



瘢痕疙瘩基础、临床研究以及临床转化的研究进展和现状分析

张明子, 张文超, 龙飞, 斯楼斌, 俞楠泽, 曾昂, 刘志飞, 宋可新, 王友彬, 龙笑, 王晓军*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院整形美容外科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: pumchwxj@163.com

收稿日期: 2021-04-17; 接受日期: 2021-06-19; 网络版发表日期: 2021-08-16

国家自然科学基金青年项目(批准号: 81801926)和国家自然科学基金面上项目(批准号: 81971846)资助

摘要 瘢痕疙瘩是一种皮肤良性肿瘤, 由于其发病机制尚不明确, 一直是整形外科领域的治疗难题. 近些年来关于瘢痕疙瘩的基础和临床研究较为广泛和丰富, 也有成功的临床转化案例. 本文对过去近20余年的相关研究进行归纳、总结和分析, 探讨瘢痕疙瘩基础、临床研究以及临床转化成果的相关进展, 并展望瘢痕疙瘩未来的研究方向.

关键词 瘢痕疙瘩, 基础研究, 临床研究, 临床转化, 进展

瘢痕疙瘩是一种皮肤良性肿瘤, 在黄种人群的发病率可高达4%~16%^[1], 但是具有恶性肿瘤向周围正常组织浸润性生长的特点^[2]. 瘢痕疙瘩可以生长在体表的任何部位, 常见的部位包括耳部、下颌、前胸部、后背部、会阴部以及足底, 并且可伴有难以忍受的瘙痒和/或刺痛感, 因此对患者的生活质量和精神状态造成了严重的影响^[3]. 瘢痕疙瘩组织内部伴有慢性炎症, 易发生感染、破溃, 经久不愈的溃疡可发生癌变导致瘢痕癌, 预后差, 具有较高的死亡率^[4,5]. 目前瘢痕疙瘩的发病机制尚不明确, 其基础研究和临床研究也较为丰富, 有统计显示, 2000~2020年的20年间, 国际上关于瘢痕疙瘩的相关文献共计约2693篇, 其中基础方面的研究多集中在细胞水平、信号通路和发病机

制, 临床方面的研究多集中在相关性分析以及新的治疗方法的探索方面^[6], 这其中也有较为成功的临床转化案例, 本文就以上内容进行归纳、总结、分析和展望.

1 瘢痕疙瘩基础研究的进展及局限性探讨

瘢痕疙瘩的发病机制不明, 目前对于瘢痕疙瘩的形成有多种假说, 例如免疫学假说、张力假说、内分泌假说等. 在较早期的研究中, 学者们发现瘢痕疙瘩组织中IgG的表达水平显著升高, 因此一度认为这是一种自身免疫性疾病^[7]. 此外, 早期的研究也发现, 相比正常组织, 瘢痕疙瘩中T细胞、B细胞、巨噬细胞的

引用格式: 张明子, 张文超, 龙飞, 等. 瘢痕疙瘩基础、临床研究以及临床转化的研究进展和现状分析. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1140–1147
Zhang M Z, Zhang W C, Long F, et al. Progress and analysis of basic and clinical research and clinical transformation of keloids (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1140–1147, doi: [10.1360/SSV-2021-0104](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0104)

数量以及外周循环中免疫复合物含量显著升高, 更推测瘢痕疙瘩的增殖可能是由于免疫性刺激导致的^[8,9]. 基于以上研究, 临床瘢痕疙瘩免疫疗法的常用药物包括他克莫司、咪喹莫特和干扰素(interferons, IFNs), 但以上药物目前并非瘢痕疙瘩治疗的临床一线用药, 原因可能在于其所带来的全身不良反应. 免疫学假说早在40年前就已经被提出, 但由于研究水平的限制, 近几十年瘢痕疙瘩免疫学方面的研究主要停留在炎症水平方面. 随着研究的深入, 近些年来, 对于免疫细胞的研究成为瘢痕疙瘩免疫学的热点^[10-12].

临床医师也会通过机械张力来解释瘢痕疙瘩易发于皮肤张力较高的部位, 如前胸、背部等. 目前相关的机制研究集中于机械敏感性离子通道、G蛋白偶联受体、整合素等方面, 它们将机械张力信号转化为分子化学信号, 在TGF- β /Smad通路、TNF- α 通路等发挥作用^[13,14]. 近期, 宋海峰等人^[15]的体外实验结果表明, 张力可能通过促进纤维化标志基因的表达, 增加瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖和迁移能力, 促进瘢痕疙瘩的纤维化进程. 但由于瘢痕疙瘩的动物模型难以稳定建立, 所以该学说更细致和具有说服力的实验研究较欠缺. 在临床方面, 减少瘢痕疙瘩切除后的皮肤缝合张力是临床医师一直遵循的原则^[16-18]. Mankowski等人^[19]的荟萃分析也得出结论, 认为张力是导致瘢痕疙瘩术后复发的重要原因.

瘢痕疙瘩内分泌方面的研究相对其他领域的研究来说较少, 最早的研究起始于40年前. 内分泌方面的研究方向主要集中于性激素(包括雄激素、雌激素)对瘢痕疙瘩发生发展的作用^[20-24]. 研究表明, 性激素对瘢痕疙瘩的生长具有一定的促进作用, 但是后续并无进一步的研究, 临床也尚无性激素方面的治疗药物和治疗方案, 整体的临床转化效果较弱, 并非主流研究方向.

与内分泌假说类似, 遗传方面的假说基本停留于流行病学的调查研究和基因水平的基础研究. 早期的研究重点在于得出遗传方式的结论, 早期学者们认为瘢痕疙瘩是常染色体隐性遗传^[25], 现如今随着研究群体的深入和样本量的扩大, 研究结果更倾向于常染色体显性遗传^[26,27]. 随着研究的深入, 学者们认为, 瘢痕疙瘩的发病可能并不能通过简单的遗传模式进行解释, 因此现在的研究热点在基因位点的突变、DNA甲基化、非编码RNA等方面^[28-32]. 基因学方面的临床转

化案例较为少见.

除了单方面的假说外, 也有学者提出了综合发病的假说. 2015年, Hochman等人^[33]提出了一种新的假说来解释瘢痕疙瘩的发病机制, 即心理神经免疫-内分泌假说. 该假说认为, 皮肤与其附件以及其他的脏器、中枢神经系统等存在相互作用, 当发生外伤时, 皮肤与上述相关结构会引起连锁反应, 从而触发愈合机制, 但当该连锁反应出现异常, 则会产生不良的愈合结果. 该假说首次以多角度来解释瘢痕疙瘩的发病机制, 但并无进一步的研究证实和临床治疗方案的改进.

近些年来, 干细胞已经成为各种疾病的研究热点, 在瘢痕疙瘩的基础研究中也不例外. 2008年, Moon等人^[34]首次分离出了瘢痕疙瘩来源的间充质干细胞. 该研究为瘢痕疙瘩的干细胞研究打开了新的大门, 但对于瘢痕疙瘩来源的间充质干细胞研究在2008年之后也基本停滞不前, 并无显著的突破性进展. 国内也仅Deng等人^[35]的研究初步探讨了该类型干细胞相关基因的表达水平. 除上述干细胞外, Zhang等人^[36]也从瘢痕疙瘩组织中分离出了肿瘤样干细胞, 并提出炎症反应IL-17/IL-6轴可能在瘢痕疙瘩干细胞的转归中发挥重要作用.

在宏观方面, Liu等人^[37]打开了瘢痕疙瘩血流学方面研究的大门. 他们的研究发现, 瘢痕疙瘩边缘3 mm内的皮肤组织已经出现血流水平方面的变化, 在组织学方面, 瘢痕疙瘩邻近组织的皮肤VEGF的表达水平也出现显著性改变, 这就意味着瘢痕疙瘩周边的邻近皮肤可能已经出现了“瘢痕疙瘩化”现象. Liu等人的研究中所使用的激光散斑对比成像系统目前也开始应用于临床, 以判断瘢痕疙瘩是否处于相对活跃的阶段.

综上所述, 由于瘢痕疙瘩的发病机制尚不明确, 因此瘢痕疙瘩基础方面的研究仍以解释瘢痕疙瘩的发病机制为出发点, 并为临床治疗提供相应的理论基础、数据支持和治疗方向, 但上述基础研究临床转化率尚较低.

2 瘢痕疙瘩临床研究的进展及局限性探讨

瘢痕疙瘩目前最主要的治疗方式是手术切除, 但单纯手术切除后存在较高的复发率, 因此手术切除后往往需要联合其他辅助的治疗方式, 其主要目的就是减小手术切口再发瘢痕疙瘩的概率.

在手术切除方面,除了切除缝合外,对于面积较大的瘢痕疙瘩,还会应用皮肤移植、皮瓣转移、瘢痕疙瘩部分切除配合表皮回植、扩张皮瓣等技术^[38]。瘢痕疙瘩手术方面的创新大多集中于过去的5~10年,主要针对的是较大面积瘢痕疙瘩的手术切除方式。手术切除配合放射治疗是较为常规的瘢痕疙瘩治疗方式,但是较大面积的瘢痕疙瘩如果通过植皮的方式I期关闭创面,在术后行放射治疗的同时,很可能影响皮片的存活。Li等人^[39]在2014年报道了瘢痕疙瘩预切开预放疗技术,即先行瘢痕疙瘩边缘切开,同期行第一次放疗,其后切除瘢痕疙瘩并植皮治疗,术后皮片存活后再行二次放疗,这样既可以保证皮片的存活,也可以满足放疗的总体剂量,减少瘢痕疙瘩的复发。显微外科技术在瘢痕疙瘩手术中的应用也具有创新性,Zeng等人^[40]于2017年应用了Li等人的预切开预放疗技术,并报道了旋髂浅动脉穿支皮瓣游离移植的瘢痕疙瘩治疗方式,皮瓣的质地、色泽均优于皮片,术后效果良好。

放疗是瘢痕疙瘩最主要的辅助治疗手段,而手术结合放疗也是目前瘢痕疙瘩治疗的首选方式^[41]。目前放疗对于瘢痕疙瘩的作用原理仍不明确,有研究指出,放疗可能是通过调节体液、细胞分泌等减少瘢痕疙瘩的复发^[41]。放疗对瘢痕疙瘩的作用根据剂量和时间的不同,可以引起细胞周期的停滞、凋亡、衰老等表现^[42],除了可以对异常增殖的成纤维细胞起到抑制作用外,还可以调控正常成纤维细胞的胶原合成功能^[43]。现阶段,有研究提出干细胞的作用,认为正常皮肤的干细胞在慢性炎症的刺激下转化为瘢痕疙瘩干细胞,而放疗可能通过抑制该转化过程来达到治疗的效果^[44]。放疗的临床效果显著,但是面部、腺体部位则属于放疗的相对禁忌,以免发生面部容貌改变、视力减退、腺体功能障碍等。放疗目前已然是一种较成熟的瘢痕疙瘩治疗手段,但是由于其急性和慢性不良反应的存在,临床主要通过改善放疗的剂量和时间来进一步减少不良反应的出现。

近5年,临床的主要研究热点在于保守治疗或瘢痕疙瘩切除术后的辅助治疗方面。

药物治疗是首选的瘢痕疙瘩保守治疗手段,也可应用于瘢痕疙瘩切除术后。目前的临床一线用药是皮质类固醇药物和抗肿瘤药物。皮质类固醇药物包括曲安奈德、得宝松等,主要的作用机制是抑制成纤维细胞的增殖水平、降低细胞外基质的含量^[45];抗肿瘤药

物包括5-氟尿嘧啶、博来霉素、秋水仙碱等,主要的作用机制是阻止细胞的有丝分裂^[46]。除了上述药物外,硅酮凝胶类、干扰素、他克莫司等也是较为常用的瘢痕疙瘩治疗药物。近些年来较为新颖的药物包括植物提取物^[47]、胶原酶^[48]等。以上较为新颖的药物,在部分临床研究中较为有效,但也有研究指出相关的不良反应,可能会限制其广泛的临床应用^[49]。根据医师的个人经验和用药习惯,本文总结了目前临床常用的瘢痕疙瘩治疗药物并对比了其作用机制、不良反应和应用局限性(表1)。

瘢痕疙瘩其他方面的辅助治疗包括激光治疗、放射治疗、冷冻治疗、加压治疗等。近些年来,以上治疗方式的机制和临床效果已经得到证实,虽然属于瘢痕疙瘩的辅助治疗手段,也多根据患者的具体情况和医师的个人经验进行选择,但是除放射治疗外,其余的辅助治疗手段应用较为局限^[28]。

综上所述,瘢痕疙瘩的临床治疗仍然以手术治疗为主,保守治疗为辅。目前瘢痕疙瘩的临床一线用药已应用近30余年,虽然有较高概率(超过30%)发生皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着、皮肤溃疡等不良反应^[50-52],但目前仍无比较令人满意的临床替代药物出现,而对于新型药物的研发也处于较为早期的阶段。新研发的药物拟在具有疗效的同时,尽可能地减少药物用量和不良反应。

3 瘢痕疙瘩治疗方面临床转化的进展及分析

瘢痕疙瘩的临床转化,归根到底是要应用于瘢痕疙瘩的临床治疗,服务于瘢痕疙瘩患者,在此本团队搜索相关文献,总结了以下3项具有临床转化意义的瘢痕疙瘩治疗进展。

3.1 新型化疗药物2-甲氧基雌二醇

新型化疗药物2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2ME2)是雌激素的生理性代谢产物,雌激素样活性极弱。目前已经有研究表明,2ME2具有良好的抗肿瘤效应,其主要的作用机制在于抗血管生成,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡和增强肿瘤细胞的放疗敏感性^[53-56]。2ME2于2016年由北京协和医院首次应用于瘢痕疙瘩的治疗效应研究,该药物可以促进瘢痕

表 1 临床常用药物对比及主要局限性

Table 1 Comparison of commonly used clinical drugs and main limitations

药物分类	药物名称	作用机制	不良反应	主要局限性
激素类药物	曲安奈德	增加胶原降解, 减少胶原合成和成纤维细胞的增殖	局部疼痛、毛细血管扩张、色素沉着或缺失、组织萎缩等	局部疼痛、毛细血管扩张引起红斑
抗肿瘤药物	5-氟尿嘧啶	抑制DNA和RNA的合成, 减少腺苷酸合酶活动	局部剧烈疼痛, 皮肤溃疡、皮肤坏死等	疼痛剧烈
	博来霉素	产生活性氧抑制DNA、RNA及蛋白质合成, 阻断细胞周期循环	色素沉着、雷诺现象、脱发、水肿、脏器纤维化等	色素沉着显著, 消退困难
免疫类药物	干扰素	抑制成纤维细胞增殖, 促进胶原降解	局部水肿、局部疼痛、流感样综合征等	价格昂贵
生物制剂	A型肉毒毒素	抑制神经末梢释放乙酰胆碱, 使肌肉松弛、局部皮肤张力减少	不良反应少见	大面积治疗价格昂贵
外用凝胶	硅酮凝胶	减少皮肤水分流失, 软化瘢痕	皮肤过敏	治疗周期较长
植物提取物	积雪苷片	促进愈合, 抑制成纤维细胞增殖	不良反应少见	治疗周期较长

疙瘩成纤维细胞的凋亡水平, 并增加其放疗敏感性, 且药物用量和药物毒性较低^[57-60]。2019年, 熊瑛等人^[61]将2ME2应用于临床, 研究中将点阵激光联合2ME2治疗瘢痕疙瘩, 除了具有满意的治疗效果以外, 其不良反应的发生率较对照组也显著降低, 自此打开了2ME2基础研究向临床应用转化的道路。虽然目前关于该药物的研究较少, 但2ME2因其有效性和低毒性仍有望成为瘢痕疙瘩治疗的新兴药物而广泛应用于临床, 因此仍需进一步推进其基础和临床方面的研究。

3.2 A型肉毒毒素

A型肉毒毒素(botulinum neurotoxin type A, BoNT-A)主要用于治疗肌肉过度或不适当的收缩。BoNT-A在2002年才被美国食品和药物管理局批准应用于矫正眉间和眼周的皱纹^[62], 此外, BoNT-A在整形外科其他领域的应用大多数均为适应证外使用^[63]。在过去的10年间, 有多篇临床研究指出BoNT-A治疗瘢痕疙瘩的有效性^[64-66], 其基础作用机制研究方面也提到BoNT-A可能是影响了瘢痕疙瘩成纤维细胞S100A4, TGF- β 1, VEGF, MMP1等因子的表达^[67]。但也有相应的研究并不赞同BoNT-A治疗瘢痕疙瘩的有效性^[68]。BoNT-A在整形外科领域应用多年, 应用效果有目共睹, 但是在瘢痕疙瘩领域的应用也只是近10年的事情, 虽然属于较成功的临床转化成果, 但是目前BoNT-A的作用机制方面仍缺乏较完整和系统的基础研究作为支持。

3.3 高压氧治疗

高压氧治疗(hyperbaric oxygen treatment, HBOT)是临床常规的治疗方式, 已经应用了数十年, 在整形外科往往用于减少皮瓣的缺血再灌注损伤以及促进愈合等方面^[69]。Ma等人^[70]针对于瘢痕疙瘩上皮间质转化现象的研究发现, 瘢痕疙瘩组织处于乏氧状态, 其中的乏氧诱导因子1 α 是重要的靶点因子。根据该研究结果, 高压氧也首次应用于瘢痕疙瘩的临床治疗, 并且有研究发现, 高压氧可以改善瘢痕疙瘩组织中上皮间质转化现象^[71]、临床患者瘙痒疼痛症状^[72]以及术后的复发率^[73]。高压氧应用于瘢痕疙瘩的治疗是目前较为成功的临床应用转化, 虽然其基础研究比BoNT-A更丰富, 但仍缺乏作用机制方面的研究内容。

4 瘢痕疙瘩治疗方面临床转化的“后备军”

Zuk等人于2001年首次从人的脂肪组织中提取出具有多向分化潜能的干细胞, 并于2003年的第二节国际脂肪应用技术年度会议上将其命名为ADSCs(adipose-derived stem cells)。ADSCs取材容易、来源广泛、对人体的损伤小且免疫原性低等多种优点使其广泛应用于临床各种疾病的治疗^[74]。ADSCs对于瘢痕疙瘩的治疗作用, 在近些年也是研究的热点。其主要的机制包括干扰TGF- β /Smad信号通路从而减少细胞外基质的生成、降低旁分泌作用抑制成纤维细胞活性、

降低免疫调节作用减少局部炎症因子的表达等^[75~78]。目前尚无明确的研究证据表明ADSCs对瘢痕疙瘩具有治疗性作用,但是ADSCs在整形外科具有潜在的应用价值,在不远的未来,可以作为瘢痕疙瘩治疗方面临床转化的“后备军”。

5 总结和展望

由于瘢痕疙瘩的发病机制尚不明确,因此瘢痕疙瘩一直是整形外科治疗方面的难题。目前瘢痕疙瘩的基础研究十分丰富和广泛,但主要围绕较为经典的致病假说开展,其中免疫学假说中的炎症、张力假说、干细胞假说已经成为目前的研究热点。临床的主要研究热点在于保守治疗或瘢痕疙瘩切除术后辅助治疗

方面,新的临床研究尚无法撼动目前临床的一线治疗方案,但基础研究的参与,为临床治疗的有效性提供了理论方面的解释。

综上所述,对于基础研究来说,临床转化力量还有所欠缺,虽然有较成功的临床转化案例,但是离大面积临床应用还存在一定的距离。未来瘢痕疙瘩的基础研究方面任重而道远,本文认为可以分为三个方面:第一,仍需进一步加强对于瘢痕疙瘩发病机制以及病理生理学的研究;第二,对于部分临床证实有效的治疗手段,其作用机制尚缺乏基础医学方面的支撑;第三,基础研究仍应考虑到临床转化应用的前景。在临床研究方面,可考虑推进整形外科专科药物的研发,在保证疗效的同时,为患者减少创伤和药物所带来的不良反应。

参考文献

- 1 Satish L, Lyons-Weiler J, Hebda P A, et al. Gene expression patterns in isolated keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen*, 2006, 14: 463–470
- 2 Trace A P, Enos C W, Mantel A, et al. Keloids and hypertrophic scars: a spectrum of clinical challenges. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17: 201–223
- 3 Kassi K, Kouame K, Kouassi A, et al. Quality of life in black African patients with keloid scars. *Dermatol Rep*, 2020, 12: 8312–8315
- 4 Osti E. Skin pH variations from the acute phase to re-epithelialization in burn patients treated with new materials (Burnshield[®], semipermeable adhesive film, Dermasilk[®], and Hyalomatrix[®]). Non-invasive preliminary experimental clinical trial. *Ann Burns Fire Disasters*, 2008, 21: 73–77
- 5 Majumder A, Srivastava S, Ranjan P. Squamous cell carcinoma arising in a keloid scar. *Med J Armed Forces India*, 2019, 75: 222–224
- 6 Zhang M Y, Ding G F, He Q, et al. Bibliometric and visual analysis of current status and trends of international research on keloids (in Chinese). *Chin J Burn*, 2021, 37: 1–12 [张梦圆, 丁高峰, 贺琼, 等. 瘢痕疙瘩国际研究现状及趋势的文献计量和可视化分析. *中华烧伤杂志*, 2021, 37: 1–12]
- 7 Janssen de Limpens A M P, Cormane R H. Studies on the immunologic aspects of keloids and hypertrophic scars. *Arch Dermatol Res*, 1982, 274: 259–266
- 8 Murao N, Seino K I, Hayashi T, et al. Treg-enriched CD4⁺ T cells attenuate collagen synthesis in keloid fibroblasts. *Exp Dermatol*, 2014, 23: 266–271
- 9 Chen Z, Zhou L, Won T, et al. Characterization of CD45RO⁺ memory T lymphocytes in keloid disease. *Br J Dermatol*, 2018, 178: 940–950
- 10 Lee S, Kim S K, Park H, et al. Contribution of autophagy-notch1-mediated NLRP3 inflammasome activation to chronic inflammation and fibrosis in keloid fibroblasts. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8050–8064
- 11 Ud-Din S, Wilgus T A, Bayat A. Mast cells in skin scarring: a review of animal and human research. *Front Immunol*, 2020, 11: 552205
- 12 Limandjaja G C, Niessen F B, Scheper R J, et al. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 360–386
- 13 Harn H I C, Ogawa R, Hsu C K, et al. The tension biology of wound healing. *Exp Dermatol*, 2019, 28: 464–471
- 14 Rippa A L, Kalabusheva E P, Vorotelyak E A. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*, 2019, 8: 607–637
- 15 Song H F, Dong G H, Wei K J, et al. Tension promotes keloid fibrosis: a preliminary study (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2021, 54: 196–200 [宋海峰, 董高宏, 魏凯军, 等. 张力促进瘢痕疙瘩纤维化的初步研究. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54: 196–200]
- 16 Arima J, Dohi T, Kuribayashi S, et al. Z-plasty and postoperative radiotherapy for anterior chest wall keloids. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019, 7: e2177
- 17 Tsuge T, Aoki M, Akaishi S, et al. Geometric modeling and a retrospective cohort study on the usefulness of fascial tensile reductions in severe keloid surgery. *Surgery*, 2020, 167: 504–509

- 18 Wang Y, Ma J, Zhang Z, et al. Combined surgical excision and electron external beam radiation improves the treatment of keloids: a descriptive study. *Dermatol Ther*, 2020, 33
- 19 Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, et al. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*, 2017, 78: 403–411
- 20 Ford L C, King D F, Lagasse L D, et al. Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication. *J Dermatol Surg Oncol*, 1983, 9: 545–547
- 21 Yeung H, Kahn B, Ly B C, et al. Dermatologic conditions in transgender populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48: 429–440
- 22 Schierle H P, Scholz D, Lemperle G. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100: 390–395
- 23 Moustafa M F, Abdel-Fattah M A, Abdel-Fattah D C. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. *Plast Reconstr Surg*, 1975, 56: 450–453
- 24 Mancini R E, Quaife J V. Histogenesis of experimentally produced keloids. *J Invest Dermatol*, 1962, 38: 143–181
- 25 Omo-Dare P. Genetic studies on keloid. *J Natl Med Assoc*, 1975, 67: 428–432
- 26 Clark J A, Turner M L, Howard L, et al. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol*, 2009, 9: 8–16
- 27 Marneros A G, Norris J E C, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol*, 2004, 122: 1126–1132
- 28 Glass II D A. Current understanding of the genetic causes of keloid formation. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2017, 18: S50–S53
- 29 He Y, Deng Z, Alghamdi M, et al. From genetics to epigenetics: new insights into keloid scarring. *Cell Prolif*, 2017, 50: e12326
- 30 Piletić K, Kunj T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol*, 2016, 90: 2405–2419
- 31 Jones L R, Greene J, Chen K M, et al. Biological significance of genome-wide DNA methylation profiles in keloids. *Laryngoscope*, 2017, 127: 70–78
- 32 Tsai C H, Ogawa R. Keloid research: current status and future directions. *Scars Burns Heal*, 2019, 5: 205951311986865
- 33 Hochman B, Isoldi F C, Furtado F, et al. New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8: 67–73
- 34 Moon J H, Kwak S S, Park G, et al. Isolation and characterization of multipotent human keloid-derived mesenchymal-like stem cells. *Stem Cells Dev*, 2008, 17: 713–724
- 35 Deng C, Wang B, Zhang Z, et al. The expressions of notch genes in human keloid-derived mesenchymal-like stem cells. *Chin J Plast Surg*, 2014, 30: 197–202
- 36 Zhang Q, Yamaza T, Kelly A P, et al. Tumor-like stem cells derived from human keloid are governed by the inflammatory niche driven by IL-17/IL-6 axis. *PLoS ONE*, 2009, 4: e7798
- 37 Liu Q, Wang X, Jia Y, et al. Increased blood flow in keloids and adjacent skin revealed by laser speckle contrast imaging. *Lasers Surg Med*, 2016, 48: 360–364
- 38 Wang W B, Wu X L, Gao Z. Research progress in keloid (in Chinese). *J Tissue Eng Reconstr Surg*, 2018, 14: 357–360 [王文波, 武晓莉, 高振. 瘢痕疙瘩最新研究进展. *组织工程与重建外科杂志*, 2018, 14: 357–360]
- 39 Li W, Wang Y, Wang X, et al. A keloid edge precut, preradiotherapy method in large keloid skin graft treatment. *Dermatol Surg*, 2014, 40: 52–57
- 40 Zeng A, Song K, Zhang M, et al. The “sandwich therapy”: A microsurgical integrated approach for presternal keloid treatment. *Ann Plast Surg*, 2017, 79: 280–285
- 41 Grabowski G, Pacana M J, Chen E. Keloid and hypertrophic scar formation, prevention, and management. *J Am Acad Orthop Surg*, 2020, 28: e408–e414
- 42 Hsueh W T, Hung K S, Chen Y C, et al. Adjuvant radiotherapy after keloid excision. *Ann Plast Surg*, 2019, 82: S39–S44
- 43 Maemoto H, Iraha S, Arashiro K, et al. Risk factors of recurrence after postoperative electron beam radiation therapy for keloid: comparison of long-term local control rate. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25: 606–611
- 44 Maemoto H, Ishigami K, Iraha S, et al. Analyses of size and computed tomography densitometry parameters for prediction of keloid recurrence after postoperative electron beam radiation therapy. *Skin Res Technol*, 2020, 26: 125–131
- 45 Aggarwal A, Ravikumar B C, Vinay K N, et al. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. *Int J Dermatol*, 2018, 57:

1192–1200

- 46 Park J, Kim Y C. Topical delivery of 5-fluorouracil-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles using microneedles for keloid treatment. [Drug Deliv Transl Res](#), 2021, 11: 205–213
- 47 Expert Group of Scar Medicine, Plastic and Cosmetic Association of China. Recommended guidelines for clinical treatment of keloid in China (in Chinese). *Chin J Aesthet Plast Surg*, 2018, 29: 1–12 [中国整形美容协会瘢痕医学分会常委会专家组. 中国瘢痕疙瘩临床治疗推荐指南. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29: 1–12]
- 48 Bae-Harboe Y S C, Harboe-Schmidt J E, Graber E, et al. Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids. [Dermatol Surg](#), 2014, 40: 519–524
- 49 Kang N, Sivakumar B, Sanders R, et al. Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars. [J Plast Reconstr Aesthet Surg](#), 2006, 59: 693–699
- 50 Guler Y, Erbin A, Ozmerdiven G. Keloid formation after circumcision: a case report and current literature review. [Folia Med](#), 2020, 62: 601–604
- 51 Srivastava S, Patil A, Prakash C, et al. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination in treatment of keloids. *World J Plast Surg*, 2018, 7: 212–219
- 52 Chua S C, Gidaszewski B, Khajehei M. Efficacy of surgical excision and sub-dermal injection of triamcinolone acetonide for treatment of keloid scars after caesarean section: a single blind randomised controlled trial protocol. [Trials](#), 2019, 20: 363–372
- 53 Kouvaras E, Christoni Z, Siasios I, et al. Hypoxia-inducible factor 1-alpha and vascular endothelial growth factor in cartilage tumors. [Biotech Histochem](#), 2019, 94: 283–289
- 54 Gorska-Ponikowska M, Kuban-Jankowska A, Daca A, et al. 2-Methoxyestradiol reverses the pro-carcinogenic effect of L-lactate in Osteosarcoma 143B cells. [Cancer Genomics Proteomics](#), 2017, 14: 483–493
- 55 Nolte E M, Joubert A M, Lakier R, et al. Exposure of breast and lung cancer cells to a novel estrone analog prior to radiation enhances Bcl-2-mediated cell death. [Int J Mol Sci](#), 2018, 19: 2887
- 56 Neamatallah T, Abdel-Naim A B, Eid B G, et al. 2-Methoxyestradiol attenuates liver fibrosis in mice: implications for M2 macrophages. [Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol](#), 2019, 392: 381–391
- 57 Long F, Si L, Long X, et al. 2ME2 increase radiation-induced apoptosis of keloid fibroblasts by targeting HIF-1 α *in vitro*. [Australas J Dermatol](#), 2016, 57: e32–e38
- 58 Zhang M Z, Liu Y F, Ding N, et al. 2-Methoxyestradiol improves the apoptosis level in keloid fibroblasts through caspase-dependent mechanisms *in vitro*. *Am J Transl Res*, 2018, 10: 4017–4029
- 59 Si L B, Huang J N, Zhang M Z, et al. The effect of 2-methoxyestradiol on the expression of Bcl-2, Bax and cell activity of keloid fibroblasts (in Chinese). *Oncol Progr*, 2017, 15: 1409–1411 [斯楼斌, 黄健楠, 张明子, 等. 2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩成纤维细胞活性及Bcl-2和Bax表达水平的影响. 癌症进展, 2017, 15: 1409–1411]
- 60 Zhang M Z, Huang J N, Liu Y F, et al. The effect of 2-methoxyestradiol on the expression of caspase-3, caspase-8 and cytochrome-C in keloid fibroblasts (in Chinese). *Chin J Aesthet Plast Surg*, 2018, 29: 595–598 [张明子, 黄健楠, 刘艺芳, 等. 2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩成纤维细胞caspase-3、caspase-8及细胞色素C表达水平的影响. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29: 595–598]
- 61 Xiong Y, Chai B, Chen T, et al. Effect on VSS and TGF- β 1 in patients with keloid using lattice laser combined with 2-methoxyestradiol (in Chinese). *Chin J Aesthet Med*, 2019, 28: 49–52 [熊瑛, 柴宝, 陈婷, 等. 点阵激光联合2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩患者瘢痕VSS评分及TGF- β 1的影响. 中国美容医学, 2019, 28: 49–52]
- 62 Erickson B P, Lee W W, Cohen J, et al. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas. [Facial Plast Surg Clin North Am](#), 2015, 23: 243–255
- 63 Dutta S R, Passi D, Singh M, et al. Botulinum toxin the poison that heals: a brief review. [Nat J Maxillofac Surg](#), 2016, 7: 10–16
- 64 Pruksapong C, Yingtaewsittikul S, Burusapat C. Efficacy of botulinum toxin A in preventing recurrence keloids: double blinded randomized controlled trial study: intraindividual subject. *J Med Assoc Thai*, 2017, 100: 280–286
- 65 Bi M, Sun P, Li D, et al. Intralesional injection of botulinum toxin type A compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a systematic review and meta-analysis. [Med Sci Monit](#), 2019, 25: 2950–2958
- 66 Gamil H D, Khattab F M, El Fawal M M, et al. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, botulinum toxin type A, and their combination for the treatment of keloid lesions. [J Dermatol Treat](#), 2020, 31: 535–544
- 67 Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. [Aesthet Surg J](#), 2014, 34: 154–159

- 68 Haubner F, Leyh M, Ohmann E, et al. Effects of botulinum toxin A on patient-specific keloid fibroblasts *in vitro*. [Laryngoscope](#), 2014, 124: 1344–1351
- 69 Bassetto F, Bosco G, Brambullo T, et al. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery practice: case series and literature overview. *J Surg*, 2019, 40: 257–275
- 70 Ma X, Chen J, Xu B, et al. Keloid-derived keratinocytes acquire a fibroblast-like appearance and an enhanced invasive capacity in a hypoxic microenvironment *in vitro*. [Int J Mol Med](#), 2015, 35: 1246–1256
- 71 Zhang M, Liu S, Guan E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can ameliorate the EMT phenomenon in keloid tissue. [Medicine](#), 2018, 97: e11529
- 72 Li W B, Liu S, Zhang M Z, et al. Hyperbaric oxygen therapy relieved pruritus and pain of keloid patients. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 574–582
- 73 Song K X, Liu S, Zhang M Z, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves the effect of keloid surgery and radiotherapy by reducing the recurrence rate. [J Zhejiang Univ Sci B](#), 2018, 19: 853–862
- 74 Plusa T, Baranowska A, Baranowski P. Stem cells in contemporary medicine (in Polish). *Pol Merkur Lekarski*, 2019, 46: 5–8
- 75 Chiang R S, Borovikova A A, King K, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. [Wound Rep Reg](#), 2016, 24: 466–477
- 76 Park J, Lee J H, Yoon B S, et al. Additive effect of bFGF and selenium on expansion and paracrine action of human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells. [Stem Cell Res Ther](#), 2018, 9: 293
- 77 Xie F, Teng L, Xu J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit cell proliferation and migration and suppress extracellular matrix synthesis in hypertrophic-scar and keloid fibroblasts. [Exp Ther Med](#), 2021, 21: 139
- 78 Jiao Y, Wang X, Zhang J, et al. Inhibiting function of human fetal dermal mesenchymal stem cells on bioactivities of keloid fibroblasts. [Stem Cell Res Ther](#), 2017, 8: 170

Progress and analysis of basic and clinical research and clinical transformation of keloids

ZHANG MingZi, ZHANG WenChao, LONG Fei, SI LouBin, YU NanZe, ZENG Ang, LIU ZhiFei,
SONG KeXin, WANG YouBin, LONG Xiao & WANG XiaoJun

Department of Plastic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Keloid, regarded as a benign tumor of the skin, has been challenging in terms of treatment in the field of plastic surgery because of its unclear pathogenesis. In recent years, basic and clinical studies on keloid have been quite abundant, and there have also been successful cases of clinical transformation. In this review, we have summarized and analyzed keloid-related research conducted in the past 20 years, discussed the progress of basic and clinical studies as well as those on the clinical transformation of keloid, and speculated about its future research direction.

keloid, basic research, clinical research, clinical transformation, progress

doi: [10.1360/SSV-2021-0104](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0104)