

·论著·

## 水杨酸联合果酸治疗轻中度痤疮的临床疗效观察

阙冬梅, 梁国雄, 杨娟, 唐渝璐

(广东医科大学附属中山医院 / 中山陈星海医院皮肤科, 广东 中山 528415)

**【摘要】** 目的 观察水杨酸联合果酸治疗轻中度痤疮的临床疗效及安全性, 以及对皮肤 VISIA 检测值的改善情况。方法 纳入 97 例轻中度痤疮患者, 随机分为三组, 其中治疗组 31 例采用水杨酸联合果酸换肤治疗, 果酸对照组 32 例采用果酸换肤单独治疗, 水杨酸对照组 34 例采用水杨酸换肤单独治疗。比较三组不同治疗时间点非炎症性痤疮皮损和炎症性痤疮皮损数量、治疗结束时总体有效率、皮肤 VISIA 检测指标的改善情况。**结果** 治疗结束时治疗组有效率为 74.2%、果酸治疗组有效率为 53.1%、水杨酸治疗组有效率为 55.9%, 治疗组与果酸治疗组及水杨酸治疗组比较差异均有统计学意义 ( $\chi^2=4.25, P < 0.05$ ;  $\chi^2=5.71, P < 0.05$ ), 但果酸治疗组与水杨酸治疗组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.68, P > 0.05$ )。治疗 6 周时及治疗结束 4 周治疗组非炎症性皮损数量均少于果酸治疗组和水杨酸治疗组, 两两比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而果酸治疗组和水杨酸治疗组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗结束 4 周时 VISIA 检测斑点、红斑、紫质值治疗组均小于果酸治疗组和水杨酸治疗组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但果酸治疗组和水杨酸治疗组之间差异无统计学意义。果酸和水杨酸治疗无全身不良反应, 可出现不同程度水肿性红斑, 灼热、刺痛、瘙痒或干燥脱屑等不适, 均可耐受, 全部患者完成疗程治疗。**结论** 果酸联合水杨酸治疗轻中度痤疮比单独使用果酸或水杨酸治疗有效率更高, 对 VISIA 检测的斑点、红斑、紫质值改善更为明显, 可为临床治疗轻中度痤疮提供更有利的选择且安全性好。

**【关键词】** 痤疮; 轻中度; 水杨酸; 果酸; VISIA

中图分类号: R751.05; R758.73<sup>+</sup>3 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.03.001

## Clinical observation on treatment of mild to moderate acne with salicylic acid combined with glycolic acid

QUE Dong-mei, LIANG Guo-xiong, YANG Juan, TANG Yu-lu

(Department of Dermatology, Zhongshan Hospital affiliated to Guangdong Medical University / Zhongshan Chenxinghai Hospital, Zhongshan, Guangdong 528415, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy and evaluate the security in the treatment of mild to moderate acne with salicylic acid combined with glycolic acid. While to investigate the improvement in testing index with skin VISIA. **Methods** 97 patients with mild to moderate acne were divided into three groups randomly. 31 cases in the treatment group was treated with salicylic acid combined with glycolic acid, while 32 cases in the glycolic acid control group was treated with glycolic acid and 34 cases in the salicylic acid control group was treated with salicylic acid alone. The non-inflammatory lesions, inflammatory lesions, efficacy and skin VISIA testing index were compared in different timing. **Results** At the end of treatment, the effective rate of the treatment group was 74.2%, the effective rate of the glycolic acid treatment group was 53.1%, and the effective rate of the salicylic acid treatment group was 55.9%, the difference between the treatment group and the glycolic acid treatment group and the salicylic acid treatment group was statistically significant ( $\chi^2=4.25, P < 0.05$ ;  $\chi^2=5.71, P < 0.05$ ). Nonetheless the difference was not statistically significant between the glycolic acid control group and the salicylic acid control group ( $\chi^2=2.68, P > 0.05$ ). After 6 weeks treatment and four weeks after treatment the non-inflammatory lesions in treatment group were less than the two control groups with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ), however the difference was not statistically significant between the glycolic acid control group and the salicylic acid control group ( $P > 0.05$ ). 4 weeks after the end of treatment, the freckle, erythema value and sclererythrin detected by VISIA of the treatment group were lesser than the two control groups, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), but no difference between the two control groups. There were not systemic adverse reactions in the treats with glycolic acid and salicylic acid, but local adverse reactions including edematous erythema, scorching hot, pricking, itching and dry desquamation which could be tolerant. All the patients taking part in the experiment finished the treatment. **Conclusion** It was more effective when mild to moderate acne was treated with salicylic acid combined with glycolic acid than only with salicylic acid or glycolic acid, furthermore the improvement was greater in freckle, erythema and sclererythrin tested by VISIA. This method could provide a more effective clinical choice in treating mild to moderate acne with high security.

**【Key words】** Acne; Mild to moderate; Glycolic acid; Salicylic acid; VISIA

痤疮是一种常见的累及毛囊皮脂腺单位的慢性炎症性皮肤病, 在青少年中的发病率达到 80% 以上, 全球疾病负担研究组估计痤疮的人群发病率可以达到

9.4%, 痤疮已成为全球第八大常见病, 给患者及家庭都会带来很多身体和经济上的负担<sup>[1]</sup>。中国人群截面统计发病率为 8.1%<sup>[2]</sup>, 痤疮发病机制复杂, 到目前仍

未完全阐明,明确的是与遗传背景下激素诱导的皮脂腺过度分泌脂质、毛囊皮脂腺导管角化异常、痤疮丙酸杆菌等毛囊微生物增殖及炎症和免疫反应相关<sup>[3]</sup>。痤疮的治疗主要包括口服药、外用药及物理治疗,但适宜的治疗应当根据患者痤疮类型和严重程度的不同而选择不同的治疗方案<sup>[4]</sup>。对于轻中度痤疮而言,患者可能更倾向于非系统口服药物且治疗依从性对治疗效果影响很大,提供患者更多有效安全可供选择的物理治疗方法是相关人员需要解决的问题。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:符合寻常痤疮 Pillsbury 分级 I、II 和 III 级<sup>[3]</sup>患者,且治疗前 2 个月未进行过痤疮治疗。排除标准:① Pillsbury 分级 IV 级痤疮患者;② 面部有过敏性疾病,如急性接触性皮炎,湿疹等皮肤敏感状态者;③ 面部真菌、细菌、病毒性感染性疾病及皮肤糜烂溃疡或外伤者;④ 对果酸制剂及其成分过敏者;⑤ 对水杨酸制剂及其成分过敏者;⑥ 妊娠及哺乳期妇女和 < 12 岁人群;⑦ 具有系统性疾病患者;⑧ 有光敏性疾病史或瘢痕体质者;⑨ 近 6 个月有口服维 A 酸类药物者;⑩ 对治疗效果期望值过高或者超越现实可能性患者。中止标准:① 试验期间不遵医嘱;② 自行进行其他治疗,不遵循正确护肤原则;不能耐受治疗方案者;③ 自动退出试验的患者。研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料 97 例患者均来自本院皮肤科美容中心。将患者随机分为联合治疗组、果酸对照组及水杨酸对照组,其中联合治疗组纳入 31 例,男性 12 例,女性 19 例,年龄(16~33)岁,平均年龄(22.54±5.12)岁;果酸对照组纳入 32 例,男性 13 例,女性 19 例,年龄(16~32)岁,平均年龄(22.23±6.03)岁;水杨酸对照组纳入 34 例,男性 15 例,女性 19 例,年龄(14~33)岁,平均年龄(21.82±5.52)岁。三组患者在年龄、性别、皮损数、皮损炎症程度分级均无明显差异,具有可比性。

1.2 治疗方法 联合治疗组:采用 30% 超分子水杨酸(博乐达,上海瑞志医药科技有限公司)和果酸护肤液护理包(昆明贝妮生物技术有限公司),分别于 0 周、2 周、4 周、6 周进行 4 次水杨酸和果酸间隔治疗。第一次和第三次为水杨酸治疗,第二次和第四次为果酸治疗。水杨酸浓度固位为 30%,果酸起始浓度为 20%,后续根据个体皮肤的耐受考虑是否增加浓度,最高浓度为 35%。果酸治疗组和水杨酸治疗组:分别于 0 周、2 周、4 周、6 周进行 4 次果酸或者水杨酸治疗。

果酸治疗操作流程:清洁面部,予凡士林保护破损处、眼周、鼻唇沟、口角及唇黏膜等敏感部位,均匀涂抹果酸,要求 1min 内完毕,根据患者的耐受程度停留时间为(2~6)min,密切观察患者红斑程度、白

霜情况,并询问患者自觉症状。观察到均匀性淡红斑或者白霜反应时或自觉刺痛明显不能耐受时,立即予中和液充分中和,随即予配套面膜冷敷 30min。水杨酸治疗操作流程:清洁面部,使用凡士林保护眼周、鼻周、口周;直接将 30% 水杨酸凝胶均匀点涂在全面部。用戴乳胶手套的双手将水杨酸从 T 区开始逐渐分布在全面部使其呈均匀的薄薄一层,似云雾状外观,并用生理盐水保持 30% 水杨酸凝胶呈稀释状态,轻揉按摩,在炎性丘疹上重点按摩,直到出现终点反应即均匀的红斑和点状白霜,按摩最初时间不超过 30min。出现终点反应后用清水清洗彻底,紧接着用修复面膜(4~10℃冰箱保存)冷敷 30min。

所有患者每次治疗前均清洁面部,建档拍照同时使用 VISIA 皮肤图像分析仪(Canfield 科技公司,USA)采集患者面部正侧位照片。术后做好基础保湿工作和防晒工作,规避刺激性及功能性成分。

1.3 疗效判定 分别于治疗前、第 6 周、第 10 周使用 VISIA 皮肤图像分析仪采集患者面部正侧位照片,后续统计各时间点面部非炎性(黑头或白头粉刺)和炎性皮损(丘疹、脓疱)的数目及其总数。

按照皮损类型分为非炎性皮损(黑头粉刺、白头粉刺)、炎性皮损(丘疹、脓疱),于治疗前后分别进行计数,依据治疗前后的皮损减退率进行疗效判定。皮损消退率=(治疗前皮损总数-治疗后皮损总数)÷治疗前皮损总数×100%。痊愈:皮损减退率≥90%;显效:60%≤皮损减退率<90%;好转:20%≤皮损减退率<60%;无效:皮损减退率<20%。总有效率=痊愈率+显效率。

另登记治疗前及治疗第 10 周(即停药后 4 周)VISIA 皮肤图像分析仪检测的斑点、红斑、紫质数值录入电脑,最后统计。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件分别对两组总的皮损治疗有效率进行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对非炎性皮损和炎性皮损减少数量及 VISIA 皮肤图像分析仪检测的斑点、红斑、紫质数值采用方差分析即  $F$  检验,总体有差异基础上两组间比较再采用 Bonferroni 法,设定  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疗效比较 治疗结束时联合治疗组有效率为 74.2%、果酸治疗组有效率为 53.1%、水杨酸治疗组有效率为 55.9%,联合治疗组与果酸治疗组及水杨酸治疗组比较差异均有统计学意义( $X^2=4.25$ ,  $P < 0.05$ ;  $X^2=5.71$ ,  $P < 0.05$ ),但果酸治疗组与水杨酸治疗组比较差异无统计学意义( $X^2=2.68$ ,  $P > 0.05$ )。详见表 1。

2.2 不同治疗时段皮损数目比较 治疗 6 周时联合治疗组非炎性皮损(4.42±6.33)个,果酸治疗组

表1 三组轻中度痤疮患者疗效比较 (n, %)

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效率
联合治疗组	31	8 (25.8)	15 (48.4)	5 (16.0)	3 (9.7)	74.2
果酸对照组	32	5 (15.6)	12 (37.5)	9 (28.1)	6 (18.8)	53.1
水杨酸对照组	34	5 (14.7)	14 (41.2)	7 (20.6)	8 (23.6)	55.9

注: 三组独立样本的总体  $\chi^2$  为 7.56,  $P < 0.05$ 。

非炎性皮损 (6.96±7.68) 个, 水杨酸组非炎性皮损 (6.87±7.15) 个, 联合治疗组分别与果酸治疗组和水杨酸治疗组比较均有差异 ( $P < 0.05$ ), 而果酸治疗组和水杨酸治疗组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 10 周即结束 4 周时联合治疗组非炎性皮损 (6.17±7.12) 个, 果酸治疗组非炎性皮损 (8.63±8.54) 个, 水杨酸组非炎性皮损 (8.37±8.87) 个, 联合治疗组分别与果酸治疗组和水杨酸治疗组比较均有差异 ( $P < 0.05$ ), 而果酸治疗组和水杨酸治疗组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 2。

2.3 VISIA 检测指标比较 治疗 10 周即结束 4 周时 VISIA 检测斑点、红斑、紫质值三个指标联合治疗组均小于果酸治疗组和水杨酸治疗组, 差异均有统计学意义但果酸治疗组和水杨酸治疗组之间差异无统计学意义。治疗 10 周时斑点值联合组为 (25.56±5.75), 果酸组为 (29.16±6.61), 水杨酸组为 (28.97±6.02); 红斑值联合组为 (18.16±5.32), 果酸组为 (28.32±4.88), 水杨酸组为 (27.65±5.22); 紫质值联合组为 (5.78±3.78), 果酸组为 (7.25±3.691), 水杨酸组为 (7.95±4.16), 详见表 3。

2.4 不良反应统计 果酸和水杨酸治疗过程中未出现全身性不良反应, 但有局部不良反应, 主要表现为灼热、刺痛、瘙痒感, 治疗结束后可出现水肿性红斑和干燥脱屑。水肿性红斑经冷敷及外用生长因子凝胶自行

消退, 干燥脱屑予加强保湿, 避免过度清洁均可自行缓解。如患者前一次治疗反应偏重, 下一次治疗则考虑减低果酸浓度, 减少停留或促渗时间等适当调整。果酸和水杨酸治疗总共有 388 人次, 其中果酸有 5 人出现水肿性红斑, 水杨酸有 8 人出现水肿性红斑; 果酸 38 人、水杨酸 46 人出现明显灼热、刺痛、瘙痒感、干燥脱屑其中一项或几项, 总体耐受性好, 全部患者完成疗程治疗。

### 3 讨论

痤疮是一种累及毛囊皮脂腺的慢性炎症性疾病, 适宜的治疗是根据痤疮类型及严重程度不同而选择不同的治疗方案。轻中度痤疮以粉刺、丘疹、脓疱等皮损为主, 传统治疗方法以口服及外用药治疗为主, 但用药时间长, 对患者的依从性要求高, 停药后复发及耐药现象影响了治疗的效果, 许多国家研究表明超过 50% 的 P.acnes 出现了耐药性, 尤其是对大环内酯类抗生素<sup>[5]</sup>。此外, 长期使用抗生素也会导致机体其他部位的细菌产生耐药及菌群失调, 增加机会致病菌感染机会<sup>[6]</sup>。近年来, 关于痤疮的非药物治疗<sup>[7]</sup> 探讨得比较多, 包括果酸及水杨酸治疗, 非剥脱性点阵等激光、光动力治疗等为痤疮治疗提供了更多安全和有效的选择。本研究探讨果酸联合水杨酸治疗痤疮的有效性及其安全性, 为临床治疗提供更合理的选择。

水杨酸是一种多功能天然活性成分, 属于非甾体类抗炎物质, 具有抗炎、广谱抗菌、低浓度下双向调节角质细胞、松解剥脱角质细胞能力及美白的作用 (抑制酪氨酸活性), 因此在治疗痤疮上, 水杨酸不仅具有角质剥脱、溶解粉刺的作用, 还具有抗炎作用, 对痤疮炎症后色素沉着也有淡化作用<sup>[8]</sup>。超分子水杨酸利用超分子化学技术并具有控缓释能力, 因不含有酒精, 不需加入强碱中和剂, 极大地降低了刺激性, 提高了安全性和患者的依从性, 为临床广泛应用提供了基础<sup>[9]</sup>。

表2 轻中度痤疮患者不同治疗时间点的皮损个数 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)

组别	n	炎性皮损			非炎性皮损		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 10 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 10 周
联合治疗组	31	23.15±9.15	5.62±6.36	6.23±7.12	21.35±9.74	4.42±6.33	6.17±7.12
果酸对照组	32	22.82±9.36	7.62±7.17	10.52±6.85	20.85±9.25	6.96±7.68	8.63±8.54
水杨酸对照组	34	23.65±8.97	8.12±6.79	10.46±7.33	21.19±8.97	6.87±7.15	8.37±8.87

注:  $F=1.67, P < 0.05$ 。

表3 轻中度痤疮患者治疗前及治疗 10 周时斑点、红斑及紫质的数值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前			治疗后 10 周		
		斑点	红斑	紫质	斑点	红斑	紫质
联合治疗组	31	32.36±4.58	40.13±6.35	17.48±4.32	25.56±5.75	18.16±5.32	5.78±3.78
果酸对照组	32	33.68±4.17	41.82±7.15	16.89±4.14	29.16±6.61	28.32±4.88	7.25±3.69
水杨酸对照组	34	33.15±5.12	40.95±6.98	18.21±3.93	28.97±6.02	27.65±5.22	7.95±4.16

注:  $F=1.98, P < 0.01$ 。

果酸当中的甘醇酸,其相对分子质量小,水溶性和渗透力强,可以加快皮肤角质层代谢速度,避免角质层过度堆积,能清除堆积在皮脂腺开口处的死亡细胞,使皮脂腺排泄通畅。此外,也可以渗入真皮,促进胶原纤维和弹力纤维增生,透明质酸等保湿成分也会随之增加<sup>[7]</sup>。

目前,关于果酸及水杨酸在治疗痤疮中的研究较多,比如果酸联合光子嫩肤治疗轻中度痤疮<sup>[10]</sup>、果酸联合米诺环素治疗寻常性痤疮<sup>[11]</sup>、超分子水杨酸治疗中度寻常痤疮<sup>[12]</sup>、超分子水杨酸联合米诺环素治疗痤疮<sup>[13]</sup>。但关于超分子水杨酸联合果酸治疗痤疮的研究相对较少,本研究设置了三个分组,果酸与水杨酸联合、果酸单独使用及水杨酸单独使用。研究结果显示,水杨酸与果酸的联合治疗相对于水杨酸、果酸单独治疗,治愈率更高,两两比较差异具有统计学意义,但水杨酸和果酸的单独治疗差异无统计学意义。此外,两者联合治疗效果更佳,且停止治疗1个月后联合治疗组相对于果酸对照组及水杨酸对照组炎性皮损及非炎性皮损更少。治疗结束后,皮肤VISIA检测指标显示红斑值在水杨酸治疗组更低,联合组次之,果酸组最高,两两比较差异具有统计学意义。这可能与水杨酸通过抑制前列腺素合成起到强大抗炎作用有关,而果酸是通过影响痤疮丙酸杆菌的生长和繁殖并起到一定的持续性抑菌作用,痤疮丙酸杆菌减少以后面部的炎症反应降低,炎症介质减少从而间接起到抗炎作用,相对于水杨酸而言,其抗炎作用会更弱,因此红斑值降低幅度更小。印证了部分容易反复双侧颊部发红、发烫且皮肤偏敏感的患者,接受水杨酸治疗后发红、发烫的不适感会得到明显改善。

综合以上结果可以初步得出以下结论,水杨酸联合果酸治疗相对于水杨酸或者果酸的单独治疗更为有效且可以减少后续的复发。水杨酸在抗炎方面较果酸

更强且耐受性更好,可改善患者面部敏感状态,为临床的应用提供一定思路。

#### 参考文献:

- [1] Vos T, Flaxman A D, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163–2196.
- [2] Shen Y, Wang T, Zhou C, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(1): 40–44.
- [3] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2019 修订版) [J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(9): 583–588.
- [4] 项蕾红, 马英. 痤疮治疗的进展 [J]. *皮肤病诊疗学杂志*, 2017, 24(4): 227–231.
- [5] Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: Limiting antibiotic use in acne [J]. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(3): 330–334.
- [6] 张丽媛, 王奇飒, 朱纹懿, 等. 我国痤疮患者皮损中痤疮丙酸杆菌对抗生素耐药性的 Meta 分析 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2019, 35(9): 515–519.
- [7] 项蕾红. 痤疮的非药物治疗 [J]. *皮肤病与性病*, 2012, 34(1): 17–19.
- [8] 唐莉, 尹锐, 罗娜, 等. 超分子水杨酸外用治疗轻、中度痤疮疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2018, 27(9): 31–33.
- [9] 单偶奇, 田慧敏. 超分子水杨酸在医学美容中的应用与展望 [J]. *中国美容医学*, 2019, 28(3): 171–173.
- [10] 翟燕, 高艳, 栗艳丽, 等. 果酸换肤联合光子嫩肤治疗轻、中度寻常性痤疮临床观察 [J]. *中国美容医学*, 2018, 27(10): 39–41.
- [11] 王娟, 龚海波, 贾雪松, 等. 果酸联合盐酸米诺环素治疗寻常性痤疮疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2017, 26(8): 103–104.
- [12] 陆莉, 张训, 滕超, 等. 超分子水杨酸治疗中度寻常痤疮疗效观察 [J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(3): 399–401.
- [13] 李迪, 刘晶, 夏君, 等. 新型超分子水杨酸联合米诺环素胶囊与克林霉素磷酸酯凝胶治疗寻常性痤疮疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2019, 28(6): 51–55.