

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.31.024

# 病理性瘢痕的光电治疗研究进展\*

宋 潇,黄梦婷 综述,张佩莲<sup>△</sup> 审校

(昆明医科大学第二附属医院皮肤科,昆明 650101)

**[摘要]** 病理性瘢痕(PS)的治疗是世界性难题,传统的治疗方法有手术切除、药物注射、加压疗法、局部放疗等,方法虽多,但疗效欠满意。近年来光电治疗逐渐被认可,其既能有效改善瘢痕的血管增生、质地、外观、痒痛等问题,又具有创伤小、不良反应小的优点,在 PS 治疗中得到广泛应用。本文就光电技术在 PS 治疗中的应用进展进行综述。

**[关键词]** 光电技术;病理性瘢痕;治疗

**[中图分类号]** R751.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)31-4061-03

病理性瘢痕(pathologic scar, PS)是人体皮肤创伤后异常修复的结果,主要包括增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)和瘢痕疙瘩(keloid, K),是以大量成纤维细胞过度增殖、胶原蛋白大量合成而造成细胞外基质(extracellular matrix, EXM)合成与分解失衡、胶原纤维排列紊乱为主要组织学表现的一种病理性修复,主要继发于烧伤、创伤、外科手术、感染等。目前,临床上针对 PS 的治疗方法有手术切除、药物注射、加压疗法、局部放疗、光电治疗等,其中,光电治疗逐渐被认可,在临床上得到广泛应用。本文就光电技术在 PS 治疗中的应用进展进行综述。

## 1 激光治疗 PS 的原理

激光治疗 PS 的基本原理为选择性光热分解作用,损伤或祛除瘢痕组织内血管,抑制成纤维细胞的增殖及胶原合成,同时促进 EXM 降解,从而诱导细胞凋亡,达到治疗瘢痕的目的。不同种类的激光,波长不同,选择吸收基团不一,其作用机制也有所不同。

## 2 激光分类

**2.1 祛红激光** 脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL)、可调脉宽 Nd:YAG 倍增激光(VPW532 nm/532 nm KTP)、长脉宽 Nd:YAG 1 064 nm 激光三者的主要吸收基团均为含氧血红蛋白,其特异损伤瘢痕内血管,促进血管内皮细胞热凝坏死,抑制血管增生,加重组织缺氧,导致胶原酶释放,促使成纤维细胞数量减少,EXM 降解增多,进而抑制瘢痕的生长和促进其萎缩<sup>[1-2]</sup>。有学者还认为 585/595 nm PDL 可抑制转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的表达、上调基质金属蛋白酶(MMPs)的表达和增加成纤维细胞的凋亡而促使瘢痕缩小;可刺激肥大细胞增殖,促进组织胺释放,结合其热效应,引起胶原纤维重塑<sup>[1,3-4]</sup>;瘢痕的形成与炎症反应有关,PDL 可能缩短炎症反应阶段,故而有

效预防瘢痕形成<sup>[5-6]</sup>。PDL 在 PS 治疗中的应用,最早见于 1994 年 ALSTER 等<sup>[1]</sup>的报道,试验组 HS 经 1~2 次治疗后,有效率为 57%~83%。钟珊等<sup>[7]</sup>应用不同脉宽 595 nm PDL 治疗 PS,证明了不同脉宽 595 nm PDL 对 PS 的色泽、厚度、血管分布、柔软度、瘙痒及疼痛均有明显改善,其中,血管分布和柔软度改善最明显。NOURI 等<sup>[8]</sup>应用 585 nm PDL 治疗 20 例新生手术瘢痕,手术缝合线拆除后立即进行,总改善率为 89%~92%。PDL 的穿透深度有限,适用于早期、红斑期及浅表瘢痕,治疗 PS 时,多需与药物注射或多种激光联合。PDL 常见不良反应为紫癜、水疱、水肿、色素沉着或不均等,服用抗血小板或抗凝血药物及肤色深患者在选择治疗时需谨慎。

532 nm KTP 的特点是可根据血管粗细、深浅进行脉宽调整。有学者对比研究了 532 nm KTP 和 595 nm PDL 治疗手术后 24 个月内的红斑期瘢痕,二者在治疗瘢痕上同样安全有效,KTP 尤其对瘢痕内血管的分布和数量改善优于 PDL,但治疗中 KTP 平均疼痛评分(2.4)高于 PDL(1.0)<sup>[9]</sup>,这可能是由于氧化血红蛋白对 KTP 的吸收更强。532 nm KTP 有热损伤小、术后紫癜等不良反应少、恢复期短的优点,但仍有红斑、水肿形成的风险,另外,其可竞争性地增强黑色素的吸收,增加了表皮损伤和色素沉着的潜在风险。

长脉宽 Nd:YAG 1 064 nm 激光不仅能选择性地抑制瘢痕中微血管形成和促使萎缩或封闭,还可在不影响细胞活性和 DNA 复制的前提下选择性地抑制胶原的合成和 I 型前胶原基因的表达,从而治疗瘢痕。KOIKE 等<sup>[10]</sup>应用该激光治疗 102 例 PS 患者,证实其治疗 HS 及 K 均疗效明显,但前者疗效优于后者。有研究对比该激光与 PDL 治疗 PS 的疗效,经 6 次治疗后,两组瘢痕 VSS 平均分下降分别为 65.44% 和

\* 基金项目:昆明医科大学研究生创新基金项目(2017S125)。 作者简介:宋潇(1989-),在读硕士研究生,主要从事激光治疗及自身免疫性疾病、疤痕、血管瘤、酒渣鼻及鲜红斑痣等的诊治研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:mzczpl1968@163.com。

55.14%<sup>[11]</sup>,与 PDL 相比,长脉宽 Nd:YAG 1 064 nm 激光对于瘢痕柔软度的改善更明显,且对于颜色较深的瘢痕疗效更好,更不易留下色素沉着,这可能是 PDL 穿透表浅,其吸收和分散局限在表皮和真皮浅层,阻碍了深层次治疗,而长脉宽 1 064 nm Nd:YAG 激光穿透更深,可以选择性治疗深部血管,适用于有较深、粗大血管的 PS<sup>[10-11]</sup>。长脉宽 Nd:YAG 1 064 nm 激光还有热损伤小,术后紫癜、色素沉着等不良反应风险低、恢复期短的优点。

**2.2 剥脱性激光** 剥脱性激光主要为 CO<sub>2</sub> 激光和铒激光,靶目标是水,组织中的水吸收光后瞬间被加热到 100 °C 以上,作用于皮肤时气化表皮及不同深度的真皮,产生气化坑。有传统烧灼模式和新型点阵模式,前者疗效不佳,术后不良反应(红斑形成、色素沉着)发生率较高,临床应用多受限。新型点阵激光采用局灶性光热作用机制,点阵式释放微小光束,产生阵列样微细热损伤(MTZ),MTZ 点相互分离,中间的组织不受损伤,致使未治疗区域大量表皮干细胞和短暂增殖细胞可能参与修复,同时 MTZ 区域持续表达热休克蛋白(HSP),刺激周围结构重建和胶原增生,并且不同能量的激光治疗穿透深度不一,则刺激不同的组织细胞参与修复,最终刺激皮肤重新均匀地启动修复程序,使皮肤全层发生重塑和重建<sup>[12-13]</sup>。这一打孔方式将创面由平面愈合变为立体愈合,组织愈合快,对黑素、血红蛋白等其他物质影响较小,极大改善了传统剥脱性激光存在的不良反应。

AZZAM 等<sup>[14]</sup>应用点阵 CO<sub>2</sub> 激光治疗 30 例 PS,对其治疗前和完成治疗后 3、6 个月的临床表现、组织学、免疫组化进行对比分析。在临床表现上,治疗后 3、6 个月 PS 的 VSS 评分明显下降,尤其瘢痕柔软度的改善最明显;在组织学和免疫组化上,治疗后 3 个月基质金属蛋白酶 9(MMP9)明显增加,真皮中开始出现细薄而排列有序的胶原束,6 个月时真皮全层可见大量排列有序的胶原束。实验中还发现病程不足 1 年的新鲜瘢痕对治疗反应更好,这可能是伤口愈合早期所涉及的细胞因子和生长因子增加了瘢痕对激光治疗的敏感性。POETSCHKE 等<sup>[15]</sup>对 10 例病程 1.5 年以上的广泛增生性烧伤瘢痕进行实验,同一瘢痕上分别设立治疗组和对照组,治疗组使用点阵 CO<sub>2</sub> 激光治疗 1 次,对照组不做任何处理,治疗后 6 个月,治疗组瘢痕的 VSS 评分明显下降,其中瘢痕厚度下降 36.92%,皮肤紧致度和弹性总体增长 30.38%,对照组则无明显变化。点阵 CO<sub>2</sub> 激光穿透深度可达真皮层内 400~1 000 μm,因此其对较厚的 PS 疗效佳,若同时辅助药物传输治疗,效果将更加明显、安全,其常见不良反应为水肿、红斑、水疱和色素沉着等,前三者通常在 48 h 至 2 周内缓解,色素沉着可持续数月。

水对 2 940 nm 铒激光的吸收率是 CO<sub>2</sub> 激光的 10~20 倍。有研究认为该激光可引起 HSP、MMPs、金属蛋白酶组织抑制剂和 TGF-β 的改变从而导致胶原重塑表达变化而治疗瘢痕<sup>[16]</sup>。有实验指出普通铒激光(AR)和点阵铒激光(AFR)对 PS 均有治疗效果,AFR 对瘢痕的硬度和厚度的疗效优于 AR,但在改善瘙痒和疼痛方面,二者差异较小<sup>[17]</sup>。AFR 汽化精确,仅作用于皮肤表层,术后炎症反应轻、恢复快、色素沉着等并发症少,但由于其作用部位较浅,故而更适用于浅表性瘢痕和凹陷性瘢痕。

**2.3 非剥脱性激光** 非剥脱性激光主要是波长 1 320~1 550 nm 范围内的激光,以 1 550 nm 铒玻璃激光为代表,靶目标也是水,光束仅使皮肤真皮层产生热变性,无皮肤气化坑的形成,也有普通及点阵两种模式。有研究指出点阵铒玻璃激光能使 MMP3/9 的 mRNA 表达降低,MMP3 在蛋白质水平上表达下调而 MMP9 等其他 MMP 的表达正常或上调,另外可以使通过化学活性(C-X-C 基序)配体(CXCL1、2、5、6)和白细胞介素-8(IL-8)表达测量的炎症基因调节反应降低,从而在抗炎和增加表皮分化方面起作用,对皮肤进行重塑,治疗瘢痕<sup>[18]</sup>。有学者对比研究了非剥脱性激光(选择点阵 1 550 nm 铒玻璃激光)和剥脱性激光(选择点阵 CO<sub>2</sub> 激光)治疗甲状腺术后瘢痕效果,二者对瘢痕的厚度、颜色、轮廓、光滑度、视觉模拟量表评价等方面均有明显改善,但前者在对瘢痕颜色的改善上明显优于后者,而在对瘢痕轮廓的改善上劣于后者<sup>[19]</sup>。因此,非剥脱性激光更加适用于色素性、浅表性瘢痕,如早期红色瘢痕。非剥脱性激光治疗时不损伤角质层,保持角质层的完整及正常表皮屏障功能,故而愈合快、感染风险低;同时,治疗过程中不仅不诱使真皮产生噬黑素细胞,且治疗时产生的显微表皮坏死碎片(MENDs)还可以扮演“黑素运输载体”,在排出表皮时负荷基底细胞层中表达的黑素,从而降低炎性色素沉着的风险<sup>[20]</sup>。

### 3 强脉冲光(intense pulsed light, IPL)

IPL 为宽光谱,波长 400~1 200 nm,其优点在于不破坏正常皮肤,利用其能量密度对靶目标进行特异性破坏而达到治疗效果。孙娜娜等<sup>[21]</sup>应用 IPL 治疗 156 例瘢痕患者总有效率达 75.00%,其中,1 个月内新鲜瘢痕有效率达 88.68%,>6 个月的瘢痕有效率仅 38.89%,实验中 IPL 对红色瘢痕的疗效优于苍白色或接近肤色瘢痕。IPL 治疗瘢痕不良反应较少,安全性高,适用于早期瘢痕及颜色较红瘢痕,对陈旧性及较厚的 PS 疗效较差,不作为治疗首选。

### 4 微等离子体技术(micro-plasma technology, MPT)

MPT 是通过使用单极射频技术(RF)将氮气转化

为有高能状态的等离子体的新型技术。当设备将等离子体引导到皮肤上时,能量迅速传递,在真皮乳头层产生高温热效应,刺激胶原再生和瘢痕组织重塑,同时上调 HSP47/72 的表达及激活皮肤的创伤修复机制,使周围正常皮肤的表皮细胞通过增殖、迁移及分化来修复损伤处的表皮,使病变处接近正常皮肤,从而改善瘢痕<sup>[22]</sup>。MPT 与剥脱性激光相比,作用过程中不需要和靶色基相作用,也不气化组织,治疗时表皮保持完整,保护损伤处组织,直到其下层的表皮和其他组织再生后才脱落,故而降低了色素沉着和感染的概率。

MPT 的热损伤深度为 150~400  $\mu\text{m}$ ,热凝固深度为 100~200  $\mu\text{m}$ ,难以治疗瘢痕深部组织,因此,多用于痤疮凹陷性瘢痕或浅表瘢痕,治疗 PS 时多与其他光电技术或药物注射联合。全根等<sup>[23]</sup>应用 MPT 联合窄谱 IPL 治疗 32 例瘢痕患者(浅表瘢痕 18 例,HS 14 例),除 1 例瘢痕治疗无效外,其他瘢痕均有不同程度改善,在治疗中及治疗后 3 个月,均未见增生、色素沉着及色素减退等不良反应,但 23 例(71.9%)患者在治疗过程中出现明显疼痛感。MTP 治疗瘢痕有效,且色素沉着风险低,但治疗过程中易出现疼痛不适,对于大面积瘢痕患者应做好麻醉准备。

## 5 小 结

近年来,国内外文献及较多临床实践已证实,光电技术能有效预防瘢痕形成及治疗瘢痕,且创伤小、不良反应小,值得临床推广使用。但在选择光电治疗时应因瘢痕而异:PDL、IPL、532 nm KTP 及点阵 1550 nm 钕玻璃激光对血管增生、扩张明显的 PS 有效,且前二者对术后早期(4 周内)瘢痕有更好地治疗效果,532 nm KTP 治疗易出现疼痛不适及导致色素沉着,耐受力差及肤色深患者慎选;长脉宽 Nd:YAG 1064 nm 激光、点阵 CO<sub>2</sub> 激光适用于较厚的瘢痕,前者还适用于有较深、粗大血管及颜色深的瘢痕;点阵 2940 nm 钕激光、MPT 适用于浅线性瘢痕和凹陷性瘢痕,其中,MPT 色素沉着风险更小,但易有疼痛不适,治疗时需做好麻醉工作。不同光电技术均有其特点,如何根据瘢痕的特点及患者的不同需求来优化选择,还值得临床继续研究探讨。

## 参考文献

- [1] ALSTER T S. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser[J]. *Ann Plast Surg*, 1994, 32(2): 186-190.
- [2] ANDERSON R R, DONELAN M B, HIVNOR C, et al. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report[J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(2): 187-193.
- [3] KUO Y R, WU WEN-SHAN, JENG S F, et al. Suppressed

TGF- $\beta$ 1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment[J]. *Lasers Surg Med*, 2005, 36(1): 38-42.

- [4] BREWIN M P, LISTER T S. Prevention or treatment of hypertrophic burn scarring: a review of when and how to treat with the pulsed dye laser[J]. *Burns*, 2014, 40(5): 797-804.
- [5] OGAWA R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 606.
- [6] RYU H W, CHO J H, LEE K S, et al. Prevention of thyroidectomy scars in Korean patients using a new combination of intralesional injection of low-dose steroid and pulsed dye laser starting within 4 weeks of suture removal[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(5): 562-568.
- [7] 钟珊,梅雪岭,赵俊英. 不同脉宽 595 nm 染料激光治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的疗效[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(5): 759-765.
- [8] NOURI K, ELSAIE M L, VEJJABHINANTA V A, et al. Comparison of the effects of short- and long-pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars[J]. *Lasers Med Sci*, 2010, 25(1): 121-126.
- [9] KEANEY T C, TANZI E, ALSTER T. Comparison of 532 nm Potassium titanyl phosphate laser and 595 nm pulsed dye laser in the treatment of erythematous surgical scars: a randomized, controlled, open-label study[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(1): 70-76.
- [10] KOIKE S, AKAISHI S, NAGASHIMA Y, et al. Nd:YAG laser treatment for keloids and hypertrophic scars: an analysis of 102 cases[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2014, 2(12): e272.
- [11] AL-MOHAMADY A E, IBRAHIM S M, MUHAMMAD M M. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2016, 18(4): 208-212.
- [12] KIM D H, RYU H J, CHOI J E, et al. A comparison of the scar prevention effect between Carbon dioxide fractional laser and pulsed dye laser in surgical scars[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(9): 973-978.
- [13] OH B H, HWANG Y J, LEE Y W, et al. Skin characteristics after fractional photothermolysis[J]. *Ann Dermatol*, 2011, 23(4): 448-454.
- [14] AZZAM O A, BASSIOUNY D A, EL-HAWARY M S, et al. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study[J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31(1): 9-18.
- [15] POETSCHKE J, DORNSEIFER U, CLEMENTONI M T, et al. Ultrapulsed fractional ablative (下转第 4066 页)

成长环境密切相关<sup>[10]</sup>,出现这些问题的根源在于家长,做好家长的工作,给孩子营造一个安全温馨的家庭成长环境是解决大孩心理问题的关键。(1)强化意识、提前预见,在孕妇学校的培训课程中加入对大孩心理健康维护的培训内容,提高家长对幼龄大孩心理健康的重视。(2)父母和带养人要多关注孩子情绪行为的变化及时与孩子进行沟通和交流。(3)二孩出生后,不能忽视对大孩的关爱,增加孩子的安全感。(4)避免差异化对待,避免重小轻大、重男轻女,避免经常固定的一褒一贬等问题发生<sup>[11]</sup>。(5)构建两孩之间的感情,让大孩参与到对二孩的照顾中。(6)扩展孩子的兴趣范围,增加大孩的玩耍方式和玩耍对象,多参加各种亲子活动、户外活动。(7)校园干预,家长与幼儿园老师要多沟通,这样才容易发现问题,并协同老师解决问题。(8)暂时的隔离、心理咨询,对于有破坏、攻击行为的,可与二孩暂时隔开一段时间抚养,耐心地给予心理辅导,必要时可以到医院请专业医生给予行为矫正和情绪引导<sup>[12]</sup>。

二孩政策的实施不仅有利于国家经济的发展,也有利于大孩的健康成长和家庭的和谐发展,让全社会在关注二孩的同时,不忘记对大孩的关爱,让每一个孩子都健康快乐地成长,全面提高我国人口素质。

## 参考文献

- [1] 陈丹丹,林婕,纪忠红,等.“单独二胎”政策在我国苏南地区实施现状及其对生育意愿影响的分析——以苏州市为例[J].医学信息,2016,29(8):299.
- [2] 韩茹,吴丽芸,刘正奎.2011年4~8岁城市独生子女家庭生育二胎意愿调查[J].中国计划生育学杂志,2016,24

(4):243-245.

- [3] 周念丽,乔环环.“单独二胎”政策实施后家庭第一个孩子面临的心理挑战[J].中国计划生育学杂志,2014,22(8):570-573.
- [4] 陈斌斌,王燕,梁霁,等.二胎进行时:头胎儿童在向同胞关系过渡时的生理和心理变化及其影响因素[J].心理科学进展,2016,24(6):863-873.
- [5] 刘超,刘巧云.儿童消极身体意象形成的影响因素[J].中国临床心理学杂志,2016,24(1):84-87.
- [6] 张劲松.儿童情绪问题的早期识别与应对措施[J].中国儿童保健杂志,2017,25(3):217-220.
- [7] MCGUIRE S,DUNN J,PLOMIN R. Maternal differential treatment of siblings and children's behavioral problems: A longitudinal study[J]. Dev Psychopathol, 1995, 7(3): 515-528.
- [8] MARTIN J L,ROSS H S. The development of aggression within sibling conflict[J]. Early Educ Deve, 1995, 6(4): 335-358.
- [9] KOLAK A M,VOLLING B L. Sibling jealousy in early childhood:longitudinal links to sibling relationship quality[J]. Infant Child Deve,2011,20(2):213-226.
- [10] 何守森.儿童早期养育环境对心理发育的影响[J].中国儿童保健杂志,2016,24(6):561-563.
- [11] 王丹.北京市东城区婴幼儿心理行为发育相关家庭养育现状研究[J].中国儿童保健杂志,2017,25(3):319-322.
- [12] 姜玮丽,刘若麟,苏彦捷.3~6岁儿童的说服理解与说服行为的关系:心理理论的作用[J].心理与行为研究,2015,13(5):684-690.

(收稿日期:2018-03-21 修回日期:2018-06-16)

(上接第 4063 页)

carbon dioxide laser treatment of hypertrophic burn scars;evaluation of an in-patient controlled,standardized treatment approach[J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(5): 1031-1040.

- [16] SHIN J U,GANTSETSEG D,JUNG J Y,et al. Comparison of non-ablative and ablative fractional laser treatments in a postoperative scar study[J]. Lasers Surg Med, 2014,46(10):741-749.
- [17] TIDWELL W J,OWEN C E,KULP-SHORTEN C,et al. Fractionated Er:YAG laser versus fully ablative Er:YAG laser for scar revision;results of a split scar,double blinded,prospective trial[J]. Lasers Surg Med,2016,48(9): 837-843.
- [18] AMANN P M,MARQUARDT Y,STEINER T,et al. Effects of non-ablative fractional Erbium glass laser treatment on gene regulation in human three-dimensional skin models[J]. Lasers Med Sci,2016,31(3):397-404.

- [19] JANG J U,KIM S Y,YOON E S,et al. Comparison of the effectiveness of ablative and Non-Ablative fractional laser treatments for early stage thyroidectomy scars[J]. Arch Plast Surg,2016,43(6):575-581.
- [20] LAUBACH H J,TANNOUS Z,ANDERSON R R,et al. Skin responses to fractional photothermolysis[J]. Lasers Surg Med,2006,38(2):142-149.
- [21] 孙娜娜,文洋,唐正喜,等.强脉冲光防治瘢痕 156 例疗效分析[J].中国美容医学,2014,23(4):299-302.
- [22] LI X,FANG L,HUANG L. In vivo histological evaluation of fractional ablative microplasma Radio frequency technology using a roller tip:an animal study[J]. Lasers Med Sci,2015,30(9):2287-2294.
- [23] 全根,孙红河,任文明,等.微等离子射频联合窄谱强脉冲光治疗浅表性和增生性瘢痕[J].实用皮肤病学杂志,2017,10(3):169-171.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-06-11)