氨甲环酸联合外用富含滇山茶、三七以及马齿苋的外用精华溶液治疗黄褐斑的疗效观察

樊一斌[1]，王雨桐[2, 3]，李 梦[2, 3※]

（1. 杭州医学院附属浙江省人民医院皮肤科，浙江 杭州 310000；2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院皮肤科，上海 200000；3. 上海交通大学医学院附属第九人民医院激光美容科，上海 200000）

【摘要】 **目的** 观察口服氨甲环酸片联合外用某富含滇山茶、三七以及马齿苋的外用精华溶液治疗黄褐斑的疗效。**方法** 本临床实验共纳入 47 例黄褐斑患者，随机分为治疗组和对照组，对照组口服氨甲环酸片，0.5g/ 次，2 次 /d，治疗组在此基础上联合外用该外用精华液 2 次，早晚各 1 次，分别在治疗前和使用 12 周后进行改良黄褐斑面积和严重指数评分，并使用皮肤图像分析系统拍摄治疗前后照片，比较两组治疗前后疗效差异及不良反应。**结果** 对照组和治疗组治疗后黄褐斑均较前改善，差异具有统计学意义；联合使用外用精华溶液组较单独口服氨甲环素组改善更明显，差异具有统计学意义。**结论** 口服氨甲环酸片联合外用富含滇山茶、三七和马齿苋精华溶液治疗黄褐斑疗效确切，不良反应少，患者接受度高，值得临床推广使用。

【关键词】 黄褐斑；疗效

中图分类号：R751.05；R758.4^{+}2 **文献标志码**：B **doi**：10.3969/j.issn.1002–1310.2021.04. 037

黄褐斑是一种获得性色素增多性疾病，多发生在成年女性，临床表现为颜面部淡褐色至深褐色的斑片，根据皮损分布的特点可以分为面中部型、面颊部型、下颌部型以及混合型[1–2]在普通人群黄褐斑的发病率为 1%，但是在高风险人群，发病率则高达 50%[3]。黄褐斑的确切病因和发病机制尚不完全明确，近年来，随着国外相关研究的不断深入，目前主要认为与基因遗传、紫外线照射、性激素水平变化，皮肤屏障功能障碍等有关[4–5]。黄褐斑虽然不影响生命健康，但是由于对外观的影响，造成社交生活的困扰，严重影响患病人群的心理健康。由于发病机制的不甚明了，黄褐斑目前仍没有确切有效的治疗方法，口服药物、外用药物以及激光等多种治疗方法都被尝试着应用于黄褐斑的治疗。本研究旨在观察一种富含滇山茶、马齿苋以及三七的外用精华液联合口服药物治疗黄褐斑的疗效，现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 黄褐斑患者 47 例，年龄（35 ～ 53）岁，平均年龄 42 岁。随机分为治疗组和对照组，治疗组 24 例，对照组 23 例。两组在年龄、病程等一般资料上差异无统计学意义。

入选标准：① 年龄在（25 ～ 55）岁的女性患者；② 愿意在临床观察期间做好防晒措施并使用 SPF ＞ 30 的防晒霜；③ 在临床观察期间不接受其他淡斑或美白治疗（包括药物、激光和其他外用药物）。排除标准：① 哺乳期或妊娠期妇女；② 有光过敏疾病史，治疗前 1 个月前有光晒史；③ 治疗前 3 个月使用过抗生素类、维甲酸类药物等；④ 颜面部有合并痤疮、脂溢性皮炎、激素依赖性皮炎等；⑤ 观察期内有同时应用其他治疗黄褐斑的药物者。

1.2 方法 患者治疗前温水清洁面部，彻底洗去面部化妆品，拍摄双侧面及正面 visia 照片作为前后对比照片（见图 1），告知患者治疗方法、疗效以及可能出现的不良反应，并签署知情同意书。治疗组和对照组患者均给予氨甲环酸片口服，0.5g/ 次，2 次 /d，口服药物期间每月检测一次肝肾功能以及凝血功能。治疗组在口服氨甲环酸片基础上，给予某富含滇红茶、三七以及马齿苋淡斑精华溶液，嘱患者每天早晚于清洁面部后使用。治疗组和对照组均嘱做好日常防晒工作。12 周后两组患者接受随访评估。

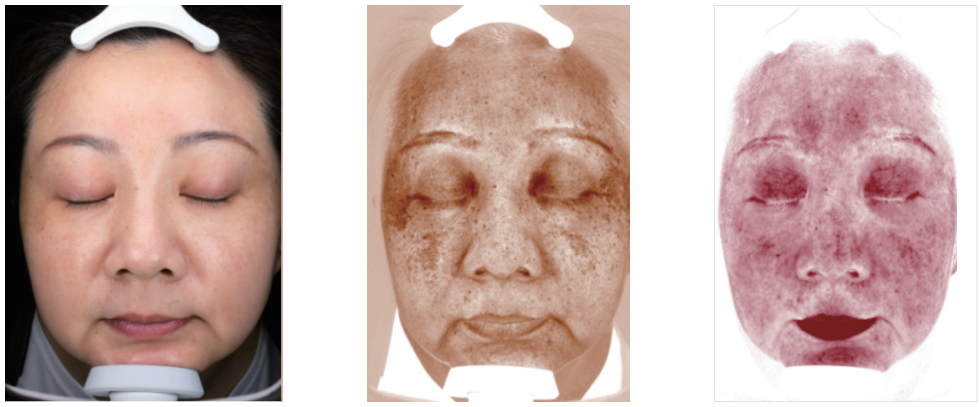
1.3 观察指标 改良黄褐斑面积和严重指数（mMASI）[6]：按照黄褐斑的面积和颜色深度进行评估。色素沉着面积评估：前额（F）30%、右面颊（MR）30%、左面颊（ML）30%、下颌（C）10% 4 个区域进行评估。依据受累面积（A）评分：计为（0～6）分：0 分为无；1 分＜ 10%；2 分 10% ～ 29%；3 分为 30% ～ 49%；4 分为 50% ～ 69%；5 分为 70% ～ 89%；6 分为 90% ～ 100%。颜色深度（D）评分：计为（0～4）分。0 分为没有；1 分为轻微；2 分为轻度；3 分为显著；4 分为严重。mMASI 总分 = 前额 0.3AD+ 右面颊 0.3AD+ 左面颊 0.3AD+ 下颌 0.1AD，最大为 24 分，最小为 0。mMSAI 分值下降率 =（治疗前 mMASI 分值 – 治疗后 mMASI 分值）÷ 治疗前 mMASI 分值 ×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。P ＜ 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组黄褐斑治疗前后 mMASI 分值比较 详见表 1。分别采用治疗前后 mMSAI 评分配对检验，对照组和治疗组在接受治疗后，mMASI 分值均有所下降，两组治疗前后差异 P ＜ 0.05，差异具有统计学意义。

【收稿日期】2021–07–09 ※ 通信作者 E–mail：ives_dr@163.com



（a）　（b）　（c）

图 1　治疗前正面 visia 照片

表 1　治疗前后 mMASI 分值比较

组别	*n*	治疗前 – 治疗后	*t*	*P*
对照组	23	0.878 3±0.365 5	11.524	＜ 0.05
治疗组	24	1.229 2±0.344 5	17.480	＜ 0.05

2.2　两组治疗差异性比较　因 mMASI 分值不符合正态分布，选用独立样本 Mann–WhitnetyU 检验，得出 $P < 0.05$，拒绝零假设。治疗组较对照组 mMASI 评分下降较多，两组治疗效果具有差异，差异有统计学意义。

2.3　不良反应　两组均未出现不良反应。

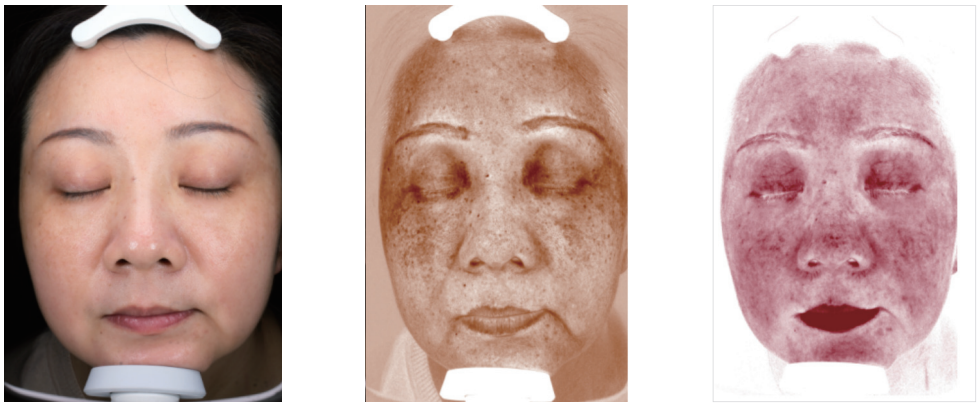
3　讨论

黄褐斑是一种慢性色素增多性疾病，常见于 Fitz–patricks（Ⅲ～Ⅵ）型皮肤人群，临床表现为面部成堆分布的蝶形或不规则形淡褐色斑片。黄褐斑病因复杂，发病机制尚不明确，目前研究认为遗传易感性、紫外线照射、激素水平变化、皮肤屏障功能破坏、皮肤微生态失衡等多因素都与其相关。目前黄褐斑的治疗手段多种多样，包括一般治疗、药物治疗、激光治疗以及联合治疗，遗憾的是大部分治疗都难以达到满意的清除率以及无法避免的高复发率。因此黄褐斑的治疗是临床医生面临的一个难题。除严格的防晒之外，局部三联疗法（0.05% 维 A 酸 +4% 氢醌 +0.01% 氟轻松）仍是目前治疗的金标准 [7]，但在临床上使用仍存在光敏性、前期使用刺激性较强等不良反应的缺点。近年来，激光治疗黄褐斑也逐渐风靡，强脉冲光、低能量调 Q 激光、非剥脱点阵激光是最常见应用于治疗黄褐斑的激光手段，近几年来皮秒激光也开始尝试应用于黄褐斑的治疗，并取得了一定的疗效 [7]。但是这些激光治疗都存在随时间推移复发率高，以及存在治疗后出现色素沉着或色素脱失等不良反应的缺陷。因此，寻求黄褐斑安全有效的治疗方法依然值得继续研究探讨。

在本研究中，口服氨甲环酸片联合使用一种富含滇山茶、三七以及马齿苋成分的外用精华液治疗，结果显示在连续使用 12 周后，患者黄褐斑皮损得到改善（见图 2）。氨甲环酸片是一种抗纤溶酶原药物，主要成分有环己烷甲酸、氨甲基，是目前临床唯一具有抑制黑色素细胞活性的药物，进入机体后，可将黑色素细胞与角质形成细胞的联系完全分离，可有效抑制面部黑色素细胞中酪氨酸酶的活性，达到良好的抑制黑色素细胞活性作用 [8–10]。同时，氨甲环酸片可通过阻断纤维蛋白溶酶原与胶质细胞的结合，有效降低花生四烯酸与前列腺素的合成与分泌，从而抑制黑素细胞活性，并降低黑色素的合成与产生。此外，氨甲环酸片进入血液中，可有效抑制酪氨酸酶、多巴胺等物质向黑色素的转变，从而使黑素细胞遭到破坏与降解。氨甲环酸片口服剂量为 3g/d，在本研究中服用剂量 500mg/ 次，进一步增强治疗安全性 [11]。

在本研究中，单独口服氨甲环酸片治疗后黄褐斑评分较前改善，治疗前后差异具有统计学意义，再次证明了氨甲环酸片临床治疗黄褐斑的有效性。而治疗组在口服氨甲环酸片的基础上联合使用了一种富含滇山茶、三七以及马齿苋的外用精华溶液，治疗后黄褐斑评分下降较观察组更显著，两组治疗前后评分改善差异具有统计学意义。

外用淡斑精华溶液能够辅助治疗黄褐斑的主要机制可能与其中含有的主要中药成分相关。滇山茶可以抑制酪氨酸酶活性和黑素细胞的增殖 [12]，其中，山茶黄酮甙可以抑制潜在的氧化应激反应，而研究表明氧化应激反应可能导致色素沉着 [13–15]。因此，抗氧化和抑制黑素生成使得滇山茶具有改善黄褐斑的效果。三七是该淡斑精华中另一有效成分，研究发现三七中的人参皂苷有改善微循环、抗炎、抗氧化等功效 [16–18]。皮肤的屏障功能受损近年来在黄褐斑的发病机制中越来越受到重视 [19]，皮肤屏障的修复对于黄褐斑的治疗是有利的。研究发现马齿苋能够通过刺激表皮脂质如神经酰胺等的合成来修复受损的皮肤屏障 [20–21]。



（a） （b） （c）

图 2 治疗 12 周后正面 visia 照片

值得注意的是，黄褐斑的病程往往具有迁延性及反复性，很多患者在治疗 1 年后容易出现病情的复发，本研究由于观察周期较短，并没有观察到治疗后一年病情的变化情况，另外，本研究也存在观察样本量较小的问题，还需要更大样本、更长观察周期的临床研究来进一步探讨黄褐斑的治疗策略。

综上，本研究结果表明，口服氨甲环酸片联合外用富含滇山茶、三七以及马齿苋的精华溶液，能够有效的治疗黄褐斑，不良反应小，患者满意度高，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Sheth V M,Pandya A G.Melasma:a comprehensive update:part I[J].J Am Acad Dermatol,2011,65(4):689–697.

[2] Lee A Y.Recent progress in melasma pathogenesis[J].Pigment cell & melanoma research,2015,28(6):648–660.

[3] Ogbechie G O A,Elbuluk N.Melasma:an up–to–date compre–hensive review[J].Dermatol Ther (Heidelb),2017,7(3):305–318.

[4] Lee A Y.Recent progress in melasma pathogenesis[J].Pigment Cell Melanoma Res,2015,28(6):648–660.

[5] Kwon S H,Na J I,Choi J Y,et al.Melasma:Updates and perspectives[J] Exp Dermatol,2019,28(6):704–708.

[6] Pandya A G,Hynan l S,Bhore R,et al.Reliability assessment and val–idation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method[J].J Am Acad Dermatol,2011,64 (1):78–83.

[7] Rodrigues M,Pandya A G.Melasma:clinical diagnosis and manage–ment options[J].The Australasian journal of dermatology,2015,56(3): 151–163.

[8] 赵晴 , 赵广琼 .1540nm 非剥脱点阵激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 ,2018,17(6):500–502.

[9] 徐萍 , 赵小兴 . 红花逍遥片联合氨甲环酸片和对苯二酚乳膏治疗肝郁气滞型黄褐斑的疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志 ,2019,33 (5):128–130.

[10] 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.

[11] Ausen K,Pleym H,Liu J,et al.Serum Concentrations and Pharmacoki–netics of Tranexamic Acid after Two Means of Topical Administration in Massive Weight Loss Skin–Reducing Surgery[J].Plast Reconstr Surg, 2019,143(6):1169–1178.

[12] 黄晓凤 , 刘海洋 , 郭美华 , 等 . 滇山茶、银线草、车桑子、重楼对黑素细胞株增殖活性和酪氨酸酶影响的研究 [J]. 中华皮肤科杂志 , 2015,48(2):133–136.

[13] Piao M J,Yoo E S,Koh Y S,et al.Antioxidant effects of the ethanol extract from flower of Camellia japonica via scavenging of reactive oxygen species and induction of antioxidant enzymes[J].Int J Mol Sci, 2011,12(4):2618–2630.

[14] Liu Y,Luo X,Lan Z,et al.Ultrasonic–assisted extraction and an–tioxi–dant capacities of flavonoids from Camellia fascicularis leaves[J].CyTA J Food,2018,16(1):105–112.

[15] Diehl C.Melanocytes and oxidative stress[J].J Pigment Disord,2014 (1):127.

[16] Wang J,Xu J,Zhong J B,et al.Effect of Radix notoginseng sapo–nins on platelet activating molecule expression and aggregation in patients with blood hyperviscosity syndrome[J].Chin J Integr Med,2004,24 (4):312–316.

[17] Yan Q F,Tan P Z,Liu Q T,et al.Influence of Panax notoginseng sa–po–nins on serums ICAM–1 in patients with acute cerebral infarc–tion[J].Chin J Pract Nerv Dis,2008(1):56–57.

[18] Zhang Q,Tu Y,Gu H,et al.A cream of herbal mixture to improve me–lasma[J].J Cosmet Dermatol,2019,18(6):1–8.

[19] Lee D J,Lee J,Ha J,et al.Defective barrier function in melasma skin[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2012,26(12):1533–1537.

[20] Tu Y,Gu H,Li N,et al.Effects of Prinsepia utilis Royle oil on the syn–thesis of ceramide and expression of ceramidase[J].Chin J Dermatol, 2012(45):718–722.

[21] Hu L,Man H,Elias P M,et al.Herbal medicines that benefit epi–der–mal permeability barrier function[J].Dermatol Sin,2015(33):90–95.