

A型肉毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效

黄立军 王瑞肖 徐 瑞 马秉花 王 金

【摘要】目的 探讨A型肉毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效。**方法** 选取2019年1月至2021年9月在宁夏医科大学总医院治疗的瘢痕疙瘩患者97例作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为A型肉毒素组(采用A型肉毒素治疗)49例及糖皮质激素组(采用糖皮质激素治疗)48例。治疗3次后,比较两组疗效、复发情况及不良反应。**结果** A型肉毒素组疗效(93.88%)优于糖皮质激素组(72.92%),不良反应发生率(8.16%)低于糖皮质激素组(29.17%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。A型肉毒素组复发率为2.04%,低于糖皮质激素组的12.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** A型肉毒素注射治疗瘢痕疙瘩临床疗效佳,且不良反应较少。

【关键词】 A型肉毒素;瘢痕疙瘩;疗效
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.009

瘢痕是胶原等细胞外基质沉淀、成纤维细胞增殖过度的结缔组织增生性疾病^[1]。瘢痕不仅影响美观,还会对肢体功能或者关节功能造成一定影响。瘢痕疙瘩是瘢痕的特殊类型,是创伤愈合过程中失去机体调控而过度生长的成纤维组织,其生长范围会超过原来受损的范围,瘤状生长,质地偏硬,常伴有瘙痒和疼痛的感觉。目前治疗瘢痕疙瘩的方法较多,注射糖皮质激素是治疗瘢痕增生的有效方法之一^[2],但容易出现色素沉着、毛细血管扩张、局部皮肤萎缩或坏死等不良反应^[3-4]。A型肉毒素是一种高度神经毒素药物,目前国内外多家医疗机构报道A型肉毒素具有抑制成纤维细胞增殖^[5]、软化萎缩瘢痕^[6]的效果,但其临床疗效尚未得到证实,为此本文通过随机对照研究探讨A型肉毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效、复发情况及不良

反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2019年1月至2021年9月在宁夏医科大学总医院治疗的瘢痕疙瘩患者97例为研究对象,其中男性43例,女性54例;年龄18~65岁,平均 (35.42 ± 7.03) 岁;瘢痕面积 $2\sim16\text{ cm}^2$;瘢痕部位:面颈部23例,前胸部15例,上肢34例,下肢21例,腹部4例;病因:外伤37例,烧伤19例,手术11例,其他原因30例。采用随机数字表法将患者分为A型肉毒素组49例、糖皮质激素组48例。两组患者的年龄、性别、瘢痕面积等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	A型肉毒素组($n=49$)	糖皮质激素组($n=48$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.273	0.601
男	23(46.94)	20(41.67)		
女	26(53.06)	28(58.33)		
年龄(岁)	35.91 ± 7.67	36.72 ± 7.52	0.525	0.601
瘢痕面积(cm^2)	5.27 ± 2.06	5.42 ± 2.45	0.327	0.745
部位[例(%)]			0.249	0.618
面颈部	12(24.49)	11(22.92)		
前胸部	7(14.29)	8(16.67)		
上肢	17(34.69)	17(35.42)		
下肢	11(22.45)	10(20.83)		
腹部	2(4.08)	2(4.17)		

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划一般项目(编号:2019BEG03024、2019BEG03051)
作者单位:750004 宁夏银川 宁夏医科大学总医院激光科(黄立军,徐瑞,王金),病理科(王瑞肖)
610000 四川成都 西部战区空军医院皮肤科(马秉花)
通信作者:王金,1049606456@qq.com

续表 1

项目	A 型肉毒素组(<i>n</i> = 49)	糖皮质激素组(<i>n</i> = 48)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
病因[例(%)]			0.023	0.879
外伤	19(38.78)	18(37.5)		
烧伤	10(20.41)	9(18.75)		
手术	5(10.2)	6(12.5)		
其他原因	15(30.61)	15(31.25)		

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①所有患者均符合《现代瘢痕学》^[7]中瘢痕疙瘩的诊断标准;②患者及家属对本研究知情同意并签署知情同意书;③患者能够自主或者在指导下完成量表填写且能配合本研究者。排除标准:①类固醇激素禁忌者;②病灶局部皮肤破溃或者感染者;③对本研究药物过敏者;④严重内分泌、血液系统或合并脏器功能不全者;⑤备孕、妊娠、哺乳期者。本研究经宁夏医科大学总医院医学科研伦理审查委员会审核批准(伦理编号:2018-363)。

1.3 方法

1.3.1 A 型肉毒素组 采用生理盐水 2.5 mL 与 A 型肉毒素(兰州生物制品研究所有限责任公司,100 U/支,国药准字:S10970037)混合,碘伏消毒后注射到瘢痕实质内部,局部发白肿胀为止,总量≤100 U/次,间隔 4 周注射 1 次,共治疗 3 次。

1.3.2 糖皮质激素组 采用复方倍他米松(杭州默沙东制药公司,1 毫升/支,其组份为二丙酸倍他米松 5 mg + 倍他米松磷酸钠 2 mg,国药准字:J20140160)注射治疗,碘伏消毒后注射至病变部位呈现苍白色,每次注射最大量为 1 支复方倍他米松,间隔 4 周注射 1 次,共治疗 3 次。

1.4 观察指标 治疗结束后随访 3 个月,比较两组临床疗效(总有效率)、复发情况及不良反应。①临床疗效^[8]:皮肤损伤完全消退,且没有疼痛、瘙痒感,则为治愈;皮肤损伤消退高于 70%,且没有疼痛、瘙痒感,则为显效;皮肤损伤消退 30%~70%,且只有部分疼痛、

瘙痒感,则为好转;皮肤损伤消退不足 30%,且疼痛、瘙痒感没有消失,则为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数×100%。②复发情况^[9]:如瘢痕疙瘩充血严重、质地变硬、逐渐增厚、呈持续增长状态则视为复发。③于治疗前、治疗 1 次、治疗 2 次及治疗 3 次后通过温哥华瘢痕量表^[10](vancouver scar scale,VSS)评估患者的瘢痕严重程度,VSS 包括色泽、血管分布、厚度、柔软度 4 个方面,评分标准:总分 15 分,分数越高,则瘢痕程度越严重。通过视觉模拟评分量表^[11](visual analogue scale,VAS)评估瘢痕疼痛程度;VSA 评分总分为 0~10 分,0 分为无痛,10 分为最痛,分数越高,表示疼痛程度越重。④不良反应:主要包括紫癜、点状坏死、色素减退、色素沉着、毛细血管扩张。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析,计数资料以例或百分比表示,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用重复测量方差分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效和复发情况比较 治疗 3 次后,A 型肉毒素组治疗总有效率为 93.88%,明显高于糖皮质激素组的 72.92%,差异有统计学意义(*P* < 0.05);A 型肉毒素组复发率为 2.04%,低于糖皮质激素组的 12.5%,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效和复发情况比较

组别	例数	治疗疗效				复发情况[例(%)]	
		治愈(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)		总有效率(%)
A 型肉毒素组	49	13	23	10	3	93.88	1(2.04)
糖皮质激素组	48	3	10	22	13	72.92	6(12.50)
χ^2 值				6.287			2.553 ^①
<i>P</i> 值				0.012			0.110

注:①为连续性校正的 χ^2 检验。

2.2 两组 VSS、VAS 评分比较 以时间因素、组别因素以及时间因素和分组的交互作用均有统计学意义(*P* < 0.05)。两组 3 次治疗后的 VSS 评分、VAS 评分较治疗

前明显降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),且 A 型肉毒素组 3 次治疗后的 VSS 评分、VAS 评分较激素组明显降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组不同时间点 VSS、VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	VSS 评分			
		治疗前	治疗 1 次	治疗 2 次	治疗 3 次
A 型肉毒素组	49	11.08 ± 2.27	5.24 ± 0.82	4.17 ± 0.67	3.24 ± 0.58
糖皮质激素组	48	10.99 ± 2.25	8.66 ± 1.35	7.21 ± 1.02	6.75 ± 0.91
$F_{\text{时点/组间/交互}}$ 值		466.445/208.000/46.086			
$P_{\text{时点/组间/交互}}$ 值		<0.001/ <0.001/ <0.001			

组别	例数	VAS 评分			
		治疗前	治疗 1 次	治疗 2 次	治疗 3 次
A 型肉毒素组	49	4.26 ± 1.05	3.04 ± 0.85	2.43 ± 0.64	1.93 ± 0.55
糖皮质激素组	48	4.31 ± 1.01	3.95 ± 0.72	3.81 ± 0.92	3.65 ± 0.81
$F_{\text{时点/组间/交互}}$ 值		155.637/132.064/30.065			
$P_{\text{时点/组间/交互}}$ 值		<0.001/ <0.001/ <0.001			

2.3 两组不良反应发生率比较 A 型肉毒素组不良反应发生率低于糖皮质激素组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.187, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较

组别	例数	紫癜(例)	点状坏死(例)	色素减退(例)	色素沉着(例)	毛细血管扩张(例)	合计[例(%)]
A 型肉毒素组	49	0	0	1	1	2	4(8.16)
糖皮质激素组	48	1	1	4	4	4	14(29.17)

3 讨论

瘢痕疙瘩的病因复杂,其发病机制尚未完全阐明,符合多基因遗传病遗传模式^[12]。目前,治疗病理性瘢痕的方法有手术联合放疗、注射治疗、激光、压迫治疗、外用药物等多种方式,其中糖皮质激素注射治疗抗过敏、抗炎、抑制增生效果持久且强大,临床常用此治疗方法^[13-14]。但此疗法具有明显的副作用,如复发率高、色素沉着、毛细血管扩张等,故临床急需寻找新的替代药物。A 型肉毒素已广泛应用于整形外科领域,本文探讨 A 型肉毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效,旨在寻找注射治疗瘢痕疙瘩的有效药物提供参考依据。

本研究发现 A 型肉毒素组治疗总有效率高于糖皮质激素组,不良反应发生率低于糖皮质激素组(P 均 < 0.05),表明 A 型肉毒素可抑制瘢痕增生,与研究^[15-20]报道一致。其可能机制:①抑制成纤维细胞的增殖。研究^[16]发现,成纤维细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、成肌纤维细胞等是导致瘢痕增生的主要细胞,其中成纤维细胞是造成瘢痕增生的关键细胞,同时这些细胞还会分泌一些细胞因子导致瘢痕疙瘩。而 A 型肉毒素能抑制成纤维细胞的增殖及其胶原蛋白的合成^[17-18]。A 型肉毒素通过调节 TGF- β 1 和基质金属蛋白酶 1/2 的表达从而抑制成纤维细胞的增殖^[19]。②早期减张作用或降低局部张力而抑制瘢痕增生。A 型肉毒素通过阻止乙酰胆碱和多种其他神经递质从突触前囊泡的释放而抑制胆碱能神经支配的肌肉及腺体

分泌活动。伤口附近早期注射 A 型肉毒素,可以消除伤口周围的动态肌肉牵拉、减轻局部表皮的张力而抑制瘢痕增生。且 A 型肉毒素瘢痕内注射治疗可降低瘢痕局部张力^[20],使其逐渐趋于扁平。③影响瘢痕周围的炎性因子。A 型肉毒毒素可抑制神经递质的释放,稳定机体肥大细胞膜,减少释放炎症介质和细胞因子,如结缔组织生长因子、IL-6、IL-8、P 物质等,以加快瘢痕组织的凋亡速度^[21]。同时本研究还发现,A 型肉毒素组治疗后 VSS 评分、VAS 评分低于糖皮质激素组($P < 0.05$),表明 A 型肉毒素注射治疗瘢痕疙瘩,可减轻瘢痕严重程度和降低患者疼痛程度。正常情况下,外界刺激会使 C 类神经元兴奋,而通过感觉神经肽(以 P 物质为主)的释放会向中枢传导冲动,进而产生痛觉。而在病理状态下 C 类神经元的兴奋阈值会降低,即使轻微的刺激也会导致释放 P 物质而产生痛痒的感觉,且 P 物质会促进肥大细胞、血小板脱颗粒,释放组胺等以刺激神经末梢而产生痛痒不适感^[22]。瘢痕增生修复中的炎症反应会释放血小板刺激因子、5-羟色胺、组胺、蛋白酶、激肽释放酶、P 物质、缓激肽等,这些物质会作用 C 类神经末梢,从而产生持续的痛痒等症状而影响患者生活质量。激素虽然能够抑制胶原合成及成纤维细胞增殖,但是不能够抑制神经末梢释放 P 物质。而 A 型肉毒素可作用于感觉神经末梢以及非胆碱能神经元,防止突触前膜、囊泡的停靠融合,抑制 P 物质的释放,因此 A 型肉毒素可促进瘢痕扁平萎缩,同时可以减轻患者主观的不适症状。

综上所述,A型肉毒素注射治疗瘢痕疙瘩,疗效显著,不良反应少。由于本研究样本量不够大,本研究结论有待今后进一步验证。

参考文献

- [1] 刘涛,黄吉波,杨德发,等.巨噬细胞移动抑制因子促进人增生瘢痕成纤维细胞增殖的研究[J].海南医学,2018,29(18):2527-2530.
- [2] 雷颖,彭诗绮,陈红阳,等.点阵激光联合脉冲染料激光加多点微量注射曲安奈德对兔耳增生性瘢痕的影响[J].中华整形外科杂志,2020,36(10):1128-1138.
- [3] 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.
- [4] 肖芳玲,谭军.增生性瘢痕的药物治疗进展[J].中国美容医学,2021,34(4):181-184.
- [5] 陶谏,刘宾,汪阳,等.A型肉毒毒素对减轻额部术后瘢痕增生的临床研究[J].陕西医学杂志,2018,47(8):1011-1013.
- [6] UYESUGI B, LIPPINCOTT B, DAVE S. Treatment of a painful keloid with botulinum toxin type A[J]. Am J Phys Med Rehabil,2010,89(2):153-155.
- [7] 蔡景龙.现代瘢痕学[M].北京:人民卫生出版社,2008:104-105.
- [8] 赵奥林,杨德刚,张丽.皮损内注射曲安奈德序贯CO₂点阵激光治疗增生性瘢痕疗效观察[J].中国皮肤性病杂志,2016,30(9):905-907.
- [9] 闫成祥,王喜梅,张亚茹.A型肉毒素治疗面部瘢痕疙瘩的效果分析[J].河南医学研究,2018,27(9):1594-1596.
- [10] SEOS R, KANG N O, YOON M S, et al. Measurements of scar properties by SkinFibroMeter[®], SkinGlossMeter[®], and Mexameter[®] and comparison with Vancouver Scar Scale[J]. Skin Res Technol,2017,23(3):295-302.
- [11] CAIMMI D, BAIZ N, TANNO L K, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control[J]. Clin Exp Allergy,2017,47(12):1526-1533.
- [12] 刘胜利,陆孟珠,陆闻生.瘢痕疙瘩的分子遗传学研究进展[J].安徽医学,2017,38(10):1357-1359.
- [13] 吕建平,付文华,王少华,等.低剂量5-氟尿嘧啶与曲安奈德对兔耳增生性瘢痕的作用[J].中华医学美容美容杂志,2018,24(3):202-205.
- [14] 羊乃康,孙琦.A型肉毒毒素与曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的疗效和安全性比较[J].中国美容医学,2020,29(5):66-69.
- [15] 戴杏,梁虹.超脉冲CO₂点阵激光联合A型肉毒毒素注射治疗增生性瘢痕的临床疗效观察[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(10):587-589,604.
- [16] 张思敏,亓发芝.巨噬细胞极化在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中的作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(5):639-642.
- [17] 李卫华,高玉伟,李德水,等.A型肉毒毒素引起人增生性瘢痕成纤维细胞的凋亡[J].中国组织工程研究,2013,17(24):4429-4435.
- [18] 杨艳清,张洁,许其军,等.A型肉毒毒素对人瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡影响的实验研究[J].中国美容医学,2017,26(9):43-45.
- [19] HAO R T, LI Z C, 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.
- [20] 宋黎,叶俊儒,陆茂,等.A型肉毒毒素注射预防面部创伤或术后增生性瘢痕:有效性及安全性的系统评价[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4744-4750.
- [21] 杨艳清,张洁,许其军,等.A型肉毒毒素对人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的影响[J].中国整形美容外科杂志,2017,28(6):332-334.
- [22] 金晓蝉,田岳凤,翟春涛.P物质与疼痛性疾病机制研究的分析[J].世界中西医结合杂志,2018,13(8):140-142.

(本文编校:胡欣,蔡济襄)

(收稿日期:2022-01-14)