

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.17.048

•综述•

A型肉毒毒素防治瘢痕的机制与临床应用进展

李俊博, 管瑶瑶

(浙江大学医学院附属邵逸夫医院整形外科, 浙江 杭州 310001)

[摘要] 创面愈合过程中, 若成纤维细胞出现异常增殖且细胞外基质过度沉积, 会导致病理性瘢痕形成。近年来研究证实, A型肉毒毒素在病理性瘢痕形成过程中, 对瘢痕周围组织张力、成纤维细胞增殖、炎症因子释放、血管生成及瘢痕疼痛症状均具有重要调控作用, 同时其在瘢痕预防与治疗中也展现出积极效果。基于此, 本文就A型肉毒毒素调控病理性瘢痕的作用机制及临床应用现状进行综述, 以期为病理性瘢痕的临床治疗提供新思路。

[关键词] 瘢痕; A型肉毒毒素; 发病机制

[中图分类号] R619+.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2025)17-0191-04

Mechanism and Clinical Application Progress of Type A Botulinum Toxin in the Prevention and Treatment of Scar

LI Junbo, GUAN Yaoyao

(Department of Plastic Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliated with Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310001, Zhejiang, China)

[Abstract] During wound healing, abnormal proliferation of fibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix can lead to the formation of pathological scar. In recent years, studies have confirmed that type A botulinum toxin plays an important regulatory role in the formation of pathological scar, including regulating the tension of periscar tissue, fibroblast proliferation, inflammatory factor release, angiogenesis, and scar pain symptoms. Meanwhile, it has also shown positive effects in the prevention and treatment of scar. Based on this, this paper reviews the mechanism of action of type A botulinum toxin in regulating pathological scar and its current clinical application status, aiming to provide new ideas for the clinical treatment of pathological scar.

[Key words] Scar; Type A botulinum toxin; Pathogenesis

创面愈合(wound healing)是一个复杂的动态过程, 当创伤累及真皮网状层及以下皮肤组织时, 若组织出现过度反应, 会促使局部成纤维细胞异常增殖、细胞外基质沉积及血管密度增加, 进而形成病理性瘢痕, 主要包括增生性瘢痕与瘢痕疙瘩两类。瘢痕多由外伤、手术、皮肤感染、烧烫伤等因素引发, 常伴随瘙痒、疼痛、功能障碍及外观改变, 给患者带来显著的生活不适与心理负担。临床中瘢痕治疗手段持续创新,

目前以综合治疗为主, 涵盖手术治疗、放射治疗、药物注射治疗、减张治疗等^[1]。A型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)是源自厌氧菌肉毒梭状芽孢杆菌的8种蛋白质神经毒素之一。自2000年Gassner HG等^[2]通过动物实验证实, BTX-A可在术后早期降低切口皮肤张力、抑制瘢痕增生, 目前该毒素在瘢痕治疗领域受到广泛关注。本文主要探讨BTX-A防治病理性瘢痕的作用机制与临床应用进展, 以期为病理性瘢痕的防治

第一作者: 李俊博(1996.10-), 男, 浙江杭州人, 硕士, 主治医师, 主要从事瘢痕整形临床与研究工作

通讯作者: 管瑶瑶(1992.7-), 女, 浙江杭州人, 硕士, 主治医师, 主要从事瘢痕整形临床与研究工作

提供新思路。

1 BTX-A防治病理性瘢痕的机制

瘢痕的发病机制复杂,尚未完全明确,多数学者认为是因持续的炎症反应,促使成纤维细胞过度活化及细胞外基质蛋白合成增加,同时伴随血管增生和局部代谢活跃^[3]。BTX-A主要通过抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱、炎症因子等释放,调节各类细胞因子的活性,进而起到减少肌肉收缩、缓解痛痒、抑制创面炎症反应、减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与沉积。

1.1 减少瘢痕周围的张力 创面愈合过程中,皮肤张力的稳定性被破坏,肌肉反复的收缩牵拉会刺激持续的炎症反应,诱导细胞外胶原蛋白增多和黏多糖的过度沉积,导致病理性瘢痕。BTX-A可通过抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,使肌肉暂时性麻痹,有效降低创面愈合过程中的机械张力,预防瘢痕增生^[4]。

1.2 影响瘢痕中的成纤维细胞增殖与凋亡 成纤维细胞通过增殖、产生胶原蛋白等细胞外基质修复创面,但异常增殖的成纤维细胞会导致胶原过度沉积,促进瘢痕增生。成纤维细胞体外培养实验证实^[5], BTX-A可以影响成纤维细胞的细胞周期分布、抑制增殖及诱导凋亡,且浓度升高后,影响更加明显。还有研究者认为^[6], BTX-A对增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中的成纤维细胞的疗效有差异,增生性瘢痕可能呈现更优的治疗效果。此外,任何浓度的BTX-A均不会抑制正常皮肤组织中成纤维细胞的增殖,这可保证BTX-A在作用于瘢痕时不会对周围正常皮肤造成影响^[5]。

1.3 影响瘢痕中的胶原蛋白合成与分解 胶原蛋白的过度沉积和排列紊乱与病理性瘢痕形成密切相关,病理性瘢痕中I型和III型胶原蛋白的比例相比正常皮肤显著增高,且基质金属基质蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)含量偏低。BTX-A可以通过调节胶原蛋白的代谢,重塑胶原蛋白的排列秩序来防治病理性瘢痕。BTX-A可明显减少病理性瘢痕中I、III型胶原的合成,其中对I型胶原改变更大,I/III型胶原的比例降低^[6]。Hao R等^[5]发现,随着BTX-A浓度的增加,瘢痕内MMP1、MMP2的含量也相应地增加,

故认为BTX-A可能通过增加MMP-1、MMP-2的途径来减少胶原的合成,加快胶原的降解。

1.4 影响瘢痕的相关因子的调控 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)参与创面愈合的整个过程,与病理性瘢痕密切相关。TGF- β_1 可以释放巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞向创面聚集,参与创面修复;刺激血管内皮细胞增殖;促进成纤维细胞增殖、ECM沉积、减少胶原降解;抑制角质形成细胞迁移导致创面闭合延迟;促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进瘢痕挛缩^[7]。Hao R等^[5]用不同浓度的BTX-A处理瘢痕的成纤维细胞,借助实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法探讨分子机制,结果显示BTX-A能抑制成纤维细胞的增殖期和S期,抑制TGF- β_1 的表达,诱导MMP-1和MMP-2的表达,促进ECM降解,从而抑制瘢痕增生。TGF- β_1 介导的信号通路包括Smad通路、ERK通路、JNK通路、PI3K通路、TAK1-MEKK1通路等。其中TGF- β_1 /Smad信号通路是研究最多的信号传导途径。张雪等^[8]在体外培养增生性瘢痕的成纤维细胞,用不同浓度的BTX-A进行处理,实验结果显示BTX-A显著降低p-Smad2/3蛋白表达,且与BTX-A浓度呈反相关。上述研究证实,BTX-A可以抑制TGF- β_1 /Smad这一关键信号通路,同时调控MMPs的表达,从而改善病理性瘢痕组织。未来,深入探讨其与多种信号通路的相互作用,将是进一步优化瘢痕综合治疗策略的重要方向。

1.5 对血管的影响 瘢痕内血管异常增生促进瘢痕的生长,也与治疗复发密切相关。血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)参与微血管形成。一项动物实验证实^[9], BTX-A可以抑制VEGF表达和微血管密度,减少血管生成,BTX-A对血管异常增生的抑制作用,抑制了瘢痕组织的进一步进展,也降低了瘢痕治疗后复发率。

2 BTX-A的临床应用

2.1 BTX-A防治瘢痕 目前单独注射BTX-A治疗的研究主要是手术切口的瘢痕预防。Sonane J等^[10]在28例唇裂患者手术过程中注射BTX-A或生理盐水,发现BTX-A可以显著抑制瘢痕产生,但在色

素沉着方面无明显改善。BTX-A的药物浓度与注射剂量尚无统一标准,但临床治疗中通常认为肩颈部及背部瘢痕的注射剂量要高于面部,这与皮肤机械张力密切相关^[11]。

2.2 BTX-A联合手术 手术切除是病理性瘢痕的有效治疗方案,常见的手术方法有瘢痕切除缝合、皮片移植、皮瓣转移、瘢痕疙瘩核摘除、瘢痕疙瘩部分切除配合表皮回植、埋置皮肤软组织扩张器等。许华琳等^[12]对瘢痕疙瘩的手术患者进行前瞻性研究,发现术后即刻于切口边缘行BTX-A注射,可以有效改善切口愈合后瘢痕性状,治疗有效率更高,同时术中出血量较少,手术切口愈合时间及血运恢复时间较短,且术后疼痛更轻微。在影响手术切除后瘢痕和复发的众多因素中,切口张力是明确的重要因素,辅以BTX-A注射可以有效防治术后瘢痕复发。而BTX-A的注射时机尚无统一标准,临床治疗中多采用术后即刻注射。

2.3 BTX-A联合药物 临床联合BTX-A治疗瘢痕的药物主要有注射类药物和外涂类药物,前者包括糖皮质激素类药物和抗肿瘤药物,后者主要是含硅酮类敷料和中成药。糖皮质激素可抑制瘢痕相关细胞因子的表达,抑制炎症反应及纤维化,促进细胞外基质降解,如曲安奈德、复方倍他米松^[13]。BTX-A联合糖皮质激素相比单一用药,可明显提升治疗效果,改善瘢痕瘙痒疼痛,降低瘢痕复发率^[14]。还有研究发现^[15],BTX-A联合曲安奈德注射治疗时,头面部及前胸部瘢痕的疗效显著优于肩部及四肢瘢痕,且多因素分析显示瘢痕位于肩部及四肢为影响临床治疗效果的独立危险因素。氟尿嘧啶是常见的抗肿瘤类药物,可以抑制组织修复中成纤维细胞的增殖,进而抑制病理性瘢痕。BTX-A联合氟尿嘧啶的有效性和安全性良好,一项前瞻性研究还发现^[16],联合治疗相比仅行BTX-A注射,可以有效改善瘢痕美容度(瘢痕厚度、血管分布、柔软度、色泽)、瘙痒疼痛症状,降低IL-2、VEGF、TGF- β_1 、EGF、TNF- α 等细胞因子水平。外涂类药物与注射类药物相比,具有操作简单便捷的优势,患者治疗依从性更高。此外,也有相关文献^[17]报道中药联合BTX-A注射治疗瘢痕的有效性。

2.4 BTX-A联合其他治疗 CO₂点阵激光作用于皮

肤瘢痕组织时,可通过局灶性光热作用调节瘢痕处TGF- β_1 的表达,并促进胶原蛋白重塑。Sabry HH等^[18]招募20例瘢痕患者,将每处瘢痕均分为两部分:一部分仅接受BTX-A注射治疗;另一部分接受BTX-A注射联合CO₂点阵激光治疗。结果显示,联合治疗的疗效更优,能更好地降低瘢痕厚度、VSS评分及TGF- β_1 水平,同时减轻患者的疼痛症状。X射线可通过抑制成纤维细胞生成与血管生成,达到抑制瘢痕形成的效果。研究证实^[19],BTX-A注射联合体表外X射线治疗,在术后6个月随访期间发现其可有效降低腹部瘢痕疙瘩的宽度,显著改善瘢痕外观;且相较于皮肤减张器减张治疗联合射线治疗,该联合方案能为患者带来更高获益。此外,点阵射频微针、强脉冲光、Nd:YAG激光、冷冻治疗等技术与BTX-A注射联合用于瘢痕治疗的方案,目前也有相关文献报道^[20]。

2.5 BTX-A注射剂量与注射方式 对于术后瘢痕预防,通常将BTX-A溶于生理盐水,配制成浓度为25~50 U/ml的溶液,于手术切口旁0.5~1.5 cm处或切口边缘进行注射,单点注射剂量为2~5 U,注射点间隔1 cm,单次注射总剂量不超过100 U;治疗频次为1次/月,共治疗1~3次^[12]。临床中多选择术后即刻在切口边缘注射,原因在于BTX-A对肌肉的起效时间为10~15 d,效果可持续4~6个月,术后即刻注射可使BTX-A的作用时间覆盖瘢痕增生期^[1]。其中,50 U/ml的高浓度BTX-A在肩颈部、背部等瘢痕高风险部位具有较好的预防效果,而10 U/ml的低浓度BTX-A已足以预防面部等瘢痕低风险部位的瘢痕形成^[11]。而对于瘢痕治疗,通常将BTX-A与曲安奈德、氟尿嘧啶等其他药物联合,注射至瘢痕实质内,直至瘢痕明显膨隆呈苍白色且药液开始向周围组织浸润时停止注射。注射层次需严格控制,切勿过深,以防损伤瘢痕基底的正常组织。该场景下BTX-A浓度为10~50 U/ml,单点注射剂量为5 U,注射点间隔1 cm,单次总剂量不超过100 U;治疗频次为1次/月,共治疗3~5次^[14]。

3 总结

病理性瘢痕因外观异常及功能障碍,给患

者带来极大困扰。目前临床多采用联合治疗手段,但这类方案存在治疗周期长、复发率较高等缺点。近年来,有大量基础研究和临床研究报道BTX-A,其可通过抑制乙酰胆碱及炎症因子释放、调节各类细胞因子活性,同时减少肌肉收缩、缓解痛痒症状、抑制创面炎性反应、减少ECM的合成与沉积,最终实现瘢痕抑制效果。临床应用中,BTX-A单一治疗多见于手术切口后的瘢痕预防;而针对病理性瘢痕的治疗,常采用BTX-A联合方案,如联合手术切除、糖皮质激素、肿瘤化疗药物、放射治疗等。目前已有多篇文献报道BTX-A的临床治疗有效性确切,但不同研究在注射浓度、注射时间、单点注射剂量、注射位点间距、注射时间间隔、注射总次数等操作参数上存在差异,且评价指标与测量方法的不同也会对临床疗效判定产生一定影响,因此未来仍需更多高质量、大规模的临床研究提供循证支持。

[参考文献]

- [1]李静,吴信峰.A型肉毒毒素在瘢痕疙瘩综合治疗中的应用[J].中国美容医学,2017,26(8):15-17.
- [2]Gassner HG,Sherris DA,Otley CC.Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates[J].Plast Reconstr Surg,2000,105(6):1948-1955.
- [3]Zhang X,Lan D,Ning S,et al.Botulinum toxin type A prevents the phenotypic transformation of fibroblasts induced by TGF- β_1 via the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J].Int J Mol Med,2019,44(2):661-671.
- [4]Kasyanjanu Carrero LM,Ma WW,Liu HF,et al.Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids:Updated review[J].J Cosmet Dermatol,2019,18(1):10-15.
- [5]Hao R,Li Z,Chen X,et al.Efficacy and possible mechanisms of Botulinum Toxin type A on hypertrophic scarring[J].J Cosmet Dermatol,2018,17(3):340-346.
- [6]Austin E,Koo E,Jagdeo J.The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A:A Comprehensive Literature Review[J].Dermatol Surg,2018,44(2):149-157.
- [7]梁豪君,杜宏,祁佐良.转化生长因子 β 在整形外科的研究进展[J].中国美容整形外科杂志,2024,35(6):382-386.
- [8]张雪,兰东,宁淑华,于思思.基于TGF- β_1 /Smad通路探讨A型肉毒毒素对增生性瘢痕的抑制作用及机制[J].中国美容医学,2022,31(5):93-97.
- [9]Zhou N,Li D,Luo Y,et al.Effects of Botulinum Toxin Type A on Microvessels in Hypertrophic Scar Models on Rabbit Ears[J].Biomed Res Int,2020,2020:2170750.
- [10]Sonane J,Sharma RK,John JR,et al.Botulinum Toxin for a Better Scar in Cleft Lip Surgery:A Prospective Randomized Control Trial[J].J Craniofac Surg,2022,33(1):198-202.
- [11]Shi H,Zhang P,Zhang J,et al.Dose-Dependent Effects of Botulinum Toxin Type A on Prevention of Postoperative Scars in Various Regions in the Body:A Prospective,Double-Blind Randomized Controlled Trial[J].Aesthetic Plast Surg,2025,49(3):862-874.
- [12]许华琳,韩兆峰,齐瑞雪.A型肉毒毒素联合切除术治疗瘢痕疙瘩的临床效果观察[J].河南外科学杂志,2021,27(3):85-87.
- [13]薛敏,李智,原栋洋,等.治疗瘢痕疙瘩的药物临床应用进展[J].山东医药,2024,64(2):111-114.
- [14]刘家伟,潘锋.A型肉毒毒素联合曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的效果及影响因素分析[J].中国临床医生杂志,2023,51(10):1212-1215.
- [15]张林林,刁永力,徐建,等.A型肉毒毒素联合氟尿嘧啶注射治疗烧伤瘢痕效果评估[J].中国美容医学,2020,29(9):67-70.
- [16]朱广乾,李亚君,张靖微.5-氟尿嘧啶联合A型肉毒毒素对增生性瘢痕患者瘢痕血流灌注量及血清学指标的影响[J].中国医疗美容,2025,15(1):46-50.
- [17]古月,王哲新,顿耿,等.中药外敷联合A型肉毒毒素治疗早期增生性瘢痕疗效观察[J].河南中医,2022,42(9):1392-1395.
- [18]Sabry HH,Ibrahim EA,Hamed AM.Assessment of laser-assisted delivery vs intralesional injection of botulinum toxin A in treatment of hypertrophic scars and keloids[J].Dermatol Ther,2020,33(6):e13980.
- [19]郭琳琳,丁岩,郭洁,等.A型肉毒毒素联合医用皮肤表面减张器治疗腹部瘢痕疙瘩的临床研究[J].医药论坛杂志,2025,46(2):194-197,202.
- [20]叶亮,易阳艳,王江文.A型肉毒毒素防治病理性瘢痕的临床研究进展[J].实用医学杂志,2021,37(4):538-541.

收稿日期: 2025-8-13 编辑: 扶田