

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-009

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

经皮导入复方甘草酸苷溶液对玫瑰痤疮的临床治疗效果

易江, 杨凤元, 黄熙, 严文杰
(桂林医学院附属医院皮肤科, 桂林 541001)

摘要 目的 评估经皮导入复方甘草酸苷溶液治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮的临床效果和安全性。方法 将75例红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮患者随机分为3组, 治疗A组27例患者予以经皮导入复方甘草酸苷溶液联合外用医用冷敷敷料, 治疗B组25例患者予以口服复方甘草酸苷片联合外用医用冷敷敷料, 对照组23例患者仅外用医用冷敷敷料。3组患者的治疗周期均为4周。结果 治疗结束后, 3组疗效比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗A组在试验过程中有2例出现症状一过性加重, 予以脱落试验。在3组患者的整个治疗过程中, 未出现严重不良反应。在治疗结束后1个月的随访中, 3组复发率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 经皮导入复方甘草酸苷溶液治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮在临床上安全有效。

关键词: 经皮导入; 复方甘草酸苷; 玫瑰痤疮

中图分类号: R758.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0063-07

Clinical effects of percutaneous introduction of compound ammonium glycyrrhizin solution in the treatment of acne rosacea

YI Jiang, YANG Fengyuan, HUANG Xi, YAN Wenjie

(Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Objective To evaluate the clinical effects and safety of percutaneous introduction of compound ammonium glycyrrhizin solution in the treatment of erythema telangiectasia acne rosacea. **Methods** 75 patients with erythema telangiectasia rose acne were randomly divided into 3 groups. Group A (27 cases) were treated with compound ammonium glycyrrhizin solution combined with external medical cold dressing. Group B (25 cases) were treated with oral compound ammonium glycyrrhizin tablets combined with external medical cold dressing, and the control group (23 cases) were treated with external medical cold dressing only. The treatment cycle of the 3 groups was 4 weeks. **Results** After treatment, the efficacy of the 3 groups was compared, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the trial, 2 cases in Group A were experienced transient worsening of symptoms and were subjected

基金项目: 2021年广西药品安全科研项目; 广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室课题(GXLIRMMKL-K202203); 2022年桂林市科技计划项目(市科[2023]11号)。

第一作者: 易江, 硕士, 住院医师, 研究方向为损容性皮肤病。

通信作者: 严文杰, ywj716@qq.com。

to dropout testing. Throughout the treatment process of the three groups of patients, no serious adverse reactions occurred. During the one month follow-up after treatment, there was no statistically significant difference in recurrence rates among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Percutaneous introduction of compound ammonium glycyrrhizin solution in the treatment of erythema telangiectasia rose acne is clinically safe and effective.

Keywords: percutaneous introduction; compound ammonium glycyrrhizin; acne rosacea

玫瑰痤疮作为一种慢性复发性炎症性皮肤病,其临床表现复杂,且在患者面中部区域尤为好发。此病的临床症状多样,可出现面部潮红、灼热感、皮肤干燥、刺痛感或红斑等症状,并伴有毛细血管异常扩张的现象。该病病情加重时,可出现面部肿胀、丘疹、脓疱等更为严重的临床表现,这些临床症状通常呈现周期性波动,交替出现缓解或加剧。玫瑰痤疮的治疗方法多样,包含局部用药、系统性药物治疗、光动力治疗、手术干预,以及中医和中药疗法等。尽管治疗手段众多,但常常难以彻底避免疾病的复发,并且存在潜在的不良反应风险。本研究主要分析和评估经皮导入复方甘草酸苷溶液治疗玫瑰痤疮的临床效果。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2019年11月至2020年10月在桂林医学院附属医院皮肤科门诊确诊为红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮的75例患者,其中男4例,女71例,年龄19~60岁。按照随机数字表法将患者分为3组:治疗A组、治疗B组及对照组。其中治疗A组在试验过程中有2例病例出现症状一过性加重,予以脱落试验,最终完成研究的患者共计73例。在基线特征方面,3组患者在年龄、病程、临床症状评分、经皮水分丢失评分、皮肤角质层含水量评分以及VISIA-红斑评分等方面的差异均无统计学意义($P<0.05$)。本研究已获得桂林医学院附属医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:确诊为红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮;在试验开始前两周及试验期间未使用任何外用药物;自愿参与研究并签署知情同意书。

排除标准:依从性差;拒绝后期随访。

脱落标准:未能定期规律进行治疗;因不良反应自行终止治疗或转为使用激素药物;中途放弃治疗。

1.2 治疗方法

治疗A组的患者在第1周接受每日1次的经皮导入复方甘草酸苷溶液治疗,从第2周至第4周,减少至每周2次。此外,患者在整个疗程中外用医用冷敷敷料,每日3次。治疗B组的患者则口服复方甘草酸苷片,每次服用50 mg,每日3次,外用医用冷敷敷料同治疗A组。对照组的患者仅使用医用冷敷敷料。

1.3 疗效判定标准

①临床症状治疗前后总积分差值。治疗4周前后参照玫瑰痤疮临床症状评分量表分别对患者面颊部的主观症状(瘙痒、干燥、刺痛、灼热)和客观症状(红斑、毛细血管扩张、脱屑)进行评分,记录不良反应^[1]。评价结果以治疗4周前后的临床症状总积分差值为准。疗效判断标准:积分下降指数(SSRI) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。痊愈:SSRI ≥ 90%;显效:SSRI为60%~89%;好转:SSRI为20%~59%;无效:SSRI < 20%或加重。有效率 = (痊愈 + 显效)例数 / 总例数 × 100%。②皮肤经皮水分丢失(TEWL)和皮肤含水量治疗前后差值。采用皮肤多功能生理功能测试仪(购自德国CK公司,MPA9型)测定,测试条件需要同时满足不通风、无阳光直射、室温控制在20~25℃、相对湿度控制在40%,治疗前后各检测1次。评价结果以治疗4周前后的TEWL差值和皮肤含水量差值为准。③VISIA-红色区和红斑评分治疗前后差值。选用VISIA第七代皮肤检测分析仪,测试条件需要同时满足不通风、无阳光直射、相对湿度为40%、室温控制在20~25℃以及黑暗条件,治疗前后各检测1次。评价结果以治疗4周前后的VISIA-红色区差值和红斑评分差值为准。④皮肤镜检测。采用皮肤镜(购自北京德麦特捷康科技发展有限公司,DMT-1000型)于治疗前后各检测1次,观察患者面部治疗前后皮损形态学变化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。不符合正态分布的两个独立样本,采用 Mann-Whitney U 检验。等级数据采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 积分指标差值

治疗 4 周后,3 组临床症状、皮肤含水量、红斑、TEWL、VISIA-红色区的积分指标差值比较如表 1 所示。

表 1 3 组积分指标差值比较

组别	n/例	临床症状	皮肤含水量	红斑	TEWL	VISIA-红色区
治疗 A 组	25	7.36±2.48 ^{#*}	77.20±39.28 [*]	5.48±3.18 [#]	13.23±8.85 [*]	16.20±18.95 [*]
治疗 B 组	25	5.0±1.71 [*]	61.04±29.53	3.41±2.45	9.9±5.48	13.68±16.40 [*]
对照组	23	2.91±1.54	48.96±24.22	3.41±1.95	8.31±5.81	4.09±4.64

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 B 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 临床治疗效果

治疗 4 周后,治疗 A 组有效率为 80%,治疗 B 组有效率为 40%,对照组有效率为 4.35%,3 组治疗效

果比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 30.429, P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 3 组临床治疗效果比较

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗 A 组	25	6	14	5	0	80.00
治疗 B 组	25	3	7	15	0	40.00
对照组	23	0	1	16	6	4.35

2.3 治疗总积分差值

治疗 4 周后,3 组临床症状治疗 4 周前后总积分差

值改善程度总体趋势如图 1 所示。

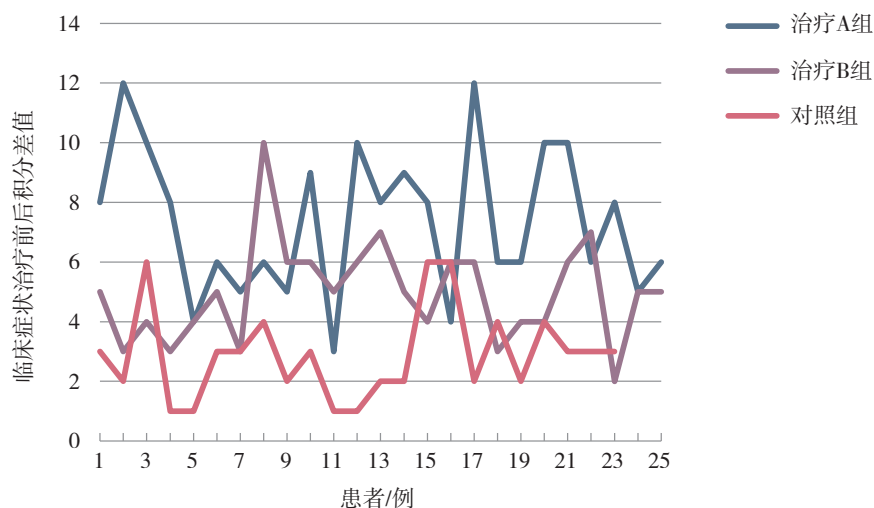
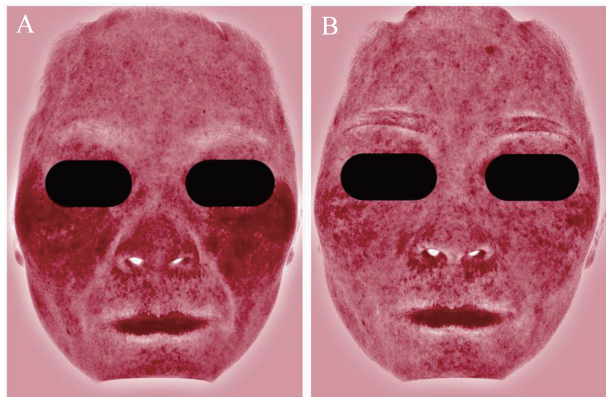


图 1 3 组临床症状治疗前后总积分差值变化曲线图

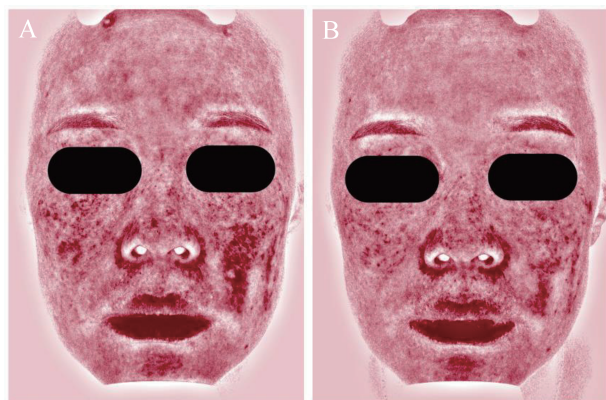
2.4 VISIA-红色区改善程度

治疗 4 周后,3 组患者红色区颜色较治疗前变淡,在改善程度上,从形态学观察,治疗 A 组好于治疗 B 组,治疗 B 组好于对照组,结果如图 2~图 4 所示。



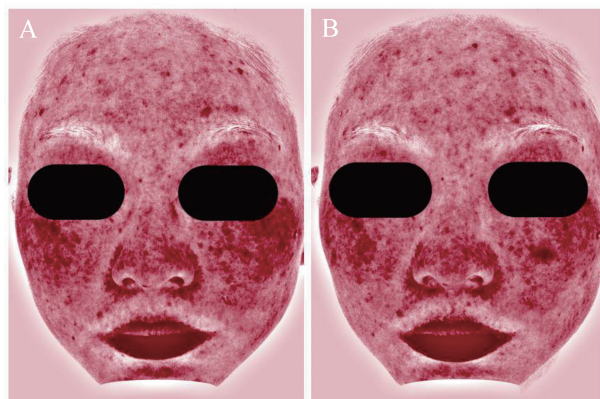
注:A.治疗前;B.治疗后。

图 2 治疗 A 组治疗前后 VISIA-红色区对比图



注:A.治疗前;B.治疗后。

图 3 治疗 B 组治疗前后 VISIA-红色区对比图



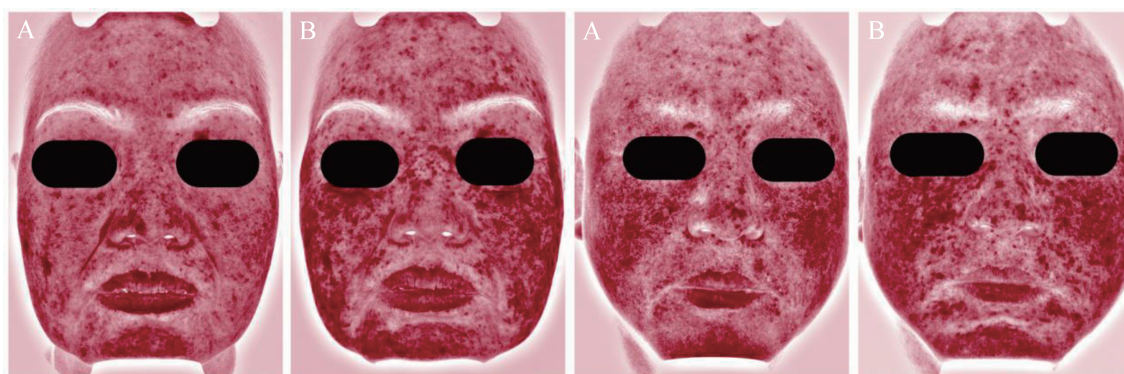
注:A.治疗前;B.治疗后。

图 4 对照组治疗前后 VISIA-红色区对比图

2.5 不良反应

在本临床研究中,观察到治疗 A 组中有两位患者在治疗过程中出现了面部红斑加重的现象以及瘙痒症状,具体表现如图 5 所示。

此类症状的加剧可能与几个因素有关:①患者对复方甘草酸苷溶液过敏;②由于气压喷液仪压力较大;③自行外用其他药物治疗,加重皮肤屏障破坏,进而加重病情。在此类症状的患者要求中断此治疗方案,予以脱落实验,口服甲泼尼龙后症状缓解。治疗 A 组脱落 2 例病例后剩余 25 例患者顺利完成临床观察。



注:A.治疗前;B.治疗后。

图 5 治疗 A 组出现 2 例不良反应治疗前后 VISIA-红色区对比图

2.6 皮肤镜检测结果

在皮肤镜下,治疗4周后,红色背景颜色较治疗前变淡,多角形血管网较治疗前减少,在改善程度

上,从形态学观察,治疗A组好于治疗B组,治疗B组好于对照组,结果如图6所示。

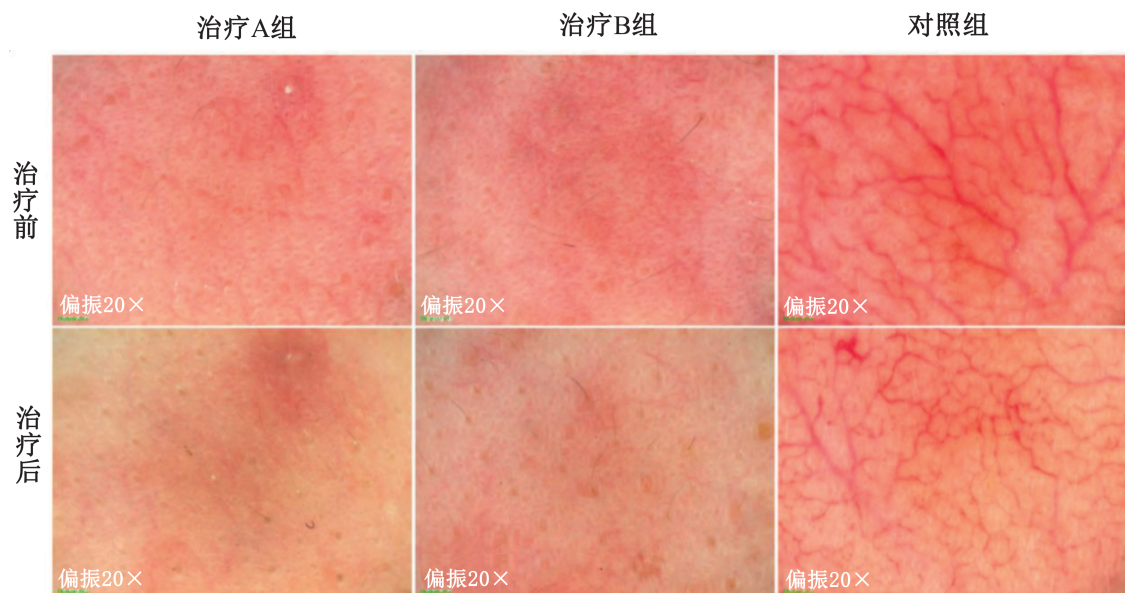


图6 皮肤镜检测结果

2.7 复发率

治疗A组20例好转患者中有2例复发,复发率为10%;治疗B组10例好转患者中有3例复发,复发率为30%;对照组1例患者好转后复发,复发率为100%。治疗A组与治疗B组有效率差异,无统计学意义($\chi^2=0.75, P>0.05$);治疗A组与对照组有效率差异,无统计学意义($\chi^2=1.09, P>0.05$);治疗B组与对照组有效率差异,无统计学意义($\chi^2=0.09, P>0.05$)。

3 讨论

玫瑰痤疮作为一种慢性复发性炎症性皮肤病^[2-4],发病机制尚不明确,目前主要认为是由血管舒缩功能和天然免疫异常为主导,以一定遗传背景为基础,包括神经调控异常、免疫功能失衡、遗传易感性、皮肤屏障功能障碍以及环境等多因素诱导引起的皮肤科疾病^[5-9]。全世界的玫瑰痤疮发病率中,女性发病率为5.41%,男性发病率为3.90%,总发病率占普通人群的5.46%,在皮肤科门诊中占

2.39%^[10-12]。

气压喷液仪(无针水光)注入,其喷射原理是采用航空领域火箭技术与短波电磁脉冲相结合的无针水光注射器。该设备能够以220 m/s的速度,将药物精准转化为纳米级微滴,通过无创方式高效渗透至皮肤真皮层,可确保表皮细胞结构的完整性,此过程不仅无痛,更避免了传统注射带来的创伤风险^[13-14]。

复方甘草酸苷,作为一种以 β -甘草酸为核心的甘草酸铵盐复方制剂,已被证实具备显著的抗炎作用。此外,它还具有抗变态反应、抗病毒活性以及类似激素的效应,因而在皮肤疾病治疗中被广泛采用^[15-16]。该药物的抗炎机制涉及多种炎症相关因子的调节作用。具体而言,复方甘草酸苷可以有效抑制炎症细胞因子(如NF- κ B、TNF等)、免疫球蛋白(如IgE、IgG等)以及炎症介质(如前列腺素PG、环氧化酶CO、透明质酸HA等)的生成,进而减少TNF- α 、NO、IL-1 β 等炎症介质的产生,从而发挥抗炎效果^[17-19]。复方甘草酸苷还能通过与磷脂酶A2结合,或影响花生四烯酸途径,抑制炎症途径中关键酶

的磷酸化,降低前列腺素和白三烯等炎症介质的水平。这一作用不仅限于补体系统激活途径的抑制,还包括对高迁移率族蛋白1活性的抑制,从而发挥其抗炎作用。相关研究^[17,20-23]表明,复方甘草酸苷在修复皮肤屏障方面的效用可能与其对角质形成细胞水通道蛋白3表达的调节作用有关。

TEWL和皮肤含水量均是反映皮肤屏障功能的重要指标^[9,24-25]。本研究结果显示,玫瑰痤疮患者在治疗过程中,临床症状在逐渐改善,TEWL减少,皮肤角质层含水量升高。传统的复方甘草酸苷给药途径为口服和静脉给药,存在首过效应,治疗效果不够理想,为减少不良反应,应进一步提高疗效。张新悦等^[26]采用气压喷液仪喷射各种浓度的复方甘草酸苷注射液,观察其对特异性皮炎样DNCB小鼠模型的影响效果,发现采用新的治疗方法可以直接将药物导入小鼠的皮损处,发挥抗炎、抗过敏和类激素样作用,同时可达到皮肤屏障修复的效果,且临床疗效与给药浓度成正比。明海霞等^[27]采用无针水光导入复方甘草酸苷注射液,发现此项治疗可以明显改善患者皮损,美学效果显著,且不良反应率低。明海霞等^[28]再次采用无针水光导入复方甘草酸苷,同时联合口服异维A酸治疗玫瑰痤疮,发现此两种方法联合使用治疗玫瑰痤疮,可改善效果明显,提高患者满意度,治疗后的不良反应发生率和皮损评分均更低。杜晓航等^[29]采用外敷复方甘草酸苷溶液治疗面部的激素依赖性皮炎的临床观察,发现其改善效果显著,并能加快角质层厚度的恢复,但由于皮肤屏障的原因,导致药物给药深度浅、渗透度低、起效慢、治疗时间长。本研究改变了复方甘草酸苷的给药途径,并取得了较好的临床效果,与系统用药不同,此治疗针对局部皮肤可精准治疗,提高有效率,患者依从好,不良反应少。

4 结论

气压喷液仪经皮导入复方甘草酸苷溶液联合口服制剂、保湿治疗较单纯口服制剂或保湿治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮起效更快,效果更好,且不良反应率低。

参考文献

- [1] KIM J, AHN J W, HA S, et al. Clinical assessment of rosacea severity; oriental scores. quantitative assessment method with imaging and biomedical tools[J]. *Skin Res Technol*, 2017, 23(2): 186-193.
- [2] GALLO R L, GRANSTEIN R D, KANG S, et al. Standard classification and pathophysiology of *Rosacea*; the 2017 update by the National *Rosacea* Society Expert Committee[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1): 148-155.
- [3] VAN ZUUREN E J, ARENTS B W M, VAN DER LINDEN M M D, et al. Rosacea; new concepts in classification and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(4): 457-465.
- [4] WOLLINA U. Is rosacea a systemic disease? [J]. *Clin Dermatol*, 2019, 37(6): 629-635.
- [5] AHN C S, HUANG W W. *Rosacea* pathogenesis[J]. *Dermatol Clin*, 2018, 36(2): 81-86.
- [6] DEL ROSSO J Q. Advances in understanding and managing rosacea; part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2012, 5(3): 16-25.
- [7] SHARMA A, KROUPOUZOS G, KASSIR M, et al. *Rosacea* management; a comprehensive review[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(5): 1895-1904.
- [8] MARSON J W, BALDWIN H E. *Rosacea*; a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(6): e175-e182.
- [9] BUDDENKOTTE J, STEINHOFF M. Recent advances in understanding and managing rosacea [J]. *F1000 Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty 1885.
- [10] GETHER L, OVERGAARD L K, EGEBERG A, et al. Incidence and prevalence of rosacea; a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(2): 282-289.
- [11] HU X M, ZHENG S Y, MAO R, et al. Pyroptosis-related gene signature elicits immune response in rosacea [J]. *Exp Dermatol*, 2024, 33(1): e14812.
- [12] ALEXIS A F, CALLENDER V D, BALDWIN H E, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color; review and clinical practice experience [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(6): 1722-1729.

- [13] 刘中林.玻尿酸颞部填充+A型肉毒素注射(咬肌、颞肌劲阔肌)在重塑下面部轮廓应用中的临床分析[J].中国医疗美容,2016,6(5):5-7.
- [14] ZHU Y, KANG C, CAI W, et al. Drug injection and dispersion characteristics of an air-powered needle-free injector[J]. Med Eng Phys,2022,109:103906.
- [15] LI W Y, GUO F X, JIANG X Y, et al. Compound ammonium glycyrrhizin protects hepatocytes from injury induced by lipopolysaccharide/florfenicol through oxidative stress and a MAPK pathway[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol,2019,225:108585.
- [16] LI W Y, LI Y, JIANG X Y, et al. Compound ammonium glycyrrhizin protects hepatocytes from injury induced by lipopolysaccharide/florfenicol through a mitochondrial pathway[J]. Molecules,2018,23(9):2378.
- [17] 张明发,沈雅琴,张艳霞.甘草及其有效成分的皮肤药理和临床应用[J].药物评价研究,2013,36(2):146-156.
- [18] KWON Y J, SON D H, CHUNG T H, et al. A review of the pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings[J]. J Med Food,2020,23(1):12-20.
- [19] LI S S, ZHAO X, CHEN Y, et al. Therapeutic effects of mesoderm introduction of compound glycyrrhizin injection on the treatment of rosacea[J]. Skin Res Technol,2023,29(5):e13328.
- [20] 高爱莉,刘玉梅,唐亚平,等.马拉色菌定植与特应性皮炎关系的研究进展[J].皮肤性病诊疗学杂志,2013,20(6):452-454.
- [21] CHEN Y, HAN W Q, LI S S, et al. Effects of mesotherapy introduction of compound glycyrrhizin injection on the treatment of moderate to severe acne[J]. J Cosmet Dermatol,2023,22(7):1973-1979.
- [22] LIN W X, YU Q Y, QIN Y S, et al. To explore the clinical efficacy of Traditional Chinese Medicine bath in the treatment of psoriasis vulgaris with blood-heat syndrome and its effect on related cytokines based on different temperature and different concentration[J]. Medicine,2020,99(19):e20172.
- [23] KOWALSKA A, KALINOWSKA-LIS U. 18 β -Glycyrrhetic acid:its core biological properties and dermatological applications[J]. Int J Cosmet Sci,2019,41(4):325-331.
- [24] BECK L A, CORK M J, AMAGAI M, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. JID Innov,2022,2(5):100131.
- [25] ALEXANDER H, BROWN S, DANBY S, et al. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool[J]. J Invest Dermatol,2018,138(11):2295-2300.
- [26] 张新悦,杨凤元,黄熙.气压喷射复方甘草酸苷注射液对特应性皮炎样小鼠模型的作用[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(9):987-994.
- [27] 明海霞,陈尧,李艳芸,等.无针水光导入复方甘草酸苷注射液治疗玫瑰痤疮疗效分析[J].中国美容医学,2022,31(7):20-23.
- [28] 明海霞,李艳芸,张歆婕.无针水光导入复方甘草酸苷联合异维A酸治疗玫瑰痤疮的效果[J].华夏医学,2023,36(3):135-139.
- [29] 杜晓航,刘继峰,宋秀祖,等.复方甘草酸苷湿敷治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎90例临床观察[J].中医杂志,2013,54(18):1570-1573.

[收稿日期:2024-03-18]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]