

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.039

◇ 药物与临床 ◇

不同浓度过氧苯甲酰凝胶治疗寻常型痤疮的疗效观察

苏远婷,项倩彤,张慧

作者单位:合肥市第二人民医院皮肤科,安徽 合肥 233000

摘要:目的 观察浓度为2.5%、5%的过氧苯甲酰(BPO)凝胶治疗寻常型痤疮的疗效和安全性。方法 依据随机数字表法、双盲和安慰剂对照的实验方法,将2016年6—12月合肥市第二人民医院皮肤科就诊的120例寻常型痤疮病人分为三组,每组40例,分别外用2.5%、5%的BPO和安慰剂尿素维E乳膏,每晚一次,持续12周。通过治疗前后炎性和非炎性皮损的计数评估药物的疗效,观察病人的不良反应和局部皮损耐受性。结论 共有113例病人完成此研究,与治疗前炎性损害总数相比,2.5%和5%BPO组分别减少67%和79%,显著高于安慰剂组的46%,三组非炎性皮损数下降各为61%、70%和36%。治疗组出现轻中度刺激性皮损,分别为37.8%和43.2%,两组间差异无统计学意义($P>0.05$),且病人可耐受。结果 浓度为2.5%和5%的BPO治疗寻常型痤疮疗效相同且副作用可耐受,病人依从性高。

关键词:痤疮; 过氧苯甲酰凝胶; 临床疗效; 不良反应

Clinical effect of benzoyl peroxide gel with different concentrations on acne vulgaris

SU Yuanting, XIANG Qiantong, ZHANG Hui

Author Affiliation: Department of Dermatology, The Second People's Hospital, Hefei, Anhui 233000, China

Abstract: **Objective** To assess the efficacy and safety of 2.5%, 5% benzoyl peroxide (BPO) gel in treating the patients with acne vulgaris. **Methods** A placebo-controlled, randomized, double-blind study was conducted to assign all 120 patients with acne vulgaris who were treated in The Second People's Hospital from June to December 2016 into 3 groups, with 40 cases in each group. The patients were applied with 2.5% BPO, 5% BPO and placebo urea and vitamin E cream, respectively, once every night for a continuous 12 weeks. Efficacy was evaluated by counting all inflammatory and non-inflammatory lesions before and after the treatment. And safety was evaluated based on adverse events and local skin tolerability scores. **Results** Totally 113 subjects were included in the full analysis set. In comparison with the inflammatory lesion counts before the treatment, there was a decrease of 67% and 79% respectively in 2.5% BPO group and 5% BPO group, which were significantly higher than those in the placebo group (46%). And the non-inflammatory lesion counts decreased by 61%, 70% and 36%, respectively in the three groups. Mild or moderate irritant lesions were found in 2.5% BPO group and 5% BPO group, which were 37.8% and 43.2%, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$), and the patients could tolerate. **Conclusions** The results suggested that both 2.5% and 5% BPO is equally effective in the treatment of acne vulgaris with tolerated side effects and good patient compliance.

Key words: Acne vulgaris; Benzoyl peroxide gel; Clinical efficacy; Adverse event

寻常型痤疮是慢性炎症性皮肤病,好发于面部和胸背部,影响着我国54%的青少年^[1],以毛囊粉刺为首发症状。其病因与皮脂分泌旺盛、内分泌因素(如雄激素)、漏斗状毛囊的角化不良和痤疮丙酸杆菌的生长等有关。过氧苯甲酰(BPO)的抗菌氧化活性,可抵抗痤疮丙酸杆菌和表皮游离脂肪酸,且能抑制漏斗状毛囊的角化,已作为治疗痤疮的常规用药^[2],但并未对药物浓度做出明确规定。本研究运用随机数字表法、双盲和安慰剂对照的实验方法,评估2.5%、5%BPO凝胶治疗寻常型痤疮的临床疗效和安全性,现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取合肥市第二人民医院皮肤科门诊2016年6—12月120例诊断为寻常型痤疮的15~40岁病人,采用随机数字表法分为三组,每组40例,分别给予2.5%、5%BPO凝胶(法国高德美制药公司,批号P28023-1和P26036-1)和安慰剂凝胶(尿素维E乳膏,上海运佳黄浦制药有限公司,批号H20067488),每晚点涂于皮损患处一次。纳入标准:年龄范围为15~40岁,符合寻常型痤疮诊断标准^[3],本研究经合肥市第二人民医院医学伦理委员会批准,病人或近亲属均签署知情同意书。排除标

准:伴随其他面部皮肤病(如酒糟鼻、异位性皮炎);受月经周期影响的女性病人;备孕期、妊娠期和哺乳期的女性病人;对研究制剂成分过敏者;有严重系统性疾病病人;2周内用过治疗痤疮药物者;4周内服用抗菌药物、激素者;同时运用化学剥脱、红蓝光治疗者。

1.2 疗效评估方法 采用 Pillsbury 国际改良法对皮损进行分级 I~IV 级,在治疗前和治疗后的第 2 周、第 4 周、第 6 周、第 8 周和第 12 周分别观察病人的炎性皮损总数(炎性丘疹和脓疱的总和)、非炎性损害总数(白头和黑头粉刺的总和)和总的皮损数。采用痤疮综合分级系统(GAGS)进行疗效判定^[4],白头或黑头粉刺 1 分、丘疹 2 分和脓疱 3 分。疗效指数(SSRI)=(治疗前 GAGS 分值-治疗后 GAGS 分值)/治疗前 GAGS 分值×100%。治愈为 SSRI ≥90%,显效为 60% ≤ SSRI < 90%,有效为 20% ≤ SSRI < 60%,无效为 SSRI < 20%。总有效率=(治愈+显效)/总例数×100%。同时观察药物的不良反应,即皮损的耐受度(红斑和鳞屑发生率)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析。三组治疗前后皮损数的自身对比用配对 *t* 检验,三组间计量资料的对比用方差分析,三组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,组间两两比较采用 χ^2 分割法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 120 例病人纳入实验研究,每组各 40 例。2.5% BPO 试验组有 2 例失访,1 例依从性差故剔除实验,共 37 例完成药物疗效和安全性评价;5% BPO 有 1 例因面部不良反应停药,2 例

失访,共 37 位病人完成随访;安慰剂组有 1 例因作用缓解更换其他治疗方案,39 位病人完成药物疗程和随访研究。所有病人无结节和囊肿发生,每组病人性别、年龄、病程、皮损数(炎性、非炎性和总的皮损数)及过敏史间的比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,具体数据见表 1。

2.2 药物疗效评价 组内比较:治疗前和治疗 12 周后皮损数比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较:治疗前三组皮损数比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$);但治疗 12 周后皮损数比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),其中安慰剂组分别和 2.5% BPO 组和 5% BPO 组比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$),而 2.5% BPO 组和 5% BPO 组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 2。三组间的痊愈率和有效率整体比较,均差异有统计学意义($P > 0.05$),其中安慰剂组分别和 2.5% BPO 组和 5% BPO 组比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$),但 2.5% BPO 组和 5% BPO 组间炎性和非炎性皮损的痊愈率($\chi^2 = 4.14, P = 1.09$)和有效率($\chi^2 = 0.79, P = 2.88$)比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 3。

2.3 安全性评估 2.5% BPO 组有 14 例(37.8%)出现不良反应,其中 7 例(18.9%)有皮肤鳞屑,5 例(13.5%)有红斑,3 例(8.1%)有刺痛,1 例(2.7%)有瘙痒;5% BPO 组有 16 例(43.2%)出现不良反应,其中 9 例(24.3%)皮肤鳞屑,5 例(13.5%)皮肤刺痛,4 例(10.8%)有红斑,1 例(2.7%)瘙痒;安慰剂组只有 4 例(10.2%)出现不良反应,有 4 例(10.2%)皮肤鳞屑,1 例(2.5%)红斑。除 5% BPO 组有 1 例病人因面部红斑中断治疗外,余病人症

表 1 三组病人一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (月, $\bar{x} \pm s$)	有过敏史/ 例(%)	炎性皮损数/ (个, $\bar{x} \pm s$)	非炎性皮损数/ (个, $\bar{x} \pm s$)	总皮损数/ (个, $\bar{x} \pm s$)
		男	女						
安慰剂组	39	16	23	22.05 ± 4.67	3.56 ± 2.97	4 (10.3)	22.51 ± 5.87	19.36 ± 5.96	41.87 ± 7.42
2.5% BPO 组	37	15	22	22.35 ± 4.97	3.16 ± 2.61	3 (8.1)	22.84 ± 6.89	18.95 ± 5.96	42.05 ± 6.77
5% BPO 组	37	14	23	22.03 ± 4.27	3.33 ± 2.80	2 (5.4)	22.70 ± 6.94	19.41 ± 5.92	42.11 ± 6.73
χ^2 (F) 值		0.064		(0.056)	(0.203)	0.671	(0.203)	(0.067)	(0.012)
<i>P</i> 值		0.969		0.945	0.816	0.737	0.977	0.935	0.988

表 2 治疗前和治疗 12 周后的皮损情况比较/(个, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	炎性皮损数				非炎性皮损数				总皮损数			
		治疗前	12 周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	12 周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	12 周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
安慰剂组	39	22.51 ± 5.87	12.21 ± 5.30	10.78	<0.001	19.36 ± 5.96	12.38 ± 5.92	11.52	<0.001	41.87 ± 7.42	24.59 ± 7.37	14.25	<0.001
2.5% BPO 组	37	22.84 ± 6.89	7.51 ± 3.05 ^a	15.83	<0.001	18.95 ± 5.96	7.41 ± 5.04 ^a	11.52	<0.001	42.05 ± 6.77	14.92 ± 8.73 ^a	20.18	<0.001
5% BPO 组	37	22.70 ± 6.94	4.78 ± 3.64 ^{ab}	14.32	<0.001	19.41 ± 5.92	5.86 ± 4.93 ^{ab}	12.77	<0.001	42.11 ± 6.73	10.65 ± 6.2 ^{ab}	22.70	<0.001
<i>F</i> 值		0.203	17.720			0.067	15.640			0.012	34.610		
<i>P</i> 值		0.977	<0.001			0.935	<0.001			0.988	<0.001		

注:多重比较为 LSD-*t* 检验,和安慰剂组相比,^a $P < 0.05$,和 2.5% BPO 组相比,^b $P > 0.05$

表3 三组病人治疗12周后临床疗效比较

组别	例数	炎性皮损数						非炎性皮损数					
		治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	痊愈率/%	有效率/%	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	痊愈率/%	有效率/%
安慰剂组	39	1	12	18	8	2.6	33.3	1	6	22	10	2.6	17.9
2.5% BPO 组	37	7	20	8	2	18.9 ^a	73.0 ^a	5	14	15	3	13.5 ^a	51.4 ^a
5% BPO 组	37	15	14	8	0	40.5 ^{ab}	78.4 ^{ab}	12	14	10	1	32.4 ^{ab}	70.3 ^{ab}
χ^2 值		—	—	—	—	12.870	6.610	—	—	—	—	10.220	10.650
P 值		—	—	—	—	0.002	0.037	—	—	—	—	0.006	0.005

注:—表示此项无需统计;组间两两比较为 χ^2 分割法,和安慰剂组相比,^a $P < 0.05$,和2.5% BPO 组相比,^b $P > 0.05$

状轻微,均可耐受,不影响治疗。安慰剂组与2.5% BPO 组和5% BPO 组间不良反应率的差异有统计学意义($\chi^2 = 7.99, P < 0.05$; $\chi^2 = 11.07, P < 0.05$),但2.5% BPO 组和5% BPO 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.25, P > 0.05$)。

3 讨论

痤疮好发于20岁左右的青少年,常累及面部、肩部、上胸背部,治疗原则是降低皮脂腺毛囊中痤疮丙酸杆菌的繁殖,抑制皮脂分泌,减少炎症反应,同时剥脱堵塞毛囊的角质层。目前轻中度痤疮主要治疗方法是局部外用药物,既可提高病人的依从性,又能降低系统性用药的不良反应,包括维A酸、过氧化苯甲酰和抗生素^[5]。维A酸可调节毛囊皮脂腺上皮角化异常过程,但需避光且对皮肤刺激性大,部分病人不能耐受依从性差。近20年来抗生素滥用,大大提高了临床药物的耐药性。此外,由于种族的差异性,亚洲人群面部角质层屏障易受物理因素破坏,常出现过敏和刺痛感,所以临床应用于面部痤疮的药物应更温和,最大限度降低对面部的刺激性^[6]。过氧化苯甲酰对痤疮丙酸杆菌有杀菌能力,且对皮肤的刺激性明显弱于维A酸类药物。

本研究运用随机数字表法、双盲和安慰剂对照的实验方法,评估2.5%、5% BPO 凝胶连续治疗寻常型痤疮12周后的临床疗效和安全性。根据病人的一般资料显示,女性病人居多,且集中分布于15~25岁。12周治疗结束后,2.5%和5%过氧化苯甲酰凝胶组的炎性皮损数分别下降67%和79%,相比安慰剂组减少46%。同时,三组非炎性皮损数下降各为61%、70%和36%,欧洲医疗指南认为各组间差异超过10%即有临床意义^[2]。三组有效率差异有统计学意义,治疗组明显高于安慰剂组,且5% BPO 组的第12周治愈率高于2.5% BPO 组。因为痤疮具有自限性,其临床症状的转归除了与药物治疗有关外,病人的年龄、心情、饮食、睡眠、压力、生活环境和习惯等都具有相关性,保持睡眠充足、心情愉悦、释放压力和改变不良生活习惯、饮食清淡等都可以促进痤疮的缓解。与治疗组相比,安慰剂

组的临床有效率中有效病人占大多数,而其他两组均分布在治愈和显效组,所以仍具有可比性,同时为了避免影响病人的依从性,我们将安慰剂软膏重新放置于自制药膏的瓶中。不良反应发生率的结果显示,随药物浓度增加而增高,2.5%和5% BPO 组的不良反应分别为37.8%和43.2%,但两组间差异无统计学意义。主要表现为用药局部皮肤刺激感(红斑、瘙痒和蜕皮),但病人可耐受,除一位病人中断治疗,余均可耐受继续完成实验研究。

综上所述,面部痤疮有损容性,严重影响病人的生活质量,很多病人选择化妆品治疗和遮瑕。因此,早期应用正确的治疗方法可避免形成炎性或非炎性皮损,并防止向结节、囊肿或瘢痕进展。该研究显示2.5%和5% BPO 不仅可降低炎性皮损数,也同样适用于非炎性皮损,两者除治愈率有差异,其余均相同。两种药物外用可明显改善症状,提高病人的生活质量,且不良反应少,病人依从性高,值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] XU JH, LU QJ, HUANG JH, et al. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1% /benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(7): 1176-1182.
- [2] NAST A, DRÉNO B, BETTOLI V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012, 26: 1-29.
- [3] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科技技术出版社, 2010: 743-744.
- [4] 张江安, 于建斌, 甄希, 等. 异维A酸红霉素凝胶治疗轻中度寻常痤疮40例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(9): 655-656.
- [5] RALLIS E, VERROS C, KATOULIS A, et al. Topical 5% benzoyl peroxide and 3% erythromycin gel: experience with 191 patients with papulopustular acne [J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2013, 21(3): 160-167.
- [6] KO HC, SONG M, SEO SH, et al. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1% /benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(3): 245-250.

(收稿日期:2017-06-27,修回日期:2017-08-23)