

•皮肤美容•

•论 著•

强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗玫瑰痤疮的疗效观察 及对患者生活质量的影响

王 静¹, 荣光辉², 祝 嘉², 彭 琛², 徐 侠²

(六安市中医院 1.皮肤性病科; 2.皮肤科 安徽 六安 237006)

[摘要]目的: 探讨分析强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗玫瑰痤疮疗效观察及对生活质量的影响。方法: 按随机数字表法将2020年7月-2021年5月六安市中医院收治的89例玫瑰痤疮患者分入对照组(45例)与治疗组(44例)。对照组采用硫酸羟氯喹片+盐酸米诺环素胶囊+医用冷敷贴治疗; 治疗组在对照组基础上联合强脉冲光治疗。对比两组治疗前后症状积分和生活质量评分、临床疗效以及不良反应。结果: 相比对照组, 治疗组总有效率更高(95.45% vs 79.54%, $P < 0.05$); 治疗后两组红斑、丘疹脓疱、毛细血管扩张、瘙痒等症状评分均较治疗前下降, 且治疗组各症状评分更低($P < 0.05$); 治疗后两组自我感知、情感功能、痤疮症状、社会功能评分均较治疗前升高, 且治疗组生活质量评分更高($P < 0.05$); 对照组不良反应发生率与治疗组比较(6.82% vs 9.09%)差异无统计学意义($\chi^2 = 0.155$, $P = 0.694$)。结论: 对玫瑰痤疮患者采取强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗效果显著, 能有效改善患者临床症状, 提高生活质量, 安全性较高, 值得推广。

[关键词]强脉冲光; 硫酸羟氯喹; 玫瑰痤疮; 生活质量; 症状积分

[中图分类号]R758.73⁴ **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2022)08-0001-04

Clinical Application of Intense Pulsed Light Combined with Hydroxychloroquine Sulfate in the Treatment of Rosacea

WANG Jing¹, RONG Guanghui², ZHU Jia², PENG Chen², XU Xia²

(1. Department of Dermatology and Venereology; 2. Department of Dermatology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an 237006, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of intense pulsed light combined with hydroxychloroquine sulfate in the treatment of rosacea and its effect on quality of life. **Methods** A total of 89 patients with rosacea admitted to Lu'an Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2020 to May 2021 were divided into the control group (45 cases) and the treatment group (44 cases) by the random number table method. The control group was treated with hydroxychloroquine sulfate tablets + minocycline hydrochloride capsules + medical cold compresses, and the treatment group was given intense pulsed light therapy on the basis of the control group. The symptom score and quality of life score before and after treatment, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the effective rate of the treatment group was higher (95.45% vs 79.54%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms such as telangiectasia, pruritus, erythema, papules and pustules in the two groups were all decreased, and the symptom scores in treatment group were lower ($P < 0.05$). After treatment, the scores of self-perception, emotional function, acne symptoms, and social function of the two groups increased, and the quality of life score of the treatment group was higher ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group and the treatment group (6.82% vs 9.09%) was not statistically significant ($\chi^2 = 0.155$, $P = 0.694$). **Conclusion** Intense pulsed light combined with hydroxychloroquine sulfate is effective in the treatment of rosacea, which can improve clinical symptoms, increase quality of life with high safety. It is worthy of promotion.

Key words: intense pulsed light; hydroxychloroquine sulfate; rosacea; quality of life; symptom score

玫瑰痤疮表现为鼻部发红、短暂或持续性红斑、丘疹、脓疱及毛细血管扩张, 好发于成年人^[1]。目前对于该疾病的发病机制尚未统一, 有关研究显示玫瑰痤疮患者

均出现皮脂过度分泌现象^[2]。临床采用对症治疗、清除皮损、调整内分泌紊乱的治疗方式, 例如口服或者局部使用四环素、甲硝唑等药膏, 虽然能迅速缓解症状, 但长时

间使用抗生素,会影响肠道中益生菌生长,疗效欠佳,且无法根治玫瑰痤疮^[3-4]。硫酸羟氯喹能加强患者皮肤对长波紫外线耐受性,减少细胞因子和组胺释放,具有免疫抑制及抗炎作用,但长期使用会引发不同程度的不良反应^[5]。强脉冲光能发出非剥脱性、非侵入性的低能量密度治疗血管性或色素性皮肤病变。对于玫瑰痤疮患者采用强脉冲光和硫酸羟氯喹联合治疗是否可提高治疗效果,目前临床尚无统一结论^[6]。故本研究旨在探讨强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗玫瑰痤疮的疗效,并观察患者的生活质量、症状积分。

1 资料和方法

1.1 一般资料:按照随机数字表法将2020年7月-2021年5月六安市中医院就诊的89例玫瑰痤疮患者分入对照组(45例)与治疗组(44例),治疗过程中对照组有1例脱落。对照组(45例)男10例,女35例;年龄20~56岁,平均年龄(35.81±6.65)岁;病程1~8年,平均(2.69±0.25)年;皮损累及部位:额部3例,双颊部18例,鼻部16例,口周8例。治疗组(44例)男8例,女36例;年龄21~56岁,平均(36.05±6.70)岁;病程1~7年,平均(2.70±0.26)年;皮损累及部位:额部4例,双颊部20例,鼻部14例,口周6例。两组上述基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经六安市中医院伦理委员会批准同意。

1.2 纳入标准:①相关临床表现均符合中国玫瑰痤疮诊疗指南(2016)制定的玫瑰痤疮诊断标准^[7];②年龄≥18岁;③神志、语言沟通清楚;④患者签署知情同意书。

1.3 排除标准:①合并严重的心肝肾等功能障碍;②妊娠或哺乳期者;③伴有严重肿瘤或免疫系统疾病者;④近3个月内接受激素、抗过敏药物治疗者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组:硫酸羟氯喹片[(纷乐,上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格:0.1克×14片)口服0.2克/次,每天2次]+盐酸米诺环素胶囊[(玫满,惠氏制药有限公司,国药准字H10960011,规格:50毫克×20粒)口服0.1克/次,1次/天,服用8周,为一个疗程]+外用医用冷敷贴[(广州创尔生物技术股份有限公司,医疗器械备案凭证编号:粤穗械备20160195号,规格:30 ml),2次/天]。

1.4.2 治疗组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗仪治疗(型号:Record-618)。①术前准备:先由同1名专科医生与患者进行术前沟通,介绍强脉冲光治疗仪工作原理及注意事项,术前清洁患者面部,并留取照片;②操作方法:患者平躺,佩戴防护镜,医生对患者肤色及皮损评估,调整治疗参数,选择适合患者皮损程度的治疗头(15 mm×35 mm、15 mm×8 mm)。治疗头使用情况:皮损面积比较大或者位置比较平坦,一般选择大治疗头(15 mm×35 mm),相反就选择小治疗头(15 mm×8 mm)。

涂光子冷凝胶(嘉业堂,出产于山东朱氏药业集团有限公司,厚度2~3 mm),测试双侧面颊光斑,1 min后观察被治疗处反应,再进行参数调整。医生手持治疗头,垂直贴敷于皮损处表面发射光子。红斑区皮肤微红,较细小血管消失,稍粗血管发紫,用刮板轻刮未现血液流动为治疗终点,每4周1次,共治疗2次;③术后处理:治疗同时给予冷纱块湿敷,结束后清洗冷凝胶,冷敷药物面膜综合治疗两次(笔者医院自制)。所有患者治疗期间避免暴晒。两组治疗8周,1个疗程后,随访并留取照片对比评估。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效:参照文献^[8]对玫瑰痤疮进行疗效判断。①治疗后患者皮损消退≥90%为治愈;②治疗后患者皮损消退75%~89%为显效;③治疗后患者皮损消退25%~74%为有效;④治疗后患者皮损消退<25%为无效。有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%。

1.5.2 症状积分:分别于治疗前、治疗后对患者临床症状进行评分,参照^[9]4级评分法对红斑、丘疹、脓疱、毛细血管扩张等客观体征以及瘙痒等主观症状进行评分。自觉症状无,皮损面积0 cm²得0分;自觉症状轻,皮损面积<20 cm²得1分;自觉症状适中,皮损面积20~50 cm²得2分;自觉症状重,皮损面积>50 cm²得3分,评分越高症状越差。

1.5.3 生活质量:生活质量量表(Acne-QOL)^[10],总分114分,其中包含自我感知(30分)、情感功能(30分)、痤疮症状(30分)、社会功能(24分)等4项,分数越高则生活质量越高。

1.5.4 不良反应:观察记录两组患者在治疗过程中的不良反应事件(包含水疱、色素沉着、红肿、面部刺激和头晕头痛)。

1.6 统计学分析:统计软件采用IBM公司SPSS 23.0,采用两独立样本 t 检验及配对 t 检验比较年龄、病程、症状积分和生活质量评分等以均数±标准差($\bar{x}±s$)描述的计量资料,采用四格表 χ^2 检验推断性别、皮损累及部位、疗效和不良反应等以百分比(%)描述的计数资料,双侧检验水准 α 为0.05。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比:相比对照组,治疗组总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。两组典型病例治疗前后见图1~2。

表1 两组临床疗效对比

		[例(%)]			
组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	44	8 (18.18)	12 (27.27)	15 (34.07)	9 (20.46)
治疗组	44	24 (54.54)	11 (26.19)	7 (15.91)	2 (4.55)
χ^2 值					5.091
P 值					0.024



注：A. 治疗前正面观；B. 治疗前右侧面部；C. 治疗前左侧面部；D. 治疗1个疗程后正面观；E. 治疗1个疗程后右侧面部；F. 治疗1个疗程后左侧面部

图1 治疗组典型病例治疗前后



注：A. 治疗前正面观；B. 治疗前右侧面部；C. 治疗前左侧面部；D. 治疗1个疗程后正面观；E. 治疗1个疗程后右侧面部；F. 治疗1个疗程后左侧面部

图2 对照组典型病例治疗前后

2.2 两组治疗前后临床症状积分对比：治疗前两组皮损评分比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），治疗后两组红斑、丘疹脓疱、毛细血管扩张、瘙痒等症状评分均下降，治疗组治疗后各症状评分较对照组更低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

2.3 两组治疗前后生活质量评分对比：治疗前两组生活质量评分比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），治疗后两组自我感知、情感功能、痤疮症状、社会功能评分均升高，且与对照组治疗后相比，治疗组生活质量评分均更高，差

表2 两组治疗前后临床症状积分对比 ($\bar{x}\pm s$, 分)						
时间	组别	例数	红斑	丘疹脓疱	毛细血管扩张	瘙痒
治疗前	对照组	44	2.01±0.51	2.12±0.42	1.79±0.72	2.24±0.57
	治疗组	44	1.98±0.49	2.08±0.39	1.73±0.64	2.18±0.60
	t值		0.301	0.502	0.448	0.532
	P值		0.763	0.616	0.659	0.607
治疗后	对照组	44	0.84±0.32*	0.96±0.25*	0.91±0.16*	0.86±0.13*
	治疗组	44	0.51±0.16*	0.52±0.14*	0.29±0.03*	0.41±0.09*
	t值		6.695	11.003	27.612	20.612
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：*表示与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表3。

表3 两组治疗前后生活质量评分对比 ($\bar{x}\pm s$, 分)						
时间	组别	例数	自我感知	情感功能	痤疮症状	社会功能
治疗前	对照组	44	11.02±2.35	15.94±1.58	8.93±1.06	11.95±1.47
	治疗组	44	10.31±2.20	16.18±1.79	8.62±0.98	12.28±1.56
	t值		1.589	1.256	1.533	1.114
	P值		0.121	0.226	0.132	0.284
治疗后	对照组	44	22.09±4.86*	21.98±3.24*	18.65±3.17*	19.53±2.98*
	治疗组	44	25.42±5.13*	25.12±4.06*	22.83±3.52*	21.62±3.24*
	t值		3.413	4.381	6.402	3.434
	P值		0.001	<0.001	<0.001	0.001

注：*表示与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应发生情况对比：对照组不良反应发生率与治疗组比较（6.82% vs 9.09%）差异无统计学意义（ $\chi^2=0.155$, $P=0.694$ ），见表4。

表4 两组不良反应发生情况对比 [例（%）]						
组别	例数	水疱	色素沉着	红肿	面部刺激	头晕头痛
对照组	44	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.27)	1 (2.27)	1 (2.27)
治疗组	44	1 (2.27)	1 (2.27)	1 (2.27)	1 (2.27)	0 (0.00)
χ^2 值						0.155
P值						0.694

3 讨论

玫瑰痤疮通常表现为脸部集中、明显充血症状，若充血症状未得到及时治疗，皮肤中毛细血管会破裂，在表皮上留下褪不去的红色，还会爆发大规模的粉刺疙瘩^[11-12]。张楠等研究^[13]认为遗传、环境、感染、激素等可能是影响因素。潘廷猛等^[14]研究表明玫瑰痤疮患者可能存在易感基因或神经血管调节受体相关基因突变，能在紫外线、糖皮质激素或螨虫等诱发因素下，造成皮肤防御屏障功能损害、面部毛细血管长期扩张，形成该病^[15]。临床主张抗过敏、抗炎或激光等治疗方法，其中四环素可降低炎症因子，抑制中性粒细胞趋化和降低血管内皮细胞生长因子活

性等,进而扩张毛细血管;盐酸米诺环素是半合成的四环素类药物^[16],抗菌、抗炎作用显著;硫酸羟氯喹具有免疫调节作用,能不危害机体并对外界病毒抗原或细菌具有免疫反应。但单独使用疗效还有进一步提升的空间,长期使用会出现皮疹、恶心、头晕、视网膜色素沉着等不良反应,多数学者认为联合治疗玫瑰痤疮才是最理想治疗方法^[17-18]。

本研究联合强脉冲光治疗,该治疗方式是包含可见光和近红外线的一种波长范围500~1 200 nm的光,其能根据患者皮肤不同靶组织出现的不同光化学效应,精确控制波形^[19],从而减少因能量不稳定造成的皮肤热损伤及色素沉着。强脉冲光采用选择性光热作用原理,作用于血管内氧合血红蛋白,导致血管内和血管周围组织凝固性坏死,进而改善毛细血管扩张且不再复发,在低能量密度下对血管性或色素性皮肤病变展开治疗,具有疗效好,不良反应轻微且短暂的优势。刘里云等^[20]研究发现采取0.1%他克莫司软膏联合硫酸羟氯喹治疗后总有效率高于常规软膏治疗患者,且生活质量评分和临床症状评分、皮肤潮红、红斑、毛细血管扩张、皮肤敏感好转时间均优于对照组,两组治疗方案患者均出现了头晕头痛、皮肤刺激等不良反应,不良反应发生率对比无统计学差异。

结合本研究发现与对照组比较,治疗组总有效率更高(95.45% vs 79.54%),证实强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗玫瑰痤疮患者疗效理想;治疗后治疗组红斑、丘疹脓疱、毛细血管扩张、瘙痒等症状评分均低于对照组,提示强脉冲光能改善玫瑰痤疮患者的皮损症状评分;治疗后治疗组自我感知、情感功能、痤疮症状、社会功能评分高于对照组;两组不良反应发生率比较(6.82% vs 9.09%)无统计学意义,提示强脉冲光能有效提高患者的生活质量,未增加明显不良反应,具有一定安全性。精准能量密度的强脉冲光治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮,直接作用于红斑和扩张的微血管达到消除红斑及封闭血管的目的,从而改善患者最直观的客观症状。同时口服羟氯喹抗炎、免疫抑制、光保护的作用改善患者瘙痒、灼热等主观不适感,通过图片可见患者面部微血管和红斑较治疗前明显改善,同时治疗区域的皮肤细腻度和亮度得到提升。

综上所述,对玫瑰痤疮患者采取强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗疗效显著,能有效改善患者临床症状,提高生活质量,更具安全性。

[参考文献]

- [1]Dursun R,Daye M,Duramaz K.Acne and rosacea: what's new for treatment?[J].Dermatol Ther,2019,32(5):e13020.
- [2]Kallis PJ,Price A,Dosal J R,et al.A biologically based approach to acne and rosacea[J].J Drugs Dermatol,2018,17(6):611-617.
- [3]Salleras M,Alegre M,Alonso-Usero V,et al.Spanish consensus

document on the treatment algorithm for rosacea[J].Actas Dermosifiliogr(Engl Ed),2019,110(7):533-545.

- [4]陈菊萍,徐剑丹,陶佳,等.剥脱性CO₂点阵激光治疗玫瑰痤疮的疗效[J].中华医学美容美容杂志,2020,26(5):438-439.
- [5]张二佳,林彤.两种强脉冲光治疗玫瑰痤疮的疗效观察[J].中华皮肤科杂志,2021,54(3):207-211.
- [6]刘乐,陈文慧.羟氯喹联合盐酸多西环素治疗玫瑰痤疮疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(5):39-40.
- [7]中国医师协会皮肤科医师分会皮肤美容亚专业委员会.中国玫瑰痤疮诊疗专家共识(2016)[J].中华皮肤科杂志,2017,50(3):156-161.
- [8]张子茜,杨荣丽,张兰,等.羟氯喹联合外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子,重组人源III型胶原蛋白治疗玫瑰痤疮疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(2):163-165.
- [9]谷恋秋,廖秀成.强脉冲光联合积雪苷防治颜面部烧伤后色素沉着的临床观察[J].激光杂志,2019,40(8):185-187.
- [10]庄滨瑜.强脉冲光联合30%超分子水杨酸治疗面部轻中度痤疮[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(4):350-353.
- [11]许凌晖,许天星,郭燕妮,等.光电协同技术治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2019,33(5):46-50.
- [12]林双娇,宋维芳,于宇,等.窄谱强脉冲光联合透明质酸修护贴敷料治疗I、II期玫瑰痤疮的临床观察[J].中国激光医学杂志,2019,28(3):173-174.
- [13]张楠,田野,瞿幸,等.自拟凉血清肺汤联合西医常规疗法治疗玫瑰痤疮肺胃热盛证临床研究[J].国际中医中药杂志,2021,43(3):246-249.
- [14]潘廷猛,王鑫,陈雪路,等.羟氯喹联合红光治疗60例玫瑰痤疮临床观察[J].临床皮肤科杂志,2019,48(5):300-304.
- [15]张添龙,欧阳玲,宋维芳.小剂量盐酸米诺环素联合窄谱强脉冲光治疗玫瑰痤疮的效果研究[J].中国医刊,2020,55(9):97-99.
- [16]宋维芳,王素环,林炳基,等.DPL联合0.1%他克莫司软膏治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮的临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(3):115-119.
- [17]李伶,郭中华.调Q脉冲激光联合甲硝唑凝胶和多西环素治疗轻中度玫瑰痤疮疗效研究[J].中国美容医学,2019,28(9):18-21.
- [18]李正,宋维芳,林炳基,等.DPL500联合羟氯喹治疗I型玫瑰痤疮的疗效及安全性评估[J].解放军预防医学杂志,2019,37(7):194-195.
- [19]罗宏,张莲,何莹,等.短波治疗仪联合药物治疗玫瑰痤疮30例临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2019,33(3):123-126.
- [20]刘里云,赵芳,孟祖东,等.0.1%他克莫司软膏联合硫酸羟氯喹治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮临床疗效观察[J].陕西医学杂志,2020,49(6):748-750.

[收稿日期]2021-07-28

本文引用格式:王静,荣光辉,祝嘉,等.强脉冲光联合硫酸羟氯喹治疗玫瑰痤疮的临床应用[J].中国美容医学,2022,31(8):1-4.

· 论 著 ·

308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风临床观察

郭亮¹, 宫模杰², 种丽君³

(1. 枣庄市中医医院皮肤科 山东 枣庄 277000; 2. 枣庄市立医院皮肤科 山东 枣庄 277000; 3. 枣庄市薛城区中医院皮肤科 山东 枣庄 277000)

[摘要]目的: 探究308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风疗效及对外周血Th1/Th2的影响。方法: 以2019年1月-2021年1月117例寻常型白癜风患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照A组、对照B组和观察组, 39例/组, 对照A组给予钙泊三醇倍他米松软膏治疗, 对照B组给予308 nm准分子光治疗, 观察组给予308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗。比较三组疗效、治疗期间不良反应发生率、临床症状变化情况、生活质量指数(Dermatology life quality index, DLQI)及外周血干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白介素-4 (IL-4)及白介素-10 (IL-10)水平、白斑面积氧化应激指标[超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase, GSH-Px)]变化情况。结果: 观察组治疗总有效率高于对照A组、对照B组 ($P < 0.05$); 观察组白斑消退时间均短于对照A组、对照B组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后白斑面积小于对照A组、对照B组, DLQI评分低于对照A组、对照B组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后IFN- γ 、IL-4及IL-10水平低于对照A组、B组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后GSH-Px、SOD水平高于对照A组、对照B组, MDA水平低于对照A组、对照B组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率对比无明显差异 ($P > 0.05$)。结论: 308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风的临床疗效较好, 可明显缩小白斑面积, 缩短临床症状消失时间, 且能促进Th1/Th2平衡, 减轻皮损部位氧化应激反应, 并能改善患者生活质量。

[关键词] 寻常型白癜风; 308 nm准分子光; 钙泊三醇倍他米松软膏; 美学效果; 外周血Th1/Th2

[中图分类号] R758.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2022) 08-0005-04

Clinical Observation of 308 nm Excimer Laser Combined with Calcipotriol Betamethasone Ointment in the Treatment of Vitiligo Vulgaris

GUO Liang¹, GONG Mojie², CHONG Lijun³

(1. Department of Dermatology, Zaozhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zaozhuang 277000, Shandong, China;

2. Department of Dermatology, Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang 277000, Shandong, China; 3. Department of Dermatology, Xuecheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zaozhuang 277000, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of 308nm excimer laser combined with calcipotriol betamethasone ointment in the treatment of vitiligo vulgaris and its influences on peripheral blood Th1/Th2. **Methods** A total of 117 patients with vitiligo vulgaris were enrolled as the research objects between January 2019 and January 2021. They were divided into control A group, control B group and observation group by random number table method, 39 cases in each group. The control A group was treated with calcipotriol betamethasone ointment, control B group was treated with 308 nm excimer laser, and observation group was treated with 308 nm excimer laser and calcipotriol betamethasone ointment. The curative effect, the incidence of adverse reactions during treatment, the changes of disappearance of clinical symptoms, lesion range, the scores of dermatology life quality index (DLQI), levels of peripheral blood interferon- γ (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), and oxidative stress indexes at white spot area [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px)] before and after treatment in the three groups were observed. **Results** The total response rate of treatment in observation group was higher than that in control A group and control B group ($P < 0.05$). The disappearance time of vitiligo in observation group was shorter than that in control A group and control B group ($P < 0.05$). After treatment, white spot area in observation group was smaller than that in control A group and control B group, and DLQI score was lower than that in control A group and control B group ($P < 0.05$). After treatment, levels of IFN- γ , IL-4 and IL-10 in observation group were lower than those in control A group and control B group ($P < 0.05$), GSH-Px and SOD levels were higher than those in control A group and control B group, and MDA level was lower than that in control A group and control B group ($P < 0.05$). There was no significant

difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The clinical curative effect of 308 nm excimer laser combined with calcipotriol betamethasone ointment is good on vitiligo vulgaris. It can significantly reduce white spot area, shorten disappearance time of clinical symptoms, promote Th1/Th2 balance, relieve oxidative stress response at skin lesion sites and improve quality of life in patients.

Keywords: vitiligo vulgaris; 308 nm excimer laser; calcipotriol betamethasone ointment; cosmetic effect; peripheral blood Th1/Th2

寻常型白癜风是白癜风中常见类型,目前多采用药物及物理疗法进行治疗^[1]。钙泊三醇倍他米松软膏是一种复合制剂,可抑制黑素细胞被破坏,但单药治疗疗程较长,疗效欠佳^[2]。308 nm准分子光是一种靶向治疗方法,目前在临床上已被应用于白癜风的治疗中,可刺激黑素细胞增生,促进黑色素生成^[3],但目前对于其与钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风的研究尚处于探索阶段。故本研究对寻常型白癜风患者给予308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗,旨在探究联合治疗的临床疗效、美学效果及对外周血Th1/Th2的影响,为该疾病的治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料:以2019年1月-2021年1月由枣庄市中医医院皮肤科、枣庄市立医院皮肤科、枣庄市薛城区中医院皮肤科收治的117例寻常型白癜风患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照A组、对照B组和观察组,每组39例。观察组中男21例,女18例;年龄18~49岁,平均 (33.62 ± 5.07) 岁;病程2个月~14年,平均 (6.38 ± 2.05) 年;白斑面积 $3\sim 57\text{ cm}^2$,平均 $(22.19\pm 2.64)\text{ cm}^2$ 。对照A组中男24例,女15例;年龄20~47岁,平均 (34.05 ± 4.92) 岁;病程3个月~13年,平均 (6.04 ± 2.01) 年;白斑面积 $5\sim 55\text{ cm}^2$,平均 $(21.62\pm 2.38)\text{ cm}^2$ 。对照B组中男22例,女17例;年龄19~50岁,平均 (33.18 ± 5.05) 岁;病程4个月~13年,平均 (5.89 ± 2.12) 年;白斑面积 $6\sim 53\text{ cm}^2$,平均 $(21.87\pm 2.40)\text{ cm}^2$ 。三组患者上述资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准:①根据《白癜风诊疗共识(2014版)》^[4]诊断为寻常型白癜风;②经笔者医院伦理委员会审核通过,患者知情同意且签署同意书;③存在2处以上皮损者;④稳定期患者。

1.3 排除标准:①节段型或泛发型白癜风患者;②光敏感者;③有皮肤恶性肿瘤病史者;④对本研究所用药物过敏者;⑤瘢痕体质患者;⑥合并其他皮肤病患者;⑦合并其他自身免疫性疾病患者;⑧不能配合激光治疗者。

1.4 方法:对照A组给予钙泊三醇倍他米松软膏(LEO Laboratories Limited,批号:H20120218,规格:15 g)治疗,2次/天,外用皮损处,1~4指节/次,连续治疗12周。对照B组给予308 nm准分子光治疗,应用重庆德玛光电

技术有限公司的308 nm紫外光治疗仪,波长为308 nm,光功率密度为 $50\sim 1\ 200\text{ mW/cm}^2$,工作气体为氯化氙气体,激光通过光纤手柄产生,光斑为 $2\text{ cm}\times 2\text{ cm}$,根据最小红斑量选择治疗的起始剂量,于首次治疗后根据皮损情况调整能量。治疗间隔时间为72~96 h,治疗后如红斑持续时间大于60 h或治疗后出现水泡、皮肤剥脱等症状,需将下次治疗延期至症状消失时,且将治疗能量降低50%;如红斑持续48~60 h,可将治疗能量降低20%;如红斑持续24~48 h,可维持原有治疗剂量;如红斑持续时间小于24 h,可将治疗能量提高20%。连续治疗12周,每周1次,共计12次。观察组给予308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗,308 nm准分子光治疗方法同对照B组,钙泊三醇倍他米松软膏治疗方法同对照A组。

采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前及治疗12周的干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4及IL-10水平,试剂盒由北京晶美生物工程有限公司提供;应用BY-II型白癜风治疗仪进行负压吸疱(温度为 43°C ,负压为45 kPa),吸取疱液1~2 ml,应用贝克曼库尔特高速离心机,以3 000 r/min离心20 min,取上清液,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平;采用比色法检测患者丙二醛(MDA)水平;采用分光光度法检测患者谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效:末次治疗后1周参考《白癜风临床分型及疗效标准(2003年修订稿)》^[5]进行临床疗效评价,痊愈为白斑全部消退,且完全复色;显效为白斑部分消退或缩小,复色面积大于皮损面积的50%;好转为白斑部分消退或缩小;无效为白斑无色素再生或范围扩大。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5.2 临床症状恢复情况:应用Image J软件测量患者治疗前及治疗后1周的白斑面积,并比较两组的白斑消退时间。

1.5.3 生活质量:采用皮肤病生活质量指数(DLQI)评价患者治疗前及治疗12周后的生活质量^[6],主要包括症状、尴尬、个人关系等10项,每项0~3分,分值范围为0~30分,得分越高表示疾病对患者生活质量的影响越大。

1.5.4 实验室指标:比较两组治疗前及治疗12周后的IFN- γ 、IL-4、IL-10及SOD、MDA、GSH-Px水平。

1.5.5 统计两组患者治疗期间药物不良反应(瘙痒、皮疹、皮肤灼烧感等)及激光治疗不良反应发生情况(局部红斑、水泡、糜烂)。

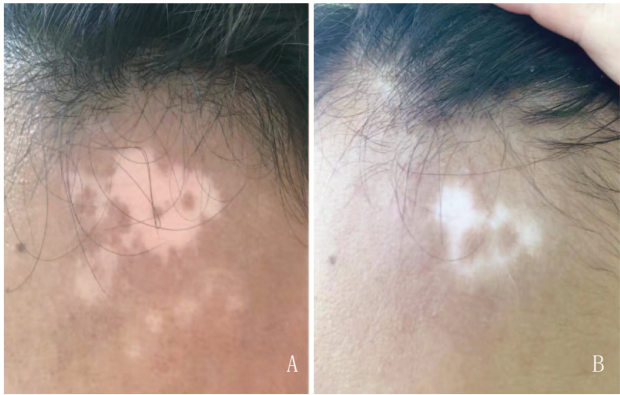
1.6 统计学分析：研究所得数据均用SPSS 17软件处理，计数资料以%表示，采用 χ^2 检验比较组间差异；计量资料经正态检验后用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，用 t 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 即差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疗效比较：观察组治疗总有效率高于对照A组、对照B组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。观察组典型病例见图1。

表1 三组疗效比较 [例 (%)]						
组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效
观察组	39	8	19	10	2	37 (94.87)
对照A组	39	3	16	10	0	29 (74.36) *
对照B组	39	5	15	11	8	31 (79.49) *

注：*表示与观察组比较， $P < 0.05$ 。



注：A. 治疗前皮损多为瓷白色，边界清楚，周围有色素沉着带；B. 治疗6个月后皮损面积变小，出现皮岛并且面积逐渐变大，皮损处复色明显

图1 观察组典型病例治疗前后

2.2 三组治疗前后临床症状恢复情况及DLQI评分：三组治疗前白斑面积及DLQI评分对比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；三组治疗后白斑面积小于治疗前，且观察组小于对照A组、对照B组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；三组治疗后DLQI评分低于治疗前，且观察组低于对照A组、对照B组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），观察组白斑消退时间短于对照A组和对照B组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 三组治疗前后IFN- γ 、IL-4及IL-10水平比较：三组治

疗前IFN- γ 、IL-4及IL-10水平对比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；三组治疗后IFN- γ 、IL-4及IL-10水平低于治疗前，且观察组低于对照A组、B组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

表3 三组治疗前后IFN- γ 、IL-4及IL-10水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)					
组别	例数	时间	IFN- γ	IL-4	IL-10
观察组	39	治疗前	159.31 \pm 6.22	96.25 \pm 4.07	128.67 \pm 10.39
		治疗后	131.05 \pm 5.34*	86.19 \pm 4.03*	89.12 \pm 4.68*
对照A组	39	治疗前	157.28 \pm 6.15	95.09 \pm 4.12	127.04 \pm 10.17
		治疗后	135.19 \pm 5.20**	89.34 \pm 3.85**	93.08 \pm 4.70**
对照B组	39	治疗前	158.05 \pm 6.09	95.57 \pm 4.08*	129.16 \pm 9.58
		治疗后	132.50 \pm 5.37**	87.05 \pm 3.57**	90.57 \pm 5.08**

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；*表示与观察组治疗后比较， $P < 0.05$ 。

2.4 三组治疗前后氧化应激指标比较：三组治疗前GSH-Px、MDA、SOD水平对比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后三组GSH-Px、SOD水平高于治疗前，且观察组高于对照A组、对照B组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；三组治疗后MDA水平低于治疗前，且观察组低于对照A组、对照B组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表4。

表4 三组治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	GSH-Px/ (U/L)	MDA/ (nmol/L)	SOD/ (U/ml)
观察组	39	治疗前	75.86 \pm 9.04	2.59 \pm 0.45	74.09 \pm 6.82
		治疗后	92.63 \pm 6.19*	1.27 \pm 0.35*	95.21 \pm 6.02*
对照A组	39	治疗前	74.10 \pm 9.32	2.43 \pm 0.41	72.54 \pm 6.34
		治疗后	87.24 \pm 5.88**	1.50 \pm 0.38**	90.16 \pm 5.97**
对照B组	39	治疗前	76.59 \pm 9.31	2.37 \pm 0.52	73.50 \pm 6.19
		治疗后	88.01 \pm 4.69**	1.57 \pm 0.41**	91.07 \pm 4.64**

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；*表示与观察组治疗后比较， $P < 0.05$ 。

2.5 三组不良反应发生率比较：对照A组未出现明显不良反应，对照组B组出现局部红斑1例，观察组出现局部照射部位红斑2例，患者均在停止治疗后消失，三组不良反应发生率对比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

3 讨论

寻常型白癜风目前多采用钙泊三醇倍他米松软膏进行治疗，其主要成分为钙泊三醇和倍他米松，其中钙泊三醇

表2 三组治疗前后临床症状恢复情况及DLQI评分 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	白斑面积/cm ²		DLQI评分/分		白斑消退时间/d
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	39	22.19 \pm 2.64	3.21 \pm 0.62*	11.69 \pm 2.50	4.17 \pm 0.81*	6.59 \pm 1.43
对照A组	39	21.62 \pm 2.38	6.59 \pm 1.17**	12.01 \pm 2.33	5.85 \pm 0.89**	8.10 \pm 1.57**
对照B组	39	21.87 \pm 2.40	5.78 \pm 1.30**	11.98 \pm 2.27	5.51 \pm 0.85**	7.96 \pm 1.35**

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；*表示与观察组治疗后比较， $P < 0.05$ ；**表示与观察组比较， $P < 0.05$ 。

可与角质形成细胞和免疫细胞结合,抑制角质形成细胞增殖及调节分化,并可减少免疫淋巴细胞分泌,发挥免疫调节和免疫抑制作用,进而可阻断黑素细胞破坏。倍他米松可通过抑制黑素细胞的自身抗体来抑制黑素细胞破坏,同时也作用于黑素细胞使其产生大量的黑色素,并能抑制细胞毒T细胞产生细胞因子,刺激毛囊的休止黑素细胞移行。两种成分联合应用抑制黑素细胞破坏之效更佳^[7-9]。但相关报道指出,仅采用外用药物治疗寻常型白癜风的临床疗效欠佳^[7-9]。308 nm准分子光是UVB治疗的一种,可产生频率为0~300 Hz的紫外线脉冲波,穿透性较强,可刺激黑素细胞增生,促进黑色素生成,且具有高选择性,可直接照射于皮损部位^[10-11]。故本研究使用了308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风。

本研究发现,观察组治疗总有效率高于对照组A组、对照B组,白斑消退时间短于对照组A组、对照B组,治疗后皮损范围小于对照组A组、对照B组,说明联合治疗的临床疗效及美学效果较好,可缩短患者临床症状消失时间,这可能与308 nm准分子光可刺激黑素细胞,促进黑色素及维生素D₃形成有关。另外,本研究发现,联合治疗可提高患者生活质量,这可能与联合治疗能缩小皮损范围,提高美学效果有关。

白癜风是以黑素细胞特异性损伤为病理特征的疾病。有学者指出,T细胞免疫紊乱是导致黑素细胞丢失的主要原因^[12]。Th1型细胞因子IFN- γ 可加强黑素细胞间黏附分子-1的表达,进而引起黑素细胞破坏。Th2型细胞因子IL-6、IL-10均能够增强B淋巴细胞分化、成熟和增殖,促进抗体的生成,使初始T淋巴细胞向Th2型细胞分化^[13-14]。本研究结果显示,观察组治疗后IFN- γ 、IL-4及IL-10水平低于对照A组,表明联合治疗可促进Th1/Th2平衡。这可能与308 nm准分子光可促使皮损处病理性T淋巴细胞死亡,抑制细胞因子产生,抑制朗格汉斯细胞的抗原递呈和T细胞活化功能。

氧化应激失衡可导致黑素细胞线粒体功能缺失,提示或可通过减轻皮损部位的氧化应激反应来促进黑素细胞增生^[15-16]。本研究发现,观察组治疗后GSH-Px、SOD水平高于对照A组、对照B组,MDA水平低于对照A组,说明联合治疗可减轻皮损部位的氧化应激反应,其具体机制尚不可知,笔者猜想或与炎症反应的减轻有关。另外,本研究结果显示,三组不良反应发生率对比无明显差异,说明钙泊三醇倍他米松软膏联合308 nm准分子光治疗寻常型白癜风不会增加不良反应的发生。

综上所述,308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风的临床疗效较好,可明显缩小皮损范围,缩短临床症状消失时间,且能促进Th1/Th2平衡,减轻皮损部位氧化应激反应,并能改善患者生活质量。

[参考文献]

- [1]谢志红. 308 nm准分子激光治疗白癜风的效果及对患者皮损范围、生活质量影响观察[J]. 临床检验杂志:电子版, 2019,8(4):103-104.

- [2]Wu Y,Sun Y,Qiu L,et al.A multicentre,randomized,split face and/or neck comparison of 308-nm excimer laser and 0.1% tacrolimus ointment for stable vitiligo plus intramuscular slow-releasing betamethasone for active vitiligo[J].Br J Dermatol,2019,181(1):210-211.
- [3]于学红,苏芳. 窄谱中波紫外线与308 nm准分子光治疗面部白癜风的疗效[J].中华医学美容杂志, 2019,25(2):143-146.
- [4]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014版)[J].中华皮肤科杂志, 2014,47(1):69-71.
- [5]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准(2003年修订稿)[J].中国皮肤科杂志, 2004,37(7):440.
- [6]Park M J,Shon U,Seong G H,et al.A comparative clinical trial to evaluate efficacy and safety of the 308-nm excimer laser and the gain-switched 311 nm titanium:sapphire laser in the treatment of vitiligo[J].Photodermatol Photoimmunol Photomed,2020,36(2):97-104.
- [7]武海恩,刘永斌,单云辉,等. 308 nm准分子激光与高能紫外线治疗进展期局限型白癜风疗效评价[J].中华皮肤科杂志, 2018,51(6):413-416.
- [8]Zhang B,Li T,Tang Y,et al.The effects of 308 nm excimer laser on the infiltration of CD4⁺,CD8⁺ T-cells,and regulatory T cells in the lesional skin of patients at active and stable stages of nonsegmental vitiligo[J].J Dermatolog Treat,2019,11(10):1-5.
- [9]李志峰,李立红,李小静. 钙泊三醇倍他米松软膏联合耳穴综合疗法治疗稳定期寻常型银屑病的疗效及对Th1/Th2的影响[J].现代中西医结合杂志, 2018,27(27):2979-2982.
- [10]Bae J M,Eun S H,Oh S H,et al.The 308 nm excimer laser treatment does not increase the risk of skin cancer in patients with vitiligo: A population-based retrospective cohort study[J].Pigment Cell Melanoma Res,2019,32(5):714-718.
- [11]江水,陈官芝,许璐璐. 钙泊三醇倍他米松软膏联合卡泊三醇软膏序贯治疗寻常型银屑病疗效评价[J].中国麻风皮肤病杂志, 2016,32(6):369-370.
- [12]Li L,Hong J,Lan L,et al.The effectiveness of combination therapy with 308 nm excimer laser in vitiligo in Han Chinese People[J].Australas J Dermatol,2019,60(1):e85-e86.
- [13]白云,张茹. 钙泊三醇倍他米松软膏联合卡泊三醇软膏序贯治疗寻常型银屑病临床疗效观察[J].中国药物与临床, 2018,18(10):163-165.
- [14]Sung J M,Bae J M,Kang H Y.Comparison of cyclic and continuous 308 nm excimer laser treatments for vitiligo:A randomized controlled noninferiority trial[J].J Am Acad Dermatol,2018,78(3):605-607.
- [15]陆家晴,丁杨峰,于宁,等. 308 nm准分子激光治疗前后对寻常型银屑病患者外周血Th17/Treg细胞免疫失衡的研究[J].中国中西医结合皮肤性病杂志, 2016,15(2):69-73.
- [16]刘金娟,杨宏发,李勇坚,等. 308 nm准分子激光联合药物治疗成人面部白癜风疗效研究[J].陕西医学杂志,2018,47(8):67-69.

[收稿日期]2021-03-25

本文引用格式:郭亮,宫模杰,种丽君.308 nm准分子光联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型白癜风临床观察[J].中国美容医学, 2022,31(8):5-8.

· 论 著 ·

CO₂激光浅削联合光动力疗法治疗面部日光性角化病的疗效与安全性探析

许攀, 吴晓琰, 姚晓东, 崔晓美, 朱文艳, 徐瑾炼, 陈晓栋

(南通大学附属医院医学美容科 江苏 南通 226001)

[摘要]目的: 研究CO₂激光浅削联合光动力疗法治疗面部日光性角化病的疗效与安全性。方法: 纳入笔者医院2018年1月-2020年1月收治的66例面部日光性角化病患者, 将其按照随机数字分组法分为试验组($n=33$)、对照组($n=33$)。对照组仅给予光动力疗法治疗, 而试验组在对照组基础上给予CO₂激光浅削治疗。随访3个月, 比较两组患者的疗效、并发症和总体满意度情况, 并对影响患者疗效的因素行COX回归分析。结果: 试验组患者总有效率为100.00%明显高于对照组的81.82%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 试验组患者的总满意率显著高于对照组(100.00% vs 78.79%, $P<0.05$); 两组患者并发症情况比较(21.21% vs 18.18%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 多因素COX回归分析显示: 年龄 ≥ 65 岁($HR=1.172$, 95%CI: 1.055~2.927, $P=0.031$)。Olsen分级($HR=2.535$, 95%CI: 4.343~6.790, $P=0.008$)是影响患者疗效的危险因素, 激光+光动力疗法($HR=0.339$, 95%CI: 0.171~0.882, $P=0.001$)是影响患者疗效的保护因素。结论: 相比光动力疗法, CO₂激光浅削联合光动力疗法可更有效治疗面部日光性角化病, 提高患者总体满意度, 且不增加并发症发生率, 可临床应用。

[关键词] CO₂激光; 光动力疗法; 日光性角化; 疗效

[中图分类号] R758.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2022) 08-0009-04

Analysis of the Efficacy and Safety of CO₂ Laser Shallow Ablation Combined with Photodynamic Therapy in the Treatment of Facial Actinic Keratosis

XU Pan, WU Xiaoyan, YAO Xiaodong, CUI Xiaomei, ZHU Wenyan, XU Cuilian, CHEN Xiaodong

(Department of Medical Cosmetology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To study the efficacy and safety of carbon dioxide laser shallow ablation combined with photodynamic therapy in the treatment of facial actinic keratosis (AK). **Methods** 66 patients with facial AK admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were included, and they were divided into experimental group ($n=33$) and control group ($n=33$) according to the random number grouping method. The control group received only photodynamic therapy, while the experimental group was treated with carbon dioxide laser shallow ablation based on the control group. After followed up for 3 months, compared the efficacy, complications and overall satisfaction of the two groups' patients, and performed COX regression analysis on the factors affecting the efficacy of the patients. **Results** The total effective rate of patients in the experimental group was 100.00%, which was significantly higher than 81.82% in the control group ($P<0.05$). The total satisfaction rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group (100.00% vs 78.79%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in complications between the two groups' patients (21.21% vs 18.18%, $P>0.05$). Multivariate COX regression analysis showed that age ≥ 65 years old ($HR=1.172$, 95%CI: 1.055-2.927, $P=0.031$), Olsen classification ($HR=2.535$, 95%CI: 4.343-6.790, $P=0.008$) were the risk factors for patient's efficacy, while laser + photodynamic therapy ($HR=0.339$, 95%CI: 0.171-0.882, $P=0.001$) was the protective factor. **Conclusion** Compared with photodynamic therapy, carbon dioxide laser shallow ablation combined with photodynamic therapy can treat facial AK more effectively, improve overall patient satisfaction without increasing the incidence of complications, which can be used in clinical applications.

Keywords: CO₂ laser; photodynamic therapy; actinic keratosis; curative effect

通信作者: 陈晓栋, 博士, 主任医师; 研究方向为皮肤美容。E-mail: jiangsuxupan@163.com

第一作者: 许攀, 硕士, 住院医师; 研究方向为皮肤美容。E-mail: 815326120@qq.com

日光性角化病 (Actinic keratosis, AK) 多因长期日晒导致头面部、手部等暴露部位上皮鳞状细胞非典型增生, 癌变风险增加, 表现为红褐色或灰白色角化性丘疹, 表面粗糙, 可见鳞屑^[1-2]。其传统治疗方法有激光、冷冻、手术切除等, 但创伤较大, 易遗留瘢痕、色素沉着斑或色素缺失, 且复发率较高, 近年来国内外学者发现光动力疗法 (Photodynamic therapy, PDT) 具有创伤小、疼痛感低、不受皮损面积大小影响的优点, 但复发率仍可达14.3%^[3-4]。PDT治疗时增厚的皮损角质层不利于5-氨基酮戊酸 (5-Aminolevulinic acid, 5-ALA) 等光敏剂进入体内转化为原卟啉IX (PpIX), 选择性杀伤增生活跃的细胞^[5]。而激光可灼烧皮肤, 减少角质层厚度, 故笔者团队猜测激光联合PDT治疗可提高AK患者疗效。为进一步探索适合AK患者的治疗方法, 笔者团队对笔者医院收治的66例AK患者进行前瞻性分析, 结果如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料: 共纳入笔者医院2018年1月-2020年1月收治的66例面部AK患者, 男36例, 女30例; 年龄33~78岁, 平均 (54.16±9.03) 岁; 病程7个月~9年, 平均 (2.71±0.85) 年; 皮损大小为0.4 cm×0.6 cm~5.9 cm×9.7 cm。按照随机数字分组法分为试验组 (n=33) 和对照组 (n=33)。两组年龄、病程、皮损直径、皮损部位、Olsen分级等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可进行对比, 见表1。本研究已上报笔者医院医学伦理委员会并获批。

表1 两组一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, \text{例}(\%)]$

组别	试验组 (n=33)	对照组 (n=33)	t/ χ^2 值	P值
性别			0.978	>0.05
男	20 (60.61)	16 (48.48)		
女	13 (39.39)	17 (51.52)		
年龄/岁	53.35±8.92	55.62±9.20	1.018	>0.05
平均病程/年	2.74±0.91	2.69±0.86	0.229	>0.05
皮损直径/cm	4.64±1.15	4.58±1.34	0.195	>0.05
病变类型			0.062	>0.05
多发性病变	18 (54.55)	19 (57.58)		
单发性病变	15 (45.45)	14 (42.42)		
病变部位			0.142	>0.05
鼻部	4 (12.12)	5 (15.15)		
眼周	3 (9.09)	3 (9.09)		
面颊	17 (51.52)	19 (57.58)		
额部	5 (15.15)	4 (12.12)		
颞部	4 (12.12)	2 (6.06)		
Olsen 分级			0.169	>0.05
1级	9 (27.27)	10 (30.30)		
2级	15 (45.45)	13 (39.39)		
3级	9 (27.27)	10 (30.30)		

1.2 纳入标准: ①所有患者均经组织学病理证实为AK; ②皮损均位于鼻部、眼周或面颊等部位; ③均自愿加入本试验并签署知情同意书。

1.3 排除标准: ①哺乳期、妊娠期或有明显光敏史者; ②合并严重肝肾功能不全、心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤或精神异常者; ③治疗前2周使用糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗者。

1.4 方法: 对照组仅予以光动力疗法治疗, 而试验组在对照组基础上联合CO₂激光浅削治疗。

对照组: 常规消毒后用复方利多卡因乳膏 (同方药业集团有限公司, 规格: 每克含丙胺卡因25 mg与利多卡因25 mg, 国药准字H20063466) 局麻, 再将5-氨基酮戊酸 (5-ALA) (上海复旦张江生物医药股份有限公司, 规格: 118 mg, 国药准字H20070027) 与0.9%氯化钠溶液混合成20%水溶液, 涂于皮损部位及其周围1.0 cm皮肤上, 用黑色塑料膜封包3~4 h。随后, 用光动力红光治疗仪照射20 min, 波长为633 nm, 能量密度为100~150 J/cm², 1次/周, 连续治疗4次, 术后应及时予以局部冷敷减轻烧灼感。

试验组: 先予以CO₂激光浅削预处理, 再进行光动力治疗。患者皮损部位消毒及用复方利多卡因乳膏局麻后, 使用超脉冲点阵CO₂激光治疗仪 (美国科医人公司) 对皮损部表面干燥黏着性鳞屑、不规则角化性丘疹烧灼, 边烧灼边擦拭, 直到将皮损表面干燥黏着鳞屑及不规则角化性丘疹清理干净为止 (能量设置为60~100 mJ, 频率40~100 Hz)。随后, 采用光动力治疗, 具体操作及疗程同对照组一致。结束后给予金霉素软膏涂抹, 每天2~3次, 直至创面愈合。治疗后1周内注意创面避水。

1.5 观察指标: 随访3个月, 评估两组疗效、并发症发生情况和患者满意度。

1.5.1 疗效标准^[6]: 痊愈为皮损完全消失, 仅遗留色素沉着或色素缺失, 随访期间无复发; 显效为皮损面积缩小50%~99%; 无效为皮损面积缩小小于50%、无明显变化或随访期间复发。总有效率=(痊愈+显效)例数/总例数×100%。并发症包括红肿、疼痛、红斑、色素沉着或色素消失、瘢痕等。

1.5.2 Olsen分级^[7]: AK皮损轻度, 可触及为1级; AK皮损厚度中等, 易触及为2级; AK皮损过度角化肥厚为3级。

1.5.3 患者总体满意度分值范围为1~4分, 其中非常满意为4分, 满意为3分, 一般满意为2分, 不满意为1分^[8]。总满意率=(满意+非常满意)例数/总例数×100%。

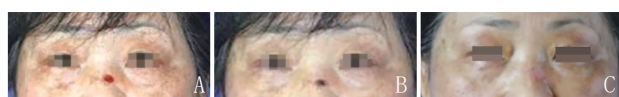
1.5.4 随访: 两组患者随访截止时间为2020年5月, 以门诊、电话等方式随访3个月, 期间均无失访病例。

1.6 统计学分析: 将所得数据输入SPSS 20.0统计学软件进行分析, 符合正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用t检验; 对于计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; 影响患者疗效的相关因素采用COX回归方程; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较: 试验组患者总有效率为100.00%, 明显高于对照组的81.82%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。试验组典型病例见图1。

表2 两组疗效比较					[例 (%)]
组别	例数	痊愈	显效	无效	总有效
试验组	33	28 (84.85)	5 (15.15)	0 (0.00)	33 (100.00)
对照组	33	24 (72.73)	3 (9.09)	6 (18.18)	27 (81.82)
χ^2 值					4.583
P值					0.032



注: A. 治疗前; B. 治疗1周后; C. 治疗1个月后

图1 试验组典型病例治疗前后

2.2 两组满意度比较: 试验组患者的总满意率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组满意度比较						[例(%)]
组别	例数	不满意	一般满意	满意	非常满意	总满意
试验组	33	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (18.18)	27 (81.82)	33 (100.00)
对照组	33	4 (12.12)	3 (9.09)	4 (12.12)	22 (66.67)	26 (78.79)
χ^2 值						5.753
P值						0.016

2.3 两组并发症比较: 两组患者在治疗后均存在不同程度的水肿、红斑、色素沉着、疼痛, 经冰敷、防晒、药物涂抹等对症处理后, 均得以缓解, 且不遗留瘢痕。其中试验组红肿2例, 红斑1例, 色素沉着1例, 轻微刺痛3例, 总并发症发生率为21.21%; 对照组红肿1例, 红斑1例, 色素沉着2例, 轻微刺痛2例, 总并发症发生率为18.18%。两组患者并发症情况比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.096$, $P > 0.05$)。

2.4 影响患者疗效的COX回归分析: 多因素COX回归分析显示, 年龄 ≥ 65 岁 ($HR = 1.172$)、Olsen分级 ($HR = 2.535$)是影响患者疗效的危险因素, 激光+光动力疗法 ($HR = 0.339$)是影响患者疗效的保护因素, 见表4。

表4 影响患者疗效的COX回归分析			
变量	HR值	95% CI	P值
年龄 ≥ 65 岁	1.172	1.055~2.927	0.031
性别	1.445	1.123~3.314	0.624
Olsen分级	2.535	4.343~6.790	0.008
激光+光动力疗法	0.339	0.171~0.882	0.001

3 讨论

日光性角化病是常见的皮肤癌前病变, 可分为肥厚型、萎缩型和原位癌样型, 好发于频繁接触紫外线者, 临床表现为红色、褐色或灰白色斑疹, 常伴有鳞屑、过度角化或增生等, 病程缓慢, 若不及时治疗, 可恶化为鳞状细胞癌^[9-10]。何文丽等^[11]学者研究指出: 在受到外界紫外线等刺激时, Wnt/ β -catenin信号通路异常, 导致细胞中Fas、FasL等细胞凋亡相关基因及p53过度表达, 且基质金属蛋白酶MMP-2增加, 进而DNA胸苷二聚体增多, 抑制上皮细胞凋亡, 最终形成AK。近几年兴起的光动力疗法(PDT)是通过光敏剂促进异常细胞凋亡, 操作简单, 疗效较好, 但仍有较高复发率^[12]。增厚的皮肤角质层是影响光敏剂吸收效果的主要阻碍, 而激光可削减角质层厚度, 两者联合有望获取更佳疗效。故笔者团队对笔者医院的66例AK患者进行相关研究, 以探索一种疗效与安全性均更佳的治疗方式。

PDT疗法的作用机制是5-ALA等光敏剂被细胞吸收后, 在特定光线作用下, 实现了基态-激发态-单重态-三重态的转变, 三重态光敏剂将能量传递至邻近组织或单重态光敏剂直接发射荧光生成大量活性氧, 损伤邻近组织细胞结构, 促使其死亡^[13]。而CO₂激光设置特定能量和密度值后, 可通过局灶光热性作用原理形成多个显微热损伤区, 区内皮损皮肤角质层剥脱, 弥补PDT疗法光线穿透性有限的不足, 且可刺激胶原再生, 促进皮肤自我恢复, 同时对区外正常皮肤影响较小, 加快治疗进程^[14]。

本试验中, CO₂激光+PDT疗法 ($HR = 0.339$, 95%CI: 0.171~0.882, $P = 0.001$)是影响患者疗效的保护因素, 与Steeb T等^[15]学者研究结论一致。CO₂激光通过高能量的CO₂光束高温碳化和气化AK患者皮损部位, 降低角质层厚度, 促进皮肤吸收5-ALA, 进而在足够波长的红光或蓝光作用下, 两者反应与线粒体中生成内源性光敏剂PpIX, 释放大氧自由基、单线态氧等, 促进异常活跃细胞的凋亡, 而对正常组织无作用^[16-17]。同时激光高温灼烧使皮肤局部红肿, 患者产生烧灼感、疼痛感。PDT治疗增加的PpIX对细胞膜及血管内皮细胞具有破坏作用, 毛细血管扩张, 组织液渗出, 患者产生不同程度的水肿^[18]。一般术后及时予以冰敷等措施可减轻并发症程度。本试验中, 两组患者并发症情况无明显差异。

试验组患者总满意率显著高于对照组, 说明CO₂激光+PDT联合治疗可获得较高的患者满意度。患者增厚的角质层不仅阻碍细胞吸收光敏剂, 而且减少PDT光线到达皮肤的深度, 而CO₂激光可灼烧皮损部位, 降低角质层的影响。其与PDT疗法结合可有效促进皮损部位细胞死亡, 疗效更佳, 患者总体满意情况亦更佳。

多因素COX回归分析显示: 年龄 ≥ 65 岁 ($HR = 1.172$, 95%CI: 1.055~2.927, $P = 0.031$)、Olsen分级 ($HR = 2.535$, 95%CI: 4.343~6.790, $P = 0.008$)是影响患

者疗效的危险因素,这与肖丽等^[19]学者研究结论相似。01sen分级主要是依据皮损厚度进行分级,皮损厚度越大,角质增生肥厚,越不利于5-ALA等光敏剂渗透入体内,单次清除皮损率下降,需经多次治疗,也增加了癌变风险^[20]。老年患者DNA损伤增加及DNA修复能力下降,更易患严重AK,甚至癌变,致疗效不佳。

本研究为单中心、前瞻性研究,实验样本量仅为66例,误差可能性较大,且对皮损严重程度进行临床分级主观性较强,与其病理分级和皮肤镜分级存在较大误差,故还需要广大学者及临床工作人员进一步进行更大样本量的前瞻性、多中心性研究,以探索更高效和更安全的AK治疗方式。

综上所述,相比光动力疗法,CO₂激光浅削联合光动力疗法可更有效治疗面部AK,提高患者总体满意度,且不增加并发症发生率,可临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 铃晓娟,马静静,高玉雪,等.日光性角化症和脂溢性角化症的临床及病理分析[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(1):15-19.
- [2] Yoon J, Kim Y C. Daylight photodynamic therapy with ablative carbon dioxide fractional laser for treating actinic keratosis in asians: a case series[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 31: 101905.
- [3] 刘峰,刘刚,郭海霞,等.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗日光性角化病[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(2):97-99.
- [4] Miller M B, Padilla A. CO₂ laser ablative fractional resurfacing photodynamic therapy for actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer: a randomized split-side study[J]. Cutis, 2020, 105(5): 251-254.
- [5] 布文博,张孟丽,张倩,等.5-氨基酮戊酸-光动力治疗面部日光性角化病的疗效和抗光老化评价[J].中国美容医学,2017,26(1):7-10.
- [6] Alexander C K, Thomas H, Christian S, et al. Photodynamic therapy of primary nonmelanomatous skin tumours of the head and neck[J]. Lasers Surg Med, 1999, 25(1): 60-68.
- [7] 陈雪,刘文斌,杨竹生,等.颜面部日光性角化病与皮肤镜检查特征相关性分析[J].中国临床医生杂志,2020,48(5):599-601.
- [8] Lee S J, Kim J I, Yang Y J, et al. Treatment of periorbital wrinkles with a novel fractional radiofrequency microneedle system in darkskinned patients[J]. Dermatol Surg, 2015, 41(5): 615-622.
- [9] Seoni S, Savoia P, Veronese F, et al. Non-Invasive analysis of actinic keratosis before and after topical treatment using a cold stimulation and near-infrared spectroscopy[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(9): E482.
- [10] 李薇薇,邹先彪.面部常见皮肤病皮肤镜诊断专家共识[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(8):12-22.
- [11] 何文丽,刘国刚,孙诗黠,等.Wnt/ β -catenin信号通路对日光性角化病相关基因蛋白表达的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(24):2636-2640.
- [12] 仇萌,邹先彪.光动力治疗日光性角化病的研究进展[J].中国美容医学,2016,25(11):119-123.
- [13] 朱梦琪,史澍睿,万国运,等.5-氨基酮戊酸介导的光动力治疗对口腔鳞状细胞癌体内外作用的研究[J].中华口腔医学杂志,2019,66(3):176-182.
- [14] 谭希. CO₂点阵激光联合5-氨基酮戊酸光动力治疗重度痤疮的临床观察[D]. 济南:山东大学,2017.
- [15] Steeb T, Schlager J G, Kohl C, et al. Laser-assisted photodynamic therapy for actinic keratosis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(4): 947-956.
- [16] Mamalis A, Ho D, Parsi K K, et al. Successful treatment of actinic granuloma with pulsed-dye laser and fractionated carbon dioxide laser[J]. Dermatol Surg, 2018, 44(3): 452-454.
- [17] Bernardini N, Proietti I, Tolino E, et al. Therapeutic options for the treatment of actinic keratosis with scalp and face localization[J]. Acta Dermatovenerol Croat, 2020, 28(2): 93-101.
- [18] Colin A Morton, Lasse R Braathen. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses[J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(5): 647-656.
- [19] 肖丽,张汝芝.日光-光动力疗法在光化性角化病治疗中的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(9):1514-1517.
- [20] Schmitz L, Von Dobbeler C, Gupta G, et al. Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index(AKASI)[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 21: 66-70.

[收稿日期]2020-12-16

本文引用格式: 许攀,吴晓琰,姚晓东,等. CO₂激光浅削联合光动力疗法治疗面部日光性角化病的疗效与安全性探析[J].中国美容医学,2022,31(8):9-12.

· 告作者和读者 ·

版权转让声明

凡向本刊所投稿件,全体作者需在收到编辑部发出的稿件回执时签署《论文投送介绍信》,将该论文的汇编权、发行权、印刷版和电子版的复制权、翻译权、信息网络传播权在世界范围内转让给本刊。本刊已加入《中国学术期刊综合评价数据库》,被《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。凡被本刊录用的稿件将同时通过因特网进行网络出版或提供信息服务,并赠送当期杂志两册。

度普利尤单抗治疗特异性皮炎的临床应用研究

丁钰¹, 华圣元²

(1.电子科技大学医学院附属绵阳医学院 绵阳市中心医院皮肤科 四川 绵阳 621000;

2.上海市儿童医院皮肤科 上海 200062)

[摘要]目的: 研究度普利尤单抗对特异性皮炎(Atopic dermatitis, AD)患儿皮损程度、湿疹面积及白介素-13(Interleukin-13, IL-13)/白介素4(Interleukin-4, IL-4)轴的影响。方法: 采用随机数字表法将医院2018年1月-2020年1月收治的86例特异性皮炎患儿均分为A、B两组, 其中A组患者仅接受基础治疗, B组患儿在基础治疗上联合度普利尤单抗治疗。比较两组治疗前后皮损情况、疗效、外周血炎症因子水平、治疗不良反应及生活质量等指标。结果: 两组治疗后, 特异性皮炎评估(Scoring atopic dermatitis index, SCORAD)评分量表中皮损范围、严重程度、瘙痒与睡眠各分项得分及总得分均较同组治疗前显著下降($P < 0.05$), 且B组经治疗后, 患儿SCORAD量表中各分项及总得分均显著低于A组治疗后水平($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清IL-13、IL-4水平均较同组治疗前显著下降($P < 0.05$), 干扰素- γ (Interferon γ , IFN- γ)水平显著上升($P < 0.05$), 且B组患儿治疗后血清IL-13、IL-4水平均显著低于A组治疗后水平($P < 0.05$), IFN- γ 显著高于A组治疗后水平($P < 0.05$)。B组治疗有效率为72.09%, 显著高于A组的48.84%($P < 0.05$)。治疗后, 两组生活质量指数(Dermatology life quality index, DLQI)各分项及总得分均显著低于同组治疗前水平($P < 0.05$), 且B组治疗后, 患儿DLQI量表中各项及总得分均显著低于A组治疗后水平($P < 0.05$)。两组治疗期间不良反应无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后随访1年, 发现B组治疗后至首次复发时间显著长于A组($P < 0.05$), 治疗后1年内平均复发次数显著低于A组($P < 0.05$)。治疗1年后, A组患者外周血CD4⁺水平显著低于B组($P < 0.05$), CD8⁺水平显著高于B组($P < 0.05$), 两组CD4⁺/CD8⁺无显著性差异($P > 0.05$)。结论: 度普利尤单抗能有效减轻AD患儿皮损严重程度, 缩小湿疹面积, 度普利尤单抗可能通过阻断IL-13/IL-4轴改善以上症状, 且药物治疗效果好, 安全性高。

[关键词]度普利尤单抗; 特异性皮炎; 皮损程度; 湿疹面积; 白介素-13; 白介素-4

[中图分类号]R758.23 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2022)08-0013-04

Clinical Application Study on Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis

DING Yu¹, HUA Shengyuan²

(1.Department of Dermatology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, Sichuan, China; 2.Department of Dermatology, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dupilumab on severity index, eczema area and interleukin-13/interleukin-4 (IL-13/IL-4) axis in patients with atopic dermatitis (AD). **Methods** Eighty-six patients with AD in the hospital from January 2018 to January 2020 were enrolled, and divided into two groups by random number table methods. Group A received routine treatment, while group B received routine treatment combined with dupilumab. The lesions, efficacy, levels of peripheral blood inflammatory factors, treatment adverse reactions and quality of life before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The scores of eczema area, severity index, itching and sleep and total score of scoring atopic dermatitis (SCORAD) were decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in group B than in group A ($P < 0.05$). A decrease in IL-13 and IL-4 levels and an increase in interferon γ (IFN- γ) level were found in both groups after treatment, and both changes were more obvious in group B than in group A ($P < 0.05$). The clinical efficacy rate was 72.09% in group B, which was significantly higher than 48.84% in group A ($P < 0.05$). After treatment, the score of Dermatology Life Quality Index (DLQI) was decreased in both groups, and was lower in group B than in group A ($P < 0.05$). The adverse reaction rate showed no significant difference between groups ($P > 0.05$). During the 1-year follow-up period, the onset time of first recurrence was later in group B than in group A ($P < 0.05$), and the frequency of recurrence at 1 year after treatment was also lower in group B than in group A ($P < 0.05$). After 1 year of treatment, the peripheral blood CD4⁺ level of group A was significantly lower than that of group B ($P < 0.05$), and the CD8⁺ level was significantly higher than that of

group B ($P < 0.05$), while no significant difference was found in $CD4^+/CD8^+$ between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Application of dupilumab for children with AD can effectively ameliorate the skin damage and diminish the eczema area via blocking IL-13/IL-4 axis, with obvious effect and high safety.

Key words: dupilumab; specific dermatitis; severity index; eczema area; interleukin-13; interleukin-4

特异性皮炎(AD)是临床上常见的慢性炎症性皮肤病,患者发病时常伴有剧烈的皮肤瘙痒,严重影响其日常生活及工作学习^[1]。目前,AD的治疗主要以避免过敏源、缓解临床症状、减少合并症及复发率为主要目标^[2]。轻度AD患者一般使用糖皮质激素(Topic corticosteroid, TCS)及钙调神经磷酸酶抑制剂(Topical calcineurin inhibitors, TCI),而中、重度患者除维持性使用TCS与TCI外,还需加用抗组胺药物、环孢素及光疗,以控制瘙痒症状^[3]。但以上用药方案对于部分患者来讲,疗效依旧不理想,且长期应用TCS或TCI可能引起感染、局部皮肤刺痛、电解质紊乱等不良反应。Th2型炎症相关通路的激活及其驱动因子是AD的基本特征,度普利尤单抗是一种全人源白介素-4受体(Interleukin-4 $R\alpha$, IL-4 $R\alpha$)亚基单克隆抗体,能靶向阻断Th2相关驱动因子白介素-13(Interleukin-13, IL-13)与白介素-4(Interleukin-4, IL-4),控制AD病情^[4-5]。本研究对比采用单纯基础性治疗与联合度普利尤单抗治疗的中、重度AD患者相关资料,以分析度普利尤单抗在临床中的应用价值,现将研究结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料:将医院2018年1月-2020年1月收治的86例AD患儿纳为研究对象。采用随机数字表法将研究对象均分为A、B两组,两组均43例。A组男20例,女23例;年龄2~11岁,平均(8.74±2.16)岁;病情严重程度:中度26例,重度17例。B组男18例,女25例;年龄3~11岁,平均(8.83±2.03)岁;病情严重程度:中度24例,重度19例。两组一般资料无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准:患者符合Hanifin and Rajka相关诊断标准^[6];年龄2~11岁;参照JDA指南相关疾病严重性评分法评估皮炎严重程度,患者处于中度(累及皮肤面积<10%)或重度(累及皮肤面积10%~30%)。

1.3 排除标准:参与研究前近两个月内使用皮质类固醇激素治疗者;受试药物过敏者;皮肤有真菌感染者;合并免疫系统疾病或系统性感染性疾病者。

1.4 方法:A组患儿接受基础性治疗,B组患儿在基础性治疗之上联合应用度普利尤单抗治疗。

基础性治疗方案包括隔绝过敏源、指导患儿合理洗浴、使用润肤剂等。外用丁酸氢化可的松乳膏(湖北恒安美林药业股份有限公司,国药准字H20083906),2次/天,皮损控制后改为1次/天,同时可联用维生素B6软膏,口服酮替芬片以及氯雷他定片,对于瘙痒剧烈者,加用抗组胺

药物,如左西替利嗪口服液等。

B组在基础性治疗的基础上,加用度普利尤单抗(达必妥),由患儿看护人进行皮下注射,注射至大腿或腹部肚脐周围(肚脐周围5 cm之内位置除外),一次性注射300 mg,每周1次。注射前看护人员注意清洗双手,使用酒精擦拭注射部位皮肤,连续治疗4周后统计治疗效果。

1.5 观察指标:观察两组治疗前后皮损情况、疗效、外周血炎症因子水平、治疗不良反应及生活质量等指标。

1.5.1 皮损情况:采用特异性皮炎评估(SCORAD)评分^[7]进行评估,评估内容包括皮损范围(A)、皮损严重程度评分(B)、瘙痒及睡眠程度(C),总得分计算公式= $A/5+7B/2+C$ 。总得分范围0~103分,总得分25~50分为中度皮损,51~103分为重度皮损。

1.5.2 疗效:采用SCORAD疗效指数^[8]评估治疗效果,疗效指数=治疗前后SCORAD积分差值/治疗前SCORAD积分×100%。疗效指数90%~100%为痊愈,疗效指数60%~89%为显效,疗效指数20%~59%为进步,疗效指数<20%为无效,将痊愈与显效记为有效。

1.5.3 外周血炎症因子:包括血清IL-13、IL-4、干扰素- γ (IFN- γ)水平。分别于治疗前后采集患儿外周静脉血5 ml,3 000 r/min快速离心15 min,分离上层血清,使用酶联免疫吸附法检测上述炎症因子水平,试剂盒均购自南京建成生物科技有限公司。

1.5.4 不良反应:分为5个级别,其中0级为无症状或具有非特异性症状,I级为局部出现荨麻疹,轻度哮喘或鼻炎,为轻度;II级为全身出现荨麻疹缓慢(时间>15 min)疹,伴或不伴中度哮喘;III级为全身出现荨麻疹发生快速(<15 min),同时合并血管性水肿,伴或不伴严重性哮喘;IV级为休克性过敏,患者易发生全身荨麻疹,合并哮喘、低血压、皮肤潮红、红斑、瘙痒、血管性水肿等。

1.5.5 生活质量:采用皮肤病生活质量指数(DLQI)^[9]对患儿生活质量进行调查,量表涉及症状与感受、日常活动、休闲娱乐、工作和学习、人际关系及治疗,共10个问题,各项问题得分0~3分,满分0~30分,得分越高,患者生活质量越差。

1.5.6 治疗后随访1年,记录两组首次复发的时间及1年内复发总次数。患者再次出现皮肤瘙痒、全身干燥、屈侧可见湿疹等临床表现,实验室检查提示血清总IgE升高,外周血是酸性粒细胞升高,过敏原检测呈阳性,即可判断为复发。

1.5.7 免疫相关指标:治疗1年后检测患儿的免疫相关指标,包括T淋巴细胞及亚群中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 情况。

1.6 统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件处理数据。计

量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,治疗前后均数资料采用配对 t 检验,计数资料用例表示,两组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后皮损情况比较:治疗后,两组患儿SCORAD评分量表中皮损范围、严重程度、瘙痒与睡眠各项得分及总得分均较同组治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且B组经治疗后,SCORAD量表中各分项及总得分均显著低于A组治疗后水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组典型病例图见图1~2。见表1。

表1 两组治疗前后皮损情况比较 $(\bar{x}\pm s, \text{分})$						
组别	例数	时间	皮损范围	皮损严重程度	瘙痒与睡眠	SCORAD总分
A组	43	治疗前	50.06 \pm 12.06	13.44 \pm 3.13	13.79 \pm 2.16	70.84 \pm 13.15
		治疗后	25.16 \pm 4.17 ^{##}	6.41 \pm 1.74 ^{##}	7.45 \pm 1.16 ^{##}	34.92 \pm 5.41 ^{##}
B组	43	治疗前	50.17 \pm 11.74	13.71 \pm 3.41	13.64 \pm 2.21	71.66 \pm 14.06
		治疗后	22.69 \pm 3.67 [*]	4.73 \pm 1.63 [*]	5.14 \pm 1.21 [*]	26.23 \pm 6.13 [*]

注: *表示与同组治疗前比较, $P<0.05$; #表示与B组治疗后比较, $P<0.05$ 。



注: A. 治疗前; B. 治疗1个月后, 患儿皮疹瘙痒症状明显减轻, 皮损面积缩小, 皮肤干燥情况得到明显改善

图1 B组患儿治疗前后对比图



注: A. 治疗前; B. 治疗1个月后, 患儿皮损面积有所缩小, 瘙痒及皮肤干燥情况有所减轻

图2 A组患儿治疗前后对比图

2.2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较: 治疗后, 两组患儿血清IL-13、IL-4水平均较同组治疗前显著下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), IFN- γ 水平显著上升, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且B组治疗后血清IL-13、IL-4水平均显著低于A组治疗后水平, 差异有统计学意义($P<0.05$), IFN- γ 显著高于A组治疗后水平, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 $(\bar{x}\pm s, \text{ng/L})$					
组别	例数	时间	IL-13	IL-4	IFN- γ
A组	43	治疗前	37.36 \pm 6.74	16.17 \pm 3.16	11.16 \pm 2.15
		治疗后	32.10 \pm 7.11 ^{##}	13.65 \pm 3.33 ^{##}	13.04 \pm 1.99 ^{##}
B组	43	治疗前	37.51 \pm 7.03	16.31 \pm 3.37	11.11 \pm 2.03
		治疗后	26.16 \pm 4.63 [*]	9.46 \pm 2.91 [*]	15.61 \pm 3.01 [*]

注: *表示与同组治疗前比较, $P<0.05$; #表示与B组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组疗效比较: B组治疗有效率显著高于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组疗效比较						[例(%)]
组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
A组	43	10 (23.26)	11 (25.58)	11 (25.58)	11 (25.58)	21 (48.84)
B组	43	17 (39.53)	14 (32.56)	6 (13.95)	6 (13.95)	31 (72.09)
Z/ χ^2 值			4.570			4.864
P值			0.033			0.027

2.4 两组治疗前后生活质量比较: 治疗后, 两组患儿DLQI量表各分项及总得分均显著低于同组治疗前水平, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且B组治疗后, DLQI量表各项及总得分均显著低于A组治疗后水平, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗期间不良反应比较: A组治疗过程中有17例患者治疗初出现局部荨麻疹伴轻度哮喘, 随后逐渐好转, B组治疗过程中有18例患者治疗初期出现局部或全身缓慢荨麻疹, 后逐渐好转, 两组均为I级或II级不良反应, 且两组治疗不良反应无显著性差异, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 两组随访结果统计: B组治疗后至首次复发时间显著长于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后1年内平均复发次数显著低于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组随访结果统计 $(\bar{x}\pm s)$			
组别	例数	首次复发时间/月	1年内复发次数/次
A组	43	1.37 \pm 0.34	2.43 \pm 0.43
B组	43	3.46 \pm 0.63	1.16 \pm 0.31
t值		19.144	15.710
P值		0.000	0.000

表4 两组治疗前后生活质量比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	症状与感受	日常生活	休闲娱乐	工作学习	人际关系	治疗	总分
A组	43	治疗前	3.63±0.76	1.89±0.41	2.74±0.54	0.91±0.13	0.51±0.16	1.67±0.42	11.41±1.63
		治疗后	1.64±0.34 ^{##}	0.56±0.15 ^{##}	0.83±0.21 ^{##}	0.44±0.11 ^{##}	0.32±0.06 ^{##}	0.84±0.13 ^{##}	4.83±1.13 ^{##}
B组	43	治疗前	3.66±0.84	1.91±0.37	2.71±0.53	0.92±0.14	0.49±0.14	1.65±0.34	11.34±2.03
		治疗后	0.81±0.31 [*]	0.26±0.06 [*]	0.40±0.11 [*]	0.20±0.02 [*]	0.15±0.03 [*]	0.33±0.06 [*]	2.15±0.69 [*]

注: *表示与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ^{##}表示与B组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.7 机体免疫功能比较: 治疗1年后, A组患者外周血CD4⁺水平显著低于B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD8⁺水平显著高于B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组CD4⁺/CD8⁺水平对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组治疗后机体免疫功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
A组	43	64.78±10.16	32.98±5.49	27.15±3.36	1.37±0.13
B组	43	65.02±8.75	39.84±6.63	23.44±4.03	1.75±0.17
t值		0.117	5.225	4.637	0.192
P值		0.907	<0.001	<0.001	0.849

3 讨论

AD被定义为一种炎性、瘙痒性、慢性复发性皮肤病, 常伴有个人或家族过敏性疾病史。目前尚无针对AD的特异性治疗方式, 而常规治疗药物TCI、TCS的长期使用将引起皮肤刺痛、电解质紊乱及感染等不良反应, 且不少患者对基础性治疗的反应性较低, 临床疗效不尽人意^[10]。随着临床对AD发病机制研究的不断加深, 针对参与炎症反应的相关细胞因子、受体、细胞内通路等小分子靶向抑制剂也逐渐问世并被应用于临床治疗。

Th2型炎症相关通路的激活及其驱动因子IL-4、IL-13是AD发病机制中的重要内容, 而IL-4、IL-13生物抑制剂的使用可精准、靶向阻断AD发病及疾病发展^[11]。度普利尤单抗是一种全人源IL-4R α 亚基单克隆抗体, 能靶向双重阻断IL-4及IL-13, 有效抑制Th2型炎症, 控制AD病情^[12]。Silverberg JI等^[7]对四项随机对照研究中的150例中、重度AD患者临床数据进行处理发现, 度普利尤单抗能有效缓解患者皮肤瘙痒, 且药物安全性高。

本研究B组患儿在基础性治疗之上联合应用度普利尤单抗, 结果显示, 相比于仅使用基础性治疗的A组患者来讲, B组患者经治疗4周后皮损改善情况更好, 其SCORAD量表中心皮损范围、严重程度、瘙痒与睡眠及量表总分均显著低于A组, B组治疗有效率为72.09%, 也明显高于A组的48.84%。

IL-4主要由Th2细胞产生, 可诱导B细胞增殖活化, 增加免疫球蛋白E (IgE) 含量, 此外, IL-4介导的IFN- γ 水平升高还可加重Th1/Th2失衡, 削弱患者机体免疫功能^[13]。IL-13由活化T细胞分泌的多效性细胞因子产生, 能与IL-4相互协同, 诱导B细胞增殖与分化, 激活嗜酸性粒细胞, 促进IgE分泌^[14]。本研究发现, 两组患者经治疗后, 血清IL-13、

IL-4水平均较同组治疗前显著下降, IFN- γ 水平明显升高, 而B组患者经治疗后, 血清IL-13及IL-4水平均明显低于A组, IFN- γ 水平明显高于A组, 说明在基础性治疗之上联合度普利尤单抗能有效阻断IL-13及IL-4, 调节AD患儿机体炎症反应。

此外, 统计两组治疗不良反应发现, A、B组患者不良反应均主要出现在治疗初期, 不少患者用药部位皮肤出现灼烧感或瘙痒加重, 后均逐渐耐受, B组患者中有2例患者还分别出现中度咳嗽及脓疱疮, 但两组不良反应发生情况并无统计学差异, 提示度普利尤单抗的安全性。采用DLQI量表调查两组生活质量发现, 经治疗后, 两组DLQI量表得分均明显降低, 且B组经治疗后生活质量更好。随访1年发现, B组治疗后至首次复发时间显著长于A组, 治疗后1年内平均复发次数显著低于A组。提示应用度普利尤单抗能有效延长AD复发时间, 减少复发次数, 减轻患者痛苦。

机体免疫功能与AD之间也存在密切联系, T淋巴细胞介导的免疫机制参与AD发生及发展, 其中CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞是参与AD的主要细胞, CD4⁺/CD8⁺比值降低提示机体免疫系统异常, 本文采集被研究者治疗1年后外周血, 检测其外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平发现, 两组患者CD3⁺水平无明显差异, 而B组患者CD4⁺水平更高, CD8⁺水平更低。这可能与度普利尤单抗能更为稳定地控制AD病情, 提高患儿机体免疫功能有关。

综上所述, 度普利尤单抗能有效阻断IL-13及IL-4, 改善中、重度AD患儿皮损情况, 减轻瘙痒等临床症状, 并减少AD复发, 提高患者生活质量, 且用药安全。

[参考文献]

- [1]何苑, 石春蕊, 光奇, 等. 空气污染物对兰州市特应性皮炎门诊人次的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(4): 521-530.
- [2]王灵珊, 申婷, 宁玲丹. 基于特应性皮炎积分指数的护理模式对婴儿期特应性皮炎患儿的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(17): 26-29.
- [3]陈欣玥, 陈宗翰, 赵维佳. 地奈德乳膏联合复方多粘菌素B软膏治疗儿童中重度特应性皮炎[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(12): 104-107.
- [4]杨璐, 曾跃平, 晋红中. 度普利尤单抗联合糖皮质激素治疗大疱性类天疱疮: 国内首报并文献复习[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 47-52.
- [5]Renert Yuval Y, Guttman Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines[J]. Ann Allergy

- Asthma Immunol, 2020, 124(1):28-35.
- [6] Hanifin J M, Aajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis [J]. Acta Derm Venereol (Stockh), 1980, 92:44-46.
- [7] Silverberg J I, Yosipovitch G, Simpson E L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(6):1328-1336.
- [8] 文惯宇, 邓欢, 刘峰, 等. 奥马珠单抗在儿童变应性哮喘并特应性皮炎中的应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12):957-960.
- [9] Vilsbøll A W, Kragh N, Hahn Pedersen J, et al. Mapping Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores to EQ-5D utility scores using data of patients with atopic dermatitis from the National Health and Wellness Study [J]. Qual Life Res, 2020, 9(9):2529-2539.
- [10] 中华医学学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南 (2020版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2):81-88.
- [11] 杨立婷, 吴黎明. Janus激酶抑制剂治疗特应性皮炎的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(6):59-62.
- [12] 苏峰, 鲁胜男, 李庆, 等. 新型特应性皮炎治疗药物的临床研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(5):937-943.
- [13] 阮富旺, 杨万勇, 陈波, 等. 血清25-羟维生素D₃水平与婴儿特应性皮炎严重度的相关性研究 [J]. 实验与检验医学, 2021, 39(1):49-52.
- [14] Torres T, Ferreira E O, Gonçalo M, et al. Update on atopic dermatitis [J]. Acta Med Port, 2019, 32(9):606-613.

[收稿日期] 2021-07-02

本文引用格式: 丁钰, 华圣元. 度普利尤单抗治疗特异性皮炎的临床应用研究 [J]. 中国美容医学, 2022, 31(8):13-17.

外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶联合2 940 nm点阵铒激光治疗凹陷性痤疮瘢痕的研究

孙靓¹, 王翌², 杨莹莹¹, 毛康琳¹, 穆欣¹, 牟宽厚¹

(1. 西安交通大学第一附属医院皮肤科 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学第二附属医院皮肤科 陕西 西安 710004)

[摘要]目的: 探究外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子 (rb-bFGF) 凝胶联合2 940 nm点阵铒激光在凹陷性痤疮瘢痕中的应用效果及可能机制。方法: 选取2018年6月-2020年10月笔者医院凹陷性痤疮瘢痕患者112例, 随机分为观察组、对照组, 各56例。对照组给予2 940 nm点阵铒激光治疗, 观察组在对照组基础上联合外用rb-bFGF凝胶治疗。比较两组临床疗效、症状恢复时间、不良反应、治疗前后温哥华瘢痕量表 (Vancouver scar scale, VSS)、痤疮瘢痕权重评分 (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné, ECCA)、血清细胞因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-10 (IL-10)]、皮肤生理指标 [角质层含水量、经皮水分丢失 (TEWL)、皮肤红斑情况 (a值)] 水平。结果: 经治疗, 观察组总有效率为94.64%, 较对照组的75.00%高 ($P < 0.05$); 经治疗, 观察组水肿时间、红斑持续时间、结痂时间均较对照组短 ($P < 0.05$); 两组治疗后VSS、ECCA评分均较本组治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后血清TNF- α 、IL-17、IL-10水平均较本组治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后角质层含水量较本组治疗前提高, 且高于对照组, TEWL、a值均较本组治疗前降低, 且低于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗期间不良反应发生率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 凹陷性痤疮瘢痕是痤疮后常见瘢痕状态, 外用rbFGF凝胶能有效辅助2 940 nm点阵铒激光治疗瘢痕, 克服治疗过程中患者皮损的加重, 改善皮肤屏障功能。

[关键词] 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶; 点阵铒激光; 凹陷性痤疮瘢痕; 细胞因子

[中图分类号] R758.73³ **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2022) 08-0017-05

Study on Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel Combined with 2 940 nm Fractional Erbium Laser in the Treatment of Depressed Acne Scars

SUN Liang¹, WANG Zhao², YANG Yingying¹, MAO Kanglin¹, MU Xin¹, MU Kuanhou¹

(1. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China;

2. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China)

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81972935)

通信作者: 牟宽厚, 主任医师; 研究方向为白癜风等色素性皮肤病。E-mail: mkhn001@163.com

第一作者: 孙靓, 硕士; 研究方向为变态反应性皮肤病、皮肤美容。E-mail: cornelia3564@163.com

Abstract: Objective To explore the effect and possible mechanism of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor (rb-bFGF) gel combined with 2 940 nm fractional erbium laser in depressed acne scars. **Methods** A total of 112 patients with depressed acne scars in the hospital from June 2018 to October 2020 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 56 cases in each group. The control group was treated with 2940nm fractional erbium laser. The observation group was treated with external rb-bFGF gel on the basis of the control group. Comparison of clinical efficacy, symptom recovery time, adverse reactions, Vancouver Scar Scale (VSS) before and after treatment, acne scar weight score (ECCA), serum cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), interleukin-10 (IL-10)], skin physiological indicators [stratum corneum water content, transdermal water loss (TEWL), skin erythema (a value)] level. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 94.64%, which was higher than the 75.00% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the observation group's edema time, erythema duration, and scab time were shorter than those of the control group ($P<0.05$). the VSS and ECCA scores of the two groups after treatment were lower than those before the treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). Serum TNF- α , IL-17, IL-10 levels after treatment in the two groups were lower than those before treatment in this group, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The stratum corneum content of the observation group after treatment The water volume was higher than this group before treatment, and higher than the control group, TEWL, a values were lower than this group before treatment, and lower than the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment period Statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Depressed acne scars are common scars after acne. External use of rbFGF gel can effectively assist 2 940 nm fractional erbium laser to treat scars, overcome the aggravation of skin lesions during treatment, and improve skin barrier function.

Key words: recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel; fractional erbium laser; depressed acne scars; cytokines

痤疮是临床常见的慢性炎性皮肤病，临床表现不一，多数患者愈合后极易出现瘢痕，其中凹陷性痤疮瘢痕最为常见，对患者面部美观性造成严重影响^[1]。目前，临床主要通过激光技术治疗，2 940 nm点阵铒激光已广泛应用于痤疮后凹陷性瘢痕治疗中，但激光治疗作为高热量、有创性手段，治疗后可有一定程度红斑、水肿，部分患者遗留色素沉着，严重者可出现皮肤瘢痕^[2]。研究报道，激光治疗后外用涂抹药物，可促进创面愈合，降低皮肤瘢痕风险^[3]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子（rb-bFGF）是一种多功能细胞生长因子，局部外用可有效促进细胞修复，

增强皮肤屏障功能，临床疗效显著^[4-5]。鉴于此，本研究在2 940 nm点阵铒激光治疗基础上外用rb-bFGF凝胶，旨在探究其对凹陷性痤疮瘢痕患者的治疗效果。具体如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料：选取2018年6月-2020年10月笔者医院凹陷性痤疮瘢痕患者112例。以随机单盲法按1:1比例分为观察组、对照组，各56例。两组性别、年龄、病程、瘢痕位置、瘢痕状态、医疗费用等一般资料均衡可比（ $P>0.05$ ），见表1。研究经医院伦理委员会审批通过。

表1 两组一般资料比较

项目	观察组 (n=56)	对照组 (n=56)	U/t/ χ^2 值	P值
性别(男/女)/例	30/26	28/28	0.143	0.705
年龄/岁	18~48 (32.56±5.11)	18~52 (30.78±5.48)	1.615	0.109
病程/月	1~13 (7.32±2.11)	1~16 (8.00±2.34)	1.778	0.078
瘢痕位置			0.575	0.750
额部	25 (44.64)	29 (51.79)		
脸颊	17 (30.36)	15 (26.79)		
颞部	14 (25.00)	12 (21.43)		
瘢痕状态			0.205	0.838
轻度 (0.1~0.2 mm)	32 (57.14)	30 (53.57)		
中度 (0.3~0.4 mm)	15 (26.79)	18 (32.14)		
深陷 (≥0.5 mm)	9 (16.07)	8 (14.29)		
医疗费用			0.571	0.450
自费	8 (14.29)	11 (23.91)		
医保	48 (85.71)	45 (97.83)		

1.2 纳入标准：于笔者医院接受治疗的凹陷性痤疮瘢痕患者；面部无其他炎性皮肤病；入组前3个月未采取激光及外用型抗生素治疗者；积极参与本研究，签署临床研究同意书。

1.3 排除标准：妊娠期或哺乳期女性；瘢痕性或光敏性皮肤病者；存在面部肿瘤或较大伤口者；合并精神疾病者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组：给予2 940 nm点阵铒激光治疗，采用Fotona Frac 3D三维点阵铒激光设备（德国生产），该设备有4种基础脉宽模式，包括短脉冲、超短脉冲、超长脉冲和长脉冲，脉冲宽度设置100~1 000 μs，光斑直径2~8 mm，重复频率1~20 Hz，在治疗期间运用R04和R11手具，调成PS02模式，根据瘢痕深度选取合适模式的脉宽治疗，轻中度脉冲宽度在1~10 ms，瘢痕深陷增加脉宽（注意询问患者是否耐受），能量密度2.0~3.6 J/cm²，治疗频率5~7 Hz，光斑3~7 mm。治疗期间，治疗头轻触皮肤以出现少量渗出或红肿为治疗重点，同时对于部分较深瘢痕处可适当增加能量。术后生理盐水冲洗，冷敷胶原蛋白面膜20~30 min。术后1周内禁用化妆品，注意补水、防晒及涂抹雅漾活泉修护霜（雅漾，国妆备进字J20096211）、薇诺娜柔润保湿霜（云南贝泰妮，云妆201600004）等保湿修护乳以促进恢复，治疗频率1次/月，共治疗3次。

1.4.2 观察组：在对照组基础上联合外用rb-bFGF凝胶（珠海亿胜生物制药有限公司，国药准字S20040001，规格5 g）外涂治疗，2次/天，连续3个月。

1.5 观察指标

1.5.1 瘢痕状况：采用痤疮瘢痕权重评分（ECCA）^[6]评估，计算公式=痤疮瘢痕性质（a值）×瘢痕密集程度（b值），其中a值为15~50分，b值为0~3分，分值越高则痤疮性瘢痕症状越严重；温哥华瘢痕量表（VSS）^[7]评估，量表中色泽0~3分、厚度0~4分、血管分布0~3分、柔软度0~5分，分值0~15分，评分越高提示瘢痕越重。

1.5.2 临床疗效：通过治疗前后照片对比评估疗效，显效为>60%的瘢痕修复，接近正常肤色，且外观变平，油性皮肤有所改善，患者比较满意；有效为30%~60%的瘢痕修复，皮肤外观有所改善，患者满意；无效为外观无变化，瘢痕修复<30%，患者不满意。总有效率=（显效+有效）例数/总例数×100.00%。

1.5.3 皮肤生理指标：清洁面部，在恒温恒湿环境中30 min后，运用TM300、pH900、CM825检测患者治疗前后角质层含水量、经皮水分丢失（TEWL），通过德国MX-18红斑/黑色素指数测量仪检查皮肤红斑情况（a值）。

1.5.4 血清细胞因子：采集清晨空腹肘静脉血，3 000 r/min离心10 min，分离血清，BX-4000全自动生化分析仪（希森美康，20172400586）检测治疗前后肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-17（IL-17）、白细胞介素-10（IL-10）变化情况。

1.5.5 症状恢复时间：统计治疗期间患处水肿时间、红斑

持续时间、结痂时间。

1.5.6 不良反应：统计治疗期间患者出现的水肿、红斑、色素沉着等情况。

1.6 统计学分析：以SPSS 23.0统计学软件处理数据，计量资料（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较用t检验，计数资料[例（%）]表示，组间比较用 χ^2 检验，等级资料采用Ridit分析， $P < 0.05$ 即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较：经治疗，观察组总有效率为94.64%，较对照组的75.00%高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表2。

表2 两组临床疗效比较					[例（%）]
组别	例数	无效	有效	显效	总有效
观察组	56	3（5.36）	16（28.57）	37（66.07）	53（94.64）
对照组	56	14（25.00）	20（35.71）	22（39.29）	42（75.00）
χ^2 值					8.391
P值					0.004

2.2 两组症状恢复时间比较：经治疗，观察组水肿时间、红斑持续时间、结痂时间均较对照组短，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表3。

表3 两组症状恢复时间比较				($\bar{x} \pm s$, d)
组别	例数	水肿时间	红斑持续时间	结痂时间
观察组	56	1.06±0.28	4.21±0.85	2.09±0.57
对照组	56	1.62±0.41	5.84±1.26	3.84±0.96
t值		8.441	8.025	11.730
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组治疗前后VSS、ECCA评分比较：两组治疗前VSS、ECCA评分相比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；两组治疗后VSS、ECCA评分均较本组治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；观察组治疗前与治疗后VSS、ECCA评分差值对比，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表4。

表4 两组治疗前后VSS、ECCA评分比较						($\bar{x} \pm s$, 分)	
指标	组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
VSS评分	观察组	56	8.47±1.35	4.96±0.49	-3.51±0.44	18.170	<0.001
	对照组	56	8.16±1.09	6.37±0.61	-1.79±0.37	10.754	<0.001
	t值		1.337	13.486	22.389		
	P值		0.184	<0.001	<0.001		
ECCA评分	观察组	56	86.21±9.25	40.46±5.95	-45.75±4.62	31.128	<0.001
	对照组	56	84.38±8.46	62.05±6.72	-22.33±3.47	15.467	<0.001
	t值		1.093	18.001	30.332		
	P值		0.277	<0.001	<0.001		

2.4 两组治疗前后细胞因子水平比较: 两组治疗前血清TNF- α 、IL-17、IL-10水平相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组治疗后血清TNF- α 、IL-17、IL-10水平均较本组治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前与治疗后上述指标水平差值对比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组治疗前后皮肤生理指标水平比较: 两组治疗前角质层含水量、TEWL、a值相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组治疗后角质层含水量较本组治疗前提高, 且高于对照组, TEWL、a值均较本组治疗前降低, 且低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前与治疗后上述指标水平差值对比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表6。

2.6 两组不良反应发生情况比较: 两组治疗期间不良反应发生率相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表7。

3 讨论

近年来, 随着激光技术的发展和成熟, 2 940 nm点阵铒激光已成为治疗痤疮后凹陷性瘢痕的重要方法之一^[8]。点

表7 两组不良反应发生情况比较					[例 (%)]
组别	例数	红斑	色素沉着	水肿	总不良反应
观察组	56	2 (3.57)	1 (1.79)	0 (0.00)	3 (5.36)
对照组	56	3 (5.36)	2 (3.57)	1 (1.79)	6 (10.71)
χ^2 值					0.483
P值					0.487

阵铒激光采用点阵式光热解原理, 通过细如发丝、排列成矩阵的激光, 于皮肤表面打出预想深度的微孔, 而微孔中的热刺激能促进皮肤组织的愈合, 气化瘢痕组织, 而胶原纤维通过刺激后能重新排列, 进而诱导自身创伤机制的启动, 产生修复面部瘢痕的作用^[9-10]。rb-bFGF凝胶属于新型重组基因工程制品, 对成纤维细胞、上皮细胞等多种细胞具有较强的促进修复、再生作用, 临床应用中取得显著效果^[11-13]。

本研究显示, 在2 940 nm点阵铒激光治疗基础上外用rb-bFGF凝胶, 患者总有效率为94.64%, 而仅采用2 940 nm点阵铒激光治疗的对照组总有效率仅为75.00%, 与单纯激光治疗相比, rbFGF凝胶外用辅助的优势在于皮肤给药后能直接使药物经皮肤直接渗透至皮下毛细血管网, 活性成

表5 两组治疗前后细胞因子水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/L)

指标	组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
TNF- α	观察组	56	54.29 \pm 5.96	28.49 \pm 3.42	-25.80 \pm 3.86	28.097	<0.001
	对照组	56	53.04 \pm 6.51	36.57 \pm 4.39	-16.47 \pm 3.08	15.697	<0.001
	t值		1.060	10.865	14.139		
	P值		0.292	<0.001	<0.001		
IL-17	观察组	56	25.58 \pm 2.62	13.64 \pm 1.39	-11.94 \pm 1.07	30.126	<0.001
	对照组	56	24.72 \pm 2.19	18.73 \pm 1.76	-5.99 \pm 0.72	15.954	<0.001
	t值		1.885	16.984	5.345		
	P值		0.062	<0.001	<0.001		
IL-10	观察组	56	16.82 \pm 2.14	9.57 \pm 0.83	-7.25 \pm 0.69	24.615	<0.001
	对照组	56	16.25 \pm 2.38	12.16 \pm 1.14	-4.09 \pm 0.43	11.598	<0.001
	t值		1.333	15.337	29.086		
	P值		0.185	<0.001	<0.001		

表6 两组治疗前后皮肤生理指标水平比较

($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
角质层含水量/AU	观察组	56	34.29 \pm 6.95	47.79 \pm 10.82	13.50 \pm 3.62	7.856	<0.001
	对照组	56	35.64 \pm 7.27	37.03 \pm 8.26	1.39 \pm 0.42	0.945	0.347
	t值		1.005	5.915	24.867		
	P值		0.317	<0.001	<0.001		
TEWL/[g/(h \cdot m ²)]	观察组	56	23.04 \pm 3.53	18.79 \pm 1.74	-4.25 \pm 0.97	8.081	<0.001
	对照组	56	22.57 \pm 3.16	21.62 \pm 2.86	-0.95 \pm 0.31	1.668	0.098
	t值		0.742	6.326	24.250		
	P值		0.459	<0.001	<0.001		
a值	观察组	56	21.58 \pm 2.08	15.08 \pm 1.62	-6.50 \pm 1.15	18.450	<0.001
	对照组	56	21.14 \pm 2.39	20.37 \pm 2.05	-0.77 \pm 0.26	1.830	0.070
	t值		1.039	15.151	30.022		
	P值		0.301	<0.001	<0.001		

分能有效渗透皮肤组织,促进骨胶原增生,激发皮肤自我修复,同时其可激活细胞内蛋白酶,调控细胞生长,在创面修复阶段中发挥促进作用^[14]。本研究显示,经治疗,观察组水肿、红斑持续及结痂时间均较对照组短,提示外用rb-bFGF凝胶能有效辅助2 940 nm点阵铒激光治疗凹陷性痤疮瘢痕,加速康复进程。经治疗后,本研究中观察组VSS、ECCA评分均较对照组降低,提示相比单一激光疗法,外用rb-bFGF凝胶能进一步减轻痤疮瘢痕,改善皮肤状态。

TNF- α 、IL-17、IL-10是临床较为常见的炎症因子,痤疮患者上述炎症因子水平高于正常人,影响免疫和感染的病理过程^[15]。另外,炎症创面的修复是一个极其复杂的生理过程,包括再生、修复和重建^[16-17],在整个修复过程中,主要包括细胞外基质在内的多种细胞、炎症细胞及多物质参与创面修复愈合过程,而细胞生长因子是不同细胞分泌的小型多肽物质,参与并调控细胞分化、迁移、增殖与代谢,能刺激血管生成、细胞增殖,促进细胞外基质的产生与降解,是炎症细胞与巨噬细胞的化学趋化物质,对控制炎症、促进创面愈合至关重要^[18]。本研究显示,治疗后观察组各项炎症指标均较对照组明显降低,与上述分析相符,提示rb-bFGF凝胶在降低痤疮性瘢痕患者炎症方面具有重要作用。

凹陷性痤疮瘢痕是典型的皮肤屏障受损的一种表现,本研究为进一步探究外用rb-bFGF凝胶对痤疮瘢痕患者皮肤屏障的修复作用,分别于治疗前及治疗后检测TEWL、a值及角质层含水量情况,结果显示,治疗后观察组上述指标明显优于对照组,提示在激光治疗的同时外用rb-bFGF凝胶能有效改善皮肤屏障功能,原因在于rb-bFGF能促进糖蛋白、细胞外透明质酸等大分子合成与分泌,保持创面的湿润环境,有助于细胞生长;同时可在创面表面形成一层薄膜,具有天然屏障保护作用,防止细菌感染,改善肌肤状态^[19]。

综上所述,凹陷性痤疮瘢痕是痤疮后常见瘢痕状态,外用rb-bFGF凝胶能有效辅助2 940 nm点阵铒激光治疗瘢痕,克服治疗过程中患者皮损的加重,修复皮肤屏障功能。然而,痤疮瘢痕创面修复愈合是一个极其复杂的过程,受多种细胞通路及生长因子的调节。本实验单纯应用rb-bFGF进行研究,存在不足,仍有待进一步探究其作用通路及生长因子在瘢痕修复过程中的作用。

[参考文献]

- [1]苏明瑛,朱英华. 铒激光联合E光治疗痤疮凹陷性瘢痕的临床效果评价[J].中国麻风皮肤病杂志, 2019,35(3):155-157.
- [2]洪莉,章含奇,徐远,等. 非剥脱点阵激光联合光子嫩肤治疗痤疮瘢痕的疗效观察[J].安徽医药, 2020,24(12):2509-2512.
- [3]杨蓉娅. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子在光电术后及皮肤屏障修复中应用的共识[J].实用皮肤病学杂志, 2019,12(6):7-9.
- [4]Luo Y,Luan X L,Sun Y J,et al.Effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel on repair of rosacea skin lesions:A randomized,single-blind and vehicle-controlled study[J].Exp Ther

Med,2019,17(4):2725-2733.

- [5]Yoshida W,Takeuchi T,Imamura K,et al.Treatment of chronic periodontitis with recombinant human fibroblast growth factor-2 and deproteinized bovine bone mineral in wide intrabony defects:12-month follow-up case series[J].Bull Tokyo Dent Coll,2020,16(4):231-241.
- [6]吕君,周发琼,王元丰,等. 二氧化碳点阵激光联合胶原贴敷料对凹陷性痤疮瘢痕患者皮肤屏障及ECCA权重评分的影响[J].中国美容医学,2020,29(5):23-26.
- [7]黄志斌,陈苑雯,胡检,等. 等离子体射频联合药物皮肤导入早期干预烧伤后面颈部瘢痕[J].中国美容整形外科杂志,2020,31(3):179-181.
- [8]朱由瑾,温丽英,杨晓静,等. 超脉冲二氧化碳点阵激光联合皮下分离术治疗痤疮后凹陷性瘢痕[J].西部医学,2020,32(4):83-87.
- [9]何洛芸,马瑗,韦燕兵. Profile铒激光与果酸治疗痤疮瘢痕的疗效观察[J].广西医学, 2019,41(8):1030-1033.
- [10]贾彦敏,向芳,张祥月,等. 微等离子束和铒激光治疗痤疮凹陷性瘢痕的对比研究[J].中国激光医学杂志, 2019,28(1):24-30.
- [11]周丽娜,张斌杰. 持续封闭负压引流技术联合rb-bFGF冲管治疗在慢性创面修复中的临床效果[J].广西医科大学学报,2018,35(8):1100-1104.
- [12]张盈明,李红,王家霞. 口炎清颗粒联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗急性放射性口炎的临床疗效[J].中成药,2019,41(2):478-480.
- [13]吕晓玉,王中京. 糖尿病足创面中Wnt/ β -catenin通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究[J].海南医学院学报,2019,25(15):1161-1163,1170.
- [14]Yang L,Luan X L,Sun Y J,et al.Effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel on repair of rosacea skin lesions:A randomized,single-blind and vehicle-controlled study[J].Exp Ther Med,2019,17(4):2725-2733.
- [15]姚翠英,陈芳. 炎症和纤维标志物在痤疮增生性瘢痕形成中的表达[J].基因组学与应用生物学,2020,39(6):450-456.
- [16]钱丽洁,黄艳丽,王雄. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子对光损伤HaCaT细胞修复作用[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019,18(3):231-233.
- [17]张子茜,杨荣丽,张兰,等. 羟氯喹联合外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子、重组人源III型胶原蛋白治疗玫瑰痤疮疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(2):163-165.
- [18]孙波. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶在痤疮治疗中的临床应用[J].临床药物治疗杂志,2019,17(7):63-65.
- [19]程军,汪龙,孟阳. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶超适应证用药分析及干预[J].中国医院药学杂志, 2019,39(10):1086-1088,1104.

[收稿日期]2021-06-07

本文引用格式: 孙靓,王翌,杨莹莹,等. 外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶联合2 940 nm点阵铒激光治疗凹陷性痤疮瘢痕的研究[J]. 中国美容医学, 2022,31(8):17-21.

红蓝光联合强脉冲光治疗中度寻常痤疮疗效观察

付秀娟

(武汉市中西医结合医院皮肤科 湖北 武汉 430000)

[摘要]目的: 研究红蓝光联合强脉冲光治疗中度寻常痤疮的疗效以及不良反应。方法: 研究对象选取2018年6月-2019年6月笔者医院收治的144例中度寻常痤疮患者, 按照随机数字法分为对照组和观察组, 每组各72例。对照组采取红蓝光照射治疗, 观察组采取红蓝光联合强脉冲光治疗。比较两组炎性皮损评分、痤疮后红斑评分及疗效, 并观察记录患者的不良反应情况。结果: 观察组治疗后粉刺、丘疹、脓疱、红斑的评分均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组炎性皮损治愈率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组红斑治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组皮肤水肿评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 红蓝光联合强脉冲光可有效改善中度寻常痤疮的炎性皮损症状, 增强对痤疮红斑的疗效, 并能一定程度减少不良反应。

[关键词] 红蓝光; 强脉冲光; 寻常痤疮; 炎性皮损; 红斑

[中图分类号] R758.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2022) 08-0022-03

Clinical Observation of Red and Blue Light Treatment Combined with Intense Pulsed Light Therapy on Moderate Acne Vulgaris

FU Xiujuan

(Department of Dermatology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430000, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To study the effect and adverse reaction of red and blue light treatment combined with intense pulsed light therapy on moderate acne vulgaris. **Methods** Total of 144 patients with moderate acne vulgaris admitted to the author hospital from June 2018 to June 2019 were selected as study objections. According to random number method, the patients were divided into control group and observation group, with 72 cases in each group. The control group was treated with red and blue light irradiation, and the observation group was treated with red and blue light combined with strong impulse pulsed light. The two groups were compared with inflammatory lesion scores, post acne erythema scores and efficacy, and the adverse reactions of the patients were observed and recorded. **Results** After treatment, the score of acne, pustules, nodules, erythema in the observation group were lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The inflammatory lesions cure rate of observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The erythema total effective rate of observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The skin edema score of observation group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Red and blue light treatment combined with intense pulsed light can improve the inflammatory lesions symptoms of moderate acne vulgaris effectively, enhance the effect on acne erythema, and reduce the adverse reactions to a certain extent.

Key words: red and blue light; intense pulsed light; acne vulgaris; inflammatory lesion; erythema

寻常痤疮是临床皮肤科最常见的一种慢性毛囊皮脂腺疾病, 具有发病年轻化、病程漫长、病情迁延难愈等特点。持续的炎症反应对痤疮的发生发展有着重要作用, 可导致患者亚临床皮损以及丘疹、脓疱、结节等炎性皮损的形成^[1]。此外患者在炎症刺激下出现痤疮后红斑的风险较高, 这种继发性红斑皮损不易消退, 常反复发作, 对患者正常生活及心理健康可造成严重影响。近年来人们对医学美容的要求日益强烈, 因此临床治疗痤疮, 应选用具有良好抗炎作用以及可有效减少红斑发生的方案。物理治疗是目前治疗痤疮的主要选择之一, 其中红蓝光、强脉冲光在临床应用较为广泛, 近期研究显示, 两者配合使用对炎性皮损、红斑的清除效果较好, 且不良反应轻微^[2]。本文将

深入研究红蓝光联合强脉冲光治疗中度炎性寻常痤疮的疗效, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料: 研究对象选取2018年6月-2019年6月笔者医院收治的中度寻常痤疮患者144例。按照随机数字法将患者分为观察组和对照组, 每组均72例。其中观察组男28例, 女44例; 年龄14~36岁, 平均 (21.47 ± 5.21) 岁; 病程9个月~4.2年, 平均 (2.17 ± 0.89) 年。对照组男24例, 女48例; 年龄15~34岁, 平均 (22.24 ± 6.62) 年; 病程10个月~4年, 平均 (2.13 ± 0.92) 年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义, 本研究经医院伦理委员会审核批

准，患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准：①均符合寻常痤疮的诊断标准，皮损均集中在面部，表现为多发黑头粉刺，伴有炎症性丘疹或潜在脓疱，伴有不同程度痤疮后红斑，Pillsbury痤疮评级均为中度2级；②在纳入前2周均未接受过糖皮质激素、免疫抑制剂、光敏感药物等相关治疗。

1.3 排除标准：①处于妊娠期或哺乳期女性；②合并色素沉着异常病史以及其他炎症性皮肤病者；③合并心肝肾肺等器官功能衰竭，以及严重自身免疫性疾病以及精神疾病者；④存在明显的光过敏症状及瘢痕体质者。

1.4 方法

1.4.1 对照组：采取红蓝光照射治疗。取患者平卧位，进行面部清洁并拍照存档，协助其佩戴护目镜。操作时选用LED红蓝光痤疮治疗仪（武汉金莱特光电子有限公司），红光波长635 nm，蓝光波长460 nm，光斑15 cm×25 cm。发射光源选定在患者面部痤疮位置的正上方10~15 cm处，红光和蓝光照射功率密度均为55 mW/cm²，分别均匀照射15 min、20 min。治疗后立即冷敷，3 d内保持创面清洁、干燥，避免阳光直晒。患者每周接受2次治疗，以4周为1个疗程。

1.4.2 观察组：采取红蓝光联合强脉冲光治疗。患者先使用蓝光照射治疗1周，每周2次；而后使用红光照射治疗1周，每周2次。2周后停用红蓝光照射，采取强脉冲光治疗2周，每周1次。红蓝光操作方法与对照组一致，强脉冲光操作时选用IPL-JLT型强脉冲光治疗仪（武汉汉诺康科技发展有限公司），波长560 nm，能量密度16~22 J/cm²，脉宽12~15 ms，延时40 ms。患者以4周为1疗程。

1.5 观察指标

1.5.1 主要皮损症状评分：别于治疗前与治疗4周后于面部同一部位采集标准化照片，由同一医师记录评价，粉刺、丘疹、脓疱皮损采用痤疮综合分级系统（GAGS）评分系统评价，其中1个粉刺=0.5分；1个丘疹=1分；1个脓疱=2分。其中炎症皮损GAGS评分为粉刺、丘疹与脓疱评分之和，评分越低表示皮损程度越轻微。红斑皮损采用形态积分与数目加权系数的乘积进行评分，其中形态积分按照颜色程度分为无红斑=0分；轻度，隐约可见淡粉红色红斑=2分；中度，清晰可见的暗红色红斑=3分；重度，深红色红斑=4分，数目加权系数分别为1~10个=1分，11~20个=2分；大于20个=3分，评分越低表示红斑症状越轻微。

1.5.2 炎症皮损疗效：根据疗效指数（SSRI）进行评价^[3]，SSRI=（治疗前GAGS评分-治疗后GAGS评分）/治疗前GAGS评分×100%。治愈为SSRI>90%；显效为SSRI为61%~90%；有效为SSRI为30%~60%；无效为SSRI<30%或无明显变化。有效率=（治愈+显效+有效）病例/总例数×100%。

1.5.3 红斑皮损疗效：根据红斑皮损症状改善程度进行评价，症状改善程度=（治疗前红斑积分-治疗后红斑积分）/治疗前症状积分×100%。治愈为症状改善程度>95%；显效为症状改善程度为71%~95%；有效为症状改善程度为30%~70%；无效为症状改善程度<30%或无明显变化。有效率=（治愈+显效+有效）病例/总例数×100%。

1.5.4 不良反应：观察记录患者疼痛程度VAS评分以及皮肤水肿评分（分为无；0分；轻度1分，中度2分；重度3分）。

1.6 统计学分析：数据采用SPSS 21.0统计软件进行处理。正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以[例（%）]表示，组间比较采用 χ^2 检验，等级资料组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组主要症状评分比较：治疗前，两组粉刺、丘疹、脓疱以及红斑的评分对比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后，两组粉刺、丘疹、脓疱以及红斑的评分均较治疗前显著下降，且观察组各临床症状评分均低于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表1。

2.2 两组炎症皮损疗效比较：观察组炎症皮损治疗总有效率为93.05%，高于对照组的84.72%，两组比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），但观察组治愈率显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表2。

表2 两组患者炎症皮损疗效比较 [例（%）]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	72	38 (52.78)	13 (18.05)	10 (13.89)	11 (15.28)	61 (84.72)
观察组	72	46 (63.89)	15 (20.83)	6 (8.33)	5 (6.94)	67 (93.05)
Z/χ^2 值			6.857			1.758
P 值			0.025			0.180

2.3 两组红斑疗效比较：观察组红斑治疗总有效率与治愈率

表1 两组主要症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	粉刺		丘疹		脓疱		红斑	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	14.91±5.24	3.36±1.12*	11.29±3.21	4.24±1.21*	4.42±2.12	1.45±1.03*	8.52±0.64	2.28±0.43*
观察组	72	15.15±4.97	1.58±0.78*	11.73±4.52	1.57±0.56*	4.78±1.89	0.92±0.57*	8.49±0.70	1.06±0.32*
t 值		0.375	9.255	1.784	13.731	0.876	15.421	1.665	19.709
P 值		0.782	<0.001	0.085	<0.001	0.395	<0.001	0.101	<0.001

注：*表示与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表3。

表3 两组红斑疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	72	35 (48.61)	11 (15.28)	8 (11.11)	18 (25.00)	54 (75.00)
观察组	72	46 (63.89)	13 (18.05)	7 (10.64)	6 (8.33)	62 (91.67)
Z/ χ^2 值			8.248			6.050
P值			<0.001			0.014

2.4 两组不良反应情况比较: 观察组皮肤水肿评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 两组VAS评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应情况比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	VAS评分	皮肤水肿评分
对照组	72	4.84 \pm 1.02	1.34 \pm 0.46
观察组	72	4.65 \pm 1.15	2.19 \pm 0.58
t值		1.221	5.684
P值		0.083	<0.001

3 讨论

痤疮发病机制复杂, 其中痤疮丙酸杆菌诱发的炎症反应是贯穿痤疮发病过程的重要环节^[4]。研究指出, 大量繁殖的高致病性痤疮丙酸杆菌可通过诱导病原识别相关分子模式的表达, 以及酶链反应、趋化作用等多种途径^[5], 激活并加重机体免疫炎症反应, 导致炎性皮损、毛细血管扩张, 与炎症后红斑的形成也存在密切联系。

物理疗法有着显著的抗感染抗炎作用, 相较于常规抗生素治疗, 不会产生细菌耐药以及毒副作用, 是治疗痤疮安全有效的方法之一^[6]。大量文献报道, 采用红蓝光交替照射治疗能够有效改善痤疮皮损症状^[7-8]。研究发现, 蓝光能够强效激活痤疮丙酸杆菌代谢产生的粪卟啉Ⅲ、原卟啉Ⅳ等, 生成大量单态氧, 直接杀灭相关致病细菌, 同时可降低体内油脂分泌, 抑制皮脂腺分解; 红光则可刺激线粒体开关能力活化, 调节细胞因子, 促进真皮胶原的再生和重塑, 加快组织修复, 减少炎症反应^[9]。但也有研究指出, 对于中重度痤疮这类炎症反应强度较大的患者, 红蓝光照射难以发挥持续的抗炎抗菌作用, 增加了继发皮损的风险, 整体治疗效果并不理想^[10]。因此在红蓝光治疗的基础上, 需要采取其他合适的辅助治疗措施, 以增强疗效, 减少复发。强脉冲光是一类包含痤疮丙酸杆菌吸收峰的宽光谱光, 通过特定波长照射能激活粪卟啉Ⅲ发生光化学反应, 释放单态氧损伤菌体细胞膜, 同时其可抑制皮脂分泌, 避免了毛孔堵塞, 有效降低炎症反应, 从而达到治疗痤疮的效果^[11]。

本研究采取红蓝光联合强脉冲光治疗中度寻常痤疮,

结果显示观察组患者治疗后炎性皮损评分均明显低于对照组, 观察组的炎性皮损治愈率均明显高于对照组, 表明强脉冲光可以进一步增加红蓝光的抗炎作用, 两者联用可以有效减轻皮损炎性反应过度, 改善皮损表现。本研究结果显示, 观察组患者治疗后红斑评分低于对照组, 红斑治愈率以及治疗总有效率均明显高于对照组, 表明红蓝光联合强脉冲光治疗红斑具有突出的疗效。相关研究发现, 炎症反应导致表皮基底细胞层损伤是引发炎症后红斑的重要因素^[12]。红蓝光的穿透深度有限, 对深层次炎症反应的干预效果不佳。而强脉冲光的穿透深度较红蓝光更强, 能被肌肤深层组织中的皮损细胞吸收, 产生光热效应, 促使血管受损破裂, 进而封闭血管^[13], 而且一定程度的热刺激促进炎症介质吸收, 加速黑色素裂解并排出体外, 最终使得红斑颜色淡化甚至消失。

另外本研究结果显示, 观察组患者治疗后皮肤水肿评分均明显低于对照组, 表明红蓝光联合强脉冲光治疗可以有效减少患者不良反应, 这与强脉冲光可增强炎症的吸收和消退, 促进胶原再生, 加快皮损组织修复等可能有较大联系^[14-15]。但本研究发现, 两组患者VAS评分均较高, 提示临床预后应及时采取冷敷等处理措施, 或者可以在治疗中根据患者情况适时调整联合治疗的波长, 从而尽量降低患者痛感。

综上所述, 红蓝光联合强脉冲光治疗寻常痤疮炎性皮损、红斑的效果更好, 且不良反应较少, 具有较大临床应用价值。

【参考文献】

- [1] 张天博, 白彦萍. 寻常痤疮的治疗研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(2): 180-182.
- [2] 苏远婷, 项倩彤, 张慧. 不同浓度过氧苯甲酰凝胶治疗寻常型痤疮的疗效观察[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 351-353.
- [3] 王素环, 宋维芳, 欧阳玲, 等. 心理干预联合药物治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮的疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(9): 5-7.
- [4] 李東霖, 吴文娟, 邹丹丹, 等. 痤疮研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2018(10): 1-6.
- [5] 续凤凤, 郎小青, 郭书萍. 痤疮的治疗进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(5): 130-132.
- [6] 张钰汇, 逯岩松, 江世宾, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗中重度痤疮的研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2019, 28(3): 163-168.
- [7] 杨菊, 杨雨蒙, 张忠奎, 等. 异维A酸胶囊联合红蓝光治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮临床疗效[J]. 中国医刊, 2020, 55(9): 49-51.
- [8] 谢红霞, 马玉昕, 刘秀萍, 等. 达英-35联合红蓝光治疗中、重度痤疮的疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1317-1319.
- [9] 苏玩琴. LED红蓝光联合胶原蛋白贴敷料治疗面部寻常痤疮的临床疗效[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1849-1851.
- [10] Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, et al. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients[J]. Br J Dermatol, 2015, 144(3): 575-579.
- [11] Lekwuttikarn R, Tempark T, Chatproedprai S, et al. Randomized, controlled

- trial split-faced study of 595-nm pulsed dye laser in the treatment of acne vulgaris and acne erythema in adolescents and early adulthood[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(Suppl 3):884-888.
- [12] 仲少敏, 苑辰, 曹雅晶. 优化强脉冲光联合1 565 nm非剥脱点阵激光改善面部光老化随机半脸对照研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(11):791-796.
- [13] 张玲琳, 吴赞, 张云凤, 等. 不同光源(红光vs强脉冲光)光动力治疗寻常痤疮: 半脸、随机、前瞻性研究[J]. 中国激光医学杂志, 2018, 27(2):43.
- [14] 宋日军. 红蓝光与强脉冲光联合治疗痤疮及痤疮后红斑的疗效[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16):217-219.
- [15] 万焰, 房慧, 姚琴, 等. IPL与红蓝光分别联合果酸治疗寻常性痤疮疗效对比[J]. 中国美容医学, 2018, 27(11):78-80.
- [收稿日期] 2021-09-01
- 本文引用格式: 付秀娟. 红蓝光联合强脉冲光治疗中度寻常痤疮疗效观察[J]. 中国美容医学, 2022, 31(8):22-25.

大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床疗效分析

赵莲英¹, 程征涛², 刘冬青³, 王荣荣¹, 杨小燕¹

(1.河北工程大学附属医院激光美容科 河北 邯郸 056002; 2.河北省卫生健康委医疗评价指导中心 河北 石家庄 050021; 3.邯郸市第一医院检验科 河北 邯郸 056002)

[摘要]目的: 探讨大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效。方法: 选择2019年5月-2020年5月笔者医院收治的93例黄褐斑患者为研究对象, 予以随机数字表法分为药物组(氨甲环酸口服), 激光组(1 064 nm调Q激光) 31例, 联合组(1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸口服) 31例, 记录各组患者疗效, 比较三组患者治疗前后血清中 α -黑素细胞刺激素(α -MSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平及皮损情况、MASI评分, 随访2年, 记录治疗后炎症反应色素沉着发生率及复发率。结果: 药物组总有效率51.61%, 激光组总有效74.19%, 联合组总有效率93.55%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后血清MDA、 α -MSH水平均低于激光组和药物组, SOD水平高于激光组和药物组($P < 0.05$)。治疗后联合组皮损面积、皮损颜色、MASI评分均低于激光组及药物组($P < 0.05$)。随访2年, 联合组炎症反应色素沉着仅1例(3.23%), 激光组炎症反应色素沉着3例(9.68%), 药物组无炎症反应色素沉着情况, 药物组黄褐斑复发率15例(48.38%), 联合组和激光组黄褐斑复发率分别为5例(16.13%)和7例(22.58%, $P < 0.05$)。结论: 大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效显著, 有效预防激光术后炎症性色素沉着情况, 降低其复发率。

[关键词] 大光斑1 064 nm调Q激光; 氨甲环酸; 黄褐斑; 临床疗效

[中图分类号] R758.4⁺1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2022)08-0025-04

Analysis of the Clinical Efficacy of Large Spot 1 064 nm Q-switched Laser Combined with Tranexamic Acid in the Treatment of Chloasma

ZHAO Lianying¹, CHENG Zhengtao², LIU Dongqing³, WANG Rongrong¹, YANG Xiaoyan¹

(1. Department of Laser Cosmetology, Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056002, Hebei, China;

2. Medical Evaluation and Guidance Center of Hebei Health Commission, Shijiazhuang 050021, Hebei, China; 3. Department of Laboratory, the First Hospital of Handan City, Handan 056002, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of large spot 1 064 nm Q-switched laser combined with tranexamic acid in the treatment of melasma. Methods 93 cases of chloasma patients in the hospital from May 2019 to May 2020 were selected as the research objects and randomly divided into drug group (oral tranexamic acid), laser group (1 064 nm Q-switched laser) 31 cases, combined group (1 064 nm Q-switched laser combined with oral tranexamic acid) 31 cases. α -Melanocyte stimulating hormone (α -MSH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) levels and skin lesions, MASI score. The patients were followed up for 2 years to record the incidence and recurrence rate of inflammatory reaction pigmentation.

通信作者: 刘冬青, 主任技师; 研究方向为生化、免疫检验。E-mail: Ldq898@163.com

第一作者: 赵莲英, 副主任技师、医师; 研究方向为皮肤激光治疗。E-mail: ymake121@163.com

Results the total effective rate was 51.61% in the drug group, 74.19% in the laser group and 93.55% in the combined group, with significant difference ($P<0.05$). After the combination group treatment, the serum MDA and α -MSH levels were lower than those in the laser group and the drug group, and the SOD level was higher than that in the laser group and the drug group ($P<0.05$). After treatment, the lesion area, color and Masi score of the combined group were lower than those of the laser group and the drug group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 2 years of follow-up, only 1 case (3.23%) had inflammatory reaction pigmentation in the combination group, 3 cases (9.68%) in the laser group, and no inflammatory reaction pigmentation was found in the drug group. The recurrence rate of Chloasma in the drug group was 15 cases (48.38%), 5 cases (16.13%) in the combination group and 7 cases (22.58%) in the laser group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Large spot Q-switched 1 064nm Nd:YAG laser combined with tranexamic acid is effective in the treatment of chloasma, which can effectively prevent inflammatory pigmentation and reduce the recurrence rate.

Keywords: large spot 1 064 nm Q-switched laser; tranexamic acid; chloasma; clinical effect

黄褐斑是一种常见的皮肤病,以面颊两侧等部位出现对称性棕灰色斑点和斑块为主要表现,其发病可能与紫外线暴露、精神因素、性激素水平异常等多种因素加速了黑色素形成,继而对皮肤颜色产生影响^[1-2]。目前,调Q激光常用于治疗真皮或表皮色素性疾病,其中调Q激光(波长1 064 nm)照射病变部位后,采用低能量、大光斑、多次反复的照射方式,减轻局部炎症、降低色素沉着,但不排除色斑反弹的风险^[3-5]。氨甲环酸能抑制黑素细胞活化,破坏黑素细胞功能,阻止黑色素的表达,淡化色素斑,且不良反应少,可作为黄褐斑治疗的首选药物^[6]。本研究对黄褐斑患者采取大光斑1 064 nm调Q激光联合口服氨甲环酸治疗,其临床疗效显著,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料:选择2019年5月-2020年5月笔者医院确诊的93例黄褐斑患者为研究对象,行随机数字表法分为药物组(氨甲环酸口服)31例,激光组(1 064 nm调Q激光)31例,联合组(1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸口服)31例。药物组,年龄30~52岁,平均(36.07±5.71)岁,病程2~13年,平均(8.67±2.03)年;激光组,年龄30~53岁,平均(36.15±5.71)岁,病程2~13年,平均(8.67±2.03)年;联合组,年龄29~54岁,平均(36.21±5.67)岁,病程2~13年,平均(8.71±1.96)年,三组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准:①经临床确诊为黄褐斑^[7];②皮肤类型Fitzpatrick III~IV型;③年龄29~54岁;④未服用治疗黄褐斑的其他药物;⑤3个月内未进行光敏性药物或面部激光治疗。

1.3 排除标准:①瘢痕体质;②面部过敏性皮炎或皮肤癌;③自身免疫性疾病;④面部有感染性病灶者;⑤氨甲环酸过敏者;⑥孕妇及哺乳期妇女。

1.4 方法

1.4.1 术前准备:术前与患者沟通介绍药物或激光术后不良反应及注意事项,术前予以清水洁面,不涂抹任何化妆品,对患者进行正位、左右侧位拍照留存,术区有须发者

需予以剃除,施术部位外擦5%复方利多卡因乳膏(北京 同方,国药准字:H20063466,规格:10克/支)并用塑封膜覆盖30~60 min,去除表面麻醉药物后消毒然后开始手术。

1.4.2 治疗方法:药物组口服氨甲环酸胶囊(香港 正美)治疗,每次250 mg,2次/天,疗程6~9个月。激光组行大光斑1 064 nm调Q激光治疗,Naturalase大Q皮肤色素激光机(AIma),调Q参数设置,波长1 064 nm,光斑直径6~8 mm,频率10 Hz,能量密度1.8~2.2 J/cm²,反复2~3次,终点反应为皮肤轻度红斑(微红),触摸皮温38℃~40℃,术后若皮肤伴灼痛或针刺感,可行30~60 min冰敷缓解,2周1次,治疗20周。联合组激光联合药物治疗,治疗阶段注意避免受到长时间日晒,治疗后禁用其他药物及化妆品,禁食辛辣刺激食物。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效:治疗后由2位未参与治疗的专业皮肤科医生进行疗效评价。痊愈为色斑消退面积>90%或全无;显效为色斑消退面积为60%~90%,且颜色变淡;有效为消退色斑面积在30%~59%,色斑颜色变淡;无效为消退色斑面积<30%,颜色无明显变化。

1.5.2 血清中 α -MSH、SOD及MDA水平:治疗前后,采集患者服药1 h后的静脉血,经离心分离血清待测,采用ELISA法测定。

1.5.3 皮损情况、MASI评分^[8]:皮损面积评分,0分无皮损,1分为面积<2 cm²,2分为面积范围2~4 cm²,3分为面积范围>4 cm²;皮损颜色评分,正常肤色0分,淡褐色为1分,褐色2分,深褐色3分。

1.5.4 随访2年,记录治疗后炎性反应色素沉着发生率及复发率。

1.6 统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析,计数资料以(%)表示, χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床疗效比较:药物组总有效率51.61%,激光组

总有效74.19%，联合组总有效率93.55%，药物组无效患者15例，激光组无效患者8例，联合组仅2例无效，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

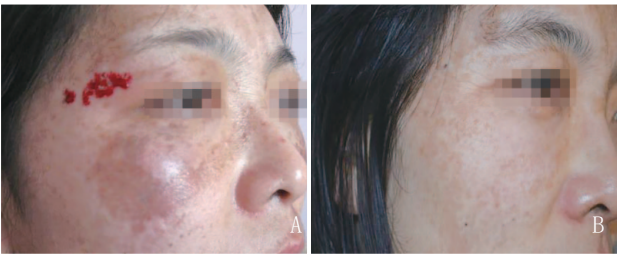
表1 三组临床疗效比较						[例（%）]
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
药物组	31	3	8	5	15	16（51.61）
激光组	31	5	11	7	8	23（74.19）
联合组	31	9	14	6	2	29（93.55）
χ^2 值						14.236
P 值						0.001

2.2 三组治疗前后血清中 α -MSH、SOD、MDA水平比较：三组患者治疗前血清中 α -MSH、SOD、MDA水平比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），联合组治疗后血清MDA、 α -MSH水平均低于激光组和药物组，SOD水平高于激光组和药物组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

2.3 三组皮损情况、MASI评分比较：三组患者治疗前皮损情况、MASI评分比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），治疗后联合组皮损面积、皮损颜色、MASI评分均低于激光组及药物组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表3。

2.4 三组治疗后炎症反应色素沉着发生率及复发率比较：随访2年，联合组炎症反应色素沉着仅1例（3.23%），激光组炎症反应色素沉着3例（9.68%），药物组无炎症反应色素沉着情况，药物组黄褐斑复发率15例（48.38%），联合组和激光组黄褐斑复发率分别为5例（16.13%）和7例（22.58%），差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.5 联合组典型病例：某女，36岁，双颊处片状深褐色斑片2年，来笔者医院就诊。治疗方案：口服氨甲环酸片，250 mg，2次/天；1 064 nm调Q光斑7 mm，能量密度1.8~2.0 J/cm²，每月1次，连续5次，患者双颊处色斑显著淡化，患者满意度较高。见图1。



注：A. 治疗前；B. 治疗后

图1 典型病例治疗前后

3 讨论

黄褐斑是一种临床常见的皮肤疾病，其病因和发病机制复杂，治愈难度大、易复发，病理特征多以表皮及真皮黑素颗粒沉着为主^[9]。调Q激光波长为1 064 nm，可光速穿透皮肤达至皮下作用于色素团块，通过选择性光热作用使色素团块爆破损伤，但单纯的激光仅会对黑素颗粒和黑素小体产生破坏，暂时性抑制黑色素向角质形成细胞的转运及黑色素形成，若黄褐斑出现复发，黑素细胞分泌黑色素量又将恢复到基线水平^[10]。本研究在调Q激光基础上联合氨甲环酸治疗，因氨甲环酸化学结构与酪氨酸部分相似，证实其能发挥竞争性抑制酪氨酸酶对酪氨酸的催化效果，减少酪氨酸代谢的最终产物黑素蛋白的合成，达到抑制黑色素生成的作用，但其治疗的安全性仍有争议^[11-13]。

本研究治疗后药物组总有效率51.61%，激光组总有效74.19%，联合组总有效率93.55%，激光组无效患者8例，联合组仅2例无效，药物组无效患者15例，治疗后联合组皮损面积、皮损颜色、MASI评分均低于激光组和药物组，说明单独应用氨甲环酸和激光治疗疗效偏低，大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑效果较为理想，皮损面积及颜色均得到明显改善。可见1 064 nm调Q激光的光热分解原理能作用于黄褐斑表皮基底层和真皮浅层，促使黑素颗粒和黑素小体爆破损伤排除，加快了黑色素代谢，保证皮肤

表2 三组治疗前后血清中SOD、MDA、 α -MSH水平比较							($\bar{x}\pm s$)
组别	例数	SOD/（IU/ml）		MDA/（nmol/ml）		α -MSH/（ μ g/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	31	42.30 \pm 6.49	50.57 \pm 6.91	5.66 \pm 0.83	4.73 \pm 0.50	38.71 \pm 3.50	33.71 \pm 3.06
激光组	31	42.27 \pm 6.51	55.65 \pm 8.12*	5.57 \pm 0.91	4.28 \pm 0.40*	38.65 \pm 3.56	31.26 \pm 2.85*
联合组	31	42.35 \pm 6.46	68.73 \pm 9.34**	5.61 \pm 0.86	3.81 \pm 0.31**	38.74 \pm 3.47	24.03 \pm 2.06**

注：*表示与药物组治疗后比较， $P<0.05$ ；[#]表示与激光组治疗后比较， $P<0.05$ 。

表3 三组皮损情况、MASI评分比较							($\bar{x}\pm s$ ，分)
组别	例数	皮损面积评分		皮损颜色评分		MASI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	31	3.59 \pm 1.77	2.73 \pm 0.80	2.80 \pm 0.41	2.22 \pm 0.78	11.95 \pm 2.40	8.94 \pm 1.75
激光组	31	3.57 \pm 1.81	2.42 \pm 0.77*	2.83 \pm 0.36	1.92 \pm 0.84*	12.01 \pm 2.27	8.62 \pm 1.81*
联合组	31	3.63 \pm 1.74	1.86 \pm 0.65**	2.78 \pm 0.45	1.50 \pm 0.75**	11.97 \pm 2.35	6.25 \pm 1.68**

注：*表示与药物组治疗后比较， $P<0.05$ ；[#]表示与激光组治疗后比较， $P<0.05$ 。

康复的同时为氨甲环酸外敷打开了吸收的通路,提高了其对黄褐斑的治疗效用^[14-15]。邱子津^[16]等研究中也证实了氨甲环酸外敷对黄褐斑的疗效,同时还发现氨甲环酸对血管生成有显著抑制效用,能减少真皮肥大细胞的数量并降低其活性程度,改善真皮弹性纤维变性。此外,皮肤中存在多种神经肽,可对黑素细胞活性产生影响,其中内源性神经肽MSH能与黑皮素受体结合,引起腺苷酸环化酶活化并增加细胞内环化腺苷酸含量,酪氨酸酶活性增强黑素细胞不断分化、增殖,还可减少皮肤内硫基含量,或使血清中铜离子水平增加,间接加深色素沉着,加之黄褐斑患者抗氧化能力降低,SOD分泌不足致使大量脂质过氧化物蓄积,分解为MDA,三者共同作用,加速黑色素形成^[17-18]。本研究治疗后药物组治疗后血清MDA、 α -MSH水平均高于激光组和联合组,SOD水平低于激光组和联合组,说明大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸在减少过氧化物损伤,抑制黑色素形成方面效果更为突出,有利于控制患者病情。

本研究也同样证实了大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸经皮给药疗效显著、使用方便、不良反应少,能有效的预防色素沉着及复发。随访2年,药物组黄褐斑复发率15例(48.38%),联合组和激光组黄褐斑复发率分别为5例(16.13%)和7例(22.58%),联合组炎症反应色素沉着仅1例(3.23%),激光组炎症反应色素沉着3例(9.68%),药物组无炎症反应色素沉着情况,未见严重不良反应,治疗后患者皮肤光泽度较好且更为紧致,推测可能与激光选择性光热作用与胶原纤维后促进胶原重排及再生密切相关,表现出明显嫩肤效果^[19]。而部分患者有炎症反应色素沉着情况可能与患者激光术后未遵医嘱进行保湿防晒有关^[20]。

综上所述,大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效显著,有效预防激光术后炎症性色素沉着情况,降低其复发率。

[参考文献]

- [1] Mohamed E E M, Younes A K H, Hussein G M. Efficacy of 577 nm pro-yellow laser in the treatment of melasma: a prospective split-face study[J]. J Cosmet Laser Ther, 2020, 22(2): 107-110.
- [2] Polnikorn N, Tanghetti E. Treatment of refractory melasma in asians with the picosecond alexandrite laser[J]. Dermatol Surg, 2020, 46(12): 1651-1656.
- [3] 韩兰芹, 赵雪莲, 赵春莉. 大光斑调Q 1 064 nm激光联合逍遥丸加减治疗黄褐斑的临床效果[J]. 中华医学美容杂志, 2017, 23(5): 332-335.
- [4] Sobhi R M, Adawy N, Zaky I S. "Comparative study between the efficacy of fractional CO₂ laser, Q-switched Nd:YAG laser (1 064 nm), and both types in treatment of keratosis pilaris"[J]. Lasers Med Sci, 2020, 35(6): 1367-1376.
- [5] 杨竞, 张晶, 黄惠珍, 等. 调Q 1 064 nm激光和调Q 755 nm激光治疗婴幼儿太田痣对比研究[J]. 中国美容医学, 2019, 28(1): 76-78.
- [6] 符林瑜, 吴伟伟, 徐博譔, 等. 氨甲环酸结合Q开关激光治疗女性黄褐斑的疗效及对血清雌二醇水平的影响[J]. 中国美容医学, 2020, 29(8): 69-72.
- [7] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 110-115.
- [8] Robredo I. Q-switched 1 064 nm Nd:YAG laser in treating axillary hyperpigmentation in filipino women with skin types IV-V[J]. J Drugs Dermatol, 2020, 19(1): 66-69.
- [9] Sahu P J, Singh A L, Kulkarni S, et al. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma[J]. J Cosmet Dermatol, 2020, 19(6): 1456-1462.
- [10] Raj C, Dixit N, Debata I, et al. Combination of 1 064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet laser with Modified Jessner's peel for the treatment of Nevus of Ota: A case series of seven patients[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): 14384.
- [11] 王燕, 高磊, 张倩, 等. Q开关1 064 nm Nd:YAG激光治疗黄褐斑所致点状色素减退: 2年随访研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(6): 337-340.
- [12] Najmolsadat, Atefi, Behzad, et al. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma[J]. Dermatol Ther, 2017, 7(3): 417-424.
- [13] 陈永庆, 陈永平. 氨甲环酸巴布剂联合大光斑低能量Q开关Nd:YAG激光治疗黄褐斑的疗效观察[J]. 应用激光, 2019, 39(5): 900-904.
- [14] 乐百爽, 卢忠. 点阵1 064 nm调Q Nd:YAG激光治疗黄褐斑疗效及安全性研究[J]. 中国激光医学杂志, 2018, 27(2): 40.
- [15] Kim H, Moon S, Cho S, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(7): 776-781.
- [16] 邱子津, 陈德清. 氨甲环酸片联合谷胱甘与胶原贴对黄褐斑患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 558-560.
- [17] De A, Acce B, Hassun A K, et al. Efficacy and safety of microneedling and oral tranexamic acid in the treatment of facial melasma in women: An open, evaluator-blinded, randomized clinical trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(4): 1176-1178.
- [18] 刘丽梅, 陈华, 谢梦瑶, 等. 口服氨甲环酸片辅助治疗黄褐斑的Meta分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2238-2242.
- [19] 陈荣, 雷杰豪, 许爱娥. Q开关Nd:YAG激光治疗女性黄褐斑的疗效及影响因素分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(11): 826-829.
- [20] 赵思佳, 王光平, 贾虹. 黄褐斑的治疗进展[J]. 国际皮肤性病学期志, 2017, 43(1): 17-20.

[收稿日期] 2021-05-27

本文引用格式: 赵莲英, 程征涛, 刘冬青, 等. 大光斑1 064 nm调Q激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床疗效分析[J]. 中国美容医学, 2022, 31(8): 25-28.

2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素在成年女性寻常痤疮治疗中的临床应用

宋万里, 蒲新露, 季天皓, 孟亚东

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院皮肤科 上海 202150)

[摘要]目的: 探讨2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素治疗成年女性寻常痤疮的临床疗效。方法: 选取2019年1月-2020年10月笔者医院收治的126例成年女性寻常痤疮患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组(63例)、研究组(63例), 对照组采用盐酸多西环素治疗, 研究组在对照组的基础上另给予2%酮康唑乳膏治疗, 两组均持续治疗10周后观察效果。对比两组治疗前后临床症状评分、疗效、皮肤生理指标情况, 统计两组药物安全性。结果: 两组治疗后的临床症状评分均低于治疗前, 且研究组评分低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的经皮水分丢失量均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组治疗后的表皮含水量均高于治疗前, 研究组高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组总不良反应发生率对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 采用2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素治疗成年女性寻常痤疮可明显改善临床症状, 增强疗效, 促进皮肤屏障恢复, 且安全性良好。

[关键词]酮康唑乳膏; 多西环素; 寻常痤疮; 疗效; 皮肤生理功能; 安全性

[中图分类号]R758.73⁺3 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2022)08-0029-03

Clinical Effect of 2% Ketoconazole Cream Combined with Doxycycline Hydrochloride in the Treatment of Adult Female Acne

SONG Wanli, PU Xinlu, JI Tianhao, MENG Yadong

(Department of Dermatology, Chongming Branch, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of 2% ketoconazole cream combined with doxycycline hydrochloride in the treatment of adult female acne. **Methods** 126 adult female patients with acne in our hospital were selected as the research subjects from January 2019 to October 2020, and they were divided into control group (63 cases) and study group (63 cases) using a random number table. The control group was treated with doxycycline hydrochloride, and the study group was treated with 2% ketoconazole cream on the basis of the control group. The effects of both groups were observed after 10 weeks of continuous treatment. The clinical symptom scores, efficacy, and skin physiological indicators of the two groups before and after treatment were compared, and the safety of the two groups of drugs was calculated. **Results** The total scores of clinical symptoms of the two groups after treatment were lower than before treatment, and the total scores of the study group were lower than control group, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The total effective rate of the study group was higher than control group ($P < 0.05$). The transdermal water loss after treatment in the two groups was lower than before treatment, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The epidermal water content of the two groups after treatment was higher than before treatment, and the study group was higher than control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Using 2% ketoconazole cream combined with doxycycline hydrochloride to treat adult female acne can significantly improve the clinical symptoms, enhance the efficacy, promote the recovery of the skin barrier, and has good safety.

Key words: ketoconazole cream; doxycycline hydrochloride; acne; curative effect; skin physiological function; safety

成年女性寻常痤疮是好发于面部、颈及胸背部的慢性炎症性疾病, 是一种损容性皮肤病^[1-2]。临床主要表现为脓疱、结节、丘疹、粉刺、囊肿, 严重者可形成瘢痕组织,

严重影响皮肤生理功能及美观度。目前光疗、口服药物、局部用药等常规治疗方案已在临床广泛应用于寻常痤疮治疗^[3-4]。酮康唑是皮肤科疾病中常用的一种药物, 对手足

通信作者: 孟亚东, 主任医师; 从事皮肤美容方面研究。E-mail: yuw2qq@163.com

第一作者: 宋万里, 主治医师; 从事皮肤美容方面研究

癣、花斑糠疹、皮肤念珠菌病具有一定效果^[5-6]。本研究对2019年1月-2020年10月笔者医院收治的126例成年女性寻常痤疮患者实施2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素治疗,获得了满意的治疗效果,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料:选取2019年1月-2020年10月笔者医院收治的126例成年女性寻常痤疮患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组、研究组,每组63例。两组临床资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$, 例)						
组别	例数	年龄/岁	病程/月	Pillsbury分级/例		
				I级	II级	III级
对照组	63	23.04 \pm 3.52	19.93 \pm 3.47	16	32	15
研究组	63	23.62 \pm 3.69	20.89 \pm 3.62	13	34	16
t/χ^2 值		0.903	1.520		0.403	
P 值		0.368	0.131		0.817	

1.2 纳入标准:①符合《中国痤疮治疗指南》^[7]中关于寻常痤疮诊断标准者:I级为面部有粉刺,II级为面部较多炎性皮疹,III级为面、颈、胸背部多发脓疱,IV级为面、颈、胸背部存在簇集性结节、囊肿及瘢痕;②年龄 >18 岁者;③肝、肾等重要脏器功能健全者;④自愿签署本研究知情同意书;

1.3 排除标准:①近1个月内使用糖皮质激素、抗生素、治疗寻常痤疮等药物进行系统性治疗者;②合并恶性肿瘤、严重内分泌系统疾病、血液系统疾病者;③伴有免疫缺陷、胃溃疡、糜烂性胃炎者;④既往有药物滥用史者;⑤处于妊娠期、哺乳期者;⑥对治疗药物过敏者;⑦有精神性疾病者;⑧既往有植皮手术史者。

1.4 方法:①对照组患者口服盐酸多西环素(国药准字H32021676,常州制药厂有限公司)50 mg/d,共持续治疗10周;②研究组在对照组的基础上另给予2%酮康唑乳膏(国药准字H10970314,上海宝龙药业股份有限公司),早起后均匀涂抹,1次/天,共持续治疗10周。

1.5 观察指标

1.5.1 两组临床症状评分:所有患者治疗前、治疗后(持续治疗10周后)均采用Likert4级评分法^[8]对其脓疱、结节、丘疹、粉刺、囊肿进行评分,每项0~3分,总分0~20分,分数越高代表患者临床症状越严重。

1.5.2 两组临床疗效:皮损减少率=(治疗前皮损数目-治疗后皮损数目)/治疗前皮损数目 $\times 100\%$ 。治疗后脓疱、结节、丘疹、粉刺、囊肿等症状消失,或仅存痘印,或存在少许色素沉着斑,皮损减少率 $\geq 95\%$ 为痊愈;治疗后丘疹、脓疱、粉刺等症状明显改善,95% $>$ 皮损减少率 $\geq 70\%$ 为显效;治疗后脓疱、结节、丘疹、粉刺、囊肿等症状改善,70% $>$ 皮损减少率 $\geq 30\%$ 为有效;治疗后脓疱、结节、丘疹、粉刺、囊肿等症状改善不明显,皮损减少率 $<30\%$,或症状恶化为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.3 两组治疗前后皮肤生理指标:两组治疗前后面部清洁后于恒温恒湿(温度25 $^{\circ}\text{C}$,湿度35%)环境中10 min内采用美国VISIA皮肤检测仪测定患者经皮水分丢失及表皮含水量。

1.5.4 两组安全性情况:统计两组治疗期间皮肤红肿、脱屑、瘙痒、刺痛等不良反应发生情况。

1.6 统计学分析:用SPSS18.0进行数据分析,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示正态分布计量资料,行 t 检验;以“例(%)”表示计数资料,行 χ^2 检验,等级分布采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状评分对比:治疗前两组临床症状总评分对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组临床症状评分相较于治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且研究组治疗后临床症状评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后临床症状评分对比 ($\bar{x}\pm s$, 分)					
组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	63	13.53 \pm 2.18	8.28 \pm 1.03	17.283	<0.001
研究组	63	13.37 \pm 2.06	6.71 \pm 0.98	23.173	<0.001
t 值		0.423	8.765		
P 值		0.673	<0.001		

2.2 两组临床疗效对比:研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组治疗前后皮肤生理指标对比:治疗前两组经皮水分丢失量、表皮含水量对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组经皮水分丢失量低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗后两组表皮

表3 两组临床疗效对比 [例(%)]						
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	63	8 (12.70)	12 (19.05)	16 (25.40)	27 (42.86)	36 (57.14)
研究组	63	10 (15.87)	15 (23.81)	22 (34.92)	16 (25.40)	47 (74.60)
χ^2 值						4.272
P 值						0.039

表4 两组治疗前后皮肤生理指标对比

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	经皮水分丢失量/[g/(h·m ²)]		t值/P值	表皮含水量/%		t值/P值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	63	30.15±3.12	18.92±2.54	22.155/<0.001	18.92±3.05	25.88±4.71	9.845/<0.001
研究组	63	29.73±3.28	16.07±2.03	28.108/<0.001	18.47±3.17	28.37±4.23	14.865/<0.001
t值		0.736	6.957		0.812	3.122	
P值		0.463	<0.001		0.418	0.002	

含水量高于治疗前,且研究组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表4。

2.4 两组安全性对比:两组总不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表5 两组治疗期间不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	皮肤灼热	脱屑	瘙痒	刺痛	总不良反应
对照组	63	3 (4.76)	1 (1.59)	2 (3.17)	1 (1.59)	7 (11.11)
研究组	63	2 (3.17)	3 (4.76)	1 (1.59)	2 (3.17)	8 (12.70)
χ^2 值		0.004	0.258	0.005	0.005	0.076
P值		0.984	0.611	0.978	0.978	0.783

3 讨论

寻常痤疮属于毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,机体皮脂分泌、皮脂腺管堵塞、炎症反应、寻常痤疮棒状杆菌感染等均与该病的发生有关^[8-9]。发病初期,毛囊阻塞造成粉刺,寻常痤疮丙酸杆菌大量繁殖,机体发生炎症反应,最终导致脓疱、丘疹、囊肿等。目前临床尚无根治该病的有效药物,盐酸多西环素属于广谱抑菌剂,可抑制丙酸杆菌引起的炎症反应,调节毛囊皮脂腺上皮角化异常过程,改善粉刺、皮损情况^[10-11]。虽然对成年女性寻常痤疮患者实施上述常规治疗可改善症状,但仍有部分患者存在治疗效果不佳等情况,故探寻有效、安全的治疗方案十分必要。

本研究发现,治疗后两组临床症状总评分相较于治疗前均降低,且研究组治疗后临床症状总评分低于对照组;研究组总有效率高于对照组;治疗后两组经皮水分丢失量、表皮含水量均明显改善,且研究组经皮水分丢失量低于对照组,研究组表皮含水量高于对照组;提示用2%酮康唑乳膏治疗成年女性寻常痤疮可明显改善临床症状,增强疗效,促进皮肤屏障恢复。对照组有7例患者出现不良反应,研究组有8例患者出现不良反应,两组均未有停药情况发生,症状未经处理,2周内症状自行消失,安全性良好,患者均可耐受。

寻常痤疮患者毛囊中痤疮丙酸杆菌可分泌脂酶,产生游离脂肪酸,介导机体炎症细胞和反应介质,产生或加重炎症反应。且寻常痤疮可释放出多种低分子多肽,对机体免疫细胞产生趋化作用,造成中性粒细胞等在寻常痤疮处堆积,最终反应生成水解酶,造成皮肤毛囊壁受损,皮肤损伤^[12-13]。酮康唑属于吡咯类抗真菌药物,可干扰机体细

胞色素P-450活性,影响真菌细胞膜合成,并使细胞膜的通透性发生变化。同时酮康唑可有效调节机体表皮细胞的增殖,抑制制基底细胞的成熟,使皮脂腺活性减弱,降低毛囊上皮细胞角质化,抑制机体寻常痤疮丙酸杆菌的活性,发挥抗炎作用,使得炎症因子水平降低,减小炎症反应,进而增强临床疗效,改善皮肤生理状态^[14]。相关研究表明^[15],酮康唑可明显抑制机体5-脂氧合酶活性,酮康唑的抗炎作用与弱效糖皮质激素类似。外涂酮康唑可快速有效渗透皮肤角质层,并与机体角质层细胞相结合,有效增强药物作用并延长其作用时间,涂抹1次/天即可获取满意治疗效果。

综上,采用2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素治疗治疗成年女性寻常痤疮可明显改善临床症状,增强疗效,促进皮肤屏障恢复,且安全性良好。此外,本研究仍存在不足之处,本研究观察时间较短,部分患者皮损症状还未完全恢复,后续可延长观察时间,并扩大样本量,进一步验证该研究结论。

[参考文献]

- [1]Wollina U.Is rosacea a systemic disease[J].Clin Dermatol,2019,37(6):629-635.
- [2]Xu H,Li H.Acne,the skin microbiome,and antibiotic treatment[J].Am J Clin Dermatol,2019,20(3):335-344.
- [3]Bagatin E,Freitas T H P,Rivitti-Machado M C,et al.Adult female acne:a guide to clinical practice[J].An Bras Dermatol,2019,94(1):62-75.
- [4]Oge' L K,Broussard A,Marshall M D.Acne vulgaris:diagnosis and treatment[J].Am Fam Physician,2019,100(8):475-484.
- [5]Choi FD,Juhász MLW,Atanaskova Mesinkovska N.Topical ketoconazole:a systematic review of current dermatological applications and future developments[J].J Dermatolog Treat,2019,30(8):760-771.
- [6]Patel V,Liaw B,Oh W.The role of ketoconazole in current prostate cancer care[J].Nat Rev Urol,2018,15(10):643-651.
- [7]中国痤疮治疗指南专家组.中国痤疮治疗指南(2014修订版)[J].临床皮肤科杂志,2015,44(1):52-57.
- [8]张永泽,李树祥,杨庆.应用德尔菲法构建临床药师核心能力评价标准[J].中国药房,2019,30(6):730-734.
- [9]Zaenglein AL.Acne vulgaris[J].N Engl J Med,2018,379(14):1343-1352.
- [10]Wang C,Huang Y,Zhou R,et al.Rapid analysis of a doxycycline hydrochloride solution by metallic mesh device-based reflection

- terahertz spectroscopy[J]. Opt Express, 2020, 28(8): 12001-12010.
- [11] Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea: a retrospective review of 52 patients[J]. Australas J Dermatol, 2018, 59(1): 26-30.
- [12] Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, et al. Female type of adult acne: physiological and psychological considerations and management[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2018, 16(10): 1185-1194.
- [13] Pink A, Anzengruber F, Navarini A A. Acne and hidradenitis suppurativa[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(3): 619-631.
- [14] Chottawornsak N, Chongpison Y, Asawanonda P, et al. Topical 2% ketoconazole cream monotherapy significantly improves adult female acne: a double-blind, randomized placebo-controlled trial[J]. J Dermatol, 2019, 46(12): 1184-1189.
- [15] Luedtke D, Marzin K, Jungnik A, et al. Effects of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43(5): 533-541.
- [收稿日期] 2020-12-16
- 本文引用格式: 宋万里, 蒲新露, 季天皓, 等. 2%酮康唑乳膏联合盐酸多西环素在成年女性寻常痤疮治疗中的临床应用[J]. 中国美容医学, 2022, 31(8): 29-32.

点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿浅表性血管瘤的疗效及影响因素分析

袁世盛, 王丽蓉, 郑立丽, 王娟娟, 向倩

(宜昌市妇幼保健院皮肤科 湖北 宜昌 443000)

[摘要]目的: 观察点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿血管瘤的效果, 并分析治疗无效的影响因素。方法: 回顾分析2017年1月-2019年12月医院完成点阵CO₂激光及噻吗洛尔滴眼液治疗及随访的278例患儿资料, 全部患儿均于随访1年时评估疗效, 并进行疗效分组, 将全部可能的因素纳入, 经单因素与多因素找出治疗无效的影响因素。结果: 治疗结束后, 278例皮肤血管瘤患儿, 治疗有效254例, 无效24例, 无效率为8.63%; 多因素分析结果显示, 血管瘤颜色为紫红色或浅红色、月龄高、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长是点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿皮肤血管瘤无效的影响因素($OR > 1, P < 0.05$)。结论: 婴幼儿皮肤血管瘤若血管瘤颜色为紫红色或浅红色、月龄高、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长是点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗无效风险, 临床应重视这类有治疗无效风险因素患者的早期干预, 可能对提高治疗整体获益、改善患儿预后有积极意义。

[关键词] 血管瘤; 婴幼儿; 点阵CO₂激光; 噻吗洛尔滴眼液; 疗效; 月龄; 血管瘤体积; 点阵间隔时间

[中图分类号] R732.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2022) 08-0032-04

Fractional CO₂ Laser Combined with Timolol Eye Drops in the Treatment of Infantile Hemangioma and Its Influencing Factors

YUAN Shisheng, WANG Lirong, ZHENG Lili, WANG Juanjuan, XIANG Qian

(Department of Dermatology, Yichang Maternal and Child Health Care Hospital, Yichang 443000, Hubei, China)

Abstract: Objective To observe the effect of fractional CO₂ laser combined with timolol eye drops in the treatment of infantile hemangioma, and to analyze the influencing factors of ineffective treatment. Methods The data of 278 children who completed the treatment and follow-up of fractional CO₂ laser and timolol eye drops in the hospital from January 2017 to December 2019 were retrospectively analyzed. All children were followed up for 1 year to evaluate the efficacy and group the efficacy. Incorporated all possible factors, and found out the influencing factors of treatment failure through single factor and multiple factors. Results After the treatment, among the 278 cases of skin hemangioma, 254 cases were effective and 24 cases were ineffective, the ineffective rate was 8.63%, and a multi-factor analysis was performed, the results showed that purple or light red of hemangioma, high age of months, large area of hemangioma, high thickness of hemangioma, and long interval between lattices were all influencing factors of the ineffective treatment of fractional CO₂ laser combined with timolol eye drops in

infants and young children with skin hemangioma ($OR > 1$, $P < 0.05$). **Conclusion** Purple or light red of hemangioma, high age of months, large area of hemangioma, high thickness of hemangioma, and long interval between lattices may indicate the risk of ineffective treatment of fractional CO_2 laser combined with timolol eye drops in infants and young children with skin hemangioma. The clinic should pay attention to the early intervention of these patients with risk factors of ineffective treatment, which may have positive significance for improving the overall benefit of treatment and improving the prognosis of children.

Key words: hemangioma; infants; fractional CO_2 laser; timolol eye drops; efficacy; age of months; hemangioma volume; lattice interval time

婴幼儿血管瘤的治疗方法多样,包括 β 受体阻滞剂、激光等,局部外用 β 受体阻滞剂并辅以激光治疗,能有效抑制血管内皮细胞的增生,使血管瘤体消退,减少残留物^[1-2]。目前临床常将点阵 CO_2 激光与噻吗洛尔滴眼液联合治疗婴幼儿血管瘤,可发挥出良好治疗效果,且能保证患处美观度^[3]。不足的是部分患儿经治疗后无法获得理想的美观度,有的还会合并溃疡、感染等并发症,严重者还可危及生命^[4]。因此尽早找到导致血管瘤患儿接受点阵 CO_2 激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗无效的危险因素,并给予针对性干预,对提高疗效、改善预后意义重大。本研究主要观察点阵 CO_2 激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿血管瘤的疗效,并分析治疗无效的影响因素,旨在减少血管瘤患儿点阵 CO_2 激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗风险,并为合理干预方案的拟定提供新思路。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料:回顾性分析2017年1月-2019年12月笔者医院完成点阵 CO_2 激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗及随访的278例患儿的资料。278例患儿中男146例,女132例;月龄1~23个月,平均 (12.10 ± 2.14) 个月;身高 $48 \sim 86$ cm,平均 (67.15 ± 5.24) cm;体重 $3 \sim 12$ kg,平均 (7.51 ± 1.26) kg。

1.2 纳入标准:①符合婴幼儿血管瘤相关诊断标准^[5];②均经多普勒超声及临床表现等检查确诊为浅表性血管瘤,且血管瘤风险等级均为中等风险;③影像学资料、病历资料均完善。

1.3 排除标准:①心、肝、肾等脏器功能障碍;②血液系统疾病;③精神疾病史;④呼吸道感染;⑤糖尿病。

1.4 治疗方法:术前局部热敷(外敷复方利多卡因乳膏),并(或)注射1%利多卡因麻醉。使用吉林科英提供的超脉冲KL型超脉冲 CO_2 激光治疗仪,参数设置:激光输出波长 $10.6 \mu m$,扫描范围 $10 mm \times 10 mm$,点间距 $0.5 (0.6 \sim 0.9) mm$,输出功率为 $1 \sim 30 W$,治疗深度 $4 mm$ 。确定不同患儿适宜的激光能量,以出现红斑为宜,设置治疗功率 $5 \sim 15 W$,重复 $1 \sim 3$ 次。激光治疗 $1 \sim 4$ 次,每次治疗时间需间隔1个月以上。激光治疗结束后采用纱布冰敷创面 $30 min$,并在患儿的血管瘤部位及周围使用棉签蘸取0.5%的马来酸噻吗洛尔滴眼液(湖北远大天天明制药有限公司,生产批号20170612)湿敷,并封包持续 $1 h$,2次/天。所有

患儿均随访1年。

1.5 疗效判定标准^[6]:治愈为瘤体消退面积 $\geq 90\%$,瘤体表面未见色素沉着,且随访期间无复发;显效为瘤体消退面积 $60\% \sim 89\%$,且表面可见轻微色素沉着;有效为瘤体消退面积 $30\% \sim 59\%$,瘤体表面有色素沉着;无效为瘤体面积未缩小或持续扩大。依据患儿治疗效果分为有效组(治愈+显效+有效)和无效组(无效)。

1.6 查阅患儿病历资料,详细记录两组基线资料一般情况:①性别(男和女);②月龄;③血管瘤颜色(紫红色或浅红色、充血性斑片或浅蓝色);④检测评估血管瘤面积;⑤检测评估血管瘤厚度;⑥记录点阵间隔时间;⑦部位(头面颈、躯干、四肢);⑧是否早产:28周 \leq 妊娠 < 37 周;⑨不良反应(感染、瘢痕和刺痛);⑩感染(依据临床表现及实验室检查确诊);⑪瘢痕(通过临床表现及病理组织学检查确诊);⑫刺痛(通过患儿主诉及临床表现确诊)。

1.7 统计学分析:采用SPSS 24.0软件进行数据处理,全部计量资料均经Shapiro-Wilk正态检验,呈正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间采用独立样本 t 检验,组内用配对样本 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验;影响因素分析采用Logistic回归分析检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效情况:278例婴幼儿血管瘤患儿经治疗且随访1年时,有24例患儿治疗无效,占比为 $8.63\% (24/278)$ 。

2.2 两组基线资料比较:无效组血管瘤颜色为紫红色或浅红色的患儿占比高于有效组,月龄及血管瘤面积大于有效组,血管瘤厚度高于有效组,点阵间隔时间长于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间其他资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 婴幼儿血管瘤患儿治疗无效的影响因素分析

2.3.1 单因素分析:将2.2组间基线资料比较结果显示差异有统计学意义的变量作为自变量纳入并进行变量说明(见表2),将婴幼儿血管瘤患儿疗效情况作为因变量(1=无效,0=有效),血管瘤颜色为紫红色或浅红色、月龄大、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长均可能是婴幼儿血管瘤患儿经点阵 CO_2 激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗

表1 两组基线资料比较			[例(%), $\bar{x}\pm s$]	
因素	无效组 (n=24)	有效组 (n=254)	χ^2/t 值	P值
性别			0.029	0.866
男	13 (54.17)	133 (52.36)		
女	11 (45.83)	121 (47.64)		
月龄/月	18.52 \pm 2.62	9.14 \pm 1.21	31.748	<0.001
血管瘤颜色			52.702	0.001
紫红色或浅红色	20 (83.33)	45 (17.72)		
充血性斑片或浅蓝色	4 (16.67)	209 (82.28)		
早产			1.339	0.247
是	7 (29.17)	44 (17.32)		
否	17 (70.83)	210 (82.68)		
部位			0.016	0.992
头面颈	8 (33.33)	87 (34.25)		
躯干	7 (29.17)	75 (29.53)		
四肢	9 (37.5)	92 (36.22)		
不良反应			0.272	0.602
有	5 (20.83)	37 (14.57)		
无	19 (79.17)	217 (85.43)		
血管瘤面积/mm ²	26.81 \pm 4.15	8.71 \pm 3.24	25.488	<0.001
血管瘤厚度/mm	2.59 \pm 0.87	1.03 \pm 0.48	13.949	<0.001
点阵间隔时间/月	5.82 \pm 0.80	2.51 \pm 0.25	46.602	<0.001

无效的影响因素 ($OR>1, P<0.05$)。见表3。

2.3.2 多因素分析: 将接受点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗的全部婴幼儿血管瘤患儿基线资料作为自变量, 将疗效作为因变量 (1=无效, 0=有效), 建立Logistic多元回归模型行多因素分析, 校正其他基线资料带来的影响,

表2 自变量说明表			
自变量	变量情况	赋值情况	
		1	0
血管瘤颜色	二分类变量	紫红色或浅红色	充血性斑片或浅蓝色
月龄	连续变量	-	
血管瘤面积	连续变量	-	
血管瘤厚度	连续变量	-	
点阵间隔时间	连续变量	-	

结果显示, 血管瘤颜色为紫红色或浅红色、月龄大、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长均是婴幼儿血管瘤患儿经点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗无效的影响因素 ($OR>1, P<0.05$)。见表3。

3 讨论

婴幼儿血管瘤虽存在自愈几率, 但多数患儿仍可能残存瘢痕, 或者出现皮肤松弛, 此类情况需今早干预以改善病情及预后^[7]。目前临床对婴幼儿血管瘤的治疗方案较多, 包括单纯药物治疗或联合激光治疗等多种方法^[8]。

噻吗洛尔滴眼液是一种 β 受体阻滞剂, 近年来逐渐应用于血管瘤的治疗, 且表现颇为突出, 该药治疗血管瘤的机制与抑制血管生成、收缩血管等密切相关^[9-10]。点阵CO₂激光是一种激光换肤系统, 同时具备超脉冲和激光扫描输出功能, 可迅速、准确进行各种精细激光手术, 其可在患处表皮形成灼烧区, 能量可直接穿透真皮层, 促进药物吸收, 提高疗效^[11-12]。同时点阵CO₂激光可促进病变体积缩小及溃疡愈合, 减轻疼痛感^[13]。点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿血管瘤可进一步提高疗效, 但仍有部分患

表3 治疗无效影响因素的单因素分析							
变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%置信区间	
						上限	下限
血管瘤颜色	3.145	0.572	30.249	<0.001	23.222	7.571	71.229
月龄	2.623	0.415	21.748	<0.001	15.348	4.024	43.268
血管瘤面积	3.256	0.502	24.587	<0.001	16.987	3.694	29.517
血管瘤厚度	3.427	0.696	15.412	<0.001	25.519	8.151	94.337
点阵间隔时间	2.964	0.582	11.203	<0.001	17.451	6.558	34.528

表4 治疗无效影响因素的多因素分析							
变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%置信区间	
						上限	下限
性别	-0.625	0.795	0.217	0.624	0.659	0.148	2.148
月龄/月	5.264	0.533	7.415	<0.001	9.814	8.715	82.514
血管瘤颜色	4.897	0.627	5.879	<0.001	7.413	5.213	41.578
早产	0.989	0.237	0.258	0.341	0.967	0.224	2.634
部位	-0.025	0.236	0.847	0.552	0.314	0.123	1.569
血管瘤面积	3.629	0.395	8.657	<0.001	2.518	3.628	36.847
血管瘤厚度	3.232	0.588	11.203	<0.001	4.516	2.517	25.136
点阵间隔时间	4.561	0.774	12.512	<0.001	4.898	3.659	33.248

儿治疗无效。因此,探讨分析影响婴幼儿血管瘤疗效可能的因素,对早期采取针对性措施进行干预极为关键,促进治疗效果有积极意义。

本研究结果显示,278例婴幼儿血管瘤患儿经治疗且随访6个月,有24例患儿经治疗无效,无效率为8.63%。提示婴幼儿血管瘤患儿接受点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗后仍存在无效风险,早期干预尤为关键。本研究回顾了纳入的278例接受点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗的婴幼儿血管瘤患儿资料,将全部可能的因素纳入,通过单因素与多因素分析发现,血管瘤颜色为紫红色或浅红色、月龄大、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长均是婴幼儿血管瘤患儿治疗无效的影响因素。颜色呈紫红色或浅红色的血管瘤通常由大量交织、扩张的毛细血管组成,病情较重,存在恶化及病变风险,且对点阵CO₂激光的敏感度较差,故治疗效果较差或无效^[14]。对此,建议婴幼儿血管瘤患儿治疗前应仔细明确血管瘤类型,依据血管瘤类型选择激光治疗,以提高疗效^[15]。月龄大的患儿血管瘤较其他月龄患儿易进展至增长期,毛细血管内皮细胞大量增生,瘤体迅速增加,治疗难度提高,影响治疗效果^[16]。对此,建议婴幼儿血管瘤患儿应尽早接受相应治疗,以提高疗效。血管瘤面积大说明患儿皮肤组织下的交织毛细血管数量极多,治疗难度增加,且存在血管破裂风险,导致治疗效果低下甚至无效^[17-18]。血管瘤较厚的患儿可能导致药物及激光无法彻底深入病灶,药物浓度不足,将弱化疗效。对此,建议为血管瘤较厚的婴幼儿血管瘤患儿合理增加治疗次数或合理延长每次治疗时间,视情况替换治疗方法,以提高疗效。点阵间隔时间过长可能导致促使血管收缩的因素消失,血管舒张,血流量增加,瘤体进一步增加,提高治疗难度^[19]。同时点阵间隔时间过长很可能遗留血管内皮细胞生长因子,并再次刺激、激活瘤体血管新生,促进血管形成引起血管瘤,引起血管瘤复发或加重,导致治疗无效^[20]。对此,建议婴幼儿血管瘤患儿准确记录每次治疗时间,尽可能缩短点阵间隔时间,以提高疗效。

综上所述,血管瘤颜色为紫红色或浅红色、患儿月龄高、血管瘤面积大、血管瘤厚度高、点阵间隔时间长均是点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿皮肤血管瘤无效的影响因素,对于存在影响因素的皮肤血管瘤婴幼儿,应尽早实施合理干预。

[参考文献]

- [1]Zheng L,Y L.Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma:a meta-analysis[J].Arch Dermatol Res,2018,310(4):261-269.
- [2]Wassef M,Blei F,Adams D,et al.Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies[J].Pediatrics,2015,136(1):203-214.
- [3]张均秀,齐帅,高磊.马来酸噻吗洛尔滴眼液联合超脉冲CO₂点阵激光治疗婴幼儿皮肤血管瘤的疗效分析[J].现代医学,2019,47(7):835-838.
- [4]牟双梦,陈年娜,高金珠.0.5%噻吗洛尔滴眼液经激光透皮给药技术治疗婴幼儿浅表型皮肤血管瘤的疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(6):570-573.
- [5]马琳.儿童皮肤病学[M].北京:人民卫生出版社,2014:156-166.
- [6]中华口腔医学会,口腔颌面外科专业委员会,脉管性疾病学.口腔颌面部血管瘤及脉管畸形的诊断和治疗指南(草案)[J].中华口腔医学杂志,2005,40(3):185-186.
- [7]Sacchelli L,Vincenzi C,Placa M L,et al.Allergic contact dermatitis caused by timolol eyedrop application for infantile haemangioma[J].Contact Dermatitis,2019,80(4):255-256.
- [8]Chang L,Lv D Z,Yu Z,et al.Infantile hemangioma: factors causing recurrence after propranolol treatment[J].Pediatr Res,2018,83(1):175-182.
- [9]张文显,杨伊帆,薛磊,等.脉冲染料激光治疗新生儿期婴幼儿血管瘤的效果观察[J].河北医科大学学报,2017,38(7):786-788.
- [10]Khan M,Boyce A,Merino D P,et al.The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis[J].Acta Derm Venereol,2017,97(10):1167-1171.
- [11]赵文伟,李刚刚.二氧化碳激光对皮肤血管瘤危险因素及适应证选择研究[J].山西医药杂志,2019,48(17):2132-2134.
- [12]席海英,米希婷,章培军,等.强脉冲激光联合超脉冲CO₂点阵激光治疗青年痤疮瘢痕临床效果观察[J].中国药物与临床,2017,17(5):700-702.
- [13]骆彦霖,史纹豪,王海燕,等.CO₂点阵激光与1 550 nm铒玻璃点阵激光治疗妊娠纹的自身对照研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2018,34(3):141-145.
- [14]严文杰,李宗香,杨凤元,等.婴幼儿血管瘤2 761例流行病学及临床特点分析[J].实用皮肤病学杂志,2018,11(2):71-73.
- [15]李丽,徐子刚,孙玉娟,等.普萘洛尔治疗婴儿血管瘤复发因素分析[J].中华皮肤科杂志,2017,50(2):77-80.
- [16]冯晴,李丽,尉莉,等.普萘洛尔治疗婴儿血管瘤研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2019,33(2):108-112.
- [17]陈远征,白南,李雪晴,等.口服不同剂量普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的前瞻性随机对照研究[J].中华整形外科杂志,2018,34(5):337-342.
- [18]陈剑伟,原博,张再重,等.普萘洛尔凝胶治疗小儿血管瘤的病理分析[J].医学研究杂志,2017,46(8):69-72.
- [19]Jasper J,Camilotti R S,Pagnoncelli R M,et al.Treatment of lip hemangioma using forced dehydration with induced photocoagulation via diode laser: report of three cases[J].Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,2015,119(3):e89-94.
- [20]刘俊伟,白玲,刘振翠.平阳霉素联合普萘洛尔治疗增生期血管瘤的疗效及对血管内皮细胞生长因子和血清碱性纤维母细胞生长因子的影响[J].中国临床医生杂志,2015,43(1):67-69.

[收稿日期]2021-01-21

本文引用格式: 袁世盛,王丽蓉,郑立丽,等.点阵CO₂激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿浅表性血管瘤的疗效及影响因素分析[J].中国美容医学,2022,31(8):32-35.