

- patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology*, 2005, 234(3): 879-885.
- [2] Gould GW, Thomas HM, Jess TJ, et al. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry*, 1991, 30(21): 5139-5145.
- [3] Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, et al. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology*, 1992, 131(1): 159-165.
- [4] Burguera B, Charib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(1): 187-203.
- [5] Kim TY, Kim WB, Ryu JS, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope*, 2005, 115(6): 1074-1078.
- [6] Kang KW, Kim SK, Kang HS, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by ^{18}F -fluorodeoxyglucose -positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4100-4104.
- [7] Choi JY, Lee KS, Kim HJ, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated ^{18}F -FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med*, 2006, 47(4): 609-615.
- [8] de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, et al. ^{18}F -FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med*, 2006, 47(5): 770-775.
- [9] Yasuda S, Shofts A, Ide M, et al. Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology*, 1998, 207(3): 775-778.
- [10] Are C, Hsu JF, Schoder H, et al. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 239-247.
- [11] Karantanis D, Bogasruel TV, Wiseman GA, et al. Clinical significance of diffusely increase ^{18}F -FDG upatake in the thyroid gland. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 896-901.

(收稿日期: 2009-03-06)

难治性瘢痕疙瘩的治疗进展

姚红霞 张金山

【摘要】瘢痕疙瘩是一种良性真皮肿瘤，难治性瘢痕疙瘩包括经病灶手术切除联合X线外放疗、药物治疗、局部注射皮质激素或钙离子阻滞剂、硅凝胶治疗、物理治疗等无效或复发的瘢痕疙瘩，这种不能行上述治疗的或合并感染的瘢痕，治疗困难、复发率高。应用 ^{32}P 及辅助一定浓度的维生素E对难治性瘢痕疙瘩的治疗可能有潜在的重要作用。

【关键词】瘢痕疙瘩；维生素E；磷放射性同位素

The advance in the therapy of therapy-resistant keloids

YAO Hong-xia, ZHANG Jin-shan

(Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510050, China)

【Abstract】Keloids are human benign dermal tumors, excessive fibroproliferative disorders that enlarge and extend beyond the margins of the origin wounds. Some keloids have proven to be very resistant to treatment, for example, several treatment modalities including surgical excision in combination with radiotherapy in the form of roentgen radiation (X-ray), pharmaceuticals, intralesional corticosteroids or calcium ions blocking agents, silicone gel sheets, physical therapy such as pressure therapy, laser therapy, cryotherapy might be less efficacious, and sometimes they cannot be performed because of limited conditions. Some keloids have higher recurrence rates. It is difficult to treat some keloids with complications of infection. ^{32}P -phosphorus combination with vitamin E may be useful to treat therapy-resistant keloids.

【Key words】Keloids; Vitamin E; Phosphorus radioisotopes

瘢痕疙瘩(keloids)的形成是一种过度的细胞修复反应，属良性真皮肿瘤，其因胶原纤维合成与降

解失衡，导致成纤维细胞过度增生和沉积。瘢痕疙瘩可发生于所有人种，尤其好发于深色人种，易发生于患者胸部、肩部、上臂、头颈部如脸部或耳垂^[1]。其病因和病理机制尚未明确，一般常因为灼伤、外伤、痤疮、肉芽肿、打耳洞、疫苗注射、微创甚至

无明显诱因地自发产生。瘢痕疙瘩的形成过程一般经过三个时期,包括炎症期、增殖期和重塑期,前两期由某些细胞因子如转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子、表皮生长因子和胰岛素样生长因子引起成纤维细胞增殖及胶原的合成,当皮肤组织炎症反应延长或伤口感染时,导致这些细胞因子大量释放、活性过度增加,从而增加了瘢痕疙瘩发生的危险性^[2-3]。

瘢痕疙瘩不仅影响患者尤其是青年人的美观,而且可引起疼痛、瘙痒、皮肤挛缩以及其他功能性损害,导致生活质量下降。目前,对于较大面积(直径6~9 cm,甚至达20 cm)的难治性(经抗肿瘤药干扰素或5-氟尿嘧啶等、病灶手术切除或不能手术切除、局部注射皮质激素或钙离子阻滞剂、不能硅凝胶治疗、物理治疗如压力治疗、冷冻、激光及X线外放射等治疗无效或复发的、合并感染的)瘢痕疙瘩(增生的纤维组织外界超过病灶边缘)治疗起来较困难,复发率较高^[4-5]。因此,大量学者正努力探讨和研究难治性瘢痕疙瘩的有效预防及联合治疗方式,以进一步增高治愈率和降低复发率、减轻患者的痛苦及提高生活质量。维生素E在难治性瘢痕疙瘩治疗方面是否起到辅助作用引起了学者的高度兴趣。

1 维生素E的抗细胞增殖机制与瘢痕疙瘩治疗的关系

作为脂溶性抗氧化剂,维生素E对伤口愈合有着复杂的影响。Palmieri等^[6]报道,维生素E所含生育酚可渗透到网状细胞真皮层,促进愈合,从而改善外观;具有防止损害DNA,改变胶原、糖胺聚糖的生成,维持生物膜和细胞功能的稳定,因此能够起到早期预防和治疗作用,从而降低复发率^[7]。维生素E还具有抗细胞增殖作用,诱导癌细胞向正常细胞分化。由于正常细胞存在自身的平衡调节机制(不能过多摄入维生素E)而不被维生素E作用,肿瘤细胞却呈现相反的结果,或因其为酸性环境而有利于维生素E杀死肿瘤细胞,或肿瘤细胞内可能缺乏相应的水解维生素E酯酶而无法将其有效成分水解^[8-10]。

上述机制可能因维生素E参与细胞信号转导作用的抑制机制或抑制促进细胞增生的细胞因子生成而阻滞细胞进一步分裂、增殖。Venkateswaran

等^[11]报道,在前列腺癌细胞培养中加入一定浓度维生素E(生育酚的质量浓度为20 $\mu\text{g/ml}$)后观察细胞的增殖循环情况,发现细胞周期可被抑制,由此作者认为维生素E有望成为化疗药。Zhan等^[12]报道,维生素E能通过抑制白细胞介素2、肿瘤坏死因子 α 、血小板衍生生长因子及转化生长因子 β ,可控制细胞增殖。Zhang等^[13]报道,高浓度维生素E可阻止肾小球系膜细胞及内皮细胞的增殖。然而也有相关研究报道未发现维生素E可引起瘢痕疙瘩的厚度、大小及外观的变化,并且由于阻止胶原形成而减少了瘢痕疙瘩的张力,从而导致瘢痕疙瘩变大,甚至裂开^[14];甚至有报道认为单独运用维生素E会增加接触性皮炎等并发症。这些失败结果可能是因为维生素E的治疗作用具有剂量依赖性和时间依赖性,还有可能是维生素E的有效成分被降解而未发挥其真正的抗肿瘤作用^[8]。

维生素E在细胞凋亡机制中有杀死癌细胞而对正常细胞无作用这一独特优势^[10],使得辅助应用一定浓度的维生素E对良性的成纤维真性肿瘤可能有着潜在的重要作用。

2 瘢痕疙瘩的联合治疗

很多研究报告了多种联合方式治疗瘢痕疙瘩的效果,但是难以比较,因为多数是回顾性研究或随访时间不足够长,甚至各独立研究产生了相互矛盾的结果,并且各有优缺点。Dinh等^[15]综述了各种方法治疗瘢痕疙瘩的复发率:单独手术后复发率为50%~100%;激光治疗后复发率为70%;病灶内注射皮质激素治疗的复发率为9%~50%;单独外放射治疗的复发率为10%~94%,甚至可引起恶性肿瘤。

目前,大多数认可术后联合外放疗成为首选,然而外放疗治疗对瘢痕疙瘩的大小及部位有一定的限制,面积不能过大或不能位于甲状腺、乳腺附近^[5]。van de Kar等^[15]用手术切除联合X线外放射治疗前瞻性研究了32例瘢痕疙瘩患者,发现复发率较高,为71.9%,且放射剂量的确定难以把握。另外,部分瘢痕疙瘩不能手术切除。总之,对于X线外放疗有部位限制的瘢痕疙瘩、不能手术切除的瘢痕疙瘩、应用弹力纤维的压力治疗对非活动期无效或运动区域受限的瘢痕疙瘩、皮质激素因最大剂量受限且局部有明显不良反应的瘢痕疙瘩等,有必要寻找一种最有效、不良反应最小的联合治疗方式。

维生素 E 与 γ 射线的联合应用对细胞的增殖作用为相加效应,并能预防射线对正常细胞的损伤作用,使临床上能够在不改变放疗剂量的情况下提高疗效并减轻对正常细胞的不良反应^[4,8]。 γ 射线对瘢痕疙瘩的外照射治疗是通过电离辐射生物效应而发挥治疗作用的,而电离辐射因改变了增殖细胞的摄入机制,导致其可摄入过量的维生素 E 而更好地发挥作用。

^{32}P 对瘢痕疙瘩的敷贴治疗是通过其释放 β 射线起作用的,利用其电离能力强、穿透组织射程短(2~8 mm)的优点,只对病灶局部组织产生电离辐射生物效应,而对周围正常组织及深部组织无功能性损害。 ^{32}P 来源方便、价格便宜、半衰期足够长、释放射线单一、能量适中,目前被应用于瘢痕疙瘩的治疗而受到普遍认可,但也有一定的不良反应,如瘙痒、疼痛加重、色素沉着、红斑、萎缩、皮炎等,单一应用 ^{32}P 因治疗周期长且有一定的复发率及并发症。与 ^{32}P 类似, ^{90}Sr 通过发射 β 射线产生的辐射生物效应而发挥治疗瘢痕疙瘩的作用。 ^{90}Sr 在组织中的穿透能力弱,穿过 2 mm 的组织后射线能量不足 20%,适于瘢痕疙瘩的治疗。尽管 ^{32}P 、 ^{90}Sr 释放的射线与 γ 射线种类不同,但损伤机制相同,因此, ^{32}P 、 ^{90}Sr 与维生素 E 联合应用对于大面积难治性瘢痕疙瘩治疗的作用有必要进一步探讨和研究。

3 结语

瘢痕疙瘩的形成与细胞因子、细胞凋亡、细胞外基质及角质形成细胞等有关,维生素 E 通过参与细胞信号转导作用的抑制机制而阻滞细胞进一步分裂、增殖,从而对瘢痕疙瘩起到早期预防和治疗作用。 ^{32}P 、 ^{90}Sr 与维生素 E 的联合应用对瘢痕疙瘩的治疗有潜在的重要意义。

参 考 文 献

[1] Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(6): 1024-1031.

- [2] Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 13(4): 242-247.
- [3] Poochareon VN, Berman B. New therapies for the management of keloids. *J Craniofac Surg*, 2003, 14(5): 654-657.
- [4] Jones K, Fuller CD, Luh JY, et al. Case report and summary of literature: giant perineal keloids treated with post-excisional radiotherapy. *BMC Dermatol*, 2006, 6: 7.
- [5] Dinh Q, Veness M, Richards S. Role of adjuvant radiotherapy in recurrent earlobe keloids. *Australas J Dermatol*, 2004, 45(3): 162-166.
- [6] Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G. Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids. *Int J Dermatol*, 1995, 34(7): 506-509.
- [7] 付小兵,程颢. 病理性瘢痕治疗现状与展望. *中华整形外科杂志*, 2006, 22(2): 146-149.
- [8] 周思青,孙儒泳,牛翠娟. 维生素 E 对免疫功能的影响. *生理科学进展*, 2000, 31(2): 163-165.
- [9] Yano T, Yajima S, Hagiwara K, et al. Vitamin E inhibits cell proliferation and the activation of extracellular signal-regulated kinase during the promotion phase of lung tumorigenesis irrespective of antioxidative effect. *Carcinogenesis*, 2000, 21(11): 2129-2133.
- [10] Lawson KA, Anderson K, Simmons-Menchaca M, et al. Comparison of vitamin E derivatives alpha-TEA and VES in reduction of mouse mammary tumor burden and metastasis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229(9): 954-963.
- [11] Venkateswaran V, Fleshner NE, Klotz LH. Modulation of cell proliferation and cell cycle regulators by vitamin E in human prostate carcinoma cell lines. *J Urol*, 2002, 168(4 Pt 1): 1578-1582.
- [12] Zhan Y, Wang Y, Wei L, et al. Effects of vitamin E on the proliferation and collagen synthesis of rat hepatic stellate cells treated with IL-2 or TNF-alpha. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(3): 472-474.
- [13] Zhang Y, Yasumoto Y, Mei C, et al. Vitamin E inhibits proliferation of primary cultured human mesangial and endothelial cells. *Nephron*, 2001, 89(3): 291-296.
- [14] Baumann LS, Spencer J. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg*, 1999, 25(4): 311-315.
- [15] van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PP, et al. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(7): 2248-2254.

(收稿日期: 2009-01-28)