

引用本文:李建平,赵磊,田艳伟,等.冷冻联合A型肉毒毒素与单独A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效比较:前瞻性随机对照研究[J].安徽医药,2023,27(9):1836-1839.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.031.

◇临床医学◇



冷冻联合A型肉毒毒素与单独A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效比较:前瞻性随机对照研究

李建平¹,赵磊¹,田艳伟¹,李立静¹,王海艳²

作者单位:¹中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院皮肤病科,河北 承德067000;

²承德医学院附属医院妇产科,河北 承德067000

基金项目:承德市科学技术局资助项目(202109A100)

摘要: **目的** 比较冷冻联合A型肉毒毒素与单独A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩的疗效。**方法** 选择2017年4月至2020年4月期间中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院收治的瘢痕疙瘩病人98例为该研究对象,按照随机数字表法将其分成两组,对照组49例给予A型肉毒毒素治疗,研究组49例在对照组基础上联合冷冻进行治疗。比较两组疗效、瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度、不良反应发生率、复发情况。**结果** 研究组总有效率93.88%(46/49)高于对照组71.43%(35/49)($P<0.05$)。治疗后,两组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度均低于治疗前($P<0.05$),且治疗后研究组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度低于对照组($P<0.05$)。研究组不良反应总发生率12.24%(6/49)与对照组10.20%(5/49)相较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在完整治疗后为期6个月随访,对照组复发12例,研究组复发8例,研究组复发率16.33%与对照组24.49%相较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 冷冻联合A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩疗效肯定,能改善瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度,并且不会明显增加不良反应发生率、复发率。

关键词: 瘢痕疙瘩; 冷冻疗法; A型肉毒毒素; 疗效

Efficacy of freezing combined with botulinum toxin type A versus botulinum toxin type A alone in the treatment of keloids: a prospective randomized controlled trial

LI Jianping¹, ZHAO Lei¹, TIAN Yanwei¹, LI Lijing¹, WANG Haiyan²

Author Affiliations:¹Department of Dermatology, No. 981 Hospital, Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Chengde, Hebei 067000, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: **Objective** Comparison of the efficacy of freezing combined with botulinum toxin type A versus botulinum toxin type A alone in the treatment of keloids. **Methods** A total of 98 keloid patients admitted to the No. 981 Hospital, Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from April 2017 to April 2020 were selected as the subjects of this study and were divided into two groups according to the randomized numerical table method, with 49 cases in the control group given botulinum toxin type A and 49 cases in the study group treated with combined freezing on the basis of the control group. The two groups were compared in terms of efficacy, scar thickness, scar area, degree of pain and itching, incidence of adverse reactions and recurrence. **Results** The total effective rate of the study group was 93.88% (46/49), which was higher than that of the control group (71.43%, 35/49) ($P<0.05$). After treatment, the scar thickness, scar area, and degree of pain and itching in the two groups were lower than before treatment ($P<0.05$), and after treatment, the scar thickness, scar area, pain and itching degree of both groups were lower than that before treatment ($P<0.05$), and the scar thickness, scar area, pain and itching degree of the study group was lower than that of the control group after treatment ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the study group was 12.24% (6/49) compared with 10.20% (5/49) in the control group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). At the 6-month follow up after complete treatment, there were 12 recurrences in the control group and 8 recurrences in the study group, with a recurrence rate of 16.33% in the study group compared with 24.49% in the control group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of freezing combined with botulinum toxin type A in the treatment of keloid scars is certain, and it can improve the scar thickness, scar area, pain and itchiness without significantly increasing the incidence of adverse reactions or recurrence rates.

Key words: Keloid; Cryotherapy; Botulinum toxin type A; Curative effect

瘢痕疙瘩发病机制不明,属于良性皮肤肿瘤,好发于瘢痕体质人群,可发生于身体任意部位,根据现有研究可知,致病因素可能包括遗传、感染、局部伤口张力等^[1]。由于瘢痕疙瘩具有持续性生长、浸润性、单纯术后复发率高等特征^[2],绝大多数治疗策略效果欠佳,并不能令病人满意,因此,学者们迫切寻求一种更加高效、安全的治疗策略。A型肉毒毒素属于强效神经毒素,现已广泛用于整形美容领域^[3]。国内外众多基础研究表明^[4-5],A型肉毒毒素能抑制局部肌肉收缩、降解成纤维细胞等,有效缓解痛痒,故适用于防治瘢痕疙瘩。冷冻治疗同样被认为是治疗瘢痕疙瘩的有效策略,通过损伤血管,进而加快瘢痕疙瘩组织坏死,达到治疗目的^[6]。尽管瘢痕疙瘩的治疗策略众多,但各有利弊,现有研究倾向于立足病人个体实际,权衡不同治疗策略并拟定综合治疗策略。本研究对瘢痕疙瘩病人采用冷冻联合A型肉毒毒素治疗,现将具体情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据公式 $n = [\pi_1(100 - \pi_1) + \pi_2(100 - \pi_2)] \times f(\alpha, \beta) / (\pi_2 - \pi_1)^2$ 估算本研究各组所需最小样本量,式中, n :每组所需样本量, π_1 、 π_2 :依次为对照组、研究组的预期疗效总有效率(%), α : I类错误概率(取0.10), β : II类错误概率(取0.10)。依据前期研究发现,对照组、研究组预期疗效总有效率依次是70%、95%,查常用 $f(\alpha, \beta)$ 数值表得 $f(0.10, 0.10) = 8.6$,将各值代入公式,得每组所需最小样本量36例。本研究实际每组纳入瘢痕疙瘩病人49例。

选择2017年4月至2020年4月期间中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院收治的瘢痕疙瘩病人98例为本次研究对象。利用信封随机分配法完成随机分配隐藏,先用计算机产生随机分配序列,再放进按顺序编码、密封、不透光的信封内,98例瘢痕疙瘩病人按就诊顺序依次打开信封,按信封内卡片信息共分成对照组和研究组,每组均49例。两组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。所有研究对象或其近亲属签署知情同意书,本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院伦理委员会审核、批准后实施(批号

20170226)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合瘢痕疙瘩的诊断标准^[7];(2)年龄 > 18 岁;(3)意识清楚,具备正常沟通能力;(4)病程 ≥ 9 个月且未能自行消退;(5)符合冷冻、A型肉毒毒素治疗指征;(6)向周围侵犯生长超出皮损范围;(7)小面积薄型,厚度 < 5 mm。

排除标准:(1)纳入本次研究前12周内曾进行过其他相关治疗;(2)入组前24个月内曾进行过放射治疗;(3)重要脏器功能障碍,或患有精神疾病;(4)皮损内存在感染,或患有系统性感染;(5)妊娠期或哺乳期女性,或计划妊娠的女性;(6)恶性肿瘤病人,或患有严重内科疾病。

1.3 方法 对照组:给予A型肉毒毒素治疗。具体步骤:(1)取0.9%生理盐水2.5 mL,用其稀释注射用A型肉毒毒素(生产厂家:Allergan Pharmaceuticals Ireland,注册证号s20070023,规格:每瓶含A型肉毒毒素100 U),沿瓶壁利用瓶内负压缓慢注入,轻微震荡,复溶浓度约4 U/0.1 mL。(2)遵循即配即用原则,将其缓慢注射至瘢痕疙瘩组织内,5 U/cm²。(3)注意事项:进针方向需掌握层次,起始位置选择瘢痕疙瘩中部、下部;分点注射时,相邻注射点间距1 cm;注射总量上限 < 100 U;注射后表面用无菌纱布遮盖,用手按压10 min。(4)疗程:1次/月,5次。

研究组:给予冷冻联合A型肉毒毒素治疗。具体步骤:A型肉毒毒素(生产厂家:Allergan Pharmaceuticals Ireland,注册证号s20070023,规格:每瓶含A型肉毒毒素100 U)注射完毕后再行冷冻治疗,用棉签蘸取适量液氮冷冻剂,冷冻瘢痕组织4~10 s,直至自然复温,重复上述步骤约3次,此为1疗程。2个疗程相间隔4周,5个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 主要疗效指标 临床疗效。主要依据瘢痕疙瘩情况拟定疗效判定标准,①显效:瘢痕面积至少50%已变软、变平,其他不适症状(例如瘙痒)消失;②有效:瘢痕面积30%~ $< 50\%$ 已变软、变平,其他不适症状严重程度减轻;③无效:瘢痕硬度、厚度均无任何变化,其他不适症状仍旧存在或程度加剧。计算、比较两组总有效率,总有效率=显效例数+有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

表1 两组瘢痕疙瘩临床资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	性别/例(%)		部位/例(%)	
				男	女	躯干	四肢
对照组	49	30.84 \pm 5.27	5.72 \pm 1.83	20(40.82)	29(59.18)	18(36.73)	31(63.27)
研究组	49	30.16 \pm 5.52	5.56 \pm 1.78	17(34.69)	32(65.31)	21(42.86)	28(57.14)
$t(\chi^2)$ 值		0.62	0.44	(0.39)		(0.38)	
P值		0.534	0.662	0.532		0.536	

1.4.2 次要疗效指标 (1) 瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度比较。其中, 瘢痕厚度: 治疗前、治疗后4个月于彩色多普勒下进行测量, 同一皮损不同位置至少测量3次, 取均值。痛痒程度: 治疗前、治疗后4个月用视觉模拟评分法(VAS)进行痛痒程度评估。(2) 不良反应发生率比较。密切观察病人是否出现毛细血管扩张、色素沉着、疼痛、肿胀、水疱等, 计算各组不良反应总发生率。(3) 复发情况比较。在完整治疗后均进行为期6个月随访, 记录期间各组复发病例。

1.5 统计学方法 数据分析使用SPSS 23.0。计量资料服从正态分布、方差齐, 均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同组治疗前后组内比较行配对样本 *t* 检验, 同一时间点两组间比较行两独立样本 *t* 检验; 计数资料用例(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组瘢痕疙瘩疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	15(30.61)	20(40.82)	14(28.57)	35(71.43)
研究组	49	22(44.90)	24(48.98)	3(6.12)	46(93.88) ^①

注: ①与对照组比较, $\chi^2=8.61, P=0.003$ 。

2.2 瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度比较 治疗前, 两组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度均低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后研究组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 不良反应发生率比较 研究组不良反应总发生率 12.24%(6/49)与对照组 10.20%(5/49)相较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

2.4 复发情况比较 完整治疗后进行为期6个月随访, 对照组复发 12例(24.49%), 研究组复发 8例(16.33%), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.01, P=0.316$)。

表4 两组瘢痕疙瘩治疗的不良反应发生情况比较/例

组别	例数	毛细血管扩张	色素沉着	疼痛	肿胀	水疱	总发生
对照组	49	3	2	0	0	0	5
研究组	49	2	1	1	1	1	6 ^①

注: ①与对照组比较, $\chi^2=0.10, P=0.749$ 。

3 讨论

瘢痕疙瘩是一种特殊类型的瘢痕, 相关资料显示, 其发病年龄多在 10~30 岁^[8-9]。瘢痕疙瘩好发于前胸、后背等身体部位。疼痛、瘙痒是其常见临床症状, 不仅影响美观, 而且会降低病人生活质量, 影响其日常工作^[10]。经过国内外科研工作者的共同努力, 已发展出许多瘢痕疙瘩治疗策略, 包括有皮损内药物注射治疗、冷冻治疗、激光治疗、放射治疗等^[11]。A 型肉毒毒素来源于肉毒梭菌, 最初主要用于治疗斜视及眼睑肌肉痉挛, 后通过深入研究, 发现能影响胆碱能运动神经末梢, 对钙离子起拮抗作用, 阻碍乙酰胆碱释放进程, 导致肌纤维功能发生改变, 表现为肌肉状态转变至松弛状态, 因而能有效减少瘢痕形成。国内外均相继出现了相关报道, 指出 A 型肉毒毒素适用于治疗瘢痕疙瘩^[12-13]。随着关于“A 型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩”相关研究持续报道, 多项研究均表明, 皮损内注射 A 型肉毒毒素有助于解除瘢痕疙瘩病人临床症状, 加快瘢痕组织萎缩^[14-15]。一项基础研究表明, A 型肉毒毒素通过影响未受损的背根神经节神经元中不同类型钠通道电流与神经元兴奋性, 进而减轻大鼠 L5 脊神经前根切断介导的神经病理性疼痛症状^[16]。但是, 任何一种治疗策略都是利弊并存的, 目前联合治疗策略备受推崇, 且往往能取得满意效果。本研究选取冷冻与 A 型肉毒毒素两种治疗策略用于治疗瘢痕疙瘩, 其中, 冷冻治疗作为瘢痕疙瘩治疗的有效策略, 通过损伤血管, 促进瘢痕疙瘩组织坏死, 达到治疗目的^[17]。结果显示, 研究组总有效率 93.88%(46/49)高于对照组 71.43%(35/49)($P < 0.05$); 治疗后研究组瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度低于对照组($P < 0.05$)。说明冷冻联合 A 型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩疗效肯定, 能改善瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度。

表3 两组瘢痕疙瘩瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	瘢痕厚度/mm		瘢痕面积/cm ²		痛痒程度/分	
		治疗前	治疗后4个月	治疗前	治疗后4个月	治疗前	治疗后4个月
对照组	49	15.02±3.15	4.01±1.27 ^①	5.93±0.45	1.57±0.23 ^①	8.54±0.63	4.72±0.46 ^①
研究组	49	15.26±3.12	2.05±0.66 ^①	5.88±0.51	1.26±0.18 ^①	8.62±0.59	3.65±0.33 ^①
<i>t</i> 值		0.38	9.59	0.52	7.43	0.65	13.23
<i>P</i> 值		0.706	<0.001	0.608	<0.001	0.518	<0.001

注: ①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

分析原因可能是由于A型肉毒毒素治疗后予以冷冻治疗,能进一步损伤瘢痕疙瘩组织,迫使瘢痕组织细胞间隙发生改变,较治疗前明显增大,有助于增强A型肉毒毒素的治疗效果。

舒大兵^[18]将90例瘢痕疙瘩病人作为研究对象,结果显示,对照组(治疗策略:单一醋酸曲安奈德治疗)与观察组(治疗策略:醋酸曲安奈德联合液氮冷冻治疗)均未出现严重不良反应。可见,增加液氮冷冻治疗并未降低治疗策略的安全性。杨艳清等^[19]将36例胸部瘢痕疙瘩病人作为研究对象,通过对比A型肉毒毒素和曲安奈德注射治疗瘢痕疙瘩的效果,结果显示,A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩疗效肯定,且无不良反应发生。而本研究安全性分析结果显示,研究组不良反应总发生率12.24%(6/49)与对照组10.20%(5/49)相较,差异无统计学意义。说明冷冻联合A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩,不会明显增加不良反应发生率,具有较好的安全性。但是闫艺之等^[20]研究报道结果与本研究观点相反,其认为,冷冻治疗通过温度改变、细胞皱缩等物理化学变化,损害局部组织,进而实现治疗目的,但是因冷冻治疗需多次、反复,易发生水疱、色素加深等。本研究还进行了远期疗效评价,结果显示,在完整治疗后为期6个月随访,对照组复发12例,研究组复发8例,研究组复发率16.33%与对照组24.49%相比差异无统计学意义。说明,冷冻联合A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩,不会明显增加复发率,一定程度上能证实其远期疗效。

综上所述,冷冻联合A型肉毒毒素治疗瘢痕疙瘩疗效肯定,能改善瘢痕厚度、瘢痕面积、痛痒程度,并且不会明显增加不良反应发生率、复发率。受客观条件、研究时间等限制,本研究仍存在诸多不足,比如纳入瘢痕疙瘩病例数量较少、对照不足(仅设置了A型肉毒毒素治疗组)、随访时间不足、观察指标过少、病例选取仅考虑小面积薄型等,在今后研究中,建议纳入更多瘢痕疙瘩病例、增设冷冻治疗组、延长随访时间等,进一步验证本研究结果,探讨冷冻联合A型肉毒毒素治疗其他瘢痕疙瘩亚类(例如大面积薄型、小面积厚型等)的可行性。

参考文献

- [1] 黄晶晶,蒋英,于静萍. 瘢痕疙瘩发病机制及术后放疗研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(7):440-444.
- [2] 陈亚红,武晓莉. 瘢痕疙瘩浸润性生长机制的研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2015, 11(5):335-338.
- [3] 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.

- [4] 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.
- [5] SAMOTUS O, LEE J, JOG M. Long-term tremor therapy for Parkinson and essential tremor with sensor-guided botulinum toxin type A injections [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178670. DOI: 10.1371/journal.pone.0178670.
- [6] 梁锐炯,黄桃源. 冷冻、激光及手术治疗皮肤色素痣美容效果[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(18):70-73.
- [7] 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.
- [8] 胡宏玲. 多点放射性注射及护理干预在治疗瘢痕疙瘩中的应用[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(5):615-616.
- [9] 谭欢,张远理,唐原,等. 瘢痕疙瘩患者128例生活质量评估及影响因素分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(2):200-204.
- [10] 马卉,张润田,曲天歌,等. 瘢痕疙瘩发病机制研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(6):375-379.
- [11] 武文博,郭丽丽,欧阳军. 病理性瘢痕的治疗研究进展及展望[J]. 中华灾害救援医学, 2019, 7(5):295-300.
- [12] 张旭,罗赛,郝立君. A型肉毒毒素预防和治疗瘢痕疙瘩的研究与应用进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2021, 32(7):435-437,441.
- [13] BI M, SUN P, LI D, et al. Intralesional injection of botulinum toxin type a compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a systematic review and meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 2(5):2950-2958.
- [14] JEONG HS, LEE BH, SUNG HM, et al. Effect of botulinum toxin type a on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue [J/OL]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(2):171e-178e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001438.
- [15] 武风莲,朱东来,王嘉欣,等. A型肉毒毒素对增生性瘢痕组织aFGF和bFGF因子mRNA表达的作用[J]. 河北医药, 2020, 42(3):353-356,361.
- [16] 陈曦,胡昔权,张丽颖,等. A型肉毒毒素通过调控大鼠背根神经节神经元中钠离子通道缓解神经病理性疼痛的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(9):1032-1037.
- [17] 曹经江,李明静,吴斌,等. 醋酸曲安奈德及液氮冷冻联合疤痕膏治疗瘢痕疙瘩疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(1):58-60.
- [18] 舒大兵. 醋酸曲安奈德联合液氮冷冻治疗瘢痕疙瘩的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(1):37-38.
- [19] 杨艳清,许其军,张洁,等. A型肉毒毒素和曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的效果比较[J]. 中华医学美容杂志, 2019, 25(5):431-432.
- [20] 闫艺之,姜佳霖,张国林,等. 瘢痕疙瘩的临床治疗最新探索[J]. 中国美容医学, 2016, 25(6):34-37.

(收稿日期:2022-03-10,修回日期:2022-05-11)