

· 药物与临床 ·

皮肤修护敷料用于医学美容术后皮肤修复和养护的随机、开放、平行对照临床试验

牟宽厚¹, 孙丽萍², 梁俊芳², 王莉¹, 张志灵¹, 刘玮¹

[摘要] **目的** 观察皮肤修护敷料用于面部皮肤激光术、光子术或其他美容术后皮肤的修复和养护的有效性和安全性。**方法** 2家医院共纳入符合面部激光术、光子术或其他美容术诊断标准的受试者120例,采用随机、开放、平行对照的方法将符合入选、排除标准的患者依据就诊的先后顺序对应随机编号顺序入组,随机分成试验组和对照组,两组病例按照1:1入选,试验组使用皮肤修护敷料,对照组使用薇诺娜(透明质酸修护贴敷料)外敷治疗。术后第一周1次/d,25min/次,连续使用一周,第二周开始隔天使用一次,两周为一疗程。分别于术后即刻、术后7d、14d及28d对受试者的皮肤状况进行观察及记录,客观评价其疗效。**结果** ①使用28d后临床疗效评分前后变化值试验组非劣效于对照组。使用28d后评分值:试验组(0.32±0.91)、对照组(0.38±0.76);基线期-使用后28d评分值:试验组(19.02±1.67),对照组(18.13±1.40),两组经协方差分析比较,分组间差异无统计学意义($P=0.1416$)。②使用28d后受试者自觉症状评分前后变化值试验组非劣效于对照组。使用28天后评分值:试验组(0.17±0.49)、对照组(0.22±0.45);基线期-使用后28天评分值:试验组(8.87±0.87)、对照组(8.55±1.06),两组经协方差分析比较,分组间差异无统计学意义($P=0.2952$)。③试验组、对照组均未发生不良反应。**结论** 皮肤修护敷料可以用于面部激光、光子嫩肤、微晶磨削、果酸护肤等术后的皮肤创伤,以及敏感性皮肤、激素依赖性皮炎等屏障受损皮肤的保护与护理,无不良反应,使用安全有效,可以推广使用。

[关键词] 激光;光子;皮肤美容术;皮肤修护敷料

[中图分类号] R 751 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1001-7089(2016)12-1309-04

[DOI] 10.13735/j. ejdv. 1001-7089. 201604004

Open Label, Randomized, and Parallel Study to Assess the Repairing and Protective effects of Skin Repair Dressing after Cosmetic Surgeries

MOU Kuan-hou¹, SUN Li-ping², LIANG Jun-fang², WANG Li¹, ZHANG Zhi-ling¹, LIU Wei¹

(1. Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710061, China; 2. Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

[Corresponding author] LIU Wei, E-mail: 869548716@qq.com

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of Skin Repair Dressing (SRD) in repairing and protecting facial skin after laser, photon or other cosmetic surgeries. **Methods** One hundred and twenty subjects who met the criteria for laser, photon or other cosmetic surgeries from two hospitals were alternatively assigned to test group and control group according to the order of the clinical visit. A number of patients in two groups are selected with the rate of 1:1. The test group use Skin Repair Dressing, while the control group apply the Winona (hyaluronic repair paste dressing) topical treatment. Both treatments are performed once a day lasting for 25 minutes in the first week after surgery, and once every other day in the second week. One course of treatment is two weeks. The subjects' skin condition are observed and recorded immediately, 7 days, 14 days and 28 days after treatment respectively. The efficacy of the Skin Repair Dressing is evaluated objectively. **Results** ① The clinical efficacy rates of non-inferiority for 28-day users is almost similar for both test group and control group. The score of 28-day users: the test group (0.32 ± 0.91), the control group (0.38 ± 0.76); Baseline-the score of 28-day after users: the test group (19.02 ± 1.67), the control group

[作者单位] 1. 西安交通大学第一附属医院皮肤科, 陕西 西安 710061; 2. 陕西中医药大学第一附属医院皮肤科, 陕西 咸阳 712000

[通讯作者] 刘玮, E-mail: 869548716@qq.com

(18.13 ± 1.40)。By analysis of covariance comparison, two groups have no significant statistic difference ($P=0.1416$)。② The symptom score values for 28-day users before and after the change of subject of is almost similar for both test group and control group. The score of 28-day users: the test group (0.17 ± 0.49), the control group (0.22 ± 0.45); Baseline -the score of 28day after users: the test group (8.87 ± 0.87), the control group (8.55 ± 1.06)。By analysis of covariance comparison, two groups have no statistically significant difference ($P=0.2952$)。③ Test group and the control group do not occur adverse reactions. **Conclusion** The Skin Repair Dressing can be used in facial skin repairment and protection resulted by laser, photo rejuvenation, microdermabrasion, acid skin care and other skin wounds after surgery, as well as sensitive skin, hormone-dependent dermatitis, and other barrier damaged skin. Because of no adverse reactions, safe and effective, it can be widely promoted.

[Key words] Laser; Photon; Skin cosmetic surgery; Skin repair dressing

由于激光在美容整形及皮肤治疗上具有显著的效果,激光的应用越来越广泛。激光照射尤其是强脉冲激光照射一般会去除受试者的表皮层,同时会对真皮层加热,治疗血管性雀斑等,也会刺激真皮组织胶原合成,治疗后皮肤更加光滑紧致。但也有报道,激光的热效应、光化学效应可导致皮肤表面的皮脂膜、角质层、皮肤“砖墙结构”等损伤,从而影响皮肤的屏障功能^[1]。临床主要表现为激光术后创面出现红斑、水肿、灼热等急性炎症反应^[2]。创面愈合是一个多种细胞及细胞因子协同对细胞外基质进行重建的过程。在组织生成、创伤愈合时局部会产生大量透明质酸,这也是基质开始合成的标志^[3]。因此,目前,针对激光术后皮肤并发症的治疗或缓解,临床建议在术后 1~2d 内进行冰敷以降低红肿及灼烧感,并遵医嘱使用能够促进皮肤愈合的化妆品(无刺激性)。有报道,透明质酸钠具有保湿、滋润、提高创面愈合再生、减少瘢痕的作用^[4-5]。本研究通过随机、开放、平行对照临床试验,观察了皮肤修护敷料[陕西佰傲再生医学有限公司,陕械注准 20142640032]用于面部皮肤激光术、光子术或其他美容术后皮肤的修复和养护的有效性和安全性,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 2015 年 7 月-2015 年 10 月在西安交通大学医学院第一附属医院、陕西中医药大学附属医院共 2 家医院收集 120 例病例,分为试验组 60 例,对照组 60 例。患者年龄 18~54 岁,平均(36.17 ± 11.00)岁;其中男 10 例,女 110 例。本研究通过西安交通大学医学院第一附属医院医学伦理委员会批准,

所有受试者均签署知情同意书。

纳入标准:①知情同意,自愿签署或由法定代理人签署知情同意书者,并能够配合临床随访者;②18~55 周岁,男性或女性;③符合面部激光术、光子术或其他美容术的诊断标准。

排除标准:①最近 6 个月内参加过其他药物或医疗器械临床试验者;②最近 1 个月内皮肤暴晒过的患者;③有严重心、肝、肺、肾、神经系统等疾病的患者;④精神异常无行为自主能力者;⑤过敏体质或以往有严重过敏反应的患者;⑥有感染性疾病患者;⑦对透明质酸类及无纺布类制品有过敏史的患者;⑧重复入组者;⑨不符合皮肤激光术或光子术的治疗条件者;⑩皮肤发生癌变或皮肤有溃烂、炎症的患者;⑪光敏感者,及近期服用光敏感药物者;⑫研究者判断不能参与试验的患者。

1.2 方法

1.2.1 使用方法 按入选试验标准确定入选对象,签订知情同意书后,研究医生将合适患者依据就诊先后顺序对应随机编号顺序入组,随机分为试验组和对照组,试验组与对照组病例按 1:1 入选,试验组采用皮肤修护敷料,术后第一周,1 次/d,25min/次,连续使用 1 周,第二周

开始每隔一天使用一次,25min/次,两周为一疗程,分别在术后使用敷料前,第一次使用敷料后,7,14,28d 观察临床情况,以及是否有皮肤过敏等不良反应。患者须在术后即刻及每一次使用完敷料后进行观察指标评分,并填写患者日记卡。对照组患者采用“薇诺娜”(透明质酸修护贴敷料),方法同试验组。在 4 周随访结束后汇总所有临床情况进行临床评价。

1.2.2 临床评价标准 由于临床中尚无皮肤修护敷料用于激光美容术后的临床疗效评价标准,经过与各家中心研究者多次沟通及讨论,最终确定采用研究者疗效评分与患者自觉症状评分相结合。临床疗效评分=研究者疗效评分+患者自觉症状评分。其中:研究者疗效评分:水肿、瘙痒、红斑、丘疹、渗出、结痂、抓痕、皲裂、色素沉着(静态)、色素沉着(动态)、脱屑等情况由研究者进行评估。患者自觉症状评分:对灼烧感、紧绷感、瘙痒、发红、脱屑等症状由患者根据患者观察指标进行评分,并填写患者日记卡。评价内容见观察指征表 1。临床治疗与观察由同一位医生实施,以保证对疗效评价的一致性。

1.3 统计学处理 采用 SAS 9.1.3 软

表 1 临床症状及评分观察指征表

Tab. 1 Clinical symptoms and score observed indications

症状/体征	0 分	1 分	2 分	3 分
紧绷感	无	有点紧绷	显著紧绷,可观察到水肿反应	紧绷到很难受,显著水肿
瘙痒	无	偶痒	持续瘙痒,可以忍受	持续瘙痒,难以忍受
发红	无	局部略微发红	发红面积接近治疗区 50%	发红面积超过治疗区 50%
脱屑	无	少量附着细小鳞屑	鳞屑达扁豆大小	鳞屑明显,覆盖大部分治疗区域
灼热感	无	轻度灼热感	明显灼热,但可以忍受	显著灼热或疼痛,难以忍受

件,统计分析采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对临床疗效评分治疗前后变化值的组间比较采用协方差分析模型,模型中以该指标基线值为协变量,中心效应作为固定效应项,采用最小二乘估计分别计算各组变化值的修正均数及其双侧 95% *CI*,并计算试验组与对照组两组间修正均数差值的 Tukey 法校正的双侧 95% *CI*,用以比较试验组与对照组的统计学差异。若两组差值的 95% *CI* 下限大于非劣效界值 -15 分,则表明非劣效成立,即试验组非劣于对照组。同时拟合一个包含中心与分组交互作用项的协方差分析模型来检验中心间的一致性,在 $\alpha = 0.10$ 的水平上考察协方差分析模型的适用性。患者自觉症状评分分析方法同上。

2 结果

2.1 研究人群概述 本研究共入组 120 例(试验组:60 例、对照组:60 例),其中完成试验 119 例(试验组:60 例、对照组:59 例),脱落 1 例(试验组:0 例、对照组:1 例),脱落率为 0.83% (试验组:0.00、对照组:1.67%);符合方案的病例有 119 例(试验组:60 例、对照组:59 例),占入组病例的 99.17% (试验组:100.0%、对照组:98.33%),有 1 例不符合方案,占入组病例的 0.83%;人口学特征、病史、手术情况、基线期自觉症状评分经统计学处理组间差异均无统计学意义。

2.2 临床疗效评分前后变化值 见表 2。使用后 28d 比较临床疗效评分变化,经协方差分析,分组间差异无统计学意义($P = 0.1416$),中心间组间差别趋势一致($P = 0.4145$);试验组与对照组间校正的差数均数(95% *CI*) 结果为 0.22 (-0.07,0.51),组间差异均无统计学意义。试验组临床疗效评分变化值的校正均数(95% *CI*): 结果为 18.69(18.49,18.90),差异均有统计学意义。对照组临床疗效评分变化值的校正均数(95% *CI*): 结果为 18.47(18.27,18.68),差异均有统计学意义。均数采用按模型调整的最小二乘估计,均数之差的 95% *CI* 用 DUNNETT 校正后计算,可见使用后 28d 临床疗效评分变化值试验组非劣于对照组(非劣下限 -15)。说明试验组及对照组使用前后的皮肤情况有明显改善,但两组之间差异无统计学意义。

表 2 试验组与对照组临床疗效评分在不同随访点的比较

Tab. 2 Comparison at different follow-up points of clinical efficacy score between test group and control group

Group	Baseline period	After the first use	After 7 days	After 14 days	After 28 days
Test	19.33 ± 1.71	11.02 ± 2.40	5.40 ± 2.89	2.30 ± 2.91	0.32 ± 0.91
Control	18.52 ± 1.59	10.33 ± 2.63	4.47 ± 2.34	2.38 ± 3.05	0.38 ± 0.76
<i>P</i>	0.0078	0.1394	0.0545	0.8786	0.6644

表 3 试验组与对照组患者自觉症状评分在不同随访点的比较

Tab. 3 Comparison at different follow-up points of conscious symptom score between test group and control group

Group	Baseline period	After the first use	After 7 days	After 14 days	After 28 days
Test	9.03 ± 0.88	4.65 ± 1.38	2.52 ± 1.48	0.88 ± 1.26	0.17 ± 0.49
Control	8.77 ± 1.14	4.25 ± 1.46	2.08 ± 1.14	0.88 ± 1.24	0.22 ± 0.45
<i>P</i>	0.1548	0.1247	0.0749	1.0000	0.5646

表 4 治疗前治疗后 28 天变化值

Tab. 4 Variation of 28 days after treatment and before treatment

Item	Clinical efficacy score		Conscious symptom score	
	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
Group	2.19	0.1416	1.11	0.2952
Baseline	319.41	<0.0001	332.61	<0.0001
Centre	0.49	0.4869	0.23	0.6328
Corrected mean of test group (95% <i>CI</i>)	18.69(18.49,18.90)		8.76(8.64,8.87)	
Corrected mean of control group(95% <i>CI</i>)	18.47(18.27,18.68)		8.67(8.55,8.79)	
Mean difference between test group and control group(95% <i>CI</i>)	0.22(-0.07,0.51)		0.09(-0.08,0.25)	

注:均数采用按模型调整的最小二乘估计,均数之差的 95% *CI* 用 DUNNETT 校正后计算。

2.3 自觉症状评分前后变化值 见表 3~4。使用后 28d 比较患者自觉症状评分变化,经协方差分析,分组间差异无统计学意义($P = 0.2952$),中心间组间差异趋势一致($P = 0.7726$);试验组与对照组间校正的差数均数(95% *CI*) 结果为 0.09(-0.08,0.25),组间差异均无统计学意义。试验组患者自觉症状评分变化值的校正均数(95% *CI*): 结果为 8.76(8.64,8.87),差异均有统计学意义。对照组患者自觉症状评分变化值的校正均数(95% *CI*): 结果为 8.67(8.55,8.79),差异均有统计学意义。均数采用按模型调整的最小二乘估计,均数之差的 95% *CI* 用 DUNNETT 校正后计算,说明试验组及对照组使用前后的自觉症状均有明显改善,且两组之间没有明显差异。

2.4 安全性评价 试验组及对照组均

未发生不良反应。

3 讨论

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是由葡萄糖醛酸和乙酰氨基葡萄糖组成的大分子链状多糖(分子量 >106kDa)。普遍存在于动物的细胞外基质中,在真皮和表皮含量尤其高^[4]。皮肤中的透明质酸具有保水作用、组成胞外基质、维持细胞外的空间、清除自由基作用;在医学护肤品中均有局部保湿作用、营养作用、皮肤损伤的修复和预防作用、润滑性和成膜作用、增稠性作用^[6-7]。外源性高浓度、高分子量的透明质酸具有抗炎、调控胶原合成、促进创伤愈合等作用^[4]。透明质酸(HA)在保湿的同时,还能改善皮肤生长条件,为真皮胶原蛋白和弹性纤维的合成提供优越的外部环境,加强营养物质的供给^[8]。研究显示,透明质酸

的外源性供体可以在短时间内促进损伤组织的修复。进一步应用后,随着时间的延长,复上皮化的速度维持在最高水平^[9]。有研究显示透明质酸的理论保水值高达 500ml/g 以上,它作用于皮肤表面,大分子透明质酸可在皮肤表面形成一层透气的薄膜,使皮肤光滑湿润,并可阻隔外来细菌、灰尘的侵入,保护皮肤免受侵害,改善皮肤细胞的生存环境,促进皮肤营养吸收作用。国内外近来的实验和临床使用已证实能营造相对密闭湿润环境的新型活性敷料能保持皮肤水分并使伤口愈合速度较暴露的干燥环境的创面快 50%,使表皮再生速度提高 40%,经常保持皮肤的润湿有利于皮肤的新陈代谢及再生。宋璞等^[10]采用受试者自身观察的方法,给予 30 例激光术后患者使用薇诺娜产品,于首诊日及第 7、15、30 日用无创性皮肤检测仪检测皮肤水分、油脂含量及皮肤弹性,结果显示 30 例患者激光术后使用面膜前后皮肤含水量、皮肤弹性指标显著升高,油脂含量基本持平。李咏等^[11]对 66 例面部色素性疾病患者使用 Q 开关脉冲激光术进行治疗,并分别给予透明质酸修护贴敷料、活水面膜及蒸馏水面膜进行术后护理,结果显示透明质酸修护贴敷料和活水面膜改善激光术后皮肤红斑、水肿、灼热等症优于蒸馏水面膜。

皮肤修护敷料采用药用级复配透明质酸,产品中包含三种分子量的透明质酸,分别为高分子 HA、低分子 HA 及寡聚 HA。其中高分子量的透明质酸(分子量 1 300 ~ 1 600kDa)可起到皮肤屏障修复的作用,在肌肤表面形成弹性透明水

化膜,能够锁住皮肤内的水分,保持角质层水分恒定,并可阻隔外来细菌、灰尘,保护皮肤免受侵害,有利于皮肤的自我修复;并且,在对外科手术切口或在创面愈合早期外用透明质酸能抑制成纤维细胞的分化、抑制炎症反应、抑制毛细血管增生。低分子 HA(分子量 200 ~ 400kD)能够促进创伤愈合,促进血管内皮细胞生长,并使内皮细胞向创伤区迁移;研究表明其对巨噬细胞等免疫活性细胞有强力活化的作用,即通过影响免疫细胞、细胞因子的活性来发挥其免疫调节的作用。寡聚 HA(分子量 < 10kD)又叫做超低分子透明质酸,能渗入真皮,具有轻微扩张毛细血管,增加血液循环、改善中间代谢、促进皮肤营养吸收作用,具有较强的消皱功能,可增加皮肤弹性,延缓皮肤衰老。在皮肤表面能够和皮肤细胞结合,不易于清洗掉,对皮肤形成很强的保湿支撑和保护作用。本临床观察表明:皮肤修护敷料用于面部激光、光子嫩肤、微晶磨削等术后的皮肤创伤,以及敏感性皮肤、激素依赖性皮炎等屏障受损皮肤的保护与护理,提高面部皮肤激光术、光子术或其他美容术后创面的湿润度、光滑度及保水度。临床使用安全有效,可以推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] 何黎. 皮肤屏障与相关皮肤病[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(6): 455-457.
- [2] Reilly MJ, Cohen M, Hokugo A, et al. Molecular effects of fractional carbon dioxide laser resurfacing on photodamaged human skin [J]. Arch Facial Plast Surg, 2010, 12(5):

321-325.

- [3] Irvin TT. Woundhealing, Principles and practice [M]. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1981: 1-3.
- [4] 赵京玉, 柴家科. 外源性透明质酸对创面愈合影响的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志, 2011, 6(1): 107-110.
- [5] Turlier V, Rouquier A, Black D, et al. Assessment of the clinical efficacy of a hyaluronic acid-based deep wrinkle filler using new instrumental methods [J]. J Cosmet Laser Ther, 2010, 12(4): 195-202.
- [6] Gu H, Huang L, Wong YP, et al. HA modulation of epidermal morphogenesis in an organotypic keratinocyte-fibroblast co-culture model [J]. Exp Dermatol, 2010, 19(8): 336-339.
- [7] 郭学平, 刘爱华, 凌涛学. 透明质酸在化妆品、健康食品和软组织填充剂中的应用[J]. 食品与药品, 2005, 7(1): 20-23.
- [8] 孙敏, 谢红付, 施为, 等. 含透明质酸的保湿护肤品治疗面部脂溢性皮炎的临床研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(4): 437-440.
- [9] 王玉玲, 郭学平, 黄思玲, 等. 透明质酸在皮肤科的应用[J]. 食品与药品, 2014, 16(4): 293-295.
- [10] 宋璞, 李靖, 王延婷, 等. 薇诺娜激光术后护肤产品对激光术后患者的辅助治疗观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(6): 358-360.
- [11] 李咏, 孟慧敏, 王婷婷, 等. 透明质酸修复贴敷料用于 Q 开关激光术后创面修复的临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 46(10): 738-740.

【收稿日期】 2016-04-01

【修回日期】 2016-06-22

(上接第 1304 页) 是否化疗对淋巴瘤样接触性皮炎有效, 抑或肺癌的进展对 CTPL 有影响暂时不得而知。本例提示我们: 若见到外用某些植物或其产品而引起接触部位特征性皮损; 伴有明显瘙痒; 组织病理示浸润的淋巴细胞无明显异形性; 免疫组化呈以 T 细胞为主的混合淋巴细胞浸润, 所检 T 细胞表面标志不丢失; 基因重排阴性; 局部使用糖皮质激素效果不佳, 但可随着肺癌肿块消退而好转, 应警惕假性淋巴瘤的可能性, 在病变部位取活检有利于早期诊断。而在肺癌病人病程中, 若出现

类似本例的皮损应考虑 CTPL 的可能性。

【参 考 文 献】

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 1241-1242.
- [2] 李春阳, 孙青, 王玉坤, 等. 皮肤假性淋巴瘤 9 例临床与组织病理分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 33(12): 732-734.

【收稿日期】 2015-11-13

【修回日期】 2016-03-07