DOI：10.12037/YXQY.2017.10-49

透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液对增生性瘢痕患者预后、CD90 及 TGF-β_1 阳性表达率的影响

汪阳[1]，张颖[2]，田婧[3]（1．西安市中心医院　烧伤整形科，西安　710000；2．西安市中心医院　重症医学科，西安　710000；3．德阳市人民医院　神经内科，四川　德阳　618000）

【摘要】目的　分析透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液对增生性瘢痕患者预后、CD90 及转化生长因子 -β_1（transforming growth factor-β_1，TGF-β_1）阳性表达率的影响。**方法**　选取西安市中心医院 2016 年 3 月至 2016 年 12 月收治的 79 例增生性瘢痕患者为研究对象。按照随机双盲的原则将入选患者分为试验组（39 例）和对照组（40 例）。对照组患者采用复方倍他米松注射液治疗，试验组患者在对照组治疗基础上加用透明质酸锌凝胶治疗。比较两组患者治疗前后 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率及预后的差异。**结果**　治疗前两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均无显著差异（$P > 0.05$）；治疗后，两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均显著降低，且试验组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均显著低于对照组（$P < 0.05$）。试验组患者治疗有效率显著高于对照组（$P < 0.05$）。**结论**　透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液可以显著降低增生性瘢痕患者 CD90 和 TGF-β_1 的阳性表达率，提高治疗效果，改善患者预后，值得临床推广。

【关键词】透明质酸锌凝胶；倍他米松；增生性瘢痕；预后；CD90；转化生长因子 -β_1

Effect of Hyaluronic acid combined with Compound Betamethasone injection on prognosis and expression levels of CD90 and TGF-β_1 in patients with hypertrophic scar

WANG Yang[1], ZHANG Ying[2], TIAN Jing[3] (1. Department of Burn and Plastic Surgery, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, China; 2. ICU, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, China; 3. Department of Internal Medicine-Neurology, Deyang People's Hospital, Sichuan, Deyang 618000, China)
Corresponding author: WANG Yang, E-mail: 48387709@qq.com

【Abstract】Objective　To explore the effect of Hyaluronic acid combined with Compound Betamethasone on prognosis and expression levels of CD90 and TGF-β_1 in patients with hypertrophic scar. **Method**　79 cases of hypertrophic scar patients treated in Xi'an City Center Hospital from March 2016 to December 2016 were selected as the research object. According to the principle of random double blindness, the patients were divided into experimental group (39 cases) and control group (40 cases). Treatment group patients were treated with Hyaluronic acid combined with Compound Betamethasone injection, control group patients were treated with Compound Betamethasone injection alone. The positive rates of CD90 and TGF-β_1 and the prognosis of the two groups of patients before and after treatment were compared. **Result**　Before treatment, there was no significant difference in the positive expression rate of CD90 and TGF-β_1 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the positive expression rates of CD90 and TGF-β_1 in the two groups were significantly reduced, and the expression rate in the experimental group was less than that in the control group ($P < 0.05$). The effective rate of the patients in the test group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**　Hyaluronic acid combined with Compound Betamethasone injection can significantly reduce the positive expression rate of CD90 and TGF-β_1 in patients with hypertrophic scar,

通讯作者：汪阳　E-mail：48387709@qq.com

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

improve the therapeutic effect and the prognosis of patients, worthy of promotion.
【Key words】Zinc hyaluronate gel; Betamethasone; Hypertrophic scar; Prognosis; CD90; Transforming growth factor-β_1

瘢痕是各种创伤所致的正常皮肤组织的外观形态和组织病理学改变的统称，是人体创伤修复过程中的必然产物。由于外观潮红、突出正常皮肤表面，严重影响患者外貌，故增生性瘢痕的治疗也是皮肤科研究的重点[1,2]。近些年，临床不断开展冷冻、激光、口服及外用药物等治疗，但疗效不明确。CD90 和转化生长因子 -β_1（transforming growth factor-β_1，TGF-β_1）在成纤维细胞的黏附、细胞增殖、细胞运动等方面具有重要功能，可促进创面修复。研究显示增生性瘢痕组织内 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均明显升高[3,4]。激素和透明质酸具有抑制细胞增殖和胶原合成、促进细胞凋亡的作用[5,6]。笔者结合上述观点，尝试在细胞分子学层面阻止增生性瘢痕的发生，采用透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液治疗增生性瘢痕，观察瘢痕组织内 CD90 和 TGF-β_1 表达水平及疗效，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取西安市中心医院 2016 年 3 月至 2016 年 12 月收治的增生性瘢痕患者 79 例为研究对象。纳入标准：①有外伤、感染、手术或烫伤等病史；②均为首次接受治疗，未经冷冻、激光、激素等治疗；③取组织活检证实为增生性瘢痕。排除标准：①病理结果证实为基底细胞癌等恶性肿瘤；②治疗前有明显感染症状；③严重肝肾功能损害。本研究经本院医学伦理委员会批准，患者及家属均知情同意并签署知情同意书。按照随机双盲原则将入选患者分为试验组（39 例）和对照组（40 例）。两组患者一般资料比较均无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性（表 1）。

1.2　治疗方法　对照组患者在增生性瘢痕实质内均匀注射复方倍他米松注射液（重庆华邦制药有限公司生产；批准文号：国药准字 H20093412；规格：1 ml）1 ml/ 次，每天 1 次，边进针边推药，以局部皮损略显浅白色为准。增生性瘢痕直径超过 2 cm 时，可另选一注射点补充 1 剂复方倍他米松注射液，15 天为一疗程。试验组患者在对照组治疗基础上加用透明质酸锌凝胶 [南京天纵易康生物科技股份有限公司生产；批准文号：苏食药监械（准）字 2014 第 2640538 号；规格：YFG-50 50 g] 外敷瘢痕面，常规换药，每天 2 次。治疗 3 个月后评估疗效。

表 1　两组患者一般资料比较

组别	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	性别（男 / 女，例）	病程（$\bar{x}\pm s$，年）	瘢痕部位（例）					瘢痕直径（$\bar{x}\pm s$，cm）	瘢痕形成原因（例）			
				胸部	颈部	背部	腹部	四肢		外伤	感染	手术	烫伤
试验组（$n = 39$）	31.24±11.43	25/14	3.64±1.12	10	6	8	7	8	4.28±1.28	21	8	6	4
对照组（$n = 40$）	30.91±9.52	24/16	3.79±1.27	8	7	10	6	9	4.43±1.07	22	5	7	6
t/χ^2	0.1396	0.5657	0.5740			0.6446			0.5657			1.1800	
P	0.8894	0.5733	0.5676			0.9580			0.5733			0.7578	

1.3　观察指标

（1）CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率：治疗前后分别取皮损部位组织，以 10% 甲醛溶液固定、制成石蜡切片，HE 染色。采用 SP 免疫组织化学试剂盒（深圳子科生物科技有限公司生产）测定组织中 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率。每次共 79 份切片，随机编号，由 2 名经验丰富的病理科副主任医师观察。在光学显微镜下随机选取 5 个视野，根据细胞染色百分率和染色程度进行叠加评分，二者评分之和为 0 ～ 2 分计为阴性，≥ 3 分计为阳性。具体评分方法：①细胞染色百分率：3 分为染色＞ 50%，2 分为染色占 26% ～ 50%，1 分为染色≤ 25%。②染色程度：3 分为棕褐色，2 分为棕黄色，1 分为浅黄色，无色不计分。

（2）疗效：①显效：≥ 85% 面积的瘢痕恢复平整，外观无明显凹凸不平，颜色接近正常皮肤，无明显疼痛和瘙痒症状；②有效：≥ 50% 面积的瘢痕恢复平整，外观和颜色均较治疗前有所改观，且疼痛和瘙痒症状明显缓解；③无效：＜ 50% 面积的瘢痕得到恢复，但外观和颜色较治疗前改善不

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

明显，仍存留疼痛和瘙痒症状。治疗总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.5 软件进行数据统计分析。计数资料以 % 表示，比较采用 χ^2 检验，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，比较采用 t 检验。$P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率比较 治疗前两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均无显著差异（$P > 0.05$）；治疗后，两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均显著降低（$P < 0.05$），且试验组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均显著低于对照组（$P < 0.05$）（表 2）。

表 2 治疗前后两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率比较

组别	CD90		TGF-β_1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（$n = 39$）	24（61.54）	5（12.82）*	32（82.50）	6（15.38）*
对照组（$n = 40$）	25（62.50）	16（40.00）*	34（85.00）	23（57.50）*
χ^2	0.0078	7.4746	0.1249	15.0753
P	0.9298	0.0063	0.7238	0.0001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$；TGF-β_1：转化生长因子 -β_1

2.2 两组患者疗效比较 试验组患者治疗总有效率显著高于对照组（$P < 0.05$）（表 3）。

表 3 两组患者疗效比较 [例（%）]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组（$n = 39$）	20（51.28）	17（43.59）	2（5.13）	37（94.87）
对照组（$n = 40$）	13（32.50）	17（42.50）	10（25.00）	30（75.00）
χ^2				6.0530
P				0.0139

3 讨论

瘢痕是创伤、手术、感染或烫伤等愈合留下的痕迹，也是组织修复愈合的最终结果，在某些个体，修复过程出现异常可导致组织过度增生形成增生性瘢痕 [7,8]。由于增生性瘢痕高低不平、突出皮面，且形状不规则、潮红充血，尤其出现在面颈部时，严重影响患者的生活质量 [9,10]。部分增生性瘢痕患者有瘙痒或灼痛感，在情绪激动、环境温度升高或进食辛辣刺激性食物后，皮肤异常感明显加重 [11,12]。增生性瘢痕可在数月自行消退，也有延续几个月或几年后才逐渐发生退行性改变，表现为颜色转暗，突起高度明显减低，质地变软，极少数可以恢复正常皮肤状态，疼痛或瘙痒等症状也减轻或完全消失 [13,14]。

临床上治疗增生性瘢痕的方法较多，如冷冻、弹力套、手术切除、放射治疗等均有不同程度的疗效 [15,16]。本研究结果显示，治疗前两组患者 CD90 和 TGF-β_1 阳性表达率均较高，即增生性瘢痕组织内富含 CD90 和 TGF-β_1，主要在成纤维细胞中表达，且与瘢痕修复密切相关。TGF-β_1 是一类具有多种生理功能的蛋白肽，除具有调节细胞生长和分化功能外，还可诱导机体内成纤维细胞表达高水平的胶原蛋白和粘连蛋白，其可调节肌成纤维细胞中胶原蛋白和粘连蛋白的表达，是瘢痕挛缩的重要原因。研究显示，可以通过分子生物学的方法，从“根本”上消除增生性瘢痕发生的基础，达到治愈的目的 [17,18]。复方倍他米松注射液属于长效糖皮质激素，通过降低 CD90 和 TGF-β_1 的表达，发挥抑制成纤维细胞和毛细血管增生的作用；还可延缓肉芽组织生长，减少细胞间质的增殖，使胶原纤维溶解，防止瘢痕组织继续形成。复方倍他米松注射液中含有可溶性的倍他米松磷酸钠，可以快速水解，迅速起效；另外含有微溶性的二丙酸倍他米松，其水溶性较差，不易被组织吸收，从而缓慢发挥治疗作用 [19]。

透明质酸锌凝胶是一种酸性黏多糖，具有保持皮肤柔嫩光滑、细腻滋润、富有弹性等作用。最新研究发现，透明质酸锌可以使组织中表皮生长因子含量增加，促进创面愈合，具有调控胶原合成、调节纤维活性及抗炎等作用，为恢复正常皮肤提供分子基础，故加用透明质酸锌可达到事半功倍的效果。本研究采用透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液治疗增生性瘢痕，可以将瘢痕组织中 CD90 阳性表达率由 61.54% 降为 12.82%，TGF-β_1 阳性表达率由 82.50% 降为 15.38%，疗效优于单用复方倍他米松注射液治疗，表明联合治疗可以显著降低 CD90 和 TGF-β_1 的阳性表达率，降低成纤维细胞的活性，有效减少增生性瘢痕的形成。本研究结果显示，试验组患者治疗总有效率显著高于对照组，验证了分子生物学治疗的确切效果。

综上所述，透明质酸锌凝胶联合复方倍他米松注射液治疗增生性瘢痕，可显著降低 CD90 和

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

TGF-β_1 的阳性表达率，抑制成纤维细胞活性，提高疗效。这也为增生性瘢痕的发生、发展及治疗提供了理论基础，为该病的风险评估提供重要指导。

参考文献

[1] 胡洋红，胡杨柳，刘德伍，等．增生性瘢痕与正常皮肤组织差异表达基因的筛选与生物信息学分析 [J]．南方医科大学学报，2014，34（7）：939-944．

[2] 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．

[3] 刘文阁，张蓉，金娟娟，等．药物注射治疗病理性瘢痕疗效及并发症的防治 [J]．中华医学美学美容杂志，2012，18（6）：458-459．

[4] 周树萍，徐静静，蔡景龙，等．人增生性瘢痕皮肤与正常皮肤真皮间充质干细胞生物学特性的比较研究 [J]．中华创伤杂志，2014，30（5）：388-393．

[5] 侯正平，徐辉，宋琳琳，等．透明质酸 - 齐墩果酸靶向给药系统对 HL-60 细胞增殖的抑制作用及机制 [J]．中国老年学杂志，2016，36（22）：5510-5512．

[6] 黄晶，宋方，龙向淑，等．IFN-α 通过 IFI16 抑制人脑血管外膜成纤维细胞增殖并促进细胞凋亡 [J]．中国免疫学杂志，2017，33（4）：494-497．

[7] 张瑾，解扬子，张选奋．神经在皮肤创伤再生和瘢痕愈合中的作用 [J]．中国康复理论与实践，2015，21（8）：921-923．

[8] 何泽亮，唐勇，姚宗江，等．创面愈合及瘢痕形成中的结缔组织生长因子 [J]．中国组织工程研究，2015，19（7）：1042-1046．

[9] 刘军，徐刚，刘爱东，等．基质金属蛋白酶 13 和转化生长因子 β_1 在瘢痕疙瘩和增生性瘢痕中的表达 [J]．中国组织工程研究与临床康复，2011，15（20）：3749-3752．

[10] Thompson CM, Sood RF, Honari S, et al. What score on the Vancouver Scar Scale constitutes a hypertrophic scar? Results from a survey of North American burn-care providers[J]. Burns, 2015, 41(7):1442-1448.

[11] Sood RF, Hocking AM, Muffley LA, et al. Race and Melanocortin 1 Receptor Polymorphism R163Q Are Associated with Post-Burn Hypertrophic Scarring: A Prospective Cohort Study[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(10):2394-2401.

[12] Flores S, Davis P, Pittelkow M R, et al. Abnormal sweating patterns associated with itching, burning and tingling of the skin indicate possible underlying small‐fibre neuropathy[J]. Br J Dermatol, 2015, 172(2):412-418.

[13] 耿祎楠，郭澍，程铭．正常皮肤组织和病理性瘢痕中转化生长因子 β_1 及 β- 连环蛋白基因的表达 [J]．中国医科大学学报，2011，40（12）：1131-1133．

[14] Zhao XF, Wang DL, Wei ZR, et al. The research of fibroblasts from human hypertrophic scar showing a mesenchymal stem cell phenotype and multilineage differentiation potentialities[J]. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi, 2013, 29(4):273-279.

[15] 陈卫．手术切除联合放射治疗、丝裂霉素 C 治疗多形性瘢痕疙瘩 [J]．实用皮肤病学杂志，2015，8（6）：478-478.

[16] 蔡明达，胡大海，刘佳琦．增生性瘢痕防治的研究进展 [J]．中国医药导报，2015，12（35）：31-34．

[17] 方芳，张虹，赵雁等．光动力法联合复方倍他米松注射在增生性瘢痕治疗中的应用 [J]．中华整形外科杂志，2015，31（5）：343-346．

[18] Rha EY, Rhie JW. Scar Reducing Effect of the Silicone Gel Sheet with Verapamil in a Rabbit Model of Hypertrophic Scar[J]. Plast Reconstr Surg, 2015, 136(4 Suppl):31.

[19] 赵京玉，柴家科，宋慧锋，等．他莫昔芬软膏对兔耳增生性瘢痕中 TGF-β_2 表达的影响 [J]．中华整形外科杂志，2011，27（3）：213-217．

收稿日期：2017-04-09

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net