

本文引用:徐子琪. 病理性瘢痕发病机制及治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(7): 688-693. DOI: 10.7683/xyxyxb. 2022. 07. 018.

【综述】

病理性瘢痕发病机制及治疗研究进展

徐子琪
(郑州大学医学院 2018 级临床医学系, 河南 郑州 450052)

摘要: 病理性瘢痕包括瘢痕疙瘩和增生性瘢痕, 其具体发病机制目前仍不明确, 可能与遗传因素、免疫因素、细胞因子表达改变及环境因素等有关。病理性瘢痕的治疗方法主要包括手术治疗和非手术治疗, 非手术治疗主要有药物治疗、物理治疗及其他新型治疗等。单一治疗手段对病理性瘢痕的治疗效果和复发率控制均不理想, 根据患者实际情况采取多种治疗方式联合治疗是提高治疗效果、降低复发率的最佳方案, 特别是细胞生物学、分子生物学、基因学、免疫学等学科的发展及对病理性瘢痕的进一步认识, 为该病的治疗提供了新的治疗理念和治疗手段。

关键词: 病理性瘢痕; 发病机制; 手术治疗; 物理治疗; 药物治疗

中图分类号: R619+.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)07-0688-06

Research progress on pathogenesis and treatment of pathological scar

XU Ziqi
(Department of Clinical Medicine, Grade 2018, College of Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Abstract: Pathological scar includes keloid and hypertrophic scar. Its specific pathogenesis is still unclear, it may be related to genetic factors, immune factors, cytokine expression changes and environmental factors. The treatment methods of pathological scar mainly include surgical treatment and non-surgical treatment. The non-surgical treatment mainly includes drug therapy, physical therapy and other new treatments. The treatment effect and recurrence rate of a single treatment method are not ideal. The combination therapy with multiple treatment methods according to the actual situation of patients is the best solution to improve the treatment effect and reduce the recurrence rate. In particular, the development of cell biology, molecular biology, genetics and immunology and the further understanding of pathological scar have provided new treatment concepts and methods for the treatment of the disease.

Key words: pathological scar; pathogenesis; surgical treatment; physiotherapy; pharmacotherapy

病理性瘢痕是受到外界刺激的皮肤不正常愈合引起的皮肤纤维增生性疾病, 是伤口愈合过程中以成纤维细胞增殖和过量胶原沉积为特征的异常反应^[1]。主要包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩 2 种类型, 2 种类型的瘢痕具有一定的相似性, 其组织学特点均为成纤维细胞的合成能力增强、降解能力降低, 造成细胞外基质中胶原、蛋白多糖、糖蛋白等物质过量沉积, 胶原纤维排列紊乱; 但二者也有明显的差异, 与增生性瘢痕相比, 瘢痕疙瘩在增生过程中更易使患者出现痛感和痒感, 且通常不会自然消退。另外, 瘢痕疙瘩还具有极高的复发率及家族遗传倾向^[2]。增生性瘢痕和瘢痕疙瘩均会在一定程度上影响组织的外观形态, 部分患者可能会因为出现组织肌肉挛缩而继发功能障碍, 严重影响患者的身心健康和生活质量。病理性瘢痕的病因比较复杂, 其发生机制

随着细胞生物学、分子生物学等相关学科的不断发展被人们逐步认识, 并为其有效治疗提供了理论基础。目前, 病理性瘢痕的治疗方法较多, 其中最为常见并被认可的有手术治疗、物理治疗、药物治疗等, 但因病理性瘢痕的发病机制尚未完全明确, 仍存在治疗效果不理想、复发率高等问题。本研究主要对病理性瘢痕的可能发病机制及治疗研究进展进行综述, 为进一步深入研究病理性瘢痕的发生机制和治疗策略提供新的思路。

1 病理性瘢痕发病机制

1.1 遗传因素 病理性瘢痕患者有一定的种族、肤色和家族遗传倾向。研究显示, 尼格罗人种和肤色较深的人, 其皮肤损伤后病理性瘢痕发生率较欧罗巴人种高 5~15 倍, 黑色素细胞激素表达水平异常可能与病理性瘢痕的发生有关^[3]。MARNEROS 等^[4]研究表明, 病理性瘢痕患者具有一定的家族遗传倾向, 虽然未发现明确导致其发病的特定基因, 但通过家系基因扫描发现在 2q23(日本人)、7p11(非

洲裔美国人)、10q23.31、15q22.31-q23、18q21.1(中国汉族人)等染色体上均存在病理性瘢痕的易感基因位点,这说明病理性瘢痕在不同的种族人群中存在遗传异质性,也进一步说明病理性瘢痕的遗传模式是多基因式的。陈阳等^[5]研究证实了遗传因素参与病理性瘢痕的形成,发现存在于1p16、1p20、1p21染色体上的抑制基因丢失。因此,病理性瘢痕具有遗传易感性,但不同个体的致病基因可能不尽相同。

1.2 免疫反应 病理性瘢痕组织中不仅含有大量的T淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞和免疫球蛋白,而且趋化因子、树突状细胞表达趋化因子受体较多。病理性瘢痕切除后极易复发并有增大趋势,类似机体再次接触同一抗原后激活体液免疫与细胞免疫,发生特异性致敏T细胞所介导的迟发型超敏反应。创伤后机体最早会出现炎症反应,并作为免疫屏障启动免疫反应,刺激纤维组织增生,促进创面愈合。创伤早期,局部免疫系统被激活,大量的免疫细胞聚集在创面区域,免疫细胞参与创伤后创面愈合的炎症反应,通过释放细胞因子、炎症介质而促进胶原蛋白沉积、微血管生成和成纤维细胞增殖等^[6]。LINARES^[7]研究发现,病理性瘢痕患者出现瘢痕停止生长甚至逐渐消退与其免疫功能降低有关。KISCHER等^[8]把人体不断增长的病理性瘢痕组织移植到免疫缺陷裸鼠,发现其瘢痕逐渐消退。GOLD等^[9]研究也发现,病理性瘢痕组织中有大量的淋巴细胞聚集成团,周围被胶原纤维包裹,这些淋巴细胞以T淋巴细胞为主,并含有自然杀伤细胞,说明在病理性瘢痕组织形成过程中免疫细胞也发挥了重要作用。

1.3 细胞因子分泌异常 细胞因子是由细胞分泌的具有多种生物学活性的小分子蛋白质,对细胞的生长、分化具有明显的调控作用。当靶细胞表面特异性受体与细胞因子结合时可刺激成纤维细胞增殖、分化及迁移,促进细胞外基质合成与沉积,抑制细胞外基质降解酶的产生,使细胞外基质合成与降解失去平衡,最终形成病理性瘢痕。研究显示,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素- α -促黑素细胞激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)等多种细胞因子表达异常均与病理性瘢痕形成有关^[10-12]。TGF- β 的主要生物学功能是调节细胞增殖和结缔组织形成,从而参与病理性瘢痕组织的形成,其被公认为与创伤后愈合密切相关的细胞因子^[10]。PDGF是创伤后最早到达伤口的细胞因子,其主要通过促进成纤维细胞分裂、增

殖、趋化等作用参与创伤修复^[11]。干扰素作为一种负性调控因子,通过抑制成纤维细胞增殖而使胶原基因表达下调、胶原酶产生增加,其机制可能为干扰素通过与靶细胞表面干扰素受体结合,诱导核因子-1结合位点水平下调,从而抑制胶原基因的表达。TNF包括TNF- α 和TNF- β ,主要由单核巨噬细胞和T淋巴细胞分泌释放。TNF- α 在创伤愈合过程中有双重作用,低浓度TNF- α 可以促进成纤维细胞增殖和纤维蛋白合成,高浓度TNF- α 可以抑制成纤维细胞增殖和纤维蛋白合成。TNF- β 可提高成纤维细胞胶原纤维合成能力,促进成纤维细胞增殖。 α -MSH是一种内源性神经免疫调节肽,在病理性瘢痕组织表皮层,特别是表皮基底层表达最明显,不仅能够促进皮肤成纤维细胞的生长和增殖,还能促进成纤维细胞分泌TGF- β_1 ^[12]。

有研究认为,可以把病理性瘢痕看作是一种良性的纤维增生性真皮肿瘤^[13]。病理性瘢痕也具有类似恶性肿瘤进行性生长、难以消除及复发率较高等一系列特性^[14],这可能与病理性瘢痕形成过程中出现的局部微环境有关^[15]。在微环境的形成过程中,新生毛细血管增生被认为是一种关键因素。因毛细血管内皮细胞可以释放大量的生长因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF- β 、PDGF和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等而被看作是一种内分泌及代谢器官^[16]。VEGF是目前被发现的能够促进血管内皮细胞分裂、增殖的功能最强的细胞因子^[17],TGF- β 是一种能够促进伤口外基质沉积的细胞因子^[18]。

在遭受到创伤、蚊虫叮咬等外界刺激或者毛囊炎等内部刺激后,瘢痕组织内的氧分压在早期即出现下降,能够在低氧条件下维持细胞存活的低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达,其从基因水平上对VEGF和TGF- β 进行调控。HIF-1 α 还可以通过促进VEGF mRNA的转录并减缓VEGF的降解,使VEGF水平升高,且VEGF是一种已知的能够促进血管生成的分子,这对于创伤愈合非常关键;同时,VEGF还能通过增加血管通透性、暂时改变细胞外基质成分,促进组织在相关微环境内形成新血管及新生肉芽组织。HIF-1 α 可以通过上调TGF- β /Smad信号通路促进TGF- β 高度转化和表达^[19]。TGF- β 可以促进成纤维细胞产生胶原及细胞外基质的合成及沉积^[18]。HIF-1 α 对VEGF和TGF- β 具有正向调控作用,因此在缺氧条件下,组织中VEGF和TGF- β 的生成及分泌显著增加。但也有研究显示,在组织出现轻、中度缺氧时HIF-1 α 呈高表达,而当瘢痕组织发生严重缺氧时,HIF-1 α 的表达并未呈上升趋势,反而其表达水平降

低,这可能与 p53 基因能够竞争性结合共激活因子 p300 有关^[20]。

在病理性瘢痕形成过程中,细胞因子 VEGF 和 TGF- β 促进了组织在缺氧早期时即出现微血管增生,但是在肉芽组织形成时期组织的氧分压却呈现下降趋势,这可能是由于在肉芽组织形成过程中需要大量的氧耗,而微血管虽然处于增生状态,但部分微血管可能因为另一种细胞因子 PDGF 的影响和作用而处于收缩状态,多种综合因素导致瘢痕组织的微血管的供氧量并不能满足快速增长的组织对氧的需求量,此时的瘢痕组织仍处于一种相对缺氧的状态;而随着大量成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的沉积,微血管受压发生扭曲、狭窄,使组织缺氧进一步加重,诱导 HIF-1 α 的转录和表达,VEGF 和 TGF- β 分泌增多,最终瘢痕组织的缺氧与胶原蛋白的沉积之间形成了恶性循环^[21]。

因此,在病理性瘢痕形成过程中,组织缺氧、HIF-1 α 的表达、相关细胞因子的分泌均起到了重要的作用,且互相关联、动态变化,甚至能够通过相互之间的促进作用使大量胶原蛋白沉积。因此,应用靶向 HIF-1 α 的药物阻断这一循环或许将来能够成为治疗病理性瘢痕的有效措施。

2 病理性瘢痕的治疗

病理性瘢痕的发病机制复杂多样,普遍认为是由多种因素共同作用所引起。目前,病理性瘢痕的临床治疗方式主要有手术治疗和非手术治疗,各种治疗方式各有利弊,目前尚无令人满意的单一疗法,临床一般需要结合患者自身情况而采取多种方式的联合治疗。

2.1 手术治疗 病理性瘢痕患者伴有功能障碍或形态改变时首选治疗方法为手术治疗,但因复发率高达 45% ~ 100%,故一般不单独使用,且手术本身有可能再次导致病理性瘢痕的发生,因此,根据患者适应证在选择手术治疗的同时应联合放射治疗、压迫治疗、药物注射治疗等。陈立彬等^[22]应用鱼骨线减张缝合技术、LIU 等^[23]选择手术切除加皮瓣移植术后再应用放射治疗和高压氧治疗,ZENG 等^[24]采用手术前后放射治疗和术中旋髂浅动脉穿支皮瓣移植等,这些治疗措施均可显著降低术后复发率,提高病理性瘢痕的治疗效果。

2.2 非手术治疗

2.2.1 物理治疗 目前,病理性瘢痕的主要物理治疗方式有硅凝胶膜治疗、激光治疗、压力治疗、冷冻治疗、放射治疗、光动力疗法等。(1)硅凝胶膜治疗:硅凝胶膜治疗可以明显改善瘢痕的外观、质地及患者的痒痛感,其机制与其限制皮肤拉伸、封闭水化

作用有关,可使瘢痕变软、变薄,并改善瘢痕表面凹凸不平的外观,是手术治疗病理性瘢痕后预防复发的一线方法,如果配合压力治疗效果更佳^[25-26]。(2)压力治疗:病理性瘢痕压力治疗的效果与患者的年龄、瘢痕部位、压力大小、治疗时间等多种因素有关,但具体治疗机制不详,可能是通过加压使瘢痕组织缺血缺氧,诱导细胞凋亡,降低代谢和成纤维细胞活性,促进胶原蛋白降解,从而抑制瘢痕增生。压力治疗的关键是要用合适的压力,一般为 15 ~ 40 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);每日治疗时间不少于 23 h,持续治疗 6 ~ 12 个月。研究发现,耳垂病理性瘢痕切除术后应用钕磁体压力耳环可有效降低复发率,且钕磁体的质量和大小约为铁磁体的 50%,产生的压力是铁磁体的 10 倍以上^[27]。同时,应用 3D 打印技术对不同患者不同部位的病理性瘢痕进行个性化的立体面罩定制,可起到更加精准有效的压力治疗效果,提高患者的舒适度。(3)激光治疗:激光治疗是利用激光的烧灼、气化、切割、凝固等作用祛除瘢痕组织、损伤瘢痕内血管、抑制成纤维细胞增殖、诱导细胞凋亡,从而达到预防或治疗瘢痕的目的。激光治疗安全有效,二氧化碳激光、氩激光、Er:YAG 激光、Nd:YAG 激光、脉冲染料激光、半导体激光等是目前临床治疗病理性瘢痕常用的激光治疗方法,因单独使用复发率高,现多采用多种激光或联合手术、其他物理疗法、药物疗法等联合治疗,效果更佳,这也是近年来研究的热点。激光辅助外用药物导入即激光辅助给药技术是近年来研究的热点。研究显示,激光辅助给药技术治疗病理性瘢痕或预防瘢痕复发有显著效果,该方法的目的是通过激光烧灼使皮肤产生微小通道,增加药物吸收率,减少药物用量,最终提高治疗效果,其常用药物主要有曲安奈德、5-氟尿嘧啶^[28-31]。研究发现,二氧化碳点阵激光联合超脉冲点阵二氧化碳激光或脉冲染料激光均较单纯使用某一种激光治疗病理性瘢痕效果好,且复发率低^[32-33]。(4)冷冻治疗:冷冻治疗是通过破坏瘢痕组织内血管系统和瘢痕组织细胞,造成组织坏死、脱落,从而消除瘢痕,冷冻治疗瘢痕组织临床常用的冷冻剂为液氮,此法由于不易掌握治疗程度,不良反应较多,目前临床使用较少。(5)放射治疗:放射治疗是通过射线诱导瘢痕成纤维细胞和血管内皮细胞凋亡,抑制血管再生、成纤维细胞生成,减少细胞外基质和胶原蛋白合成及炎症细胞因子产生,从而抑制病理性瘢痕的发生发展。浅层 X 射线、 β 射线、电子束和近距离放射治疗(或内部放射治疗)是目前临床常用的放射治疗方法,应用较为广泛的是电子束放射治疗^[34-35]和近距离放射治疗^[36],总体治疗效果好,且复发率低。放射治疗推

荐于术后 24 h 内进行,总剂量控制在 20 Gy 内,虽然放射剂量越大,治疗瘢痕效果越好,但不良反应也会越多越明显,如皮肤出现红斑、肤色变深、毛细血管扩张、伤口溃烂不愈合或裂开等,甚至可导致局部致畸、致癌。(6)光动力疗法:光动力疗法治疗病理性瘢痕是近年来研究的热点,应用光敏药物 5-氨基乙酰丙酸在特定波长激光照射瘢痕部位引发光化学反应而出现毒性效应,破坏瘢痕组织,从而诱导靶细胞或靶组织发生损伤或坏死,最终达到治疗的目的^[37-38]。

2.2.2 药物治疗 目前,治疗病理性瘢痕的药物主要有口服类药物和局部注射类药物。口服类药物相对应用较多的有积雪苷片、甲氧桂氨酸、维生素类和中药等,但因疗效一般,很少单独使用,一般需要和其他治疗方法联合使用。局部注射类药物主要包括激素类药物、维拉帕米、A 型肉毒毒素、抗组胺药、抗肿瘤药物、生物制剂与细胞因子(干扰素、碱性成纤维细胞生长因子)和中医药等。(1)糖皮质激素类药物:病理性瘢痕注射治疗最早最常应用的传统药物是糖皮质激素类,其作用机制可能是通过抑制瘢痕组织中成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成、促进胶原酶产生而使瘢痕组织生长得到控制。盐酸氢化可的松、地塞米松、曲安奈德、甲泼尼龙和复方倍他米松是目前临床上常用的糖皮质激素类药物,其中最常用的是曲安奈德,将曲安奈德植入由透明质酸组成的溶解微针中(糖皮质激素溶解微针技术)治疗病理性瘢痕具有较高的安全性、便捷性,其疗效也得到了临床广泛认可^[2,39]。(2)抗肿瘤药物:5-氟尿嘧啶、博来霉素、丝裂霉素 C、秋水仙碱、阿霉素、平阳霉素等是目前临床治疗病理性瘢痕常用的抗肿瘤药物,最常用的是 5-氟尿嘧啶,这类药物主要通过破坏 DNA 复制、干扰细胞合成来阻止细胞分裂增殖,从而达到治疗瘢痕的目的。研究显示,抗肿瘤药物与糖皮质激素类药物、脉冲染料激光等联合治疗病理性瘢痕的疗效更佳^[40]。(3)维拉帕米:钙离子通道阻滞剂维拉帕米可通过抑制成纤维细胞增殖及细胞外基质生成抑制瘢痕组织生长,SRIVASTAVA 等^[41]分别采用维拉帕米注射治疗、点阵二氧化碳激光治疗、曲安奈德注射治疗病理性瘢痕后发现,3 种方法的治疗效果相当,但前 2 种方法的治疗时间稍长。而曲春安等^[42]研究发现,维拉帕米注射治疗病理性瘢痕的有效率高于曲安奈德。KHATTAB 等^[43]研究显示,维拉帕米联合脉冲染料激光治疗病理性瘢痕的疗效优于单纯使用维拉帕米治疗。(4)A 型肉毒毒素:A 型肉毒毒素主要是通过抑制乙酰胆碱释放和成纤维细胞增殖来达到治疗病理性瘢痕的目的^[44]。A 型肉毒毒素可明显改善瘢痕的体积、厚度和色泽,有效缓解患者的疼痛、瘙痒等症状,与糖皮

质激素联合应用的效果更佳^[45-46],且不良反应较少,治疗费用低,治疗后护理简单。(5)抗组胺类药物:用于治疗病理性瘢痕的抗组胺类药物主要有曲尼司特和苯海拉明,属于 H1 受体阻滞剂,可通过抑制肥大细胞释放组织胺等作用来对抗纤维化和成纤维细胞增殖,从而抑制瘢痕形成,但该类药物的主要作用是减轻患者瘙痒、疼痛不适症状为主,临床应用相对较少。(6)生物制剂与细胞因子相关类药物:病理性瘢痕的形成与炎症反应和免疫反应有关,一些炎症因子可促进免疫细胞活化,诱导免疫细胞释放细胞因子,即多种细胞因子参与了病理性瘢痕的形成,因此,近年来通过应用生物制剂和细胞因子相关药物来治疗病理性瘢痕成为研究热点。目前,已有临床试验报道的生物制剂与细胞因子相关药物主要有干扰素 $\alpha 2b$ 、碱性成纤维细胞生长因子、白细胞介素-10、前列腺素 E_2 、TGF- β_3 、阿伏特明、他克莫司、咪喹莫特等^[47-50],这些药物对病理性瘢痕均有一定的治疗效果,且联合其他方法将会有更广阔的应用前景。(7)中医药:因中药成分的复杂性及靶点多重性,中医药治疗病理性瘢痕的研究一直举步维艰,临床应用较少。

治疗病理性瘢痕的药物比较多,临床医生应根据患者的自身状况选择并制定出最佳的治疗方案,实现真正的个体化治疗,从而达到最佳的治疗效果。

2.2.3 其他新型治疗方法 (1)基因治疗:基因治疗的机制可能与靶向调控病理性瘢痕相关炎症因子、抑制成纤维细胞增殖和细胞外基质生成、诱导细胞凋亡有关,是靶向治疗的一种,其治疗策略主要包括导入自杀基因、调节胶原代谢和基因免疫治疗、导入相关增殖-凋亡调控基因等,但因其生物安全问题,目前多停留在实验室研究阶段。目前研究发现有 2 种基因,即 CDglyTK 双自杀基因^[51]、dl-lacZ-RLX-RGD 腺病毒基因^[47]可能对病理性瘢痕具有一定的治疗价值,但因存在导致机体免疫反应、基因突变等问题大多尚处于体外实验阶段,仍需大量临床试验和长期随访的结果来验证其有效性和安全性。随着基因技术在病理性瘢痕治疗中研究的不断深入,基因治疗有望成为将来研究的热点。(2)自体脂肪移植或注射治疗:自体脂肪中含有多种可能与治疗瘢痕相关的物质,如基质血管片段、脂肪来源间充质干细胞等,自体脂肪移植或注射可能通过相关通路来抑制成纤维细胞增殖和胶原沉积,从而抑制病理性瘢痕的发展。有研究显示,自体脂肪移植或注射可以明显改善瘢痕处皮肤的弹性、厚度、颜色、瘙痒、疼痛等,增加瘢痕收缩区域的移动范围,抑制病理性瘢痕组织的生长^[52-54]。该方法起初主要被用于面部及乳房的填充,近年来被广泛应用于各种类型的病理性瘢痕的治疗。

3 总结与展望

病理性瘢痕虽然不会对正常人体的生理功能造成严重影响,但其临床表现具有独特性,能够向周围正常的组织浸润,形成蟹足样的改变并且质地坚硬、发红,甚至能够持续性生长,给患者造成痛、痒、活动受限、功能障碍等。病理性瘢痕病因较多,发病机制复杂,治疗方法较多,但尚无根治性的治疗方法和治疗方案,且极易复发。临床上应根据病理性瘢痕瘢痕的性质、大小、部位、分布及是否存在感染灶和功能影响等,针对性地制定个体化治疗方案。随着未来分子生物学、基因学、免疫学的进一步发展,病理性瘢痕的发病机制将会更加明确,针对不同发病机制制定治疗方案以达到最佳的治疗效果,也是今后研究的方向。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 马倩玉, 武晓莉. 增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的最新治疗进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(1): 1-5, 26.
- [3] KETCHUM L D, COHEN I K, MASTERS F W. Hypertrophic scars and keloids: a collective review[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1974, 53(2): 140-154.
- [4] MARNEROS A G, NORRIS J E C, WATANABE S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(5): 1126-1132.
- [5] 陈阳, 高建华, 刘晓军, 等. 中国人群瘢痕疙瘩家系易感基因的定位研究[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(11): 1031-1033.
- [6] CHEN Y, GAO J H, LIU X J, et al. Study on location for keloid susceptible locus in Chinese pedigrees[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2006, 27(11): 1031-1033.
- [7] HARTY M, NEFF A W, KING M W, et al. Regeneration or scarring: an immunologic perspective[J]. *Dev Dyn*, 2003, 226(2): 268-279.
- [8] LINARES H A. Proteoglycan-lymphocyte association in the development of hypertrophic scar[J]. *Burns*, 1990, 16(1): 21-24.
- [9] KISCHER C W, PINDUR J, SHETLAR M R, et al. Implants of hypertrophic scars and keloids into the nude mouse: viability and morphology[J]. *J Trauma*, 1989, 29(5): 672-677.
- [10] GOLD M H, BERMAN B, CLEMENTONI M T, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1: evaluating the evidence[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(8): 817-824.
- [11] DENG B, LUO Q, HALIM A, et al. The antiangiogenesis role of histone deacetylase inhibitors: their potential application to tumor therapy and tissue repair[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2): 167-176.
- [12] 奚箐, 郑捷新, 王西樵. 增生性瘢痕中血管内皮功能障碍对成纤维细胞功能的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(10): 1122-1126.
- [13] XI J, ZHENG J X, WANG X Q. Effect of endothelial dysfunction in hypertrophic scars on fibroblasts biology[J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2019, 39(10): 1122-1126.
- [14] HU H, YANG S L, ZHENG J H, et al. Structure-based derivation of peptide inhibitors to target TGF- β_1 receptor for the suppression of hypertrophic scarring fibroblast activation[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90(3): 345-351.
- [15] TAN S, KHUMALO N, BAYAT A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(8): 1810.
- [16] 曲保全, 刘青武, 杨知山, 等. 瘢痕疙瘩的治疗新进展[J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(4): 236-238.
- [17] QU B Q, LIU Q W, YANG Z S, et al. New progress in the treatment of keloids[J]. *J China-Japan Friendship Hosp*, 2020, 34(4): 236-238.
- [18] 黄晶晶, 蒋英, 于静萍. 缺氧诱导因子 1 α 与瘢痕疙瘩肿瘤特性及其放疗抵抗[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4728-4734.
- [19] HUANG J J, JIANG Y, YU J P. Research progress of hypoxia-inducible factor 1 α in tumor-like characteristics of keloid and its radioresistance[J]. 2021, 25(29): 4728-4734.
- [20] VANE J R, BOTTING R M. Secretory functions of the vascular endothelium[J]. *J Physiol Pharmacol*, 1992, 43(3): 195-207.
- [21] LIN C K, LIN Y H, HUANG T C, et al. VEGF mediates fat embolism-induced acute lung injury via VEGF receptor 2 and the MAPK cascade[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11713.
- [22] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [23] LIN X H, WANG Y M, JIANG Y, et al. Sumoylation enhances the activity of the TGF- β /SMAD and HIF-1 signaling pathways in keloids[J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117859.
- [24] DING L T, YANG M L, ZHAO T L, et al. Roles of p300 and cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in high glucose-induced hypoxia-inducible factor 1 α inactivation under hypoxic conditions[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(3): 277-285.
- [25] KISCHER C W, SHETLAR M R. Microvasculature in hypertrophic scars and the effects of pressure[J]. *J Trauma*, 1979, 19(10): 757-764.
- [26] 陈立彬, 武晓莉, 陈宗安, 等. 瘢痕整形手术中的减张缝合技巧[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(2): 63-64.
- [27] CHEN L B, WU X L, CHEN Z A, et al. A tension-reduced suture technique in scar plastic surgery[J]. *J Tissue Eng Reconstr Surg*, 2019, 15(2): 63-64.
- [28] LIU H, SONG K X, ZHANG M Z, et al. Toe keloid after nail extraction treated with surgical excision: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9373.
- [29] ZENG A, SONG K X, ZHANG M Z, et al. The "sandwich therapy": a microsurgical integrated approach for presternal keloid treatment[J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 79(3): 280-285.
- [30] HSU K C, LUAN C W, TSAI Y W. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and ke-

- oids[J]. *Wounds*,2017,29(5):154-158.
- [26] ANTHONISSEN M,DALY D,JANSSENS T,*et al.* The effects of conservativetreatments on burn scars: a systematic review[J]. *Burns*,2016,42(3):508-518.
- [27] JANGRA R S,GUPTA S,GUPTA S,*et al.* Use of neodymium magnetic discs as pressure earrings for earlobe keloid postexcision[J]. *J Am Acad Dermatol*,2019,80(3):e53-e54.
- [28] JANHI S A L,LEE M,LAM C,*et al.* Laser-assisted drug delivery in the treatment of keloids: a case of extensive refractory keloids successfully treated with fractional carbon dioxide laser followed by topical application and intralesional injection of steroid suspension[J]. *JAAD Case Rep*,2019,5(10):840-843.
- [29] WAIBEL J S,WULKAN A J,RUDNICK A,*et al.* Treatment of hypertrophic scars using laser assisted corticosteroid versus laser-assisted 5-fluorouracil delivery[J]. *Dermatol Surg*,2019,45(3):423-430.
- [30] ARTZI O,KOREN A,NIV R,*et al.* The scar bane,without the pain:a new approach in the treatment of elevated scars:thermo-mechanical delivery of topical triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil[J]. *Dermatol Ther(Heidelb)*,2019,9(2):321-326.
- [31] ALEGRE-SÁNCHEZ A,JIMÉNEZ-GÓMEZ N,BOIXEDA P. Laser-assisted drug delivery[J]. *Actas Dermosifiliogr*,2018,109(10):858-867.
- [32] LEI Y,LI S F,YU Y L,*et al.* Clinical efficacy of utilizing ultra-pulse CO₂ combined with fractional CO₂ laser for the treatment of hypertrophic scars in Asians-a prospective clinical evaluation[J]. *J Cosmet Dermatol*,2017,16(2):210-216.
- [33] OUYANG H W,LI G F,LEI Y,*et al.* Comparison of the effectiveness of pulsed dye laser vs pulsed dye laser combined with ultra-pulse fractional CO₂ laser in the treatment of immature red hypertrophic scars[J]. *J Cosmet Dermatol*,2018,17(1):54-60.
- [34] SHEN J,LIAN X,SUN Y L,*et al.* Hypofractionated electron-beam radiationtherapy for keloids:retrospective study of 568 cases with 834 lesions[J]. *J Radiat Res*,2015,56(5):811-817.
- [35] ARIMA J,DOHI T,KURIBAYASHI S,*et al.* Z-plasty and postoperative radiotherapy for anterior chest wall keloids: an analysis of 141 patients[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*,2019,7(3):e2177.
- [36] JIANG P,GEENEN M,SIEBERT F A,*et al.* Efficacy and the toxicity of the interstitial high-dose-rate brachytherapy in the management of recurrent keloids: 5 year outcomes[J]. *Brachytherapy*,2018,17(3):597-600.
- [37] 湛意,肖嵘,张智炜. 光动力疗法在非肿瘤性皮肤病中的应用进展[J]. *中南大学学报(医学版)*,2018,43(12):1380-1383.
ZHAN Y,XIAO R,ZHANG Z W. Advancement in photodynamic therapy fbr non-neoplastic skin diseases[J]. *J Cent South Univ*,2018,43(12):1380-1383.
- [38] LIU T,MA X,OUYANG T,*et al.* Efficacy of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy against keloid compromised by down-regulation of SIRT1-SIRT3-SOD2-mROS dependent autophagy pathway[J]. *Redox Biol*,2019,20:195-203.
- [39] TAN C W X,TAN W D,SRIVASTAVA R,*et al.* Dissolving triamcinolone-embedded microneedles for the treatment of keloids: a single-blinded intra-individual controlled clinical trial[J]. *Dermatol Ther(Heidelb)*,2019,9(3):601-611.
- [40] 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):907-915.
- [41] SRIVASTAVA S,KUMARI H,SINGH A. Comparison of fractional CO₂ laser,verapamil,and triamcinolone for the treatment of keloid[J]. *Adv Wound Care*,2019,8(1):7-13.
- [42] 曲春安,李敏,李东岳,等. 维拉帕米与曲安奈德注射治疗瘢痕疙瘩的疗效比较[J]. *中国美容整形外科杂志*,2018,29(6):366-368.
QU C A,LI M,LI D Y,*et al.* Comparison of verapamil and triamcinolone acetoneide injection in the treatment of keloid[J]. *Chin J Aesth Plast Surg*,2018,29(6):366-368.
- [43] KHATTAB F M,NASR M,KHASHABA S A,*et al.* Combination of pulsed dye laser and verapamil in comparison with verapamil alone in the treatment of keloid[J]. *J Dermatolog Treat*,2020,31(2):186-190.
- [44] FLANAGAN L,MEYER M,FAY J,*et al.* Low levels of Caspase-3 predictfavourable response to 5FU-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: Caspase-3 inhibition as a therapeutic approach[J]. *Cell Death Dis*,2016,7(2):e2087.
- [45] 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.
- [46] GAMIL H D,KHATTAB F M,EL FAWAL M M,*et al.* Comparison of intralesional triamcinolone acetoneide,botulinum toxin type A,and their combination for the treatment of keloid lesions[J]. *J Dermatolog Treat*,2020,31(5):535-544.
- [47] HUANG C,LIU L,YOU Z,*et al.* Managing keloid scars:from radiation therapy to actual and potential drug deliveries[J]. *Int Wound J*,2019,16(3):852-859.
- [48] COENTRO J Q,PUGLIESE E,HANLEY G,*et al.* Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2019,146:37-59.
- [49] KLOTZ T,MUNN Z,AROMATARIS E C,*et al.* Imiquimod to prevent keloid recurrence postexcision: a systematic review and meta-analysis[J]. *Wound Repair Regen*,2020,28(1):145-156.
- [50] SHI C K,ZHAO Y P,GE P,*et al.* Therapeutic effect of interleukin-10 in keloid fibroblasts by suppression of TGF-beta/Smad pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(20):9085-9092.
- [51] XU B,LIU Z Z,ZHU G Y,*et al.* Efficacy of recombinant adenovirus-mediated double suicide gene therapy in human keloid fibroblasts[J]. *Clin Exp Dermatol*,2008,33(3):322-328.
- [52] ONUR EROL O,AGAOLGU G,JAWAD M A. Combined non-ablative laser and microfat grafting for burn scar treatment[J]. *Aesthet Surg J*,2019,39(4):NP55-NP67.
- [53] WILLIAMS E A,THALLER S R. The role of fat grafting in the treatment of keloid scars and venous ulcers[J]. *J Craniofac Surg*,2019,30(3):696-697.
- [54] XU X,LAI L Y,ZHANG X Y,*et al.* Autologous chyle fat grafting for the treatment of hypertrophic scars and scar-related conditions[J]. *Stem Cell Res Ther*,2018,9(1):64.

(本文编辑:徐自超)