

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0064-09

临床研究·论著

中-大-超大型瘢痕疙瘩分次切除术后疗效 及复发因素分析*

高田敬¹, 张敏², 张国红¹, 李航¹

[北京大学第一医院 1. 皮肤性病科(国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心),
2. 放射治疗科(北京大学人民医院放射治疗科), 北京 100034]

摘要: 目的 对中-大-超大型瘢痕疙瘩病例分次切除治疗的疗效评估及其复发影响因素分析, 为最佳治疗模式选择及复发评估提供支撑证据。**方法** 对2016年1月—2020年12月在北京大学第一医院接受分次瘢痕切除手术的101例中-大-超大型瘢痕疙瘩患者进行随访(随访时间 ≥ 18 个月), 收集临床特征、治疗方案、疗效及不良反应等资料; 单因素及多因素Logistic回归分析筛选复发影响因素。**结果** 26例(25.8%)中-大-超大型瘢痕疙瘩患者出现术后复发, 且均在术后1年内复发, 平均复发时间为(5.70 \pm 3.80)个月。既往手术治疗失败史[OR=14.509(95% CI: 1.908, 110.327)]是瘢痕疙瘩复发的危险因素($P < 0.05$), 低张力部位(耳部/面颈部)[OR=0.089(95% CI: 0.009, 0.919)]、术后放疗[OR=0.161(95% CI: 0.053, 0.484)]是瘢痕疙瘩复发的保护因素($P < 0.05$)。**结论** 分次切除手术联合术后24 h内局部放疗方案对中-大-超大型瘢痕疙瘩具有较优控制效果及良好安全性。既往手术治疗失败史、术后未联合局部放疗及高张力部位(非耳部/头颈部)是瘢痕疙瘩术后复发的相关因素。

关键词: 瘢痕疙瘩; 分次切除手术; 复发; 影响因素

中图分类号: R751

文献标识码: A

Evaluation of the therapeutic efficacy and analysis of recurrence factors in staged excision surgery for medium to large and giant hypertrophic scars*

Gao Tian-jing¹, Zhang Min², Zhang Guo-hong¹, Li Hang¹

[1. Department of Dermatology and Venereology (National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases), 2. Department of Radiation Oncology, Peking University First Hospital (Peking University People's Hospital), Beijing 100034, China]

Abstract: Objective To assess the therapeutic efficacy of staged excision surgery for medium to large and giant hypertrophic scars and analyze factors influencing recurrence, aiming to provide evidence for optimal treatment modalities and recurrence evaluation. **Methods** We conducted follow-up on 101 patients with medium to large and giant hypertrophic scars who underwent staged excision surgery at Peking University First Hospital between January 2016 and December 2020 (follow-up duration ≥ 18 months). We collected data on clinical characteristics, treatment protocols, treatment outcomes, and adverse reactions. Single-factor and multiple-factor logistic regression analyses were performed to screen for factors influencing recurrence. **Results** Among the

收稿日期: 2023-04-11

* 基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助北京大学第一医院高质量临床研究专项(No: 22cz020401-4811003); 云南白药国际研究院基金资助(No: 5009602)

[通信作者] 李航, E-mail: drlihang@126.com

patients with medium to large and giant hypertrophic scars, 26 cases (25.8%) experienced postoperative recurrence, all within 1 year after surgery. The mean time to recurrence was (5.70 ± 3.80) months. A history of failed prior surgical treatment [$\hat{OR} = 14.509$ (95% CI: 1.908, 110.327)] was identified as a risk factor for hypertrophic scar recurrence ($P < 0.05$), whereas low-tension anatomical locations (e.g., ears/face and neck) [$\hat{OR} = 0.089$ (95% CI: 0.009, 0.919)] and postoperative radiotherapy [$\hat{OR} = 0.161$ (95% CI: 0.053, 0.484)] were protective factors against recurrence ($P < 0.05$). **Conclusion** Staged excision surgery combined with local radiotherapy within 24 hours postoperatively demonstrates excellent control efficacy and safety for medium to large and giant hypertrophic scars. A history of failed prior surgical treatment, the absence of postoperative adjuvant local radiotherapy, and high-tension anatomical sites (excluding the ears/face and neck) are associated factors in hypertrophic scar recurrence.

Keywords: hypertrophic scar; staged excision surgery; recurrence; influencing factors

瘢痕疙瘩是一种常见的良性纤维增生性皮肤病,其特征是局部成纤维细胞过度增殖及细胞外基质异常沉积。临床表现为红色、坚韧的隆起性斑块,多见于胸背部、肩部等皮肤高张力部位。瘢痕疙瘩发病具有显著的种族差异性,亚洲人群年发病率约为0.15%,常见于10~30岁年龄段的个体,女性患者比例略高于男性^[1]。瘢痕疙瘩可以超出创面边界,侵袭周围正常皮肤,常伴有疼痛、瘙痒及易感染等特征,对患者外观及心理造成显著影响,甚至导致严重的功能受限、容貌毁损及心理障碍。目前《中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南》^[2]对中-大型及超大型瘢痕疙瘩推荐的一线治疗方案为手术切除联合术后放疗。既往文献报道对于大面积瘢痕疙瘩手术治疗通常采取单次切除直接闭合术式,但是大面积瘢痕疙瘩完整切除后直接拉拢闭合创面局部张力大,术后复发风险高,甚至可能出现伤口不愈合、局部坏死。据统计单次切除直接闭合术后复发率可高达45%~100%,联合术后放疗复发率约11.8%~74.2%不等^[3-6]。国内外指南^[2,7]推荐,如条件允许,对于大面积重度瘢痕可考虑分期切除手术,以便降低创面张力,以此解决一次性切除关闭创面困难的问题。目前分次切除瘢痕疙瘩的疗效仅限于个案报道,报道病例表明分次切除手术疗效相对传统单次切除术式似乎更有优势^[8-9],目前亟待大样本临床研究明确分次切除手术在大面积瘢痕治疗方面的疗效。瘢痕疙瘩具有治疗抵抗性及术后高复发率的临床特征,因此筛选瘢痕疙瘩复发高危因素对手术人群的确定及治疗方式的选择具有重要临床价值。既往研究主要关注在放疗方案对术后复发影响方面,其中放疗总剂量、手术至放疗间隔时间、放疗技术类型已被多次报道影响术后复发情况^[10-12]。此外,部分研究也提出了母系家族史、皮损

部位、性别也可能是术后复发的影响因素,但目前证据并不确凿,尚存在一定争议^[13-14]。本研究对101例中-大-超大型瘢痕疙瘩病例进行回顾性研究,将相关数据整合后进行统计分析。对于传统单次切除手术治疗方案,既往已有丰富全面的前瞻性研究及对术后复发率及复发因素进行统计与评估的Meta分析,因此本研究仅纳入分次切除手术治疗患者并对其复发情况进行分析,将其与整合后的单次切除手术文献研究结果进行比较,明确分次切除的手术价值,以期为大面积瘢痕疙瘩患者的手术方式的选择及复发风险预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月—2020年12月北京大学第一医院101例接受瘢痕分次切除手术治疗患者。纳入标准:①术后经病理诊断为瘢痕疙瘩,病理报告由2位具有10年以上诊疗经验的皮肤病理医师出具。②符合《中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南》^[2]瘢痕疙瘩分类标准,小型瘢痕疙瘩:直径 < 2.0 cm;中、大型瘢痕疙瘩:皮损长度为 $2.0 \sim 10.0$ cm,宽度 < 5.0 cm,切除后可直接拉拢缝合;超大型瘢痕疙瘩:皮损长度 > 10.0 cm,宽度 ≥ 5.0 cm,切除后不可直接闭合,需植皮或皮瓣转移闭合创面。③随访时间 ≥ 18 个月。排除标准:①正在参加其他项目研究。②孕期及哺乳期患者。③随访过程中受试者或监护人不能充分理解患者须知内容。依据医师评估患者分次切除术后是否复发,将所有纳入患者分为复发组与未复发组。复发定义为原手术伤口部位出现局部隆起且超出手术伤口边缘向周边正常皮肤侵袭。

1.2 方法

根据纳入和排除标准,建立临床队列。从电子病历系统中采集人口学特征、发病部位、病程、皮损特征、既往治疗史、家族史等信息,其中瘢痕家族史定义为一级亲属和/或二级亲属有瘢痕疙瘩病史,瘢痕体质定义为受到轻微皮肤损伤或无明显皮肤损伤即出现瘢痕疙瘩,吸烟史定义为吸烟>10包/年且入组时仍持续吸烟,饮酒史定义为每日酒精摄入量>1 g/d。从手术信息系统中采集手术次数、末次手术切口长短径、术后辅助治疗方案(放疗/皮损内激素注射/光动力)等手术相关资料。从放疗科信息系统采集放疗方案及具体参数信息。电话及门诊随访术后感染、复发及伴随症状(疼痛/瘙痒)信息,留取术后伤口大体照片,并与术前拍摄照片进行对比。

1.2.1 手术方案 患者取仰卧位,设计切口,常规消毒铺无菌单;给予足量0.25%利多卡因注射液充分浸润麻醉,待麻醉成功后,按设计线切开皮肤,祛除术区内瘢痕组织,深度达到脂肪层,电凝止血;用4/0可吸收缝合线内缝合;外缝合用尼龙6/0缝合线间断缝合,术区加压包扎。每次术后间隔1个月左右进行下次手术,直至局部皮损完全切除为止。

1.2.2 术后放疗方案 患者诊断为瘢痕疙瘩后行手术切除,术后切口表面贴超薄无菌胶布,并由术者于其表面标记手术切口,作为放疗布野的参考,再用无菌纱布包扎。术后24 h内于北京大学第一医院放疗科接受局部放疗:使用美国Varian医用直线加速器,6/9MeV电子线,源皮距=100,垂照,处方剂量20 Gy,分4或5次完成。放疗时需去除包扎用无菌纱布,保留薄层无菌胶布,根据术者所画切口标记,外放1.0~1.5 cm设计照射野,制作个体化电子线铅块;并根据射线能量选择0.5或1.0 cm厚度的等效组织补偿物。摆位时尽量使照射野平整,贴紧等效组织补偿物,避免与皮肤间产生空气间隙。单次放疗结束后,返回皮肤科重新进行伤口包扎。放疗结束后,患者按手术医生的要求换药拆线。分次手术后放疗,需注意尽量减少射野重叠,防止出现严重皮肤反应,或者影响伤口愈合。

1.2.3 光动力治疗 盐酸氨酮戊酸外用散(ALA,商品名:艾拉,118 mg/瓶,上海复旦张江生物医药股份有限公司)在临用前加入注射用生理盐水溶解,

配制成为浓度为20%的溶液(须现用现配,不得超过4 h)。患者术后位置清洁后保持干燥,用20%的艾拉溶液浸湿医用纱布,将医用纱布覆盖于术后创面上,敷药范围须超过皮损外缘10 mm。外覆避光材料,避光封包3 h。封包结束后去除封膜,使用LED-IB光动力治疗仪进行治疗,予波长635 nm红光照射20 min,能量密度80 mw/cm²,治疗部位充分暴露,非瘢痕区遮光布覆盖,照光结束后予冰袋冷敷20 min以缓解局部不适症状。每30天治疗1次,共治疗3次。

1.2.4 术后糖皮质激素局部注射 皮损部位常规消毒后,用1 mL注射器吸取复方倍他米松注射液(商品名:得宝松,上海先灵葆雅公司)1 mL,注射入瘢痕组织内,使皮损发白微隆起,避免注射到皮下,以免引起正常皮肤组织萎缩。较大皮损间隔1 cm为一个注射点,单次注射复方倍他米松注射液最大量不超过2 mL,每3~4周注射1次,共治疗3次。

1.2.5 疗效评价标准 本研究的主要终点为患者复发情况,患者复发与否由皮肤科专业医师对照术前皮损照片,根据术后伤口大体照片评定是否复发。次要终点为患者主观满意程度及术后开始出现局部复发时间,患者主观满意程度由患者评估,分为4类,包括痊愈、显著改善、部分改善及无明显改善。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析采用多因素一般Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例特征分布

本研究共纳入101例中-大-超大型瘢痕疙瘩患者。其中男性34例,女性67例,男女比例为1:1.97;患者发病年龄为1~75岁,平均(27.2±14.1)岁,中位发病年龄为24岁;约37.6%患者具有瘢痕家族史;病程1~30年,平均(8.9±7.6)年;随访时间18~84个月,平均(43.8±16.7)个月;皮损形成诱因包括无明显诱因19例(18.8%)、蚊虫叮咬4例(4.0%)、疫苗接种4例(4.0%)、毛囊炎/痤疮45例(44.6%)、水痘/

带状疱疹 5 例 (5.0%) 及明确手术外伤史 24 例 (23.8%); 皮损部位包括头颈部 14 例 (13.9%)、耳部 6 例 (5.9%)、前胸部 43 例 (42.6%)、肩背部 8 例 (7.9%)、腹部及会阴 12 例 (11.9%)、四肢 18 例 (17.8%); 皮损长径平均 (5.6 ± 3.3) cm; 85 例 (84.2%) 患者起病伴随疼痛和/或瘙痒症状; 治疗方面, 分次手术平均次数 (3.1 ± 1.4) 次, 37 例 (36.6%) 患者仅采取分次切除手术治疗, 64 例 (63.4%) 患者采用手术联合局部放疗。

2.2 疗效及不良反应

将治疗效果评估分为 4 个方面: 患者主观满意程度、医师评估复发情况、痛痒症状改善情况、术后不良反应。患者主观满意度方面, 59.4% (60/101) 患者主观上认为术后原发皮损达到完全治愈或显著改善, 21.8% (22/101) 患者认为术后有部分改善, 18.8% (19/101) 患者认为术后无明显改善甚至可能较术前进一步加重。皮肤科专业医师根据术后皮损照片进行评估, 其中 26 例 (25.8%) 患者被评估为复发, 75 例 (74.3%) 患者被评估为未复发, 复发时间为术后 1~12 个月, 中位数为 6 个月。68 例 (67.3%) 患者报告术后痛痒症状较前改善。术后不良反应主要评估萎缩及色素沉着 2 个方面, 患者均未出现术后局部萎缩, 35 例 (34.7%) 患者出现手术伤口部位长期色素沉着。见表 1。

2.3 单因素分析

以医师评估术后是否复发将所有患者分为两组, 以患者的一般情况、皮损特征、治疗方案与术后复发情况等参数做单因素分析, 筛选出差异有统计学意义的复发相关因素。本研究将瘢痕疙瘩形成诱因及皮损部位进一步归类, 形成诱因以有、无明确手术外伤史分类, 轻微损伤及无明显诱因归类为无明确手术外伤史; 皮损部位以张力分类, 低张力的耳部及头颈部归为一类, 相对高张力的胸背部等

表 1 患者不同疗效

评价指标	例 (%)	评价指标	例 (%)
患者主观满意程度		痛痒症状疗效	
痊愈	31 (30.7)	改善	68 (67.3)
显著改善	29 (28.7)	无变化	22 (21.8)
部分改善	22 (21.8)	加重	11 (10.9)
无明显改善	19 (18.8)	术后不良反应	
医师评估复发情况		色素沉着	35 (34.7)
未复发	75 (74.3)	萎缩	0 (0.0)
复发	26 (25.8)		

其他部位归为一类。

通过以上单因素分析数据可以得出, 复发组与未复发组的瘢痕体质率、形成诱因及术后放疗率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。复发组患者的瘢痕体质率 (96.2%) 高于未复发组 (72.0%), 复发组患者因手术外伤造成瘢痕疙瘩率 (7.7%) 低于未复发组 (29.3%), 复发组患者的术后放疗率 (38.5%) 也低于未复发组 (74.7%)。见表 2、3。

2.4 多因素一般 Logistic 回归分析

以瘢痕疙瘩复发 (否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 从单因素分析中筛选出可能对术后复发有影响的因素为自变量, 瘢痕体质 (否 = 0, 是 = 1)、形成诱因 (无明确手术外伤史 = 0, 有明确手术外伤史 = 1)、既往手术治疗失败史 (否 = 0, 是 = 1)、术后放疗 (否 = 0, 是 = 1)、皮损部位 (其他部位 = 0, 耳部/面颈部 = 1), 进行多因素一般 Logistic 回归分析 ($\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.10$), 结果显示: 既往手术治疗失败史 [$\hat{OR} = 14.509$ (95% CI: 1.908, 110.327)] 是瘢痕疙瘩复发的危险因素 ($P < 0.05$), 低张力部位 (耳部/面颈部) [$\hat{OR} = 0.089$ (95% CI: 0.009, 0.919)]、术后放疗 [$\hat{OR} = 0.161$ (95% CI: 0.053, 0.484)] 是瘢痕疙瘩复发的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 复发组与未复发组患者一般情况相关因素的比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	发病年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	家族史 例 (%)	
					有	无
复发组	26	32.5 ± 13.6	25.2 ± 11.9	7/19	12 (46.2)	14 (53.8)
未复发组	75	37.4 ± 16.5	24.9 ± 14.7	27/48	26 (34.7)	49 (65.3)
t/χ ² 值		-1.353	0.831	0.712	1.086	
P值		0.179	0.408	0.399	0.297	

续表 2

组别	瘢痕体质 例(%)		高血压史 例(%)		糖尿病 例(%)	
	是	否	有	无	有	无
复发组	25(96.2)	1(3.8)	1(3.8)	25(96.2)	0(0.0)	26(100.0)
未复发组	54(72.0)	21(28.0)	6(8.0)	69(92.0)	4(5.3)	71(94.7)
t/χ ² 值	6.611		0.073		-	
P值	0.010		0.787		0.570	

组别	吸烟史 例(%)		饮酒史 例(%)		绝经 例(%)	
	有	无	有	无	是	否
复发组	3(11.5)	23(88.5)	7(26.9)	19(73.1)	3(15.8)	16(84.2)
未复发组	6(8.0)	69(92.0)	11(14.7)	64(85.3)	12(25.0)	36(75.0)
t/χ ² 值	0.021		1.232		0.240	
P值	0.884		0.267		0.624	

表 3 复发组与未复发组患者皮损特征及治疗方案相关因素的比较

组别	n	形成诱因 例(%)		皮损部位 例(%)		伴随症状 例(%)	
		无明确手术外伤史	明确手术外伤史	耳部/面颈部	其他部位	无自觉症状	疼痛或瘙痒
复发组	26	24(92.3)	2(7.7)	2(7.7)	24(92.3)	2(7.7)	24(92.3)
未复发组	75	53(70.7)	22(29.3)	18(24.0)	57(76.0)	14(18.7)	61(81.3)
χ ² /t值		4.991		3.233		1.018	
P值		0.025		0.072		0.313	

组别	既往手术治疗失败史 例(%)		病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	分次手术次数 ($\bar{x} \pm s$)	皮损长径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	皮损长短径比 ($\bar{x} \pm s$)
	是	否				
复发组	6(23.1)	20(76.9)	7.3 ± 5.8	3.2 ± 1.4	5.7 ± 4.3	2.5 ± 1.9
未复发组	6(8.0)	69(92.0)	9.5 ± 8.1	3.1 ± 1.4	5.5 ± 3.0	2.5 ± 1.5
χ ² /t值	2.876		-1.277	0.149	0.175	-0.006
P值	0.090		0.205	0.882	0.861	0.995

组别	皮损高度/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	末次手术切口长径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	末次手术缝合轨迹 长度/(cm, $\bar{x} \pm s$)	末次手术切口长短径 比例 ($\bar{x} \pm s$)	随访时间/ (月, $\bar{x} \pm s$)	术后感染情况 例(%)	
						是	否
复发组	0.61 ± 0.70	6.5 ± 3.8	7.6 ± 4.2	2.2 ± 1.0	47.2 ± 17.5	1 (3.8)	25(96.2)
未复发组	0.43 ± 0.39	7.2 ± 3.7	8.5 ± 4.1	2.4 ± 0.8	42.6 ± 16.4	2 (2.7)	73(97.3)
t/χ ² 值	-1.619	-0.889	-0.982	-0.856	1.205	0.000	
P值	0.109	0.376	0.329	0.394	0.231	1.000	

组别	术后光动力治疗 例(%)		术后放疗 例(%)		术后局部注射激素 例(%)	
	是	否	是	否	是	否
复发组	4(15.4)	22(84.6)	10(38.5)	16(61.5)	11(42.3)	15(57.7)
未复发组	10(13.3)	65(86.7)	56(74.7)	19(25.3)	20(26.7)	55(73.3)
t/χ ² 值	0.000		11.176		2.220	
P值	1.000		0.002		0.136	

2.5 术后辅助治疗复发率影响分析

本研究中约 93.1%(94/101)患者在分次切除手

术后接受了放疗、光动力治疗或局部激素封闭辅助

治疗,仅 6.9%(7/101)患者因依从性或年龄原因未接

表 4 瘢痕疙瘩复发影响因素的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
瘢痕体质	1.624	1.142	2.019	0.155	5.071	0.540	47.594
形成诱因	-1.534	0.929	2.726	0.099	0.216	0.035	1.332
既往手术治疗失败史	2.675	1.035	6.678	0.010	14.509	1.908	110.327
术后放疗	-1.829	0.563	10.574	0.001	0.161	0.053	0.484
皮损部位	-2.414	1.189	4.124	0.042	0.089	0.009	0.919

受术后辅助治疗。术后辅助治疗方案可分为仅放疗(56/101)、仅局部激素封闭(19/101)、仅光动力治疗(5/101)、放疗+激素封闭和/或光动力治疗(10/101)、激素封闭+光动力治疗(4/101)5 种类型,术后不同辅助治疗方案的复发率情况描述详见表 5。其中分次切除术后接受辅助治疗复发率为 22.3%(21/94),低于未接受辅助治疗患者 71.4%(5/7)的复发率。多种辅助治疗方法中,术后联合局部放疗在治疗过程中表现出对术后复发的最佳控制效果,术后放疗联合局部激素封闭和/或光动力治疗组(20.0%)与术后仅放疗组(14.3%)的复发率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.216, P=0.642$),提示在放疗基础上联合局部激素封闭和/或光动力治疗未能进一步降低复发率。术后仅激素局部封闭(42.1%)组及仅光动力治疗(40.0%)组均表现出高复发率。

2.6 瘢痕疙瘩单次手术切除联合放疗复发情况文献回顾

为进一步对比分次切除手术与单次切除手术治疗瘢痕疙瘩疗效,本研究选取单次切除手术联合放疗治疗瘢痕疙瘩的临床研究进行汇总并与本研究结果进行对比。研究纳入标准如下:①研究对象

表 5 瘢痕疙瘩术后不同辅助治疗方案复发率情况 例(%)

治疗方法	<i>n</i>	复发	未复发
未行术后辅助治疗	7	5(71.4)	2(28.6)
仅放疗	56	8(14.3)	48(85.7)
仅局部激素封闭	19	8(42.1)	11(57.9)
仅光动力治疗	5	2(40.0)	3(60.0)
放疗+激素封闭和/或光动力治疗	10	2(20.0)	8(80.0)
激素封闭+光动力治疗	4	1(25.0)	3(75.0)

均为接受单次切除手术联合电子束放疗的治疗方案;②复发标准与本文相近;③因既往文献极少单独研究大面积瘢痕疙瘩,多纳入全部瘢痕疙瘩且以长径 ≥ 5 cm 或面积 ≥ 20 cm²评估瘢痕疙瘩大小,本研究中 52 例(51.5%)瘢痕疙瘩长径 ≥ 5 cm,因而选取长径 ≥ 5 cm 或面积 ≥ 20 cm²的瘢痕疙瘩比例超过 40% 的研究文献纳入研究,以匹配瘢痕疙瘩大小。文献汇总结果显示,单次切除手术联合术后电子束放疗复发率约 15.0%~55.2%^[15-19],具体见表 6,而本研究中仅接受分次切除手术联合术后放疗复发率为 15.2%(10/66)。

表 6 单次切除手术联合术后电子束放疗临床研究汇总

作者(年份)	研究人群	研究类型	入组数	皮损大小	随访时间/月	放疗总剂量/Gy	术后复发率/%
BISCHOF 等(2007) ^[15]	德国	前瞻性	60	53.3%长径 ≥ 5 cm	≥ 10	12~18	15.0
SAKAMOTO 等(2009) ^[16]	日本	回顾性	119	61.9%长径 ≥ 5 cm	≥ 12	16~40	32.8
EMAD 等(2010) ^[17]	伊朗	前瞻性	44	平均长径 5.7 cm	≥ 12	12	29.6
LI 等(2014) ^[18]	中国	前瞻性	29	平均大小 9.3 cm \times 5.6 cm	≥ 12	18	55.2
HSUEH 等(2019) ^[19]	中国台湾	回顾性	47	52.1%面积 ≥ 20 cm ²	≥ 12	15~20	31.9

3 讨论

本研究纳入了 101 例随访 18 个月以上的中-大-超大型瘢痕患者,率先报道了分次切除手术治疗大面积瘢痕患者的预后情况,并对瘢痕疙瘩患者的临床特征、治疗方案与复发情况之间的相关性进行分析,明确了术后复发的相关因素。

本研究对 101 例接受分次切除手术的中-大-超大型瘢痕疙瘩患者进行随访,其中 25.8% (26/101) 患者出现了术后复发,且均在术后 1 年及以内复发。瘢痕疙瘩术后复发的关键危险因素是局部创面的高机械应力,术后伤口边缘显著增加的机械应力信号可传导到细胞中,成纤维细胞中纤维化和炎症相关的基因表达水平发生改变,引发成纤维细胞增殖及转化、细胞外基质蛋白合成及分泌,最终导致瘢痕疙瘩再次复发^[20-21]。相较于单次切除,分次切除手术单次切除皮损面积小,能够尽量按照皮肤张力线进行切除,且每次切除后给予创面一定恢复及延展时间再进行下一次手术,最大程度降低了创面张力及复发可能。本研究的数据支持了分次切除手术的重要价值,研究结果显示分次切除术后未联合放疗患者复发率为 45.7% (16/35),术后联合放疗患者复发率为 15.2% (10/66),与既往文献中多项单次切除手术统计数据对比,单次切除直接闭合术后复发率 45%~100%^[3-6],联合术后放疗复发率 15.0%~55.2% 不等^[15-19],因此相较于既往单次切除手术复发率统计数据,接受分次切除手术的瘢痕疙瘩患者是在是否联合术后放疗 2 种情况下复发率均处于较低水平。且既往部分研究纳入瘢痕疙瘩患者未予病理诊断且未区分病情严重程度,存在增生性瘢痕被纳入研究可能,造成文献统计复发率偏低;本研究入组病例均为经病理诊断的中-大-超大型瘢痕疙瘩患者,在皮损面积扩大的同时,治疗难度及术后复发风险相对更高,进一步证明了分次切除手术在大面积瘢痕疙瘩患者群体中,在降低术后缝合张力、降低术后复发率方面存在重要价值。

由于瘢痕疙瘩的难治性及易复发性,单一手术切除治疗方法往往效果有限,本研究 93.1% 患者在分次切除手术后接受了放疗、光动力治疗或局部激素封闭辅助治疗,仅 6.9% 患者因依从性或年龄原因未接受术后辅助治疗。接受术后辅助治疗患者术后复发率显著低于未接受术后辅助治疗患者,体现

术后辅助疗法在瘢痕疙瘩手术治疗方面的重要价值。在多种术后辅助治疗方案中,放疗及激素局部封闭为应用范围最广的术后辅助疗法。本研究中仅联合术后 24 h 内放疗可以取得对瘢痕复发的最佳控制效果,复发率仅 14.3%,在放疗基础上联合光动力或局部激素注射未能进一步降低复发率;而所有方案中术后仅局部激素注射控制效果最差,复发率可高达 42.1%。在中、大型及超大型瘢痕疙瘩患者的手术治疗过程中,笔者推荐术后放疗作为优先辅助治疗控制局部复发,在最大程度上降低复发风险的同时,又可减轻患者治疗负担并避免过多辅助治疗方法带来的可能不良反应。

既往已有充足研究结论支持术后 24 h 内联合局部放疗能显著降低复发风险,例如 MANKOWSKI 等^[11]通过对 72 篇文献进行 Meta 分析,相比单纯手术,术后辅助放疗可提供额外的约 15% 的控制率。本研究进一步验证了这一结论,术后未放疗患者复发风险约为放疗患者复发风险的 5.52 倍。术后 1~3 d 为成纤维细胞增殖最活跃的时期,未成熟成纤维细胞对于放射线更为敏感,术后 24 h 内尽快放疗能够抑制异常活化的成纤维细胞增殖及胶原合成,诱导成纤维细胞凋亡^[10,22-23],此外还可以抑制免疫炎症及血管生成,从而干预瘢痕形成过程^[24-26]。瘢痕疙瘩术后放疗尚未有公认最优方案,目前多数研究应用 15~20 Gy 的总放射剂量进行术后放疗,分为 3~5 次完成,本研究中以 20 Gy 为放疗总剂量,分 4~5 次进行的放疗方案对瘢痕疙瘩术后复发展现了良好控制效果,且在最长 84 个月的随访过程中未见继发癌变等严重不良反应,体现此方案具有良好安全性。

本研究还发现耳部/面颈部低张力部位的瘢痕疙瘩复发率显著低于胸背部等其他张力较高部位,这与既往前胸、肩背部、四肢两侧、会阴部等高张力部位好发瘢痕疙瘩的认知是一致的^[20,27],未来可能进一步对不同部位的放疗方案进行精细化制定,针对高发部位选择最优放疗技术及照射剂量,以达到更好的局部控制效果。

本研究首次发现既往接受过瘢痕切除手术且术后复发患者再次进行手术切除复发率显著升高。一方面既往术后复发可能意味着这类患者因环境因素、遗传因素、免疫炎症因素等综合影响,存在重度倾向的内在病理机制,较普通瘢痕疙瘩患者群体

更具复发风险;另一方面既往有研究表明,手术切除后复发的瘢痕疙瘩较未复发瘢痕疙瘩相比,具有更多间充质干细胞向成纤维细胞和肌成纤维细胞分化,并有更旺盛的细胞外基质蛋白合成过程和强烈的免疫炎症反应,复发后形成的瘢痕疙瘩甚至有可能较术前更大,这为再次治疗带来了困难^[28]。因此,对于既往接受手术治疗后再次出现复发的患者,如有再次手术需求,需充分告知再次术后仍具有较高复发风险可能,应尽量避免有创治疗。

作为一项单臂队列研究,固有缺陷难以避免。首先,本研究所有病例来自单中心,可能存在选择偏倚;其次,本研究仅对接受分次切除手术患者进行回顾,并与既往文献报道的单个切除手术数据进行比较,未来需对分次切除手术及单个切除手术患者进行多中心前瞻性临床试验,进一步明确分次切除手术应用价值。

综上所述,分次切除手术联合术后 24 h 内局部放疗方案对中-大-超大型瘢痕疙瘩具有较优控制效果及良好安全性。耳部及面颈部瘢痕疙瘩复发率显著低于高张力部位,针对高张力部位可能需要进一步采取减张方式或提升放疗剂量。对于既往手术切除瘢痕疙瘩后复发患者再次手术治疗需充分告知可能具有高复发风险,应谨慎选择治疗方案。

参 考 文 献 :

- [1] SUN L M, WANG K H, LEE Y C G. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(9): 803-808.
- [2] 中国整形美容协会瘢痕医学分会常务委员会专家组. 中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(5): 3-14.
- [3] MILES O J, ZHOU J Y, PALERI S, et al. Chest keloids: effect of surgical excision and adjuvant radiotherapy on recurrence, a systematic review and meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(6): 1104-1109.
- [4] MUSTOE T A, COOTER R D, GOLD M H, et al. International clinical recommendations on scar management[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 110(2): 560-571.
- [5] THIERAUF J, WALTHER M, ROTTER N, et al. Treatment of ear keloids: algorithm for a multimodal therapy regimen[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(11): 3859-3866.
- [6] ELLIS M M, JONES L R, SIDDIQUI F, et al. The efficacy of surgical excision plus adjuvant multimodal therapies in the treatment of keloids: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(8): 1054-1059.
- [7] OGAWA R, AKITA S, AKAISHI S, et al. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan scar workshop consensus document 2018[J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 39.
- [8] LIU Q W, LI P, YANG Z S, et al. Multi-stage surgery combined with radiotherapy for treatment of giant anterior chest wall keloid: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4): e18886.
- [9] 翁胜涛, 顾子春, 李华. 分次切除联合改形治疗面部瘢痕临床观察[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(2): 145-147.
- [10] LEE S Y, PARK J. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence[J]. *Ann Dermatol*, 2015, 27(1): 53-58.
- [11] MANKOWSKI P, KANEVSKY J, TOMLINSON J, et al. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities[J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 78(4): 403-411.
- [12] WEN P, WANG T F, ZHOU Y L, et al. A retrospective study of hypofractionated radiotherapy for keloids in 100 cases[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3598.
- [13] CHEN F, KUO Y R, HUANG C J, et al. Lesion site is the key prognostic factor for keloid patients receiving surgery with adjuvant radiotherapy[J]. *Ann Plast Surg*, 2022, 89(6): 626-630.
- [14] SHEN J, LIAN X, SUN Y L, et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions[J]. *J Radiat Res*, 2015, 56(5): 811-817.
- [15] BISCHOF M, KREMPIEN R, DEBUS J, et al. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: objective findings and patient satisfaction in self-assessment[J]. *Int J Dermatol*, 2007, 46(9): 971-975.
- [16] SAKAMOTO T, OYA N, SHIBUYA K, et al. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(2): 271-276.
- [17] EMAD M, OMIDVARI S, DASTGHEIB L, et al. Surgical excision and immediate postoperative radiotherapy versus cryotherapy and intralesional steroids in the management of keloids: a prospective clinical trial[J]. *Med Princ Pract*, 2010, 19(5): 402-405.
- [18] LI W B, WANG Y B, WANG X J, et al. A keloid edge precut, preradiotherapy method in large keloid skin graft treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(1): 52-57.
- [19] HSUEH W T, HUNG K S, CHEN Y C, et al. Adjuvant radiotherapy after keloid excision: preliminary experience in Taiwan[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 82(1S Suppl 1): S39-S44.
- [20] HOSSEINI M, BROWN J, KHOSROTEHRANI K, et al. Skin biomechanics: a potential therapeutic intervention target to reduce scarring[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac036.
- [21] WONG V W, RUSTAD K C, AKAISHI S, et al. Focal adhesion kinase links mechanical force to skin fibrosis via inflammatory signaling[J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 148-152.

- [22] HOANG D, REZNIK R, ORGEL M, et al. Surgical excision and adjuvant brachytherapy vs external beam radiation for the effective treatment of keloids: 10-year institutional retrospective analysis[J]. *Aesthet Surg J*, 2017, 37(2): 212-225.
- [23] JI J, TIAN Y, ZHU Y Q, et al. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(1): 56-63.
- [24] ZHENG W H, LIN G J, WANG Z Z. Bioinformatics study on different gene expression profiles of fibroblasts and vascular endothelial cells in keloids[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(47): e27777.
- [25] PARK M T, OH E T, SONG M J, et al. Radio-sensitivities and angiogenic signaling pathways of irradiated normal endothelial cells derived from diverse human organs[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(4): 570-580.
- [26] MATSUMOTO N M, AOKI M, OKUBO Y, et al. Gene expression profile of isolated dermal vascular endothelial cells in keloids[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 658.
- [27] CREMERS N A J, SUTTORP M, GERRITSEN M M, et al. Mechanical stress changes the complex interplay between HO-1, inflammation and fibrosis, during excisional wound repair[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 86.
- [28] NANG'OLE W F, OMU A, OGENG'O J A, et al. Do mesenchymal stem cells influence keloid recurrence? [J]. *Stem Cells Cloning*, 2022, 15: 77-84.

(张西倩 编辑)

本文引用格式：高田敬, 张敏, 张国红, 等. 中-大-超大型瘢痕疙瘩分次切除术后疗效及复发因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 64-72.

Cite this article as: GAO T J, ZHANG M, ZHANG G H, et al. Evaluation of the therapeutic efficacy and analysis of recurrence factors in staged excision surgery for medium to large and giant hypertrophic scars[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 64-72.