皮质激素局部注射有着操作简单、疗效更佳、安全性好的优点。本课题研究亦存在一定局限性, 患者均来自于本地, 来源单一, 未在其他省市进行随机对照研究, 且因为患者对 A 型肉毒毒素接触和了解有限, 存在一定的认识偏差, 患者接受程度不高, 以至于收集病例数量不多, 属于小样本研究, 结果可能存在偏差。下一步应继续扩大样本量, 以期得到进一步研究的支持, 以推广 A 型肉毒毒素联合糖皮质激素用于治疗瘢痕疙瘩。

综上所述, A 型肉毒毒素联合糖皮质激素是一种针对瘢痕疙瘩疗效好, 尤其善于缓解瘢痕瘙痒疼痛、安全性高, 不良反应少且轻微的方法, 值得临床推广使用。

基金项目

2020 年青海大学附属医院青年基金项目编号 ASRF-2020-YB-04。

参考文献

- [1] 黄建华, 孟宏, 雷丽, 等. 瘢痕疙瘩的综合治疗研究[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(3): 4-6.
- [2] Du-Bois, R.M. (2010) Strategies for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 129-140. <https://doi.org/10.1038/nrd2958>
- [3] Gregory, R.I., Yan, K.P., Amuthan, G., *et al.* (2014) The Microprocessor Complex Mediates the Genesis of micro-RNAs. *Nature*, **432**, 235-240. <https://doi.org/10.1038/nature03120>
- [4] Güell, J.L., Verdaguier, P., Elies, D., *et al.* (2015) Description of Familial Keloids in Five Pedigrees: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance and Phenotypic Heterogeneity. *Eye & Contact Lens*, **41**, e5-e8.
- [5] 蔡景龙. 瘢痕整形美容外科学[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2015: 53, 117-119, 174-175.
- [6] 于蓉, 岑瑛. TGF- β 1/Smad3 信号转导通路与创伤后瘢痕形成[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(3): 330-335.
- [7] 王振宜, 章云, 李斌. TGF- β 在创面愈合及瘢痕形成中作用的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10(6): 463-464.
- [8] Wu, W.S., Wang, F.S., Yang, K.D., *et al.* (2006) Dexamethasone Induction of Keloid Regression through Effective Suppression of VEGF Expression and Keloid Fibroblast Proliferation. *Journal of Investigative Dermatology*, **126**, 1264-1271. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700274>
- [9] Shen, J., Lian, X., Sun, Y., *et al.* (2015) Hypofractionated Electron-Beam Radiation Therapy for Keloids: Retrospective Study of 568 Cases with 834 Lesions. *Journal of Radiation Research*, **56**, 811-817. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv031>
- [10] 刘鹏, 邓勇志. 防治术后瘢痕形成的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(24): 4480-4484.
- [11] Alaish, S.M., Yager, D.R., Diegelmann, R.F., Cohen, K., *et al.* (1995) Hyaluronic Acid Metabolism in Keloid Fibroblasts. *Journal of Pediatric Surgery*, **30**, 945-952. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90319-4](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90319-4)
- [12] 孙雪峰, 武润桃, 王佳旭, 等. 曲安奈德局部注射预防及治疗增生性瘢痕的效果观察与评价[J]. 河北医药, 2014, 36(5): 721-723.
- [13] 彭旦生. A 型肉毒毒素对兔耳瘢痕挛缩的抑制效应[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [14] Xiao, Z. and Qu, G. (2012) Effects of Botulinum Toxin Type a on Collagen Deposition in Hypertrophic Scars. *Molecules*, **17**, 2169-2177. <https://doi.org/10.3390/molecules17022169>
- [15] Xiao, Z., Zhang, M., Liu, Y., *et al.* (2011) Botulinum Toxin Type a Inhibits Connective Tissue Growth Factor Expression in Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar. *Aesthetic Plastic Surgery*, **35**, 802-807. <https://doi.org/10.1007/s00266-011-9690-3>
- [16] Phadke, C.P., On, A.Y., Kirazli, Y., *et al.* (2013) Intrafusal Effects of Botulinum Toxin Injections for Spasticity: Revisiting a Previous Paper. *Neuroscience Letters*, **541**, 20-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.025>
- [17] 王长慧, 魏翠娥, 孙娆, 等. A 型肉毒毒素联合减张压迫法在面部整形美容切口中的应用[J]. 中国美容医学, 2011, 20(3): 359-361.
- [18] Xiao, Z., Zhang, F., Lin, W., *et al.* (2010) Effect of Botulinum Toxin Type A on Transforming Growth Factor beta1 in Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar: A Preliminary Report. *Aesthetic Plastic Surgery*, **34**, 424-427. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9423-z>
- [19] Hirsch, R. and Stier, M. (2009) *Complications and Their Management in Cosmetic Dermatology*. Elsevier, Amsterdam, 511-518.
- [20] Bond, J.E., Ho, T.Q., Selim, M.A., *et al.* (2011) Temporal Spatial Expression and Function of Non-Muscle Myosin II Isoforms II A and II B in Scar Remodeling. *Laboratory Investigation*, **91**, 499-508. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.181>
- [21] 李喆, 李世荣, 刘剑毅, 等. 结缔组织生长因子介导转化生长因子 β 1 促进瘢痕成纤维细胞分化的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2009, 25(1): 49-52.
- [22] Wang, X.X., Chen, X. and Xiao, Z.B. (2014) Effects of Botulinum Toxin Type A on Expression of Genes in Keloid Fibroblasts. *Aesthetic Surgery Journal*, **34**, 154-159. <https://doi.org/10.1177/1090820X13482938>
- [23] 李春莲. A 型肉毒毒素联合醋酸曲安奈德治疗增生性瘢痕的临床体会[J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(6): 681-682.
- [24] 张建中. 糖皮质激素皮肤科规范应用手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 25-29.
- [25] Perdanasari, A.T., *et al.* (2014) Recent Developments in the Use of Intralesional Injections Keloid Treatment. *Archives of Plastic Surgery*, **41**, 620-629.
- [26] Yeong, E.K., Mann, R., Engrav, L.H., *et al.* (1997) Improved Burn Scar Assessment with Use of a New Scar-Rating Scale. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, **18**, 353-355. <https://doi.org/10.1097/00004630-199707000-00014>

- [27] van de Kar, A.L., Corion, L.U., Smeulders, M.J., *et al.* (2005) Reliable and Feasible Evaluation of Linear Scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **116**, 514-522.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000172982.43599.d6>
- [28] 李初颖, 金珊, 金哲虎, 等. 内、外源性凋亡通路在瘢痕疙瘩中的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(5): 588-591.
- [29] 王镜涵, 白欣冉, 董彦慧, 等. A 型肉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.
- [30] Huang, S., Wu, K., Lo, J., *et al.* (2021) Synergic Effect of Botulinum Toxin Type A and Triamcinolone Alleviates Scar Pruritus by Modulating Epidermal Hyperinnervation: A Preliminary Report. *Aesthetic Surgery Journal*, **41**, NP1721-NP1731.
<https://doi.org/10.1093/asj/sjab105>
- [31] 谢包根. A 型肉毒素与曲安奈德分别联合局部 X 线照射治疗瘢痕疙瘩的远期疗效比较[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(5): 1131-1134.
- [32] 刘家炜, 潘锋. A 型肉毒素联合曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的效果及影响因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(10): 1212-1215.
- [33] Carruthers, A. and Carruthers, J. (2006) Single-Center, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of 4% Lidocaine Cream versus Vehicle Cream during Botulinum Toxin Type A Treatments. *Dermatologic Surgery*.
<https://doi.org/10.2310/6350.2005.31304>