

高压氧辅助治疗瘢痕疙瘩的研究进展

胡锦涛¹, 张刚^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院整形外科, 广东湛江 524001)

摘要: 瘢痕疙瘩是常见难治性疾病, 为提高疗效, 目前多采用联合治疗方案。近年有研究证实缺氧诱导因子参与瘢痕组织形成, 因此高压氧治疗受到广泛关注, 其辅助治疗瘢痕疙瘩、降低复发率的效果可观, 是瘢痕疙瘩综合治疗方案的新领域, 但具体治疗和剂量尚未统一, 个体化定制方案存在空白, 临床实用性有待考究。该文就高压氧治疗病理性瘢痕的机制及研究进展进行了综述, 以进一步探讨高压氧应用于瘢痕疙瘩治疗的可行性。

关键词: 高压氧疗法; 创面愈合; 瘢痕疙瘩; 缺氧诱导因子

中图分类号: R 622.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0350-05

Advances on hyperbaric oxygen therapy for keloid

HU Jin-jiang¹, ZHANG Gang^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Keloid is a common, refractory problem. Comprehensive regimens are currently accepted to improve its curative effect. Recent studies have confirmed that hypoxia-inducible factor is involved in the formation of scar tissue. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy can reduce the recurrence rate, and become a new field of comprehensive keloid treatment. However, its detailed regimen, individualized management and clinical efficacy remain unclear. This article reviews the advances on mechanism of HBO therapy in pathological keloids, so as to further explore the feasibility of HBO therapy for keloid.

Key words: hyperbaric oxygen therapy; wound healing; keloid; hypoxia-inducible factor

瘢痕疙瘩主因创伤和炎症发展形成, 也与种族因素相关, 亚洲及非洲血统的人患瘢痕疙瘩的概率相对高^[1-2]。除影响美观外, 临床表现为凸出体表的皮损, 常伴疼痛瘙痒, 易并发感染, 患者生活质量受不同程度的影响^[3]。瘢痕疙瘩是常见病、难治病, 单一疗法如局部切除、注射或放疗后易复发, 目前多采用联合方案治疗^[4-5], 需要探究联合方案新领域。高压氧疗法 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是指通过高压氧舱增压至大于 1 个大气压绝对值 (ATA, 0.1 MPa), 予患者以面罩或导管吸入纯氧^[6], 通过增加皮肤和周围组织的含氧量促进创面愈合, 目前广泛应用于糖尿病足、坏死性软组织感染、软组织或骨骼的放射性损害、皮肤移植物、难治性骨髓炎等难愈合伤口^[7]。多项研究证实缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 参与介导病理性瘢痕中成纤维细胞侵袭性增殖、血管高密度增生以及细胞外基质 (extracellular matrix,

ECM)、胶原沉积的过程。HBOT 恢复缺氧组织的氧含量, 通过减少瘢痕组织中 HIF 的表达及调节炎症因子释放以达到治疗目的。为进一步探讨高压氧应用于瘢痕疙瘩治疗的可行性, 本文就高压氧治疗病理性瘢痕的机制及研究进展作一综述。

1 HBOT 作用于瘢痕疙瘩的机制

1.1 瘢痕细胞的异质性

皮肤创面的修复过程中, 血流灌注为核心环节, 氧气参与局部组织炎症反应、抗感染、结缔组织及基质再生, 包括成纤维细胞增生、胶原蛋白合成等过程^[7-9]。病理检查提示瘢痕疙瘩组织存在 ECM 及胶原纤维的堆积, 此类细胞多具有成纤维细胞的外观, 并有向肌成纤维细胞分化的趋势^[10], 病损组织中尚有分化程度较低的肌成纤维细胞样亚群, 肌成纤维细胞表型的异质性反映了成纤维细胞具有可塑性^[11]; 肥大细胞大量存

收稿日期: 2021-12-22

基金项目: 广东省自然科学基金(2013B021800063)

作者简介: 胡锦涛 (1998-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 15015107398@163.com

通信作者: 张刚 (1971-), 男, 教授, 主任医师, E-mail: zhanggang@139.com

在于瘢痕疙瘩中,与促进肌成纤维细胞纤维化密切相关^[12]。近年有学者提出,干细胞群内皮-间质转化作用可引起异常成纤维细胞及肌成纤维细胞增多^[13-14]。

1.2 缺氧诱导因子的表达

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种异源二聚体转录因子,由构成性表达的 β 亚基及受氧气调控的 α 亚基组成,在细胞低氧反应起重要中介作用,常氧状态下HIF-1迅速降解^[15-16]。HIF-1在瘢痕发展过程中逐渐升高在瘢痕消退阶段逐渐降低^[17]。Peck等^[18]通过小鼠研究发现HIF参与的通路影响代谢对缺氧适应的昼夜节律。Rezaeian等^[19]指出缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在促进乳腺原发性肿瘤的生长及转移中起关键作用,也有研究表明其与促进肿瘤细胞生长及促进肿瘤耐药性相关^[20-21]。瘢痕疙瘩具有肿瘤生长特性^[22],被激活炎症的因子引起局部组织及血管的缺氧,刺激瘢痕成纤维细胞增生;有研究表明高压氧可降低HIF-1 α 的表达^[23]。Kang等^[24]从基因组水平证实缺氧微环境可能与胶原蛋白分泌存在密切联系。与正常皮肤成纤维细胞相比,瘢痕疙瘩成纤维细胞较多,HIF-1 α 蛋白表达显著增强,其转录优势上调;缺氧环境导致细胞外隔室中的胶原蛋白增多,通过靶向抑制HIF-1 α 可降低瘢痕内胶原蛋白水平。Dimitrijevic等^[25]在应用人类细胞单层、皮肤等效物和人类皮肤等效物观察体内伤口模型愈合的研究中指出,HBOT达2个大气压以上可有效抑制成纤维细胞和角质形成细胞在单层培养中的增殖,为高压氧应用于瘢痕疙瘩的防治提供了理论基础。

1.3 创面组织血氧含量

氧压力变化影响局部组织血氧含量,贯穿创面愈合至早期瘢痕形成的过程,调节瘢痕组织中细胞信息传导通路、生化反应。高氧及缺氧条件均对早期创面愈合有一定正面作用。创面早期愈合过程中,高压氧通过改善组织氧含量增强成纤维细胞、胶原合成,促进伤口闭合;缺氧条件下受损组织通过HIF刺激局部血管增生,改善局部血供。临床上通过选择合适阶段予机体组织供氧降低瘢痕疙瘩形成概率及复发率。

1.4 炎症与免疫反应

瘢痕疙瘩伤口愈合异常类似于真皮的慢性炎症,患者的CD34⁺细胞表现出白介素-8、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达水平异常增高^[26];过度ECM堆积和异常TGF- β 信号通路功能可能成为治疗瘢痕疙瘩的潜在靶点,有研究表

明通过抑制TGF- β 通路能够下调其刺激瘢痕疙瘩中成纤维细胞、ECM成分的表达^[27]。瘢痕疙瘩内成纤维细胞增殖和侵袭异常的特征可能与其异质性有关,Xin等^[28]通过研究CD26、胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor I, IGF-I)受体轴上调瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖侵袭能力过程的分子机制,发现CD26通过IGF-I诱导的PI3K/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)途径上调瘢痕疙瘩的增殖和侵袭作用。Zhang等^[29]研究发现接受HBOT后患者瘢痕疙瘩血流灌注显著减少,其中波形蛋白、VEGF及HIF-1 α 的表达水平较低,表明HBOT能够改善瘢痕疙瘩组织内缺氧微环境,对上皮间质转化现象有一定的逆转作用。肿瘤免疫基因及相关免疫调节细胞为近年瘢痕疙瘩机制的研究热点,Wang等^[30]指出HBOT可影响瘢痕疙瘩组织中肿瘤免疫基因的表达,进而诱导免疫细胞浸润变化,其中整合素 α M亚基、白介素4、蛋白酪氨酸磷酸酶C受体、CD80的下调可能起关键作用,被激活的记忆CD4⁺T淋巴细胞可能为关键调节细胞。

2 研究进展

2.1 动物实验

动物瘢痕实验模拟HBOT效应具有制备周期短、可重复性强的优势。张强等^[31]创建兔耳增生性瘢痕模型以探究高压氧疗对瘢痕的影响,结果提示经高压氧疗后兔耳创面愈合较快,且瘢痕增生发生率显著降低,镜下发现其成纤维细胞数量减少,胶原较疏松,排列齐整,胶原结节、旋涡状结构少,其中I型与III型胶原含量发生改变。该实验表明应用高压氧防治早期病理性瘢痕具有一定可行性。杨廷^[32]进行了类似实验并对具体疗法加以说明:予高压氧治疗每天1次,0.1 MPa,吸氧1 h,持续4周,结果表明HBOT可抑制瘢痕形成过程中成纤维细胞的增殖,并降低HIF-1 α 、VEGF、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达,减少ECM,这一观点在另一兔耳增生性瘢痕的研究中得到证实——任纪祯等^[33]发现HBOT通过降低兔耳瘢痕组织中HIF-1 α 、IGF-I受体的表达,从而抑制兔耳增生性瘢痕形成,而后期的实验结果显示,经更长周期的高压氧治疗后兔耳瘢痕内胶原纤维发生显著减少,且排列更为疏松。张秀云等^[34]指出高压氧或有利于瘢痕形成后期的消退,其相关性有待深入研究。近期Zhou等^[35]从分子水平研究高压氧对大鼠脊髓损伤的作用,通过免疫组化、蛋白印迹检测,发现高压氧通过抑制炎症因子及胶质瘢痕成分的表达可有效促进大鼠运动功

能恢复,指出由AKT和NF- κ B信号通路可能是高压氧治疗胶质瘢痕的重要分子机制之一。

2.2 临床研究

烧伤后皮肤毛细血管通透性增加,渗液增多,组织水肿导致局部缺血、缺氧,降低了局部组织炎症的抵抗作用。在早期,黎国屏等^[36]进行一项临床对照研究,期间以高压氧房治疗颜面部及四肢II度烧伤且面积低于15%的患者共31例,经冲洗创面,抽出水疱内液体并保留疱皮,每天行HBOT 1次,每次1 h,共5~7 d。该研究发现高压氧治疗能够改善血氧饱和度、组织含氧量,并减少小血栓形成,促使创面修复加快,减少瘢痕组织的形成。Romero-Valdovinos等^[37]采用半定量逆转录聚合酶链反应(RTPCR)检测高压氧对患者瘢痕疙瘩成纤维细胞中IGF-I与TGF- β 信使RNA表达的影响,研究发现长期暴露于高压氧后瘢痕疙瘩与非瘢痕疙瘩成纤维细胞的生长减缓,其IGF-I、TGF- β mRNA的表达均显著降低,表明高压氧可能是治疗瘢痕疙瘩中转化生长因子- β 过度表达的一种替代选择。

刘姝^[38]报道了120例面部瘢痕疙瘩患者通过完全去除瘢痕疙瘩组织,术后再进行局部放疗,联合术前及术后高压氧进行综合治疗,对术中皮肤标本中上皮标识物(E-cadherin、ZO-1)、间质标志物(vimentin、fibronectin)、VEGF及HIF-1 α 进行检测。结果提示未接受高压氧治疗组的间质标志物及VEGF、HIF-1 α 的表达水平显著高于接受高压氧治疗组,全部治愈82例,有效率接近90%,满意率85.0%。该研究表明HBOT降低HIF-1 α 、VEGF的表达水平从而逆转瘢痕疙瘩上皮间质化过程,通过瘢痕内剥除术联合局部放疗、HBOT辅助治疗面部瘢痕疙瘩具有可行性。

林泉等^[39]报道了124例放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩患者,在首次放疗后的第2日实施高压氧治疗,高低压两用舱内加压至0.25 MPa,持续10 min,予佩戴吸氧面罩吸纯氧30 min,休息5 min,接续面罩吸氧30 min后压力减半,停留5 min,减压5 min即出舱,每天1次,10次为1疗程,持续2疗程。结果达标准治愈105例,显效7例,无效12例,治愈率高达90.32%,提示放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩疗效较好。

Song等^[40]通过研究疗效和机制评估了高压氧治疗辅助手术切除和放疗后瘢痕疙瘩复发率,240例患者被随机分为两组:HBOT组(o组)患者在手术切除及放疗后接受高压氧治疗,压力为0.2 MPa,接受面罩吸入纯氧,持续60 min,疗程为2周;另一组仅接受手术切除和放疗。对HIF-1 α 、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、

核因子 κ B及VEGF进行检测,结果显示o组完全治愈率为88.81%,满意度94.03%,复发率5.97%;与另一组复发性瘢痕组织相比,o组复发性瘢痕组织炎症因子和瘢痕纤维增生相关因子表达水平较低。Song等指出,通过减少伤口愈合过程中的炎症反应,缓解组织缺氧,HBOT能有效降低手术切除及放疗后瘢痕疙瘩的复发率。在后续的研究中,郭大志等^[41]进一步探讨HBOT联合疗法的安全性,发现术后放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩的疗效优于术后单纯术后放疗组,随访18个月后复发率仅7.14%。

考虑到局部放疗有一定的不良反应,谭志等^[42]采用超声波联合高压氧治疗瘢痕疙瘩患者34例,超声波治疗剂量为2.4 W/cm²,涂抹足量耦合剂,厚度至少2 mm,采用均匀缓慢的移动画圈法,治疗时间15 min每1%体表面积,每天1次,6 d为1疗程,每疗程后间隔1 d,共6个疗程,在上述基础上,每天同时进行空气加压舱内坐位吸氧治疗,缓慢升压,稳定压力至0.20 MPa后面罩吸氧60 min,期间每30 min停止10 min,减至常压后出舱,疗程频率同超声波疗法,结果发现超声波联合HBOT对病理性瘢痕存在早期干预作用。

以单纯接受HBOT作为对照组的临床研究少有开展,上述局部放疗联合方案中HBOT的确切疗效仍有待考究,值得指出的是,HBOT在治疗环节中的占比(疗程)差异也是影响实验的重要因素。Hao等^[43]收集了30名患者的痕疙瘩标本后随机分为3组:经HBOT的标本(A组)、未行HBOT的标本(B组)、正常皮肤标本各10例(C组),各组内男女比例一致为5:5,通过苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色等方法发现B组白介素-12p40(interleukin-12p40, IL-12p40)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)、血小板衍生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)的表达水平明显高于A、C组,IL-12p40、MIP-1 β 、PDGF-BB在A组较C组高表达,而白介素1受体拮抗剂在A组较C组低表达。HBOT显著影响IL-12p40、MIP-1 β 、PDGF-BB的表达从而减轻瘢痕疙瘩组织内炎症反应。Li等^[44]指出,色氨酸羟化酶1、连接蛋白43及一过性受体电位香草物质1在瘢痕疙瘩组织中存在过表达,为引起瘢痕疙瘩的瘙痒和疼痛的潜在因素,经HBOT治疗,患者瘢痕疙瘩内上述物质表达水平均明显降低,可能有助于缓解患者疼痛及瘙痒症状。

3 注意事项

常规整形术后创面属于高压氧疗Ⅱ类适应证,关于高压氧辅助疗法是否比单纯手术或局部注射等疗法具有更佳的疗效目前尚存争议。尽管尚未有定论,专家仍建议积极实施高压氧治疗以免使部分患者失去获益机会;服用抗肿瘤药物或双硫仑药物的患者,尚未妥善处理的气胸患者是绝对禁忌的^[45]。HBOT 常见并发症包括可逆、暂时性的视力降低,有产生耳气压伤、气胸及加重左心室后负荷的风险,因此射血分数低于 35% 的充血性心力衰竭患者也不应接受 HBOT 治疗^[7]。

4 展望

现有的临床研究以 HBOT 联合手术或局部放疗、瘢痕内注射的综合方案多见,均已取得可观疗效。脱离传统疗法的 HBOT 高质量对照实验匮乏,多数研究案例纳入标准中未提及瘢痕具体宽度或面积大小。为明确 HBOT 对瘢痕疙瘩的具体疗效,需严格把控年龄、瘢痕部位及面积等影响因素。目前常用的治疗压力为 2~2.4 ATA,患者间歇吸纯氧共 90 min,根据部位面积及对治疗的效果的不同予以调整疗程,氧疗每天 1 次,平均疗程 15 d,为获得最佳疗效需完善个体化定制方案。在患者能获益的前提下,尽量避免增加患者经济负担。进行高压氧疗前对患者全身状况的评估及医患充分沟通尤为重要,应通过延长随访时间以完善对其确切疗效及复发率的评估。

综上所述,HBOT 可缓解瘢痕疙瘩组织内炎症与免疫反应,在早期预防、辅助治疗及降低复发率方面有可观的疗效,且安全性较高,其联合疗法值得推广。

参考文献:

- [1] LU W S, ZHENG X D, YAO X H, et al. Clinical and epidemiological analysis of keloids in Chinese patients[J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(2): 109-114.
- [2] BROWN J J, OLLIER W, ARSCOTT G, et al. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(7): 610-613.
- [3] UITTO J, TIRGAN M H. Clinical challenge and call for research on keloid disorder: Meeting report from The 3rd International Keloid Research Foundation Symposium, Beijing 2019[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(3): 515-518.
- [4] RASAI S, SOHRABIAN N, GIANFALDONI S, et al. Intralesional triamcinolone alone or in combination with botulinum toxin A is ineffective for the treatment of formed keloid scar: A double blind controlled pilot study[J]. Dermatol Ther, 2019, 32(2): e12781.
- [5] KIM J H, KOO J M, PARK T H. Optimizing radiotherapy for keloids: A meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities[J]. Ann Plast Surg, 2018, 80(1): 91-92.
- [6] GILL A L, BELL C N. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes[J]. QJM, 2004, 97(7): 385-395.
- [7] EISENBUD D E. Oxygen in wound healing: Nutrient, antibiotic, signaling molecule, and therapeutic agent[J]. Clin Plast Surg, 2012, 39(3): 293-310.
- [8] WARRINER R A 3RD, HOPF H W. The effect of hyperbaric oxygen in the enhancement of healing in selected problem wounds[J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(5): 923-935.
- [9] 陈莹, 陈英, 刘燕, 等. 高流量氧气疗法在体表恶性肿瘤溃疡创面中的应用效果[J]. 广西医学, 2020, 42(3): 363-365.
- [10] ARBI S, EKSTEEN E C, OBERHOLZER H M, et al. Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids[J]. Ultrastruct Pathol, 2015, 39(2): 95-103.
- [11] DONG X, ZHANG C, MA S, et al. Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor-beta1/Smad activation in keloid fibroblasts[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3596-3607.
- [12] PISTORIO A L, EHRLICH H P. Modulatory effects of connexin-43 expression on gap junction intercellular communications with mast cells and fibroblasts[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(5): 1441-1449.
- [13] YUAN F L, SUN Z L, FENG Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition in the formation of hypertrophic scars and keloids[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21662-21669.
- [14] LIM K H, ITINTEANG T, DAVIS P F, et al. Stem cells in keloid lesions: A review[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2019, 7(5): e2228.
- [15] WANG G L, JIANG B H, RUE E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(12): 5510-5514.
- [16] HUANG L E, GU J, SCHAU M, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(14): 7987-7992.
- [17] ZHENG J, SONG F, LU S L, et al. Dynamic hypoxia in scar tissue during human hypertrophic scar progression[J]. Dermatol Surg, 2014, 40(5): 511-518.
- [18] PEEK C B, LEVINE D C, CEDERNAES J, et al. Circadian clock interaction with hif1alpha mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 86-92.
- [19] REZAEIAN A H, LI C F, WU C Y, et al. A hypoxia-responsive TRAF6-ATM-H2AX signalling axis promotes HIF1alpha

- activation, tumorigenesis and metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(1): 38-51.
- [20] CASILLAS A L, TOTH R K, SAINZ A G, et al. Hypoxia-Inducible PIM kinase expression promotes resistance to antiangiogenic agents[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 169-180.
- [21] LI J, HE Y, TAN Z, et al. Wild-type IDH2 promotes the Warburg effect and tumor growth through HIF1 α in lung cancer[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4050-4061.
- [22] TAN S, KHUMALO N, BAYAT A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: Less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1810.
- [23] SUN L, MARTI H H, VELTKAMP R. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α expression in focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 1000-1006.
- [24] KANG Y, ROH M R, RAJADURAI S, et al. Hypoxia and HIF-1 α regulate collagen production in keloids[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(11): 2157-2165.
- [25] DIMITRIJEVICH S D, PARANJPE S, WILSON J R, et al. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents[J]. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(1): 53-64.
- [26] TANAKA R, UMEYAMA Y, HAGIWARA H, et al. Keloid patients have higher peripheral blood endothelial progenitor cell counts and CD34(+) cells with normal vasculogenic and angiogenic function that overexpress vascular endothelial growth factor and interleukin-8[J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(12): 1398-1405.
- [27] JEON H B, ROH H, AHN H M, et al. Metformin inhibits transforming growth factor β -induced fibrogenic response of human dermal fibroblasts and suppresses fibrosis in keloid spheroids[J]. *Ann Plast Surg*, 2021, 86(4): 406-411.
- [28] XIN Y, MIN P, XU H, et al. CD26 upregulates proliferation and invasion in keloid fibroblasts through an IGF-1-induced PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa025.
- [29] ZHANG M, LIU S, GUAN E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can ameliorate the EMT phenomenon in keloid tissue[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(29): e11529.
- [30] WANG C H, SHAN M J, LIU H, et al. Hyperbaric oxygen treatment on keloid tumor immune gene expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(18): 2205-2213.
- [31] 张强, 邵家松, 岳毅刚, 等. 高压氧对兔耳创面模型早期瘢痕组织形成的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 2013, 29(1): 55-58.
- [32] 杨廷. 高压氧对兔耳增生性瘢痕形成过程中HIF-1 α 、VEGF及TGF β 1表达的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [33] 任纪祯, 陈振雨, 杨廷, 等. 高压氧对兔耳增生性瘢痕形成过程中缺氧诱导因子 1 α 和胰岛素样生长因子I受体表达的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(11): 796-799.
- [34] 张秀云, 张维娜, 任纪祯, 等. 高压氧对兔耳增生性瘢痕后期的影响[J]. *医学理论与实践*, 2015(11): 1401-1402.
- [35] ZHOU Y, DONG Q, PAN Z, et al. Hyperbaric oxygen improves functional recovery of the injured spinal cord by inhibiting inflammation and glial scar formation[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(10): 914-920.
- [36] 黎国屏, 李清怀. 高压氧对烧伤创面的影响[J]. *河北医科大学学报*, 1999, 20(2): 108.
- [37] ROMERO-VALDOVINOS M, CÁRDENAS-MEJÍA A, GUTIÉRREZ-GÓMEZ C, et al. Keloid skin scars: the influence of hyperbaric oxygenation on fibroblast growth and on the expression of messenger RNA for insulin like growth factor and for transforming growth factor[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2011, 47(7): 421-424.
- [38] 刘姝. 保留全部瘢痕疙瘩表皮剥除术治疗面部瘢痕疙瘩的临床应用及高压氧逆转瘢痕疙瘩EMT的研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [39] 林泉, 刘为廷, 李俊明, 等. 联合疗法治疗瘢痕疙瘩的疗效[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2018, 24(3): 199-201.
- [40] 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]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(11): 853-862.
- [41] 郭大志, 史巍, 张敦晓. 术后放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩的疗效和安全性[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2019, 25(3): 234-237.
- [42] 谭志, 陈俊伟, 翁其彪, 等. 高压氧联合超声波对病理性瘢痕早期干预的疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(5): 589-593, F4.
- [43] HAO Y, DONG X, ZHANG M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the expression levels of the inflammatory factors interleukin-12p40, macrophage inflammatory protein-1 β , platelet-derived growth factor-BB, and interleukin-1 receptor antagonist in keloids[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): e19857.
- [44] LI W B, LIU S, ZHANG M Z, et al. Hyperbaric oxygen therapy relieved pruritus and pain of keloid patients[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 574-582.
- [45] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识(2018版)[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(1): 1-5.