·药物与临床·

透明质酸凝胶联合丁酸氢化可的松乳膏治疗婴幼儿湿疹 100 例临床观察

陈君，刘珏，吴黎明

[摘　要]　目的　观察透明质酸凝胶联合丁酸氢化可的松乳膏治疗婴幼儿湿疹的临床疗效和安全性。方法　将入选的 200 例湿疹婴幼儿随机分为 2 组，各 100 例。全部患儿予丁酸氢化可的松乳膏皮损处外搽，2 次/d，待皮疹减退时改为 1 次/d 继续治疗 7 天后停药；治疗组患儿在外搽丁酸氢化可的松乳膏基础上加用透明质酸凝胶，待皮疹消退时单用透明质酸凝胶。比较两组患儿治疗前、治疗第 28d 时的皮疹恢复情况和皮肤水分含量。结果　治疗第 28 天时，治疗组有效率、痊愈率和皮肤水分含量明显高于对照组，差异均有统计学意义（P 均 0.05）。治疗结束后 2 周时，治疗组 2 例复发，对照组 7 例复发，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结论　透明质酸凝胶联合丁酸氢化可的松乳膏治疗婴幼儿湿疹疗效优于单用丁酸氢化可的松乳膏的疗效，能改善临床治疗效果，降低湿疹复发及减轻不良反应，值得临床推广使用。

[关键词]　透明质酸凝胶；丁酸氢化可的松乳膏；湿疹

[中图分类号]　R 758.23　　[文献标识码]　B　　[文章编号]　1001－7089（2017）01－0112－03

[DOI]　10.13735/j.cjdv.1001-7089.201601139

Clinical Observation of Hyaluronic Acid Gel Combined with Hydrocortisone Butyrate Cream for Treating of 100 Patients with Infantile Eczema

CHEN Jun, LIU Jue, WU Li-ming

(*Department of Dermatology, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou* 310006, *China*)

[Corresponding author]　WU Li-ming, E-mail: limingwu1973@163.com

[Abstract]　**Objective**　To observe the safety and efficacy of hyaluronic acid gel in treating infantile eczema. **Methods**　Two hundred patients were randomly divided into two groups. Each group included 100 infants. All infants apply hydrocortisone butyrate cream to the rash twice a day. After the rash disappeared, it was applied exteriorly once a day for 7 days. Control group: When newly diagnosed, first apply hydrocortisone butyrate cream, and then rub hyaluronic acid gel. After the rash disappeared, it was applied hyaluronic acid gel only. Two groups were compared before treatment and 28d when the rash recovery. **Results**　The effective and recurrent rate of the observation group was significantly higher than that of the control group after 28 days of treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The recurrent rate of infantile patients was investigated after 2 weeks. In cured cases: there were 2 cases of recurrence in the observation group and 7 cases in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**　In the treatment of infantile eczema, it has better clinical effect to applying hyaluronic acid gel and hydrocortisone butyrate cream than applying hydrocortisone butyrate cream alone to the patients. The combined use of hyaluronic acid gel and hydrocortisone butyrate cream can improve clinical treatment effect, reduce the recurrence of eczema and reduce adverse reactions. It is worthy of clinical application.

[Key words]　Hyaluronic acid gel; Hydrocortisone butyrate cream; Eczema

婴幼儿湿疹常反复发作，具有多种形态皮疹及渗出倾向，并伴剧痒。根据患儿皮损表现可分为急性期、亚急性期和慢性期。临床可表现为红斑、丘疹、水疱，甚至为糜烂渗出，伴明显瘙痒。为进一步探讨本病的最佳治疗方案，2015 年 8 月－11 月本科对就诊的湿疹婴幼儿应用改进的湿疹面积及严重指数（eczema area and severity index, EASI）评分法[1]，观察透明质酸凝胶联合丁酸氢化可的松乳膏治疗的临床疗效，结果报告如下。

[作者单位]　杭州市第一人民医院皮肤科，浙江 杭州 310000

[通讯作者]　吴黎明，E-mail: limingwu1973@163.com

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 8 月 - 11 月在本科门诊就诊的 200 例湿疹患儿，入选标准：年龄≤3 周岁，临床诊断符合干燥性婴幼儿湿疹，征得患儿家长同意，能按时复诊和坚持至随访结束。排除标准：皮疹局部明显合并细菌、真菌等感染或局部破溃渗出等，对透明质酸凝胶及丁酸氢化可的松乳膏中任一成分过敏者。按照随机数字表法分组入选患者，治疗组和对照组各 100 例。入选患儿一般资料：治疗组：男 49 例，女 51 例；年龄为 1 ~ 36 个月，平均(14.0 ± 10.1) 个月；病程 3 ~ 60 天，平均(24.1 ± 20.3) 天。对照组：男 42 例，女 58 例；年龄 1 ~ 36 个月，平均(11.3 ± 9.2) 个月；病程 3 ~ 60 天，平均(19.5 ± 15.6) 天。两组病例在性别、年龄、病程等一般资料等方面差异均无统计学意义，即具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患儿初诊时进行临床表现评分及记录皮肤检测仪的检测结果。治疗组：先用丁酸氢化可的松乳膏涂抹患处，待干燥后涂抹透明质酸凝胶，2 次/d，根据皮疹情况减少糖皮质激素用量及次数，皮疹消退后继续涂抹透明质酸凝胶保湿治疗，以巩固疗效及减少复发。对照组：外搽丁酸氢化可的松乳膏，待皮疹好转时逐渐减少用药次数及用量直到停药。两组患者分别于治疗后 7d、14d、28d 进行回访，记录临床表现评分及皮肤检测仪情况。

1.3 观察指征及疗效判断标准 临床症状为瘙痒程度，临床体征包括红斑、丘疹、鳞屑，分别以 0 ~ 3 分计算严重程度，以 1 ~ 4 分表示皮损范围不超过体表面积的 2.5，5.0，7.5 和 10。皮损面积初定为 4 分，每缩小 25% 下降 1 分。临床症状和体征各项分值相加乘以面积即为 EASI 皮损症状严重程度总分。疗效指数 =(治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 ×100%。疗效判定：以总积分值减少的百分数作为疗效指数来判定疗效。疗效指数≥90% 为痊愈，60% ~89% 为显效，20% ~ 59% 为好转，< 20% 为无效。有效率 =(痊愈 + 显效) / 例数 ×100%。试验中因皮疹加重而退出试验的按无效处理

1.4 不良反应评估 每次回访记录患儿出现的不良反应，并记录其发生的时间、表现及归转等，分析不良反应发生的原因给予相应处理并退出试验。

1.5 统计学分析 用 SPSS13.0 统计学软件，率的比较进行 χ^2 检验，$P < 0.05$ 示差异有统计学意义。患儿皮肤水分含量组间比较采用重复测量数据分析方法进行分析。

2 结果

2.1 两组患儿的疗效比较 在治疗第 28 天时，治疗组(痊愈 63 例，显效 13 例，好转 19 例，无效 3 例) 和对照组(痊愈 47 例，显效 14 例，好转 30 例，无效 5 例) 患儿有效率分别为 77.55% (76/98) 和 63.54% (61/96)，差异有统计学意义($\chi^2 = 4.587$，$P < 0.05$)，痊愈率分别为 64.29% (63/98) 和 48.96% (47/96)，差异也有统计学意义($\chi^2 = 4.640$，$P < 0.05$)。治疗结束后 2 周时，治疗组 2 例复发，对照组 7 例复发，差异也有统计学意义($\chi^2 = 2.909$，$P < 0.05$)。

2.2 两组患儿皮肤含水量比较 图 1 可直观地看出测量指标随时间的变化趋势，即治疗组与对照组两组资料随时间变化的趋势大致相同，治疗组 0 天、7 天、14 天和 28 天时皮肤水分较对照组均呈上升趋势，说明治疗组皮肤水分含量高于对照组皮肤水分含量。本研究为重复测量数据比较，对其是否存在相关性进行球形检验(表 1)，$P = 0.001 < 0.05$，提示不满足球形分布假设，需要进行自由度调整。表 2 为重复测量数据的分析结果，每个时间点上两组之间的比较(即分别比较 0 天、7 天、14 天、28 天皮肤的水分试验组和对照组的数据)，结果显示 0 天和 7 天时 $P > 0.05$，治疗组和对照组间差异无统计学意义，而治疗 14 天和 28 天时 $P < 0.05$，治疗组和对照组间差异有统计学意义。即证实治疗组患儿皮肤水分含量明显高于对照组。

2.3 不良反应 对照组 4 例患儿予激素治疗 3 周后出现毛细血管扩张、色素的减退和沉着，局部毛发生长加快等副作用，家长要求退出试验，改用其他治疗。研究组 2 例患儿予透明质酸凝胶后当天局部出现红斑及患儿因刺激哭闹，停用后已自行缓解，退出试验，考虑与某些成分或基质刺激相关。

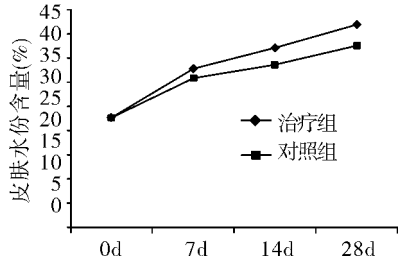


图 1 皮肤检测仪检测两组患儿皮损水分的变化趋势图

Fig. 1 The trend chart of corneum hydration dete cted by skin screening device among two groups of Ill children

3 讨论

婴幼儿湿疹的治疗及复发预防中，保湿、护肤、修复皮肤屏障功能对提高婴幼儿皮肤对抗外界环境刺激具有重要意义[2-3]。在表皮结构中，角质层形成细胞间质，牢固黏着，可防止水分丢失，当表皮屏障功能障碍，真皮和表皮内水分大量丢失，故皮肤发生干燥，表现为丘疹、鳞屑、瘙痒[4]。罹患湿疹的婴幼儿，其皮肤屏障功能缺陷，经水分丢失(TEWL) 增加，易皲裂并瘙痒。刺激物及细菌，特别是金黄色葡萄球菌则易穿透皮肤。目前糖皮质激素仍是治疗湿疹的最基本用药，而糖皮质激素对皮肤屏障功能的影响有负面作用[5]，长期使用可增加角质层糜蛋白酶的产生，损伤皮肤屏障功能，造成角化桥粒未成熟崩解，导致皮肤屏障受损，增加过敏原进入及炎症反应的发生[6]。故应用糖皮质激素抗炎的同时应常规尽早的使用保湿剂来缓解症状，以减少复发。本研究中治疗组复发率低于对照组的复发率，且差异有统计学意义，这可能与前述研究结果相一致。

透明质酸凝胶(益肤) 是南京天纵易康生物科技有限公司研发的一款含有透明质酸(HA) 的润肤剂。它的主要成分是大小分子量 HA。大分子量 HA 能高度伸展，相互缠绕，形成网状结构，能吸附保持自身质量上千倍水分，并且能在皮肤表面形成一层透气的薄膜，阻隔外来细菌、灰尘、紫外线的侵入，促进表皮细胞的增值和分化，清除氧自由基，预防和修复皮肤损伤。小分子量 HA 能渗入真皮，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，加速皮肤损伤修复。益肤在婴幼儿湿疹联合激素治疗中可促进皮肤的表皮、真皮锁水，

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

缓解皮肤干燥，恢复和保持皮肤正常屏障功能，以及促进皮损的修复。

本研究显示透明质酸凝胶（益肤）联合丁酸氢化可的松跟单独使用丁酸氢化可的松在治疗第 28 天时，研究组的有效率明显高于对照组，其差异具有统计学差异（$P < 0.05$），痊愈后复发率也明显降低，长期使用透明质酸凝胶可减少湿疹复发，在治疗的第 14 天、28 天皮肤检测仪显示研究组皮肤水分含量明显高于对照组，根据以上结果分析如下：糖皮质激素穿透性强，作用于真皮浅层，抑制 T 细胞增生、活化，减轻炎症反应，透明质酸主要作用于表皮，修复表皮的屏障功能，减少过敏原对皮肤的刺激，单独使用糖皮质激素可使受损的皮肤屏障功能破坏加剧，角质层黏附和完整性破坏，激素始终都有较高的吸收，不利于激素的减量和停用，以至于停药后炎症易于反跳，病情易于反复，在两者联合应用早期，糖皮质激素易通过受损的皮肤屏障吸收相对较多，而在后期随着皮肤屏障功能的修复其吸收相对减少，即相当于在湿疹治疗中对激素减量使用，两者互补，能共同改善湿疹在表皮和真皮浅层的病理生理变化，从致病机制上产生协同作用。

表 1 Mauchly 的球形度检验

Tab. 1 Inspection of Mauchly's degree of roundnes

主体内效应	Mauchly 的 W	近似卡方	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	下限
治疗时间	.695	71.570	5	.000	.807	.822	.333

表 2 主体内效应的检验

Tab. 2 Test of the effect of the main body

源	因变量	III 型平方和	df	均方	F	Sig.
校正模型	0D	.020a	1	.020	373.423	.989
	7D	190.125[b]	1	190.125	373.423	.073
	14D	648.000[c]	1	648.000	373.423	.000
	28D	920.205[d]	1	920.205	373.423	.000
截距	0D	103603.520	1	1O3603,52O	6.626	.000
	7D	202184.405	1	202184.405	6.626	.000
	14D	250632.000	1	250632.000	6.626	.000
	28D	315456.245	1	316456.245	6.626	.000
组	0D	.020	1	.020	.000	.989
	7D	190.125	1	190.125	3.242	.073
	14D	648.000	1	684.000	16.453	.000
	28D	920.205	1	920,250	19.452	.000

a. R 方 = .000（调整 $R_{方}$ = -.005） b. R 方 = .016（调整 $R_{方}$ = .011）

c. R 方 = .077（调整 $R_{方}$ = .072） d. R 方 = .089（调整 $R_{方}$ = .085）

在糖皮质激素联合透明质酸凝胶治疗婴幼儿湿疹上，结合临床实践，有以下几点值得进一步思考：透明质酸凝胶存在那么多优点，但临床上观察到的疗效和满意度并没有想象中那么好。考虑以下几个因素会减少透明质酸凝胶的疗效：①外用凝胶制剂易被破坏，尤其是摩擦部位。②透明质酸凝胶大分子锁水，小分子补水，但要达到以上作用，需要给小分子透明质酸充足的时间透皮吸收进入真皮，也要让大分子透明质酸有充足的水分锁水。由于凝胶制剂的皮肤亲和度和吸收度不如软膏，很有可能在起作用之前就被擦除。尤其是患者因瘙痒而搔抓。③凝胶制剂的临床疗效和炎症程度密切相关，对于有明显炎症的干性湿疹，存在破坏皮肤屏障的持续性因素，凝胶的疗效欠佳。只有那些临床炎症已控制，处于亚临床炎症状态或者仅仅皮肤生理功能受损的患者，使用凝胶后疗效明确。目前在婴幼儿湿疹的治疗中，保湿剂的辅助协同作用受到日益关注。如何让透明质酸凝胶在治疗婴幼儿湿疹中有更好的疗效有待进一步观察和研究。

[参 考 文 献]

[1] 赵辨. 湿疹面积及严重程度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志，2004，37(1)：3.

[2] 何黎. 重建皮肤屏障在湿疹治疗中的重要性[J]. 皮肤病与性病，2009，31(3)：12-13.

[3] Telofski LS, Morello AP 3rd, Mack DCorreaMC, et al. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier[J]. Dermatol Res Pract, 2012, (198): 789.

[4] 虞瑞尧. 保湿化妆品与皮肤科学[J]. 中国美容医学，2002，11(4)：393.

[5] 吴琰瑜，王学民. 外用糖皮质激素对皮肤屏障系统的影响[J]. 国际皮肤性病学杂志，2011，37(5)：289-291.

[6] 林宗贤，项蕾红. 皮肤屏障功能研究进展[J]. 国际皮肤性病学杂志，2008，34(6)：371-373.

[收稿日期] 2016-02-14
[修回日期] 2016-06-27

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net