

5%氨甲环酸透皮给药治疗黄褐斑疗效分析

张金娥, 景焕, 卫静宜, 坚哲

(第四军医大学西京皮肤医院 陕西 西安 710032)

[摘要]目的: 观察5%氨甲环酸透皮给药在治疗黄褐斑中的临床疗效和安全性。方法: 选取就诊于笔者医院的36例面部黄褐斑患者, 采用左右侧面部自身随机对照的研究方法, 根据随机对照表, 选择患者左侧或者右侧黄褐斑为实验侧, 对侧即为对照侧, 实验侧进行纳米晶体辅助5%氨甲环酸透皮给药治疗; 对照侧仅涂抹5%氨甲环酸。每位患者分别于每次术前应用MASI评分(Melasma Area Severity Index, MASI)、VISIA、ANTERA 3D和治疗前后照片对比改善效果, 效果评判用MASI评分、VISIA评分及黑色素分值变化等。结果: 36例面部黄褐斑患者实验侧经纳米晶体辅助5%氨甲环酸透皮给药治疗5次后, 黄褐斑均有不同程度改善, 实验侧有7例(19.44%)达到60%以上的改善率, 21例(58.33%)达到30%以上的改善率, 总有效率达到77.78%, 而对照侧的总改善率小于30.00%; 实验侧有2例患者发生局部色素沉着, 经修复治疗后色素沉着减退; 36例黄褐斑患者无1例出现色素减退等其他不良反应。患者主观满意度高, 且实验侧均有不同程度的皮肤光泽度及皮肤纹理改善。结论: 5%氨甲环酸透皮给药在改善黄褐斑皮损中的疗效确切、安全性高, 为临床治疗黄褐斑提供了一个新手段。

[关键词]5%氨甲环酸; 透皮给药; 黄褐斑; 疗效; 外用药物

[中图分类号]R758.4² **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0011-04

Clinical Efficacy of 5% Tranexamic Acid Transdermal Administration for Treatment of Patients with Melasma

ZHANG Jin-e, JING Huan, WEI Jing-yi, JIAN Zhe

(Department of Dermatology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect and safety of 5% tranexamic acid by transdermal administration in the treatment of melasma. **Methods** 36 patients with facial melasma admitted to our department were selected for a self-randomized control study. According to the random comparison table, the left or right side of the lesion was selected as the experimental side, and the opposite side as the control side. In the experimental side, nanocrystals were used to assist transdermal administration of 5% tranexamic acid. Only 5% tranexamic acid was applied on the control side. Each patient was provided with the Melasma Area Severity Index (MASI), VISIA, and ANTERA 3D before and after treatment. MASI score, VISIA score and melanin variation were used to evaluate the effect. **Results** 36 patients with facial melasma by nanocrystals auxiliary 5% tranexamic acid transdermal administration in the experimental side after five times, contrasting photos, VISIA score, ANTERA 3D and MASI score statistics analysis, we found that the melasma were improved to varying degrees. There are 7 cases (19.44%) in the experimental side reached more than 60%, 21 cases (58.33%) reached more than 30% of the period, the total effective rate reached 77.78%, and the control side is less than 30%. In the experimental side, 2 patients occurred local pigmentation, which decreased after the repair treatment. Among the 36 patients with melasma, no one with hypopigmentation or other adverse effects. At the same time, we found that 36 patients had a high subjective satisfaction after a course of 5 times of treatment, and all of them had different degrees of skin gloss and skin texture improvement on the experimental side. **Conclusion** Transdermal administration of 5% tranexamic acid is effective and safe in improving melasma, providing a new method for clinical treatment of melasma.

Keywords: 5% tranexamic acid; transdermal administration; melasma; curative effect; drug for external use

黄褐斑(melasma)是一种面部常见的获得性黄褐色色素沉着斑,边缘多不规则,多对称蝶形分布于双颊部,且

多见于育龄期女性,严重影响患者的面貌、心情和自信。黄褐斑发病机制尚未完全阐明,治疗困难,易复发。遗传

易感性、紫外线照射、性激素水平变化是黄褐斑三大重要发病因素^[1-4]，色斑处血管增生、皮肤炎症及屏障功能紊乱可能也参与了黄褐斑的发生与发展^[5-7]。氨甲环酸自1979年用于治疗黄褐斑以来^[8]，疗效逐渐被肯定。本研究采用纳米晶体辅助5%氨甲环酸精华液透皮给药对黄褐斑进行治疗，旨在寻找更加安全、有效、性价比高的黄褐斑治疗方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料：选取2018年1月-2018年8月就诊于笔者科室的36例女性面部黄褐斑患者，年龄25~51岁，病程6个月~15年，Fitzpatrick皮肤分型^[9]：III型14例，IV型21例，V型1例。诊断标准^[10]：①面部对称分布的淡褐色至深褐色斑片；②不伴炎症或鳞屑，一般无自觉症状；③伴季节分布特异性，通常为夏重冬轻；④排除其他病变引起的色素沉着。入选标准：①符合面部黄褐斑的临床诊断；②首诊患者或此前6个月内未采取任何治疗；③年龄18~60岁；④患者及家属知晓本研究并签署同意书。排除标准：①患有严重心、肾、肝、内分泌等系统疾病或患有肿瘤和免疫缺陷性疾病者；②伴面部疱疹、疣等皮肤感染或创伤者；③孕妇或哺乳期妇女；④无法耐受此治疗或对5%氨甲环酸精华液过敏者。

1.2 治疗方法：36例黄褐斑患者根据随机对照表，双数患者左侧面部黄褐斑为实验侧，右侧为对照侧；单数患者右侧面部黄褐斑为实验侧，左侧为对照侧。实验侧进行纳米晶体（苏州纳通生物纳米技术有限公司）辅助5%氨甲环酸精华液（台湾宝龄富锦生技股份有限公司）透皮给药的治疗；对照侧仅涂抹5%的氨甲环酸精华液。每位患者正常洁面后于每次术前或复诊时行MASI评分（Melasma Area Severity Index, MASI）、VISIA、ANTERA 3D和治疗前后照片以对比改善效果。具体治疗步骤为：患者无创皮肤检测后取仰卧位，行全面部皮肤消毒→涂抹5%氨甲环酸精华液→纳晶透皮给药，除眶周一一般采用点提手法外，其余部位均可采用提拉手法→术后使用医用修复面膜。治疗中治疗手具与皮肤表面垂直，治疗的终点反应为皮肤表面微红。患者分别于术后即刻、1周、2周、3周、4周复诊并进行相关治疗，1个疗程5次治疗后实验结束，实验结束后2个月来院复诊观察各项指标。治疗期间及治疗后嘱患者做好保湿防晒（SPF>30，PA+++），一般建议室内每4h涂1次防晒霜，室外为每2h涂1次。

1.3 观察指标及疗效判定标准

1.3.1 临床疗效判定标准^[10]：治愈：肉眼观察色斑面积减少>90%，颜色基本消失；显效：色斑面积减少>60%，颜色明显减退；好转：色斑面积减少>30%，颜色变淡；无效：色斑面积减少<30%，颜色变化不明显。有效率=（治愈+显效+好转）例数/总例数×100%。

1.3.2 黄褐斑面积及严重程度评分（Melasma Area Severity Index, MASI）^[11]：由固定接诊医师为患者进

行评分。按照黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量。MASI=0.3（DF+HF）AF+0.3（DMR+HMR）AMR+0.3（DML+HML）AML+0.1（DC+HC）AC。其中：A=黄褐斑累及区域，0分（正常），1分（黄褐斑面积占所在皮肤面积<10%），2分（10%~29%），3分（30%~49%），4分（50%~69%），5分（70%~89%），6分（90%~100%）；D=色斑加深程度（0分为不加深；1分为轻微加深；2分为一般加深；3分为明显加深；4分为严重加深）；H=色素的均匀性（0分为极不均匀；1分为轻度一致；2分为中度一致；3分为明显一致；4分为完全一致）；F=前额；MR=右面颊部；ML=左面颊部；C=下颌。总分范围0~48分，分数越高黄褐斑程度越重。MASI下降率（%）=（治疗前总分-治疗后总分）/治疗前总分×100%。痊愈：MASI下降率≥90%；显效：MASI下降率50%~89%；有效：MASI下降率10%~49%；无效：MASI下降率≤10%。

1.3.3 患者自我评价^[11]：通过问卷形式，调查患者对疗效的满意度，分为非常满意（改善≥75%）、满意（改善50%~75%）、一般（改善25%~50%）、不满意（改善≤25%），统计满意率。满意率=（非常满意+满意+一般）例数/总例数×100%。

1.3.4 利用ANTERA 3D皮肤检测仪测定局部黑色素具体数值，观察局部黑色素治疗前后的变化。

1.3.5 皮肤色斑变化率^[12]：患者初次就诊时利用美国Canfield科技公司生产的VISIA数字皮肤分析系统拍摄面部照片，面部被测区域选定后，选用对照值，对照值采用得到的初始绝对分值。患者每次复诊时再用VISIA拍摄面部图像，分析标准采用绝对分值。绝对分值用于在观察期内观察跟踪色斑的改善情况，代表了选定区域出现的皮肤色斑检测值的强度和面积。皮肤色斑的改善变化率=（测试值-对照值）/对照值×100%^[13]。

1.3.6 不良反应：记录两侧患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学方法：采用SPSS 19.0软件进行统计分析，计数资料以率（%）表示，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，实验侧和对照侧比较采用独立样本t检验，实验侧前后和对照侧前后比较采用配对样本t检验，显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较：实验侧和对照侧治疗有效率分别为77.78%和27.78%，两侧疗效比较有显著性差异（ $P<0.05$ ），见表1。

组别	例数	治愈	显效	好转	无效	有效率
实验侧	36	2	5	21	8	77.78
对照侧	36	0	1	9	26	27.78

2.2 MASI评分比较：治疗后，两侧黄褐斑MASI评分均较前

降低，实验侧与对照侧比较及实验侧治疗前后比较均有显著性差异，具有统计学意义 ($P < 0.05$)，对照侧治疗前后比较未见显著性差异 ($P > 0.05$)，见表2。

表2 两侧黄褐斑MASI评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前MASI	治疗后MASI	P值
实验侧	6.61 ± 0.45	3.57 ± 0.37*	<0.05
对照侧	6.07 ± 0.48	5.70 ± 0.52	>0.05

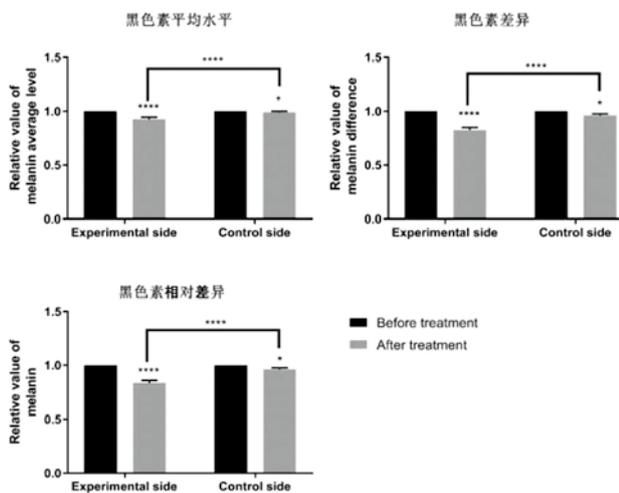
注：实验侧和对照侧治疗后比较，* $P < 0.05$

2.3 患者自我评价：治疗后，两侧黄褐斑满意率，实验侧与对照侧比较及实验侧治疗前后比较均有显著性差异，具有统计学意义 ($P < 0.05$)，对照侧治疗前后比较未见显著性差异 ($P > 0.05$)，见表3。

表3 两侧患者自我评价满意率 (例, %)

组别	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
实验侧	1	6	22	7	80.56
对照侧	0	1	10	25	30.56

2.4 黑色素分值变化：实验侧与对照侧治疗后及实验侧治疗前后黑色素平均水平、黑色素差异和黑色素相对差异比较，各指标改善明显，其结果具有统计学意义 ($P < 0.0001$)，对照侧治疗前后各项黑色素指标亦有下降 ($P < 0.05$)，但不如前两者变化明显，见图1。



注：**** $P < 0.0001$, * $P < 0.05$

图1 实验侧和对照侧治疗前后黑色素各项指标变化

2.5 黄褐斑VISIA评分：实验侧和对照侧治疗前VISIA评分对比无统计学意义 ($P > 0.05$)，实验侧患者治疗后色斑绝对数值明显低于治疗前 ($P < 0.05$)，实验侧色斑数值变化比率高于对照侧，且数值下降明显，对比有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

表4 两侧黄褐斑患者VISIA 评分变化 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后	P值
实验侧	56.88 ± 12.28	38.29 ± 9.32*	<0.05
对照侧	56.20 ± 11.49	51.83 ± 9.74	>0.05

注：实验侧和对照侧治疗后比较，* $P < 0.05$

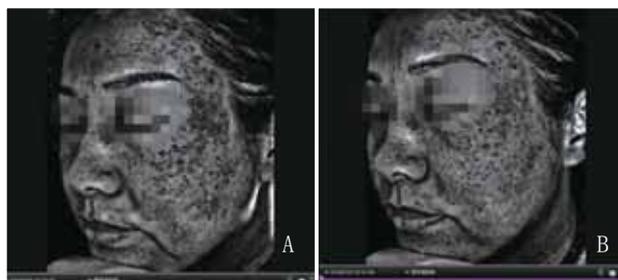
2.6 不良反应：实验侧在治疗中2例发生局部色素沉着，给予对症处理后皮损改善，对照侧未见局部色素沉着。两侧均未见色素减退等其他不良反应。

2.7 整体疗效评价：36例患者均完成1个疗程共5次治疗，此次临床观察实验侧有效率达77.78%，满意率达80.56%。实验侧典型病例治疗前后照片见图2~7。



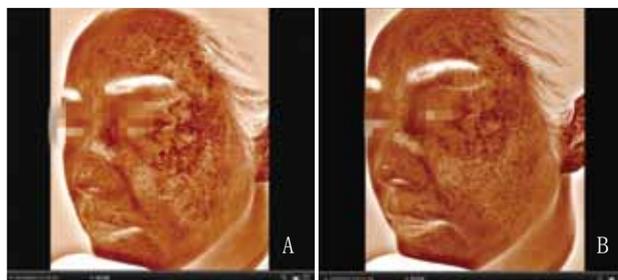
注：A. 治疗前；B. 治疗后

图2 表面色斑治疗前后



注：A. 治疗前；B. 治疗后

图3 紫外线色斑治疗前后



注：A. 治疗前；B. 治疗后

图4 棕色斑治疗前后

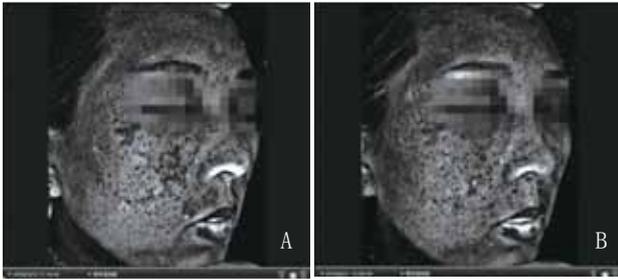
3 讨论

黄褐斑是一种常见的面部损容性皮肤病，虽没有显著的自觉症状，但却影响患者容貌，致使其自信心减退，日常工作和生活受到一定程度影响，久之会引起患者心理障碍，严重影响患者的身心健康^[14]。黄褐斑治疗的目



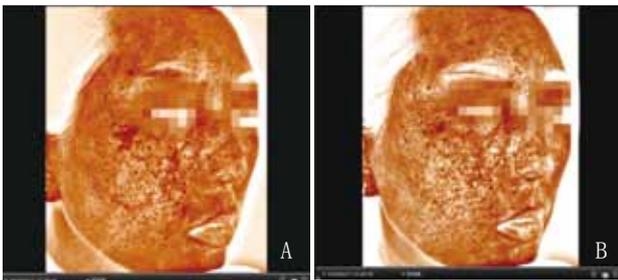
注: A. 治疗前; B. 治疗后

图5 表面色斑治疗前后



注: A. 治疗前; B. 治疗后

图6 紫外线色斑治疗前后



注: A. 治疗前; B. 治疗后

图7 棕色斑治疗前后

标: 色斑变淡或恢复正常, 面积缩小或消失。治疗策略: 抑制黑素细胞活性, 减少黑素合成及转运, 促进黑素降解代谢^[11]。目前, 针对黄褐斑的治疗方法有很多, 包括系统用药、外用药物及激光等, 均对黄褐斑治疗有一定疗效^[10, 15]。但黄褐斑的确切发病机理仍不是很明确, 目前的治疗方法不能保证所有患者均取得满意疗效, 因此, 寻找更多的黄褐斑治疗方法很有必要。本研究采用纳米晶体辅助5%氨甲环酸精华液透皮给药改善黄褐斑取得了很好的效果。

目前, 有很多导入的方式可以促进药物的经皮吸收。纳米微晶采用细小微针, 突破皮肤屏障, 促进药物经皮吸收, 导入可以选用谷胱甘肽、氨甲环酸等具有淡化色素作用的药物。笔者科室使用的纳米晶片的型号是3DL-Z^[16], 其工作原理是通过纳米晶片上每一个小于80nm的凸点瞬间打开皮肤通道, 使更多的药物被吸收。相比微针、滚轮, 其更为细小, 在达到促进药物吸收的同时不会触及血管, 不会引起明显的疼痛。同时, 纳米晶片由单晶硅材质制成, 不会在皮肤内形成炎症。本研究采用提拉和点提手法治疗过程中, 患者会有轻中度的针刺感, 余无明显不适感。

氨甲环酸是临床常用的止血药物, 其治疗黄褐斑的机制主要是通过抑制纤溶酶系统降低酪氨酸酶活性, 从而减少黑素细胞合成黑色素^[17], 同时, 氨甲环酸可以抑制黄褐斑的血管生成, 减少红斑及血管数量, 还能减少真皮肥大细胞的数量并抑制其活性, 减少真皮弹性纤维变性^[18]。氨甲环酸的疗效与用药时间相关, 由于很多患者不接受口服药物, 因此, 外用剂型越来越受到欢迎。以往报道, 氨甲环酸微量注射和微针治疗对于黄褐斑是有效的^[19], 本研究结果显示, 纳米晶体辅助5%氨甲环酸精华液透皮给药改善黄褐斑疗效明显优于单独外用5%氨甲环酸精华液, 纳米晶体可以促进氨甲环酸精华液的渗透和吸收, 氨甲环酸精华液吸收率高, 可使病灶部位短时间内蓄积大量氨甲环酸, 发挥抑制黑色素形成, 减少色素沉着的效果。

本研究中实验侧36例患者有2例出现局部色素沉着, 治疗中局部色素沉着处加强2~3遍治疗, 并嘱其做好保湿防晒后逐渐消失, 此局部色素沉着的发生可能与操作者使用治疗手柄力度及患者保湿防晒不到位有关。治疗后实验侧满意率高达80.56%, 实验侧皮肤质地较前细腻、肤色及均匀度较前提升, 这与纳米晶片作用于皮肤起到一定的嫩肤作用有关。

综上所述, 采用纳米晶体辅助5%氨甲环酸精华液透皮给药治疗面部黄褐斑, 可有效祛除色斑, 临床疗效和安全性好, 且依从性和性价比也很高, 值得临床推广使用。

[参考文献]

- [1]Tamega Ade A,Miot LD,Bonfietti C,et al.Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2013,27(2):151-156.
- [2]Handel AC,Lima PB,Tonolli VM,et al.Risk factors for facial melasma in women:a case-control study[J].Br J Dermatol,2014,171(3):588-594.
- [3]Hessel D,Arellano I,Rendon M.Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and Latin-American patients with hyperpigmentation[J].Br J Dermatol,2006,156(Suppl 1): 7-12.
- [4]KrupaShankar DS,Somani VK,Kohli M,et al.A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India[J].Dermatol Ther(Heidelb),2014, 4(1):71-81.
- [5]Kim EH,Kim YC,Lee ES,et al.The vascular characteristics of melasma[J].J Dermatol Sci,2007,46(2):111-116.
- [6]Lim HW,Hönigsmann H,Hawk JLM.光皮肤病学[M].吴艳,刘玮主译.北京:科学出版社,2009: 83-86.
- [7]宋秀祖,许爱娥.黄褐斑:表皮屏障与黑素屏障失衡[J].国际皮肤性病学期刊,2012,38(5): 310-312.
- [8]二条貞子.トラネキサム酸による肝斑の治療[J].基礎と臨床, 1979,13(9):3129-3131.
- [9]王辉,郭丽芳,葛一平,等.黄褐斑病因、加重因素及对生活质量影响的横断面研究[J].中华皮肤科杂志, 2016,49(2):93-97.
- [10]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组[J].黄褐斑的临床诊断及疗效标准(2003年修订稿)[J].中华皮肤科杂志

- 志, 2004,37(7):440.
- [11]许爱娥,高天文.中国黄褐斑治疗专家共识(2015)[J].中华皮肤科杂志,2016,49(8):529-532.
- [12]Tourlaki A,Galimberti MG,Pellacani G,et al.Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream[J].Dermatol Treat,2014,25(3):218-222.
- [13]Hong SP,Han SS,Choi SJ,et al.Split-face comparative study of 1550nm fractional photothermolysis and trichloroacetic acid 15% chemical peeling for facial melasma in Asian skin[J].Cosmet Laser Ther,2012,14(2):81-86.
- [14]Ikino JK,Nunes DH,Silva VP,et al.Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women[J].An Bras Dermatol,2015,90(2):196-200.
- [15]张丽超,周炳荣,骆丹.黄褐斑的治疗进展[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2015,14(3):201-204.
- [16]尹璐,王恩波,富彦财,等.纳晶微针的促渗透作用及安全性实验研究[J].临床军医杂志,2015,43(4):339-341.
- [17]Chung JY,Lee JH.Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma:side-by-side comparison clinical study[J].J Dermatolog Treat,2015,27(4):373-377.
- [18]安彩霞,向芳,杨珊,等.氨甲环酸联合Q开关 Nd:YAG 激光治疗黄褐斑疗效观察[J].实用皮肤病学杂志,2015,8(2):126-128.
- [19]Taraz M,Niknam S,Ehsani AH.Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies[J].Dermatol Ther,2017,30(3):e12465.

[收稿日期]2019-03-12

本文引用格式:张金娥,景焕,卫静宜,等.5%氨甲环酸透皮给药治疗黄褐斑疗效观察[J].中国美容医学,2019,28(5):11-15.

黄褐斑的光电治疗进展

刘冰 齐婧 综述, 李承新 审校

(中国人民解放军总医院第一医学中心皮肤科 北京 100853)

[摘要]黄褐斑是一种常见的发生于女性面部的色素增加性疾病,发病因素多样,具体机制尚未完全阐明。黄褐斑的治疗包括局部外用、系统口服、序贯治疗以及联合治疗,目前认为联合治疗是最佳的治疗方案。在联合治疗中光电治疗占有非常重要的地位,主要包括强脉冲光、调Q激光、皮秒激光、非剥脱性点阵激光、剥脱性点阵激光以及其他激光。其中强脉冲光、调Q激光及皮秒激光的疗效及安全性已经得到了广泛认可,其他光电疗法的疗效及安全性仍待研究。

[关键词]黄褐斑;光电技术;治疗;激光;强脉冲光

[中图分类号]R758.4*2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0015-04

Progress in Laser and Light Therapy of Melasma

LIU Bing, QI Jing, LI Cheng-xin

(Department of Dermatology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Melasma is a common acquired condition of symmetric hyperpigmentation, typically occurring on the face, with higher prevalence in females. The etiology of melasma is multifactorial and the pathogenesis has not been fully elucidated. Treatments for melasma include topical, oral, procedural, and combination treatments, of which the combination treatments has been the most accepted. Laser and light therapy for melasma include intense pulsed light, Q-switch lasers, picosecond lasers, nonablative fractional lasers, ablative fractional lasers and other laser and light treatments. Of which the first three were well accepted by physicians and patients, but the efficacy and safety of other approaches were still controversial.

Key words: melasma; laser and light therapy; treatment; laser; IPL

黄褐斑是一种常见的发生于女性面部的色素增加性疾病。其特点为发生于面部的暗褐色斑片,也有一些患者皮损累及颈部、前胸和前臂,少数患者为男性^[1-2]。发病多与家族史、紫外线暴露和激素水平变化等相关^[3]。黄褐斑的治疗包括局部外用、系统口服、序贯治疗以及联合治疗,目前普遍认为联合治疗为最佳治疗方法。联合治疗主要包括局部外用制剂联合、多种系统用药联合、多种光电治疗

联合、中药联合针灸、光电联合药物等方法^[4-5]。

近年来,光电治疗黄褐斑取得了一定疗效,其机制在于光电治疗的脉宽在黑素颗粒的热弛豫时间内,利用光爆破作用将其打碎,而避免损伤周围皮肤,同时又可利用选择性光热作用改善血管扩张、用光调作用起到修复皮肤屏障^[4]。当然,对于黄褐斑患者,尤其是肤色较深的患者,治疗过程中需注意避免炎症后色素沉着的发生。本文对目