

## 瘢痕疙瘩切除术后放疗分割剂量的Meta分析

宋梦洁, 潘文兴, 熊钰祯, 张 刚

(广东医科大学附属整形医院 广东 湛江 524000)

[摘要]目的: 系统评价瘢痕疙瘩切除术后放疗分割剂量治疗瘢痕疙瘩的有效性。方法: 使用计算机检索自数据库建库至2017年5月已发表的, 关于术后放射治疗瘢痕疙瘩临床疗效对照研究的国内外中英文相关文献, 提取相关数据, 运用RevMan5.3进行Meta分析。结果: 纳入6篇文献, 两组瘢痕疙瘩的有效率有统计学意义( $P < 0.00001$ ),  $OR=3.45 [2.15, 5.54]$ 。结论: 瘢痕疙瘩切除术后联合大分割剂量放疗, 对瘢痕疙瘩治疗是有效的。

[关键词] Meta分析; 术后放疗; 分割剂量; 疗效; 瘢痕疙瘩

[中图分类号] R619<sup>\*</sup>.6 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2018) 01-0054-03

## A Meta-analysis of two Infracutions for Postoperative Radiotherapy in Keloid Patients

SONG Meng-jie, PAN Wen-xing, XIONG Yu-zhen, ZHANG Gang

(Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the influence of two infracutions for postoperative radiotherapy on the clinic effectuality in keloid patients. **Methods** PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI, Wanfang literature database were searched, which performed from database establishment to May 2017. We included trails related to the influence of two methods on the clinic effectuality of keloid patients. We extracted data RevMan5.3 was used for meta-analysis. **Results** Six studies were included, Meta-analysis showed that there was statistically significant difference between two groups ( $P < 0.00001$ ),  $OR=3.45 [2.15, 5.54]$ . **Conclusion** For keloid atients, the clinic effectuality of large infracutions for postoperative radiotherapy was significantly than small infracution.

**Key words:** Meta-analysis; postoperative radiotherapy; dose effect; curative effect; keloid

瘢痕疙瘩(keloid)是整形外科的常见疾病,其确切的发病机制尚不完全清楚<sup>[1]</sup>。它不仅影响美观,还会引起刺痛、烧灼感、瘙痒、影响局部功能等,对患者的身心造成困扰<sup>[2]</sup>。手术切除及术后放射治疗方案使用时间较久,但治疗方案种类繁多,对于最佳辐射剂量还没有达成共识。本文旨在对现有相关研究进行系统评价,评价术后放疗疗效的最佳分割剂量,以期临床放疗实施策略提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

1.1.1 纳入标准: ①研究类型: 临床试验, 语种限中文、英文, 病例数 $>30$ 例; ②研究对象: 被诊断为瘢痕疙瘩的患者, 无年龄、性别等限制, 纳入试验前1年内未接受过其他治疗方法; ③干预措施: 瘢痕疙瘩切除术后行放射治疗, 放

疗分割剂量存在差异; ④结局指标: 术后放疗效果。

1.1.2 排除标准: ①重复发表文献或原始研究数据不能应用; ②未设置明确的对照组, 相关观察指标未明确指出; ③病例数 $<30$ 例, 或试验期间接受手术及放射治疗以外的治疗手段; ④个案报道、综述Meta分析等。

1.2 文献检索: 采用主题词和自由词相结合的方式, 计算机检索Pubmed、Medline、Embase、CNKI、万方医学网文献资料库, 同时追溯纳入文献的参考文献, 收集所有瘢痕疙瘩切除术后运用不同分割剂量放疗的临床文献, 检索时限均为建库至2017年5月。中文检索词有“瘢痕疙瘩”、“放疗”、“术后”等; 英文检索词有“keloid”、“postoperative”、“surgery”、“radiotherapy”、“Radiation Therapy”等, 结合手工检索, 依照指定的纳入和排除标准尽量获取所有目标文献的全文。

基金项目: 2002年国家自然科学基金(30271344); 广东省自然科学基金项目(2014A030313537)

通信作者: 张刚, 男, 广东医科大学附属整形医院整形外科研究所副所长、主任医师、教授、硕士研究生导师; 主要专业方向: 美容外科、先天性畸形的矫治修复、体表肿瘤的切除及修复、创伤性瘢痕及缺损的修复和治疗及神经损伤后的功能重建治疗; E-mail: 13828296139@139.com

第一作者: 宋梦洁, 女, 在读医学硕士; E-mail: 272210284@qq.com

1.3 文献筛选与资料提取：由两位评价员根据纳入和排除标准独立筛选文献和提取资料，而后交叉核对，如遇分歧，通过讨论解决或由第三位研究者协助解决。采用自制的资料提取表提取资料，主要提取内容包括：研究的第一作者姓名、发表年限、研究对象情况（样本量、年龄）、对照内容、结局指标等。

1.4 质量评价：采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件对纳入的文献进行质量评价，主要包括：①随机序列的产生；②分配隐藏；③单盲；④双盲；⑤结果数据的完整性；⑥选择性报告研究结果；⑦其他偏倚来源。针对每个纳入研究，对上述7条作出“是”（低度偏倚）、“否”（高度偏倚）和“不清楚”（缺乏相关信息或偏倚情况不确定）的评价。质量评价由两名研究员独立进行并交叉核对，如遇分歧经讨论解决。

1.5 统计学分析：采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用比值比（OR）或相对危险度（RR）及其95%可信区间（CI）为效应分析统计量。各研究结果间的异质性采用卡方检验进行分析。若 $P \geq 0.1$ 且若 $I^2 < 50\%$ ，提示各项研究结果间无统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；若 $P < 0.1$ 和/或 $I^2 \geq 50\%$ ，采用随机效应模型进行Meta分析，在存在明显临床异质性时，采用亚组分析等方法进行处理，或仅行描述性分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 文献检索结果：初检共得1 237篇文献，经逐层筛选最终纳入6篇文献<sup>[3-8]</sup>，其中英文1篇，中文5篇，均为回顾性分析，文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征：见表1。

2.3 Meta分析结果：本研究共纳入6篇文献。各研究间同质性较好，（ $I^2 < 50\%$ ），采用固定效应模型，如图2所示，结果具有统计学意义（ $P < 0.00001$ ）， $OR = 3.45$ <sup>[2, 15, 54]</sup>，表明瘢痕疙瘩术后行大分割剂量放疗对瘢痕疙瘩的治疗有积极意义。

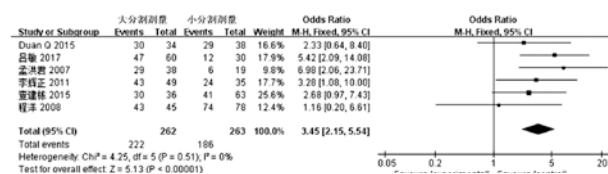
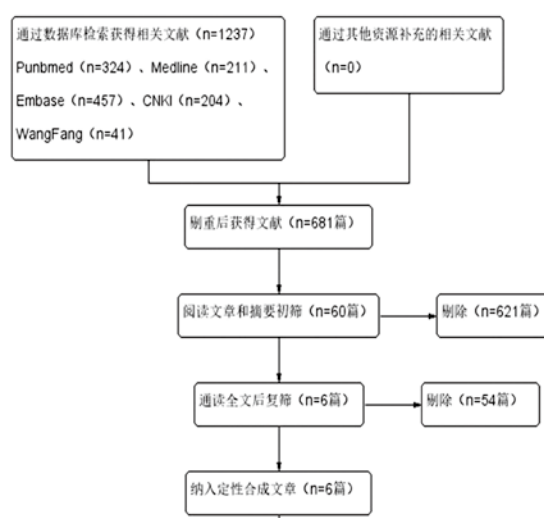


图2 瘢痕疙瘩切除术后两种分割剂量疗效的Meta分析结果

2.4 质量评价结果：文献质量评价结果显示纳入的研究质量尚可，其中有4篇质量评价标准为B级（3~4分），2篇为A级（5~7分）（见图3）。

## 3 讨论

瘢痕疙瘩是皮肤真皮畸形愈合而发展形成的良性肿瘤。大量研究表明，瘢痕疙瘩是一种多基因参与的复杂病变，但其病因和发病机制尚不十分清楚。瘢痕疙瘩的治疗方法主要包括机械压迫、局部封闭、液氮冷冻、激光治疗、硅酮凝胶、基因治疗、放射治疗等，但治疗结果均不甚理想，复发率大于50%<sup>[9]</sup>。目前认为，瘢痕疙瘩最有效的治疗是手术，但是单纯手术会刺激胶原蛋白合成，从而造成瘢痕疙瘩的复发，复发率高达45%~100%<sup>[9]</sup>，临床多采用

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究时间	瘢痕总数	年龄（岁）	瘢痕数		术后放疗方式	随访时间（月）	疗效判断标准
				大分割剂量组	小分割剂量组			
Duan Q 2015 <sup>[3]</sup>	2002.01~2012.06	72	10~60	34	38	<sup>60</sup> Co HDR、4、6、9 MeV	46.5	控制、复发
吕敏 2017 <sup>[4]</sup>	2012.12~2014.12	90	20~54	60	30	——	12	显效、有效、无效
孟洪君2007 <sup>[5]</sup>	2005.01~2006.04	57	16~58	38	19	6MeV	12	显效、好转、无效
李辉正 2011 <sup>[6]</sup>	2007.01~2009.12	84	18~71	49	35	6MeV	12	治愈、好转、无效
查建栋2015 <sup>[7]</sup>	2006.01~2012.12	99	15~65	36	63	6MeV	12	治愈、显效、无效
程洋 2008 <sup>[8]</sup>	1996.03~2007.06	123	5~66	45	78	7MeV	18	治愈、显效、无效

注：小分割剂量组是指单次分割剂量 $\leq 20\text{Gy}$ ，大分割剂量组是指单次分割剂量 $> 20\text{Gy}$ 。有效指经治疗治愈、显效、好转及控制的患者，无效是指经治疗无效的患者，即痛痒症状有所减轻或无变化，或已达到有效标准但1年内又复发。



图3 各纳入研究的风险偏倚总结

手术与其他方法联合应用，可大大降低复发率。

瘢痕疙瘩的放射治疗始于1906年，在国外瘢痕治疗规范中，术后辅助放疗被认为是治疗严重瘢痕疙瘩最有效的方法，也是预防瘢痕疙瘩形成最有效的治疗<sup>[10]</sup>，适当剂量的放疗可使复发率降至20%以下<sup>[11]</sup>。瘢痕疙瘩的放射治疗主要包括软X射线、电子线、β射线、同位素贴敷治疗，其作用机制是加速瘢痕组织中增殖细胞、成纤维细胞的凋亡，减少细胞外基质合成，抑制血管再生。而总剂量15Gy应用最为广泛，Kim等<sup>[12]</sup>设计的随机对照实验显示，15Gy组的复发率低至19.43%，较12Gy组33%的复发率更令人满意。Kal等<sup>[13]</sup>认为，相对高剂量的辐射（>30Gy）可成功预防瘢痕疙瘩的复发（复发率<10%）。李晓丹等<sup>[14]</sup>的试验表明，放射总量在15~20Gy为安全有效剂量。然而，对于最佳放疗剂量，仍没有达成共识，操作多根据临床经验。

近来，越来越多的研究主张术后早期开始放疗，有人提议24h内为最佳，邹邕等<sup>[15]</sup>的解释是，这样能够有效地抑制成纤维细胞及毛细血管芽增生，减轻炎症，同时还有一定的止血、抗感染作用。最近的一项系统性回顾发现，瘢痕疙瘩切除术后7h内甚至更短时间进行放疗复发率更低<sup>[16]</sup>。Jiang等<sup>[17]</sup>认为术后近距离大剂量分割剂量放疗对控制瘢痕疙瘩的复发是安全有效的。

本次Meta分析系统地检索了瘢痕疙瘩切除术后放射治疗疗效的文章，按照预先制定的纳入标准，纳入相关文献6篇，应用Cochrane协作网提供的Meta分析软件RevMan5.3对数据进行处理分析，结果显示分割剂量对疗效的影响具有统计学意义，且手术联合大分割剂量组的疗效优于小分割剂量组。不足之处是纳入的文献未对放疗的相关副作用做进一步探讨。由于纳入的文献数、病例数偏少，文献质量不高，故存在一定的发表偏倚，综合本次Meta分析的结果，笔者认为，瘢痕疙瘩切除术后联合大分

割剂量疗效优于小分割剂量，可降低复发率，是瘢痕疙瘩较为理想的一种治疗措施。但对于上述结论，还需纳入设计完全符合双盲随机试验的多中心大样本高质量的临床试验来验证，以期获得最佳循证医学证据。

#### 【参考文献】

- [1]Chen J,Zhao S,Liu Y,et al.Effect of captopril on collagen metabolisms in keloid fibroblast cells[J].ANZ J Surg,2016,6(12):1046-1051.
- [2]Suttho D,Mankhetkorn S,Binda D,et al.3D modeling of keloid scars in vitro by cell and tissue engineering[J].Arc Dermatol Res,2017,309(1):55-62.
- [3]Duan Q,Liu J,Luo Z,et al.Postoperative brachytherapy and electron beam irradiation for keloids:A single institution retrospective analysis[J].Mol Clin Oncol,2015,3(3):550-554.
- [4]吕敏.不同分割剂量电子线辅助放疗在瘢痕疙瘩中的治疗效果[J].当代医学,2017,23(11):100-101.
- [5]孟洪君.瘢痕疙瘩术后电子线治疗57例分析[D].大连:大连医科大学,2007.
- [6]李辉正.瘢痕疙瘩术后电子线治疗79例回顾性研究[D].河北:河北医科大学,2011.
- [7]查建栋.瘢痕疙瘩术后常规分割放疗与大分割放疗疗效比较[D].大连:大连医科大学,2015.
- [8]程洋,张临泉.增生性瘢痕术后放疗的疗效观察[J].中国现代医生,2008,46(33):61-63.
- [9]Song C,Wu H,Chang H,et al.Adjuvant single-fraction radiotherapy is safe and effective for intractable keloids[J].J Radiat Res,2014,55(5):912-916.
- [10]Acosta S,Oliva N,Searle S,et al.Effectiveness of Intralesional Triamcinolone in the Treatment of Keloids in Children[J].Pediatr Dermatol,2016,33(1):75-79.
- [11]Shen J,Lian X,Sun Y,et al.Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions[D].J Radiat Res,2015,56(5):811-817.
- [12]Kyuhee K,Daegu S,Jinhee K.Radiation Therapy Following Total Keloidectomy: A Retrospective Study over 11 Years[J].Arch Plast Surg,2015,42(5):588-595.
- [13]Ogawa R,Chenyu Huang,Satoshi A,et al.Analysis of Surgical Treatments for Earlobe Keloids[J].Plast Reconstr Surg,2013,132(5):818-825.
- [14]李晓丹,刘伟.瘢痕疙瘩术后放射治疗进展[J].江西医药,2013,48(5):462-468.
- [15]邹邕,梁家义,黄新.不同形态瘢痕疙瘩术后采用不同方式放疗治疗的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(1):147-148.
- [16]Van L,Michiel CE,Suzanne C,et al.Surgical excision with adjuvant irradiation for treatment of keloid scars[J].Plast Reconstr Surg Glob Open,2015,3(7):440.
- [17]Jiang P,Baumann R,Dunst J,et al.Perioperative Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy for the Treatment of Recurrent Keloids: Feasibility and Early Results[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2016,94(3):532-536.

[收稿日期]2017-08-01 [修回日期]2017-10-26

编辑/李阳利