

·综述·

A 型肉毒毒素在瘢痕防治中的应用研究进展

余震¹ 任盼² 张晗¹ 陈辉¹ 马富鑫²¹西安市人民医院(西安市第四医院)医学美容与整形中心,西安 710004;²空军军医大

学第二附属医院整形烧伤科,西安 710038

通信作者:马富鑫,Email:474210555@qq.com

【摘要】 创面愈合的时间、创缘张力、成纤维细胞增殖和细胞外基质的沉积是瘢痕形成的重要原因,而 A 型肉毒毒素可在以上多个方面进行调控。A 型肉毒毒素应用于瘢痕防治是近年来临床研究的热点之一。该文就国内外学者对 A 型肉毒毒素在瘢痕防治中的作用机制、临床应用及应用中产生的并发症和不良反应的相关研究进行简要综述。

【关键词】 肉毒杆菌毒素类, A 型; 瘢痕; 成纤维细胞; 细胞外基质

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81901980); 陕西省重点研发计划(2021SF-107)

Research advances on application of botulinum toxin type A in scar prevention and treatment

Yu Zhen¹, Ren Pan², Zhang Han¹, Chen Hui¹, Ma Fuxin²

¹The Plastic and Reconstructive Surgery Department of Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: Ma Fuxin, Email: 474210555@qq.com

【Abstract】 The wound healing time, tension of wound edge, proliferation of fibroblast, and extracellular matrix deposition are the important factors of scar formation, and botulinum toxin type A can regulate the above. Prevention and treatment of scar with botulinum toxin type A is one of the hot topics of clinical research in recent years. This paper briefly reviews researches by scholars at home and abroad on the mechanism, clinical application, complications, and adverse effects of botulinum toxin type A in scar prevention and treatment.

【Key words】 Botulinum toxins, type A; Cicatrix; Fibroblasts; Extracellular matrix

Fund program: Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (81901980); Key Research and Development Planning Program of Shaanxi

Province of China (2021SF-107)

肉毒毒素,是由肉毒杆菌分泌并合成的一种神经性毒素,根据其血清抗原种类可分为 7 个亚型,其中 A 型肉毒毒素已被广泛用于斜视、面肌抽搐、痉挛性斜颈、肌张力障碍等疾病的治疗以及诸如咬肌、斜方肌塑型等美容项目中,效果显著^[1-2]。近年来,国内外对于 A 型肉毒毒素在各类手术及创伤后瘢痕增生的治疗方面进行了大量研究,此外,部分学者甚至将 A 型肉毒毒素应用于部分急慢性创面治疗中,以加速创面愈合,降低终末期瘢痕的增生程度^[3-4]。如上所述,大量研究聚焦于创面愈合后的瘢痕增生,而常忽略 A 型肉毒毒素在创面愈合过程中所发挥的积极作用。本文回顾近年文献,就创伤初期至瘢痕稳定期整个瘢痕形成周期内不同病理阶段, A 型肉毒毒素的作用机制、临床应用及应用中产生的并发症和不良反应进行简要综述。

1 A 型肉毒毒素在瘢痕防治中的作用机制

1.1 未愈合创面

创面愈合的时间直接影响组织创伤愈合后瘢痕的增生情况,对瘢痕的良好防治应从创面形成早期开始。部分学者在创伤早期,创面尚未愈合前即将 A 型肉毒毒素注射于创缘或者创面基底组织中取得良好效果,此外 A 型肉毒毒素甚至对于部分数十年反复破溃的难愈性创面依旧有效,创面的快速愈合对最终的瘢痕增生有着积极的意义。A 型肉毒毒素促进创面愈合的主要原因,是其可在创伤后组织愈合的多个阶段均发挥积极作用:(1)炎症阶段, A 型肉毒毒素可抑制包括缓激肽、前列腺素和 5-羟色胺等在内的多种炎症介质的释放,进而降低血管通透性,减少中性粒细胞和巨噬细胞的渗出并减轻渗出液对创面愈合的干扰;(2)增殖阶段, A 型肉毒毒素可以促进 CD31 分子表达,促进新生血管的形成,同时可以抑制去甲肾上腺素的分泌,减轻微血管收缩,保证创面血液供应,并使得由大量新生毛细血管、Fb 和炎症细胞组成的

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210208-00054

本文引用格式:余震,任盼,张晗,等. A 型肉毒毒素在瘢痕防治中的应用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(4): 385-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210208-00054.

Yu Z, Ren P, Zhang H, et al. Research advances on application of botulinum toxin type A in scar prevention and treatment [J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(4): 385-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210208-00054.



肉芽组织快速填充创面;(3)重塑阶段,A型肉毒毒素可以减少创面低氧区域中活性氧和内皮型NOS的合成和释放,进而减轻缺血再灌注引起的新生上皮细胞的损伤,并促进上皮细胞在溃疡表面的爬行^[5-6]。除此之外,相关研究还表明A型肉毒毒素可以抑制肉毒毒素注射部位组织的平滑肌、腺体及感觉神经末梢的胆碱能或类胆碱能神经递质的释放,制约与疼痛相关的多肽P物质的释放,这是A型肉毒毒素治疗瘢痕疼痛和瘙痒的理论基础,有助于提高患者创伤后的舒适度,并减少患者因瘙痒而抓挠瘢痕的不良干扰^[7-10]。

1.2 已愈合创面

创面愈合后,瘢痕进入肉芽组织形成期以及瘢痕的成形和塑形期,创周的张力已被明确证实是瘢痕形成的主要影响因素,较大的张力可以明显加剧组织的炎症反应,高张力环境下Fb增殖和胶原累积速度也会加快,进而加重局部瘢痕的增生^[11-12]。A型肉毒毒素可通过抑制神经肌肉接头突触内乙酰胆碱的释放,阻止肌纤维的收缩进而降低创缘的张力,其去神经化效果根据神经肌肉接头的恢复情况不同而有所差异,一般持续3~6个月^[13]。

A型肉毒毒素除影响创缘张力进而间接影响瘢痕的发展之外,还可以直接干预瘢痕形成的病理过程。Fb的异常增殖与分化以及ECM的过度沉积则是增生性瘢痕的直接成因,而A型肉毒毒素可通过以下2个方面抑制这一病理过程。

1.2.1 抑制Fb增殖从而减少胶原蛋白的合成 相关研究表明,A型肉毒毒素可通过使大多数Fb处于静止期(G0期),抑制I型胶原与III型胶原的分泌与合成,并且这一现象仅在瘢痕增生、胶原排列紊乱的组织内出现,正常组织的Fb不受A型肉毒毒素影响^[8,14-15]。虽然前述研究结果涉及的具体分子机制尚未阐明,但已有部分实验证据支持该结论。周娜等^[16]在兔耳增生性瘢痕模型中观察到,应用A型肉毒毒素的实验组相较空白对照组,其瘢痕组织内Fb增殖活性明显受到抑制,且实验组兔Fb中的I型胶原和III型胶原表达水平较低。Kim等^[17]向人瘢痕疙瘩组织中注射A型肉毒毒素,48h后通过流式细胞仪测定细胞周期,结果显示A型肉毒毒素可使Fb的G0期延长,阻止Fb增殖的同时促使其凋亡;通过RT-PCR法观察到,A型肉毒毒素可显著抑制I型胶原与III型胶原合成。

1.2.2 减少TGF- β 的分泌以及抑制 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)与肌球蛋白II的表达 TGF- β 可使Fb趋化增殖,并介导Smad蛋白的表达,从而促进胶原合成。 α -SMA、肌球蛋白II与Fb向肌Fb分化和纤维收缩有关。一些针对人类或小鼠瘢痕的基础研究证明A型肉毒毒素可抑制TGF- β 、 α -SMA、肌球蛋白II等分泌和表达^[18-24]。先后有研究报道,A型肉毒毒素可减少人瘢痕组织中TGF- β 及其下游结缔组织生长因子(CTGF)的分泌^[18-20];Chen等^[14]在研究中证实A型肉毒毒素在体外能够抑制人烧伤后挛缩性瘢痕中 α -SMA和肌球蛋白II的表达;Lee等^[21]在一项小鼠假体包膜挛缩模型研究中亦观察到,A型肉毒毒素可降低TGF- β 与

Smad2的活性。此外,Hao等^[22]开展的研究结果显示,在经A型肉毒毒素处理后的人瘢痕疙瘩组织中,基质金属蛋白酶1(MMP-1)与MMP-2均呈高水平表达,二者在瘢痕形成过程中参与降解ECM,有助于组织重塑^[23-24]。

2 A型肉毒毒素在瘢痕防治中的临床应用

目前临床上通过美国食品药品监督管理局标准的A型肉毒毒素分别为保妥适(BOTOX)、丽舒妥(Dysport)、西马以及衡力,使用浓度通常为20~50 U/mL,可根据病损面积大小进行适当调整^[1-2,25]。

2003年,Gassner和Sherris^[26]首次将A型肉毒毒素用于一侧面部瘢痕切除后行创面修复的患者,术后瘢痕外观明显优于该患者术前的瘢痕外观以及另一例常规面部瘢痕切除后行创面修复患者的瘢痕外观,但该研究样本量小。此后Wilson^[27]在一项研究中,将A型肉毒毒素应用于40例需要行面部瘢痕切除后创面修复的患者的治疗中,随访结果表明36例(90%)患者对治疗后的结果表示非常满意,瘢痕肥大与红肿的情况鲜有出现。对瘢痕患者在最初整复时应用A型肉毒毒素取得成功后,更多的研究转向在手术创伤初期预防性使用A型肉毒毒素,进而减轻外科术后的瘢痕增生。2006年,Tollefson等^[28]分别在术前和术中A型肉毒毒素注射于唇腭裂修复患者切口周围的口轮匝肌内,取得了良好的疗效,但该研究样本量仍较小且缺乏对照。2014年,Chang等^[29]做了一项随机双盲对照研究,将40例唇腭裂患儿分为2组,在其修复手术中分别注射A型肉毒毒素和生理盐水,通过6个月的随访观察到,注射A型肉毒毒素的瘢痕外观优于注射生理盐水的瘢痕。2018年,Lee等^[30]对36例额部的纵行裂伤后缝合患者进行随机对照试验,随访6个月后观察到肉毒毒素干预组患者的瘢痕外观明显优于生理盐水对照组。不同个体对于瘢痕的反应不尽相同,研究者采用同一个体的瘢痕进行自身分段对照研究,进一步提高了研究结果的说服力。2018年Hu等^[31]对16例患者的面部瘢痕进行了自身分段对照研究,他们将同一患者面部分为2个部分,分别纳入A型肉毒毒素组与安慰剂组进行双盲随机试验,结果显示A型肉毒毒素组瘢痕外观及瘢痕宽度等多项评价指标均优于安慰剂组,该项研究的设计规避了个体差异,有力地证实了A型肉毒毒素可以有效抑制创伤后瘢痕增生。随着对A型肉毒毒素抑制瘢痕研究的深入,研究者也将A型肉毒毒素的应用范围扩大到了面部外的其他部位。颈部瘢痕位于人类显露部位,同时由于颈阔肌的作用,该部位瘢痕也极易增生。Kim等^[32]对17例甲状腺切除患者采用了自身分段对照瘢痕设计和随机对照研究,证实了A型肉毒毒素对于颈部瘢痕的预防也是有积极作用的。而对于瘢痕增生风险更大的胸骨正中切口瘢痕,Li等^[33]的研究显示A型肉毒毒素有着明确的抑制作用。此外,Abedini等^[34]对13例乳房整形患者以及7例腹壁整形患者进行了前瞻性随机双盲对照研究,结果亦显示A型肉毒毒素干预后的瘢痕色泽、凸度和高度等指标均得到明确改善。

A 型肉毒毒素应用于瘢痕治疗的部位在不断扩展,同时对于其应用时机,学者们亦在不断探索。创伤早期的瘢痕不断增生使得外部张力持续作用和内部 Fb 及胶原不断累积,该时期为瘢痕的最佳抑制时期,多项荟萃分析结果均支持将 A 型肉毒毒素用于创伤治疗的早期或手术后瘢痕的防治^[35-37]。An 等^[38]对纳入的 30 例甲状腺切除患者进行随机对照试验,结果显示术后即刻注射 A 型肉毒毒素对瘢痕的抑制效果明显优于术后 2 周注射。而对于稳定的增生性瘢痕或瘢痕疙瘩,A 型肉毒毒素的疗效则不明显^[39]。

对于瘢痕疙瘩这一临床难点的治疗,单纯应用肉毒毒素并没有显示出确切的疗效。Gauglitz 等^[40]报道了对 4 例瘢痕疙瘩患者进行病灶内 A 型肉毒毒素注射的经验,6 个月的随访与三维光学轮廓测定记录显示,患者瘢痕形态、大小并无明显改变,但患者的瘙痒症状得到部分改善。针对瘢痕疙瘩或部分复杂瘢痕,部分研究者采用 A 型肉毒毒素联合二氧化碳点阵激光、复方倍他米松、曲安奈德或放射治疗等手段共同抑制瘢痕,均取得了良好疗效,与其他方案联合应用也是 A 型肉毒毒素在瘢痕治疗方面的发展方向之一^[1,41-42]。

3 A 型肉毒毒素防治瘢痕的并发症与不良反应

部分文献曾报道,在使用 A 型肉毒毒素后,少量病例发生眼睑水肿、上睑下垂、下唇不对称以及皮肤感觉障碍等不良反应,但这些不良反应多集中在患者眼周及颌面部区域。而多项有关采用 A 型肉毒毒素治疗瘢痕安全性的回顾性研究显示,A 型肉毒毒素导致的不良事件总发生率较低,而且其中疼痛、水肿、感觉障碍、运动麻痹等不良事件总体表现轻微并且持续时间短暂^[43-44]。

为了减少 A 型肉毒毒素去神经化作用引起的感觉障碍、降低肌肉运动麻痹的发生率,在诸如眼睑周围等高风险区域,可选择重复、低剂量的注射方案,同时兼顾注射部位的肌肉分布特点进行注射,这样一方面可减少药物的弥散,避免上述不良反应,另一方面可提高 A 型肉毒毒素作用效率及成功率。作为一种外源性治疗性多肽,A 型肉毒毒素难以避免地会激活患者机体的免疫应答反应,从而引发抗原抗体中和使得 A 型肉毒毒素效用失活,因此,对于某些增生周期较长的瘢痕,多次注射有助于更好地抑制瘢痕。总之,临床医师必须要理解和掌握人体各部位解剖学特点、瘢痕增生病理生理过程以及 A 型肉毒毒素的作用机制,根据患者的创伤特点调整注射部位、剂量和周期,从而提高 A 型肉毒毒素治疗瘢痕的疗效。

A 型肉毒毒素可作用于创面愈合前后,全程影响创面的愈合至瘢痕的成熟稳定,通过促进创面愈合,减少创缘皮肤张力、调控 Fb 的增殖以及 TGF- β 等细胞因子的分泌等多项机制有效改善最终的瘢痕转归。虽然在治疗过程中有少量病例发生疼痛、水肿、感觉障碍等不良反应,但其总体有效性和安全性可在术者规范的操作下得到充分保障,《瘢痕早期治疗全国专家共识(2020 版)》同样指出肉毒毒素注射治疗瘢痕是一个值得关注的手段^[45]。在未来,A 型肉毒毒素的瘢

痕治疗应用范围和联合手段一定会不断拓展,同时研究者们有望根据人体不同类型的创伤特点制订出更加详尽的 A 型肉毒毒素应用方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李旋,席庆春,方明松,等. A 型肉毒毒素在瘢痕疙瘩治疗中的机制和临床应用新进展[J]. 中国医疗美容,2020,10(1): 114-117. DOI: 10.19593/j.issn.2095-0721.2020.01.029.
- [2] 黎跃华,刘佳琦,肖丹,等. A 型肉毒毒素防治瘢痕的机制与临床应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(4):254-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.04.017.
- [3] Sekiguchi A, Motegi SI, Uchiyama A, et al. Botulinum toxin B suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model: possible regulation of oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. J Dermatol Sci, 2018,90(2):144-153. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.006.
- [4] Shi Y, Lin H, Cao J, et al. Botulinum toxin type A induces protective autophagy in human dermal microvascular endothelial cells exposed to an in vitro model of ischemia/reperfusion injury [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4379-4386. DOI: 10.3892/etm.2018.6741.
- [5] Shi Y, Lin H, Cao J, et al. Botulinum toxin type A attenuates apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells exposed to an in vitro model of ischemia/reperfusion injury[J]. Transplant Proc, 2019, 51(3): 966-971. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.11.006.
- [6] Uchiyama A, Yamada K, Perera B, et al. Protective effect of botulinum toxin A after cutaneous ischemia-reperfusion injury [J]. Sci Rep, 2015,5:9072. DOI: 10.1038/srep09072.
- [7] Jeong HS, Lee BH, Sung HM, et al. Effect of botulinum toxin type A on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue [J]. Plast Reconstr Surg, 2015,136(2):171e-178e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001438.
- [8] Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, et al. Botulin toxin use in scars/keloids treatment[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019,7(18): 2979-2981. DOI: 10.3889/oamjms.2019.783.
- [9] Chen HC, Yen CI, Yang SY, et al. Reply: comparison of steroid and botulinum toxin type A monotherapy with combination therapy for treating human hypertrophic scars in an animal model [J]. Plast Reconstr Surg, 2018,141(3):452e-453e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004146.
- [10] Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of chronic migraine with focus on botulinum neurotoxins[J]. Toxins (Basel), 2015,7(7):2615-2628. DOI: 10.3390/toxins7072615.
- [11] Kasyanju Carrero LM, Ma WW, Liu HF, et al. Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: updated review[J]. J Cosmet Dermatol, 2019,18(1): 10-15. DOI: 10.1111/jocd.12828.
- [12] Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring[J]. Facial Plast Surg, 2012, 28(5): 525-535. DOI: 10.1055/s-0032-1325641.
- [13] Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, et al. New uses of AbobotulinumtoxinA in aesthetics[J]. Aesthet Surg J, 2017, 37(Suppl 1):S45-58. DOI: 10.1093/asj/sjx005.
- [14] Chen M, Yan T, Ma K, et al. Botulinumtoxin type A inhibits α -smooth muscle actin and myosin II expression in fibroblasts derived from scar contracture[J]. Ann Plast Surg, 2016, 77(3): e46-e49. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000268.
- [15] Kim YS, Hong ES, Kim HS. Botulinum toxin in the field of

- dermatology: novel indications[J]. *Toxins (Basel)*, 2017, 9(12): 403. DOI: 10.3390/toxins9120403.
- [16] 周娜, 黎冬平, 罗彦竹, 等. 不同时期注射 A 型肉毒毒素对兔耳增生性瘢痕的影响[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(3): 182-186, 后插 4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2021.03.015.
- [17] Kim S, Ahn M, Piao Y, et al. Effect of botulinum toxin type A on TGF- β /Smad pathway signaling: implications for silicone-induced capsule formation[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(5): 821e-829e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002625.
- [18] Xiao Z, Zhang M, Liu Y, et al. Botulinum toxin type A inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2011, 35(5): 802-807. DOI: 10.1007/s00266-011-9690-3.
- [19] Austin E, Koo E, Jagdeo J. The cellular response of keloids and hypertrophic scars to botulinum toxin A: a comprehensive literature review[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(2): 149-157. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001360.
- [20] Shirakami E, Yamakawa S, Hayashida K. Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkz003[2022-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341924/>. DOI: 10.1093/burnst/tkz003.
- [21] Lee SD, Yi MH, Kim DW, et al. The effect of botulinum neurotoxin type A on capsule formation around silicone implants: the in vivo and in vitro study[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(1): 65-71. DOI: 10.1111/iwj.12228.
- [22] Hao R, Li Z, Chen X, et al. Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin type A on hypertrophic scarring[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(3): 340-346. DOI: 10.1111/jocd.12534.
- [23] Kobayashi T, Kim H, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(11): L1006-1015. DOI: 10.1152/ajplung.00015.2014.
- [24] Alster TS, Harrison IS. Alternative clinical indications of botulinum toxin[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(6): 855-880. DOI: 10.1007/s40257-020-00532-0.
- [25] Ibrahim O, Keller EC, Arndt KA. Update on botulinum neurotoxin use in aesthetic dermatology[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2014, 33(4): 152-156. DOI: 10.12788/j.sder.0115.
- [26] Gassner HG, Sherris DA. Chemoimmobilization: improving predictability in the treatment of facial scars[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 112(5): 1464-1466. DOI: 10.1097/01.PRS.0000081073.94689.DB.
- [27] Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(6): 1758-1766; discussion 1767-1768. DOI: 10.1097/01.prs.0000209944.45949.d1.
- [28] Tollefson TT, Senders CM, Sykes JM, et al. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2006, 8(3): 221-222. DOI: 10.1001/archfaci.8.3.221.
- [29] Chang CS, Wallace CG, Hsiao YC, et al. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115690. DOI: 10.1371/journal.pone.0115690.
- [30] Lee SH, Min HJ, Kim YW, et al. The efficacy and safety of early postoperative botulinum toxin A injection for facial scars[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(2): 530-537. DOI: 10.1007/s00266-017-1008-7.
- [31] Hu L, Zou Y, Chang SJ, et al. Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: a prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 141(3): 646-650. DOI: 10.1097/PRS.00000000000004110.
- [32] Kim YS, Lee HJ, Cho SH, et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: a split-scar, double-blind randomized controlled trial[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(5): 605-612. DOI: 10.1111/wrr.12204.
- [33] Li YH, Yang J, Liu JQ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of botulinum toxin type A in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(5): 1364-1369. DOI: 10.1007/s00266-018-1187-x.
- [34] Abedini R, Mehdizade Rayeni N, Haddady Abianeh S, et al. Botulinum toxin type A injection for mammoplasty and abdominoplasty scar management: a split-scar double-blinded randomized controlled study[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2020, 44(6): 2270-2276. DOI: 10.1007/s00266-020-01916-7.
- [35] Zhang DZ, Liu XY, Xiao WL, et al. Botulinum toxin type A and the prevention of hypertrophic scars on the maxillofacial area and neck: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151627. DOI: 10.1371/journal.pone.0151627.
- [36] Wang Y, Wang J, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of botulinum toxin type A injection for scar prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019, 43(5): 1241-1249. DOI: 10.1007/s00266-019-01358-w.
- [37] Yang W, Li G. The safety and efficacy of botulinum toxin type A injection for postoperative scar prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(4): 799-808. DOI: 10.1111/jocd.13139.
- [38] An MK, Cho EB, Park EJ, et al. Appropriate timing of early postoperative botulinum toxin type A injection for thyroidectomy scar management: a split-scar study[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2019, 144(4): 659e-668e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006064.
- [39] Çalışkan E, Gamsızkan M, Açıkgöz G, et al. Intralesional treatments for hypertrophic scars: comparison among corticosteroid, 5-fluorouracil and botulinum toxin in rabbit ear hypertrophic scar model[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1603-1608.
- [40] Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, et al. Botulinum toxin A for the treatment of keloids[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2012, 25(6): 313-318. DOI: 10.1159/000342125.
- [41] 胡太平, 陶剑光, 周丽娟, 等. CO₂点阵激光联合复方倍他米松和 A 型肉毒毒素治疗增生性瘢痕的临床研究[J]. *中国激光医学杂志*, 2020, 29(4): 181-187. DOI: 10.13480/j.issn1003-9430.2020.0181.
- [42] Huang SH, Wu KW, Lo JJ, et al. Synergic effect of botulinum toxin type-A and triamcinolone alleviates scar pruritus by modulating epidermal hyperinnervation: a preliminary report[J/OL]. *Aesthet Surg J*, 2021: sjab105[2021-05-07]. <https://academic.oup.com/asj/advance-article/doi/10.1093/asj/sjab105/6154581#>. DOI: 10.1093/asj/sjab105.
- [43] Giordano CN, Matarasso SL, Ozog DM. Injectable and topical neurotoxins in dermatology: indications, adverse events, and controversies[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(6): 1027-1042. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.012.
- [44] Jia Z, Lu H, Yang X, et al. Adverse events of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2016, 40(5): 769-777. DOI: 10.1007/s00266-016-0682-1.
- [45] 中国整形美容协会瘢痕医学分会. 瘢痕早期治疗全国专家共识(2020 版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(2): 113-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200609-00300.