

病理性瘢痕的临床治疗研究进展

李 旋¹ 刘达恩¹

瘢痕是创伤愈合过程的必然产物。当创伤修复过程发生异常时,以胶原为主的细胞外基质成分大量沉积,发生真皮组织过度增生,出现病理性瘢痕或称异常瘢痕,即增生性瘢痕或瘢痕疙瘩。长期的临床经验和众多研究成果在病理性瘢痕发病机制及防治方面已取得巨大成就,但尚无理想的治愈瘢痕的方法。目前常用的治疗方法有以下几种。

1 手术治疗

手术治疗是历史悠久、操作直接、近期缩小瘢痕面积效果显著的常用方法,但单独使用时却疗效有限。据报道复发率因患者具体情况不同,如部位、大小、厚度、硬度、手术时机以及是否伴有炎症等方面,而达 45%—100%。故临床上常将手术与非手术方法联用。与激素注射联用可使手术复发率降低至 50%以下,而联合术中放疗可降低复发率至 10%^[1]。近年来软组织扩张术、组织瓣移植术等修复技术在整形外科的广泛应用已明显改善了瘢痕部位的外观和功能。

2001 年 Lee Y 等^[2]提出一种治疗瘢痕疙瘩的新手术方法,命名为“瘢痕疙瘩核心切除术”,即切除瘢痕疙瘩的纤维中心,并用瘢痕疙瘩原表皮覆盖缺损。他们用该手术法治疗了 21 例患者的 24 处瘢痕疙瘩部位,其中 4 处发生皮瓣部分缺血坏死,复发 3 例,包括 2 例因皮瓣坏死导致者。该手术法未用辅助治疗也取得了良好效果,值得借鉴和进一步观察评价。然而,此法突出的局限是只适合较小的瘢痕疙瘩,病损越大越容易出现表皮坏死。

2 非手术治疗

临床工作中对于多发性瘢痕疙瘩、增殖期瘢痕疙瘩及有瘢痕倾向患者一般不予手术,而采用非手术疗法,对于增生性瘢痕及静止或消退期瘢痕疙瘩则应用手术及非手术联合治疗。病理性瘢痕的非手术疗法可分为:保守治疗、放射治疗和物理治疗。

2.1 保守治疗

2.1.1 药物治疗:①病损内激素注射:皮质类固醇激素瘢痕内注射是目前公认的治疗瘢痕疙瘩的一线方法。激素通过减轻瘢痕成纤维细胞的增生,减少胶原和氨基葡聚糖的合成,以及抑制炎症介质等机制来减少瘢痕形成^[3]。Carroll LA 等^[4]发现曲安缩松能够增加人皮肤成纤维细胞的碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的产生,但减少转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)生成。现在大多数学者使用的剂量一般为每月 20—60mg,最常用的浓度是 40mg/ml。然而,Muneuchi G 等^[5]长期应用小剂量(1—10mg)曲安缩松也取得了治疗效果,低剂量的激素治疗理论上减轻了副作用。②钙通道阻滞剂:细胞分泌大分子是一个钙依赖的过程,故细胞钙代谢可调节细胞外基质的产生,从而钙拮抗剂被用作治疗瘢痕增生。钙通道阻

滞剂维拉帕米通过阻断钙离子通道,调节胞内钙浓度,影响细胞周期中 mRNA 的合成,使皮肤成纤维细胞停滞在 G1 期。它能够减少体外培养的瘢痕疙瘩成纤维细胞的白介素-6(interleukin-6, IL-6)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,抑制包括胶原、氨基葡聚糖及纤维结合蛋白的细胞外基质的合成和分泌,但增加了胶原酶的产生,作为手术后辅助疗法是治疗瘢痕疙瘩较好的手段^[6-7]。③抗代谢药物:此类药物可干扰细胞核酸合成,破坏 DNA 复制,阻止细胞分裂增殖。抗代谢药物 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)通常用于病程较短的小面积瘢痕疙瘩,武晓莉等^[8]通过研究发现利用低浓度 5-FU 抑制血管增生的作用结合糖皮质激素治疗瘢痕疙瘩具有良好的疗效。Saray Y 等^[9]通过对激素内注射治疗无效的瘢痕疙瘩或增生性瘢痕患者使用病损内注射博来霉素来治疗,效果较好,安全性也较高。④抗组胺类药物:此类药物能够减少肥大细胞中组胺及前列腺素的释放以缓解痒痒症状,此外还能通过抗 TGF- β 1 的作用抑制瘢痕组织中异常增生的成纤维细胞合成,如苯海拉明、曲尼斯特等。Shimizu T 等^[10]研究发现曲尼斯特通过抑制组织重建所必须的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)等因子的产生从而抑制瘢痕疙瘩的形成。⑤维生素类药物:VitE 能使瘢痕疙瘩快速软化,减少瘢痕组织形成,可用于短期预防,加入硅凝胶膜中治疗瘢痕疙瘩和增生性瘢痕,取得了较单独使用硅凝胶膜更好的疗效^[11]。体外成纤维细胞培养研究已显示维 A 酸及其衍生物能显著抑制胶原合成^[12],应用维 A 酸治疗瘢痕疙瘩也早有报道,但其作用目的及机制尚有争议。⑥中药:传统中医药对瘢痕的治疗有丰富的经验及较显著的疗效。常用中药一般可抑制成纤维细胞的增殖和细胞胶原蛋白的表达,降低血管内皮细胞通透性,或调节细胞免疫等,但确切机制仍待研究。常用的治疗方法有:外治法、内治法、内外合治法、中西医结合治疗。实验研究发现丹参、川芎嗪、粉防己碱、积雪草甙、当归、五倍子、雷公藤提取物等可抑制瘢痕成纤维细胞的增殖与胶原合成,苦参碱可抑制瘢痕成纤维细胞的增殖,bax 基因表达上调,p53、bcl-2 表达下调,通过影响细胞周期,促进瘢痕成纤维细胞的凋亡^[13-15]。若中药抗瘢痕的作用机制研究明确,其将成为治疗病理性瘢痕的安全、有效、无创的理想方法。⑦细胞因子:目前用于治疗研究得较多的是干扰素- α 2b(interferon- α 2b, IFN- α 2b)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)。研究认为 IFN- α 2b 可直接改善真皮纤维化以及拮抗 TGF- β 和组胺作用。胶原基因启动子上有核因子-1(nuclear factor-

1 广西医科大学第一附属医院烧伤整形科,广西南宁,530021

作者简介:李旋,女,住院医师

收稿日期:2006-11-27

1, NF-1) 的结合位点, IFN- γ 通过阻断 NF-1 的结合活性抑制胶原 $\alpha 2(I)$ 合成^[16-19]。Conejo-Mir 等^[20]报道手术切除加局部注射 IFN- $\alpha 2b$ 治疗瘢痕疙瘩 30 例, 复发率是 33%, 但多中心研究表明, IFN 局部注射短期效果明显, 而长期疗效需要继续观察。⑧其他: A 型肉毒毒素术中应用可诱导肌肉麻醉, 并能够在胶原成熟前最大限度的减少张力, 可能成为病理性瘢痕的新型治疗方法^[21]。此外, 透明质酸及其刺激因子、细菌胶原酶、秋水仙碱、咪喹莫特、蔗糖等治疗瘢痕均有报道, 但未得到验证与推广。

2.1.2 硅凝胶膜: 硅凝胶膜治疗瘢痕增生可能通过用后水分减少, 皮肤内水分转移到角质层, 使间质内水溶性蛋白及许多低分子水溶性化合物向表面扩散, 间质水溶性物质减少, 流体力学下降, 瘢痕组织因而软化。也可能包括调节和降低致纤维的生成因子, 如 TGF- β 的表达减少。de-Oliveira 等^[22-24]进行了前瞻性研究发现, 硅凝胶和非硅凝胶膜贴敷都对瘢痕疙瘩和增生性瘢痕都有效, 但两者之间并没有显著的差异。提示凝胶片紧密敷贴于瘢痕组织似乎就可以抑制瘢痕形成, 而硅酮的存在并不是必要的。

2.1.3 压力疗法: 加压治疗至今仍是全身大面积瘢痕治疗的主要方法, 对活动性瘢痕疙瘩效果不明显, 但可作为辅助治疗; 对耳垂部的瘢痕疙瘩术后采用加压疗法效果较为满意^[25]。其机制是在持续压力作用下局部组织缺血缺氧限制瘢痕增生, 缺氧状态使成纤维细胞增殖受抑与合成能力下降。与此同时, 压力作用可增加胶原酶表达, 使螺旋状胶原束转变为平行排列, 瘢痕缩小^[26]。

2.2 放射治疗

放射治疗于 1906 年开始用于治疗瘢痕疙瘩, 既可单独应用治疗瘢痕疙瘩, 也可以作为外科手术的辅助治疗方法。Narkwong L 等^[27]实验研究提出, 手术后立即照射大剂量铯¹³⁷是防治耳垂瘢痕疙瘩的有效方法。各种文献中使用的放疗剂量从 2-61.87Gy 不等, 并有一种剂量-反应依存关系, 所以需要找到一种能有效治疗瘢痕疙瘩的最低放射线剂量, 以减少放疗的副作用。

新的放疗手段电子线可通过任意调节其能量, 使射线均匀照射到病灶, 而避免深层组织的损伤, 因此应用于象瘢痕疙瘩这样的皮肤病变的治疗, 从理论上讲优越于 X 线照射。国内学者研究对 48 例患者的 65 个瘢痕疙瘩部位进行术后电子线照射, 发现复发率为 26%, 取得了较好的疗效^[28-29]。虽然经大规模多中心统计学调查显示: 合理的放疗并不会增加恶性肿瘤发生的可能性, 但到目前为止, 对放射治疗瘢痕疙瘩的安全性和有效性仍是人们争论的课题。

2.3 物理治疗

2.3.1 激光: 激光可用于治疗瘢痕疙瘩, 但一般不主张应用 CO₂ 激光, 因为复发率较高。Asilian A 等^[30]采用脉冲染料激光与糖皮质激素及 5-FU 联合应用取得了很好的临床效果, 患者局部症状及主观不适都有不同程度的改善。众学者认为最有前途的是波长为 585nm 的脉冲染料激光, 它专一作用于血管, 治疗瘢痕疙瘩有效率可达 84%^[31]。

2.3.2 冷冻: 1931 年 Lortar-Jacob 就已将冷冻用于治疗增殖性瘢痕和瘢痕疙瘩。冷冻疗法是应用冷冻剂破坏局部细胞和

微循环, 使组织坏死脱落, 以达到祛除瘢痕的目的。冷冻有适当促进上皮再生的作用, 创面在生长少量纤维组织后, 表面即迅速被新生上皮覆盖, 因此常在愈合后无瘢痕或形成平滑萎缩性瘢痕, 很少有挛缩畸形。但如何掌握剂量、深度是该治疗的难点。Har-Shai 等^[32]将一种新型的病损内冷冻法应用于耳瘢痕疙瘩的单纯治疗取得了较好的疗效。Rusciani 等^[33]对 135 例患者使用冷冻疗法治疗了 166 个瘢痕疙瘩部位, 疗效较好, 提出冷冻疗法为治疗瘢痕疙瘩最佳的单一疗法。

3 新疗法

3.1 基因治疗

利用基因组学方法来研究在病理性瘢痕发生、发展中的相关基因是病理性瘢痕研究理念上的飞跃。基因芯片的开发和应用不仅更新了病理性瘢痕研究的理念, 而且为基因水平上探索病理性瘢痕的发生机制及防治方法提供了简单、高效、精确的研究手段。基因转染细胞也是基因治疗的研究途径之一, 理论上可应用 RNA 干扰技术对病理性瘢痕的致病基因进行阻断, 选择最有效的小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA) 转染到相应的成纤维细胞, 对相应的 mRNA 及蛋白表达水平进行检测, 评价其对致病基因的沉默效果, 寻找高效、特异阻断其致病基因表达的 siRNA, 探索基因水平上防治病理性瘢痕的新途径, 有望开发出使致病基因失活的 siRNA 类药物。但靶基因的可控性、高效性和靶向性还有待研究解决^[34]。因此, 基因治疗只是在研究阶段。

3.2 干细胞治疗

赵志力等^[35]研究发现, 瘢痕组织中的表皮干细胞分化行为紊乱, 造成瘢痕组织的表皮机械性能下降, 可能在瘢痕的形成机制中充当重要角色, 因此, 我们期望研究表皮干细胞增殖分化潜能及调控机制, 通过改变细胞外微环境, 诱导表皮干细胞定向分化, 从而防治皮肤瘢痕增生。

3.3 组织工程化人工皮肤

Osswald 等^[36]对 1 例对多种治疗均无效的右跖瘢痕疙瘩, 直接切除后以组织工程同种异体移植物覆盖, 术后皮损内激素注射, 2 年后随访未见皮损明显复发。提示用组织工程化人工皮肤治疗瘢痕疙瘩的可能性。组织工程化人工皮肤主要有表皮、真皮和人工复合皮。其中人工复合皮包括了表皮和真皮成分, 基本上具有了正常皮肤的功能, 初步应用显示了较好的生物特性。对于皮源缺少者, 在创伤愈合过程中, 由于间充质与表皮的相互作用, 表皮-真皮复合移植物作为一种“表皮-真皮模板”可缩短真皮机化时间、限制瘢痕形成并促进皮肤再生, 从而预防瘢痕疙瘩及增生性瘢痕^[37]。目前李伟萍等^[38]已将人工真皮模板和自体大张表层皮片或表皮片移植应用到临床中以修复瘢痕畸形, 随访半年至 4 年, 原病变区无继发萎缩, 供皮区无瘢痕, 有轻度色素脱失或沉着。真皮模板可促进患区真皮样组织的构筑, 并可保护创面, 待“新真皮”形成后去除硅胶膜层, 移植大张表层皮片或表皮片可取得较好的疗效。

4 综合治疗

在瘢痕体质因素尚未阐明的今日, 病理性瘢痕的治疗仍

无确切的根治方法, 以上众多方法无一种单独使用可以治愈每一例患者, 而只能依赖于多种方法的联合应用。首先要预防未成熟的瘢痕转变为增生性瘢痕, 若增生性瘢痕或瘢痕疙瘩已形成, 则应采用硅凝胶膜敷贴联合激素注射, 或加用弹力套等, 至瘢痕消退或达到合适的手术指征, 予以激光、冷冻或外科手术切除, 之后联合或单独使用激素、硅凝胶膜、压力疗法、放疗及药物等以防复发。对于大面积深度烧伤患者产生的大片增生性瘢痕需在受伤后使用弹力套或/和硅凝胶膜长达 6—12 个月, 再予以综合治疗^[1]。临床医生应根据患者的自身条件和需求制订最佳的综合治疗方案, 利用众多的治疗方法, 达到病理性瘢痕的最优治疗效果。在分子生物学技术发展迅猛的今天, 我们希望能够利用蛋白组织学技术预测病理性瘢痕的体质因素, 通过基因干预预防病理性瘢痕的发生, 根据分子水平上的诊断标准、发病机制、体质因素等, 确立更加完善的综合治疗体系和个性化治疗方案。

参考文献

- [1] Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International Clinical Recommendations on Scar Management [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 110(2):560.
- [2] Lee Y, Minn KW, Baek RM, et al. A new surgical treatment of keloid: keloid core excision[J]. *Ann Plast Surg*, 2001, 46(2):135.
- [3] Tsao SS, Dover JS, Arndt KA, et al. Scar management: keloid, hypertrophic, atrophic and acne scars [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2002, 21(1):46.
- [4] Carroll LA, Hanasono MM, Mikulec AA, et al. Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF- β 1 production by human dermal fibroblasts[J]. *Dermatol Surg*, 2002, 28(8):704.
- [5] Muneuchi G, Suzuki S, Onodera M, et al. Long-term outcome of intralesional injection of triamcinolone acetone for the treatment of keloid scars in Asian patients [J]. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2006, 40(2):111.
- [6] Giugliano G, Pasquali D, Notaro A, et al. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts [J]. *Br J Plast Surg*, 2003, 56(8):804.
- [7] Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid [J]. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25(1):1.
- [8] Wu XL, Liu W, Cao YL. Clinical study on keloid treatment with intralesional injection of low concentration 5-fluorouracil [J]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2006, 22(1): 44.
- [9] Saray Y, Gulec AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study [J]. *Int J Dermatol*, 2005, 44(9):777.
- [10] Shimizu T, Kanai K, Kyo Y, et al. Effect of tranilast on matrix metalloproteinase production from neutrophils in vitro [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(1):91.
- [11] Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids[J]. *Int J Dermatol*, 1995, 34(7):506.
- [12] Oikarinen H, Oikarinen AI, Tan EM, et al. Modulation of procollagen gene expression by retinoids. Inhibition of collagen production by retinoic acid accompanied by reduced type I procollagen messenger ribonucleic acid levels in human skin fibroblast cultures[J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(5):1545.
- [13] 杨新蕾, 徐明达. 瘢痕的中药治疗[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(8): 1089.
- [14] 解伟光, 姜会庆, 李汉保. 雷公藤提取物抑制增生性瘢痕成纤维细胞的实验研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(1):32.
- [15] 汤苏阳, 蔡宝仁, 徐获荣, 等. 苦参碱对增生性瘢痕成纤维细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响 [J]. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(5): 299.
- [16] Cornelissen AM, Maltha JC, Von den Hoff JW, et al. Local injection of IFN- γ reduces the number of myofibroblasts and the collagen content in palatal wounds [J]. *J Dent Res*, 2000, 79(10):1782.
- [17] Tredget EE, Wang R, Shen Q, et al. Transforming growth factor- β mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN- α and IFN- γ in vitro and in vivo[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20(2):143.
- [18] Wei L, Sandbulte MR, Thomas PG, et al. NF- κ B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(17):11678.
- [19] Zhang XF, Guo SZ, Lu KH, et al. Different roles of PKC and PKA in effect of interferon- γ on proliferation and collagen synthesis of fibroblasts [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(10):1320.
- [20] Conejo-Mir JS, Corbi R, Linares M. Carbon dioxide laser ablation associated with interferon alfa-2b injections reduces the recurrence of keloids[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(6): 1039.
- [21] Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(6): 1758.
- [22] de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, et al. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial [J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(8):721.
- [23] Kuhn MA, Mofit MR, Smith PD, et al. Silicone sheeting decreases fibroblast activity and down regulates TGF β 2 in hypertrophic scar model[J]. *Int J Surg Invest*, 2001, 2(6):467.
- [24] Gold MH, Foster TD, Adair MA, et al. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting [J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(7):641.
- [25] Puzey G. The use of pressure garments on hypertrophic scars [J]. *J Tissue Viability*, 2002, 12(1):11.
- [26] Roques C. Pressure therapy to treat burn scars [J]. *Wound Repair Regen*, 2002, 10(2):122.
- [27] Narkwong L, Thirakhupt P. Postoperative radiotherapy with high dose rate iridium 192 mould for prevention of earlobe keloids[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(4):428.
- [28] Maarouf M, Schleicher U, Schmachtenberg A, et al. Radiotherapy in the management of keloids. Clinical experience with electron beam irradiation and comparison with X-ray therapy[J]. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178(6):330.
- [29] Han CM, Shao HW, He XJ, et al. Postoperative electron beam irradiation therapy for keloid: a follow-up study of 48 patients[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004, 42(5):288.
- [30] Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars [J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(7):907.
- [31] Kono T, Ercocen AR, Nakazawa H, et al. The flashlamp-pumped pulsed dye laser (585 nm) treatment of hypertrophic scars in Asians[J]. *Ann Plast Surg*, 2003, 51(4):366.
- [32] Har-Shai Y, Sabo E, Rohde E, et al. Intralesional cryosurgery enhances the involution of recalcitrant auricular keloids: a new clinical approach supported by experimental studies[J]. *Wound Repair Regen*, 2006, 14(1):18.
- [33] Rusciani L, Paradisi A, Alfano C, et al. Cryotherapy in the treatment of keloids[J]. *J Drugs Dermatol*, 2006, 5(7):591.
- [34] Liu W, Cao Y, Longaker MT. Gene therapy of scarring: a lesson learned from fetal scarless wound healing [J]. *Yonsei Med J*, 2001, 42(6):634.
- [35] 赵志力, 付小兵, 孙同柱, 等. 少儿瘢痕组织和正常皮肤表皮干细胞增殖分化特征的比较研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(7): 586.
- [36] Osswald SS, Elston DM, Vogel PS. Giant right plantar keloid treated with excision and tissue-engineered allograft [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(1):131.
- [37] 蔡霞, 曹宜林, 商庆新, 等. 皮肤组织工程研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2001, 18(3):287.
- [38] 李伟萍, 朱志祥, 杨维琦, 等. 人工真皮模板在烧伤瘢痕整复中的应用[J]. *中华整形外科杂志*, 2006, 22(3):210.