

# 三种治疗方法对增生性瘢痕临床疗效的分析

徐作佼

潍坊市人民医院皮肤与整形美容医学中心, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年6月25日; 录用日期: 2024年7月19日; 发布日期: 2024年7月26日

## 摘要

目的: 探讨CO<sub>2</sub>点阵激光联合曲安奈德和A型肉毒素治疗增生性瘢痕的影响。方法: 将93例增生性瘢痕患者随机分为3组, A组为对照组, 给予CO<sub>2</sub>点阵激光治疗处理, B、C为观察组, 分别给予CO<sub>2</sub>点阵激光联合曲安奈德治疗和CO<sub>2</sub>点阵激光联合A型肉毒素治疗。观察并比较三组患者的临床疗效。结果: 结果显示, B、C组总有效率、患者VSS评分、疼痛和瘙痒评分、瘢痕厚度指标均高于A组( $p < 0.05$ ), 其中, C组结果最优; B、C组复发率显著低于A组( $p < 0.05$ ); 此外, B、C组治疗后的血清炎症因子(IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平及免疫功能(IgA、IgG和IgM)均显著低于A组( $p < 0.05$ ), 且C组治疗效果最优。结论: CO<sub>2</sub>点阵激光联合曲安奈德治疗和A型肉毒素治疗效果比单纯使用CO<sub>2</sub>点阵激光治疗效果好, 且CO<sub>2</sub>点阵激光联合A型肉毒素治疗效果最佳, 不良反应较少。

## 关键词

增生性瘢痕, CO<sub>2</sub>点阵激光, 曲安奈德, A型肉毒素, 免疫应答, 危险因素

# Analysis of the Clinical Effect of Three Treatment Methods on Hypertrophic Scar

Zuojiao Xu

Dermatology and Cosmetic Medicine Center, Weifang People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of CO<sub>2</sub> fractional laser combined with triamcinolone acetonide and botulinum toxin type A in the treatment of hypertrophic scar. **Methods:** 93 patients with hypertrophic scar were randomly divided into three groups. Group A was the control group, which was treated with CO<sub>2</sub> fractional laser. Group B and C were the observation group, which were

treated with CO<sub>2</sub> fractional laser combined with triamcinolone acetonide and CO<sub>2</sub> fractional laser combined with botulinum toxin type A, respectively. The clinical efficacy of the three groups was observed and compared. Results: The results showed that the total effective rate, VSS score, pain and pruritus score, and scar thickness index in groups B and C were higher than those in group A ( $p < 0.05$ ), and the results in group C were the best. The recurrence rate of group B and C was significantly lower than that of group A ( $p < 0.05$ ). In addition, the levels of serum inflammatory factors (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  and IL-6) and immune function (IgA, IgG and IgM) in groups B and C after treatment were significantly lower than those in group A ( $p < 0.05$ ), and the treatment effect in group C was the best. Conclusion: The effect of CO<sub>2</sub> fractional laser combined with triamcinolone acetonide and botulinum toxin type A is better than that of CO<sub>2</sub> fractional laser alone, and the effect of CO<sub>2</sub> fractional laser combined with botulinum toxin type A is the best, with fewer adverse reactions.

## Keywords

Proliferative Scarring, CO<sub>2</sub> Fractional Laser, Tretinoin, Botulinum Toxin Type A, Immune Response, Risk Factors

Copyright © 2024 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

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)是外伤或手术后常见且棘手的临床问题,其主要特征在于成纤维细胞的异常增生以及细胞外基质的大量积聚,这种皮肤瘢痕的形成是皮肤损伤后愈合过程中最为普遍的并发症之一[1] [2]。目前,HS的确切发病机制尚未完全明确,但普遍认为与瘢痕组织在修复过程中成纤维组织及血管的过度增殖紧密相关。因此,有效抑制这种过度增生成为治疗HS的关键所在[1] [2]。增生性瘢痕不仅损害皮肤美观,还可能伴随瘙痒、疼痛等不适症状,甚至可能导致局部功能受限,给患者的身体和心理健康带来严重的影响[3]。目前,有临床试验证实CO<sub>2</sub>点阵激光可以诱导瘢痕修复,改善瘙痒、疼痛等主要症状[4]。曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是临床治疗增生性瘢痕最有效、应用最广泛的局部注射类药物之一,多以混悬液形式注射于皮下以治疗增生性瘢痕,可有效减轻患者的炎症反应,促进瘢痕恢复[5]。肉毒素(Botulinum Toxin, BT),特别是A型肉毒素(BTXA),是一种由肉毒梭状芽孢杆菌在生长和繁殖过程中释放的细胞外毒素。它拥有多种血清型,其中A型因其理化性质稳定、毒力强且易于生产,成为科研和临床应用中最为广泛使用的类型[6]。鉴于此,本研究纳入了本院接收的93例增生性瘢痕(HS)患者,旨在探讨CO<sub>2</sub>点阵激光分别与曲安奈德和A型肉毒素(BTXA)注射相结合治疗HS的临床效果及安全性,并进一步分析影响患者预后不良的危险因素,旨在为临床制定更为科学有效的防治方案提供理论基础。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 临床材料

2023年03月1日~2023年11月1日我院收治的增生性瘢痕患者93例。增生性瘢痕诊断依据《现代瘢痕学》(第2版)[7]。

纳入标准:

符合《现代瘢痕学》中增生性瘢痕诊断标准；瘢痕周围皮肤无感染、湿疹或其他皮肤疾病；增生性瘢痕出现 > 3 个月，且无消退迹象。

排除标准：

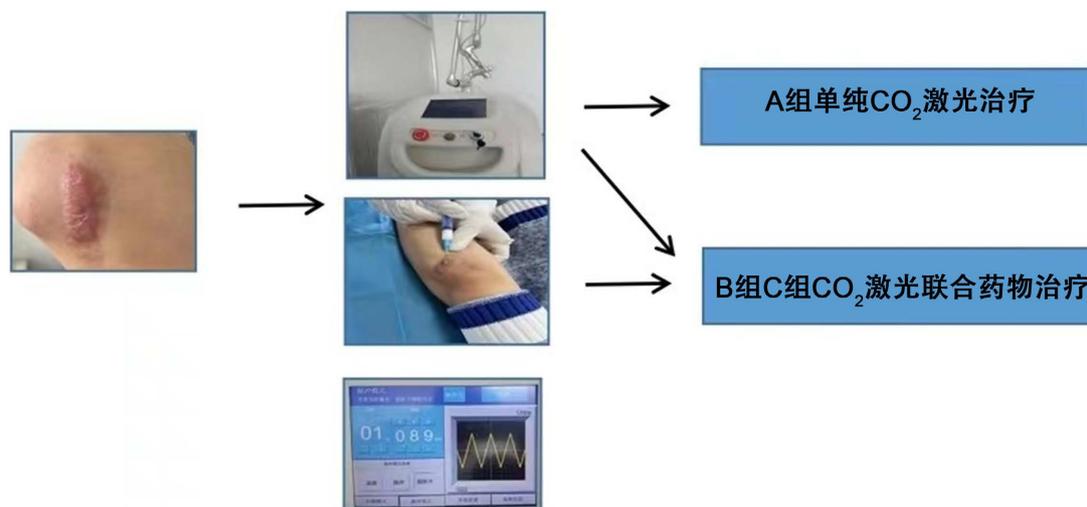
近期有过瘢痕增生药物治疗和点阵 CO<sub>2</sub> 激光治疗史者；合并高血压、糖尿病、全身性代谢疾病者；明显瘢痕体质者；妊娠期或哺乳期妇女。

按随机数字表法随机分为观察组 62 例(B 组和 C 组各 31 例)和对照组 31 例。其中，观察组男 31 例、女 31 例，年龄 14~52 (27.74 ± 6.41) 岁，病程 1~5 (3.14 ± 1.02) 年，瘢痕面积 1.59~10.8 (5.35 ± 1.69) cm<sup>2</sup>；对照组男 15 例、女 16 例，年龄 13~51 (28.32 ± 8.46) 岁，病程 1~6 (3.64 ± 1.29) 年，瘢痕面积 1.6~9.7 (5.69 ± 1.73) cm<sup>2</sup>。两组临床资料具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准，患者或其家属知情同意并签署书面知情同意书。

## 2.2. 治疗方法

### 2.2.1. 分组

本 A 组(对照组)单纯采用 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗；B 组采用 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合曲安奈德治疗；C 组采用 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合 A 型肉毒素治疗。各组治疗措施见图 1。



**Figure 1.** Schematic diagram of treatment measures for each group  
**图 1.** 各组治疗措施示意图

### 2.2.2. 治疗方法

**A 组治疗方法：**在术前，治疗区域首先通过酒精消毒。随后，采用 CO<sub>2</sub> 点阵激光设备(AcuPulse 微雕点阵王，美国科医人公司)对瘢痕部位进行扫描。根据瘢痕的具体形状，我们选择合适的扫描图形。对于瘢痕的治疗，我们分别采用 Deep FX 模式和 Active FX 模式。对于瘢痕厚度较薄、表面不平整的轻度增生性瘢痕，优先选择 Deep FX 模式，而对于瘢痕厚度较深的中重度增生性瘢痕，我们则选择 Active FX 模式。并根据需要重复治疗 1 至 3 次，整个治疗过程每 3 个月进行一次，共进行 2 次。在术后 48 小时内，建议患者使用 SPF 值 30 以上的防晒霜，并持续使用 3 个月以预防紫外线伤害。

**B 组治疗方法：**选择曲安奈德注射液，并与 2.0% 利多卡因(规格：25 mg，同方药业集团有限公司，国药准字 H20063466)按照 1:1 混匀，以 0.20 mL/cm<sup>2</sup> 在瘢痕组织内注射，直至瘢痕稍微隆起呈苍白色后停止。CO<sub>2</sub> 点阵激光与 A 组治疗方法一致，于曲安奈德注射完毕后 30~60 min 再继续进行 CO<sub>2</sub> 点阵激光

治疗。每次最大注射剂量为 40 mg/次，1 月/次，共 4 次。

C 组治疗方法：以 0.9%氯化钠注射液配制成 40 U/ml 浓度 A 型肉毒素混悬液(规格：100 u，兰州生物制品研究所有限责任公司，国药准字 H20063466)，按照 5 u/cm<sup>2</sup> 注入瘢痕组织实质内，直至瘢痕出现轻微膨隆，颜色变为苍白时停止药液注射，每间隔 1 cm 注射一个点，每点注射 4 U A 型肉毒素，注射总量不超过 100 U/次，1 月/次，共 4 次。注射后接受 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗(方法同 A 组)。

以下是治疗后的注意事项：

1) 注射肉毒毒素后，瘢痕区域应至少保持 6 小时干燥，避免与水接触；一周内切勿对患处施加压力或按压。

2) 激光治疗后，请立即进行冰敷，持续时间为 30 至 60 分钟。伤口处应避免接触水，并用金霉素或红霉素眼膏每日涂抹 2 次，持续 1 周以保护伤口。

3) 恢复期间，请务必注意防晒，避免阳光直射。

4) 所有患者在治疗结束后需进行 6 至 12 个月的随访。在治疗期间，请避免抓挠或刺激瘢痕部位，同时避免食用辛辣、刺激性食物，并戒烟限酒。如有任何不适，请随时就医。

## 2.3. 观察指标及疗效评价标准

### 2.3.1. 临床疗效测定

根据设定的疗效评定标准，我们对治疗结果进行了总有效率评估，具体如下：

显效：治疗后，超过 80%的瘢痕区域变得平整，视觉上不再呈现凹凸不平的感觉，且瘢痕颜色接近周边正常皮肤的颜色。

有效：治疗后，至少 50%的瘢痕区域变得平整，瘢痕的凹凸不平和色泽不匀的现象明显减轻。

无效：治疗后，瘢痕的凹凸不平和色泽不匀的现象没有明显改变，或者出现新生的瘢痕、明显的色素沉着或色素减退现象。

$$\text{总有效率} = (\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$$

### 2.3.2. 单因素分析和多因素分析

对治疗效果进行评估后，将各组中治疗无效的患者人数进行统计，并将这些患者纳入预后不良组；而治疗达到显效和有效的患者则归入预后良好组，采用单因素和 logistic 分析方法进行危险因素分析。

### 2.3.3. 评估瘙痒程度

在治疗开始前后的各 6 个月时间内，采用视觉模拟评分法(VAS 法)对三组患者的瘙痒症状进行了评估。VAS 法是一个 0 到 10 分的评分系统，分数的高低与瘙痒的严重程度呈正相关。

### 2.3.4. 温哥华瘢痕量表(VSS)评分标准

1) 色素：接近正常肤色计为 0 分；出现色素减退的情况计为 1 分；若色素加深，则计为 2 分。

2) 血供：色泽正常计为 0 分；轻度增加，呈现为粉红色，计为 1 分；中度增加，呈现为红色，计为 2 分；重度增加，呈现为紫色，计为 3 分。

3) 厚度：接近正常皮肤计 0 分；与正常皮肤差距  $\leq 2$  mm 计 1 分；与正常皮肤差距  $> 2$  mm，且  $\leq 5$  mm，计 2 分；与正常皮肤差距  $> 5$  mm，计 3 分。

4) 柔韧：正常计 0 分；柔软稍有阻力计 1 分；较柔软不能抵抗压力计 2 分；较坚硬能抵抗压力计 3 分；呈条索状牵拉周围皮肤，使其变白，但不限制关节运动计 4 分；挛缩变形且限制关节活动计 5 分。

### 2.3.5. 皮损厚度测定

使用德国 GE 医疗器械有限公司生产的 B 型超声治疗仪(型号 E9，配备 12 MHZ 探头)，在治疗前，

采用水囊法来精确测量从皮损表面到真皮与皮下层交界处的距离，并选择最厚的点进行记录，这个数值即被视为初始的瘢痕组织厚度。随后，在治疗完成后 6 个月，再次采用相同的方法对同一测量点进行测定，以获取瘢痕组织经过治疗后的厚度变化。

### 2.3.6. 不良反应

在治疗过程中，需详细记录是否出现瘢痕红肿、色素沉着、毛囊炎和皮肤萎缩等不良反应。同时，治疗结束后的 6 个月内，持续跟踪并记录瘢痕的复发率。

### 2.3.7. 炎症因子水平测定

在治疗前和治疗后，分别采集三组患者的空腹静脉血各 4 mL。经过离心处理后，使用全自动生化分析仪来进行后续的血液分析，结合酶联免疫吸附法测定  $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)水平，试剂盒为相关配套试剂盒，依据试剂盒说明书及实验室标准进行具体操作。

### 2.3.8. 免疫球蛋白水平的测定

分别于治疗前及治疗结束后，采用免疫比浊法测定两组患者血清中免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM)的表达水平。

## 2.4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行数据分析，计量资料经 *Kolmogorov-Smirnov* 法检验符合正态分布，*levene* 法检验具备方差齐性以( $\bar{x} \pm s$ )表示，采用单因素方差分析检验组间差异。以率(%)表示计数资料采用卡方检验。所有统计均采用双侧检验，检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 三组患者的临床疗效比较

A 组、B 组及 C 组的治疗总有效率分别为 61.7%、93.54%和 96.77%，三组间的总有效率差异有统计学意义( $p < 0.05$ )，其中 C 组总有效率高于 B 组，高于 A 组，差异有统计学意义( $p < 0.05$ )，见表 1。根据治疗是否有效将患者分为有效组 79 例与无效组 13 例。

Table 1. Comparison of clinical efficacy among the three groups

表 1. 三组患者的临床疗效比较

组别	n	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
A 组	31	16	4	11	64.5
B 组	31	26	3	2	93.54
C 组	31	27	3	1	96.77
$\chi^2$	-	-	-	-	6.892
<i>p</i>	-	-	-	-	0.026

### 3.2. 影响增生性瘢痕 CO<sub>2</sub>点阵激光联合曲安奈德治疗术后及 CO<sub>2</sub>点阵激光联合 A 型肉毒素治疗术后临床疗效的单因素分析

根据各组患者的预后结局将其进行再次分为预后良好组(显效 + 有效)和预后不良组(无效)，无效组年龄明显大于有效组、病程明显长于有效组、治疗前 VSS 评分明显高于有效组以及瘢痕面积显著大于有

效组(均  $p < 0.05$ ), 而 BMI 与有效组无明显差异( $p > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Univariate analysis of influencing postoperative clinical efficacy  
**表 2.** 影响术后临床疗效的单因素分析

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别(例)		BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前 VSS	瘢痕面积 ( $\text{cm}^2$ )
			男	女				
有效组	79	25.98 $\pm$ 7.23	58	21	23.16 $\pm$ 2.16	1.24 $\pm$ 0.31	11.28 $\pm$ 1.29	5.86 $\pm$ 3.24
无效组	13	28.21 $\pm$ 8.33	9	4	22.94 $\pm$ 2.37	1.59 $\pm$ 0.77	12.84 $\pm$ 1.22	6.33 $\pm$ 2.15
$\chi^2$		6.451	5.128		0.771	7.001	11.284	8.561
$p$		< 0.01	0.030		0.070	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: BMI 为体重指数。

### 3.3. 影响增生性瘢痕 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合曲安奈德治疗术后及 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合 A 型肉毒素治疗术后临床疗效的多因素分析

以治疗 6 个月后无效为因变量, 性别(女性 = 0、男性 = 1)、年龄(连续变量)、病程(连续变量)、治疗前 VSS 评分(连续变量)和瘢痕面积(连续变量)多因素 Logistic 回归分析。B 组和 C 组治疗结果均显示, 男性、年龄较大、病程较长是增生性瘢痕超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗无效的独立危险因素( $p < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Multivariate analysis of clinical efficacy after treatment in groups B and C  
**表 3.** B 组和 C 组治疗术后临床疗效的多因素分析

组别	变量	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
B 组	性别	0.594	0.196	9.180	0.012	1.744	1.025~2.562
	年龄	1.134	0.423	7.182	0.024	1.828	1.222~6.499
	病程	1.567	0.468	11.209	0.031	3.214	1.302~3.012
	治疗前 VSS 评分	1.701	0.612	7.733	0.121	4.509	1.365~9.210
	瘢痕面积	0.322	0.212	2.307	0.102	4.667	1.667~3.645
	常量	-3.583	1.453	6.081	0.060	-	-
C 组	性别	0.555	0.182	11.621	0.021	1.822	1.103~3.012
	年龄	1.127	0.828	1.852	0.010	1.765	1.214~6.224
	病程	1.466	0.594	6.091	0.021	1.224	1.311~3.252
	治疗前 VSS 评分	1.711	0.593	8.323	0.155	5.048	1.542~10.021
	瘢痕面积	0.413	0.304	1.847	0.142	4.596	1.489~4.212
	常量	-3.616	1.521	5.650	0.009	-	-

注: CI 置信区间。

### 3.4. 三组患者治疗前、后的瘢痕量表评分、瘙痒评分及厚度比较

治疗前, 三组患者之间的瘢痕量表评分、瘙痒评分及皮损厚度均未见明显差异( $p > 0.05$ ); 治疗后, 三组患者的 VSS 评分明显低于治疗前, VAS 评分也明显低于治疗前, 皮损厚度均有所降低, 且 C 组治疗后的结果优于 B 组, 优于 A 组( $p < 0.05$ ), 见表 4。

**Table 4.** Comparison of scar, pruritus score and skin lesion thickness before and after treatment among the three groups (n = 31,  $\bar{x} \pm s$ )**表 4.** 三组患者治疗前、后的瘢痕、瘙痒评分及皮损厚度比较(n = 31,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	瘢痕量表评分(VSS 评分, 分)				VAS 评分(分)	皮损厚度 (mm)
		色泽	厚度	血供	柔软度		
A 组		2.51 ± 0.20	2.11 ± 0.16	2.09 ± 0.15	3.54 ± 0.30	4.31 ± 0.69	3.75 ± 0.71
B 组	治疗前	2.59 ± 0.26	2.10 ± 0.07	2.06 ± 0.13	3.59 ± 0.29	4.41 ± 0.63	3.86 ± 0.65
C 组		2.53 ± 0.25	2.06 ± 0.11	2.05 ± 0.11	3.51 ± 0.31	4.36 ± 0.71	3.67 ± 0.73
A 组		1.22 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.15 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.99 ± 0.19 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.13 <sup>a</sup>	3.86 ± 0.63 <sup>a</sup>	2.55 ± 0.29 <sup>a</sup>
B 组	治疗后	0.71 ± 0.05 <sup>ab</sup>	0.74 ± 0.01 <sup>ab</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>ab</sup>	0.71 ± 0.09 <sup>ab</sup>	2.71 ± 0.45 <sup>ab</sup>	2.49 ± 0.30 <sup>ab</sup>
C 组		0.34 ± 0.04 <sup>acd</sup>	0.41 ± 0.02 <sup>acd</sup>	0.13 ± 0.02 <sup>acd</sup>	0.39 ± 0.07 <sup>acd</sup>	2.06 ± 0.41 <sup>acd</sup>	2.11 ± 0.24 <sup>acd</sup>

注: a 与同组治疗前比较,  $p < 0.05$ ; b 治疗后 B 组与 A 组比较,  $p < 0.05$ ; c 治疗后 C 组与 A 组比较,  $p < 0.05$ ; d 治疗后 C 组与 B 组比较,  $p < 0.05$ 。

### 3.5. 不良反应和复发率比较

观察组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义( $p > 0.05$ ); 观察组复发率明显低于对照组( $p < 0.05$ ), 见表 5。

**Table 5.** Comparison of adverse reactions and recurrence among the three groups during follow-up [n = 31, cases (%)]**表 5.** 三组随访期间不良反应发生情况和复发情况比较[n = 31, 例(%)]

组别	瘢痕红肿	色素沉淀	毛囊炎	皮肤萎缩	总发生率	复发率
A 组	2 (6.45)	1 (3.22)	1 (3.22)	1 (3.55)	5 (16.12)	9 (29.00)
B 组	3 (9.67)	1 (3.22)	0	0	4 (12.90)	3 (9.67)
C 组	2 (6.45)	1 (3.22)	1 (3.22)	0	4 (12.90)	4 (12.90)
$\chi^2$	-	-	-	-	0.155	5.412
$p$	-	-	-	-	0.712	0.021

### 3.6. 三组患者治疗前、后血清炎症因子的比较

治疗前, 三组患者的血清炎症因子的水平比较, 差异无统计学意义( $p > 0.05$ ); 治疗后, 三组患者的血清炎症因子水平均明显低于治疗前( $p < 0.05$ ), B、C 组水平均低于 A 组( $p < 0.05$ ), 且 C 组的炎症因子表达水平要低于 B 组和 A 组( $p < 0.05$ ), 见表 6。

**Table 6.** Comparison of serum inflammatory factors between the two groups before and after treatment (n = 31,  $\bar{x} \pm s$ , ng/L)**表 6.** 两组患者治疗前、后血清炎症因子的比较(n = 31,  $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	IFN- $\gamma$		IL-2		TNF- $\alpha$		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	25.3 ± 5.0	22.0 ± 3.3 <sup>a</sup>	319.2 ± 44.3	246.7 ± 34.1 <sup>a</sup>	15.9 ± 3.7	7.66 ± 1.6 <sup>a</sup>	36.1 ± 8.1	12.5 ± 3.4 <sup>a</sup>
B 组	24.8 ± 5.0	14.3 ± 3.9 <sup>ab</sup>	320.5 ± 30.2	179.9 ± 32.3 <sup>ab</sup>	16.0 ± 6.8	6.32 ± 1.1 <sup>ab</sup>	44.0 ± 6.1	7.55 ± 1.2 <sup>ab</sup>
C 组	25.5 ± 5.0	11.7 ± 3.8 <sup>acd</sup>	316.5 ± 42.6	177.3 ± 34.5 <sup>acd</sup>	17.2 ± 4.2	6.21 ± 1.3 <sup>acd</sup>	39.6 ± 8.8	6.65 ± 1.5 <sup>acd</sup>

注: a 与同组治疗前比较,  $p < 0.05$ ; b 治疗后 B 组与 A 组比较; c 治疗后 C 组与 A 组比较,  $p < 0.05$ ; d 治疗后 C 组与 B 组比较,  $p < 0.05$ 。

### 3.7. 三组患者治疗前、后的免疫功能比较

三组患者治疗前血清 IgA、IgG 和 IgM 水平比较, 差异无统计学意义( $p > 0.05$ ); 治疗后, 三组患者的 IgA、IgG 和 IgM 水平均明显降低( $p < 0.05$ ), B、C 组均低于 A 组( $p < 0.05$ ), 且 C 组治疗后的免疫功能水平显著优于 B 组, 优于 A 组( $p < 0.05$ ), 见表 7。

**Table 7.** Comparison of immune function before and after treatment in three groups ( $n = 31$ ,  $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

**表 7.** 三组患者治疗前、后的免疫功能的比较( $n = 31$ ,  $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	1.69 ± 0.3	1.28 ± 0.3 <sup>a</sup>	13.71 ± 2.0	9.32 ± 2.5 <sup>a</sup>	1.00 ± 0.6	0.89 ± 0.3 <sup>a</sup>
B 组	1.79 ± 0.4	1.11 ± 0.3 <sup>ab</sup>	13.86 ± 2.2	8.79 ± 2.3 <sup>ab</sup>	1.05 ± 0.5	0.75 ± 0.2 <sup>ab</sup>
C 组	1.87 ± 0.3	1.09 ± 0.2 <sup>acd</sup>	13.69 ± 2.3	8.34 ± 2.4 <sup>acd</sup>	1.03 ± 0.5	0.73 ± 0.2 <sup>acd</sup>

注: a 与同组治疗前比较,  $p < 0.05$ ; b 治疗后 B 组与 A 组比较,  $p < 0.05$ ; c 治疗后 C 组与 A 组比较,  $p < 0.05$ ; d 治疗后 C 组与 B 组比较,  $p < 0.05$ 。

## 4. 讨论

先前研究发现, 增生性瘢痕的发生率较高, 尤其是烧伤(30%~90%)或者手术(40%~94%)后[8], 主要表现为瘢痕增厚, 出现在创口边缘, 不会扩散到周围组织[9]。不仅如此, 还会因为疼痛、瘙痒等反应造成患者严重的情绪困扰和自信心下降, 引起心理、社会、功能及审美上的痛苦。目前, 增生性瘢痕的主要治疗方法包括手术切除[10]、皮质类固醇治疗[11]以及 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗[12], 然而这些方法各自存在一定的局限性和潜在的副作用。临床医学研究证明, CO<sub>2</sub> 点阵激光是目前对增生性瘢痕进行基础性治疗的方法之一, 其主要原理是利用局灶性光热作用, 使用特定激光照射, 对相应的瘢痕组织消杀刺激, 由于 CO<sub>2</sub> 点阵激光的峰值能量较大, 可以避免对周围的正常组织造成损伤[13], 然而, 在实际应用中, 由于新生创面的不稳定性, 可能会加剧增生性瘢痕的风险。此外, 治疗后可能会出现一系列不良反应, 包括水肿性红斑与结痂、延迟性红斑、色素沉着, 甚至可能出现感染和过敏反应[14]。且目前还未确定最佳的 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗时机, 因此, 临床研究认为应与其他方案进行联合治疗。

本研究结果显示, B 组和 C 组治疗总有效率均显著高于对照组( $p < 0.05$ ), 这与众多学者研究结果一致[15]-[17]。治疗后, B 组和 C 组患者的 VSS 评分、VAS 评分及皮损厚度较 A 组均有所降低( $p < 0.05$ ), 分析具体原因可能是虽然单纯的 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗可以对增生性瘢痕进行消杀, 抑制胶原形成[18], 但是依旧存在其抑制炎症效果不理想, 增生组织治愈率低的情况。注射曲安奈德通过抑制白细胞介素等炎症因子的释放, 从而达到显著的抗炎效果。此外, 曲安奈德还能抑制纤维细胞的生成, 以及胶原酶  $\alpha$ -肽链脯氨酸羟化酶的生成与释放, 从而减少胶原的产生, 进一步抑制瘢痕组织的生长[19]。研究还发现, A 型肉毒素能够减少成纤维细胞的细胞骨架牵张力[20], 进而软化瘢痕组织, 并降低周围皮肤的张力[21]。与此同时, 结合激光的光热效应以及损伤再修复等功能, A 型肉毒素能够促进瘢痕内部胶原蛋白的重新排列[22], 有助于改善瘢痕的外观和质地。不仅如此, 邱伟[23]对比 A 型肉毒素与曲安奈德治疗瘢痕疗效发现, A 型肉毒素治疗有效率高于曲安奈德, 于本实验结果一致, 说明 A 型肉毒素联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗能更有效促进瘢痕组织消退, 改善患者临床症状。

IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2 和 IL-6 是反映炎症程度的重要指标, 其水平越低说明炎症反应改善越明显[24]。SHAHID H [25]等人证实 Toll 样受体是引起细胞内炎症反应的关键分子, 促进其在机体炎症反应中的免

疫调节。Park G S 等[26]人报道称, A 型肉毒素可能通过调节 TGF- $\beta$ 1 和基质金属蛋白酶 1/2 的表达来影响 JNK 通路, 进而抑制 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2 和 IL-6 等炎症因子的蛋白表达, 以此来减少增生性瘢痕源性成纤维细胞(HSFs)的增殖和迁移。本研究显示, 经曲安奈德联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗和 A 型肉毒素联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗后, 患者 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2 和 IL-6 水平较治疗前明显下降( $p < 0.05$ ), 且治疗后明显低于 A 组( $p < 0.05$ ), 据此推断曲安奈德与 A 型肉毒素的分别联合可以降低 TLR-7 和 TLR-8 之间的竞争抑制作用, 增强了机体对病原因子的识别, 从而刺激产生了 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2 和 IL-6 等炎症因子, 保护机体产生获得性免疫, 降低产生胶原纤维; 抑或是联合后抑制了成纤维细胞的增殖, 促进了其凋亡, 以此降解胶原的合成。与此同时, 实验结果还显示 B 组治疗效果较 C 组较差, 因此, A 型肉毒素联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗能够有效抑制炎症因子的反应。

关于增生性瘢痕的产生机制, 科学界一直在进行深入探索。早在 1976 年, Oluwasanmi 等人[27]通过观察免疫大鼠种植 Ivalon 海绵后周围胶原合成的增加以及类似瘢痕组织的形成, 提出了瘢痕组织产生可能与免疫球蛋白水平相关的假设。随后, Kischer 等[28]人的研究进一步证实了这一点, 他们发现瘢痕患者的免疫球蛋白(IgA、IgG 和 IgM)水平普遍高于正常患者。值得注意的是, 血清中的 IgA、IgG 和 IgM 水平是评估免疫功能的重要指标, 这些水平的高低直接反映了免疫功能的强弱[29]。本研究对增生性瘢痕患者的治疗前后的免疫功能检测发现, B、C 组的联合治疗后的 IgA、IgG 和 IgM 均明显低于 A 组( $p < 0.05$ )。说明曲安奈德与 A 型肉毒素的分别联合能更好的调节机体的免疫功能, 从而促进对增生性瘢痕的治疗。且根据实验结果显示, C 组治疗后的免疫功能要强于 B 组, 因此, A 型肉毒素联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗更能对增生性瘢痕患者起到良好的保护作用。但本研究还发现, 曲安奈德与 A 型肉毒素的分别联合后, IgA、IgG 和 IgM 较治疗前均有所降低( $p < 0.05$ ), 其具体的生物学机制有待进一步探究。

治疗后发现, B 组增生性瘢痕患者总有效率为 93.54%, C 组增生性瘢痕患者总有效率为 96.77%, 仍有部分患者治疗效果不好。进一步分析影响因素发现, 男性、年龄大、病程长、治疗前 VSS 评分较高以及瘢痕面积较大是增生性瘢痕超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗无效的独立危险因素。推测其可能的原因之一是男性雄激素分泌旺盛, 这种激素水平的增加可能会影响皮脂腺的分泌活动[30]。当皮脂腺分泌过剩时, 甘油三酯分解会产生游离脂肪酸, 这些脂肪酸进而可能触发炎症反应, 促进成纤维细胞的增殖[31]; 随着年龄的增大, 机体的器官功能逐渐衰退, 皮肤的再修复功能减退, I 型胶原蛋白流失[32], 导致治疗效果不佳; VSS 评分越高说明其病症越严重, 治愈修复的几率就越低, 但具体的机制研究须有待进一步的研究; 增生性瘢痕的病变区域通常伴随着组织的异常增生和新生血管的生成。这些新生血管为病变区域提供血液供应和营养, 进一步加剧了瘢痕组织的增大和扩展[33], 因此瘢痕面积越大, 治疗出现的不良反应的风险越高。

## 5. 结论

综上所述, CO<sub>2</sub> 点阵激光联合曲安奈德治疗和 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合 A 型肉毒素治疗效果要比单纯使用 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗效果要好, 且相比之下 CO<sub>2</sub> 点阵激光联合 A 型肉毒素治疗效果最好, 可以有效抑制瘢痕的增生, 可以显著减轻患者炎性反应, 提高免疫功能, 且不良反应较少。对影响因素进一步分析, 提示性别、年龄、病程、瘢痕增生程度、瘢痕面积是增生性瘢痕超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗无效的独立危险因素。

## 基金项目

点阵激光联合曲安奈德和 A 型肉毒素治疗增生性瘢痕的临床疗效、免疫应答的影响以及对预后不良的危险因素分析(WFWSJK-2023-111)。

## 参考文献

- [1] Ogawa, R., Dohi, T., Tosa, M., Aoki, M. and Akaishi, S. (2021) The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *Journal of Nippon Medical School*, **88**, 2-9. [https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2021\\_88-106](https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2021_88-106)
- [2] Edwards, J. (2022) Hypertrophic Scar Management. *British Journal of Nursing*, **31**, S24-S31. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.20.s24>
- [3] Finnerty, C.C., Jeschke, M.G., Branski, L.K., Barret, J.P., Dziewulski, P. and Herndon, D.N. (2016) Hypertrophic Scarring: The Greatest Unmet Challenge after Burn Injury. *The Lancet*, **388**, 1427-1436. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31406-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31406-4)
- [4] 行敏, 赵凤梅, 吴洁. CO<sub>2</sub>点阵激光联合紫草治疗增生性瘢痕临床疗效及对血清中 VEGF 的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(1): 110-114.
- [5] Zhuang, Z., Li, Y. and Wei, X. (2021) The Safety and Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide for Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Burns*, **47**, 987-998. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.02.013>
- [6] 黄立军, 王瑞肖, 徐瑞. A 型肉毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效[J]. 安徽医学, 2023, 44(2): 162-165.
- [7] 《现代瘢痕学(第2版)》出版发行[J]. 中华医学杂志, 2008(44): 3126.
- [8] Kiprono, S.K., Chaula, B.M., Masenga, J.E., Muchunu, J.W., Mavura, D.R. and Moehle, M. (2015) Epidemiology of Keloids in Normally Pigmented Africans and African People with Albinism: Population-Based Cross-Sectional Survey. *British Journal of Dermatology*, **173**, 852-854. <https://doi.org/10.1111/bjd.13826>
- [9] Sun, L., Wang, K. and Lee, Y.G. (2014) Keloid Incidence in Asian People and Its Comorbidity with Other Fibrosis-Related Diseases: A Nationwide Population-Based Study. *Archives of Dermatological Research*, **306**, 803-808. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1491-5>
- [10] 於正福, 沈卫民, 崔杰. 连续 Z 形皮瓣联合瘢痕减容在儿童手部增生性瘢痕挛缩畸形治疗中的应用[J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36(10): 1095-1099.
- [11] 康特豪. 皮质类固醇在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩患者中的应用效果[J]. 医学美容美容, 2023, 32(23): 72-74.
- [12] 周芮, 居兴刚, 普潇. A 型肉毒素联合 5-氟尿嘧啶治疗成人瘢痕疙瘩的应用分析[J]. 四川生理科学杂志, 2024, 46(1): 93-95.
- [13] 田超, 王露萍, 许尔长. 重组人血管内皮抑制素联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗瘢痕疙瘩的临床疗效观察[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(6): 328-330.
- [14] Zhang, J., Zhou, S., Xia, Z., Peng, Z., Luo, W., Cheng, X., et al. (2022) Effectiveness of Artesunate Combined with Fractional CO<sub>2</sub> Laser in a Hypertrophic Scar Model with Underlying Mechanism. *Burns*, **48**, 662-671. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.05.013>
- [15] 林琳, 刘维丽, 宣晓梅. 瘢痕内曲安奈德注射、超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光及二者联合治疗老年增生性瘢痕的临床疗效对比研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(18): 2008-2011.
- [16] 卢颖洁, 廖怀伟, 涂峻. A 型肉毒素联合超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗增生性瘢痕的临床观察[J]. 中国医疗美容, 2022, 12(8): 72-75.
- [17] 欧娟, 张欣, 黄蕾. 瘢痕内注射曲安奈德联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗增生性瘢痕的效果及对皮损情况、瘢痕血流灌注的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(4): 90-93.
- [18] Dahm, S., Lee, G., Cleland, H., Menezes, H. and Ng, S. (2023) The Use of Carbon Dioxide and Intense Pulsed Light Laser for the Treatment of Hypertrophic Burn Scars: A Case Series. *Scars, Burns & Healing*, **9**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/20595131231202103>
- [19] 蓝莉芳, 李贤周, 谭锦辉. 皮损内注射曲安奈德联合 CO<sub>2</sub> 点阵激光在治疗增生性瘢痕中的应用效果研究[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(19): 64-67.
- [20] 胡丽, 林晓曦. A 型肉毒素在瘢痕防治中的应用[J]. 中华医学美容美容杂志, 2017, 23(1): 70-72.
- [21] Kim, S., Ahn, M., Piao, Y., Ha, Y., Choi, D., Yi, M., et al. (2016) Effect of Botulinum Toxin Type A on Tgf-B/Smad Pathway Signaling: Implications for Silicone-Induced Capsule Formation. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **138**, 821e-829e. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002625>
- [22] Rodriguez-Menocal, L., Davis, S.S., Becerra, S., Salgado, M., Gill, J., Valdes, J., et al. (2018) Assessment of Ablative Fractional CO<sub>2</sub> Laser and Er:YAG Laser to Treat Hypertrophic Scars in a Red Duroc Pig Model. *Journal of Burn Care & Research*, **39**, 954-962. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry012>

- [23] 邱伟. 三种注射药物治疗瘢痕疙瘩的疗效和安全性分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(17): 2056-2058.
- [24] Lim, E. and Jeon, J.Y. (2020) Congenital Adrenal Hyperplasia Presenting as Pelvic Inflammatory Disease in a Phenotypic Male: A Case Report. *Medicine*, **99**, e18387. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018387>
- [25] Shahid, H., Shahzad, M., Shabbir, A. and Saghir, G. (2019) Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potential of Curcumin for the Treatment of Allergic Asthma: Effects on Expression Levels of Pro-Inflammatory Cytokines and Aquaporins. *Inflammation*, **42**, 2037-2047. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01066-2>
- [26] Park, G.S., An, M.K., Yoon, J.H., Park, S.S., Koh, S.H., Mauro, T.M., *et al.* (2019) Botulinum Toxin Type a Suppresses Pro-Fibrotic Effects via the JNK Signaling Pathway in Hypertrophic Scar Fibroblasts. *Archives of Dermatological Research*, **311**, 807-814. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01975-0>
- [27] Oluwasanmi, J.O., Lucas, D.O. and Chvapil, M. (1976) Effect of a Concurrent Immune Response on the Collagen Synthesis around Implanted Ivalon Sponges in Rats. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **58**, 601-607. <https://doi.org/10.1097/00006534-197611000-00011>
- [28] Kischer, C.W., Shetlar, M.R., Shetlar, C.L. and Chvapil, M. (1983) Immunoglobulins in Hypertrophic Scars and Keloids. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **71**, 821-825. <https://doi.org/10.1097/00006534-198306000-00015>
- [29] 苏秦, 高进, 付俊鲜. 血流动力学指标和 IL-6 在脓毒症肾损伤患儿中的表达及其与免疫指标的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1235-1239.
- [30] Del Rosso, J.Q. and Kircik, L. (2024) The Cutaneous Effects of Androgens and Androgen-Mediated Sebum Production and Their Pathophysiologic and Therapeutic Importance in Acne Vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment*, **35**, Article ID: 2298878. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2298878>
- [31] 孙诚, 张茂红, 孙丰华. 人工真皮联合 VSD 及自体刃厚皮片移植治疗烧伤后瘢痕增生的疗效及影响因素分析[J]. 中国美容医学, 2022, 31(8): 52-55.
- [32] 王福军, 阳忠辉, 冯全娣. 点阵 CO<sub>2</sub> 激光对不同程度痤疮瘢痕的疗效及影响因素分析[J]. 中国美容医学, 2022, 31(7): 9-12.
- [33] 刘玉丽, 王喜梅, 李广帅. 曲安奈德联合点阵 CO<sub>2</sub> 激光治疗增生性瘢痕的疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(2): 228-232.