

• 功效性护肤品临床应用专栏 •

• 专家点评 •

护肤品在皮肤早期老化治疗中的应用意义

简丹

(中南大学湘雅医院皮肤科 湖南 长沙 410008)

面部皮肤衰老的预防和早期干预,一直是皮肤亚健康领域最为关注的话题。面部皮肤衰老的早期征象主要包括两个维度的皮肤改变:肤色(肤色晦暗,肤色不均等)和皮肤纹理(毛孔增大,纹理增多,皮肤细腻度降低等)。因此,我们对于面部皮肤早期衰老的征象主要是从这两个方面进行干预。常见的面部皮肤衰老的干预措施包括:光电治疗,药物治疗以及护肤品干预;光电治疗受到个人经济条件的限制,而药物治疗(如面部给予低浓度维甲酸类药物)往往存在较为明显的副作用,因此,护肤品干预进行早期抗衰老干预更容易被大众接受,并长期使用。对于护肤品在皮肤早期老化中的干预效果问题一直都存在相关的争议。事实上,不仅在网络上大众针对护肤品的科普要求与日俱增,患者在皮肤科门诊针对护肤品的使用及疗效的相关咨询也时有发生。这要求皮肤科医生对于护肤品在皮肤科治疗的辅助功效应有基本的知识储备,一方面能给患者提供护肤品使用常识,另一方面也可以在日常治疗工作中合理使用护肤品,作为皮肤早期老化适当的补充治疗手段。

在皮肤早期老化征象中,最受到中国女性重视的就是黄褐斑。其中氨甲环酸和VC是色素治疗类护肤品中疗效最为肯定的化学成分,关于两者在色素性疾病的治疗机制和疗效都存在较多研究报道。氨甲环酸成分具有明确的抗炎褪红,抑制黑色素合成的作用,针对血管性黄褐斑效果显著;而VC作为公认的美白成分,更多的作用于黑色素合成代谢的层面。而针对皮肤纹理和皱纹的改善,维甲酸类药物被认为是早期皮肤抗衰的疗效最为肯定的药物。但非

常遗憾的是,此类单一药物成分在临床使用时往往存在吸收差,副反应明显,患者接受度差等限制,无法最大程度地发挥其疗效。而在护肤品制剂中,由于其配方的复合性(如保湿修复成分,植物性抑制色素成分的添加),从某种程度上对药物单一成分的疗效进行了补充,同时也通过复配成分平衡药物成分的副反应,从而降低了患者的使用难度,增加其依从性。部分护肤品配方中还采用一些缓释技术(如包埋材料,微球技术等)使药物释放平缓持久,从而增加其疗效,降低其副作用。

除了日常使用这类护肤品作为面部皮肤早衰的干预措施以外,这类功效性护肤品也可以作为临床多种光电治疗,导入治疗的辅助措施,进一步增加临床治疗的效果,同时预防由于光电治疗导致的医源性伤害。黄褐斑病因复杂,在治疗中激惹风险较大,因此在治疗中及治疗后辅助使用护肤品加强疗效,预防光电术后的反跳和色素沉着就非常重要。但是目前对于功效性护肤品的单一使用效果尚缺乏严谨的临床观察研究。本次专栏中的多篇文献也多为小样本回顾性研究为主,但好在抛砖引玉,希望有更多同行参与功效性护肤品的临床应用与实验研究,以便对功效性护肤品的使用效应提供更有力的实验数据支撑。

[收稿日期]2023-04-20

本文引用格式:简丹.护肤品在皮肤早期老化治疗中的应用意义[J].中国美容医学,2023,32(5):1.

• 论 著 •

Q开关1064 nm Nd:YAG激光联合氨甲环酸外用治疗黄褐斑疗效分析

祝洪姿¹, 李美玲¹, 张静杰¹, 王兴¹, 曲燕²

(1.潍坊医学院附属医院皮肤科 山东 潍坊 261035; 2.青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院皮肤科 山东 烟台 264000)

[摘要]目的:观察Q开关1064 nm Nd:YAG激光联合氨甲环酸外用治疗面部黄褐斑的有效性和安全性。方法:选取在山东省某三甲医院就诊的90例黄褐斑患者为研究对象,使用随机数字表法分为两组,每组45例。观察组采用Q开关1064 nm Nd:YAG激光联合外用氨甲环酸精华液辅助治疗,对照组仅予Q开关1064 nm Nd:YAG激光治疗。间隔2周治疗一次,连续治疗8周,观察治疗后黄褐斑面积和严重指数(Melasma area severity index, MASI)评分、临床疗效、黑素指数、VISIA图像及皮肤镜下皮损

通信作者:曲燕,副主任医师;研究方向为激光美容、微整形、皮肤外科。E-mail:wfmcy@163.com

第一作者:祝洪姿,医师;研究方向为中医皮肤,激光美容。E-mail:327685818@qq.com.

变化情况及不良反应,并对结果进行统计学分析。**结果:**治疗后两组患者MASI评分均降低,且观察组MASI评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组愈显率为62.23%,有效率为95.56%,对照组愈显率为35.55%,有效率为91.11%,观察组黄褐斑的治疗疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且未产生大的不良反应;治疗后观察组黑素指数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肉眼观察可见,在VISIA图像和皮肤镜下,观察组较对照组色素沉着密度和毛细血管扩张程度改善更明显。**结论:**Q开关1 064 nm Nd:YAG激光联合外用氨甲环酸治疗面部黄褐斑疗效佳、安全性好,值得临床推广应用。

[关键词] 黄褐斑; Q开关1 064 nm Nd:YAG激光; 氨甲环酸

[中图分类号] R758.4² [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455(2023)05-0001-04

Efficacy Analysis of Q-switched 1 064 nm Nd:YAG Laser Combined with Tranexamic Acid in the Treatment of Chloasma

ZHU Hongzi¹, LI Meiling¹, ZHANG Jingjie¹, WANG Xing¹, QU Yan²

(1.Department of Dermatology,the Affiliated Hospital of Weifang Medical University,Weifang 261035,Shandong,China;

2.Department of Dermatology,Yantai Yuhuangding Hospital,the Affiliated Hospital of Qingdao University,Yantai 264000,Shandong,China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of Q-switched Nd:YAG laser combined with tranexamic acid in the treatment of facial chloasma. **Methods** 90 patients in a Grade A hospital in Shandong Province were randomly divided into two groups and 45 in each group. The observation group was treated with Q-switched 1 064 nm Nd:YAG laser combined with tranexamic acid essence, and the control group was only treated with Q-switched Nd:YAG laser. After 1 treatment session in 2 weeks for 8 weeks, the Melasma area severity index (MASI) score, clinical efficacy, melanin index, VISIA images and dermoscopic lesions changes and adverse effects were observed, and the results were statistically analyzed. **Results** After treatment, the MASI scores of both groups decreased, and the MASI scores of the observation group were lower than control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The effective rate of the observation group was 62.23%, and the effective rate was 95.56%. The effective rate of the control group was 35.55%, and the effective rate was 91.11%. The therapeutic effect of the observation group on chloasma was significantly superior to that of the control group ($P<0.05$); The melanin index in the observation group was significantly lower from that in the control group ($P<0.05$). As can be seen by naked eyes, under VISIA images and dermoscopy, pigmentation density and telangiectasia degree in the observation group improved more significantly than that in the control group. **Conclusion** Q-switched Nd:YAG laser combined with topical tranexamic acid in the treatment of facial chloasma is worth clinical application.

Key words: chloasma; Q-switched Nd:YAG laser; tranexamic acid

黄褐斑是一种慢性获得性皮肤色素沉着症,其特征是身体曝光部位对称分布不规则的棕色斑点、斑片,多发于面部,以女性多见,影响患者的生活质量。黄褐斑的发病机制尚不完全清楚,一般认为与紫外线照射、雌激素及孕酮分泌、自身免疫性甲状腺疾病、药物因素(避孕药、苯妥英类、光毒性药物)等相关^[1-3]。黄褐斑的临床治疗困难,以激光为主的光治疗技术是黄褐斑治疗的重要手段之一,但技术设备种类繁多,临床疗效差异较大^[4]。本文就Q开关1 064 nm Nd:YAG激光配合外用氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效和安全性做了相应的临床观察,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象:选取90例山东省某三甲医院皮肤科就诊的黄褐斑患者,通过随机数字表法进行随机分组,分为观察组和对照组,各45例。纳入患者均为女性,观察组

年龄27~59岁,平均年龄(38.49±6.82)岁,平均病程(5.53±4.59)年;对照组年龄29~58岁,平均年龄(38.96±5.78)岁,平均病程(5.06±4.50)年。两组在年龄、病程方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。所有患者对本次研究知情同意,并自愿签署知情同意书。

1.2 纳入标准:①符合《黄褐斑的临床诊断和疗效标准》^[5]诊断标准,面部对称性分布淡褐色至深褐色、界限清楚的斑片,无炎症及鳞屑表现,无明显自觉症状,病情有季节性,夏重冬轻,排除其他色素性疾病;②分期为稳定期黄褐斑^[6];③年龄18~60岁,女性患者;④患者为首诊病例或者此前6个月内没有接受过相关性治疗;⑤治疗依从性较好;⑥临床资料完整。

1.3 排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②合并面部皮肤感染性疾病、凝血功能障碍、肝功能不全的患者;③严重

内分泌失调；④慢性疾病如肝病等引起的黄褐斑；⑤有任何光敏性皮肤病或光敏感综合征病史；⑥面部有色素沉着、瘢痕者；⑦术后不能避光者。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗前准备：治疗前告知患者注意事项，签署知情同意，治疗前后均卸妆、清洁，数码相机拍照，拍摄面部正侧面照，拍摄VISIA图像（Canfield科技公司，美国），皮肤镜图像（SOMETECH，韩国），采用Mexameter MX 18（CK Electronic GmbH，德国）测量皮损处黑素指数，并做好记录。

1.4.2 设备及外用产品：Q开关1 064 nm Nd：YAG激光治疗机[吉林省科英激光技术有限责任公司，国械注准：20143242196，型号：KL-M（H）]，波长1 064 nm，光斑直径8 mm，能量密度0.8~1.5 J/cm²，频率5 Hz；氨甲环酸精华液（30 ml，山东烟台仙瑟商贸有限公司，批号：YH40JS46，主要成分为3%氨甲环酸、2%烟酰胺、3%稀荜茇草提取物），2次/天，早晚洁面后使用4~5滴涂抹全面部。

1.4.3 治疗过程：观察组采用Q开关1 064 nm Nd：YAG激光治疗，患者取仰卧位，佩戴眼部护具，常规皮肤消毒，治疗时激光头垂直于皮肤表面，根据患者皮肤类型、皮肤颜色深浅、皮损分布情况调整能量密度，首次治疗时从低能量密度开始，根据患者皮肤反应情况及自身耐受度，调整治疗参数，全面部重复2~3次，即刻反应以皮肤轻微发红为宜，治疗结束后冰敷20 min，2周1次，连续治疗8周，激光术后配合日常外用氨甲环酸精华液；对照组仅采用Q开关1 064 nm Nd：YAG激光治疗，治疗方法同观察组。治疗后嘱所有患者使用SPF 30+的防晒霜，并且不使用其他祛斑美白产品或角质剥脱产品，注意皮肤保湿。

1.5 观察指标

1.5.1 黄褐斑面积和严重指数（MASI）评分^[6]：根据《中国黄褐斑诊疗专家共识》观察两组患者MASI评分，按照黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量。色素沉着面积评估：分前额（F）、右面颊（MR）、左面颊（ML）、下颌（C）4个区域，分别赋予30%、30%、30%和10%的权重。依色素斑累及这4个区域面积的百分比，分别计分（A）：1分为<10%，2分为10%~29%，3分为30%~49%，4分为50%~69%，5分为70%~89%，6分为90%~100%。颜色深度（D）和均匀性（H）评分，记为0~4分：0分为无，1分为轻微，2分为中度，3分为明显，4分为最大限度。MASI=前额[0.3A（D+H）]+右面颊[0.3A（D+H）]+左面颊[0.3A（D+H）]+下颌[0.1A（D+H）]。最大为48分，最小为0分。

1.5.2 黑素指数：统计两组患者治疗前后皮肤黑色素测试仪Mexameter MX 18所测量的黑素指数的变化情况。

1.5.3 VISIA图像分析：采用不同光源拍摄面部超高像素影像，通过标准白光观察表面色斑，紫外光观察紫外线色斑，正交偏振光观察真皮层肉眼不可见的棕色斑、深层血

管，治疗前后对比，观察色素及血管改善情况。

1.5.4 皮肤镜分析：观察黄褐斑治疗前后皮损处色素、血管形态和数量的改善情况。

1.6 疗效判断标准^[7]：MASI下降率（%）=（治疗前总分-治疗后总分）/治疗前总分×100%。将治疗效果分为基本治愈、显效、好转、无效4个等级。基本治愈：MASI下降率≥90%；显效：MASI下降率50%~89%；好转：MASI下降率10%~49%；无效：MASI下降率<10%。有效率=基本治愈率+显效率+好转率；愈显率=基本治愈率+显效率。

1.7 统计学分析：采用SPSS 25.0统计学软件分析，进行正态性检验，符合正态分布，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间行独立样本 t 检验，同组治疗前后行配对样本 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MASI评分比较：两组患者治疗前MASI评分差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），治疗后两组患者MASI评分均降低，差异具有统计学意义（ $P < 0.01$ ），且观察组MASI评分低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。见表1。

| 表1 两组治疗前后MASI评分比较 | | | | | ($\bar{x} \pm s$, 分) |
|-------------------|----|------------|-----------|--------|------------------------|
| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
| 观察组 | 45 | 12.20±4.02 | 5.21±3.69 | 14.993 | <0.001 |
| 对照组 | 45 | 12.27±3.82 | 7.42±3.80 | 12.769 | <0.001 |
| t 值 | | -0.081 | -2.798 | | |
| P 值 | | 0.936 | 0.006 | | |

2.2 两组黑素指数比较：两组患者治疗前黑素指数比较无统计学意义（ $P > 0.05$ ），治疗后黑素指数均明显下降（ $P < 0.01$ ），治疗后观察组黑素指数低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表2。

| 表2 两组治疗前后黑素指数比较 | | | | | (例, $\bar{x}\pm s$) | |
|-----------------|----|--------------|--------------|------------|----------------------|--|
| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | |
| 观察组 | 45 | 221.29±56.81 | 158.20±30.12 | 11.282 | <0.001 | |
| 对照组 | 45 | 210.43±51.68 | 173.42±36.23 | 8.238 | <0.001 | |
| <i>t</i> 值 | | -0.948 | -2.167 | | | |
| <i>P</i> 值 | | 0.346 | 0.033 | | | |

2.3 两组治疗结果比较：治疗后，观察组有效率95.56%，对照组有效率91.11%，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；观察组愈显率62.23%，对照组愈显率35.55%，两组差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表3。

2.4 VISIA图像分析：通过VISIA图像系统，观察到色素沉着部位或未受累区域的皮肤状况均有所改善，其中棕色斑的减少表明色素沉着减少，红色区的减少说明血管扩

表3 两组治疗结果比较

[例(%)]

| 组别 | 例数 | 基本治愈 | 显效 | 好转 | 无效 | 有效率/% | 愈显率/% |
|------------|----|----------|------------|------------|----------|-------|-------|
| 观察组 | 45 | 3 (6.67) | 25 (55.56) | 15 (33.33) | 2 (4.44) | 95.56 | 62.23 |
| 对照组 | 45 | 1 (2.22) | 15 (33.33) | 25 (55.56) | 4 (8.89) | 91.11 | 35.55 |
| χ^2 值 | | | | | | 0.714 | 6.403 |
| P值 | | | | | | 0.398 | 0.011 |

张和炎症情况的减少。通过肉眼观察,治疗后观察组在VISIA图像下色素沉着、血管扩张和炎症情况较对照组改善更为明显。

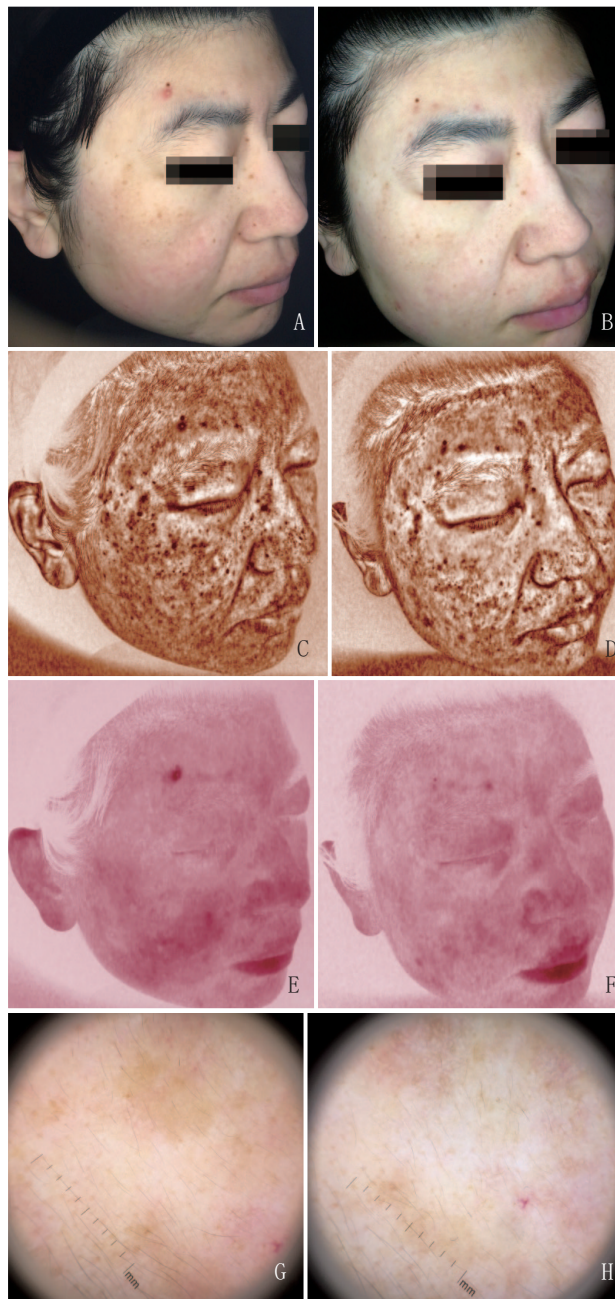
2.5 皮肤镜:治疗前,黄褐斑在高倍镜下呈弓形、蜂窝状、假网状结构、不规则的色素沉着模式;血管形态包括树枝状、分枝状、网状结构以及无定形等结构。几乎所有患者的病变中都发现了不同程度的毛细血管扩张;治疗后,皮肤镜检查,整体画面背景颜色变得更亮更平滑。色素沉着的密度和毛细血管扩张的严重程度降低。通过肉眼观察,治疗后观察组皮肤镜下色素沉着的密度和毛细血管扩张的严重程度均较对照组改善明显。

2.6 典型病例:观察组典型病例见图1。

2.7 不良反应:不良反应主要出现在激光治疗后48 h内,主要表现为红肿、灼热,甚至不同程度的疼痛。两组患者中观察组不良反应发生率为11.11% (5/45),对照组不良反应发生率为13.33% (6/45),差异无统计学意义 ($\chi^2=0.104$, $P=0.748$)。在保湿和冷敷之后,上述不良反应均很快缓解、消失。

3 讨论

黄褐斑组织学上以表皮和/或真皮色素增加和真皮毛细血管增多为特征,现在被认为是由表皮黑素细胞、角质形成细胞、真皮成纤维细胞和血管内皮细胞之间的复杂相互作用导致,与激素、遗传和紫外线辐射等因素有关^[8-9]。Q开关1064 nm Nd:YAG激光利用选择性光热作用和瞬间爆破的原理,穿透表皮直达真皮,作用于机体的黑色素、血红蛋白等靶物质,被靶物质瞬间吸收,形成高能量密度的超脉冲,位于表皮层、真皮层的黑素细胞色素颗粒被迅速膨胀裂解,形成细小的色素颗粒或者碎屑被人体的巨噬细胞吞噬,进而产生巨噬细胞反应,最后色素颗粒或碎屑经皮肤和肾脏代谢排出体外,达到减轻、消退色斑的效果。并且激光的脉冲时间短于皮肤组织的热弛豫时间,周围细胞不会受到损伤^[10-11]。氨甲环酸具有降低肥大细胞活性、抗血管和黑色素生成的特性,被认为有助于黄褐斑的治疗^[12]。目前黄褐斑在日本已被列为氨甲环酸的药物适应证^[13]。氨甲环酸是氨基酸赖氨酸的合成衍生物,通过抑制紫外线诱导的角质形成细胞中的纤溶酶活性起作用^[14]。其通过阻断纤溶酶原与角质形成细胞的结合,从而减少游离花生四烯酸和减少前列腺素的产生,而前列腺素是已知的酪氨酸酶活性刺激物。此外,纤溶酶被认为可将基质结合的血管



注:图像均为同一患者右侧面部。A.治疗前自然光下;B.治疗后自然光下;C.治疗前VISIA棕色斑图;D.治疗后VISIA棕色斑图;E.治疗前VISIA红色区图;F.治疗后VISIA红色区图;G.治疗前皮肤镜图像;H.治疗后皮肤镜图像

图1 观察组典型病例治疗前后

内皮生长因子(Vascular endothelial growth factors, VEGF)转化为可自由扩散的形式,从而导致血管生成。研究发现与同一患者的正常皮肤相比,黄褐斑病变中真皮层血管的口径和数量增加,同时VEGF的表达增加。因此,在黄褐斑的治疗中,氨甲环酸可以通过减少促黑素因子的产生和减少红斑、血管生成发挥双重作用。除口服外,外用氨甲环酸也可以显著改善黄褐斑皮损,减轻色素沉着,并能减少口服引起的不良反应^[15]。研究发现^[7],在黄褐斑激光

术后使用氨甲环酸精华液,可以加快皮肤修复,提高黄褐斑的治疗效果,推测氨甲环酸可以改善毛细血管功能,增强皮肤防御能力,并最终促进黑色素代谢。氨甲环酸可通过影响与某些角质形成细胞的分化和脱落相关的蛋白质的表达来改善表皮,这些蛋白质影响表皮角质形成的分化、表面油脂的合成、板层小体的形成和分泌以及表皮的成熟。在皮肤老化、伤口愈合、抗炎修复、痤疮和其他皮肤问题中起重要作用。

目前,以激光为主的光治疗技术是黄褐斑治疗的重要手段之一,但激光治疗黄褐斑会导致皮肤一定程度的损伤,损伤细胞组织修复过程中易出现炎性色素沉着,致使黄褐斑复发以及出现色素沉着、皮肤水疱等不良反应^[4, 16]。在Q开关1 064 nm Nd:YAG激光有效治疗黄褐斑皮损的基础上,联合使用氨甲环酸精华液可以进一步控制不良反应,促进术后恢复,提高治疗效果。

[参考文献]

- [1]Choi J E,Lee D W,Seo S H,et al.Low-fluence Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma in Asian patients[J].J Cosmet Dermatol,2018,17(6):1053-1058.
- [2]Lee A Y.Recent progress in melasma pathogenesis[J].Pigment Cell Melanoma Res,2015,28(6):648-660.
- [3]Filoni A,Mariano M,Cameli N.Melasma:how hormones can modulate skin pigmentation[J].J Cosmet Dermatol,2019,18(2):458-463.
- [4]任杰,赵邑.黄褐斑的光治疗技术新进展[J].中国激光医学杂志,2020,29(05),250-258.
- [5]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组.黄褐斑的临床诊断和疗效标准(2003年修订稿)[J].中华皮肤科杂志,2004,37(7):440.
- [6]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组.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.
- [7]Qu Y,Wang F,Liu J,et al.Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO₂ laser combined with topical tranexamic acid in

melasma treatments[J].J Cosmet Dermatol,2021,20(4):1110-1116.

- [8]Zhu J W,Ni Y J,Tong X Y,et al.Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors[J].Int J Med Sci,2020,17(7):903-911.
- [9]Kwon S H,Hwang Y J,Lee S K,et al.Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications[J].Int J Mol Sci,2016,17(6):824.
- [10]Saleh F,Moftah N H,Abdel-Azim E,et al.Q-switched Nd:YAG laser alone or with modified Jessner chemical peeling for treatment of mixed melasma in dark skin types: A comparative clinical, histopathological, and immunohistochemical study[J].J Cosmet Dermatol,2018,17(3):319-327.
- [11]熊友华,邓映,杨洪秋,等.Q开关1 064 nm Nd:YAG激光联合纳晶微针治疗黄褐斑疗效分析[J].中国美容医学,2021,30(4):22-26.
- [12]Sarkar R,Bansal A,Ailawadi P.Future therapies in melasma: What lies ahead?[J].Indian J Dermatol Venereol Leprol,2020,86(1):8-17.
- [13]唐文,陈爱军.氨甲环酸在皮肤科的应用进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2021,37(3):180-184.
- [14]Perper M,Eber A E,Fayne R,et al.Tranexamic acid in the treatment of melasma: a review of the literature[J].Am J Clin Dermatol,2017,18(3):373-381.
- [15]Laothaworn V,Juntongjin P.Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma[J].J Cosmet Laser Ther,2018,20(6):320-325.
- [16]王丽英,李娜,安英娟,等.Q开关Nd:YAG 1 064 nm激光联合氨甲环酸片治疗黄褐斑的疗效及对MASI评分的影响[J].中国美容医学,2020,29(1):37-40.

[收稿日期]2022-07-18

本文引用格式: 祝洪姿,李美玲,张静杰,等.Q开关1 064 nm Nd:YAG激光联合氨甲环酸外用治疗黄褐斑疗效分析[J].中国美容医学,2023,32(5):1-5.

· 告作者和读者 ·

关于中英文摘要书写格式的要求

本刊中的论著文稿正文前应附300字以内的中英文摘要,包括目的、方法、结果、结论四要素,并采用第三人称撰写,不得使用“作者”、“我们”等主语。关键词5~8个,撰写应正确选用中国医科院情报所出版《医学主题词注释字顺表》(MeSHAAL)内所列的词语,必要时可采用自由词语,每个词组(汇)间用分号(;)隔开。英文摘要要与中文摘要基本对应,略有扩展以便对外交流。英文摘要格式要求:文题中实词首字母为大写,作者需要全部列出,姓名及省、市名用汉语拼音,姓氏每个字母均大写,名字首字母大写。文题及单位用英文书写,英文关键词均小写,不能使用缩写词,应与中文关键词序一致。

希望作者读者在投稿或(和)修改稿件时,按上述要求认真补充完整,并注意规范使用医学专业词汇。

· 论 著 ·

外用3%氨甲环酸精华液治疗黄褐斑的前瞻性研究

王雅玲, 毛梦平, 施 为, 赵志祥, 简 丹

(中南大学湘雅医院皮肤科 湖南 长沙 410000)

[摘要]目的: 观察外用3%氨甲环酸精华液治疗黄褐斑的疗效及不良反应。方法: 将2021年6月-2021年12月在湘雅医院皮肤科就诊的50例黄褐斑患者按随机数字表法分为两组, 实验组外用3%仙瑟氨甲环酸精华液+保湿霜, 每日2次; 对照组仅外用同种保湿霜, 每日2次。每4周回访1次, 试验周期为8周, 治疗8周停止治疗, 随访至12周。回访时依据黄褐斑面积及严重程度评分(Melasma area severity index, MASI)评估疗效, 并根据VISIA图评估实验组患者面部红斑改善程度。治疗12周回访时评估复发率、医生及患者满意率并记录不良反应。结果: 治疗后4周、8周、12周, 实验组的平均MASI均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且实验组患者面部红斑改善情况均优于对照组。随着治疗时间的延长, 实验组MASI逐步下降($P < 0.05$), 患者面部红斑改善率逐渐升高。治疗12周回访时医生满意率为88%, 患者满意率为92%。结论: 外用氨甲环酸治疗黄褐斑疗效肯定, 但是对于不同类型的黄褐斑, 在起效时间、复发上可能存在不同。配方合理的复合制剂可能是氨甲环酸外用制剂的进一步研究方向。

[关键词] 氨甲环酸; 黄褐斑; 外用; 药物治疗

[中图分类号] R758.42 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2023) 05-0006-04

Topical Application of 3% Tranexamic Acid Extract for the Treatment of Melasma Prospective Study

WANG Yaling, MAO Mengping, SHI Wei, ZHAO ZhiXiang, JIAN Dan

(Department of Dermatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, Hunan, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and adverse effects of topical application of 3% tranexamic acid serum in melasma. **Methods** Fifty patients with melasma attending the Department of Dermatology at Xiangya Hospital from June 2021 to December 2021 were randomly divided into 2 groups according to the random number table method. Experimental group was treated with 3% Sencer tranexamic acid serum and moisturizing cream twice daily. Control group was treated with the same moisturizing cream only, twice daily. Returning every 4 weeks for a trial period of 8 weeks, with treatment discontinued at 8 weeks and followed up until the 12 weeks. At the follow-up visit, the efficacy of the treatment was assessed according to the Melasma Area Severity Index (MASI), and the improvement of facial erythema in the experimental group was assessed according to the VISIA chart. The recurrence rate, physician and patient satisfaction rates, and adverse effects were recorded at the return visit at week 12. **Results** At 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks of treatment, the mean MASI of the experimental group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the improvement of facial erythema in the experimental group was better than the control group. With the extension of the treatment time, the MASI of the experimental group gradually decreased ($P < 0.05$), and the improvement rate of facial erythema of patients gradually increased. The physician satisfaction rate was 88% and the patient satisfaction rate was 92% at the return visit at week 12. **Conclusion** The efficacy of topical tranexamic acid in the treatment of melasma is positive, but there may be differences in the time of onset of effect and recurrence for different types of melasma. A reasonably formulated compound formulation may be a further research direction for topical tranexamic acid formulation.

Key words: tranexamic acid; chloasma; topical; drug treatment

作为亚洲中青年女性最常见的面部色素性疾病, 黄褐斑严重影响患者容貌美观与身心健康。目前认为黄褐斑作

为亚洲女性皮肤衰老的早期表征之一, 其发病被认为与日光照射^[1-2]、激素水平变化^[3-4]、遗传易感性^[5]、化妆品、药

通信作者: 简丹, 博士研究生导师、主任医师; 研究方向为面部皮炎、黄褐斑等损容性皮肤病光电治疗, 皮肤衰老和色素性疾病的发病机制。

E-mail: 569085332@qq.com

物^[6]等相关。虽然人们在黄褐斑的治疗领域不断进行新的探索,比如口服甘草酸苷、谷胱甘肽、维生素C和维生素E^[7-9];外用氢醌及其衍生物、维A酸类、壬二酸^[10-11];以及化学剥脱治疗、光电治疗^[12-15],但目前黄褐斑治疗效果仍不理想。在黄褐斑治疗过程中,普遍存在起效慢、难治愈、易复发等问题。在一系列的治疗措施中,口服氨甲环酸被认为是一线的选择,其可竞争性抑制酪氨酸酶,减少黑色素合成,同时抑制血管增生,减轻红斑^[16]。但由于其可引起胃肠道反应、月经量减少、疼痛等不良反应^[17],限制了其临床应用。有研究尝试外用不同浓度、不同剂型的氨甲环酸(如2%氨甲环酸乳液、5%氨甲环酸凝胶等)治疗黄褐斑并取得了较明显的疗效^[6,18-19],由此认为氨甲环酸相关外用制剂亦可在一定程度上改善黄褐斑。本研究进行了外用3%氨甲环酸精华液治疗黄褐斑的前瞻随机对照试验,观察其疗效及不良反应,旨在为选择外用氨甲环酸制剂治疗黄褐斑提供支持。

1 资料和方法

1.1 一般资料:纳入2021年6月-2021年12月在湘雅医院皮肤科就诊的黄褐斑患者50例,均签署知情同意书。本研究经笔者医院伦理委员会批准。50例患者均为女性,按随机数字表法将患者分为实验组和对照组。两组患者年龄、皮肤类型、黄褐斑类型、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

| 表1 两组患者一般资料及临床特征比较 [例(%), $\bar{x}\pm s$] | | | | |
|--|------------------|------------------|--------------|-------|
| 特征 | 组别 | | t/χ^2 值 | P值 |
| | 实验组 | 对照组 | | |
| 年龄/岁 | 36.72 \pm 1.01 | 36.72 \pm 1.07 | 0.000 | 1.000 |
| 皮肤分型 | | | 0.137 | 0.934 |
| III型 | 4(16.0) | 5(20.0) | | |
| IV型 | 20(80.0) | 19(76.0) | | |
| V型 | 1(4.0) | 1(4.0) | | |
| 黄褐斑特征 | | | 0.136 | 0.713 |
| 血管为主 | 20(80.0) | 21(84.0) | | |
| 色素为主 | 5(20.0) | 4(16.0) | | |
| 病程/年 | 4.12 \pm 0.45 | 4.40 \pm 0.48 | -0.425 | 0.673 |

1.2 纳入标准:①年龄20~60岁;②确诊为黄褐斑、可接受跟踪观察,并可提供肖像者。

1.3 排除标准:①3个月内使用过口服药物、化学剥脱、脱色剂、激光等影响面部色素状态治疗者;②妊娠期、哺乳期间的女性;③治疗前实验室检查凝血功能异常者;④患眼部疾病者;⑤面部炎症性皮肤病或感染性皮肤病者;⑥其他,例如对疗效期望值过高者。

1.4 治疗方法:实验组外用3%氨甲环酸精华液(山东烟台仙瑟商贸有限公司,批号:YH40JS46,组成成分:

3%氨甲环酸、2%烟酰胺、3%稀荑草提取物)+保湿霜,每日2次;对照组仅外用同种保湿霜,每日2次。每4周回访1次,试验周期为8周,治疗8周停止治疗,随访至12周。

1.5 疗效评估:每次回访时使用VISIA肤色分析系统拍摄患者照片,由笔者医院皮肤科2位医生分别参照黄褐斑面积及严重程度评分(Melasma Area Severity Index,MASI)评估疗效。根据VISIA图评估患者面部红斑改善程度,分为四个等级:明显改善(红斑减少 $>75\%$)、改善(红斑减少 $50\%\sim 75\%$)、不明显改善(红斑减少 $25\%\sim 49\%$)、基本无改善(红斑减少 $<25\%$)。将红斑减少 $\geq 50\%$ 视为改善。治疗12周后回访时评估复发率、医生及患者满意率并记录不良反应。治疗12周时MASI回升至基线MASI评分90%以上视为复发。

1.6 统计学分析:应用SPSS 25.0统计分析。定量数据统计描述采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,定性数据统计描述采用率(%)表示。两组间比较采用 t 检验或卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计意义。

2 结果

2.1 黄褐斑面积及严重程度评分(MASI):治疗后4周、8周、12周,实验组的平均MASI均低于对照组,且随着治疗时间的延长,实验组MASI逐步下降,见表2、图1。提示外用3%氨甲环酸精华液治疗4周后即可见MASI呈下降趋势,治疗8周后疗效显著,且停药4周后仍能维持较好的临床效果。实验组典型病例见图2。

| 表2 两组不同时间点MASI比较 (例, $\bar{x}\pm s$) | | | | | |
|---------------------------------------|-----|----|-------------------|--------|-------|
| 时间 | 组别 | 例数 | MASI/分 | t 值 | P值 |
| 基线 | 实验组 | 25 | 32.96 \pm 1.71 | -0.154 | 0.879 |
| | 对照组 | 25 | 33.36 \pm 1.96 | | |
| 第4周 | 实验组 | 25 | 29.04 \pm 1.72 | -1.465 | 0.149 |
| | 对照组 | 25 | 32.80 \pm 1.90 | | |
| 第8周 | 实验组 | 25 | 26.68 \pm 1.69 | -2.618 | 0.012 |
| | 对照组 | 25 | 33.24 \pm 1.85 | | |
| 第12周 | 实验组 | 25 | 26.44 \pm 1.58 | -2.916 | 0.005 |
| | 对照组 | 25 | 33.48 \pm 1.825 | | |

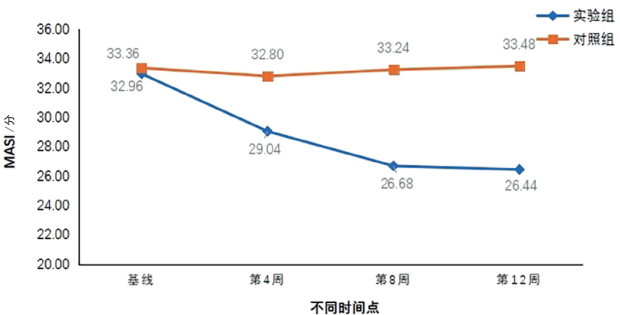
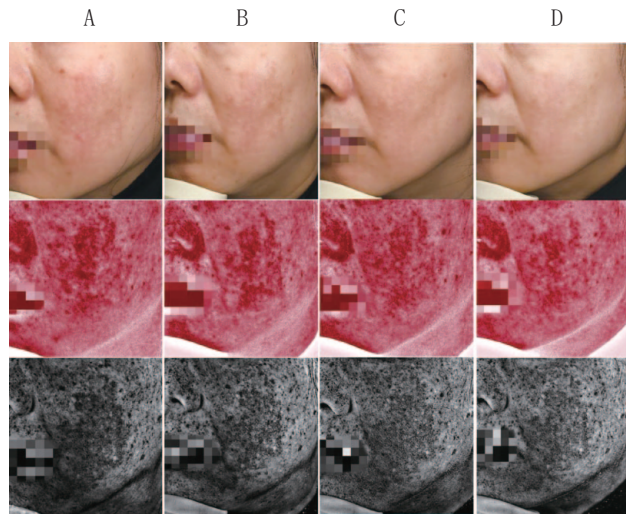


图1 两组不同时间点MASI的变化趋势



注：A. 基线；B. 治疗4周；C. 治疗8周；D. 治疗12周

图2 实验组典型病例不同时间点VISIA图

2.2 面部红斑改善情况：在治疗4周、8周、12周时，实验组患者面部红斑改善情况均优于对照组，且随着治疗时间延长，实验组患者面部红斑改善率逐渐升高，见表3、图3。提示外用3%氨甲环酸精华可有效抑制黄褐斑患者面部红斑，在治疗4周时即可见红斑明显减少，治疗8周可显著抑制红斑，且在停药4周后仍能维持一定的红斑抑制作用。

| 表3 不同时间点两组面部红斑改善情况比较 [例(%)] | | | | |
|-----------------------------|------------|------------|------------|--------|
| 时间 | 组别 | 改善 | χ^2 值 | P值 |
| 第4周 | 实验组 (n=25) | 17 (68.0) | 25.758 | <0.001 |
| | 对照组 (n=25) | 0 (0.0) | | |
| 第8周 | 实验组 (n=25) | 25 (100.0) | 46.154 | <0.001 |
| | 对照组 (n=25) | 1 (4.0) | | |
| 第12周 | 实验组 (n=25) | 25 (100.0) | 42.593 | <0.001 |
| | 对照组 (n=25) | 2 (8.0) | | |

注：将红斑减少 $\geq 50\%$ 视为改善。

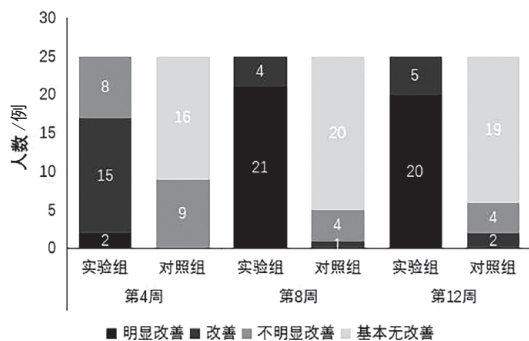


图3 两组患者不同时间点面部红斑改善程度

2.3 医生及患者满意率：在治疗12周回访时，调查医生及患者对黄褐斑改善情况是否满意。医生满意率为88%，患者满意率为92%。

2.4 复发及不良反应：治疗12周回访时，发现实验组25例

患者中有2例患者发现色斑较治疗8周时有不同程度加深，但色斑MASI评分均未达到基线MASI的90%，无复发病例。整个试验过程中，所有患者均未出现不良反应。

3 讨论

目前黄褐斑确切发病机制尚不清晰，其治疗仍具有挑战性。相关研究显示，黑色素合成增加^[1-2]、皮损处血管增生^[20]、炎症反应^[21-22]及皮肤屏障受损^[23]均参与了黄褐斑的发生^[16]，其中可能涉及角质形成细胞、肥大细胞、基因调控异常、新血管形成和基底膜破坏之间的相互作用等复杂机制^[24]，增加了黄褐斑靶向治疗的难度。关于黄褐斑皮损处的相关组织学研究显示，黄褐斑皮损处血管的数量、管径、血流量都有不同程度的增加^[25]；皮损处血管内皮细胞生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）的表达增加^[20]。这些研究在一定程度上提示，血管功能紊乱可能是导致黄褐斑的始动因素之一。在光电治疗黄褐斑的相关研究中显示，强脉冲光等调节血管功能紊乱，去除多余的扩张血管后，黄褐斑也有不同程度的改变^[26-28]，但单一、反复的光电治疗易导致色素沉着、色素减退/脱落，并且有激惹黄褐斑合成功能的可能，因此不被推荐作为临床首选治疗手段^[16]。

口服氨甲环酸治疗黄褐斑在临床上被认为是切实有效的治疗方式，有报道其显效率约89.7%，但有7.1%的患者被报道出现了不同程度副反应，如腹痛腹胀、头痛、耳鸣目眩、月经减少、呕吐等，并被认为是发生血栓的可能^[17]，这导致临床医生在使用口服氨甲环酸制剂时有诸多顾忌。有研究尝试采用外用不同浓度、不同剂型氨甲环酸治疗黄褐斑，但仍存在透皮吸收率低的问题，且约36.75%的患者出现了刺痛、红斑、脱屑等不良反应^[29]。本研究尝试外用3%氨甲环酸复合精华液治疗黄褐斑，治疗4周后即显示出明显改善趋势，治疗8周后疗效显著，这一发现与之前的报道相符^[18-19]。这一作用可能与氨甲环酸减少黑色素合成^[30-31]、抑制血管增生、缩小血管管径及血流量相关^[25, 32-33]。同时，本研究发现实验组的面部炎症性红斑改善明显，这一方面与氨甲环酸对血管的抑制功能有关；另一方面，也可能与本次实验精华液中存在复合成分3%熊果苷提取物有关。熊果苷具有明确的抗炎、抗过敏等多种药理活性^[34]，研究证明熊果苷提取物可通过抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素、血管细胞黏附分子等各种炎症介质来减轻炎症反应，从而进一步加强了氨甲环酸制剂的抗炎作用，对血管性黄褐斑的治疗可能更具有优势。同时熊果苷被证明起到镇痛、消炎作用^[35]，能明显降低外用制剂的刺激性。因此，本次临床观察过程中未发生红斑、脱屑、干燥等不良反应，也可能与复合制剂中成分的互补加强作用有关。

综上所述，氨甲环酸治疗黄褐斑疗效肯定，但是对于不同类型的黄褐斑，在起效时间、复发上可能存在不同，但由于本研究样本量较小，本文未做进一步细分。同时配

方合理的复合制剂可能是氨甲环酸外用制剂的开发方向。

[参考文献]

- [1]Hexsel D,Arellano I,Rendon M.Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and Latin-American patients with hyperpigmentation[J]. Br J Dermatol,2006,156(Suppl 1):S7-S12.
- [2]Mahmoud B H,Ruvolo E,Hexsel C L,et al.Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin[J].J Invest Dermatol,2010,130(8):2092-2097.
- [3]Handel A C,Lima P B,Tonolli V M,et al.Risk factors for facial melasma in women: a case-control study[J].Br J Dermatol,2014,171(3):588-594.
- [4]Costin G E,Birlea S A.What is the mechanism for melasma that so commonly accompanies human pregnancy?[J].IUBMB Life,2006,58(1):55-57.
- [5]Tamega A A,Miot L D,Bonfietti C,et al.Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women[J].J Eur Acad Dermatol,2013,27(2):151-156.
- [6]Ebrahimi B,Naeini F F.Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma[J].J Res Med Sci,2014,19(8):753-757.
- [7]黄骏,胡文婷,章玲玲,等.复方甘草酸苷注射液治疗黄褐斑疗效评估[J].中华皮肤科杂志,2018,51(4):299-301.
- [8]Sonthalia S,Daulatabad D,Sarkar R.Glutathione as a skin whitening agent: Facts,myths, evidence and controversies[J].Indian J Dermatol Ve,2016, 82(3):262-272.
- [9]Handog E B,Galang D A,Leon M A,et al.A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women[J].Int J Dermatol,2009,48(8):896-901.
- [10]Hu Z M,Zhou Q,LEI T C,et al.Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents[J].J Dermatol Sci,2009,55(3):179-184.
- [11]Rivas S,Pandya A G.Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review[J].Am J Clin Dermatol,2013,14(5): 359-376.
- [12]何黎,李利,张建中.果酸化学剥脱术临床应用专家共识[J].中华皮肤科杂志,2014,47(10):748-749.
- [13]栾琪,刘玲,高天文.激光和强脉冲光治疗黄褐斑的进展[J].中华皮肤科杂志,2015,48(2):142-143.
- [14]Mckesey J,Tovar G A,Pandya A G.Melasma treatment: an evidence-based review [J].Am J Clin Dermatol,2020,21(2):173-225.
- [15]Trivedi M K,Yang F C,Cho B K.A review of laser and light therapy in melasma [J].Int J Women Dermatol,2017,3(1):11-20.
- [16]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分会白癜风研究中心,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.
- [17]Lee H C,Thng T G,Goh C L.Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis[J].J Am Acad Dermatol,2016,75(2):385-392.
- [18]Kim S J,Park J Y,Shibata T,et al.Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma[J].Clin Exp Dermatol,2016,41(5):480-485.
- [19]Banihashemi M,Zabolinejad N,Jaafari M R,et al.Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma[J].J Cosmet Dermatol,2015,14(3):174-177.
- [20]Kim E H,Kim Y C,Lee E S,et al.The vascular characteristics of melasma[J].J Dermatol Sci,2007,46(2):111-116.
- [21]Noh T K,Choi S J,Chung B Y,et al.Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin[J].J Dermatol,2014,41(9):788-794.
- [22]Rodríguez A A,Torres á B,Cortés G D,et al.CD4,IL-17,and COX-2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma[J]. Am J Dermatopath,2015,37(10):761-766.
- [23]Lee D J,Lee J,Ha J,et al.Defective barrier function in melasma skin[J].J EUR Acad Dermatol,2012,26(12):1533-1537.
- [24]Rajanalala S,Maymone M B C,VASHI N A.Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings,and investigational therapies[J].Dermatol Online J,2019,25(10):13030.
- [25]Pomerantz H,Christman M P,Bloom B S,et al.Dynamic optical coherence tomography of cutaneous blood vessels in melasma and vessel response to oral tranexamic acid [J].Lasers Surg Med,2021,53(6):861-864.
- [26]Na S Y,Cho S,Lee J H.Better clinical results with long term benefits in melasma patients[J].J Dermatol Treat,2013,24(2):112-118.
- [27]Hassan A M,Elfai N N,Rizk O M,et al.Pulsed dye laser versus intense pulsed light in melasma: a split-face comparative study[J].J Dermatol Treat,2018,29(7):725-732.
- [28]Li Y H,Chen J Z,Wei H C,et al.Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients[J].Dermatol Surg,2008,34(5):693-700.
- [29]Liu Y,Wu S,Wu H,et al.Comparison of the efficacy of melasma treatments: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J].Front Med,2021,29(8):713554.
- [30]Maeda K,Tomita Y.Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium[J].J Health Sci,2007,53(4):389-396.
- [31]Li D,Shi Y,LI M,et al.Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs[J].Eur J Dermatol,2010,20(3):289-292.
- [32]Perper M,Eber A E,Fayne R,et al.Tranexamic acid in the treatment of melasma: a review of the literature[J].Am J Clin Dermatol,2017,18(3):73-81.
- [33]Na J I,Choi S Y,Yang S H,et al.Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation[J].J Eur Acad Dermatol,2013,27(8):1035-1039.
- [34]Wang Q,Liang Y Y,LI K W,et al.Herba Siegesbeckiae: A review on its traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities and clinical studies[J].J Ethnopharmacol,2021,15(7):275:114117.
- [35]Guo H,Zhang Y,Cheng B C,et al.Comparison of the chemical profiles and inflammatory mediator-inhibitory effects of three Siegesbeckia herbs used as Herba Siegesbeckiae (Xixiancao)[J]. BMC Complement Med,2018,18(1):141.

[收稿日期]2022-7-21

本文引用格式: 王雅玲,毛梦平,施为,等.外用3%氨甲环酸精华液治疗黄褐斑的前瞻性研究[J].中国美容医学,2023,32(5):6-9.

· 论 著 ·

以羟基频哪酮视黄酸酯（HPR）为主的护肤品改善皮肤早期老化征象的回顾性研究

赵慧敏，赵志祥，王雅玲，黄紫扬，简丹

（中南大学湘雅医院皮肤科 湖南长沙 410008）

[摘要]目的：探究以羟基频哪酮视黄酸酯（Hydroxypina retinoate, HPR）为主要成分的非处方维A酸类护肤品在临床上改善皮肤早期老化征象的有效性及安全性。方法：对72例使用以HPR为主要成分护肤品的早期老化就医者进行回顾性研究。结果：使用4周后，44%的就医者皮肤整体改善度在25%以上，其中肤色、纹理、皱纹、毛孔较使用前有显著性改善（ $P < 0.01$ ），并在使用8周后持续改善，且就医者耐受性良好，常见的副作用为短暂性的轻度干燥、刺痛、红斑。结论：以HPR为主要成分的护肤品对于皮肤早期老化征象具有明确改善作用，主要体现在肤色、纹理、皱纹的改善，其副作用相对可控。

[关键词] 维A酸；羟基频哪酮视黄酸酯；皮肤老化；肤色；纹理；皱纹

[中图分类号] R758.4⁺2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455（2023）05-0010-05

A Retrospective Study on the Improvement Of Early Aging Signs of Skin by Skin Care Products Based on Hydroxypinacone Retinoate

ZHAO Huimin, ZHAO Zhixiang, WANG Yaling, HUANG Ziyang, JIAN Dan

(Department of Dermatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of over-the-counter retinoic acid skincare products with hydroxypinone retinoate as the main component in improving the early aging signs of skin. **Methods** A retrospective study was conducted on 72 early aging patients who used skin care products with HPR as the main component. **Results** After 4 weeks of use, 44% of the patients had an overall skin improvement of more than 25%, in which the skin color, texture, wrinkles and pores were significantly improved compared with those before use ($P < 0.01$), and continued to improve after 8 weeks of use, and the patients had good tolerance. The common side effects were transient mild dryness, tingling and erythema. **Conclusion** We preliminarily believe that the skin care products with HPR as the main component have a clear improvement effect on the early aging signs of skin, mainly reflected in the improvement of skin color, texture and wrinkles, and the side effects are relatively controllable.

Keywords: retinoic acid; hydroxypinacone retinoate; skin aging; skin colour; texture; wrinkle

皮肤衰老作为系统性衰老的早期提示性指标^[1]，在衰老领域中一直受到研究者的重视。除了自然衰老以外，如何减缓皮肤老化也是皮肤科医生和皮肤护肤品研发者所关注的问题。皮肤早期老化表现为皱纹、肤色暗沉、视觉和触觉粗糙度增加（纹理改变、毛孔粗大）等^[2]。早在20世纪80年代，就有研究证实外用维A酸软膏可改善皮肤老化^[3-4]。在抗老化外用制剂的研究中，大量的研究发现局部使用维A酸类药物对减少老化损伤具有积极作用^[5]；但其刺激性反应^[6]如红斑、刺痛、灼热等限制了维A酸的广泛应用。因此在抗老化外用制剂的研究中，研究者开发多种维A酸的衍生物，如视黄醇、视黄醛、视黄酸等，其中视黄醇被认为是减缓衰老过程最有效的物质之一^[7]，这些衍生物虽然在一

定程度上减轻了维A酸的刺激性^[8]，但也不可避免地降低了维A酸的疗效。研究表明，在同一浓度下，视黄醇改善皮肤老化的能力约比维A酸低10倍^[9]；并且仍存在稳定性差^[6]的缺点。鉴于上述问题，有研究者将维A酸进行包裹^[10-11]或将维A酸衍生物与其他抗老化成分^[12-13]组合成复合护肤产品来减少维A酸的刺激性，增加其稳定性，同时增强其有效性。由于维A酸类护肤品的改进技术各有不同，进一步的临床试验验证其效果的差异性有一定指导意义。此外，有文献显示^[14]，九项针对不同维A酸类非处方护肤品的随机、双盲、载体对照临床试验中，四项试验报道了含视黄醇的治疗方法载体在改善老化方面没有统计学上的显著差异；仅五项试验证明视黄醇可能仅对面部皮肤细纹有轻微的改善作

通信作者：简丹，主任医师、博士研究生导师；研究方向为面部皮炎、黄褐斑等损容性皮肤病光电治疗，皮肤衰老和色素性疾病发病机制。

E-mail: 569085332@qq.com

用,这提示,有必要针对某一类产品进行更加规范的临床观察。羟基频哪酮视黄酸酯(HPR)作为一种较为新型的维A酸衍生物,是通过频那醇修饰视黄酸活性基团得到的。HPR作为新一代的维A酸类衍生物,被认为在稳定性、安全性和有效性方面较之前的衍生物更具优势。本研究就既往数据回顾性分析,研究以HPR为主要成分的非处方维A酸类护肤品在临床上应用的有效性、安全性,以期为后期进行相关双盲前瞻性实验提供基础研究数据。

1 资料和方法

1.1 一般资料:本研究收集了中南大学湘雅医院皮肤科门诊2021年1月-2021年12月以改善皮肤早期老化为诉求的71例就医者为研究对象,男女不限。见表1。本研究经中南大学湘雅医院伦理委员会批准,获取所有就医者知情同意。

| 表1 就医者一般资料统计 [例(%), n=71] | |
|---------------------------|-----------|
| 一般资料 | 例数 |
| 性别 | |
| 男 | 6 (8.5) |
| 女 | 65 (91.5) |
| 皮肤类型 | |
| 偏油性(油性、混油) | 39 (54.9) |
| 偏干性(干性、混干) | 32 (45.1) |
| Fitzpatrick分型 | |
| I型 | 0 (0.0) |
| III型 | 41 (57.7) |
| IV型 | 30 (42.3) |
| 皮肤敏感 | |
| 有 | 5 (7.0) |
| 无 | 66 (93.0) |
| 黑眼圈 | |
| 有 | 10 (14.1) |
| 无 | 61 (85.9) |

1.2 纳入标准:①已经使用以HPR为主要成分的护肤品8周及以上并存在4周末及8周末回访照片者;②就医者同意相关研究者查看、使用其照片及其他资料并能接受电话或其他形式的回访。

1.3 排除标准:①已知对该种护肤品的任何成分过敏者;②在1个月内使用另一种试验药物治疗或计划参加另一项临床试验者;③入组前3个月面部激光治疗者;④入组前1个月使用其他美白、除皱、淡斑等产品者;⑤孕妇或哺乳期女性。

1.4 研究方法:就医者早晚洁面后均使用以HPR为主要成分的护肤品(仙瑟A醇冻龄精华,山东烟台仙瑟商贸有限公司,批号:YY40LK245,以下简称HPR)与基础保湿霜护肤。由2名工作年限5年以上皮肤科主治医师分别在就医者使用HPR后4周、8周末,根据VISIA皮肤检测仪(Canfield Scientific, Fairfield, NJ, USA)及皮肤镜(ARAM HUVIS Co., Ltd.

Korea)记录数据,评估皮肤老化的改善情况。基线情况设为1,每减少0.1代表较基线改善10%,反之,每增加0.1代表较前加重10%。0即无改善;1%~25%即轻度改善;26%~50%即中度改善;51%~75%即明显改善;>75%即显著改善。

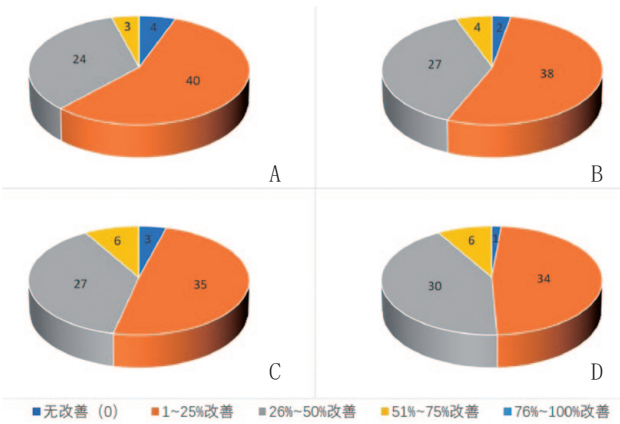
1.5 观察指标:主要观察指标是面部皮肤整体改善情况以及肤色、纹理、皱纹、毛孔的改善程度。次要观察指标为评估受试者在使用HPR 4周、8周后皮肤敏感性、黑眼圈的变化以及就医者对皮肤整体状态改善的评估。

1.6 不良反应:于使用HPR 4周、8周时进行不良反应记录,询问就医者是否出现干燥、红斑、刺痛、瘙痒等症状并记录持续时间及相关处理措施。

1.7 统计学分析:采用SPSS 25.0统计软件对资料进行数据分析,就医者使用HPR前后相关数据,若符合正态性检验,则两者比较采用配对t检验,若不符合正态性检验,则两者比较采用配对秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮肤改善度:本研究共纳入71例Fitzpatrick分型为III~IV型的就医者,在使用HPR 4周后,医师对皮肤整体状态的改善程度进行评估,结果表明,38%和6%的就医者分别有25%~50%(中度)和50%~75%(明显)的改善,并且在8周时中度和明显改善的就医者人数继续增加;就医者的改善度评估结果与医师评估结果相类似,两者评估差异无统计学意义($P>0.05$)。见图1。

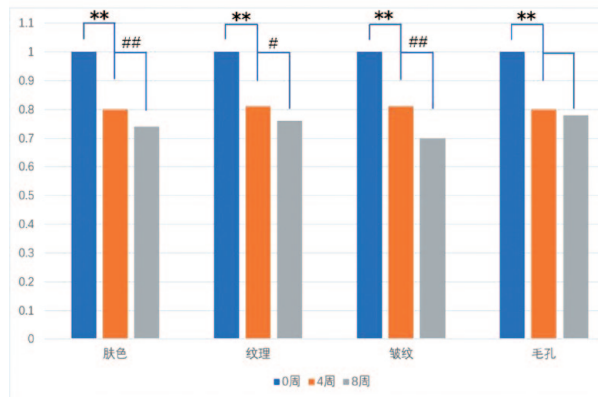


注: A. 治疗4周末就医者自评; C. 治疗8周末就医者自评; B. 治疗4周末医师评价; D. 治疗8周末医师评价

图1 HPR使用前后就医者及医师对皮肤整体状态改善的评价

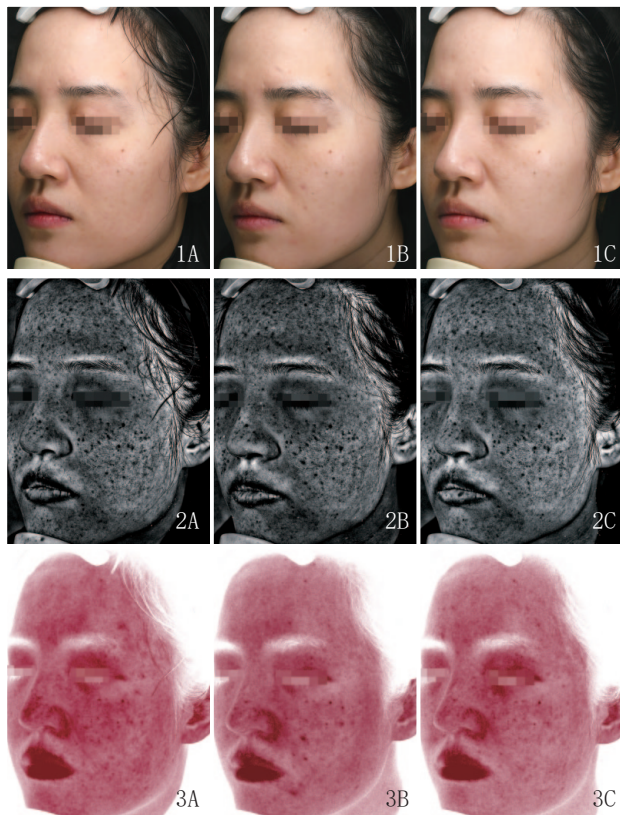
2.2 早期老化指征:存在皮肤敏感状态的就医者5例,黑眼圈的就医者10例。使用HPR 4周后,就医者的肤色、纹理、皱纹、毛孔均有显著性改善($P<0.01$)。其中51例(72%)就医者肤色变白,50例(70%)的就医者纹理和皱纹改善;并且,在使用8周后,就医者的肤色、纹理、皱纹较4周末进一步改善,存在统计学差异($P<0.05$)。此外,45%的就医者在使用HPR 4周后毛孔较前缩小,密度较前

降低；虽然8周后的毛孔改善数据并未与4周时比较有统计学意义，但仍可观察到改善趋势。HPR使用前后就医者皮肤早期老化相关指征的改变见图2。典型病例见图3~5。在10例黑眼圈人群中，有3例就医者在使用HPR 8周后眼周色素较前变淡，典型病例见图6；就医者的皮肤敏感状态均为轻度，使用HPR期间未观察到面部红斑的加重；有3例就医者出现面部红斑减轻，但差异无统计学意义。



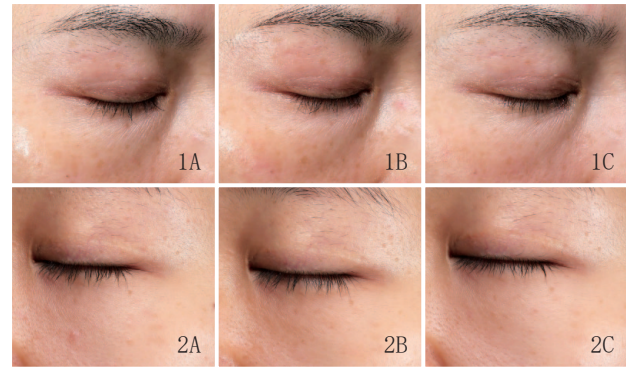
注：*、**表示使用后4周与使用前相比；#、##表示使用后8周与使用后4周相比；*、#：P<0.05；**、##：P<0.01

图2 HPR使用前后就医者皮肤早期老化相关指征的改变



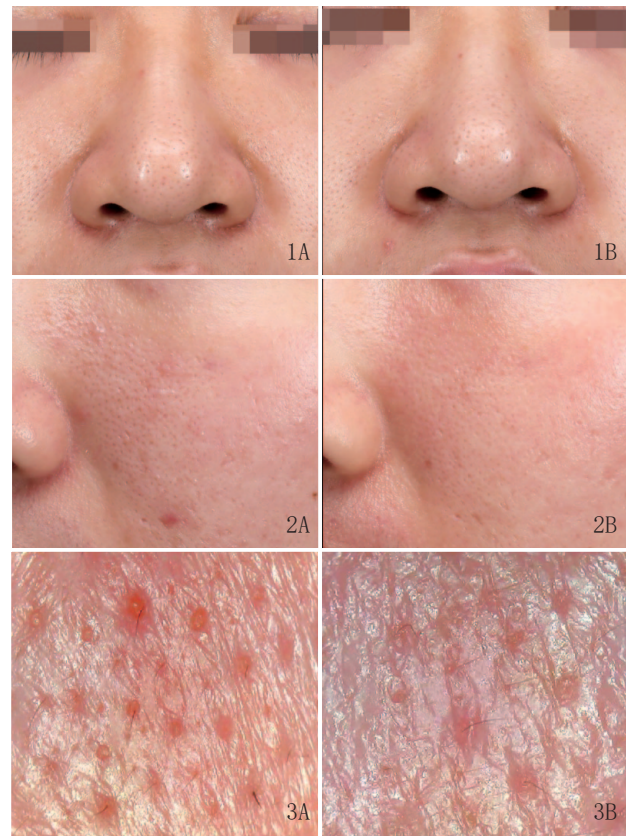
注：1A. 使用前VISIA标准图；1B. 使用HPR 4周后VISIA标准图；1C. 使用HPR 8周后VISIA标准图；2A. 使用前紫外线色斑图；2B. 使用HPR 4周后紫外线色斑图；2C. 使用HPR 8周后紫外线色斑图；3A. 使用前红色区图；3B. 使用HPR 4周后红色区图；3C. 使用HPR 8周后红色区图

图3 典型病例1：HPR使用前后肤色改善VISIA图



注：典型病例2 1A. 使用HPR前右眼眼尾及眼下细纹；1B. 使用HPR 4周后右眼眼尾及眼下细纹；1C. 使用HPR 8周后右眼眼尾及眼下细纹；典型病例3 2A. 使用HPR前左眼眼下细纹；2B. 使用HPR 4周后左眼眼下细纹；2C. 使用HPR 8周后左眼眼下细纹

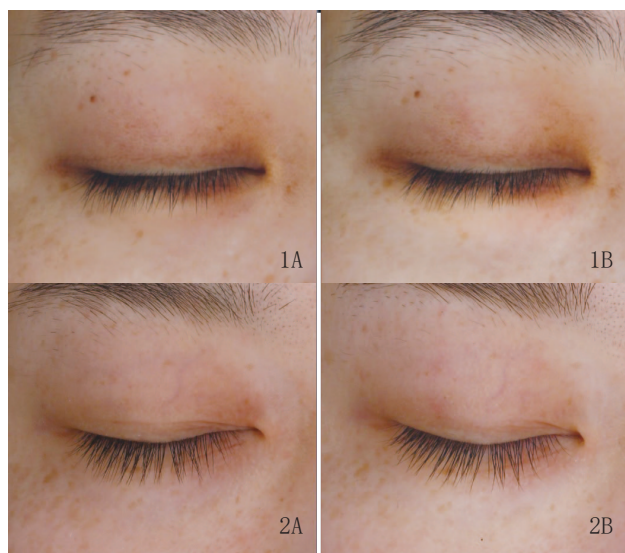
图4 HPR使用前后眼周细纹改善图



注：典型病例4 1A. HPR使用前VISIA图；1B. 使用HPR 8周后VISIA图；典型病例5 2A. HPR使用前VISIA图；1B. 使用HPR 8周后VISIA图；典型病例6 3A. HPR使用前皮肤镜下图；3B. 使用HPR 8周后皮肤镜下图

图5 HPR使用前后毛孔改善图

2.3 不良反应：在71例就医者中，有15例（21%）在最初1周内出现轻微干燥以及刺痛感，13例（18%）出现一过性红斑，上述症状仅出现在使用HPR时，在涂抹后数分钟内或增加保湿霜使用次数后上述症状随即减轻或消失。



注: 典型病例7 1A. HPR使用前VISIA极化图; 1B. 使用HPR 8周后VISIA极化图; 典型病例8 2A. HPR使用前VISIA极化图; 2B. 使用HPR 8周后VISIA极化图

图6 HPR使用前后黑眼圈改善图

3 讨论

自20世纪80年代以来, 维A酸被认为是抗皮肤老化的金标准^[15]。多项研究显示, 维A酸可以通过抑制金属蛋白酶诱导胶原合成和减少基质胶原分解^[16-17]致皮肤增厚, 且影响黑色素代谢改善肤色。HPR作为一种新型的维A酸衍生物^[18-19], 因其更少的刺激性、更高的稳定性得到研究者的青睐。有研究利用人体皮肤体外模型^[20], 比较了多种类视黄醇在抗衰老和刺激性方面的表现, 发现同等浓度下, HPR在基因转录层面的作用强于视黄醇等多种维A酸衍生物, 且在浓度为10倍的情况下, 细胞毒性更低。相对安慰剂处理, HPR显著增进了原胶原的合成, 组织学检查表明最高剂量的HPR作用比反式维A酸更强, 但没有增加皮肤的炎症反应。此外, HPR的安全性和耐受性也得到验证^[21-22]。因此, HPR被认为是一种可以替代维A酸用于皮肤抗衰老、但皮肤副作用更小的选择。

本研究医师评估的数据显示, 在使用HPR 4周后, 44%的就医者皮肤整体情况改善度在25%以上; 其中51例(72%)就医者肤色变白, 光泽感增加。但在紫外线色斑图上并未观察到与标准图相对应的改善度, 肤色的改善还可能与使用HPR后表皮增厚以及角质层更加致密相关^[23]。与基线相比, 在71例就医者中, 50例(70%)皮肤纹理改善, 甚至眼周细纹变浅; 既往外用类视黄醇的组织病理也显示, 治疗区域的皮肤可见真皮I型胶原密度增加^[24]。32例(45%)就医者毛孔密度的减少或在视觉上减少, 这可能与皮肤油脂降低有关^[25]; 此外, 该款护肤品中的辅助成分虾青素, 也具有降低皮脂含量的功效^[26]。本研究发现, 使用8周后就医者面部老化的情况进一步改善, 这与Tucker-Samaras^[27]等进行的为期8周的视黄醇保湿霜半脸研究相似。但是关于HPR类护

肤品更长时间的疗效观察还需要深入研究。

研究表明, 局部维A酸治疗3~6个月可使光损伤皮肤的表皮产生剂量依赖性改善^[28], 包括降低黑色素合成等。本研究表明, HPR类产品持续使用8周使用后不仅改善肤色, 还改善了3例就医者的黑眼圈。这在其他视黄醇类护肤品的观察中也有类似报道^[29], 被认为可能与其抑制黑色素合成, 增加眼周皮肤厚度相关。

目前玫瑰痤疮人群中使用维A酸类产品导致敏感状态^[30]的状况并不少见。本研究中对5例皮肤轻度敏感状态就医者的随访显示, 2例使用后1周内出现轻度刺痛感、脱屑, 在涂抹保湿霜后半小时内消退, 无明显的潮红或者红斑加重。这提示该款产品在轻度敏感状态人群中具有很好的安全性。当然, 也可能与实验所用护肤品内的其他复合成分, 如虾青素^[31-32], 羽扇豆醇^[33]等有关。

综上, 以HPR为主的护肤品对面部早期皮肤老化征象存在明显改善效果, 但由于其为回顾性研究, 在样本量和研究时长上都存在不足。后期还需要进行与该产品载体相比的前瞻双盲平行实验来证明HPR这一维A酸类衍生物本身的生物学效应及其临床使用价值。

【参考文献】

- [1]Kohl E,Steinbauer J,Landthaler M,et al.Skin ageing[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2011,25(8):873-884.
- [2]Alexiades-Armenakas M.Rhytides laxity, and photoaging treated with a combination of radiofrequency, diode laser, and pulsed light and assessed with a comprehensive grading scale[J].J Drugs Dermatol,2006,5(8):731-738.
- [3]Albert M K,Gary L G,Ryoji H,et al.Topical tretinoin for photoaged skin[J].J Am Acad Dermatol,1986,15(4 Pt 2):836-859.
- [4]Weiss J S,Ellis C N,Headington J T,et al.Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study[J].JAMA,1988,259(4):527-532.
- [5]Sitohang I B S,Makes W I,Sandora N,et al.Topical tretinoin for treating photoaging: A systematic review of randomized controlled trials[J].Int J Womens Dermatol,2022,8(1):e003.
- [6]Mukherjee S,Date A,Patravale V,et al.Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety[J].Clin Interv Aging,2006,1(4):327-348.
- [7]Zasada M, Budzisz E.Retinoids:active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments[J].Postepy Dermatol Alergol,36(4):392-397.
- [8]Draeos Z D,Peterson R S.A double-blind,comparative clinical study of newly formulated retinol serums vs tretinoin cream in escalating doses: a method for rapid retinization with minimized irritation[J].J Drugs Dermatol,2020,19(6):625-631.
- [9]Babcock M,Mehta R C,Makino E T.A randomized,double-blind, split-face study comparing the efficacy and tolerability of three

- retinol-based products vs. three tretinoin-based products in subjects with moderate to severe facial photodamage[J]. *J Drugs Dermatol*, 2015, 14(1):24-30.
- [10] Kim J, Kim J, Jongudomsombat T, et al. The efficacy and safety of multilamellar vesicle containing retinaldehyde: A double-blinded, randomized, split-face controlled study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(9):2874-2879.
- [11] Miura T, Takada A, Ooe M. Tretinoin cyclodextrin complex (RA/CyD) causes less irritation with an equal antiwrinkle effect compared with conventional tretinoin: clinical and histologic studies of photoaged skin[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2012, 36(4):971-981.
- [12] Draeos Z D. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4% hydroquinone/0.3% retinol versus tretinoin 0.05% emollient cream[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(7 Pt 2):799-804.
- [13] Anne B, Andre L V, Maria C I. A double-blind randomized study comparing the association of Retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(1):40-46.
- [14] Spierings N M K. Evidence for the efficacy of over-the-counter vitamin a cosmetic products in the improvement of facial skin aging: a systematic review[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2021, 14(9):33-40.
- [15] Griffiths C E. Drug treatment of photoaged skin[J]. *Drugs Aging*, 1999, 14(4):289-301.
- [16] Stratigos A J, Katsambas A D. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging[J]. *Drugs*, 2005, 65(8):1061-1072.
- [17] El-Domyati M M, Attia S K, Saleh F Y, et al. Effect of topical tretinoin, chemical peeling and dermabrasion on p53 expression in facial skin[J]. *Eur J Dermatol*, 2003, 13(5):433-438.
- [18] Park H, Mun S, Kim Y R. UV and storage stability of retinol contained in oil-in-water nanoemulsions[J]. *Food Chem*, 2019, 272:404-410.
- [19] Temova R š, Škufca P, Kristl A, et al. Retinoid stability and degradation kinetics in commercial cosmetic products[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(7):2350-2358.
- [20] Nora R, Thomas M. Antiaging effects of retinoid hydroxypinacolone retinoate on skin models[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(3):AB44.
- [21] Bettoli V, Zauli S, Borghi A, et al. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017, 152(1):13-17.
- [22] Villani A, Annunziata M C, Cinelli E, et al. Efficacy and safety of a new topical gel formulation containing retinol encapsulated in glycospheres and hydroxypinacolone retinoate, an antimicrobial peptide, salicylic acid, glycolic acid and niacinamide for the treatment of mild acne: preliminary results of a 2-month prospective study[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2020, 155(5):676-679.
- [23] Mukherjee S, Date A, Patravale V, et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety[J]. *Clin Interv Aging*, 2006, 1(4):327-348.
- [24] Bagatin E, Goncalves H S, Sato M, et al. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging[J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28(3):343-350.
- [25] King K, Jones D H, Daltrey D C, et al. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population[J]. *Br J Dermatol*, 1982, 107(5):583-590.
- [26] Tominaga K, Hongo N, Karato M, et al. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects[J]. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59(1):43-47.
- [27] Tucker-Samaras S, Zedayko T, Cole C, et al. A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photodamaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8(10):932-936.
- [28] Weinstein G D, Nigra T P, Pochi P E, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. A multicenter study[J]. *Arch Dermatol*, 1991, 127(5):659-665.
- [29] Ye Y, Li Y, Bi T, et al. Improvement of urban eye skin in Chinese female by supramolecular retinol plus acmella oleracea extract-containing product[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021(8):3416-3422.
- [30] Babina M, Artuc M, Guhl S, et al. Retinoic acid negatively impacts proliferation and metc specific attributes of human skin derived mast cells, but reinforces allergic stimulability[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):525.
- [31] Chang M X, Xiong F. Astaxanthin and its effects in inflammatory responses and inflammation-associated diseases: recent advances and future directions[J]. *Molecules*, 2020, 25(22):5342.
- [32] Ito N, Seki S, Ueda F. The protective role of astaxanthin for uv-induced skin deterioration in healthy people-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7):817.
- [33] Pereira Beserra F, Sérgio Gushiken L F, Vieira A J, et al. From inflammation to cutaneous repair: topical application of lupeol improves skin wound healing in rats by modulating the cytokine levels, NF-κB, Ki-67, growth factor expression, and distribution of collagen fibers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4952.

[收稿日期] 2022-07-18

本文引用格式: 赵慧敏, 赵志祥, 王雅玲, 等. 以羟基频哪酮视黄酸酯(HPR)为主的护肤品改善皮肤早期老化征象的回顾性研究[J]. 中国美容医学, 2023, 32(5):10-14.

超脉冲点阵CO₂激光治疗脂溢性角化术后使用包覆型亮肤精华液对色素沉着的影响

李睿, 马文萍, 谢春梅, 李孟君

(福州市第一医院皮肤科 福建 福州 350000)

[摘要]目的: 观察包覆型亮肤精华液对脂溢性角化经超脉冲点阵CO₂激光治疗后色素沉着的影响。方法: 选取2022年1月-2022年4月在福州市第一医院就诊的30例脂溢性角化患者, 患者面部皮损均双侧分布, 以患者左、右侧面部设立自身对照。先对脂溢性角化皮损行超脉冲点阵CO₂激光治疗, 治疗后7 d (或痂皮脱落后), 以同一患者左侧面部外用维他命B5精华液作为对照组, 右侧面部外用包覆型亮肤精华液作为观察组。比较治疗后7 d (或痂皮脱落后)、治疗后60 d两组面部图像评分(色素程度、色素数目)以及患者自我评分(色素改善、水润度和光泽度改善)情况。结果: 两组面部图像评分, 对照组均低于观察组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 患者自我评分, 观察组色素改善率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组在水润度和光泽度改善率上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 包覆型亮肤精华液对脂溢性角化超脉冲点阵CO₂激光术后色素沉着有一定的改善作用。

[关键词]脂溢性角化; 超脉冲点阵CO₂激光; 色素沉着; 包覆型亮肤精华

[中图分类号]R739.5 **[文献标志码]**B **[文章编号]**1008-6455(2023)05-0015-04

Effect of Encapsulated Skin Brightening Serum on Hyperpigmentation after Seborrheic Keratosis Treatment with Ultra-pulsed CO₂ Laser

LI Rui, MA Wenping, XIE Chunmei, LI Mengjun

(Department of Dermatology, the Fuzhou First Hospital, Fuzhou 350000, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of encapsulated brightening serum on hyperpigmentation of seborrheic keratosis after ultra-pulsed CO₂ laser treatment. **Methods** Thirty patients with seborrheic keratosis who attended Fuzhou First Hospital from January 2022 to April 2022 were selected, and the patients' facial lesions were distributed bilaterally, and set up own control with the left and right sides of the patient's face. The seborrheic keratosis lesions were first treated with ultra-pulsed CO₂ laser, and after the scabs fell off, the same patients were treated with Vitamin B5 serum on the left side of the face as the control group, and encapsulated skin brightening serum on the right side of the face as the observation group. The facial image scores (degree of pigmentation, number of pigments) and the patient's self-ratings (improvement in pigmentation, hydration and radiance) were compared between the two groups at 7 days, 60 days after laser therapy. **Results** In both groups, the observation group had lower facial image scores than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the patient self-ratings, the improvement rate of pigmentation was higher in the observation group than in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The difference in the improvement rate of hydration and gloss between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The encapsulated skin brightening serum has a certain improvement effect on pigmentation.

Key words: seborrheic keratosis; Ultra-pulsed CO₂ laser; hyperpigmentation; encapsulated skin brightening serum

脂溢性角化病亦称老年性角化症、基底细胞乳头状瘤, 为中年以上人群很常见的一种良性皮肤肿瘤, 男女均可患病^[1]。目前, 对于增生明显的脂溢性角化病, 超脉冲点阵CO₂激光治疗是一种比较理想的治疗手段, 但术后可能出现暂时性的色素沉着。为了减少超脉冲点阵CO₂激光术后色素沉着的发生, 本研究对30例患者在超脉冲点阵CO₂激光术后使用包覆型亮肤精华液, 观察其对色素沉着的影响, 并对其安全性和耐受性进行评价, 现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料: 选取2022年1月-2022年4月在福州市第一医院就诊的30例脂溢性角化患者, 患者面部皮损均双侧分布。以同一患者左侧面部外用维他命B5精华液作为对照组, 右侧面部外用包覆型亮肤精华液作为观察组。其中男2例, 女28例, 年龄30~65岁, 平均(45±11.15)岁。

1.2 纳入标准: ①年龄30~65岁; ②了解项目内容, 同意并签订项目知情同意书, 且愿意遵守试验要求、能够按要求完成随访; ③既往无化妆品不良反应; ④治疗前1个月内

未服用相关药物者；⑤在研究期间可以严格防晒。

1.3 排除标准：①怀孕或者哺乳期女性；②敏感肌肤及体质高度敏感者，事先知道对日化用品成分、肥皂、橡胶、酒精、乳液香料或者其他化妆品和药物过敏，对贝类食物呈现出过度敏感症状或曾出现过敏的患者；③目前服用光敏感药物，有光敏感或对试验药物过敏者；④1个月内进行果酸治疗者；⑤1个月内进行过度日晒活动者；⑥两个月内外用或口服糖皮质激素药物者；⑦患有血液、系统性疾病或严重皮肤病者；⑧有凝血障碍或正在服用抗凝药物者；⑨患严重的并发症（如心脏病、肾功能不全等）者；⑩患有免疫抑制疾病（如HIV阳性）或正在接受免疫治疗者；⑪正在参与其他任何临床研究的受试者，或者处于临床研究之后排除期的受试者；⑫严重瘢痕体质者；⑬不能坚持防晒、睡眠障碍、情绪不稳定、不能遵医嘱配合治疗者。

1.4 方法：患者清洁面部后拍照存档，取仰卧位，遮盖眼睛，治疗区域使用5%复方利多卡因乳膏（同方药业集团有限公司）进行表面麻醉。选用KL型点阵CO₂激光治疗机（吉林省科英激光股份有限公司），参数选择超脉冲模式，功率0.3~0.5 W，根据患者皮损大小、角化程度调整能量。使用75%酒精常规消毒皮损处。右手持手具垂直于治疗区皮肤，逐层气化皮损，并用生理盐水棉签去除气化的组织，皮肤呈现点状出血时，提示深度已达到真皮的乳头层，此为治疗终点。术后降温舒缓，外用重组人表皮生长因子（上海昊海生物科技股份有限公司），术后1周内，每天涂抹2次生长因子。注意创面避免沾水，使结痂自行脱落。术后第7天（或痂皮脱落后），使用Metis全脸皮肤检测仪（德国DJM，型号：Metis-DBQ3-1）进行皮肤检测，Metis全脸皮肤检测仪分五种光谱，分别是标准光、交叉偏正光、平行偏正光、UV光和伍氏光，由这五种光谱排出标准图、极化图、红色图、棕色图等十种皮肤模式高清影像。检测后，以同一患者左侧面部外用维他命B5精华液（烟台仙瑟商贸有限公司）作为对照组，右侧面部外用包覆型亮肤精华液（烟台仙瑟商贸有限公司，主要成分：白藜芦醇、熊果苷、谷胱甘肽、多种氨基酸；生产批号：YY42FA273）作为观察组。每天早晚2次，持续使用8周。嘱患者注意防晒，避免日光直接照射或暴露于其他紫外线光源下，外出时使用面罩。

1.5 观察指标

1.5.1 面部图像评分：治疗后7 d（或痂皮脱落后）、治疗后60 d行皮肤检测，根据Metis皮肤检测仪影像对色素程度及色素数目进行评分。色素程度评分：0分，无色素；3分，浅褐色；6分，褐色；9分，深褐色；色素数目评分：0分，无色素；3分，色素个数≤10；6分，10<色素个数≤30；9分，色素个数>30。

1.5.2 患者自我评价：患者分别对左、右侧面部色素情况、水润度和光泽度进行评分。0分为无改善，1~4分为轻度改善，5~7分为明显改善，8~10分为显著改善。改善率=

（轻度改善+明显改善+显著改善）例数/总例数×100%。

1.6 统计学分析：采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较采用 t 检验；计数资料以率（%）表示，比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入30例患者，除1例退出观察外，其余29例患者均完成双侧面部的观察治疗。

2.1 皮肤检测比较：两组面部图像评分，观察组色素程度、色素数目评分均低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表1。

| 表1 皮肤检测色素程度、色素数目评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，分） | | | |
|---|----|-----------|-----------|
| 组别 | 例数 | 色素程度评分 | 色素数目评分 |
| 观察组 | 29 | 1.34±2.21 | 1.03±1.45 |
| 对照组 | 29 | 1.86±2.03 | 1.66±1.71 |
| t 值 | | 2.420 | 2.690 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 |

2.2 患者自我评价比较：患者自我评分，观察组色素改善率高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），两组在水润度和光泽度改善率上差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表2、图1。

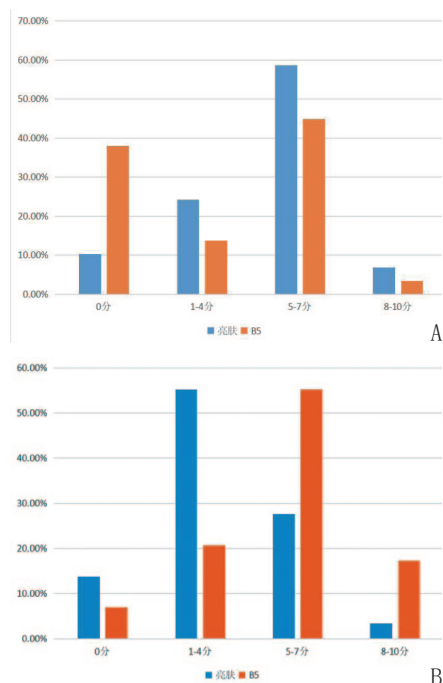
| 表2 患者自我评价改善程度比较 [例（%）] | | | | |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 改善程度 | 色素情况 | | 水润度和光泽度 | |
| | 观察组（ $n=29$ ） | 对照组（ $n=29$ ） | 观察组（ $n=29$ ） | 对照组（ $n=29$ ） |
| 无改善 | 3（10.34） | 11（37.93） | 4（13.79） | 2（6.90） |
| 轻度改善 | 7（24.14） | 4（13.79） | 16（55.17） | 6（20.69） |
| 明显改善 | 17（58.62） | 13（44.83） | 8（27.59） | 16（55.17） |
| 显著改善 | 2（6.90） | 1（3.45） | 1（3.45） | 5（17.24） |
| 改善率 | 26（89.66） | 18（62.07） | 25（86.21） | 27（93.10） |
| χ^2 值 | 4.610 | | 0.190 | |
| P 值 | <0.05 | | >0.05 | |

2.3 两组不良反应比较：除1例患者外涂包覆型亮肤精华液、维他命B5精华液后双侧面部均出现红斑、灼热感、脱屑等症状退出观察外，其余29例患者双侧面部均无不良反应发生。

2.3 典型病例：见图2。

3 讨论

近年来，脂溢性角化发生率逐渐提升，且日趋年轻化，对患者的面貌影响较大，患者的治疗需求不断增大。点阵CO₂激光用于脂溢性角化中，可烧灼气化患处组织^[2]。而超脉冲点阵CO₂激光可迅速有效地将病变组织靶向去除，同时其对周围正常组织的损伤极小，安全性和准确性均可得到有效保证^[3]。该治疗方法不足之处是易形成暂时性色素沉着，治疗后3~12个月内可自然消退^[4]。但对于患者，



注: A. 色素情况; B. 水润度和光泽度

图1 患者双侧自我评估得分



注: A. 观察侧治疗后7 d; B. 观察侧治疗后60 d; C. 对照侧治疗后7 d; D. 对照侧治疗后60 d

图2 典型病例激光治疗后7 d、60 d双侧面颊色素沉着比较

色素沉着会影响面部美观,甚至可能引起社交障碍,因此积极干预显得尤为重要^[5]。

包覆型亮肤精华液主要的成分含有 α -熊果苷、白藜芦醇等。熊果苷又名熊果素,主要是从杜鹃花科植物熊果中提取的糖苷类物质,熊果苷也存在于其他植物中,比如小麦、梨子等^[6-9]。熊果苷是天然的皮肤脱色剂,属于氢醌葡萄糖苷类化合物,化学结构由氢醌的酚羟基直接与葡萄糖偶联而成。氢醌是一种美白剂,机制为酚羟基可高效移植酪氨酸酶^[10]。黑素细胞通过分泌麦拉宁色素激活酪氨酸酶,酪氨酸酶催化酪氨酸生成多巴,催化多巴转变为多巴醌从而形成黑色素。因此,酪氨酸酶是黑色素形成中的关键限速酶。熊果苷为酪氨酸酶活性竞争抑制剂,通过自身与酪氨酸酶的结合,竞争多巴的结合位点,从而抑制黑色素的生成^[11]。实验表明,熊果苷能抑制B16细胞在 α -MSH刺激下产生黑色素,并能消除 α -MSH对棕色豚鼠和人类皮肤的色素沉着影响^[12]。熊果苷可分为 α -熊果苷、 β -熊果苷以及脱氧熊果苷,其中 α -熊果苷和 β -熊果苷是熊果苷的两种异构体, α -熊果苷较 β -熊果苷美白作用强^[13]。

白藜芦醇是一种植物抗毒素,存在于葡萄等植物中,可清除自由基从而具有抗氧化性^[14]。通常白藜芦醇作为抗氧化剂,被添加于希望取得抗衰老功效的护肤品中。白藜芦也具有调节酪氨酸酶活性的能力。有研究表明^[15-16],白藜芦醇可以抑制人类黑素细胞中的小眼症转录因子(Microphthalmia-associated transcription factor, MITF)mRNA的表达。酪氨酸酶和其他黑色素生成酶的基因表达以及黑素体的生成均由MITF引导^[17]。因此,白藜芦醇被证明可以影响黑色素生成基因的转录后调控。研究表明^[18]白藜芦醇能显著减少由紫外线刺激的豚鼠皮肤色素沉着,并且通过减少 α -MSH刺激的B16黑素瘤细胞系中的酪氨酸酶相关蛋白来抑制黑色素的形成。白藜芦醇还可以通过调控MC1R/ α -MSH信号通路来调节黑色素生成^[19]。

包覆型亮肤精华液采用卵磷脂包裹体系,将 α -熊果苷、白藜芦醇包藏于脂质体囊泡中,减少与外界不稳定因素接触的机会,使其稳定性提高。卵磷脂包裹体系即脂质体包裹技术,脂质体由一个或多个磷脂双分子层围绕水性核心而成,可以将水溶性活性成分装在内腔中,将脂溶性活性成分装在人工膜的脂质双层中,人工膜结构与细胞膜相似,使活性成分更易穿过皮肤屏障,提高目标成分的经皮吸收和生物利用度。

本次研究显示,通过面部图像评分,患者观察侧色素程度、色素数目评分均低于对照侧;患者自我评分,观察侧色素改善率均高于对照侧,说明包覆型亮肤精华液对色素沉着有一定的预防和改善作用。但本次观察的患者例数较少,未来可进行更大样本量的观察。综上,包覆型亮肤精华液可以作为一种预防色素沉着的方法在点阵CO₂激光术后使用。

[参考文献]

[1]张建中,高兴华. 皮肤病学[M].北京:人民卫生出版社,2015:354.

- [2]李克楠. 二氧化碳激光仪治疗脂溢性角化患者的临床效果[J]. 医疗设备, 2020, 33(18): 80-81.
- [3]汤恭锋, 段宏伟. 超脉冲CO₂点阵激光联合胶原贴敷料治疗皮肤光老化疗效分析[J]. 中国美容医学, 2016, 25(4): 47-49.
- [4]蒋海娟. 超脉冲二氧化碳激光治疗脂溢性角化病80例临床观察[J]. 交通医学, 2014, 28(3): 264-265.
- [5]刘佳, 黄艳平, 智艳平, 等. 点阵微针射频应用于面部年轻化的临床观察[J]. 中国皮肤性病杂志, 2019, 33(1): 96-100.
- [6]祝上宾, 王英飒, 敬凡尘, 等. 熊果苷磷脂复合物的制备、表征及理化性质研究[J]. 中草药, 2020, 51(22): 5698-5704.
- [7]Zhou H Y, Zhao J, Li A T, et al. Chemical and biocatalytic routes to arbutin[J]. Molecules, 2019, 24(18): 3303.
- [8]Shang Y, Wei W P, Zhang P, et al. Engineering yarrowia lipolytica for enhanced production of arbutin[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(5): 1364-1372.
- [9]Xu W H, Liang Q, Zhang Y J, Zhao P. Naturally occurring arbutin derivatives and their bioactivities[J]. Chem Biodivers, 2015, 12(1): 54-81.
- [10]孙竞阳, 冯中华, 等. 熊果苷类似物的合成、表征及美白活性[J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27(4): 267-273.
- [11]刘晓婷, 王鑫璇. 熊果苷的药理作用及机制研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(2): 309-316.
- [12]Lim Y J, Lee E H, Kang T H, et al. Inhibitory effects of arbutin on melanin biosynthesis of alpha-melanocyte stimulating hormone-induced hyperpigmentation in cultured brownish guinea pig skin tissues[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32: 367-373.
- [13]何盾, 吴芳兰, 徐晓凡, 等. 熊果苷对黄褐斑鼠模型治疗效果及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(34): 6-10.
- [14]Ye M, Wu H, Li S. Resveratrol alleviates oxygen/glucose deprivation/reoxygenation induced neuronal damage through induction of mitophagy[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 73.
- [15]Liu Q, Kim C, Jo Y H, et al. Synthesis and biological evaluation of resveratrol derivatives as melanogenesis inhibitors[J]. Molecules, 2015, 20(9): 16933-16945.
- [16]Newton R A, Cook A L, Roberts D W, et al. Post transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes[J]. Invest Dermatol, 2007, 127(9): 2216-2227.
- [17]Schiaffino M V. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology[J]. Biochem Cell Biol, 2010, 42: 1094-1104.
- [18]Lee T H, Seo J O, Baek S H, et al. Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in guinea pig skin[J]. Biomol Ther (Seoul), 2014, 22(1): 35-40.
- [19]赵美娟, 卢晶晶, 倪辉, 等. 黑色素生成信号通路研究进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(9): 1633-1642.

[收稿日期]2022-07-18

本文引用格式: 李睿, 马文萍, 谢春梅, 等. 超脉冲点阵CO₂激光治疗脂溢性角化术后使用包裹型亮肤精华液对色素沉着的影响[J]. 中国美容医学, 2023, 32(5): 15-18.

纳米微针经皮导入传明酸精华液治疗黄褐斑疗效观察

马文萍, 李孟君, 李灿桦, 李睿

(福州市第一医院皮肤科 福建 福州 350003)

[摘要]目的: 观察纳米微针经皮导入传明酸精华液治疗黄褐斑的临床疗效和安全性。**方法:** 选取福州市第一医院皮肤科60例面部黄褐斑患者, 采取随机数字表法分为对照组和观察组, 每组30例。对照组仅涂抹传明酸精华液, 观察组采用纳米微针经皮导入传明酸精华液进行治疗。两组均1次/周, 共治疗8周。分别于治疗前、治疗8周后进行黄褐斑面积及严重程度(Melasma area severity index, MASI)评分、生活质量(Dermatology life quality index, DLQI)评分、皮肤色斑(VISIA)评分; 于治疗过程中观察不良反应发生情况, 治疗结束后评估临床疗效。**结果:** 与治疗前比较, 观察组治疗后MASI评分明显降低, 两组治疗后DLQI、VISI评分均明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组治疗后MASI、DLQI、VISIA评分均明显更低, 临床疗效明显更高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 纳米微针导入传明酸精华液经皮给药治疗面部黄褐斑可以有效去除色斑, 改善肤质, 临床疗效好、安全性高, 值得临床推广应用。

[关键词] 黄褐斑; 传明酸精华液; 纳米微针; 经皮导入治疗

[中图分类号] R758.4² **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2023) 05-0018-03

Effect of Transmingic Acid Essence in the Treatment of Melasma by Transdermal Introduction of Nano-microneedles

MA Wenping, LI Mengjun, LI Canhua, LI Rui

(Department of Dermatology, the Fuzhou First Hospital, Fuzhou 350003, Fujian, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect and safety of transdermal transmingic acid essence in the treatment of melasma with nano-microneedle therapy. **Methods** A total of 60 patients with facial melasma in the Department of Dermatology of Fuzhou First Hospital were selected and divided into control group and observation group by random number table, 30 cases in each group. The control group was smeared with tranmingic acid extract only;The observation group was treated with transmingic acid extract by transdermal introduction of nano-microneedles. Both groups were treated once a week for 8 weeks. The area and severity of melasma score,the DLQI score and skin color spot (VISIA) score were compared with those before treatment and 8 weeks after treatment.The occurrence of adverse reactions was observed during treatment. Clinical efficacy was evaluated after treatment. **Results** Compared with before treatment,the MASI score of the observation group was significantly decreased after treatment, and the DLQI and the VISIA scores of the two groups were significantly decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the scores of MASI, DLQI and VISIA in the observation group after treatment were significantly lower, and the clinical efficacy was significantly higher, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The transdermal administration of nano-microneedle transmingic acid essence in the treatment of facial melasma can effectively remove the stain and improve skin quality, with good clinical efficacy and high safety, which is worthy of clinical application.

Key words: melasma; transmingic acid extract; nano-microneedles; percutaneous introduction for treatment

黄褐斑是皮肤科常见的面部色素沉着性疾病，好发于中青年女性。黄褐斑的发病机制尚不明确，但遗传易感性、紫外线照射、性激素水平是黄褐斑三大重要发病因素^[1]，皮损处血管增生、皮肤炎症、皮肤屏障功能紊乱、精神因素均有可能导致黄褐斑发生和加重^[2-3]。目前治疗黄褐斑的方法包括局部治疗、药物治疗、光电治疗和化学剥脱治疗等^[4]，其目的是抑制黑色素形成，降低色素沉着。治疗方法虽较多样化，但各自有优劣之处，多种方法的联合治疗已成为主流。近年研究发现，传明酸与酪氨酸的化学结构部分相似，能竞争性抑制酪氨酸与酶结合，从而减少酪氨酸代谢的最终产物黑色素的合成，并具有褪色的作用。但单一且长疗程的口服药物，许多女性（尤其是育龄期女性）担心药物引起的副作用，如增加血栓风险、痉挛、胃肠反应、过敏反应等，治疗依从性不强。有研究表明，多种方式的联合治疗能取得更好的临床疗效^[5-6]。本研究采用纳米微针联合传明酸精华液治疗黄褐斑患者，临床疗效较好，现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料：选取2021年5月-2022年4月就诊于福州市第一医院皮肤科的女性黄褐斑患者60例。按随机数字表法随机分为观察组和对照组，每组30例。两组患者年龄、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。见表1。本研究方案患者知情同意并自愿签署知情同意书。

| 表1 两组患者一般资料比较 (例, $\bar{x}\pm s$) | | | |
|------------------------------------|----|-------------|-----------|
| 组别 | 例数 | 年龄/岁 | 病程/年 |
| 对照组 | 30 | 41.79±8.53 | 6.54±1.97 |
| 观察组 | 30 | 39.82±10.92 | 6.12±1.55 |
| t值 | | -0.779 | -0.918 |
| P值 | | 0.439 | 0.363 |

1.2 纳入标准：①符合《中国黄褐斑治疗专家共识》^[2]有关黄褐斑的诊断标准；②患者病情处于稳定期；③未曾口服氨甲环酸；④患者知情同意并能积极配合治疗及随访。

1.3 排除标准：①病变部位有渗出、破溃、出血、疼痛等皮肤感染表现；②有血栓史，凝血功能异常或抗凝药物使用者；③光敏性皮肤或正在服用光敏性药物者；④严重心肺功能不全、糖尿病者；⑤黑素细胞性疾病者；⑥合并有自身免疫性疾病或者患其他系统疾病者；⑦妊娠或哺乳期女性；⑧无法严格防晒者；⑨无法定期复诊者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组：对照组仅在黄褐斑皮损处给予涂抹传明酸精华液（烟台仙瑟商贸有限公司，国妆特字G20200272），1周/次，共治疗8周。治疗期间嘱患者做好皮肤保湿和防晒工作，日常涂抹防晒霜（SPF>30, PA+++），避免日光暴晒。

1.4.2 观察组：采用纳米微针（苏州纳通生物纳米技术有限公司，型号：3DL-D）、纳晶促渗仪（苏州纳通生物纳米技术有限公司，型号：SEP-10，生产批号：TH20171116）导入传明酸精华液经皮给药治疗。治疗前患者面部清洁后仰卧平躺，于局部皮损处涂抹传明酸精华液，配合纳米微针经皮给药，治疗过程中手具与皮肤表面垂直，采用点提拉法，从左至右，轻轻贴紧皮肤，治疗以皮肤表面微红为终点，术后予以医用修复面膜湿敷20 min。1周/次，共治疗8周。治疗期间嘱患者做好皮肤保湿和防晒工作，日常涂抹防晒霜（SPF>30, PA+++），避免日光暴晒。

1.5 观察指标

1.5.1 黄褐斑面积及严重程度评分^[2]：两组分别于治疗前和治疗结束后进行MASI评分。由固定的两位及以上皮肤科医生对两组患者进行MASI评分。MASI评分将面部分为前额部、右颞部、左颞部、颞部，以色素斑的颜色深度、均一性和面积3个指标对不同部位进行评分，总分48分，分数越高，代表黄褐斑症状越严重。

1.5.2 临床疗效评价: 疗效评估参考《中国黄褐斑治疗专家共识》的诊疗标准^[2], 以MASI评分下降百分比进行临床疗效评价。痊愈: MASI评分下降百分比 $\geq 90\%$; 显效: MASI评分下降百分比 $50\% \sim 89\%$; 有效: MASI评分下降百分比 $10\% \sim 49\%$; 无效: MASI评分下降百分比 $\leq 10\%$ 。有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.3 生活质量评分: 采用DLQI评估患者治疗前后生活质量^[7], 主要包括症状感受、日常活动、休闲娱乐、工作学习、人际关系、治疗6个维度, 共10个条目, 分值越高则表示生活质量越差。

1.5.4 皮肤色斑变化评分: 分别于治疗前后采用Metis全脸皮肤检测仪VISIA数字皮肤分析系统(德国DJM公司)拍摄患者面部皮损照片, 由系统自动对皮损照片进行分析并评分^[8]。

1.5.5 不良反应发生率: 比较两组患者治疗过程中脱屑、发红、刺痛、继发色素沉着等不良反应发生情况。

1.6 统计学分析: 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布, 数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组内治疗前后采用配对 t 检验, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验进行数据分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后MASI评分比较: 与治疗前比较, 对照组治疗后MASI评分无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组治疗后MASI评分明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组治疗后MASI评分明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。观察组典型病例见图1。

表2 两组治疗前后MASI评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|-----------------|-----------------|---------|--------|
| 对照组 | 30 | 6.36 \pm 0.66 | 6.08 \pm 0.61 | -1.707 | 0.093 |
| 观察组 | 30 | 6.49 \pm 0.52 | 3.33 \pm 0.32 | -28.348 | <0.001 |
| t 值 | | 0.847 | -21.866 | | |
| P 值 | | 0.400 | <0.001 | | |

2.2 两组临床疗效比较: 观察组临床有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床疗效比较 (例, %)

| 组别 | 例数 | 治愈 | 显效 | 好转 | 无效 | 有效率 |
|------------|----|----|----|----|----|--------|
| 对照组 | 30 | 0 | 1 | 12 | 17 | 43.33 |
| 观察组 | 30 | 2 | 5 | 18 | 5 | 83.33 |
| χ^2 值 | | | | | | 10.335 |
| P 值 | | | | | | 0.001 |

2.3 两组治疗前后DLQI评分比较: 与治疗前比较, 观察组治疗后DLQI评分均明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。



注: A. 治疗前左侧观; B. 治疗后左侧观, 黄褐斑面积减少, 皮损改善; C. 治疗前右侧观; D. 治疗后右侧观, 黄褐斑面积减少, 皮损改善

图1 典型病例治疗前后

与对照组比较, 观察组治疗后DLQI评分明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗前后DLQI评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|------------------|------------------|---------|--------|
| 对照组 | 30 | 24.66 \pm 2.14 | 17.33 \pm 2.12 | -13.328 | 0.093 |
| 观察组 | 30 | 25.12 \pm 2.39 | 8.43 \pm 0.65 | -36.908 | <0.001 |
| t 值 | | 0.785 | -21.984 | | |
| P 值 | | 0.435 | <0.001 | | |

2.4 两组治疗前后VISIA评分比较: 与治疗前比较, 两组治疗后VISIA评分均明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组治疗后VISIA评分明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组治疗前后VISIA评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-------|----|-------------------|------------------|--------|--------|
| 对照组 | 30 | 57.88 \pm 11.02 | 51.43 \pm 9.97 | -2.377 | 0.021 |
| 观察组 | 30 | 58.12 \pm 10.78 | 36.73 \pm 8.99 | -8.347 | <0.001 |
| t 值 | | 0.085 | -5.998 | | |
| P 值 | | 0.932 | <0.001 | | |

2.5 两组不良反应比较: 两组患者治疗过程中均各有1例患者发生局部色素沉着, 给予局部对症治疗, 皮损颜色逐渐改善, 其余无明显不良反应。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

传明酸, 又称氨甲环酸, 是一种人工合成的赖氨酸类似药物, 主要用于急性或慢性、局限性或全身性纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血, 也可用于弥散性血管内凝血所致的继发性高纤溶状态。近年来, 氨甲环酸也被用作治疗黄褐斑, 在皮肤科有较好的应用前景^[9]。

本研究结果显示, 观察组治疗后MASI、VISIA评分均明显低于对照组, 观察组临床疗效明显高于对照组, 这提示纳米微针经皮导入传明酸精华液治疗黄褐斑临床疗效较高。这可能与以下因素有关: ①氨甲环酸与酪氨酸具有相似的化学结构, 可直接与酪氨酸竞争, 干扰酪氨酸酶对酪氨酸代谢的催化作用^[10]; 在体外角质形成细胞-黑素细胞的共培养体系中, 氨甲环酸通过降低纤溶酶活性, 干扰角质形成细胞-黑素细胞间的相互作用, 抑制角质形成细胞释放前列腺素E₂ (Prostaglandin E₂, PGE₂), 降低紫外线诱导的黑素细胞酪氨酸酶活性^[11]。此外, 氨甲环酸还能抑制黄褐斑的血管生成, 减少红斑及血管数量, 还能减少真皮肥大细胞的数量并抑制其活性, 减少真皮弹性纤维变性^[12], 从而有效减少黑色素的生成; ②纳米微针采用化学促渗、物理打开通道及纳米载体等技术经皮给药, 提高皮肤通透性, 减少皮肤屏障阻力, 从而更有效地提高药物在表皮利用度^[13]; ③纳米微针可以促进传明酸精华液的渗透和吸收, 大大提高了吸收率, 可使皮损部位在短时间内蓄积大量氨甲环酸, 抑制黑素细胞形成, 减少黄褐斑的生成^[14], 降低局部色素沉着的效果, 且可有效地避免肝脏的首过效应, 能有效地维持血液中药物的浓度从而提高治疗效果。

本研究结果显示, 观察组治疗后DLQI评分明显低于对照组, 这提示纳米微针经皮导入传明酸精华液可以有效改善黄褐斑患者生活质量。本研究采用3DL-D型号纳米微晶片, 纳米晶片上细小的针头透过皮肤形成微小的药物运输通道, 这些通道只有纳米级别大小, 相比于微针、滚针, 其更为细小, 在促进药物吸收的同时不会触及血管, 不会引起明显的疼痛^[15]。纳米晶片由单晶硅材质制成, 不会诱发皮肤炎症。治疗过程采用提拉和点提手法, 患者自觉舒适感明显, 仅有轻微的针刺感, 无明显疼痛刺激感, 术后无结痂、渗血的症状。周逸轩等^[16]研究显示, 纳米微针可以解决大分子化合物经皮给药的问题, 是一种无痛、高效、便利的体外透皮给药方法, 与本研究结果一致。

本研究在治疗过程中, 两组各出现1例局部色素沉着, 其余患者无明显不良反应。在局部色素沉着处使用传明酸精华液, 并告知患者做好皮肤保湿工作, 外出做好防晒, 色素沉着处皮损逐渐消失, 提示纳米微针经皮导入传明酸精华液治疗黄褐斑临床疗效及安全性较好。

综上, 纳米微针导入传明酸精华液经皮给药治疗颜面部黄褐斑可以有效去除色斑、改善肤质, 临床疗效好, 安

全性高, 值得临床推广使用。

【参考文献】

- [1]Hande L A C, Lima P B, Tonolli V M, et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study[J]. Br J Dermatol, 2014, 171(3): 588-594.
- [2]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, 等. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021(2): 110-115.
- [3]朱丽萍, 庞勤, 吕乐春, 等. 黄褐斑患者组织病理特征分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(10): 706-711.
- [4]张丽超, 周炳荣, 骆丹. 黄褐斑的治疗进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2015, 14(3): 201-204.
- [5]彭鹰, 刘毅. 黄褐斑发病机制及诊疗研究进展[J]. 中国美容医学, 2020, 29(3): 162-166.
- [6]林敏, 路永红, 伍瑶. 黄褐斑病因及发病机制的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(6): 390-392.
- [7]Tourlaki A, Galimberti M G, Pellacani G, et al. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream[J]. J Dermatolog Treat, 2014, 25(3): 218-222.
- [8]Hong S P, Han S S, Choi S J, et al. Split-face comparative study of 1550 nm fractional photothermolysis and trichloroacetic acid 15% chemical peeling for facial Melasma in Asian skin[J]. J Cosmet Laser Ther, 2012, 14(2): 81-86.
- [9]唐文, 陈爱军. 氨甲环酸在皮肤科的应用进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(3): 180-184.
- [10]苏欣, 朱晓芳. 黄褐斑的治疗新进展[J]. 中国美容医学, 2020, 29(2): 167-170.
- [11]安彩霞, 向芳, 杨珊, 等. 氨甲环酸联合Q开关Nd:YAG激光治疗黄褐斑疗效观察[J]. 实用皮肤病学杂志, 2015, 8(2): 126-128.
- [12]尹璐, 王恩波, 富彦财, 等. 纳晶微针的促渗透作用及安全性实验研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(4): 339-341.
- [13]Ikino J K, Nunes D H, Ilva V P, et al. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women[J]. An Bras Dermatol, 2015, 90(2): 196-200.
- [14]王燕波, 张正中. 黄褐斑的治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(10): 633-636.
- [15]Zhu J W, Ni Y J, Tong X Y, et al. Tranexamic acid inhibits angiogenesis and melanogenesis in vitro by targeting VEGF receptors[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(7): 903-911.
- [16]周逸轩, 金银秀, 蒋旻昀, 等. 微针与新型经皮给药载体结合的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2170-2176.

[收稿日期]2022-07-18

本文引用格式: 马文萍, 李孟君, 李灿桦, 等. 纳米微针经皮导入传明酸精华液治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国美容医学, 2023, 32(5): 18-21.

左旋维C联合氨甲环酸射频导入治疗黄褐斑的临床研究

王兴¹, 曲燕²

(1.潍坊医学院附属医院皮肤科 山东 潍坊 261035; 2.青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院皮肤科 山东 烟台 264000)

[摘要]目的: 观察左旋维C联合氨甲环酸射频导入治疗黄褐斑的疗效与安全性。方法: 选取50例黄褐斑患者, 依次射频导入左旋维C精华液和氨甲环酸精华液, 每周1次, 共8周。治疗中每周及总疗程结束后1周随访, 通过治疗前后拍照、无创性皮肤生理功能测试、患者满意度调查问卷等评估疗效以及不良反应。结果: 治疗结束后, 40例患者皮损得到改善, 总有效率达80.00%。MASI评分由(24.25±9.26)分降为(15.15±6.55)分($P<0.05$)。面部TWEL值减少、皮肤含水量增加、黑色素含量降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。不良反应轻微。结论: 左旋维C联合氨甲环酸射频导入治疗黄褐斑疗效好、安全性高, 且随着治疗次数的增加效果更明显, 值得在临床推广应用。

[关键词]左旋维C; 氨甲环酸; 射频导入; 黄褐斑

[中图分类号]R758.4² **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2023)05-0022-04

Clinical Observation on the Efficacy of Tranexamic Acid Combined with L-ascorbic Acid Imported with Radiofrequency in the Treatment of Melasma

WANG Xing¹, QU Yan²

(1.Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261035, Shandong, China;

2.Department of Dermatology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University School of Medicine, Yantai 264000, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect and safety of melasma treated by L-ascorbic acid imported with radiofrequency combined with tranexamic acid. **Methods** Fifty patients with melasma were selected to receive L-ascorbic acid combined with tranexamic acid imported with radiofrequency once a week for 8 weeks. During the treatment, the patients were followed up every week and one week after the end of the total course of treatment. The efficacy differences and adverse reactions were evaluated by taking photos before and after treatment, non-invasive skin physiological function test, patient satisfaction questionnaire, etc. **Results** The treatment effect increases with the increase of treatment times. After the total course of treatment, the skin lesions of 40 patients were improved, and the total effective rate was 80.00%. The MASI score decreased from (24.25±9.26) points to (15.15±6.55) points ($P<0.05$). Facial TWEL value decreased, skin moisture content increased, and melanin content decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The adverse reactions were mild. **Conclusion** L-ascorbic acid combined with tranexamic acid radiofrequency induction in the treatment of melasma has good efficacy and safety, and the effect is more obvious with the increase of treatment times, which is worthy of clinical application.

Key words: L-ascorbic acid; tranexamic acid; radiofrequency; melasma

黄褐斑(Melasma)是一种临床常见的慢性、获得性色素增加性皮肤病, 亚洲育龄期女性发病率高达30%, 且逐年增加。黄褐斑的病因复杂, 发病机制尚未完全清楚。临床表现以面部常见, 为对称分布深浅不一的淡褐色或深褐色斑片。黄褐斑易诊难治, 包括口服及局部外用药物、化学剥脱及光电治疗等, 均易复发, 难治愈。对患者造成精神上的压力, 影响其工作、学习及生活等。氨甲环酸(Tranexamic acid, TA)可竞争性抑制酪氨酸酶, 减少黑色素合成, 同时抑制血管增生, 减轻红斑。左旋维C能阻止

多巴氧化, 抑制黑色素合成。笔者采用射频导入氨甲环酸联合左旋维C治疗黄褐斑50例, 取得了较好的临床疗效, 且不良反应少。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料: 选取2021年1月-2021年12月就诊于潍坊医学院附属医院皮肤科的黄褐斑患者50例, 均为女性。年龄30~57岁, 平均年龄(42.6±6.9)岁, 病程3个月~12年, 平均(7.6±5.5)年。单纯色素型26例, 色素合并血管型

通信作者: 曲燕, 皮肤科主任、副主任医师; 研究方向为面部损容性疾病的综合诊治、面部年轻化。E-mail: wfmcqy@163.com

第一作者: 王兴, 主治医师; 研究方向为面部损容性疾病的综合诊治。E-mail: 269981448@qq.com

24例。皮肤镜检查：表皮型22例，混合型28例。皮损分布于额头、面颊、下颌或混合存在。

1.2 纳入标准：①符合《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021版）》中黄褐斑诊断标准，并经专科皮肤镜检确诊为黄褐斑；②在接受本研究治疗前未经其他方法治疗者；③近1个月无口服避孕药者；④对本研究知情同意并有较好依从性者；⑤无精神障碍、语言障碍、听力障碍等影响研究进程者。

1.3 排除标准：①期望值过高者；②入组前1个月内有日晒伤经历、3个月内服用光敏药物或异维A酸类药物者；③对本研究所用药物过敏者；④室外工作、光敏感、瘢痕体质者；⑤面部伴其他皮肤疾病者；⑥合并有严重的心脑血管系统、内分泌系统和肝功能不全等系统性疾病；⑦妊娠或哺乳期女性；⑧长期应用避孕药者；⑨中途退出本次研究或未准时进行治疗者。

1.4 药物和仪器：左旋维他命C精华液（烟台仙瑟商贸有限公司，国妆特字G20211279），氨甲环酸精华液（烟台仙瑟商贸有限公司，鲁G妆网备字2018001572）。VISIA皮肤图像分析仪（Canfield科技公司，USA）；无创性皮肤生理功能测试仪（德国CK公司）；舒敏之星射频导入仪（武汉中科物理光电技术有限公司）。

1.5 治疗方法

1.5.1 皮肤检测：治疗前患者签署知情同意书。患者卸去面部所有化妆品，洁面30 min后，每次治疗前均由专人用同一相机，在同一光源、同一角度上对患者进行拍照并存档。于首次治疗前、治疗中每2周/次及总疗程结束1周后使用无创性皮肤生理功能测试仪（CK测试仪）对皮肤进行检测记录。

1.5.2 射频导入：75%酒精消毒探头，取3~4滴左旋维C精华液滴于面部，将射频探头在面部缓慢圈式匀速移动，黄褐斑明显部位治疗时间稍延长，导入时间为8 min。待皮肤自行舒缓5 min后取6~8滴氨甲环酸精华液同样方法射频导入8 min。导入完毕外涂乳霜保湿。每周1次，共8周。

1.5.3 日常皮肤护理：洁面后全面部先薄涂2~3滴左旋维C精华液，再涂抹6~8滴氨甲环酸精华液，最后外涂乳霜保湿。日间使用防晒霜（防晒指数>SPF30 PA++）严格防晒。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效判定及标准^[1]：由两名未参与治疗的医师评价疗效，依据《黄褐斑的临床诊断和疗效标准》，将治疗效果分为基本治愈、显效、好转、无效四个等级。基本治愈：肉眼视色斑面积消退>90%，颜色基本消失；显效：60%<面积消退≤90%，颜色明显变淡；好转：30%<面积消退≤60%，颜色变淡；无效：面积消退≤30%，颜色变化不明显。总有效率=（基本痊愈+显效+好转）例数/总例数×100%。

1.6.2 黄褐斑面积和严重指数^[2]（Melasma area and severity index, MASI）评分：根据《中国黄褐斑诊疗专家共识》，由两位副主任医生按黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量评价每例患者黄褐斑皮损情况，

记录后计算平均值。色素沉着面积评估：分前额（F）、右面颊（MR）、左面颊（ML）、下颌（C）4个区域，分别赋予30%、30%、30%和10%的权重。依据色素斑累及这4个区域面积的百分比，分别记分（A）：1分为<10%，2分为10%~29%，3分为30%~49%，4分为50%~69%，5分为70%~89%，6分为90%~100%。颜色深度（D）和均匀性（H）评分，记为0~4分：0为无，1分为轻微，2分为中度，3分为明显，4分为最大限度。MASI=前额[0.3A（D+H）]+右面颊[0.3A（D+H）]+左面颊[0.3A（D+H）]+下颌[0.1A（D+H）]。最大为48分，最小为0分。

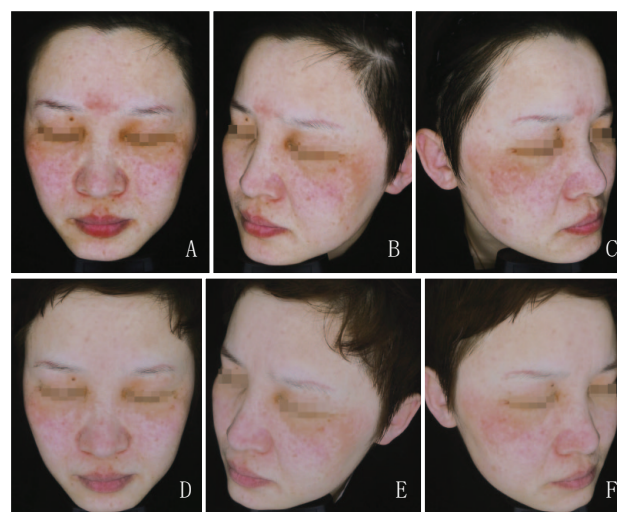
1.6.3 无创性皮肤生理功能测试：在首次治疗前、治疗中每2周/次及总疗程结束后1周分别定量测定左、右面颊黄褐斑皮损处的经皮水丢失值（TEWL值）、皮肤含水量及黑色素含量，记录后计算平均值，评估皮肤屏障功能^[3-4]。

1.6.4 不良反应发生率：统计患者治疗期间皮肤红肿、灼热感、刺痛感、瘙痒等不良反应发生情况，并计算发生率。发生率=不良反应例数/总例数×100%。

1.7 统计学分析：采用统计学软件SPSS 22.0分析处理数据，进行正态性检验，符合正态分布，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验，两组间比较采用配对 t 检验；计数资料采用率（%）表示，比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较：参与治疗的50例患者全部完成治疗，总疗程结束后1周进行评估，40例患者得到改善，总有效率达80.00%。第3次治疗前与第5次治疗前疗效比较差异无统计学意义，第3次治疗前与第7次治疗前疗效比较差异有统计学意义（ $P<0.01$ ），第3次治疗前与总疗程结束后疗效比较差异有统计学意义（ $P<0.01$ ），说明增加治疗次数可增加疗效。见表1。典型病例见图1。



注：A~C. 治疗前；D~F. 治疗后

图1 典型病例治疗前后

表1 50例黄褐斑患者治疗后不同时间临床疗效比较

[例(%)]

| 治疗时间 | 例数 | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率% | χ^2 值 | P值 |
|--------|----|----------|------------|------------|------------|-------|------------|--------|
| 第3次治疗前 | 50 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (6.00) | 47 (94.00) | 6.00 | | |
| 第5次治疗前 | 50 | 0 (0.00) | 1 (2.00) | 6 (12.00) | 43 (86.00) | 14.00 | 1.780 | 0.182* |
| 第7次治疗前 | 50 | 1 (2.00) | 8 (16.00) | 13 (26.00) | 28 (56.00) | 44.00 | 19.250 | <0.01* |
| 总疗程结束后 | 50 | 4 (8.00) | 17 (34.00) | 19 (38.00) | 10 (20.00) | 80.00 | 55.860 | <0.01* |

注: *表示与第3次治疗前比较。

2.2 MASI评分比较: 首次治疗前, MASI评分为(24.25±9.26)分, 第3次治疗前(22.64±8.52)分; 第5次治疗前(21.01±8.56)分; 第7次治疗前(18.35±7.79); 总疗程结束后1周为(15.15±6.55)分。总疗程前后比较, 差异有统计学意义($t=7.49$, $P<0.01$)。

2.3 皮肤生理功能比较: 见图2及表2。

2.3.1 TWEL值比较: 首次治疗前, 面部TWEL值为(18.16±3.78) g/m²·h, 总疗程结束后1周为(12.04±2.29) g/m²·h。总疗程前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 皮肤含水量比较: 首次治疗前, 面部皮肤含水量为(54.38±7.25)%, 总疗程结束后1周为(77.17±9.33)%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.3 黑色素含量比较: 首次治疗前, 黄褐斑皮损处黑色素含量为(178.73±41.52), 总疗程结束后1周为(139.44±28.36), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

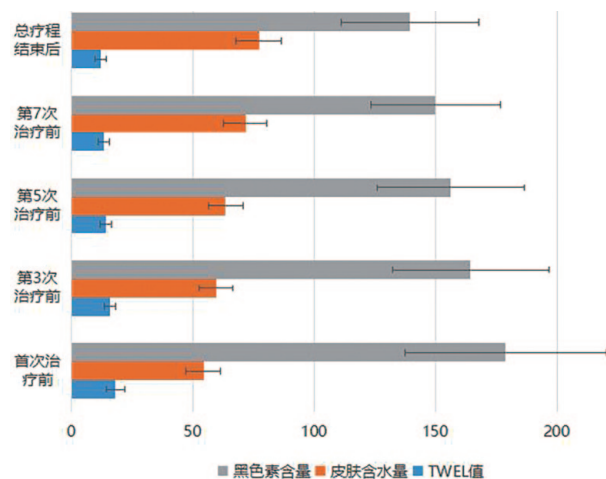


图2 治疗过程中皮肤生理功能比较

表2 治疗前后皮肤生理功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

| 检测指标 | 治疗前 | 治疗后 | t值 | P值 |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------|-------|
| TWEL值/(g/m ² ·h) | 18.16±3.78 | 12.04±2.29 | 7.94 | <0.05 |
| 皮肤含水量/% | 54.38±7.25 | 77.17±9.33 | -12.83 | <0.05 |
| 黑色素含量 | 178.73±41.52 | 139.44±28.36 | 5.49 | <0.05 |

2.4 不良反应: 治疗过程中有4例在导入左旋维C时有小于60 s的灼热、刺痛感, 后自行缓解, 其余患者无不良反应, 不良反应发生率为8%。所有患者均按规定完成了治疗。

3 讨论

黄褐斑是一种常见的获得性色素沉着疾病^[5], 临床易诊难治, 严重影响患者的生活质量, 患者易产生沮丧、抑郁等心理问题。遗传易感性、日光照射、性激素水平变化是黄褐斑三大主要发病因素, 黑色素合成增加、皮损处血管增生、炎症反应及皮肤屏障受损均参与了黄褐斑的发生^[6]。黄褐斑发病机制尚不清楚, 可能涉及多种与黑色素合成相关的信号分子和途径^[7]。临床表现为中至深棕色斑点, 边界清晰, 主要对称分布于曝光部位, 特别是前额、面颊、太阳穴和上唇^[8]。黄褐斑皮损在皮肤镜下呈现黄褐色均匀改变, 或细小网格状改变^[9]。Wood灯下皮损与周围的正常皮肤相比, 颜色加深或不变^[2]。治疗方法包括口服及外用药物、化学换肤、光电治疗、微针等^[10], 但疗效不稳定, 易复发, 是临床研究工作一直探索的难题。

氨甲环酸, 是一种人工合成的赖氨酸衍生物, 属于抗纤维蛋白溶解剂^[11], 经美国食品药品监督管理局批准用于治疗月经过多和预防出血。另外, 氨甲环酸通过抑制纤溶酶原-纤溶酶系统干扰黑色素细胞和角化细胞的相互作用, 降低酪氨酸酶的活性, 从而抑制黑色素细胞中黑色素的合成, 具有治疗黄褐斑的功效。氨甲环酸是目前治疗黄褐斑的首选药物, 现已有多种给药方式: 口服给药^[12-13]、注射给药^[14]、局部外用给药^[15]。氨甲环酸的口服给药研究广泛, 效果好, 尽管其用于黄褐斑的治疗剂量明显低于用于血液学适应证的剂量^[16], 但常见的不良反应有胃肠道不适、月经不规律^[17-18]等。外用氨甲环酸耐受性好, 不良反应轻微, 偶有使用部位的皮肤红肿、灼热感、刺痛感、瘙痒等不适, 无严重不良反应的报道。Saleh等^[18]比较了微针联合外用氨甲环酸与单独微针治疗黄褐斑的疗效, 认为微针联合外用氨甲环酸安全、有效, 且无明显不良反应。国外学者Kaur等^[19]和国内学者周琳^[20]曾有类似报道。

虽然氨甲环酸治疗黄褐斑疗效确切, 但停药后有复发风险^[21], 且对其长期疗效和安全性的研究仍然有限^[22]。左旋维C能将深色的氧化型黑色素还原为颜色较浅的还原型黑色素, 还能通过抑制酪氨酸酶的活性从而抑制黑色素生成^[23]。此外, 左旋维C还有促成胶原蛋白合成、抗氧化、中和自由基、保护皮肤等功能^[24]。国外不少学者探讨氨甲环酸和维生素C治疗黄褐斑的疗效。Menon等^[5]选取了30例女性黄褐斑患者进行氨甲环酸微针和维生素C微针治疗黄褐斑的自身对比研究, 得出氨甲环酸和维生素C都是治疗黄褐斑有效且

安全的方法。这与Yasmina等^[11]和Tahoun等^[8]的研究一致。但普通维生素C是水溶性维生素,不易被皮肤吸收,易被分解和氧化。油水共溶的左旋维C分子量小,更容易通过皮脂膜,且稳定性更好,是唯一可直接被皮肤吸收的维生素C形式。国内张小芳等^[25]认为外用左旋维生素C联合微针导入氨甲环酸对黄褐斑患者进行治疗,有效率为94.11%,能提高临床疗效。

目前一种新型的用药方式是将药物采用射频导入,通过电离渗透作用,不仅可以有效增加药物的透皮吸收,而且高频电流还可加速局部血液循环。同时注氧活肤作用还可加快色素细胞代谢,促进黑素颗粒的快速排出^[26]。通过射频将药物导入皮肤深层,促进药物的渗透和吸收,增加局部药物浓度,治疗效果更明显。当前国内外对其研究较热,应用前景良好。

黄褐斑皮损的角质层锁水能力下降,皮肤屏障功能受损,故恢复皮肤屏障功能是治疗的基础。面部TWEL值和皮肤含水量是非侵入性测定皮肤屏障功能的灵敏指标。本研究中,总疗程结束后40例患者获得较好疗效,总有效率为80.00%。且治疗后,MASI评分由 (24.25 ± 9.26) 分降为 (15.15 ± 6.55) 分,黑色素含量由 18.16 ± 3.78 降为 12.04 ± 2.29 ,面部TWEL值减少、皮肤含水量增加,表明左旋维C联合TA射频导入治疗黄褐斑能有效改善皮损情况,修复皮肤屏障功能。TA和左旋维C都可抑制黑色素的生成,射频导入促进药物的透皮吸收,加快色素细胞代谢。用射频导入方式将二者联合,起到了更好的治疗效果。本研究中,仅有4例患者出现轻微灼热、刺痛感,并自行缓解,不良反应发生率为8%,表明其安全性好。

综上,左旋维C联合TA射频导入治疗黄褐斑的疗效确切,安全性好,具有临床应用价值,值得推广使用。本研究不足之处为随访时间较短,尚缺乏大规模随机对照试验的比较,远期效果尚有待观察,是未来的研究方向之一。

[参考文献]

- [1]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组.黄褐斑的临床诊断和疗效标准(2003年修订稿)[J].中华皮肤科杂志,2004,37(7):440.
- [2]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.
- [3]何黎.祛斑美白类护肤品在黄褐斑中的应用指南[J].中国皮肤性病学杂志,2022,36(2):123-127.
- [4]王峰,黄咏梅,王萍.高原地区面部痤疮、玫瑰痤疮、湿疹及黄褐斑皮肤屏障功能评价及其临床意义[J].中国煤炭工业医学杂志,2021,24(2):175-179.
- [5]Menon A,Eram H,Kamath P R,et al.A split face comparative study of safety and efficacy of microneedling with tranexamic acid versus microneedling with vitamin C in the treatment of melasma[J].Indian Dermatol Online J,2019,11(1):41-45.
- [6]Zhang Z,Shen W,Liu W,et al.Role of miRNAs in melanin metabolism:Implications in melanin-related diseases[J].J Cosmet Dermatol,2022,21(10):4146-4159.
- [7]Shah K,Shah A,Solanki R,et al.A comparative study of microneedling with platelet-rich plasma plus topical minoxidil (5%) and topical minoxidil (5%) alone in androgenetic alopecia[J].Int J Trichology,2017,9(1):14-18.
- [8]Tahoun A I,Mostafa W Z,Amer M A.Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus Vitamin C,with microneedling in the treatment of melasma:a comparative,split-face,single-blinded study[J].J Dermatolog Treat,2022,33(3):1623-1629.
- [9]Lu Q S,Chen X,Wang S,et al.Dermoscopy combined with wood lamp, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: an observational study[J].Chin Med J (Engl),2020,133(22):2771-2772.
- [10]Hatem S,El HOFFY N M,Elezaby R S,et al.Background and different treatment modalities for melasma:Conventional and nanotechnology-based approaches[J].J Drug Deliv Sci Technol,2020,60(12):101984.
- [11]Yasmina E A,Doghaim N,El F N,et al.Efficacy and safety of tranexamic acid versus vitamin c after microneedling in treatment of melasma:clinical and dermoscopic study[J].J Cosmet Dermatol,2022,21(7):2817-2825.
- [12]Bala H R,Lee S,Wong C,et al.Oral tranexamic acid for the treatment of melasma:a review[J].Dermatol Surg,2018,44(6):814-825.
- [13]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.
- [14]Khurana V K,Misri R R,Agarwal S,et al.A randomized, open-label,comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma[J].Indian J Dermatol Venereol Leprol,2019,85(1):39-43.
- [15]Colferai M T,Miquelin G M,Steiner D.Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma[J].J Cosmet Dermatol,2019,18(5):1495-1501.
- [16]Rachmin I,Ostrowski S M,Weng Q Y,et al.Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation[J].Adv Drug Deliv Rev,2020,153:65-71.
- [17]Zhu C Y,Li Y,Sun Q N,et al.Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study[J].Eur J Dermatol,2019,29(1):55-58.
- [18]Saleh F Y,Abdel-Azim E S,Ragaie M H,et al.Topical tranexamic acid with microneedling versus microneedling alone in treatment of melasma:clinical,histopathologic,and immunohistochemical study[J].J Egypt,2019,16(2):89.
- [19]Kaur A,Bhalla M,Thami G P,et al.Clinical efficacy of topical tranexamic acid with microneedling in melasma[J].Dermatol Surg,2020,46(11):e96-e101.
- [20]周琳.逍遥散联合氨甲环酸射频导入治疗黄褐斑临床研究[J].新中医,2020,52(19):39-43.
- [21]Zhu C Y,Li Y,Sun Q N,et al.Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study[J].Eur J Dermatol,2019,29(1):55-58.
- [22]Forbat E,Al-Niaimi F,Al-F R.The emerging importance of tranexamic acid in dermatology[J].Clin Exp Dermatol,2020,45(4):445-449.

[23]Zhao H,Li M,Zhang X,et al.Comparing the efficacy of Myjet-assisted tranexamic acid and vitamin C in treating melasma:A split-face controlled trial[J].J Cosmet Dermatol,2020,19(1):47-54.

[24]Casale F,Suh S,Yale K,et al.Clinical role of oral Vitamin C and E therapy in skin and hair disorders[J].J Cosmet Dermatol,2021,1(1):12-20.

[25]张小芳,王留娜.外用左旋维生素C联合微针导入氨甲环酸治疗黄褐斑的临床效果[J].西藏医药,2021,42(6):60-62.

[26]Zhang L,Tan W Q,Fang Q Q,et al.Tranexamic acid for adults with melasma:a systematic review and Meta-analysis[J].Biomed Res Int,2018,6:1683414.

[收稿日期]2022-07-18

本文引用格式:王兴,曲燕.左旋维C联合氨甲环酸射频导入治疗黄褐斑的临床研究[J].中国美容医学,2023,32(5):22-26.

乳胜肽修复水光术后敏感皮肤的临床效果观察

郎小乔¹,曲燕²,蒲欣悦¹,林清霞¹,孟慧娟¹

(1.潍坊医学院附属医院皮肤科 山东 潍坊 261031; 2.青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院皮肤科 山东 烟台 264001)

[摘要]目的:观察和评估乳胜肽修护精华液在水光注射术后缓解敏感皮肤、修复皮肤屏障的有效性。方法:研究对象为2022年1月-2022年6月潍坊医学院附属医院皮肤科医疗美容门诊水光术后16例就医者,就医者在水光术后均使用乳胜肽修护精华液+保湿霜,并于水光术后3 d、7 d、14 d分别进行普通拍照、VISIA拍摄、皮肤镜图像采集,并填写就医者自我评价调查问卷。结果:①皮肤镜下检查,4例(4/16)就医者术后7 d皮肤状态基本恢复术前水平,3例(3/16)就医者术后14 d仍可见较明显分枝状毛细血管,但程度较前减轻,其余就医者皮肤状态基本恢复术前水平;②VISIA拍摄示4例(4/16)就医者术后7 d红色区深度、范围恢复到与术前相近,3例(3/16)就医者水光术后14 d红色区仍未恢复到术前水平,但颜色深度、范围较前改善;③就医者自我评价调查问卷反馈,15例就医者评分≤8分,1例就医者评分为10分。结论:在水光注射术后使用乳胜肽修护精华液对修复术后敏感性皮肤、缓解不适症状有显著的临床效果。

[关键词]乳胜肽修护精华液;敏感皮肤;水光注射;VISIA;皮肤镜

[中图分类号]R751 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2023)05-0026-04

Observation on the Clinical Effect of Milk Peptide Complex Ultracare after Hyaluronic acid Injection in Repairing Sensitive Skin

LANG Xiaoqiao¹,QU Yan²,PU Xinyue¹,LIN Qingxia¹,MENG Huijuan¹

(1.Department of Dermatology,the Affiliated Hospital of Weifang Medical University,Weifang 261031,Shandong,China;

2.Department of Dermatology,Yantai Yuhuangding Hospital,Affiliated to Medical College of Qingdao University,Yantai 264001,Shandong,China)

Abstract: Objective To observe and evaluate the effectiveness of Milk Peptide Complex Ultracare in relieving sensitive skin and repairing skin barrier after hyaluronic acid injection. **Methods** The research subjects were 16 patients from January 2022 to June 2022 in the dermatology medical and cosmetic outpatient department of the Affiliated Hospital of Weifang Medical University. After the hyaluronic acid injection, all the 16 patients used the Milk Peptide Complex Ultracare + moisturizing cream. Ordinary photography, VISIA photography, and dermoscopy image collection were performed at 3 days, 7 days, and 14 days after hyaluronic acid injection, and a patient self-evaluation questionnaire was filled out. **Results** ①Dermoscopy: 4 cases (4/16) of the patients basically recovered the preoperative level of the skin condition 7 days after surgery, 3 cases (3/16) of the patients still show more obvious branched capillaries 14 days after surgery, but the degree was reduced compared with previous, and the skin condition of the rest of the patients basically recovered to the preoperative level. ②VISIA showed that the depth and range of the red zone in 4 cases (4/16) after surgery were similar to those before surgery, and the red zone in 3 cases (3/16) was not restored to the preoperative level at 14 days after photosurgery, but the depth and range of the color were improved

通信作者:曲燕,副主任医师;研究方向为面部损容性疾病的综合诊治、面部年轻化。E-mail:wfmcy@163.com

第一作者:郎小乔,住院医师;研究方向为激光美容。E-mail:289308838@qq.com

compared with before. ③Self-evaluation questionnaire for medical patients: 15 patients scored ≤ 8 points, and 1 case scored 10 points. **Conclusion** The use of Milk Peptide Complex Ultracare after hyaluronic acid injection has a significant clinical effect on repairing sensitive skin after surgery and relieving discomfort symptoms.

Key words: Milk Peptide Complex Ultracare; sensitive skin; hyaluronic acid injection; VISIA; dermoscopy

水光注射作为一种广泛应用的面部年轻化或治疗疾病的方法,具有皮肤注射、精准给药,机械刺激、促进再生,损伤轻微、恢复迅速的特点^[1]。水光注射后最常见的副作用包括疼痛、瘀斑、红斑以及皮肤屏障的完整性暂时被破坏,从而导致皮肤敏感性增高,可出现皮肤干燥、瘙痒、灼热等不适。因此,如何做好水光注射术后的皮肤护理是提升就医者满意度和依从性工作的重中之重。近期,笔者给予女性就医者在水光术后导入及外用乳胜肽精华以修复敏感皮肤,并取得了良好的临床效果,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料:研究对象为2022年1月-2022年6月潍坊医学院附属医院皮肤科医疗美容门诊行水光针注射治疗的就医者,共16例,年龄26~42岁,平均年龄33.1岁,皮肤Fitzpatrick分型为III~IV型。

1.2 纳入标准:①成年女性;②需进行水光针注射治疗(皮肤问题可不相同)。

1.3 排除标准:①糖尿病、恶性肿瘤等严重系统性疾病者;②注射部位存在开放性创面或活动性皮肤感染者;③对注射成分、麻醉剂中任意成分及仙瑟乳胜肽修护精华液中成分过敏者;④注射部位有皮肤病,且处于急性期或进展期;⑤孕妇及哺乳期妇女;⑥近1周内曾使用抗凝剂、活血剂等;⑦心理障碍及精神疾病患者。所有研究对象均已签署知情同意书。

1.4 设备与材料:①设备:德玛莎水光注射仪(韩国),VISIA皮肤图像分析仪(Canfield科技公司,美国),皮肤镜(SOMETECH,韩国),导入仪(多功能激光光电平台,重庆半岛医疗科技有限公司),数码相机(日本索尼);②材料:透明质酸凝胶敷料(湖南慕她生物科技发展有限公司,批准文号:湘械注准20212140487),仙瑟乳胜肽修护精华液(烟台仙瑟商贸有限公司,批准文号:鲁妆20160066)。成分包括库拉索芦荟叶汁、甘油、1,2-戊二醇、泛醇、磷脂、甘油丙烯酸酯/丙烯酸共聚物、透明质酸钠、丙二醇、乳清蛋白。

1.5 方法:术前用温和的洗面乳洁面,15 min后进行拍照、VISIA拍摄、皮肤镜图像采集。水光注射定点给药剂量0.016~0.018 ml;进针深度0.8~1.2 mm。水光术后进行15 min冷敷,再给予一次乳胜肽修护精华液导入治疗,居家护理方案为早晚各外用一次乳胜肽修护精华液+保湿霜。要求就医者试验期间均进行严格物理防晒,避免食用辛辣刺激食物、高温桑拿浴、高强度运动、过度清洁面部等。水光术后3 d、7 d、14 d分别再次进行拍照、VISIA拍摄、皮肤

镜图像采集。结合敏感性皮肤诊断标准^[2]中的主观评价内容设计自我评价调查问卷。问卷共包含6个方面,水光术后14 d请就医者根据目前状态对面部灼热、疼痛、泛红、紧绷、脱屑、瘙痒及其他情况分别据严重程度做出0~5分评价,0分=从未出现,5分=为非常严重。自我评价调查问卷总得分 ≤ 8 分为恢复良好;9~15分为恢复欠佳; ≥ 16 分为出现明显的不良反应。

2 结果

2.1 皮肤镜图像采集:14例(14/16)就医者在水光术后3 d皮肤镜下可见红斑和(或)分枝状毛细血管较术前明显增加。4例(4/16)就医者术后7 d皮肤镜下皮肤状态基本恢复术前水平,12例(12/16)就医者仍可见红斑和(或)分枝状毛细血管,但程度较前明显减轻。3例(3/16)就医者水光术后14 d皮肤镜下仍可见较明显分枝状毛细血管,但程度较前减轻,其余就医者皮肤状态基本恢复术前水平。

2.2 VISIA拍摄:14例(14/16)就医者在水光术后3 d经VISIA检测红色区颜色加深、范围扩大。4例(4/16)就医者术后7 d红色区深度、范围恢复到与术前相近,余12例(12/16)就医者红色区较术后3 d颜色变淡和(或)范围减小。3例(3/16)就医者水光术后14 d红色区仍未恢复到术前水平,但颜色深度、范围较前改善。

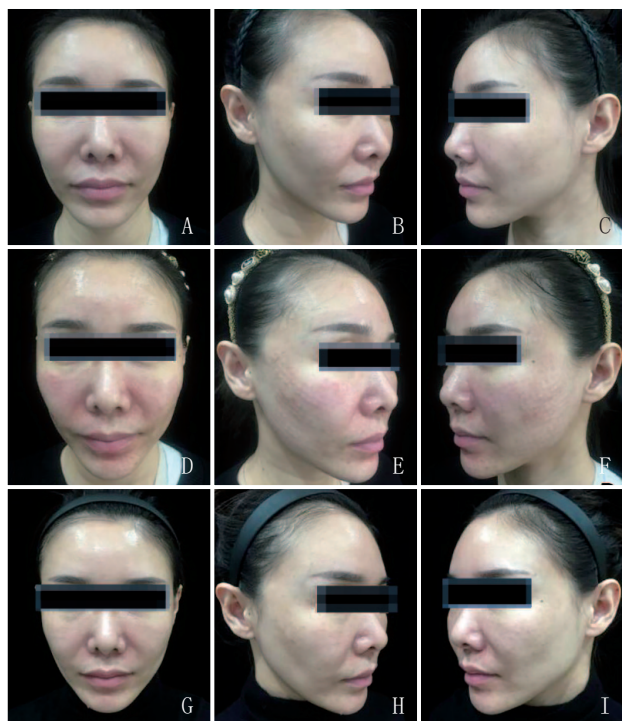
2.3 就医者自我评价调查问卷:15例就医者评分 ≤ 8 分,1例就医者评分为10分,且未出现其他不适感觉。

2.4 典型病例:某女,30岁,水光术后14 d面部的无明显红斑,无明显干燥、紧绷、灼热、瘙痒等不适。治疗前后对比见图1, VISIA拍摄见图2,皮肤镜图像采集见图3。

3 讨论

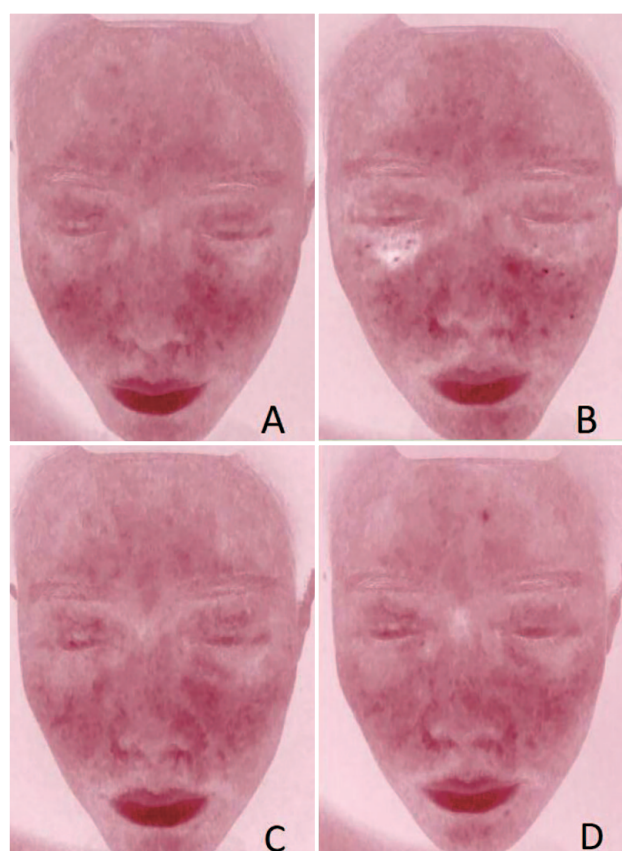
皮肤可保护内部结构不受外界环境刺激是因其低渗透性的特质而实现的,而这种特质主要由角质层决定^[3]。无论何种原因导致的表皮角质层受损、引起皮肤屏障功能破坏,都被认为是导致皮肤敏感的原因^[4],因此会出现皮肤干燥、灼热、瘙痒等不适。水光注射可引起皮肤屏障功能的暂时性破坏,若术后护理不当可导致敏感性皮肤,这些问题严重影响就医者及患者的依从性和满意度。因此,如何快速修复水光术后皮肤敏感状态,促进皮肤屏障功能恢复是我们需要重点关注和亟须解决的问题。本研究通过临床观察和评估乳胜肽修护精华液在水光注射术后缓解敏感皮肤、修复皮肤屏障的有效性。

现通常认为敏感皮肤是一种皮肤状态,其主要特征是比较正常皮肤更干燥、紧绷和潮红,且在轻微的刺激下,



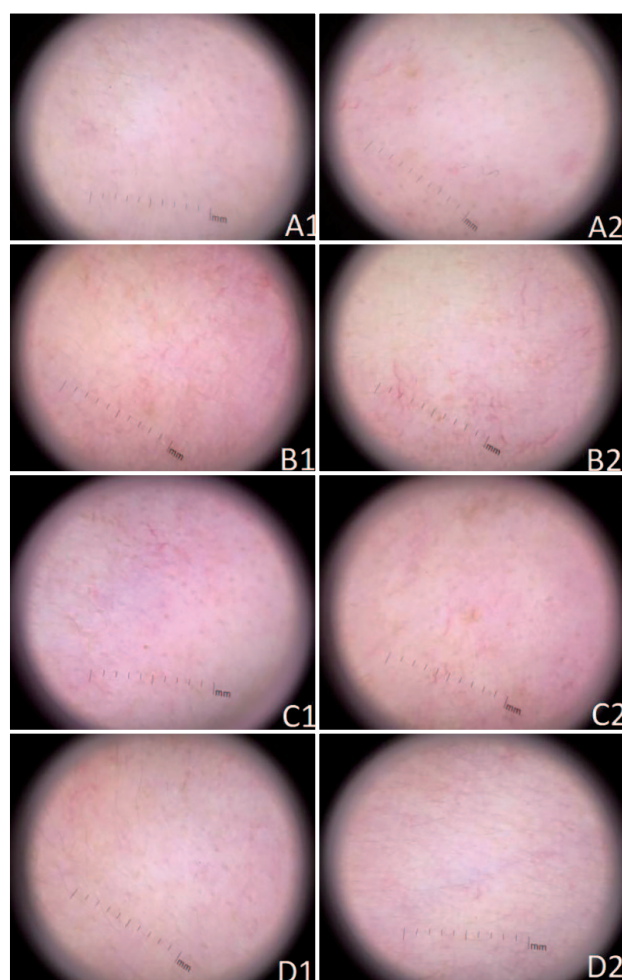
注：A~C. 术前正侧面；D~F. 术后即刻正侧面，可见红斑、轻度水肿；G~I. 术后14 d正侧面，双侧面部淡红色斑片完全消退

图1 典型病例治疗前后正侧面图片



注：A. 术前；B. 术后3 d，面中部区域颜色加深；C. 术后7 d，面中部颜色变浅；D. 术后14 d，面部状态基本恢复到术前

图2 典型病例治疗前后VISIA红色区图片



注：A1. 术前右侧面颊；A2. 术前左侧面颊；B1. 术后3 d右侧面颊；B2. 术后3 d左侧面颊；C1. 术后7 d右侧面颊；C2. 术后7 d左侧面颊；D1. 术后14 d右侧面颊；D2. 术后14 d左侧面颊

图3 典型病例治疗前后皮肤镜采集图像

会产生瘙痒、鳞屑，甚至伴有灼烧感和刺痛感^[5]，严重者甚至可致患者出现消极情绪和心理障碍。敏感皮肤产生的原因不是暴露于某种特殊物质，而与屏障功能、神经因素和炎症反应相关^[6]。由于其病因和发病机制复杂，目前还没有特异性的治疗方法。因此，使用有针对性的化妆品和保持正确的日常皮肤护理习惯在敏感皮肤的管理中起着至关重要的作用。目前市场上针对敏感皮肤相关问题的产品良莠不齐，现已知许多植物提取物、油、酸、葡聚糖、透明质酸钠、甘油、4-叔丁基环己醇、氨甲环酸、氧白藜芦醇、谷胱甘肽二硫化物、利卡尔酮A和烟酰胺等成分可缓解敏感皮肤潮红状态^[4]。尽量避免紫外线照射是缓解敏感皮肤症状的关键，保持足够的保湿也至关重要^[7]，本研究要求所有参加就医者严格防晒的同时规律使用保湿剂。

乳胜肽修护精华液主要成分有库拉索芦荟叶汁、甘油、1,2-戊二醇、泛醇、磷脂、甘油丙烯酸酯/丙烯酸共聚物、透明质酸钠、丙二醇、乳清蛋白。其中乳清蛋白富

含生长因子,其中TGF- β 转化生长因子是一种多功能生长因子,通过调节细胞的增殖和迁移、分化、细胞外基质的产生和免疫调节,对伤口愈合发挥多效性作用^[8]。透明质酸钠是目前发现的自然界中最好的保湿物质,有滋润保湿的功效,此外,还具有抗炎^[9]、伤口愈合和组织再生^[10]、抗衰老^[11]、皮肤修复^[12]等特性。在皮肤修复方面,许多研究表明^[13],外源性透明质酸在真皮中同样会发挥重要的作用,参与组织重塑、修复和愈合。库拉索芦荟叶汁也具有补水保湿功效,能降低皮肤的经皮水丢失量。泛醇又称为维生素B5前体,可促进上皮细胞修复并具有皮肤屏障保护、减少外界对皮肤的刺激作用^[14-15]。本研究结果表明水光术后使用乳胜肽修护精华可加快皮肤敏感状态恢复,快速缓解皮肤不适症状,缩短皮肤屏障重建时间。其他侵入性或非侵入性光电治疗及伴皮肤屏障破坏的皮肤疾病均可尝试导入或外用乳胜肽修护精华液辅助治疗,以缓解术后皮肤不适症状、促进皮肤屏障修复、提高就医者生活质量和满意度。

皮肤屏障功能的传统评估方法包括测定经表皮水分丢失量(TEWL)及乳酸点刺实验,但如果皮肤屏障功能仅轻微受损,传统的测定方法敏感性和特异性会降低^[16]。本研究除使用VISIA检测仪来评估皮肤屏障受损情况外,还通过皮肤镜下就医者皮肤红斑、毛细血管扩张情况来评估炎症反应的程度及就医者敏感皮肤恢复情况,两种方法共同监测皮肤状态变化,可提高灵敏度和结果的可信度。在本次研究中,VISIA检测仪和皮肤镜观察结果相同,结论具有一致性。基于敏感性皮肤诊断标准中主观评价而设计的自我评价问卷具有一定科学性,本研究中13例就医者在水光术后14 d均恢复良好,满意度较高。

综上,水光注射术后使用乳胜肽修护精华液对术后敏感性皮肤、缓解不适症状有显著临床效果,或可应用于其它光电治疗术后及皮肤屏障功能受损的相关性皮肤病治疗当中。

公开声明:作者之间不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1]中华医学会皮肤性病学分会皮肤激光医疗美容学组.电子注射(水光疗法)专家共识[J].实用皮肤病学杂志,2018,11(2):7-8.
- [2]何黎,郑捷,马慧群,等.中国敏感性皮肤诊治专家共识[J].中国皮肤病学杂志,2017,31(1):1-4.
- [3]Madison K C.Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis[J].J Invest Dermatol,2003,121(2):231-241.

- [4]Nisbet S J,Targett D,Rawlings A V,et al.Clinical and in vitro evaluation of new anti-redness cosmetic products in subjects with winter xerosis and sensitive skin[J].Int J Cosmet Sci,2019,41(6):534-547.
- [5]Fan L,Jia Y,Cui L,et al.Analysis of sensitive skin barrier function: basic indicators and sebum composition[J].Int J Cosmet Sci,2018,40(2):117-126.
- [6]Berardesca E,Farage M,Maibach H.Sensitive skin: an overview[J].Int J Cosmet Sci,2013,35(1):2-8.
- [7]Mathieu G S,Francine S,Nadège L.Evaluation of a novel very high sun-protection-factor moisturizer in adults with rosacea-prone sensitive skin[J].Clin Cosmet Investig Dermatol,2017,10:211-221.
- [8]Penn J W,Grobbelaar A O,Rolfe K J,et al.The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review[J].Int J Burns Trauma,2012,2(1):18-28.
- [9]Chen L H,Xue J F,Zheng Z Y,et al.Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: a review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations[J].Int J Biol Macromol,2018,116:572-584.
- [10]Hussain Z,Thu H E,Katas H,et al.Hyaluronic acid-based biomaterials: a versatile and smart approach to tissue regeneration and treating traumatic,surgical,and chronic wounds[J].Polym Rev,2017,57(18):594-630.
- [11]Papakonstantinou E,Roth M,Karakiulakis G.Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging[J].Dermato Endocrinol,2012,4(3):253-258.
- [12]Narurkar V A,Fabi S G,Bucay V W,et al.Rejuvenating hydrator: restoring epidermal hyaluronic acid homeostasis with instant benefits[J].J Drugs Dermatol,2016,15(Suppl 2):S24-S37.
- [13]Juncan A M,Mois D G,Santini A,et al.Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals[J].Molecules,2021,26(15):4429.
- [14]Proksch E,De Bony R,Trapp S,et al.Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article[J].J Dermatolog Treat,2017,28(8):766-773.
- [15]Ebner F H,Rippke F,Tausch I.Topical use of dexpanthenol in skin disorders[J].Am J Clin Dermatol,2002,3(6):427-433.
- [16]Richters R,Denise F,Natallia E U,et al.Sensitive skin: assessment of the skin barrier using confocal raman microspectroscopy[J].Skin Pharmacol Physiol,2017,30(1):1-12.

[收稿日期]2022-10-12

本文引用格式:郎小乔,曲燕,蒲欣悦,等.乳胜肽修复水光术后敏感性皮肤的临床效果观察[J].中国美容医学,2023,32(5):26-29