

从全身性炎症角度审视瘢痕疙瘩 发病机制和治疗策略

曹振东¹ 刘伟²

¹上海交通大学医学院附属第九人民医院中医科 200011; ²上海交通大学医学院

附属第九人民医院整复外科,上海市组织工程研究重点实验室 200011

通信作者:刘伟, Email: liuwei_md@126.com

【摘要】 瘢痕疙瘩是一种高发复和难愈性疾病。既往对该疾病的机制研究和治疗策略聚焦在细胞本身和局部治疗,忽略了患者全身性因素对疾病发生发展所起的作用。基于现有的文献报道和临床证据,笔者提出瘢痕疙瘩患者的炎症体质可作为全身性因素与皮损等局部因素形成相互作用,引发瘢痕疙瘩的形成和持续发展,祖国医学脏腑功能与皮肤疾病关联性的经典理论为此提供了重要的佐证。故此,笔者进一步提出需要将全身性抗炎治疗纳入未来瘢痕疙瘩治疗策略设计中,并进行临床验证。中医的祛湿与清热解毒策略则可作为瘢痕疙瘩全身治疗的组成部分。

【关键词】 瘢痕疙瘩; 中医学; 炎症体质; 局部全身相互作用; 全身治疗

基金项目:国家自然科学基金(81671921)

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200401-00205

Examining the pathogenesis and therapeutic strategy of keloids from the perspective of systemic inflammation

Cao Zhendong¹, Liu Wei²

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; ²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Tissue Engineering Key Laboratory, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei_md@126.com

【Abstract】 Keloid is a disease that is difficult to cure and has a high recurrence rate. In the past, research on keloid focused on keloid cells themselves and the therapeutic strategy limited to local treatment, whereas the role of systemic factors in the process of occurrence and development of disease was usually neglected. Based on the literature reports and clinical evidence, we propose that the pro-inflammatory constitution of keloid patients can serve as a systemic factor to interact with local factors such as skin lesion, and thus leads to the initiation and development of keloid. The classical theory about close relationship between visceral malfunctions and skin diseases described in traditional Chinese medicine has provided supporting evidence. Therefore, we suggest that systemic anti-inflammatory therapy should be included in the design of future keloid therapeutic strategies and be verified by the clinical trials. Additionally, the therapeutic strategies of traditional Chinese medicine including

anti-dampness, detoxing and heating removing can also be employed as a part of systemic treatment of keloids.

【Key words】 Keloid; Traditional Chinese medicine; Pro-inflammatory constitution; Local and systemic interaction; Systemic therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671921)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200401-00205

瘢痕疙瘩是一种皮肤纤维组织增生性疾病,按其外观和分布可以分为单部位单发、单部位多发、多部位单发和多部位多发(包括全身弥散型)四大类^[1],而多部位多发瘢痕疙瘩是临床最难治愈的类型。长期以来,瘢痕疙瘩被定义为一种皮肤的“良性肿瘤”样病变,但临床上很难见到可以散布全身多发,且可持续增加和扩散面积的肿瘤组织。此外,瘢痕疙瘩不产生病变细胞转移,为何彻底切除之后可再次复发且难以控制?为何瘢痕疙瘩动物模型难以建立?为何瘢痕疙瘩仅为人类的疾病?为何临床上可观察到患者的瘢痕疙瘩体质倾向?这些现象提示需要重新审视传统的瘢痕疙瘩定义、发病机制和治疗策略,唯有在正确认识该疾病性质的基础上,才能在临床治疗效果上有所突破。

1 传统瘢痕疙瘩的定义、发病机制和治疗策略

根据现有文献报道,瘢痕疙瘩一直被定义为一种皮肤纤维化疾病或“皮肤良性肿瘤”^[2]。虽然家族遗传是已确认的系统性致病因素,经典文献对瘢痕疙瘩病理改变和发病机制的描述均限定在患处的皮肤组织,包括局部生长因子及其微环境改变、细胞增殖异常和基因突变、ECM及胶原代谢异常、皮肤的异常免疫反应和局部伤口张力因素等。从治疗策略而言,无论是第1版国际指南^[3]还是第2版国际指南^[4-5],其所推荐的治疗方法皆为患处的局部治疗,包括药物注射、冷冻、手术切除、放射治疗和激光及压迫治疗等。这些经典的文献报道表明目前学术

界仍然把瘢痕疙瘩定位为一种皮肤组织局部的病变,且研究重点和治疗策略仍然局限于局部治疗。

2 现有体系下瘢痕疙瘩治疗和机制研究的不足

西方医学自 1806 年起就有瘢痕疙瘩的临床描述(“cheloid”病变,即希腊语“蟹足样”病)^[2]。回顾西方医学和现代细胞生理/病理学近 200 年的研究,已在瘢痕疙瘩发病机制和治疗方法上获得了巨大的进步,显著提升了该疾病治愈率并降低了复发率。然而从临床角度而言,瘢痕疙瘩仍然是一种难以治愈的疾病,因为仍有一部分局部单发类型的患者采用现有的治疗方法无法完全抑制其增长和治疗后的复发;而全身多发和弥散型瘢痕疙瘩因病变面积过于广泛而无法实施有效的局部疗法。机制研究报道主要聚焦在瘢痕疙瘩细胞本身的异常,包括过度增殖、ECM 过度合成、生长因子表达和细胞内信号转导异常和上皮-间质转化^[6]等。由于这些异常细胞学行为加上可入侵正常皮肤的特点,瘢痕疙瘩被认为是一种“皮肤良性肿瘤”。然而,不同于肿瘤,瘢痕疙瘩动物模型无法建立;瘢痕疙瘩细胞体外研究时须使用 3 代以内的细胞,过度传代可以导致瘢痕疙瘩病理表型丧失。这些现象均提示瘢痕疙瘩发病机制不单纯依赖于细胞本身的异常,还有其他重要的因素参与了疾病的发生和发展。这些现象也提示现有的治疗理念和对疾病机制的认识仍然存在一定的不足,需要进一步的拓展和完善。

3 瘢痕疙瘩作为一种全身性疾病的临床表现和实验室证据

从医学发展角度而言,认识某种疾病的最佳途径可能就是疾病本身的临床观察和探索。瘢痕疙瘩体质虽说是一种“民间说法”,但瘢痕疙瘩易发倾向个体差异的临床表现是显而易见的,提示全身性因素在疾病发展中起着确定的作用。首先,家族遗传是明确的一种全身性因素,通常表现为常染色体显性遗传、不完全外显性及表达率变异性和延迟显性遗传等特征^[7]。内分泌激素是确认的第 2 种全身性因素,因为它最常见于青春期,一般随年龄增加而活动减弱。瘢痕疙瘩在女性孕期可显著增大,绝经后生长相对缓慢;在年轻患者中,因痤疮诱发的瘢痕疙瘩患者的体内雄激素及雄激素结合受体水平过高表达。饮食对疾病的影响也是一种可观察到的全身性因素。临床多见饮用酒精饮料(特别是烈性白酒)可明显加重瘢痕疙瘩的痛痒症状,或加速其发

展;部分患者食用辣椒等辛辣食物或热性食物(如羊肉)也可加重临床症状;少数患者食用海鲜类食物也可加重症状,可能与食物过敏有关。这些全身性因素不但影响全身弥散型瘢痕疙瘩病理进程,也影响局部单发型瘢痕疙瘩^[8]。

此外,笔者在临床实践中也观察到,一些患者的单发型巨大瘢痕疙瘩通过手术切除加放射治疗完全治愈之后,可在治愈区域周围自发形成新的散在多个瘢痕疙瘩小结节并逐渐增大;而另一些患者局部瘢痕疙瘩通过手术、放射治疗和持续局部药物注射“强行治愈”之后会继发身体远处散在瘢痕疙瘩小结节。这一现象提示某种系统性致病因子可能在原病灶部位未能再发挥病理作用而“转移”至其他部位发挥作用,因为瘢痕疙瘩细胞本身不存在类似肿瘤的远处转移现象。这些临床观察提示系统性致病因素是不可忽视的致病因素之一,应该纳入瘢痕疙瘩系统治疗策略中。

除了临床症状和体征的支持之外,实验室检测也提供了相关的科学证据。瘢痕疙瘩组织高表达相关的生长因子诸如 TGF- β 、VEGF 和结缔组织生长因子等,导致细胞过度增殖、基质合成增多、降解减少和组织血管化。当这些因子在瘢痕疙瘩患者的局部病灶内高表达后,也可释放至血液中,从而在多发型瘢痕疙瘩形成中起作用。性激素异常是系统性因子的改变之一。痤疮继发瘢痕疙瘩患者通常伴有雄激素水平升高,而妇女孕期雌激素水平过高也可刺激瘢痕疙瘩生长^[8]。

最明显的实验室数据是免疫炎症系统的改变。研究显示瘢痕疙瘩患者外周血中 IL-6、TNF- α 及干扰素 β 水平显著升高,而干扰素 α 、干扰素 γ 和 TNF- β 水平显著降低。在这些因子中,TNF- α 可促进炎症反应、细胞迁移和增殖,而 IL-6 和 TNF- α 作为炎症因子可招募 T 淋巴细胞至伤口。再者,干扰素 α 可减少瘢痕疙瘩胶原合成。总体而言,干扰素 α 和干扰素 γ 都可以抑制 Fb 的快速增殖。因此,干扰素 γ 已被用于瘢痕的临床治疗来抑制瘢痕疙瘩胶原表达。此外,在不同种族和年龄患者中,瘢痕的严重程度通常与血液中 IgE 的含量有直接相关性。相较于增生性瘢痕,瘢痕疙瘩患者具有更高的过敏性反应概率。相较于健康人群,瘢痕疙瘩患者血液中 IgM 和 IgG 水平显著升高,而 IgA 水平显著降低^[8]。这些实验室客观数据提示,炎症因子导致的慢性炎症反应可作为一种系统性因素在瘢痕疙瘩发生发展中起到重要作用。笔者近来的研究也显示,

瘢痕疙瘩患者血液中的单核细胞分泌的炎症介质水平远高于健康人血液中的单核细胞分泌水平。

4 全身性炎症体质可能是瘢痕疙瘩体质的重要组成部分

在上述描述的遗传、性激素、饮食、生长因子和炎症因子等诸多系统因素中,炎症刺激可能是最为重要的因素。虽然瘢痕疙瘩有一定的遗传倾向,但大部分就诊的患者并无明确的家族遗传史。国内张学军团队和日本 Zembutsu Hitoshi 团队所开展的患者血液细胞的 2 项规模化全基因组关联分析基因检测并未发现有明确的致病基因突变,而是在非编码调控区域出现突变,可能导致表观遗传学调控的异常^[9-10]。有文献报道了瘢痕疙瘩组织中存在包括 p53^[11]、Fas 基因突变^[12]或癌基因激活^[13],表明遗传因素可能并不是重要和直接的系统性致病因素。孕期性激素改变属于暂时性的系统因素,并不反映大部分患者的病况;而食物影响的作用虽然可见,但其具体的作用机制仍然不明。

笔者提出的全身性炎症体质可能是瘢痕疙瘩病理特征的观点,可用近年来文献报道的“炎症衰老(inflammaging)”学说来支持^[14]。该学说提出了全身性慢性和低程度的无菌炎症是导致多种老年性疾病的重要发病机制,包括代谢综合征、2 型糖尿病、心血管疾病和肿瘤等。在这一病理过程中,外来因子(病原微生物产物)、类自身因子(营养代谢产物、自身菌群产物)和自身因子(自体核苷酸产物、细胞残片蛋白等)均可与高度保守的少数天然免疫反应相关受体[Toll 样受体(TLR)、CGAS、核苷酸寡聚化结构域样受体和芳烃受体]结合引发炎症因子释放和炎症通路激活,从而导致全身性低程度的慢性炎症反应,巨噬细胞在其中起着重要的炎症介导作用。

此外,肠道菌群失调在全身炎症因子的产生中起到重要的中介作用。正常肠道菌群通过帮助宿主消化分解食物而传递营养至宿主体内。研究表明,进食不规律、进食种类偏颇、营养过度、睡眠不足和精神压力等因素都可以通过某种机制导致菌群失调,进而通过产生过多的细菌内毒素或能够诱发炎症反应的营养代谢产物(如富含甘油三酯的脂蛋白和游离饱和脂肪酸),从而触发全身性炎症反应^[14]。文献关注到乙醇代谢物乙基葡萄糖醛酸可以激活炎症相关受体 TLR^[15];而蔬菜中的提取物既可有促炎作用^[16],也可抑制炎症反应^[17]。这些文献不仅提升了肠道健康与全身性炎症体质的关联性,也明确

了食物本身参与了全身性炎症介质的产生。此外,文献也报道了精神应激状态可以通过促进体内慢性炎症反应诱导系列疾病的发生^[18]。

纵观瘢痕疙瘩临床表现,瘢痕疙瘩组织表面粗糙不平,藏匿的细菌大量繁殖不但可引发局部炎症,细菌产物或细菌碎片还可进入体内成为重要的致炎因子^[19],而瘢痕疙瘩组织炎症过程中所产生的大量细胞碎片可以进入体内诱导慢性炎症反应。在顽固性瘢痕疙瘩患者中,常见过度营养、过度肥胖和便秘等现象,提示这些因素导致的肠道菌群异常可能也参与了瘢痕疙瘩的炎症体质形成。如前所述,食物因素和焦虑等情绪因素也常见于瘢痕疙瘩患者中。“炎症衰老”还可诱导肿瘤形成^[14],而瘢痕疙瘩也可表现出入侵正常皮肤和无自限的增长等肿瘤特征。这些现象进一步提升“炎症衰老”病理过程成为形成瘢痕疙瘩炎症体质重要机制的可能性。

炎症是机体对创伤或感染免疫反应的重要组成部分。无菌性全身炎症体质从机制而言可被视为一种针对外来抗原或自生抗原所产生的免疫反应,前者包括皮肤、肠道等来源的病原微生物的片段或产物,后者包括自体老化的细胞碎片、皮脂或脂代谢产物等,这些持续释放的抗原可以通过细胞或体液免疫导致全身性的炎症体质^[20]。

5 系统性炎症体质增加了瘢痕疙瘩的易感性并加剧了局部的炎症反应

由于动物缺乏人体的病理微环境,故至今尚无成功的瘢痕疙瘩动物模型,提示需要局部异常细胞(基因突变、信号转导异常等)与系统的炎症因子相互作用来启动瘢痕疙瘩形成。同样,所谓的瘢痕疙瘩体质其实也反映了瘢痕疙瘩易感性的临床现象。因此,局部创伤或毛囊炎症等导致的皮损可招募全身性的炎性细胞进入患处引发局部炎症反应,并释放炎症因子;后者进一步招募更多的炎性细胞进入患处和释放炎症因子,形成炎症反应的自循环和炎症因子释放的“瀑布”效应。而这些释放的因子可激活异常的 Fb,导致其过度增殖和 ECM 分泌与沉积及高度组织血管化,最终导致瘢痕疙瘩形成。正常情况下,免疫炎症反应具有一定的自限性而逐渐消退,但在瘢痕疙瘩全身炎症体质情况下,患者血液循环中的炎性细胞数量、活化程度和炎症因子水平都显著增加,从而加剧了患处皮肤无自限性的局部炎症反应持续存在,导致瘢痕疙瘩的发生和发展,这一机制也可能导致了瘢痕疙瘩治疗后的高度复发现象。

6 从祖国医学角度认识瘢痕疙瘩疾病机制

从整体观来探讨疾病的原因并制订相应的治疗法则则是祖国医学的鲜明特色。中医脏象学说认为机体外有皮、脉、肉、筋、骨,内有五脏六腑,是内外相应、统一的整体。因此,皮肤的疾病也与脏腑功能失衡密切相关^[21]。《黄帝内经·素问》表述“诸痛痒疮皆属于心(火)”,可见心主血脉,而心火(热邪)与血相搏而致皮肤疮疡。又如“肺主皮毛”,肺的宣发功能障碍也可导致皮毛散气和体液疏泄障碍。基于“肺与大肠相表里”的经典理论,肠道功能异常可引起肺的生理功能受限而间接影响皮肤的正常功能。《诸病源候论》描述“脾主肌肉,内热则脾气温,脾气温则肌肉生热也,湿热相搏,身体皆生疮。”《黄帝内经·灵枢》描述的“有诸内者必形诸外”形象地描述了皮肤疾病其实是内在机体病变的外在表现。鉴于祖国医学将情志和相应的脏腑器官对应,所以情志变化亦可以通过干扰脏腑的功能而影响皮肤疾病的进展,所谓“忧伤脾”和“悲伤肺”即是典型的描述。饮食不节也是导致皮肤疾病的重要诱因。《黄帝内经·灵枢》中描述的“高粱之变,足生大丁”就是指膏粱厚味的饮食方式导致皮肤疮疔易发。

从中医角度而言,阳气不足及湿气过盛导致的气血凝滞可能是瘢痕疙瘩的重要致病机制。蔡瑞康教授把瘢痕疙瘩发生归纳为湿热、瘀血、痰湿、阴虚、特禀和/或气虚有关的体质,其中湿热体质占瘢痕疙瘩各种体质的首位^[22]。笔者前期在中医体质和舌象相关性调查中观察到,瘢痕疙瘩患者的痰湿/湿热体质和舌象分布频率显著高于普通瘢痕患者,而全身性瘢痕疙瘩患者此指标又显著高于局部性瘢痕疙瘩患者^[23],提示痰湿/湿热体质可能是瘢痕疙瘩最为重要的共性中医病理体质。中医病理认为湿邪产生的主要机制是机体内部由于气虚或过度饮食或生冷食物导致脾胃水湿运化不良所致。过度焦虑等情志变化也可伤脾或致气血不足影响脾胃运化。外部潮湿环境和缺少运动导致的阳气不足也是湿邪加重的原因之一。相关机制研究表明慢性炎症在中医体质中多表现为中医的湿热/痰湿症^[24]。

7 重新审视瘢痕疙瘩全身性治疗策略

现有的临床和实验室证据提示应该从人体的整体观来探讨瘢痕疙瘩的发病机制,而在众多的系统性因素中,炎症体质治疗可能是瘢痕疙瘩全身性治疗的重要抓手。系统性药物治疗最为关键的是平衡好治疗作用和可能带来副作用。根据现有的文献报

道,口服积雪苷片^[25]和曲尼斯特^[26]是全身瘢痕疙瘩治疗的常用口服药物。

基于瘢痕疙瘩局部和全身因素的相互作用机制,其治疗也应该实施局部+全身治疗的策略。在慢性炎症体质全身治疗的基础上,再开展局部治疗(如手术、放射治疗和药物注射等)^[27],并在局部治疗后继续维持一段时间的全身治疗预防复发。

相对于现代医学,中医更注重整体观维度,以达到阴阳平衡、气通血活、脏腑安定和经络畅调的目的。基于痰湿/湿热体质是瘢痕疙瘩最主要的中医病理体质,采用中药进行健脾祛湿和清热解毒应该是首选的共性治疗策略,但在临床实践中应针对患者个体情况行辨证施治。除药物治疗外,健身锻炼、减轻体质量、优化饮食习惯和作息习惯、改善睡眠和舒缓紧张情绪等干预手段也符合祖国医学整体观治疗原则,以达到个体阴阳气血平衡的目的。中医的整体观全身治疗和西医局部治疗的相互配合,将是中西医结合治疗瘢痕疙瘩值得探索的一个课题。

8 未来瘢痕疙瘩研究的策略创新

以往瘢痕疙瘩的基础研究多聚焦于瘢痕疙瘩细胞本身的异常,而缺乏对细胞与环境因素相互作用的研究。炎症介质可能是最重要的环境因素,故在瘢痕疙瘩细胞学研究中需要引入免疫/炎症细胞来进一步阐明两者间的相互作用和相关机制。通过建立炎症因子过表达动物模型来模拟人体的炎症微环境可能是未来瘢痕疙瘩动物模型研究的方向之一。在临床研究方面,宜开展系统性研究来进一步确认瘢痕疙瘩患者的炎症体质,以便确定抗炎系统治疗的靶点。基于肠道菌群失调对炎症作用,深入研究瘢痕疙瘩患者与健康人之间肠道菌群的差异以及食物类型、进食习惯、作息习惯和代谢异常对肠道菌群和炎症体质的影响也是重要的研究课题。对于现有的瘢痕疙瘩治疗药物,开展规模化的临床研究,明确药物的疗效、药物剂量、使用方法和治疗时间将有助于把提出的创新理念转化为临床实践,从而进一步改善瘢痕疙瘩特别是全身弥漫型瘢痕疙瘩的临床治疗效果,提升治愈率和降低复发率。

参考文献

- [1] 蔡景龙. 瘢痕疙瘩的诊疗指南建议[J]. 中国美容医学, 2016, 25(6):38-40. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.001191.
- [2] Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment[J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(1):286-300. DOI:10.1097/01.prs.0000195073.73580.46.
- [3] Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical

- recommendations on scar management[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 110(2):560-571. DOI: 10.1097/00006534-200208000-00031.
- [4] Gold MH, Berman B, Clementoni MT, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(8):817-824. DOI: 10.1111/dsu.0000000000000049.
- [5] Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(8):825-831. DOI:10.1111/dsu.0000000000000050.
- [6] Hahn JM, McFarland KL, Combs KA, et al. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor- β_1 [J/OL]. *Burns Trauma*, 2016, 4(1):30[2020-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994224/>. DOI: 10.1186/s41038-016-0055-7.
- [7] Brown JJ, Ollier W, Arscott G, et al. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans[J]. *Exp Dermatol*, 2008, 17(7):610-613. DOI:10.1111/j.1600-0625.2007.00654.x.
- [8] 刘伟. 瘢痕疙瘩发生和发展的整体观机制探讨[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2018, 14(4):181-183. DOI:10.3969/j.issn.1673-0364.2018.04.001.
- [9] Zhu F, Wu B, Li P, et al. Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62377. DOI: 10.1371/journal.pone.0062377.
- [10] Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9):768-771. DOI:10.1038/ng.645.
- [11] 刘旺, 蒋游晖, 李友良, 等. 瘢痕疙瘩成纤维细胞 p53 基因突变的研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2004, 20(2):85-87. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2004.02.008.
- [12] 刘晓军, 高建华, 李学雷, 等. 瘢痕疙瘩家系 Fas 基因死亡域突变的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 21(7):698-701.
- [13] Kim A, DiCarlo J, Cohen C, et al. Are keloids really "glioids"? : high-level expression of gli-1 oncogene in keloids[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(5):707-711. DOI: 10.1067/mjd.2001.117736.
- [14] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10):576-590. DOI:10.1038/s41574-018-0059-4.
- [15] Lewis SS, Hutchinson MR, Zhang Y, et al. Glucuronic acid and the ethanol metabolite ethyl-glucuronide cause toll-like receptor 4 activation and enhanced pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30:24-32. DOI:10.1016/j.bbi.2013.01.005.
- [16] Park HJ, Kim SJ, Park SJ, et al. Phenethyl isothiocyanate regulates inflammation through suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors[J]. *Life Sci*, 2013, 92(13):793-798. DOI:10.1016/j.lfs.2013.02.012.
- [17] Zhao L, Lee JY, Hwang DH. Inhibition of pattern recognition receptor-mediated inflammation by bioactive phytochemicals[J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(6):310-320. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00394.x.
- [18] Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:316. DOI:10.3389/fnhum.2017.00316.
- [19] Kwon S, Choi JY, Shin JW, et al. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(3):284-290. DOI:10.2340/00015555-3089.
- [20] Kendall AC, Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity[J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(1):141-164. DOI:10.1016/j.plipres.2012.10.003.
- [21] 王红梅, 徐丽敏. 中医皮肤的生理与病理[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2009, 8(1):56-58. DOI:10.3969/j.issn.1672-0709.2009.01.032.
- [22] 赵庆利, 张景龙, 董静, 等. 瘢痕疙瘩中医体质类型与临床特征间关系分析[J]. *中国美容医学*, 2009, 18(11):1670-1672. DOI:10.3969/j.issn.1008-6455.2009.11.056.
- [23] 刘海洋, 董佳容, 武晓莉, 等. 中医痰湿/湿热舌象与体质在瘢痕疙瘩患者中分布的初步调查研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(10):611-615, 后插 10-4. DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2018.10.010.
- [24] 郑璐玉. 痰湿体质人群炎症相关机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [25] 赵亮, 方方, 王焱, 等. 手术后放疗加口服积雪苷治疗瘢痕疙瘩的临床研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2003, 36(6):342-344. DOI:10.3760/j.issn:0412-4030.2003.06.014.
- [26] 陈洁, 唐玲, 朱红梅, 等. 曲尼司特胶囊治疗瘢痕疙瘩、增生性瘢痕疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, 20(9):578-579. DOI:10.3969/j.issn.1001-7089.2006.09.039.
- [27] 中国整形美容协会瘢痕医学分会常务委员会专家组. 中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(5):前插 5-1-前插 5-12. DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2018.05.001.

(收稿日期:2020-04-01)

作者简介

刘伟, 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科教授、博士研究生导师。现任上海市整复外科研究所副所长、中华医学会整形外科分会瘢痕学组组长、中国整形美容协会瘢痕医学分会副会长、全球瘢痕学会创始委员、首届世界瘢痕学术大会主席, 被国内外瘢痕会议邀请演讲多次。



曹振东, 上海交通大学医学院附属第九人民医院中医科副主任医师。国家中医药管理局“第五批全国老中医药专家学术继承人”、国医大师颜德馨传人、全国名中医颜乾麟工作室成员。主编《颜乾麟医话医论医案集》, 擅长疑难杂症中医内治。



本文引用格式

曹振东, 刘伟. 从全身性炎症角度审视瘢痕疙瘩发病机制和治疗策略[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(5):334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200401-00205.

Cao ZD, Liu W. Examining the pathogenesis and therapeutic strategy of keloids from the perspective of systemic inflammation[J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(5):334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200401-00205.