

重组人血管内皮抑制素治疗瘢痕疙瘩的临床观察

田超^{1,2*}, 游晓波^{3#}, 许尔长², 高华伟², 蒲晓姝²(1.西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 2.南充市中心医院烧伤整形美容科, 四川 南充 637000; 3.四川省医学科学院/四川省人民医院整形外科, 成都 610072)

中图分类号 R739.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1072-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.18

摘要 目的:探讨重组人血管内皮抑制素治疗瘢痕疙瘩的有效性及安全性。方法:将2015年1月—2016年1月在南充市中心医院就诊的瘢痕疙瘩患者64例按随机数字表法分为观察组和对照组,各32例。两组患者均进行点阵CO₂激光治疗。术后,对照组患者常规给予抗氧化药物和抗菌药物治疗;观察组患者在对照组治疗基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液0.1~0.2 mg/cm²进行瘢痕瘤体注射,每月1次,共注射2次。比较两组患者的临床疗效、激光治疗后和治疗2个月后的症状评分、创面愈合时间、治疗前后的创面色素沉着面积和瘢痕面积,以及不良反应发生情况。结果:观察组和对照组患者的总有效率(93.75% vs. 87.50%)和不良反应发生率(15.63% vs. 12.50%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗2个月后,对照组患者的各项症状评分与激光治疗后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者红斑、水肿和色素沉着评分明显低于治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者瘙痒和灼痛感评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的创面结痂时间、脱痂时间及创面完全愈合时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的色素沉着面积和瘢痕面积均明显小于治疗前,且观察组均明显小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:重组人血管内皮抑制素治疗瘢痕疙瘩可有效缓解红斑、水肿、色素沉着等症状,缩短创面愈合时间,可有效抑制色素沉着及瘢痕的再生,且安全性较好。

关键词 瘢痕疙瘩;重组人血管内皮抑制素;色素沉着;促血管生长因子

Clinical Observation of Rh-endostatin in the Treatment of Keloid

TIAN Chao^{1,2}, YOU Xiaobo³, XU Erchang², GAO Huawei², PU Xiaoshu²(1. Clinical Medical College of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Burns and Plastic Surgery, Nanchong Central Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China; 3. Dept. of Plastic Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate effectiveness and safety of rh-endostatin in the treatment of keloid. **METHODS:** Sixty-four keloid patients in Nanchong Central Hospital during Jan. 2015-Jan. 2016 were divided into observation group and control group by random number table, with 32 cases in each group. Both group received fractional CO₂ laser treatment. After surgery, control group was given antioxidant drug and antibiotics routinely. Observation group was additionally given Rh-endostatin injection 0.1-0.2 mg/cm² via keloid body, once a month, for twice, on the basis of control group. Clinical efficacy, symptom score after laser treatment and 2 months after laser treatment, wound healing time, wound pigmentation area and keloid area before and after treatment, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** There was no statistical significance in total response rate (93.75% vs. 87.50%) and the incidence of ADR (15.63% vs. 12.50%) between observation group and control group ($P>0.05$). There was no statistical significance in symptom score of control group between after laser treatment and after 2 months of treatment ($P>0.05$). The erythema, edema and pigmentation scores of observation group were significantly lower than before treatment and control group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in skin itching and burning sensation score between 2 groups ($P>0.05$). The wound incrustation time, decrustation time and wound healing time of observation group were significantly shorter than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Pigmentation area and keloid area of 2 groups were significantly smaller than before, and the observation group was significantly smaller than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Rh-endostatin can alleviate erythema, edema, pigmentation and other symptoms effectively, shorten healing time, and inhibit pigmentation and keloid regeneration effectively with good safety.

KEYWORDS Keloid; Rh-endostatin; Pigmentation; Angiogenic growth factor

瘢痕是人体创伤后在伤口或创面自然愈合过程中的一种正常的、必然的生理反应,也是创伤愈合过程的

* 副主任医师,硕士研究生。研究方向:瘢痕整形。电话:0817-2258741。E-mail:425321617@qq.com

通信作者:主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:体表组织缺损的修复与重建。电话:028-87393696。E-mail:yx_b_plastic@163.com

必然结果,但瘢痕过度生长,超过原创伤界限而侵袭周围正常皮肤则形成瘢痕疙瘩^[1]。临床对瘢痕疙瘩的确切病因及发病机制尚未完全明确,也缺乏特异性治疗措施,治疗后复发率较高。目前,激光治疗是祛除瘢痕疙瘩的有效治疗方法之一,但该方法会带来新的问题,如形成浅表性瘢痕、局部红斑、色素沉着等^[2]。近年多项研

究发现,重组人血管内皮抑制素对瘢痕疙瘩的成纤维细胞增殖有抑制作用,能抑制瘢痕再生^[3-4]。鉴于此,本研究对32例瘢痕疙瘩患者在激光治疗后给予重组人血管内皮抑制素治疗,旨在为寻找瘢痕疙瘩药物治疗的新靶点提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《现代瘢痕治疗学》中瘢痕疙瘩的诊断标准^[5],并经病理组织学检查确诊者;(2)瘢痕位于躯干、四肢、颈部及耳部;(3)瘢痕直径 $<5\text{ cm}$;(4)病程1~3年;(5)符合放射治疗及激素治疗适应证。

排除标准:(1)伴有严重心、肝、肾或血液系统疾病者;(2)6个月内接受过皮质类固醇激素或免疫抑制剂治疗者;(3)伴有全身结缔组织疾病者;(4)有放射治疗及激素治疗禁忌证者;(5)瘢痕局部有溃疡或瘢痕处于增生期者;(6)妊娠或哺乳期妇女。

脱落标准:(1)不能按规定用药或没有完成研究者;(2)资料不完整者。

1.2 研究对象

选择2015年1月—2016年1月在南充市中心医院就诊的瘢痕疙瘩患者64例作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,各32例。两组患者的性别、年龄、病程、瘢痕直径和瘢痕部位等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女),例	年龄,岁	病程,年	瘢痕直径,cm	瘢痕部位,例			
						躯干	四肢	颈部	耳部
观察组	32	17/15	34.21±5.02	1.74±0.03	3.78±0.64	12	8	10	2
对照组	32	18/14	33.64±4.71	1.66±0.04	3.59±0.72	14	7	8	3

1.3 治疗方法

两组患者均进行点阵CO₂激光治疗:常规消毒皮肤,术区采用利多卡因乳膏外敷局麻30 min;激光治疗从低能量开始,能量为15~20 mJ,对于皮下组织少的部位,能量适当降低20%左右;激光治疗结束后局部冰敷30 min。术后,对照组患者常规给予抗氧化药物和抗菌药物口服,同时采用莫匹罗星软膏外敷、无菌纱布覆盖。观察组患者在对照组治疗基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20050088,规格:15 mg:3 mL)0.1~0.2 mg/cm²进行瘢痕瘤体注射,每月1次,共注射2次。

1.4 检测方法

分别于治疗前后由专人采用Canon EOS 5D Mark

III单反相机在同一光源、同一角度上对术区进行拍照并存档。采用VISIA皮肤图像分析仪(美国Canfield科技公司)检测皮肤皱纹、纹理和毛孔;用SOFT 5.5皮肤性质测试仪(意大利Callegari公司)检测皮肤水分、弹性和油脂,各测3次,取平均值。

1.5 观察指标及疗效评价标准

(1)观察两组患者临床疗效。参考温哥华瘢痕量表(Vancouver scar scale, VSS)^[6]及文献[5]制订疗效评价标准——显效:治疗后术区平整,瘢痕组织及色素沉着完全消失,皮肤纹理正常,水分、弹性和油脂恢复正常;有效:术区基本平整,瘢痕组织基本消失,色素沉着及皮肤纹理变浅淡,水分、弹性和油脂基本恢复正常;无效:术区瘢痕及色素沉着无明显改变。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组患者激光治疗后与治疗2个月后的症状评分。症状评分标准^[7]:红斑、水肿、瘙痒、灼痛感、色素沉着按症状轻重分别记0~3分,0分为无,1分为轻微,2分为中度,3分为重度。(3)记录两组患者创面愈合时间,包括结痂时间、脱痂时间及创面完全愈合时间。(4)分别于治疗前后测量两组患者的创面色素沉着面积和瘢痕面积,由3位研究人员单独评估,再行平均值合并计算。(5)观察两组患者不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件包对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者均完成研究,无脱落病例。治疗2个月后,大多数患者的术区均较为平整,瘢痕组织、色素沉着及皮肤纹理等逐渐恢复正常。两组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
观察组	32	17	13	2	93.75
对照组	32	13	15	4	87.50

2.2 两组患者治疗前后症状评分比较

两组患者在激光治疗后均有红斑、水肿、瘙痒、灼痛感、色素沉着等表现。治疗2个月后,对照组患者上述症状评分与激光治疗后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者红斑、水肿和色素沉着评分明显低于治疗前(t 分别为16.35、14.01、16.58,均 $P<0.05$)及对照组(t 分别为16.36、6.57、15.33,均 $P<0.05$),差异均有统计学意义;两组患者瘙痒和灼痛感评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后症状评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Tab 3 Comparison of symptom score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	红斑		水肿		瘙痒		灼痛感		色素沉着	
		激光治疗后	治疗2个月后	激光治疗后	治疗2个月后	激光治疗后	治疗2个月后	激光治疗后	治疗2个月后	激光治疗后	治疗2个月后
观察组	32	2.41±0.46	1.02±0.14**	2.11±0.38	0.97±0.26**	2.18±0.37	2.04±0.31	2.24±0.51	2.07±0.28	2.51±0.43	1.12±0.20**
对照组	32	2.39±0.42	2.03±0.32	1.89±0.29	1.44±0.31	2.16±0.32	2.05±0.34	2.20±0.46	2.04±0.30	2.53±0.39	2.12±0.31

注:与激光治疗后比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$ Note: vs. after laser treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者创面愈合时间比较

治疗2个月后,观察组患者的创面结痂时间、脱痂时间及创面完全愈合时间均明显短于对照组,差异有统计学意义(t 分别为5.71、6.24、5.35,均 $P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者创面愈合时间比较($\bar{x} \pm s$, d)Tab 4 Comparison of wound healing time between 2 groups($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	结痂时间	脱痂时间	创面完全愈合时间
观察组	32	2.34±1.03*	4.76±1.24*	7.34±1.42*
对照组	32	4.03±1.32	6.89±1.48	9.76±2.13

注:与对照组比较,* $P<0.05$ Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后色素沉着与瘢痕面积比较

治疗2个月后,两组患者的色素沉着及瘢痕逐渐消失,色素沉着面积和瘢痕面积均明显小于治疗前(观察组的 t 分别为12.51、9.48,对照组的 t 分别为11.30、9.63,均 $P<0.05$),且观察组均明显小于对照组(t 分别为13.50、10.00,均 $P<0.05$),差异均有统计学意义,详见表5。

表5 两组患者治疗前后色素沉着与瘢痕面积比较($\bar{x} \pm s$, cm^2)Tab 5 Comparison of pigmentation area and keloid area between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, cm^2)

组别	n	色素沉着面积		瘢痕面积	
		治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
观察组	32	5.38±1.42	2.02±0.54**	4.32±1.32	1.87±0.63**
对照组	32	5.29±1.53	3.08±0.49*	4.29±1.27	2.92±0.57*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者在用药期间除了发生瘙痒2例、发热1例、乏力1例、皮疹1例外,未观察到其他与重组人血管内皮抑制素相关的严重不良反应,不良反应发生率为15.63%。对照组患者发生3例瘙痒、1例局部疼痛,不良反应发生率为12.50%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

瘢痕疙瘩在临床表现、病理特点、基因调控、细胞因子及受体特点等方面与肿瘤具有极高的相似之处,尤其是瘢痕疙瘩增生部分的成纤维细胞生长密度较正常皮

肤成纤维细胞显著提高,这与肿瘤成纤维细胞生长特点极为相似^[8]。因此,越来越多的学者认为应将瘢痕疙瘩列为良性皮肤肿瘤。国外研究发现,烧伤、创伤组织在修复过程中,即在生成瘢痕时,局部微循环缺氧,刺激皮肤成纤维细胞分泌促血管生长因子,从而促使新生血管异常增多,为瘢痕的异常增生及持续生长提供养分^[9]。成纤维细胞持续过度表达促血管生长因子对瘢痕疙瘩的形成和发展起到了促进作用,这可能是瘢痕疙瘩具有异常增生及侵袭生长的分子病理基础。基于此,有学者提出可以通过阻断促血管生长因子的生物学作用而抑制瘢痕疙瘩的形成及增生^[10],这也许是瘢痕疙瘩治疗的新途径。

重组人血管内皮抑制素是从人体血管内皮瘤细胞培养液中提取的一种蛋白质,具有强效内源性血管生长抑制因子,可特异性抑制促血管生长因子等诱导的新生血管内皮细胞增殖,促进其凋亡^[1]。多项研究证实,重组人血管内皮抑制素能明显抑制实体瘤的生长,该抑制作用与其抑制肿瘤内新生血管的生成有关^[11-12]。Ahluwalia A等^[13]研究发现,重组人血管内皮抑制素对大鼠成纤维细胞的增殖有抑制作用,随着成纤维细胞数量的减少,促血管生长因子的浓度也有所下降。吕玉琳等^[3]研究发现,重组人血管内皮抑制素对人成纤维细胞作用48 h后,可使细胞生长缓慢、体积变小、数目减少、排列紊乱。张晓明等^[4]研究发现,对兔耳创面瘢痕注射重组人血管内皮抑制素,第14天的形态学观察结果显示:瘢痕皮肤色泽变浅、质地变软,体积减小;免疫组化检测结果显示:兔血清血管内皮生长因子、转化生长因子 β_1 和碱性成纤维细胞生长因子的表达均下调。上述研究为重组人血管内皮抑制素用于瘢痕疙瘩的临床治疗提供了理论基础。

本研究中,两组患者在治疗初期的术区均较为平整,瘢痕、色素沉着及皮肤纹理等也逐渐恢复正常,两组治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);但在治疗2个月后,观察组患者的色素沉着面积和瘢痕面积均明显小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。据统计,单纯手术治疗或激光治疗的术后瘢痕疙瘩复发率高达46%~78%^[14]。本研究中,部分对照组患者在治疗2个月后再次出现色素沉着及瘢痕增生,而观察组未出现新的色素沉着与瘢痕增生病例,提示重组人血管内皮抑

制素对瘢痕疙瘩的远期增生及复发有抑制作用。

进一步研究发现,治疗后观察组患者的红斑、水肿和色素沉着评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者的瘙痒和灼痛感评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示重组人血管内皮抑制素对激光治疗所致的红斑、水肿和色素沉着有缓解作用,但对皮肤瘙痒和灼痛感无明显效果。瘢痕疙瘩的病理表现主要发生在真皮层内,色素沉着也发生在真皮层^[15]。余建等^[16]进行的体外研究发现,在对瘢痕疙瘩注射重组人血管内皮抑制素后,瘢痕的表皮及真皮变薄,色素沉着变浅、范围变小。笔者认为,重组人血管内皮抑制素对瘢痕色素沉着的作用与对真皮的修复作用有关,其能减少色素在真皮层的生成及沉积。

此外,观察组患者的创面结痂时间、脱痂时间及创面完全愈合时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。激光治疗使术区形成新的创面,新创面的愈合与表皮再生及胶原排列有关^[17]。Myren M等^[18]在重组人血管内皮抑制素对兔耳瘢痕增生的抑制作用机制研究中发现,重组人血管内皮抑制素可降低瘢痕增生指数及微血管密度,同时瘢痕中I型与III型胶原表达水平降低。笔者认为,重组人血管内皮抑制素能缩短新创面愈合时间可能与其降低I型与III型胶原表达有关。

心脏反应、肝功能异常、皮疹、瘙痒、发热、乏力等是重组人血管内皮抑制素常见的不良反应,但本研究用药剂量较少,且用法为每月注射1次,除了个别患者发生瘙痒、发热、乏力、皮疹等轻微不良反应外,未见其他严重的不良反应发生。

综上所述,重组人血管内皮抑制素治疗瘢痕疙瘩可有效缓解红斑、水肿、色素沉着等症状,缩短创面愈合时间,可有效抑制色素沉着及瘢痕的再生,且安全性较好。但本研究样本量较小、研究时间较短,所得结论尚待多中心、大样本试验进一步验证。

参考文献

- [1] 孙玉凯,李中华,王海琴,等.两种方法治疗瘢痕疙瘩的前瞻性研究[J].山东大学学报(医学版),2014,52(8):85-89.
- [2] 郑新瑶,杨慧兰,曾抗,等.2 940 nm与1 550 nm点阵激光治疗凹陷性痤疮瘢痕自身前后疗效及安全性对照观察[J].中国皮肤性病杂志,2016,30(1):86-90.
- [3] 吕玉琳,张晓明,黄学应,等.重组人内抑素对人瘢痕疙瘩成纤维细胞形态及增殖的影响[J].解剖学报,2012,43(3):347-351.
- [4] 张晓明,余建,黄学应,等.重组人内抑素对兔耳创面瘢痕组织血管内皮生长因子、转化生长因子- β 1和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J].解剖学报,2015,46(1):101-105.

- [5] 蔡景龙,张宗学.现代瘢痕治疗学[M].北京:人民卫生出版社,1998:161.
- [6] Bijlard E, Kouwenberg CA, Timman R, et al. Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 43(7):103-108.
- [7] 陈丽.微晶磨削术联合外用重组人表皮生长因子修复皮肤瘢痕105例疗效观察[J].中国皮肤性病杂志,2012,26(4):357-358.
- [8] Jones ME, Hardy C, Ridgway J. Keloid management: a retrospective case review on a new approach using surgical excision, platelet-rich plasma, and in-office superficial photon X-ray radiation therapy[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2016, 29(7):303-307.
- [9] Mogili NS, Krishnaswamy VR, Jayaraman M, et al. Altered angiogenic balance in keloids: a key to therapeutic intervention[J]. *Transl Res*, 2012, 159(3):182-189.
- [10] Verhies S, Piatkowski dGA, Van dHR. Mechanism of action, efficacy, and adverse events of calcium antagonists in hypertrophic scars and keloids: a systematic review[J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41(12):1343-1350.
- [11] 刘黎,毛英,张匠,等.重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂对非小细胞肺癌患者血管内皮生长因子的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(3):127-128.
- [12] 刘少平,钱文军,茅卫东,等.恩度对晚期非小细胞肺癌患者血清VEGF和bFGF的影响[J].郑州大学学报(医学版),2013,48(1):144-146.
- [13] Ahluwalia A, Jones MK, Deng X, et al. An imbalance between VEGF and endostatin underlies impaired angiogenesis in gastric mucosa of aging rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(4):325-332.
- [14] 付晋凤,谭加.病理性瘢痕的发生机制与修复[J].中华损伤与修复杂志:电子版,2013,8(4):347-353.
- [15] 李伏燕,吴立兵,刘刚.三种方法治疗瘢痕疙瘩疗效分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(8):2418-2419.
- [16] 余建,张晓明,黄学应,等.重组人内抑素抑制创面瘢痕增生的实验研究[J].安徽医科大学学报,2014,59(7):891-896.
- [17] 王金,王晓军.干扰素 γ 缓释微球的制备及对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和I型胶原合成的抑制作用研究[J].中国药房,2013,24(37):3510-3512.
- [18] Myren M, Kirby DJ, Noonan ML, et al. Biglycan potentially regulates angiogenesis during fracture repair by altering expression and function of endostatin[J]. *Matrix Biol*, 2016, 52(7):141-150.

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-10-27)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅