

# 微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤 治疗黄褐斑临床观察

李云,张虹亚,陈红霞

(安徽中医药大学第一附属医院,安徽合肥 230031)

**[摘要]**目的 观察微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤治疗黄褐斑的临床疗效。方法 将60例黄褐斑患者随机分为两组,每组30例。对照组单纯采用疏肝活血汤口服,观察组加用微针导入氨甲环酸治疗。两组均以4周为1个疗程,3个疗程后,观察临床疗效,同时记录不良反应。结果 两组临床疗效分布比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组临床疗效显著优于对照组。与治疗前比较,两组患者治疗后皮损总积分显著降低( $P<0.05$ ),且观察组皮损积分降低值显著大于对照组( $P<0.05$ )。结论 微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤是治疗黄褐斑的有效方法之一。

**[关键词]**微针;黄褐斑;氨甲环酸;疏肝活血汤

**[中图分类号]**R246.7;R758.4<sup>+</sup>2 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.016

黄褐斑是发生于颜面部的一种获得性色素增加性的损容性皮肤病,临床表现为淡褐色、深褐色界限清晰的斑片,呈对称性分布。本病多发于女性,尤其是育龄期女性,女性发病率明显高于男性<sup>[1]</sup>。根据病因及皮损特点,黄褐斑属于中医学的“肝斑”“黧黑斑”“蝴蝶斑”等范畴。黄褐斑的病因复杂,治疗周期长,见效慢,复发率高<sup>[2]</sup>,对患者的容貌、社交,甚至心理健康造成不同程度的影响。如何提高临床疗效,是皮肤科医师研究探讨的热点。近几年来,氨甲环酸治疗黄褐斑取得良好的临床疗效,因此成为治疗黄褐斑的常用药物。本研究观察微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤治疗气滞血瘀型黄褐斑的临床疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组拟定的黄褐斑诊断标准<sup>[3]</sup>,并符合《中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>中关于气滞血瘀型黄褐斑的诊断标准;②年龄20~50岁;③近3个月内未接受任何治疗黄褐斑的药物及其他治疗方法者;④签署知情同意书,自愿接受并坚持整个疗程者。

1.2 排除标准 ①孕妇及哺乳期妇女;②患有糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌疾病者;③合并肝肾及重要脏器功能不全者;④有严重药物过敏及自身免疫疾病者;⑤自行随意停药,或者更换类似药物者;⑥敏感性肌肤者;⑦停用避孕药不足3个月者;

⑧皮肤划痕症者;⑨从事户外工作或不能做到防晒者。

1.3 一般资料 60例黄褐斑患者均为女性,来自2017年9月至2018年12月安徽中医药大学第一附属医院皮肤科门诊,按随机数字表法将其分为观察组30例和对照组30例。观察组年龄27~48岁,平均年龄(40.13±5.00)岁,病程3个月至13年,平均病程(5.14±2.48)年。对照组年龄26~49岁,平均年龄(39.80±5.56)岁,病程5个月至12年,平均病程(4.82±2.43)年。两组患者年龄、病程比较,均无统计学差异(年龄: $t=-0.244, P=0.808$ ;病程: $t=-0.495, P=0.622$ ),具有可比性。

## 2 治疗

2.1 仪器和药物 纳晶微针导入仪,苏州纳通生物纳米技术有限公司生产,纳晶晶片型号3DL-G。氨甲环酸粉针剂(每支0.5g),由广西梧州制药集团股份有限公司生产,国药准字H20030587。光动力医用胶原蛋白面膜,由杭州新谐康医疗有限公司生产。

### 2.2 治疗方法

2.2.1 对照组 给予疏肝活血汤颗粒剂口服,药物组成:柴胡、黄芪、薏苡仁各15g,香附、白术、当归、白芍、鸡血藤、白芷、白僵蚕、益母草各10g,桃仁、红花、玫瑰花各6g。100mL开水冲泡,温服,每日1剂,早晚各服1次。中药颗粒均由安徽中医药大学第一附属医院中草药房提供。

2.2.2 观察组 在对照组的基础上采用纳晶微针导入氨甲环酸治疗。方法:患者清洁面部皮肤后,留取患者正面及左右两侧45°照片,常规无菌操作。将0.5g的氨甲环酸针剂溶于0.9%的生理盐水10mL,配置成5%的氨甲环酸溶液。将氨甲环酸溶液涂于面部,同时用纳晶微针依次按照额、面颊、鼻、口

作者简介:李云(1981-),女,硕士,主治医师

通信作者:张虹亚(1957-),女,主任医师,hyzhang222@aliyun.com

周、下颌顺序呈米字型点按全面部,皮损区域可加大刺激强度,以微微渗血为度,其他部位轻微潮红即可。结束后,立即用光动力胶原蛋白面膜冷敷 15 min,以减轻局部红肿刺痛,每周 1 次。

两组治疗均以 4 周为 1 个疗程,3 个疗程后观察临床疗效。治疗期间,嘱患者做好防晒保湿,调畅情志,避免服用光敏性药物。

**2.3 皮损评分方法和疗效判定标准** 参照《黄褐斑的临床诊断和疗效标准(2003 年修订稿)》<sup>[3]</sup>,由 2 位皮肤科主治以上医师对两组患者治疗前后黄褐斑皮损进行评分。

**2.3.1 评分方法和标准** ①皮损面积评分:无皮损,计 0 分;皮损面积 $<2\text{ cm}^2$ ,计 1 分;皮损面积 $2\sim 4\text{ cm}^2$ ,计 2 分;皮损面积 $>4\text{ cm}^2$ ,计 3 分。②皮损颜色评分:正常肤色,计 0 分;淡褐色,计 1 分;褐色,计 2 分;深褐色,计 3 分。总积分=皮损面积评分+皮损颜色评分。③下降指数计算方法:下降指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分。

**2.3.2 疗效判定标准** 基本治愈:色斑面积消退率 $[(\text{治疗前色斑面积}-\text{治疗后色斑面积})/\text{治疗前色斑面积}\times 100\%]\geq 90\%$ ,颜色基本正常,或下降指数 $\geq 0.8$ 。显效: $60\%\leq$ 色斑面积消退率 $<90\%$ ,颜色明显变淡,或 $0.5\leq$ 下降指数 $<0.8$ 。好转: $30\%\leq$ 色斑面积消退率 $<60\%$ ,颜色变淡,或 $0.3\leq$ 下降指数 $<0.5$ 。无效:色斑面积消退率 $<30\%$ ,颜色变化不明显,或下降指数 $<0.3$ 。

**2.4 不良反应** 记录患者治疗中出现的不良反应。

**2.5 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。连续型变量以“均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )”进行统计学描述。两组均数比较,采用两个独立样本  $t$  检验;同组治疗前后中位数比较,采用 Wilcoxon 检验;两组临床疗效分布比较,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 两组患者临床疗效比较** 两组临床疗效分布比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组临床疗效显著优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	$n$	基本治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	平均秩次	$Z$ 值	$P$ 值
对照	30	3	14	7	6	35.80	-2.552	0.011
观察	30	8	17	4	1	25.20		

**3.2 两组患者治疗前后皮损总积分比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后皮损总积分均显著降低( $P<0.05$ ),且观察组皮损积分降低值显著大于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

**3.3 不良反应** 观察组有 2 例患者第 1 次微针治疗后,面部出现明显红肿,持续 5 d 完全消退。第 2 次治疗后,嘱患者连续 3 d 用生理盐水冷敷面部,每次 30 min,未再出现上述症状。观察组和对照组均有 1 例患者口服中药后,出现恶心症状,分析可能和患者空腹服药有关,嘱患者饭后 30 min 后服药,未再出现恶心症状。本研究过程中无终止和脱落病例。

表 2 两组患者治疗前后皮损总积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	皮损总积分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	30	4.70 $\pm$ 0.88	2.57 $\pm$ 1.31*	2.13 $\pm$ 0.78
观察	30	4.70 $\pm$ 0.95	1.77 $\pm$ 1.28*	2.93 $\pm$ 0.87#

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

### 4 讨论

黄褐斑是皮肤科一种常见性损容性疾病,易诊难治。《难经·二十四难》记载:“手少阴气绝,则脉不通,脉不通,则血不流,是色泽去,故面黑如黧。”故黄褐斑又成为“黧黑斑”。中医认为本病发生与肝、脾、肾三脏关系密切,喻文球<sup>[5]</sup>认为肝脏功能失调是黄褐斑发病中尤为重要的因素,将本病分为肝郁气滞证、肝郁血瘀证、肝肾阴虚证 3 种证型进行辨证论治,取得良好的临床疗效。王琦认为黄褐斑的发病,气滞为因,血瘀为本,治斑先治瘀,故重用活血化瘀之药,兼疏肝理气之法治疗<sup>[6]</sup>。刘丽琴等<sup>[7]</sup>用法斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑 54 例,总有效率为 81.5%。

本研究依据诸多文献及中医辨证论治原则,从肝、从血论治,自拟疏肝活血汤治疗气滞血瘀型黄褐斑,方中柴胡、香附疏肝行气解郁;黄芪、白术、薏苡仁益气健脾;桃仁、红花、当归、白芍、鸡血藤补血养血、活血化瘀;当归、益母草入血分有补血祛瘀调经之功效,玫瑰花不仅可以疏肝解郁,又因其“气味芳香,轻宣上扬,善行上焦”特点,可以引药上行头面,增强药物疗效;《神农本草经》谓白芷“长肌肤,润泽颜色,可作面脂”,是历代医家常用的美容药物;白僵蚕有润肤增白、灭黧消斑之功效。现代药理研究表明,白芍、白芷、白僵蚕均对酪氨酸酶有不同程度的抑制作用<sup>[8]</sup>。全方选用疏肝解郁、补气健脾、养血调经、活血化瘀之药物,共奏疏肝活血、化瘀消斑之功效。

黄褐斑的发病机制目前尚未完全清楚,普遍认为和遗传易感性、紫外线照射、炎症反应、血管因素、皮肤屏障受损等有关<sup>[9]</sup>。针对其发病因素和相关机制,西医治疗包括去除诱因(防晒、药物)、光电、化学

剥脱术、药物治疗、微针治疗等。内服主要有氨甲环酸、谷胱甘肽、维生素 C 等,外用药物有维甲酸、熊果苷、壬二酸、氢醌等。激光治疗存在色素沉着、色素减退甚至色素脱失的风险,且治疗有一定局限性,不作为治疗黄褐斑的首选方法。化学剥脱术后皮肤易出现红肿、结痂、敏感的症状,亚洲人皮肤色沉的风险大,部分患者对此治疗较为排斥,接受度不高。

氨甲环酸用于黄褐斑的治疗已有 30 多年历史,随着学者们对氨甲环酸不断深入地研究,证实了其治疗黄褐斑的有效性,氨甲环酸也因此成为治疗黄褐斑的首选药物。氨甲环酸又名止血环酸,是一种抗纤溶止血药,其结构和酪氨酸相似,其通过竞争性结合酪氨酸酶,而酪氨酸酶是黑色素形成的关键酶,从而抑制酪氨酸酶活性,阻断黑色素形成的反应链,并最终减少黑色素的生成。KANG 等<sup>[10]</sup>研究发现,黄褐斑皮损真皮层血管数量较正常皮肤增加,提示血管因素参与了黄褐斑的发病。研究表明,氨甲环酸可以抑制黄褐斑皮损内的血管生成,减少红斑及血管数量<sup>[11]</sup>,但单一口服氨甲环酸治疗黄褐斑,周期长,见效慢,因此临床上多采用口服氨甲环酸联合其他治疗手段缩短治疗周期,提高临床疗效。

口服氨甲环酸会导致一部分女性患者月经量减少<sup>[12]</sup>,因此学者们开始对外用氨甲环酸进行探索性研究。然而外用氨甲环酸很难穿透皮肤屏障,被皮肤所吸收。如何解决透皮吸收问题,成为学者们研究的方向。1998 年,HENRY 等<sup>[13]</sup>首次将微针技术应用于透皮给药领域,微针短时间内在皮肤表面创建很多微细通道,打破皮肤屏障,让药物沿通道直达治疗皮损区域,大大提高了药物的透皮吸收率<sup>[14]</sup>。多项研究表明,微针可加快皮肤毛细血管血流,促进表皮细胞的新陈代谢及组织代谢。近几年,微针技术因其有创面小、恢复快、促渗透强等优点,成为美容领域的研究热点。孙慧等<sup>[11]</sup>采用微针导入氨甲环酸联合 Q 开关 1 064 nm 激光治疗黄褐斑,起效快,临床疗效好。

纳晶微针术后皮肤会出现潮红、渗血、轻微刺痛等症状,术后护理对于减轻和缓解这些症状尤为重要。胶原蛋白贴敷料能够刺激上皮细胞再生,有利于改善表皮细胞微循环,促进皮肤的新陈代谢,具有良好的修复作用<sup>[15]</sup>。胶原蛋白能营造相对密闭湿润环境,加快创面愈合速度<sup>[16]</sup>。本研究使用的胶原蛋白面膜,为人源型胶原蛋白,其毒性低、生物相容性良好、安全性高,具有保湿、修复、止血、预防及减轻色沉的作用<sup>[17]</sup>。紫外线照射是诱发和加重黄褐斑的一个重要因素,故本研究的观察组和对照组

均嘱患者治疗期间做好防晒。

目前,黄褐斑的多元联合治疗成为治疗趋势。本研究中的观察组将中药口服和西医外治相结合,标本兼治,临床疗效和皮损积分改善均优于对照组。观察组微针治疗后,出现暂时性潮红、灼热、微刺痛,但患者可耐受,且创伤小,恢复快,不良反应少,具有一定的临床指导意义。在研究过程中发现,观察组的起效时间较对照组快,患者的肤质和光泽度均得到不同程度的改善,这可能与微针启动皮肤创伤修复机制,促进胶原纤维重塑有关,尚需要大量的临床数据进一步证实。微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤治疗黄褐斑的长期疗效及复发率有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 周娜娜,景伟芳,刘雪,等.河北廊坊地区黄褐斑流行病学调查[J].中国公共卫生,2017,33(2):229-232.
- [2] 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 Venereol,2013,27(8):1035-1039.
- [3] 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.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:280.
- [5] 李燕芳.喻文球教授从肝论治黄褐斑经验[J].中国民间疗法,2014,22(4):12-13.
- [6] 俞若熙,张惠敏,郑燕飞,等.浅谈王琦治疗黄褐斑经验与思路[J].辽宁中医杂志,2013,40(9):1781-1783.
- [7] 刘丽琴,杨晓红,王全燕,等.祛斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑疗效及对外周血中血管内皮生长因子的影响[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2015,14(6):374-376.
- [8] 何微,王建芬,杜玉菲,等.基于酪氨酸酶抑制活性的八白散组方研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(9):1009-1011.
- [9] 陈荣,许爱娥.黄褐斑发病机制研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2019,18(2):189-191.
- [10] KANG H Y, SUZUKI I, LEE D J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway-and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma[J]. J Invest Dermatol, 2011,131(8):1692-1700.
- [11] 孙慧,吴志波,倪小丽,等.微针导入氨甲环酸联合 Q 开关 1 064 nm 激光治疗黄褐斑疗效观察[J].中国美容医学,2018,27(5):26-29.
- [12] 时悦,宋婷,单敏洁,等.扶正化瘀胶囊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,2016,15(4):239-240.

- [13] HENRY S, MCALLISTER D V, ALLEN M G, et al. Microfabricated microneedles; a novel approach to transdermal drug delivery[J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(8):922-925.
- [14] YOON J, PARK D, SON T, et al. Enhancement of transdermal delivery of glycerol by micro-needling method combined with sonophoresis[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2009, 7161: 716109 [2009-02-01]. [https://www.researchgate.net/publication/253292125\\_Enhancement\\_of\\_transdermal\\_delivery\\_of\\_glycerol\\_by\\_micro-needling\\_method\\_combined\\_with\\_sonophore-](https://www.researchgate.net/publication/253292125_Enhancement_of_transdermal_delivery_of_glycerol_by_micro-needling_method_combined_with_sonophore-)

sis. DOI: 10.1117/12.809866.

- [15] 孟宪芙,王祎琳,胡晓春,等. 光动力联合胶原贴敷料治疗中重度痤疮疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(1):43-45.
- [16] 陈晓洁,吕爱凤,高晶,等. 功能敷料的“伤口湿润环境愈合”理论与实践[J]. *生物医学工程学进展*, 2013, 34(1):31-34.
- [17] 郑建辉. 点阵激光联合胶原贴敷料治疗面部痤疮凹陷性瘢痕 20 例临床观察[J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40(2):232-233.

(收稿日期:2019-02-17;编辑:张倩)

## Clinical Effect of Microneedle for Importing Tranexamic Acid Combined with Shugan Huoxue Decoction in Treatment of Chloasma

LI Yun, ZHANG Hong-ya, CHEN Hong-xia

(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

**[Abstract] Objective** To investigate clinical effect of microneedle for importing tranexamic acid combined with Shugan Huoxue Decoction in the treatment of chloasma. **Methods** A total of 60 patients with chloasma were randomly divided into observation group and control group, with 30 patients in each group. The patient in the control group were given oral Shugan Huoxue Decoction alone, and those in the observation group were treated with the microneedle for importing tranexamic acid in addition to the treatment in the control group. Each course of treatment was four weeks, and after three courses of treatment, clinical outcome was observed and adverse events were recorded. **Results** There was a significant difference in the distribution of clinical outcomes between the two groups ( $P < 0.05$ ), and the observation group had a significantly better clinical outcome than the control group. Both groups had a significant reduction in total score of skin lesions after treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group had a significantly greater reduction than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Microneedle for importing tranexamic acid combined with Shugan Huoxue Decoction is an effective method for the treatment of chloasma.

**[Key words]** Microneedle; Chloasma; Tranexamic acid; Shugan Huoxue Decoction