

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0023-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.007

一种复合胶态硫乳液对寻常型痤疮疗效的 随机对照非劣效性研究

赵 晴^{1,2} 王金霞¹ 陈佳群¹ 谢玉彬¹ 李施文¹ 钟 崇^{2*}

(1. 深圳市罗湖区中医院, 广东 深圳 518001; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

[摘要] 目的: 评估一种复合胶态硫乳液对寻常型痤疮的治疗效果是否不低于过氧苯甲酰凝胶。方法: 于 2022 年 8 月 1 日至 2022 年 11 月 20 日在深圳市罗湖区中医院皮肤科门诊招募 120 例寻常型痤疮炎症性丘疹患者作为研究对象, 随机分为对照组 (5% 过氧苯甲酰凝胶, 59 例) 和观察组 (复合胶态硫乳液, 61 例)。两组患者均连续用药 28 d, 用药后第 1、2、3、4 周随访复诊, 比较两组患者的治疗效果、皮损数量和面积变化、对药物刺激的主观感受程度。结果: 经 4 周治疗, 两组患者间的有效率差值为 1.07%, 95% CI 为 (-3.38, 5.24), 差值的 95% CI 下限 -3.38% > 非劣效阈值 -5%。除随访 2 周时, 对照组患者皮损面积显著小于观察组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) 以外, 其余各周两组患者皮损数量和皮损面积差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在不同的随访时间下, 两组患者对所用药物感受刺激程度分布差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$)。结论: 在寻常型痤疮炎症性丘疹的治疗中, 复合胶态硫乳液的治疗效果不低于过氧苯甲酰凝胶, 且刺激性较小。

[关键词] 寻常型痤疮; 炎症性丘疹; 复合胶态硫乳液; 过氧苯甲酰凝胶

[中图分类号] R 758.73¹³ **[文献标识码]** B

Treatment Effectiveness of a Compound Colloidal Sulfur Emulsion for Acne Vulgaris: a Randomized Controlled Noninferiority Trial

ZHAO Qing^{1,2}, WANG Jinxia¹, CHEN Jiaqun¹, XIE Yubin¹, LI Shiwen¹, ZHONG Chong^{2*}

(1. Shenzhen Luohu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518001; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510405)

[Abstract] **Objective** To evaluate whether a compound colloidal sulfur emulsion is as effective as peroxybenzoyl gel in treating acne vulgaris. **Methods** A total of 120 patients with acne vulgaris were recruited from the dermatology clinic of Shenzhen Luohu Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 1, 2022 to November 20, 2022, and were randomly divided into a control group (5% oxybenzoyl gel, 59 cases) and an observation group (61 cases). Patients in both groups were treated continuously for 28 days, and were followed up at 1, 2, 3 and 4 weeks after medication. The therapeutic effect, the changes in the number and area of skin lesions, and the degree of subjective feeling to drug stimulation were compared between the two groups. **Results** After 4 weeks of treatment, the difference in response rate between the two groups was 1.07%, 95% CI was (-3.38, 5.24), and the lower 95% CI of the difference was (3.38%) > the non-inferiority threshold was (5%). In addition to 2 weeks of follow-up, the skin area of the control group was significantly smaller than that of the observation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in the number and area of skin lesions between the two groups in other weeks ($P > 0.05$). At different follow-up times, there were statistically significant differences between the two groups in the degree of sensory stimulation of the drugs used ($P < 0.001$). **Conclusion** In the treatment of acne vulgaris inflammatory papules, the therapeutic effect of compound colloidal sulfur emulsion is not inferior to that of peroxybenzoyl gel, and it is less irritating.

[Keywords] Acne vulgaris; Inflammatory papules; Compound colloidal sulfur emulsion; Peroxybenzoyl gel

寻常型痤疮是一种累及毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病, 已成为全球第八大流行性疾病^[1-2]。寻常型痤疮若未采取专业和及时的治疗, 患者面部可能形成严重的痤疮疤

[收稿日期] 2023 - 09 - 29

[基金项目] 深圳市罗湖区软科学研究计划项目 (LX202202014); 深圳市罗湖区中医院院企横向课题 (2022-LHQZYXXLL-KY-034)

[作者简介] 赵晴, 女, 副主任医师, 主要研究方向是中西医结合皮肤病与皮肤美容。

[*通信作者] 钟崇 (E-mail: zhongchongn1732@gzucm.edu.cn; Tel: 13631350782)

痕及色素沉着, 因此损害自信和自尊, 阻碍正常社交活动, 导致出现不同程度的心理问题, 严重者甚至会发生抑郁症和焦虑症^[3-4]。近年来, 寻常型痤疮的发病率增高、发病年龄提前、病程时间延长, 其影响青少年心理健康愈发为公众所重视^[4-5]。

目前临床上较为常用的寻常型痤疮外用治疗药物有维 A 酸类、过氧苯甲酰凝胶、抗菌药物等, 但是由于维 A 酸类的毒副作用、过氧苯甲酰的刺激反应和抗菌药物的耐药性等限制了上述药物在寻常型痤疮临床治疗中的应用^[6-7]。因此, 临床上亟待寻找副作用低、疗效确切的互补或替代制剂。本研究将评估复合胶态硫乳液对与寻常型痤疮的治疗效果是否不低于过氧苯甲酰凝胶, 同时对其改善寻常型痤疮的其他指标及其安全性进行评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2022 年 8 月 1 日至 2022 年 11 月 20 日在深圳市罗湖区中医院皮肤科门诊招募 120 例寻常型痤疮炎性丘疹患者作为研究对象, 随机分为对照组 (5% 氧苯甲酰凝胶, 59 例) 和观察组 (复合胶态硫乳液, 61 例)。因在第 1 周随访时, 对照组 2 例患者因过氧苯甲酰凝胶的刺激性未按用药方式用药, 按照脱落处理。

两组患者的性别、年龄、病程、自觉近期睡眠情况、有高糖或乳制品饮食习惯、皮损数量及皮损面积等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1、表 2。本研究临床试验方案在中国临床试验注册中心网站注册 (注册号: ChiCTR2200062679), 并通过深圳市罗湖区中医院伦理委员会审查批准 (批件文号: 2022-LHQZYXXLL-KY-034)。

表 1 两组患者一般资料的计数资料比较

[n(%)]

组别	n	性别		自觉近期睡眠情况			高糖或乳制品饮食习惯	
		男	女	较好	一般	较差	有	无
对照组	57	23(40.35)	34(59.65)	16(28.07)	11(19.30)	30(52.63)	45(78.95)	12(21.05)
观察组	61	22(36.06)	39(63.94)	18(29.51)	12(19.67)	31(50.82)	43(70.49)	18(29.51)

表 2 两组患者一般资料的计量资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄			病程 / 周	皮损数量 / 个	皮损面积 / mm ²
		19~25 岁	25~31 岁	31~37 岁			
对照组	57	21.35 ± 1.23	26.65 ± 1.31	33.54 ± 2.64	2.12 ± 0.42	13.72 ± 3.57	9.18 ± 3.65
观察组	61	21.85 ± 1.27	26.34 ± 1.39	33.67 ± 2.23	2.02 ± 0.35	13.69 ± 3.21	7.98 ± 3.21

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 年龄 14~45 岁; (2) 寻常型痤疮皮损主要表现在面部, 符合 2019 年中国痤疮治疗指南中, 简易 Pillsbury 3 度 4 级分级法的中度 (II 级) 寻常型痤疮诊断标准的患者^[8]; (3) 在被告知研究目的后知情同意并自愿参与本研究; (4) 能参与后期 4 周的复诊随访; (5) 有良好的表达沟通能力, 依从性良好, 能清晰表达药物对面部的刺激程度。

1.2.2 排除标准 (1) 近 6 个月内存在对寻常型痤疮进行系统性治疗的患者; (2) 近 1 周内外用寻常型痤疮治疗药物或使用功效性护肤品; (3) 对本研究治疗药物或成分有过敏史或者不耐受的患者; (4) 存在具有影响本研究疗效评估的其他皮肤病; (5) 妊娠期、哺乳期妇女; (6) 研究人员认为不适合参与本研究的其他情况。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采用浓度 5% 的过氧苯甲酰凝胶 (法国高德美国际公司 Laboratoires Galderma, 批准文号 H20140076) 治疗, 每日 2 次 (早、晚) 洁面后点涂在粉

刺和炎性丘疹处, 连续使用 28 d。

1.3.2 观察组 采用复合胶态硫乳液 (羽素胶态硫祛痘精华液, 深圳市羽素生物科技有限公司, 备案编号: 粤 G 妆网备字 2023020952; 批号: RDH0901H) 治疗, 每日 2 次 (早、晚) 外涂皮损处, 连续使用 28 d。

1.4 观察指标和疗效判定

1.4.1 观察指标 研究对象入组后, 在治疗前、治疗后 1 周、2 周、3 周、4 周由两位医师分别统计患者炎性丘疹的皮损数量、皮损面积及主观使用感受。

(1) 皮损数量、皮损面积: 均使用肌肤影像分析仪来测量统计 [以色列科智能医疗科技 (上海) 有限公司, 型号: MC2600], 再取均值作数据分析。(2) 对药物刺激程度的主观感受评定方法如下, 复诊时按照: ①没有感到有刺激, ②好像感到有刺激, ③感到有刺激, 来统计受试者使用产品时的不同主观感受。

1.4.2 疗效判定 采用“寻常痤疮国际改良分类法”评估炎性丘疹的皮损改善情况, 计算治疗效果, 计算方法为 (治疗前皮损数 - 治疗后皮损数) / 治疗前皮损数。痊愈: 皮损全部消退; 显效: 皮损消退 > 70% 或炎症

程度减轻 2 度以上；好转：皮损消退 30%~70%，或严重程度减轻 1 度以上，仍有新皮损出现；无效：皮损消退 < 30% 或加重^[8]。有效率 = (痊愈 + 显效 + 好转) / 总例数 × 100%。

1.4.3 脱落与处理 入组后第 1~4 周到门诊复诊随访，复诊时由临床医生询问是否按照用药方式用药和是否规律用药，若有连续 2 次未用药或未按照用药方式用药则按照脱落处理，随访指标不参与数据分析。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，符合正态分布的计量资料以表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，

采用 χ^2 检验，除主要结局指标疗效指数采用单侧检验外，其余均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同随访时间的疗效比较

两组患者每周随访的疗效分布比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。经 4 周治疗，对照组患者的治疗有效率为 91.23%，95% CI 为 (81.06, 96.20)，观察组为 90.16%，95% CI 为 (80.15, 95.41)，有效率差值为 1.07%，95% CI 为 (-3.38, 5.24)，有效率差值 95% CI 的下限 -3.38% > 非劣效阈值 -5%。

表 3 两组患者不同随访时间的疗效比较

		[n(%)]						
组别	n	时间	无效	好转	显效	痊愈	有效率 / %	95% CI
对照组	57	随访 1 周	27(47.37)	19(33.33)	6(10.53)	5(8.77)	52.63	(39.92,65.01)
		随访 2 周	21(36.84)	16(28.07)	13(22.81)	7(12.28)	63.16	(50.18,74.48)
		随访 3 周	7(12.28)	12(21.05)	21(36.84)	17(29.82)	87.72	(76.75,93.92)
		随访 4 周	7(11.48)	18(29.51)	19(31.15)	17(27.87)	91.23	(81.06,96.20)
观察组	61	随访 1 周	30(49.18)	23(37.70)	3(4.92)	5(8.20)	50.82	(38.60,62.94)
		随访 2 周	23(37.70)	20(32.79)	10(16.39)	8(13.11)	62.30	(49.75,73.39)
		随访 3 周	7(11.48)	18(29.51)	19(31.15)	17(27.87)	88.52	(78.15,94.33)
		随访 4 周	6(9.84)	21(34.43)	16(26.23)	18(29.51)	90.16	(80.15,95.41)

2.2 两组患者不同随访时间的皮损数量和皮损面积比较

经 4 周的治疗，两组患者的皮损数量和皮损面积均呈逐步下降趋势；除随访 2 周时，对照组患者皮损面积显著小于观察组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) 以外，其余各周两组患者皮损数量和皮损面积差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

2.3 两组患者不同随访时间对药物刺激程度的主观感受比较

在不同的随访时间下，两组患者对所用药物感受刺激程度分布差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$)，见表 5。

表 4 两组患者不同随访时间的皮损数量和皮损面积比较

		$(\bar{x} \pm s)$		
组别	n	时间	皮损数量 / 个	皮损面积 / mm ²
对照组	57	随访 1 周	10.70 ± 2.35	6.04 ± 2.35
		随访 2 周	9.30 ± 2.12	4.49 ± 2.31
		随访 3 周	6.07 ± 1.95	3.62 ± 1.25
		随访 4 周	4.82 ± 1.93	3.20 ± 0.86
观察组	61	随访 1 周	11.10 ± 2.42	6.77 ± 2.54
		随访 2 周	9.98 ± 2.56	5.61 ± 2.23 ^a
		随访 3 周	6.68 ± 2.09	3.81 ± 1.39
		随访 4 周	5.15 ± 2.07	3.01 ± 1.02

注：与对照组同时间比较，^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者不同随访时间对药物刺激程度的主观感受比较

		[n(%)]					χ^2	P
时间	组别	n	没有感到刺激	好像感到有刺激	感到有刺激			
随访 1 周	对照组	57	8(14.04)	30(52.63)	19(33.33)	45.24	< 0.001	
	观察组	61	46(75.41)	11(18.03)	4(6.56)			
随访 2 周	对照组	57	15(26.32)	26(45.61)	16(28.07)			
	观察组	61	49(80.33)	10(16.39)	2(3.28)			
随访 3 周	对照组	57	20(35.09)	25(43.86)	12(21.05)			
	观察组	61	49(80.33)	11(18.03)	1(1.64)			
随访 4 周	对照组	57	25(43.86)	24(42.11)	8(14.04)			
	观察组	61	52(85.25)	8(13.11)	1(1.64)			

3 讨论

根据相关研究，对于轻中度寻常型痤疮通常以外用药治疗为主^[9]，如维 A 酸类、抗菌药物和过氧苯甲酰凝胶类等，但上述药物的刺激性和耐药性等问题使其在临

床应用效果存在局限性^[6-7]。硫磺制剂具有抗菌消炎，抑制霉菌生长，减少皮脂溢出等功效，对寻常型痤疮也有良好的疗效^[10]，但因其特殊气味而受限。胶态硫是通过微胶囊技术将硫磺包埋在半透性的阿拉伯树胶内，具

有 I 类外部抗菌特性, 硫浓度在 3%~10%^[10]; 其优势为: 硫磺分散且释放延缓和低刺激性。本研究采用寻常型痤疮的临床首选外用药物过氧苯甲酰凝胶(浓度 5%)作为对照药物, 评估一种复合胶态硫乳液对寻常型痤疮的改善效果和安全耐受性, 旨在为寻常型痤疮的治疗提供疗效确切、副作用低的互补或替代制剂。

本研究中, 在两组研究对象基线信息无差异的条件下, 经过 4 周治疗, 复合胶态硫乳液和过氧苯甲酰凝胶的有效率分别为 90.16% 和 91.23%, 两组有效率差值 95% CI 的下限 -3.38% > 非劣效阈值 -5%, 故可认为复合胶态硫乳液对寻常型痤疮的有效率不低于过氧苯甲酰凝胶。此外, 每周随访发现, 两组患者每周随访的疗效分布比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 除随访 2 周时, 对照组患者皮损面积显著小于观察组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) 以外, 其余各周两组患者皮损数量和皮损面积差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 推测上述差异产生的原因是复合胶态硫乳液的硫磺释放较为延缓, 起效速度低于过氧苯甲酰凝胶, 但随着持续使用, 复合胶态硫乳液治疗效果很快与过氧苯甲酰凝胶相当。在主观感受上, 在不同的随访时间下, 两组患者对所用药物感受刺激程度分布差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$), 可认为与复合胶态硫乳液组研究对象相比, 过氧苯甲酰凝胶组研究对象整个随访期间都有刺激感, 而复合胶态硫乳液的刺激性和小于过氧苯甲酰凝胶。

综上所述, 本研究发现复合胶态硫乳液对寻常型痤疮炎症性丘疹的有效率、皮损数量和皮损面积的改善效果均不低于过氧苯甲酰凝胶。但在刺激性的主观感受方面, 过氧苯甲酰凝胶的刺激性和高于复合胶态硫乳液。因此, 在临床治疗中度 II 级寻常型痤疮炎症性丘疹时, 若患者认为过氧苯甲酰凝胶刺激性较强, 可考虑选用复合胶态硫乳液。本研究为轻度寻常型痤疮治疗提供了新的治疗思路和备选方案, 但本研究未检测机体炎症因子水平的改

善效果, 故后期还需开展进一步的研究。

[参考文献]

- [1] DRAKE L, REYES-HADSALL S, BARBIERI J S, et al. New Developments in Topical Acne Therapy [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23 (2): 125-136.
- [2] CONFORTI C, CHELLO C, GIUFFRIDA R, et al. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33 (4): e13548.
- [3] 李峰, 赵文. 玫瑰痤疮的治疗进展 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2022, 51 (6): 378-380.
- [4] HALVORSEN J A, STERN R S, DALGARD F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131 (2): 363-370.
- [5] ZAENGLEIN A L, PATHY A L, SCHLOSSER B J, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74 (5): 945-973.
- [6] LEYDEN J J, DEL ROSSO J Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011, 4 (2): 40-47.
- [7] HAN J J, FALETSKY A, BARBIERI J S, et al. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11 (1): 79-91.
- [8] 鞠强. 中国痤疮治疗指南(2019 修订版) [J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48 (9): 583-588.
- [9] 王玉文, 蒙秉新. 姜黄消痤搽剂联合外用药物治疗寻常型痤疮疗效观察 [J]. *中国热带医学*, 2014, 14 (5): 627-629.
- [10] 张勇, 谢丽玲, 张振霞, 等. 硫磺在中医药中的应用概述 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2013, 15 (6): 1463-1468.