

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.04.025

• 瘢痕修复 •

低分子量肝素钠凝胶修复超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的有效性与安全性

黄丹仪¹, 陆艳琨¹, 缪永锐¹, 麦思恩¹, 李淳瑞², 马寒¹

(1. 中山大学附属第五医院皮肤科, 广东 珠海 519000;

2. 河北医科大学附属以岭医院, 河北 石家庄 050090)

[摘要]目的 探讨低分子量肝素钠凝胶修复超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的有效性及安全性。方法 选取中山大学附属第五医院2022年6月-11月收治的38例超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和试验组, 各19例。对照组予以医用胶原蛋白敷料, 试验组予以低分子量肝素钠凝胶, 比较两组临床疗效、Goodman&Baron痤疮瘢痕分级系统评分及不良反应发生情况。结果 试验组显效率为31.58%, 高于对照组的5.26% ($P<0.05$); 试验组Goodman&Baron瘢痕量表改善差值高于对照组 ($P<0.05$); 试验组不良反应发生率均低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 低分子量肝素钠凝胶修复超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕安全有效, 可有效改善瘢痕严重程度, 且不会增加不良反应发生风险, 值得临床应用。

[关键词] 低分子量肝素钠; 痤疮; 凹陷性瘢痕; CO₂点阵激光

[中图分类号] R758.73+3; R619+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949 (2025) 04-0101-05

Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Sodium Gel in the Repair of Post-acne Depressed Scar Treated with Ultra-pulsed CO₂ Fractional Laser

Huang Danyi¹, Lu Yankun¹, Miao Yongrui¹, Mai Si'en¹, Li Chunrui², Ma Han¹

(1. Department of Dermatology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong, China;

2. Yiling Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050090, Hebei, China)

[Abstract]**Objective** To explore the efficacy and safety of low molecular weight heparin sodium gel in the repair of post-acne depressed scars treated with ultra-pulsed CO₂ fractional laser. **Methods** A total of 38 patients with post-acne depressed scars treated with ultra-pulsed CO₂ fractional laser admitted to the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from June to November 2022 were selected as the research subjects. According to the random number table method, they were divided into the control group and the experimental group, with 19 patients in each group. The control group was given medical collagen dressing, and the experimental group was given low molecular weight heparin sodium gel. The clinical efficacy, Goodman&Baron Acne Scar Grading System score and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The marked efficacy rate in the experimental group was 31.58%, which was higher than 5.26% in the control group ($P<0.05$). The improvement difference value of the Goodman&Baron scar scale in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin sodium gel is safe and effective in the repair of post-acne depressed scars treated with ultra-pulsed CO₂ fractional laser, which can effectively improve the severity of scar, and does not increase the risk of adverse reactions. It is worthy of clinical application.

[Key words] Low molecular weight heparin sodium; Acne; Depressed scar; CO₂ fractional laser

第一作者: 黄丹仪(1993.8-), 女, 广东揭阳人, 硕士, 主治医师, 主要从事皮肤美容相关工作

通讯作者: 马寒(1977.12-), 男, 湖南邵阳人, 博士, 主任医师, 主要从事皮肤美容、皮肤外科相关工作

痤疮 (acne) 是一种好发于青春期的慢性炎症性皮肤病, 其中约3%~7%的痤疮患者会遗留瘢痕, 影响其面部美观度及身心健康。目前临床常用治疗方法为超脉冲CO₂点阵激光, 该法是国内外公认、临床常规使用, 也是指南推荐的有效方法^[1]。其他治疗方法如注射填充物、外科手术、化学剥脱术及其他激光、射频等由于价格昂贵、疗效不确切、风险高等因素临床较少应用^[2-4]。为了减少不良反应的发生, 激光术后修复常常需要配合保湿、促愈产品以缩短恢复期。目前临床常用于配合点阵激光术后修复的药品有重组牛碱性表皮生长因子凝胶^[5]、透明质酸敷料^[6]、多磺酸粘多糖乳膏^[7]等, 但部分存在价格较贵、疗效不确切、术后不能马上运用于创伤面等缺点, 临床仍有寻求一种新的、更好的术后修复产品的需求。低分子量肝素钠具有抗凝血作用, 可抑制炎症反应, 促进血管再生, 恢复局部血供; 还能影响胶原的合成和降解, 促进创面愈合后皮肤光滑, 减轻瘢痕及瘢痕挛缩严重程度。已有研究证实^[8, 9], 在Ⅱ度烧伤患者伤口处局部外用肝素具有良好的镇痛、减少红斑水肿和促进皮肤愈合的效果, 且耐受性良好, 无不良反应。点阵激光后创面类似于Ⅰ度至浅Ⅱ度烧伤, 基于此, 本研究探讨使用低分子量肝素钠凝胶修复超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的有效性及其安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山大学附属第五医院2022年6月-11月收治的38例超脉冲CO₂点阵激光治疗痤疮后凹陷性瘢痕的患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和试验组, 各19例。对照组男11例, 女8例; 年龄24~27岁, 平均年龄(26.16±0.81)岁; 病程2~8年, 平均病程(5.11±1.66)年; Fitzpatrick皮肤分型: Ⅲ型4例, Ⅳ型15例。试验组男8例, 女11例; 年龄25~28岁, 平均年龄(26.68±0.58)岁; 病程3~8年, 平均病程(4.89±1.24)年; Fitzpatrick皮肤分型: Ⅲ型3例, Ⅳ型16例。两组性别、年龄、病程、Fitzpatrick皮肤分型比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会批准 {编号: 中大五院【2022】伦字第(K70-2)号}, 患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 符合痤疮中重度凹陷性瘢痕诊断标准; 年龄18~40岁; Fitzpatrick皮肤分型Ⅲ~Ⅳ型。排除标准: 近6个月面部接受其他治疗者; 患有白癜风、黄褐斑等明显色素代谢紊乱性疾病; 瘢痕体质者; 合并全身活动性疾病者; 面部皮肤有感染或炎症者; 妊娠期、备孕或哺乳期女性; 对治疗效果有不现实期望者; 对肝素或利多卡因过敏者; 口服多西环素、异维A酸等光敏性药物者。

1.3 方法 治疗前及每次随访均拍摄云镜(4K超高清云镜Mindscan系列)。术前局部敷利多卡因乳膏40 min~1 h, 碘伏消毒3次防止感染。使用CO₂点阵激光(成都国雄光电技术有限公司, 国械注准20203011501, 型号: JZ-2型)治疗面部有痤疮瘢痕的区域, 设置波长10 600 nm, 输出功率1~30 W, 光斑直径5~10 mm, 脉冲能量范围15~35 mJ(根据Fitzpatrick皮肤类型和患者上次治疗后的恢复情况而调整), 治疗后冰敷约15 min。对照组术后予以医用胶原蛋白敷料(广州创尔生物技术股份有限公司), 术后当天开始每日外敷1张, 连用7 d; 试验组术后予以低分子量肝素钠凝胶(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20040409, 规格: 10 g: 3500 IU), 术后当天开始早晚1次薄涂于治疗后皮损处, 连用7 d。提醒患者伤口应避免碰水, 防止感染, 日常生活中应戴帽子或涂防晒霜。根据患者恢复情况决定下次治疗时间, 间隔至少1个月, 最长不超过3个月, 共3次激光治疗, 治疗完成后1个月进行最后1次观察随访。

1.4 观察指标

1.4.1 评估两组临床疗效 显效: 治疗后≥80%的瘢痕视觉上无凹凸不平感, 患处颜色与周边皮肤颜色基本无色差; 有效: 治疗后50%~79%的瘢痕视觉上无明显凹凸不平感, 但平整度较差, 与周围皮肤有轻微色差, 但无色沉现象; 无效: 未达到上述标准。

1.4.2 记录两组Goodman&Baron痤疮瘢痕分级系统评分^[10] 由独立评估者在治疗开始前及每次随访进行评分, 具体标准为: 1分: 无明显的色素减退或色素沉着, 与皮肤平齐; 2分: 50 cm社交距离外可见不明显的轻度萎缩或增生, 可以通过化妆、胡须或正常体毛遮盖; 3分: 50 cm社交距离外明显可见中度萎缩或增生性瘢痕, 通过化妆、胡须及正常体表毛发不易掩盖, 但通过拉伸皮肤可以

使之平坦；4分：50 cm社交距离外明显可见重度萎缩性或增生性瘢痕，通过化妆、胡须和正常体表毛发不易遮盖，也不能通过拉伸皮肤使之平坦。

1.4.3记录两组不良反应发生情况 记录红斑、水肿、结痂脱屑、炎症后色素沉着等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析，计数资料以 $[n(\%)]$ 表示，行 χ^2 检验；对符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 t 检验；不符合正态分布的连续变量统计描述用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较行Mann-Whitney U

秩和检验； $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 试验组显效率高于对照组 ($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组Goodman & Baron痤疮瘢痕分级比较 试验组Goodman & Baron瘢痕量表改善差值高于对照组 ($Z = -4.657, P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组不良反应发生情况比较 试验组不良反应发生率均低于对照组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表3。

表1 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 |
|-----|-----|------------|------------|-----------|
| 对照组 | 19 | 1 (5.26) | 13 (68.42) | 5 (26.32) |
| 试验组 | 19 | 6 (31.58)* | 13 (68.42) | 0 |

注：*与对照组比较， $\chi^2 = 8.291, P < 0.05$ 。

表2 两组 Goodman & Baron 痤疮瘢痕分级比较 $[M(P_{25}, P_{75}), 分]$

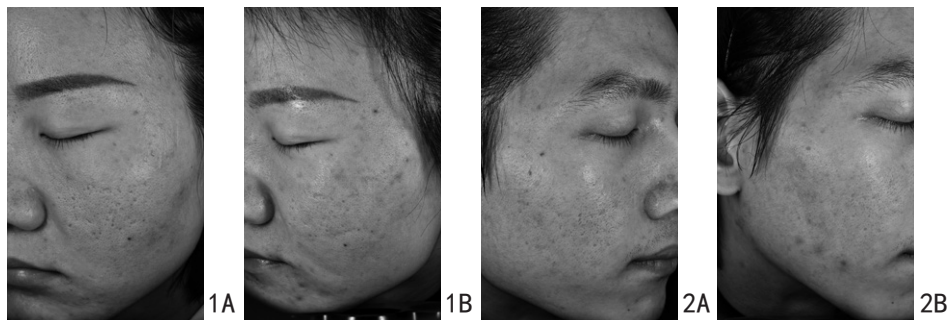
| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 | 改善差值 |
|-----|-----|----------|----------|----------|
| 对照组 | 19 | 2 (2, 3) | 2 (2, 3) | 0 (0, 1) |
| 试验组 | 19 | 3 (3, 4) | 2 (2, 2) | 1 (1, 1) |

表3 两组不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

| 组别 | n | 红斑 | 水肿 | 结痂脱屑 | 炎症后色素沉着 |
|-----|-----|-----------|-----------|------------|-----------|
| 对照组 | 19 | 9 (47.37) | 9 (47.37) | 10 (52.63) | 9 (47.37) |
| 试验组 | 19 | 6 (31.58) | 6 (31.58) | 7 (36.84) | 5 (26.32) |

2.4 典型病例 患者1治疗前见图1A，经过3次点阵激光治疗联合外用低分子量肝素钠凝胶，痤疮瘢痕显著改善，研究者评估为显效，治疗后见图

1B。患者2治疗前见图2A，经过3次点阵激光治疗联合外用低分子量肝素钠凝胶，痤疮瘢痕改善，研究者评估为有效，治疗后见图2B。



注：1A：患者1治疗前；1B：患者1治疗后；2A：患者2治疗前；2B：患者2治疗后。

图1 典型病例治疗前后对比图

3 讨论

痤疮是一种累及皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,常伴有皮脂溢出,炎症细胞损伤真皮层并导致胶原蛋白异常降解和增殖会导致瘢痕产生^[11]。最常见的痤疮瘢痕类型是痤疮凹陷性瘢痕,由胶原纤维和皮下脂肪的酶降解引起。根据形态的差异,萎缩性痤疮瘢痕可进一步分为冰锥型、厢车型和滚轮型^[12]。由于痤疮瘢痕亚型的多样性,其治疗的反应也不同。对于合并痤疮后炎症红斑的痤疮瘢痕,强脉冲光治疗取得了很好的疗效;铒激光对于较深、密度较高的瘢痕治疗效果欠佳,推测可能与残留上皮细胞少、再生能力差以及铒激光汽化深度相对较浅有关^[13]。CO₂点阵激光是一种有效且安全的治疗方法,通过治疗可以增加皮下胶原纤维的数量、促使胶原纤维排列规整,同时刺激基底部胶原纤维增生,使皮肤凹陷部位变得平坦,达到去除和缓解凹陷性瘢痕的目的,治疗效果能够维持长达2年以上^[14]。其原理是通过二氧化碳激光在皮肤微热损伤区(microscopic thermal zone, MTZ),这些热损伤会导致真皮组织凝固变性并形成坏死碎片,每个MTZ都被完整的皮肤组织包围,未受影响区域的活跃角质形成细胞可以迁移到MTZ修复热损伤^[15]。并且,激光作用能够刺激胶原蛋白增生,使皮肤紧致光滑。但使用点阵激光治疗痤疮瘢痕,术后不良反应发生率较高,包括色素沉着、新生瘢痕、红斑、皮肤敏感等。

低分子量肝素钠是临床广泛应用的抗凝药物,可以用于预防心肌梗塞、肺栓塞和深静脉血栓形成^[16, 17]。与普通肝素钠相比,低分子量肝素钠抑制血小板聚集的能力较低,出血风险较小,具有更高的生物利用度。研究表明^[18],低分子量肝素钠还具有显著的抗炎作用,可以抑制局部血管生成,并且还可能参与胶原蛋白的合成和降解,推测低分子量肝素钠具有促进烧伤的表皮层恢复的效果。另有研究认为^[19],肝素可以促进毛细血管迁移到损伤部分的组织并增殖形成新的毛细血管网,改善局部受损组织血流灌注的恢复,并能够促进肉芽组织的产生。肝素对肉芽组织中胶原生成和沉积的作用可能是改善治疗后瘢痕形成的原因。在伤口恢复的初期,肝素加速胶原的产生和沉积,随后减慢胶原的产生并重吸收胶原,抑制纤维蛋白的产生,最终减少瘢痕形成。同时,肝素可以使皮肤成纤维细胞的数量增

多,并促进成纤维细胞胞质中的原纤维排列整齐规则,减少术后创口的挛缩^[20]。因此,除了减少激光不良反应发生,若坚持使用低分子量肝素钠凝胶可能还能预防遗留痤疮瘢痕或持续改善已形成的陈旧性瘢痕。低分子量肝素治疗还可以促进Ⅱ度烧伤患者伤口愈合、减轻疼痛,促进烧伤部位水肿的消退,重塑烧伤创面组织,调节烧伤引起的炎症反应及白介素因子6(IL-6)表达。IL-6可以调节各类细胞的浸润,例如成纤维细胞、内皮细胞、白细胞等。低分子量肝素在降低IL-6水平方面的作用可能在于其减少白细胞向皮肤损伤部位归巢的能力。Ravikumar T等^[20]临床试验表明,与对照组相比,接受低分子量肝素钠治疗的患者血清IL-6水平早期降低,表明低分子量肝素钠参与了炎症途径的调节。一些研究提出肝素钠可以通过结合并抑制多补体因子,如C1复合物、C3转化酶以及膜攻击复合物等的形成干扰补体途径(经典途径和旁路途径)^[21, 22]。在分子水平上,肝素钠及其相关化合物可能通过转录因子NF-κB发挥抗炎作用^[23]。另一方面,低分子量肝素钠凝胶为治疗造成的伤口提供了湿性愈合环境。研究表明^[24],潮湿和湿性(盐水)环境下的伤口愈合明显快于干性环境,并且在恢复过程中伤口的疼痛感有明显减轻。潮湿的愈合环境有利于细胞迁移增殖以及肉芽肿的形成,减少组织脱水和细胞死亡,从而促进伤口愈合并减少CO₂点阵激光治疗后的副作用^[25-28]。因此,低分子量肝素钠凝胶可有效减轻激光术后炎症反应、快速促进皮肤愈合,同时可降低激光术后色素沉着和皮肤敏感的风险,与本研究结果相符。

综上所述,低分子量肝素钠凝胶修复CO₂点阵激光治疗痤疮后瘢痕效果较好,可以有效促进术后伤口愈合,减少炎症后色素沉着、皮肤敏感、新生瘢痕的风险。但本研究的仍存在一定局限性,需要更大的样本量和更长的随访周期以及相关的炎症反应指标来进一步验证。

[参考文献]

- [1]鞠强.中国痤疮治疗指南(2019修订版)[J].临床皮肤科杂志,2019,48(9):583-588.
- [2]Lin L,Liao G,Chen J,et al.A systematic review and meta-analysis on the effects of the ultra-pulse CO₂ fractional laser in the treatment of depressed acne scars[J].Ann Palliat Med,2022,11(2):743-755.

- [3] Li B, Ren K, Yin X, et al. Efficacy and adverse reactions of fractional CO₂ laser for atrophic acne scars and related clinical factors: a retrospective study on 121 patients[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(5): 1989-1997.
- [4] Ghazzawi R, Hamadah O. A systematic review of evaluating the efficacy of acne scar treatment by Fractional Laser with or without using adjunctive treatments[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2021, 23(5-6): 97-104.
- [5] 张苏瑞, 刘维, 陈峰, 等. 超脉冲CO₂点阵激光联合重组牛碱性表皮生长因子凝胶治疗面部术后凹陷性瘢痕的效果及安全性[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(2): 201-204.
- [6] 许秋云, 向妞. 二氧化碳点阵激光联合透明质酸敷料治疗痤疮瘢痕的临床疗效分析[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(9): 52-55.
- [7] 邓嘉茵. CO₂点阵激光联合多磺酸粘多糖乳膏治疗凹陷性瘢痕的疗效观察[J]. *中国处方药*, 2021, 19(9): 111-112.
- [8] Manzoor S, Khan FA, Muhammad S, et al. Comparative study of conventional and topical heparin treatment in second degree burn patients for burn analgesia and wound healing[J]. *Burns*, 2019, 45(2): 379-386.
- [9] Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring--a quantitative global scarring grading system[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2006, 5(1): 48-52.
- [10] ALRICH EM. The effect of heparin on the circulating blood plasma and proteins in experimental burns[J]. *Surgery*, 1949, 25(5): 676-680.
- [11] Xu Y, Deng Y. Ablative fractional CO₂ laser for facial atrophic acne scars[J]. *Facial Plast Surg*, 2018, 34(2): 205-219.
- [12] 田盼盼, 黄丹, 张小华, 等. 点阵射频治疗面部痤疮瘢痕的疗效及安全性[J]. *中华医学美学美容杂志*, 2023, 29(1): 50-53.
- [13] 杨凌云, 王敏, 龚雪, 等. 超脉冲二氧化碳点阵激光联合微针治疗痤疮瘢痕的临床效果[J]. *中华医学美学美容杂志*, 2015, 21(5): 260-263.
- [14] Wat H, Wu DC, Chan HH. Fractional resurfacing in the Asian patient: current state of the art[J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(1): 45-59.
- [15] Hao C, Sun M, Wang H, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 21-39.
- [16] Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD006681.
- [17] Mousa SA. Heparin, low molecular weight heparin, and derivatives in thrombosis, angiogenesis, and inflammation: emerging links[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33(5): 524-533.
- [18] Folkman J, Shing Y. Control of angiogenesis by heparin and other sulfated polysaccharides[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1992, 313: 355-364.
- [19] Ehrlich HP, Griswold TR, Rajaratnam JB. Studies on vascular smooth muscle cells and dermal fibroblasts in collagen matrices. Effects of heparin[J]. *Exp Cell Res*, 1986, 164(1): 154-162.
- [20] Ravikumar T, Shanmugasundaram N, Jayaraman V, et al. Low molecular weight heparin-induced pharmacological modulation of burn wound healing[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2006, 19(3): 123-129.
- [21] Vitiello A, Ferrara F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects, a short update[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(2): 277-281.
- [22] Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds[J]. *Thromb Res*, 2008, 122(6): 743-752.
- [23] Dyson M, Young SR, Hart J, et al. Comparison of the effects of moist and dry conditions on the process of angiogenesis during dermal repair[J]. *J Invest Dermatol*, 1992, 99(6): 729-733.
- [24] Korting H C, Schöllmann C, White RJ. Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(2): 130-137.
- [25] 方耀镛. 重组人源胶原蛋白功能敷料联合湿润烧伤膏治疗深II°烧伤创面的临床研究[D]. 百色: 右江民族医学院, 2024.
- [26] 陈玲. 富血小板血浆联合负压封闭引流治疗慢性难愈性创面的临床研究[D]. 百色: 右江民族医学院, 2021.
- [27] 邓立才, 曾涛, 江能旺. 二氧化碳点阵激光联合常规治疗儿童深度烧伤后早期增生性瘢痕的效果及安全性[J]. *吉林医学*, 2024, 45(9): 2103-2106.
- [28] 贾鑫璇, 张胡莲, 高贵彬, 等. 420 nm强脉冲光联合剥脱性点阵激光治疗重度痤疮瘢痕的美学效果研究[J]. *中国美容医学*, 2024, 33(9): 109-113.