

# 瘢痕的研究新进展及临床治疗

岑瑛 刘睿奇

四川大学华西医院美容整形烧伤外科, 成都 610041

通信作者: 岑瑛, Email: cenyng0141@163.com



**【摘要】** 瘢痕形成是皮肤在受到损伤之后的异常愈合过程。瘢痕形成的机制尚未明确,且多项研究表明其受多种因素影响。基于瘢痕中存在的胶原过度沉积,众多学者展开了包括瘢痕机制、病理表现、治疗方法等多方面的研究。在瘢痕治疗方面,多种传统治疗方法与新型治疗方法的结合成为一种趋势,并取得了良好效果。了解瘢痕研究的新进展,并将其与临床治疗转化结合,有利于在工作中更好地制订预防瘢痕形成的策略和治疗方案。

**【关键词】** 瘢痕; 治疗; 研究进展

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.002

## New research advances and clinical treatment of scar

Cen Ying, Liu Ruiqi

Department of Plastic and Reconstructive Burn Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Cen Ying, Email: cenyng0141@163.com

**【Abstract】** Scar formation is the abnormal healing process of skin after being damaged. The mechanism of scar formation is not clear, and many studies have shown that it is affected by many factors. Based on the over deposition of collagen in scars, many researchers have carried out studies on the mechanism, pathological manifestation, and treatment method of scars. In the treatment aspect of scar, the combination of traditional and new treatment methods has been well accepted and achieved good results. To understand the new advances of scar research and combine it with clinical treatment transformation could lead to the development of more effective prophylactic and therapeutic strategies for scar treatment in the future.

**【Key words】** Cicatrix; Treatment; Research progress

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.002

美观问题会导致瘢痕患者不同程度的心理障碍,也严重影响患者的生活质量。发生在特殊部位,如胸部、关节、眼睑处的瘢痕,直接导致患者相应肢体及器官的功能障碍。因此,促进创面愈合,减少瘢痕生成,无论是在美学还是在功能方面,都具有重要意义。近年来,各界学者持续专注于瘢痕治疗的研究,并将最新的进展积极应用于临床,本文就此进行相关介绍。

## 1 瘢痕的胶原沉积现象

瘢痕最初是机体的自我修复过程,而病理性瘢

痕的产生,是在创面愈合时来源于真皮层的胶原纤维的过度沉积所致<sup>[1]</sup>。目前瘢痕产生的机制尚未明确,但学者们在认识和研究的过程中了解到,瘢痕产生过程受 Fb、细胞因子<sup>[2]</sup>、生长因子、胶原异常沉积<sup>[3]</sup>、毛细血管异常增生<sup>[4]</sup>、热休克蛋白<sup>[5]</sup>、氧自由基<sup>[6]</sup>等多种因素共同影响。除此之外,真皮层慢性炎症和结缔组织的异常激活都可以导致瘢痕向增生性瘢痕转变<sup>[7]</sup>。

瘢痕的病理变化,在显微镜下主要表现为病变部位中大量异常胶原等 ECM 的沉积<sup>[8]</sup>。由此,在瘢痕的防治中,如何对抗胶原沉积的产生是一个重点,也是难点。针对胶原沉积,各方学者从不同角度探究了可能的影响因素,并进行相应的预防和治疗。机制层面,有学者研究提出,在部分病理性瘢痕的形成过程中,血管紧张素及其受体对胶原沉积起重要作用<sup>[9]</sup>。有学者在针对瘢痕与其他物质的相互作用关系的研究中观察到,在神经移植的过程中,透明质酸对瘢痕中胶原的沉积起调控作用<sup>[10]</sup>。临床层面,对瘢痕创面进行术前消毒准备,术中尽量微创操作,术后尽早而持久预防瘢痕处理已成为共识。

针对已形成胶原的异常沉积,糖皮质激素治疗是行之有效的主流方法,也被各方反复证实,并在临床应用中取得了良好效果。单纯使用糖皮质激素治疗瘢痕具有多年临床基础后,与其他药物的连用也在逐步开展。在一项探究胶原代谢的实验中,研究者证明,富血小板纤维蛋白可早期促进胶原沉积、创面愈合;中后期调节胶原代谢,减少瘢痕,提高创面愈合质量<sup>[11]</sup>。该研究还利用浓缩生长因子联合血浆蛋白凝胶治疗凹陷性瘢痕,取得了不错效果。

## 2 瘢痕的预防

通过微创的方法减少创面和手术切口的产生是预防瘢痕的重要方法。创面愈合后的早期瘢痕预防是临床防治的基本理念。除此之外,任何可能会导致或加重瘢痕产生的影响因素,都应在临床治疗中予以重视。创面的感染,会导致瘢痕向病理性瘢痕

转化。因此,在临床工作中,积极控制创面感染,也被纳入瘢痕重要的早期防治中。银离子敷料作为创面治疗过程中的一种重要敷料,具有较高的抗菌性。针对腹部切口感染风险高的特点,有研究者证实,在纳入的 94 例腹部手术患者中,相比于普通无菌敷料,银离子敷料在术后创面的外用中,具有更高的细菌抑制率<sup>[12]</sup>。该研究还表明,在创面愈合过程中,早期使用银离子敷料,可以减少创面愈合后瘢痕的形成。

### 3 瘢痕治疗的新方向

瘢痕既往的治疗方法主要可分为手术治疗和非手术治疗 2 种,其中手术治疗可以显著改善由瘢痕挛缩造成的局部功能障碍;非手术治疗主要包括药物治疗、局部压迫治疗、放射治疗等,可在无创的条件下,对瘢痕进行防治。这些治疗方法在使用中均取得了一定效果,在此不做赘述。但目前尚无一种方法,在复杂的瘢痕治疗过程中体现出绝对的优势<sup>[13]</sup>。因此越来越多的学者,在传统治疗方法的基础上,不断结合新的技术进行瘢痕治疗的探索。

自体脂肪移植是通过负压抽吸获得脂肪组织,经特殊处理后,将其注入指定受区。脂肪移植的首次创新使用,是在手术中填充皮肤软组织的凹陷缺损,并且取得了满意成果<sup>[14]</sup>。Coleman<sup>[15]</sup>的脂肪抽吸技术的问世,提高了脂肪存活率,推动了自体脂肪移植在治疗更多疾病中的使用,包括在瘢痕治疗领域的长足发展。自体脂肪移植技术已被应用于修复烧伤后乳头、乳晕区域瘢痕,并取得满意效果<sup>[16]</sup>。对于更严重的关节区域瘢痕挛缩,有学者使用制备的脂肪颗粒进行修复,最终也明显改善关节功能<sup>[17]</sup>。近几年,Tonnard 等<sup>[18]</sup>随访了 67 例采用脂肪移植治疗眼周瘢痕、皱纹及色素沉着患者的效果后,提出了“纳米脂肪(nanofat)”学说,并得到广泛推崇。有学者将“纳米脂肪”与游离皮片移植相结合,证实了其在改善游离皮片移植术后形成的瘢痕中存在重要作用<sup>[19]</sup>。而移植脂肪后产生这种修复作用的根本原因,可能与脂肪颗粒中存在强大干性的脂肪源性干细胞(ADSC)有关<sup>[18]</sup>。有研究者在使用 ADSC 治疗瘢痕的过程中,检测到 ECM 中的胶原成分含量明显下降<sup>[20]</sup>。并且 ADSC 可通过减少胶原合成,抑制瘢痕纤维化的形成<sup>[21-22]</sup>。此外,ADSC 可分泌大量生长因子,在调控瘢痕组织纤维化的多种通路如 TGF- $\beta$ /Smad<sup>[23]</sup>、p38/MAPK<sup>[24]</sup>中均有重要作用。本期重点号文章中,欧令东等<sup>[25]</sup>也检测了

脂肪来源于细胞胶(SVF-GEL)中的细胞因子含量,证实其中含有 VEGF,可促进人皮肤 Fb 的迁移。文中还提到,进一步结合临床,将 SVF-GEL 应用于治疗凹陷性瘢痕,可以取得良好效果。

除了自体脂肪移植,激光治疗也是近年来瘢痕防治方法的一大热点选择。激光治疗的本质是利用光热的分解作用,在皮肤表面制造微小的热损伤,达到促进组织恢复初始愈合状态,进行二次修复以达到治疗瘢痕的目的<sup>[26]</sup>。目前已被证实可用于改善瘢痕预后的有脉冲染料激光、剥脱性点阵激光以及非剥脱性点阵激光<sup>[27]</sup>。不同种类激光的波长差异,使光热损伤的区域存在差别,在治疗瘢痕时具有针对性。在治疗有增生血管及红斑的瘢痕时,临床上应选择脉冲染料激光<sup>[28]</sup>,其主要分为波长峰值为 585 nm 和 595 nm 这 2 种,可使光热选择性作用于氧合血红蛋白富集的区域,因此治疗效果明显。典型的剥脱性点阵激光——点阵二氧化碳激光,穿透程度深,可在一定程度上重新排列异常沉积的真皮层胶原成分,从而达到治疗瘢痕的目的<sup>[29]</sup>,因而多用于增生期瘢痕的治疗。非剥脱性点阵激光主要包括掺钕钕铝石榴石激光和点阵铒激光。非剥脱性点阵激光对皮肤真皮层的损伤小,可用于治疗稳定期的瘢痕<sup>[27]</sup>。有研究者将非剥脱性点阵激光与 5-氟尿嘧啶联合用于治疗瘢痕,取得了抑制瘢痕的良好效果<sup>[30]</sup>。值得注意的是,虽然不同类型的激光有其相适应的瘢痕种类,但是多种激光的结合使用,往往会取得更加显著的疗效。而笔者在临床治疗过程中观察到,激光联合糖皮质激素注射抑制瘢痕的效果优于单独使用激光治疗。此外,由于整个激光治疗过程持续时间长,激光治疗的最终效果还受患者治疗依从性的影响。

### 4 瘢痕防治的总结及展望

多年研究表明,瘢痕的产生机制复杂、受多种因素影响,且具有一定的个体差异,其诊断评价以及治疗方法一直未有定论。更为严峻的是,由于瘢痕进展的慢性、隐匿性,以及大多数患者对瘢痕危害认识的片面性,使得瘢痕的治疗阶段往往开始于较晚时期。如何更好地在美观及功能 2 个方面努力改善瘢痕患者的生活质量,一直都是瘢痕临床治疗工作的重点和难点。随着科学技术的发展,研究者对更多瘢痕形成机制的探索使得我们对瘢痕的认识更加全面。在临床工作中,对于瘢痕的防治,要在已有传统手段的基础上,针对性地结合多种新型技术方法,

避免单一、固有的诊疗思维,研究更为有效的综合、个体的精准化治疗方案。与此同时,也需要加大对患者在治疗中依从性的宣传教育,防治结合才能为瘢痕的治疗提供更多可能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Mofikoya BO, Adeyemo WL, Abdus-salam AA. Keloid and hypertrophic scars: a review of recent developments in pathogenesis and management [J]. *Nig Q J Hosp Med*, 2007, 17(4):134-139. DOI: 10.4314/nqjhm.v17i4.12693.
- [2] Greenhalgh DG. Consequences of excessive scar formation: dealing with the problem and aiming for the future [J]. *Wound Repair Regen*, 2007, 15 Suppl 1: S2-5. DOI:10.1111/j.1524-475X.2007.00220.x.
- [3] Sultan SM, Stern CS, Allen RJ Jr, et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128(2):363-372. DOI:10.1097/PRS.0b013e31821e6e90.
- [4] DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(5):979-984. DOI:10.1189/jlb.4MR0316-102R.
- [5] Huang C, Murphy GF, Akaishi S, et al. Keloids and hypertrophic scars: update and future directions [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2013, 1(4):e25. DOI:10.1097/GOX.0b013e31829e4597.
- [6] Ferrini MG, Vernet D, Magee TR, et al. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase [J]. *Nitric Oxide*, 2002, 6(3):283-294. DOI:10.1006/niox.2001.0421.
- [7] Chitturi RT, Balasubramaniam AM, Parameswar RA, et al. The role of myofibroblasts in wound healing, contraction and its clinical implications in cleft palate repair [J]. *J Int Oral Health*, 2015, 7(3):75-80.
- [8] Hammer-Hansen N, Damsgaard TE, Rødgaard JC. Scar prophylaxis and treatment [J]. *Ugeskr Laeger*, 2015, 177(42):V05150384.
- [9] 陈俊杰, 伍晓靖, 张振宇, 等. 人瘢痕疙瘩中血管紧张素 II 及其受体表达与胶原沉积的相关性研究 [J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(11):653-657. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.11.004.
- [10] 刘英伟, 张万里, 池成涛, 等. 透明质酸在去细胞异体神经移植中对瘢痕的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(42):6317-6323. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2016.42.013.
- [11] 杨琴秋. 富血小板纤维蛋白 (PRF) 诱导口腔软组织缺损修复再生的实验研究 [D]. 泸州:西南医科大学, 2015.
- [12] 孙蕾, 张莹, 雷焕勤, 等. 银离子敷料与普通无菌敷料在腹部手术切口愈合不良中的效果比较 [J]. *中国实用护理杂志*, 2017, 33(4):276-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.04.009.
- [13] Kafka M, Collins V, Kamolz LP, et al. Evidence of invasive and noninvasive treatment modalities for hypertrophic scars: a systematic review [J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(1):139-144. DOI:10.1111/wrr.12507.
- [14] Coleman WP. Fat transplantation [J]. *Dermatologic Clinics*, 1999, 17(4):891-898, viii. DOI:10.1016/S0733-8635(05)70136-4.
- [15] Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 1995, 19(5):421-425. DOI:10.1007/BF00453875.
- [16] Caviggioli F, Villani F, Forcellini D, et al. Nipple resuscitation by liposuction in burn sequelae and scar retraction [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(4):e174-176. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181d45dee.
- [17] Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, et al. Autologous fat graft in scar treatment [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(5):1610-1615. DOI:10.1097/SCS.0b013e3182a24548.
- [18] Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 132(4):1017-1026. DOI:10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0.
- [19] Kemaloglu CA. Nanofat grafting under a split-thickness skin graft for problematic wound management [J]. *Springerplus*, 2016, 5:138. DOI:10.1186/s40064-016-1808-2.
- [20] Zhang Q, Liu LN, Yong Q, et al. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):145. DOI:10.1186/s13287-015-0133-y.
- [21] Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study [J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(10):1678-1688. DOI:10.1111/j.1524-4725.2012.02495.x.
- [22] Lam MT, Nauta A, Meyer NP, et al. Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing [J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(5/6):738-747. DOI:10.1089/ten.tea.2012.0480.
- [23] Jiang X, Jiang X, Qu C, et al. Intravenous delivery of adipose-derived mesenchymal stromal cells attenuates acute radiation-induced lung injury in rats [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(5):560-570. DOI:10.1016/j.jcyt.2015.02.011.
- [24] Chen JY, Zhang L, Zhang H, et al. Triggering of p38 MAPK and JNK signaling is important for oleanoic acid-induced apoptosis via the mitochondrial death pathway in hypertrophic scar fibroblasts [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(10):1468-1478. DOI:10.1002/ptr.5150.
- [25] 欧令东, 张爱君, 李昂, 等. 人脂肪来源干细胞胶治疗皮肤凹陷性瘢痕患者的作用及其机制 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(12):859-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.006.
- [26] Oliaei S, Nelson JS, Fitzpatrick R, et al. Laser treatment of scars [J]. *Facial Plast Surg*, 2012, 28(5):518-524. DOI:10.1055/s-0032-1325646.
- [27] Anderson RR, Donelan MB, Hivnor C, et al. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 150(2):187-193. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.7761.
- [28] Vazquez-Martinez O, Eichelmann K, Garcia-Melendez M, et al. Pulsed dye laser for early treatment of scars after dermatological surgery [J]. *J Drugs Dermatol*, 2015, 14(11):1209-1212.
- [29] Karmisholt KE, Taudorf EH, Wulff CB, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser treatment of caesarean section scars—a randomized controlled split-scar trial with long term follow-up assessment [J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(2):189-197. DOI:10.1002/lsm.22606.
- [30] Shin J, Cho JT, Park SI, et al. Combination therapy using non-ablative fractional laser and intralesional triamcinolone injection for hypertrophic scars and keloids treatment [J]. *Int Wound J*, 2019. DOI:10.1111/iwj.13213.

(收稿日期:2019-10-28)

#### 本文引用格式

岑瑛, 刘睿奇. 瘢痕的研究新进展及临床治疗 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(12):839-841. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.002.

Cen Y, Liu RQ. New research advances and clinical treatment of scar [J]. *Chin J Burns*, 2019, 35(12):839-841. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.12.002.