

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.023

口服氨甲环酸片辅助治疗黄褐斑的 Meta 分析

刘丽梅^{1,2,3}, 陈 华^{1,4}, 谢梦瑶^{1,5}, 曹国秀⁶, 袁拥华^{1,2,3,4,△}

(1. 重庆医科大学附属儿童医院药学部 400014; 2. 重庆医科大学临床药学教研室 400016;
3. 儿科学重庆市重点实验室 400014; 4. 重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所/儿童发育
疾病研究教育部重点实验室 400014; 5. 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 400014;
6. 重庆医科大学附属儿童医院皮肤科 400014)

[摘要] **目的** 评价止血药氨甲环酸片治疗黄褐斑的疗效和安全性。**方法** 计算机检索英文数据库 PubMed, EBSCO, ISI Web of science, ovid, Science Direct, the Cochrane Library(2015 年第 12 期)、CENTRAL, 以及维普、中国知网(CNKI)、万方检索; 时间从建库至 2016 年 1 月 7 日, 查找关于氨甲环酸治疗黄褐斑的随机对照试验(RCT)研究, 2 位评价员独立筛选文献, 提取资料 and 评价纳入研究的质量, 使用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 RCT 研究 16 篇, 两组同时涉及有效率 13 篇, 疗效评分 5 篇, 报道不良反应情况 14 篇, 复发情况 4 篇: (1) 两组对比的疗效差异有统计学意义 [$OR=2.49, 95\%CI(1.39, 4.46), P=0.002$]; (2) 总有效率 [$r5=0.75, 95\%CI(0.69, 0.82), P=0.000$]; 总有效率 [$r6=0.93, 95\%CI(0.91, 0.95), P=0.005$]; (3) 疗程为 8 周时, 氨甲环酸组的疗效评分低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.23, 95\%CI(-1.38, -1.08), P=0.000$]; (4) 4 篇报道了不良反应情况, 不良反应类型主要为胃肠道反应及月经量减少, 3 篇报道了复发的例数, 1 篇报道了复发的比率。**结论** 氨甲环酸组治疗黄褐斑的疗效优于对照组; 口服氨甲环酸片治疗黄褐斑安全性较为可靠, 但存在复发情况。

[关键词] 氨甲环酸; 黄褐斑; 系统评价; Meta 分析**[中图分类号]** R758.4+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2238-05

Oral tranexamic acid tablet for assisted treatment of melasma: a Meta analysis*

Liu Limei^{1,2,3}, Chen Hua^{1,4}, Xie Mengyao^{1,5}, Cao Guoxiu⁶, Yuan Yonghua^{1,2,3,4,△}

(1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. Teaching and Researchin Section of Clinical Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 5. China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China;
6. Department Dermatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of hemostatic tranexamic acid tablet in the treatment of chloasma. **Methods** Such databases as PubMed, EBSCO, ISI Web of Science, Cochrane Library (Issue 12, 2015) CENTRAL, VIP, CNKI Wanfang Database were electronically retrieved from their establishment to January 7, 2016 for seeking the randomized controlled trials (RCTs) on tranexamic acid tablet in treating melasma. Two valuator independently screened the literatures, extracted the data and evaluated the quality of included RCTs. The meta analysis was performed by using Stata 12.0 software. **Results** Sixteen RCTs were included, simultaneously involving the efficiency in the two groups ($n=13$) the severity score ($n=5$), adverse reactions ($n=14$) and the recurrence situation ($n=4$). (1) The difference of curative effect between the two groups was statistically significant [$OR=2.49, 95\%CI(1.39, 4.46), P=0.002$]; (2) the total effective rate [$r5=0.75, 95\%CI(0.69, 0.82), P=0.000$]; the total effective rate [$r6=0.93, 95\%CI(0.91, 0.95), P=0.005$]; (3) when the course of treatment was 8 weeks, the curative effect score in the tranexamic acid group was lower than that in the control group [$SMD=-1.23, 95\%CI(-1.38, -1.08), P=0.000$], and the difference was statistically significant; (4) 4 articles reported the adverse reactions. The main adverse reaction types were gastrointestinal reactions and menstruation volume decrease. 3 articles reported the number of recurrent cases, and 1 article reported the rate of recurrence. **Conclusion** The curative effect in the tranexamic acid treatment group in treating chloasma is better than that in the control group; oral tranexamic acid tablet has the reliable safety in the treatment of chloasma, but there is recurrence situation.

[Key words] tranexamic acid; melasma; systematic review; meta analysis

黄褐斑是面部出现对称性褐色斑片的一种色素沉着性皮肤病, 男女均可发病, 以青中年妇女常见^[1-2]; 其发病原因复杂, 可能与妊娠、内分泌失调、子宫卵巢疾病、日光照射, 精神创伤等因素存在一定的关系^[3-4], 是医学美容界一个炙热的话题。黄褐斑患者虽然无明显不适, 但是严重影响女性脸面部的美观。当代, 随着不断提高的物质文化, 女性重视自己颜面部保

养的人数及程度都在急速的增长。此类损容性皮肤病常给患者带来一定的心理压力和痛苦, 体现为亚健康状态。氨甲环酸(TXA)是一种临床上常用的止血药, 近年来由于它治疗黄褐斑的新功效而得到广泛关注, 针对其治疗黄褐斑的可能机制、临床应用疗效、安全性等研究在国内外迅速展开, 相关的文

章也陆续发表。2003 年,章晓鹰等^[5]进行的实验证明止血环酸对黑色素合成有一定的抑制作用;并报道止血环酸可能是通过和酪氨酸产生的竞争干扰了酪氨酸酶对酪氨酸代谢的催化作用,最终抑制了黑色素合成。2007 年,Maeda 等^[6]发现可以通过抑制对酪氨酸酶产生增强作用的血浆酶原激活体(SC-uPA),使酪氨酸酶失活,从而达到消退色素治疗黄褐斑目的。TAX 常规止血剂量的主要不良反应包括:恶心、呕吐、腹泻、皮肤过敏、抽搐和血栓栓塞等^[7-8],但是治疗黄褐斑的使用剂量通常较止血剂量少,不良反应的情况可能有所不同。为评价 TAX 治疗黄褐斑的临床效果以及药物的潜在不良反应,本研究收集国内外常用数据库,以期为临床治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以(黄褐斑 OR 肝斑)AND(氨甲环酸 OR 止血环酸)检索维普、中国知网(CNKI)、万方;以(Chloasma OR Chloasmas OR Melasma OR Melasmas) and (tranexamic acid OR Transamin OR AMCHA OR Amikapron OR Cyklokapron OR Trans-AMCA OR Trans-AMCHA)检索 PubMed、EBSCO、ISI Web of science、ovid、Science Direct、the Cochrane Library (2015 年第 12 期),CENTRAL。末次检索时间为 2016 年 1 月 7 日。以上所有检索策略均通过多次预检索确定。检索由 2 位研究者同时独立进行,如遇分歧,协商解决。

1.2 研究的纳入和排除标准 (1)纳入标准。研究设计:随机对照试验(RCT)。研究对象:临床诊断为黄褐斑的患者。干预措施:治疗组包含 TAX,对照组为其他不含 TAX 的治疗措施。结局指标:主要指标为黄褐斑临床疗效评价的有效率或例数、疗效评分,口服 TAX 不良反应的发生率或例数;次要指标为黄褐斑的复发率或例数。(2)疗效判断标准。基本治愈:肉眼视色斑面积消退大于 90%,颜色基本消失;显效:肉眼视色斑面积消退大于 60%,颜色明显变淡;好转:肉眼视色斑面积消退大于 30%,颜色变淡;无效:肉眼视色斑面积消退小于或等于 30%,颜色变化不明显;另外,本研究拟定:基本治愈率(r1)、显效率(r2)、好转率(r3)、无效率(r4);总有效率(r5)为基本治愈率与显效率之和(r1+r2);总有效率(r6)为基本治愈率、显效率 and 好转率之和(r1+r2+r3)。(3)排除标准:非中英文文献;TAX 使用途径为静脉注射、超声导入等非口服途径;多个研究若选用同一人群,只采用最新发表的结果。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 2 位研究者独立阅读检索文献的题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究,去除重复文献,对可能符合纳入标准的文献进行下载及阅读全文,最后筛选出符合纳入标准的文献。如有分歧,通过讨论解决。提取资料主要包括:第一作者、发表时间、研究实施国家、研究设计类型,样本量,用药疗程,厂家、剂量,治疗有效率、复发率、不良反应(率或例数)等情况。

1.3.2 质量评价 使用 Jadad 量表独立对纳入文献进行质量评价,意见不一致时讨论解决。主要包括以下 4 项内容:(1)随机序列的产生。恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分;(2)随机化隐藏。恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当或未使用 0 分;(3)盲法。恰当 2 分,不清楚 1 分,不恰当 0 分;(4)撤出与退出。描述 1 分,未描述 0 分。总分为 1~7 分,其中 1~3 分为低质量研究,>4 分为高质量研究。

1.4 统计学处理 该统计分析利用 State 12.0 软件完成。单个率、SMD、OR 和 95%CI 作为合并分析的统计量。首先对纳入文献行异质性分析,采用 χ^2 检验分析统计学异质性,检验水准为 $\alpha=0.1$,即 $P \leq 0.1$ 时,各研究结果间存在异质性。若 $P >$

0.1 和 $I^2 < 50\%$,采用固定效应模型分析;反之,用随机效应模型进行合并,并采用亚组分析和敏感性分析探讨异质性来源。如果研究间存在明显的异质性,必要时采用亚组分析或敏感性分析;对于无法合并的纳入文献,采取描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息 初次检索电子数据库文献 422 篇,通过软件及人工去除重复 172 篇(endnoteX119 篇,医学文献王 41 篇,人工 12 篇),剩余 250 篇,然后阅读题目和摘要去除 214 篇后剩余 36 篇,下载后仔细阅读全文,最终纳入 16 篇 RCT。其中,涉及两组对比有效率 13 篇^[9-21],涉及疗效评分 5 篇^[8-9,18,22-23];另外,报道不良反应情况 14 篇,复发情况 4 篇。纳入研究的基本特征详见表 1。筛选流程图见图 1。

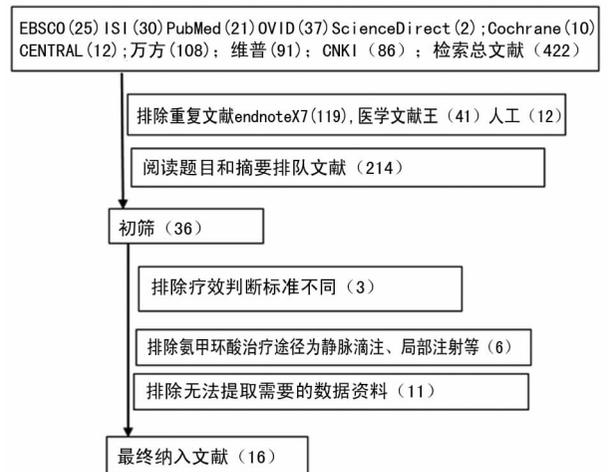


图 1 文献检索流程

2.2 纳入文献质量评价 纳入的文献提到“随机”13 篇,3 篇^[9-10,22]说明随机试验方案,1 篇采用盲法^[23]。3 篇^[8-9,16]报道了退出与失访人数;5 分 1 篇^[9],4 分 1 篇^[22],3 分 6 篇^[8,10,16,18,21,23],2 分 6 篇^[11,13-14,18-20],1 分 2 篇^[2,15]。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组对比的疗效分析 将纳入 13 篇研究进行统计学异质性研究,各研究间有统计学异质性($P=0.000$, $I^2=81.8\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。进入 Stata 软件进行统计的有效例数和无效例数分别为:(1)有效例数=文献中的基本治愈例数与显效例数之和;(2)无效例数:文献中好转例数与无效例数之和。结果显示,两组疗效差异有统计学意义 [$OR=2.49, 95\%CI(1.39, 4.46), P=0.002$]。考虑较大的异质性,本研究采取了日剂量(0.50 g 和 0.75 g)、疗程(6、3、2 个月)进行亚型分组,但异质性仍然存在,个别组相对上述整体分析时有所下降,见图 2。

2.3.2 单个率的疗效分析 14 篇研究试验组涉及基本治愈率(r1)、显效率(r2)、好转率(r3)、无效率(r4),总例数为 1 082 例。将其进行单个率的 Meta 分析发现:r1=0.32,95%CI(0.24,0.39),存在异质性($P=0.000$, $I^2=87\%$);r2=0.42,95%CI(0.35,0.50),存在异质性($P=0.000$, $I^2=84.4\%$);r3=0.16,95%CI(0.12,0.20),存在异质性($P=0.000$, $I^2=71.9\%$);r4=0.07,95%CI(0.05,0.09),存在异质性($P=0.000$, $I^2=56.5\%$);总有效率 r5=0.75,95%CI(0.69,0.82),存在异质性($P=0.000$, $I^2=82.4\%$);总有效率 r6=0.93,95%CI(0.91,0.95),存在异质性($P=0.000$, $I^2=56.5\%$);将总有效率 r5 和总有效率 r6 分别作为总体合并有效量,再将纳入研究进一步行日剂量(0.50 g 和 0.75 g)、疗程(6、3、2 个月)

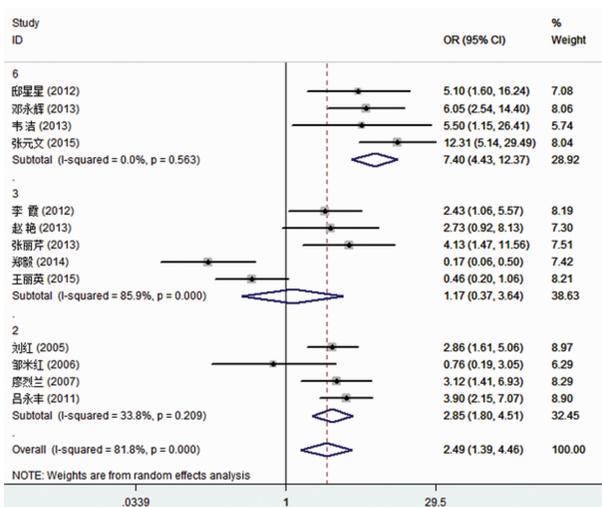
表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入文献 | 发表时间 (年) | 年龄 (岁) | 试验组 (n) | 对照组 (n) | 实验组 TXA 用法用量 | 厂家 | 疗程 (个月) | 对照组措施 | 质量 评分(分) |
|-----------------------|-------------|-----------|------------|------------|-----------------|------------|------------|---|-------------|
| 安彩霞等 ^[8] | 2015 | 22~53 | 30 | 27 | 0.25 2次/天,口服 | 湖南洞庭药业 | 3 | 激光治疗 2次/周 | 3 |
| 邱星星 ^[9] | 2012 | 27~48 | 30 | 30 | 0.25 2次/天,口服 | 湖南洞庭药业 | 6 | E光 1次/4周 | 5 |
| 邓永辉等 ^[10] | 2013 | 30~45 | 50 | 50 | 0.25 2次/天,口服 | — | 6 | Q开关 1 064 nm 激光 1次/8周 | 3 |
| 韦洁等 ^[11] | 2013 | 29~48 | 15 | 15 | 0.25 2次/天,口服 | 日本第一制药 | 6 | Q开关 1 064 nm 激光,1次/2周 | 2 |
| 赵艳 ^[12] | 2013 | 17~56 | 40 | 40 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | Vit B 100 mg+肌昔 200 mg+ Vit C 3 g+5%GS 250 mg 1次/天 | 1 |
| 吕永丰等 ^[13] | 2011 | — | 180 | 108 | 0.25 2次/天,口服 | 日本第一制药 | 2 | VitC片 0.1 3次/天,口服+氢醌乳膏 (外) | 2 |
| 李霞 ^[14] | 2012 | 18~60 | 54 | 42 | 0.50 2次/天,口服 | 日本第一制药 | 3 | VitC 1.2 g/d+氢醌乳膏(外) | 2 |
| 张丽萍 ^[15] | 2013 | 17~56 | 50 | 50 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | Vit B 100 mg+肌昔 200 mg+ Vit C 3 g+5%GS 250 mg 1次/天 | 1 |
| 张元文 ^[16] | 2015 | 25~51 | 60 | 60 | 0.25 2次/天,口服 | 香港正美药品 | 6~9 | ATP:1次/4周 | 3 |
| 廖烈兰 ^[17] | 2007 | 18~55 | 70 | 50 | 0.25 3次/天,口服 | 徐州莱恩药业有限公司 | 2 | VitC片 0.1 3次/天,口服;VitE胶囊0.5 g 3次/天,口服;超声美白液+面膜 | 3 |
| 刘红等 ^[18] | 2005 | 25~57 | 176 | 70 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | VitE胶囊0.1 g 1次/天;VitC 0.1 g 3 次/天; | 2 |
| 邹米红 ^[19] | 2006 | 26~52 | 40 | 41 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | 面膜 | 2 |
| 王丽英等 ^[20] | 2015 | 26~53 | 55 | 55 | 0.25 2次/天,口服 | 北京双鹤药业 | 3 | 滋阴祛斑方 早晚 | 2 |
| 郑毅 ^[21] | 2014 | 18~45 | 36 | 36 | 0.25 2次/天,口服 | 西安力邦制药 | 3 | 血府逐瘀汤 150 mL 早晚 | 3 |
| Kam 等 ^[22] | 2012 | 17~55 | 130 | 130 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | 氢醌霜 | 4 |
| 刘红等 ^[23] | 2012 | 18~70 | 226 | 90 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | Vit E胶囊0.1 g 1次/天,口服,VitC片 0.1 g 1次/天,口服,中药面膜 | 3 |

—:表示无数据。

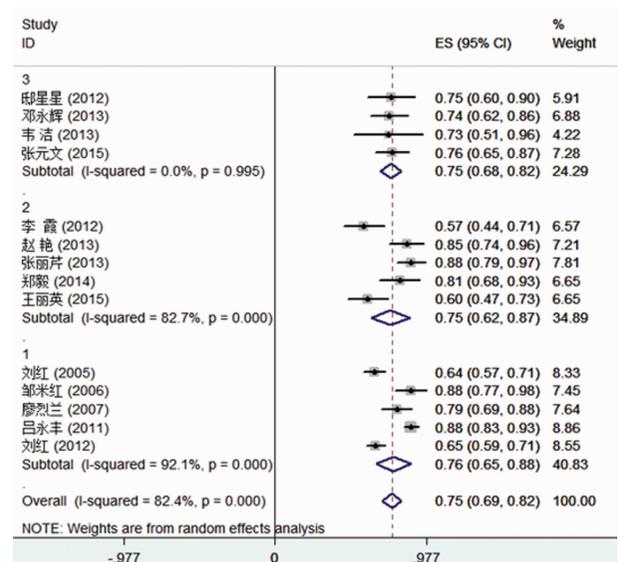
亚型分组,发现 r5 组异质性仍然较大,r6 组异质性有所减少,但是各亚组的合并效应都十分接近各自的最终合并效应量(r5=0.75,r6=0.93),见图 3。

[SMD 12 周 = -0.5, 95% CI (-0.72, -0.27), P = 0.663]。另外,从其森林图可知道,部分组别只有一组数据,总例数不大,所得结果可能需更多大量本的研究来证实,见图 4。



2、3、6:以疗程 2、3、6 个月分组。

图 2 口服氨甲环酸组与对照组疗效比较



1、2、3:以疗程 2、3、6 个月分组。

图 3 口服氨甲环酸组总有效率 r5 的 Meta 分析

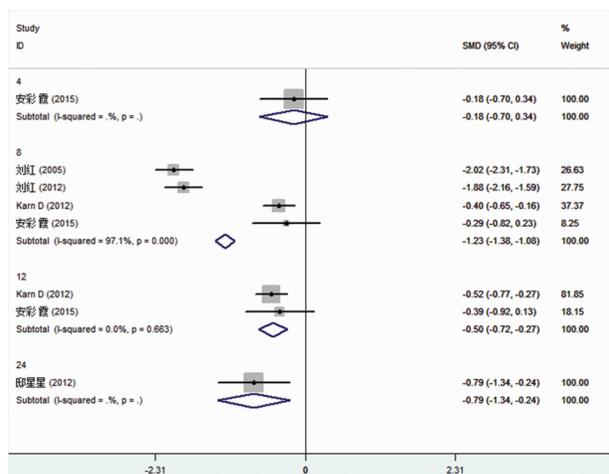
2.3.3 两组治疗前后疗效评分比较 将纳入的 5 篇研究的数据进行疗程分组统计(4、8、12、24 周),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,4 周时两组疗效评分无统计学意义,8、12 周时,TAX 组的评分均低于对照组,差异有统计学意义[SMD 8 周 = -1.23, 95% CI (-1.38, -1.08), P = 0.000]、

2.4 不良反应及复发情况 14 篇报道了不良反应情况,不良反应主要涉及胃肠道反应及月经量减少。3 篇报道了复发的例数,1 篇报道了复发的比率,见表 2。

表 2 口服氨甲环酸片组出现不良反应及复发的情况

| 第一作者 | 总例数 | 用法用量(g) | 厂家 | 疗程(个月) | 复发情况 | 不良反应类型及例数 |
|-----------------------|-----|--------------|-------------|--------|---|----------------------------------|
| 安彩霞等 ^[8] | 30 | 0.25 2次/天,口服 | 湖南洞庭药业 | 3 | 1例 | 3例胃部不适、恶心;4例出现月经减少 |
| 邱星星 ^[9] | 30 | 0.25 2次/天,口服 | 湖南洞庭药业 | 6 | 2例 | 3例轻度腹泻;3例月经量减少、月经周期变化 |
| 邓永辉等 ^[10] | 50 | 0.25 2次/天,口服 | — | 6 | 未描述 | 4例腹部不适、消化不良;2例月经量明显减少、月经血块 |
| 韦洁等 ^[11] | 15 | 0.25 2次/天,口服 | 日本第一制药(妥塞敏) | 6 | 1例 | 1例轻度胃肠道不适;1例患者出现月经推迟;1例月经量增多 |
| 赵艳 ^[12] | 40 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | 未描述 | 未描述 |
| 吕永丰等 ^[13] | 180 | 0.25 2次/天,口服 | 日本第一制药(妥塞敏) | 2 | 未描述 | 3例出现轻度腹泻;3例轻度恶心;2例月经量减少 |
| 李霞 ^[14] | 54 | 0.50 2次/天,口服 | 日本第一制药(妥塞敏) | 3 | 未描述 | 4例头晕、恶心、呕吐 |
| 张丽芹 ^[15] | 50 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | 未描述 | 未描述 |
| 张元文等 ^[16] | 60 | 0.25 2次/天,口服 | 香港正美药品 | 6 | 未描述 | 3例轻度胃肠道反应,1例月经量减少 |
| 廖烈兰 ^[17] | 70 | 0.25 3次/天,口服 | 徐州莱恩药业有限公司 | 2 | 未描述 | 未出现 |
| 刘红等 ^[18] | 176 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | 未描述 | 9例头晕、恶心、呕吐、呃酸等现象 |
| 邹米红 ^[19] | 40 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | 未描述 | 未描述 |
| 王丽英等 ^[20] | 55 | 0.25 2次/天,口服 | 北京双鹤药业 | 3 | 未描述 | 未出现 |
| 郑毅 ^[21] | 36 | 0.25 2次/天,口服 | 西安力邦制药 | 3 | 未描述 | 未出现 |
| Kam 等 ^[22] | 130 | 0.25 2次/天,口服 | — | 3 | 未描述 | 月经量减少(14.7%)、暖气(9.2%)、腹部痉挛(6.9%) |
| 刘红等 ^[23] | 226 | 0.25 3次/天,口服 | 上海延安制药 | 2 | 基本治愈率未发生明显变化($P>0.05$);显效率在6个月内无明显变化($P>0.05$);有效率则随时间推移显著下降($P<0.05$),而无效率则随时间推移显著升高($P<0.05$) | 12例头晕、恶心、呕吐、呃酸 |

备注:药物用量未写单位的,其单位均为g;—表示无数据。



4、8、12、24;以 4、8、12、24 周疗程分组。

图 4 TAX 组与对照组疗效评分的比较

3 讨论

在氨甲环酸片治疗用于治疗黄褐斑的临床应用上,不少研究对其进行了疗效研究及不良反应的评估。但这些研究的结论不完全一致,也比较零散,需要一种综合的方法将其进行梳理。因此本研究采取“循证”的方法,搜索国内外数据库,对建库至 2016 年 1 月的 RCT 中的疗效、不良反应、复发情况进行定性、定量的综合分析。

黄褐斑常见于居住在紫外线照射强烈地区的 IV~VI 型肤色的人,尤其以亚洲人为多^[24-25]。本研究纳入的 16 篇研究中,15 篇为中国人,1 篇为尼泊尔人,未涉及欧美白种人,结果与上述结论一致。值得注意的是,按照纳入标准,本研究最终纳入的文献绝大部分为中国发表的文献,除开少量的尼泊尔人群,相当于综合了中国患黄褐斑人群的情况。因为本研究为止血药物氨甲环酸片用于黄斑治疗,属于超说明书用药,而超说明书用药在中国这个特殊的环境中又不可能大规模、全方面详细的进行研究,导致质量不高,但作者认为仍具参考意义,希望为临床提供参考。此次研究为本课题组后期工作做导向,收集足够病例,探讨 TAX 治疗黄褐斑的作用机制,以期进一步证实其结果的可靠性。

从两组对比的疗效分析可知,TAX 组与对照组疗效差异有统计学意义。从治疗前后黄褐斑严重评分中发现 8 周,12 周 TAX 组均低于对照组,结果差异有统计学意义。两者结论保持一致性。因异质性较大,在进行日剂量、疗程亚组分析后,异质性未明显下降,说明还有其他影响因素存在,如各研究的试验环境,黄褐斑患者的病程不同等。从单个率的疗效分析可知,氨甲环酸片的基本治愈率 r1、显效率 r2、好转率 r3、无效率 r4、总有效率 r5、总有效率 r6 的大致情况及波动范围。进一步从日剂量、疗程行亚组分析发现,总有效率 r5 和总有效率 r6 的钻石结果不受纳入研究中日剂量和疗程的影响;可能与纳入研究的疗程均在 2 个月以上有关。有研究提到氨甲环酸片疗效

与剂量大小不成正相关,但显效率会随疗程的延长而显著提高^[26]。考虑样本量及方法学质量的限制,氨甲环酸片治疗黄褐斑是否与剂量和疗程有关,及成怎样的相关性仍需要一些大样本的前瞻性试验来证实,日本学者葛西建一郎^[27]认为 TAX 治疗黄褐斑是有效的,而本系统评价的结果支持这一结论。

本研究中,口服氨甲环酸片治疗黄褐斑出现的不良反应主要为轻微的胃肠道反应和月经量减少。该现象与 Cho 等^[28]研究阐述的一致。在纳入的文献中提到,嘱咐患者改为饭后服用和避免月经期间使用后,不良反应未出现,说明在本研究纳入的文献中,TAX 治疗黄褐斑使用的剂量(0.25 g 2 次/天或 0.25 g 3 次/天)安全性较为可靠。有研究认为首先试验对象本身血液系统在正常生理状态下凝血过程处于未启动状态,其次在临床上用于止血的剂量一般为 1.0~3.0 g/d,而治疗黄褐斑剂量小于此剂量,所以后者不足以对纤溶系统产生明显影响^[18]。另外,本研究纳入文献中,3 篇报道了复发的例数,1 篇报道了随着时间推移复发的比率,其他均未描述,提示氨甲环酸片治疗黄褐斑存在复发,该药对色素的消退作用是可逆的^[26],不能保证终身治愈。

目前亟待解决的问题:(1)TAX 治疗黄褐斑的疗效是否与剂量和疗程相关,如果相关,存在怎样的相关性,如前期服用是否剂量要加倍,多大的稳定剂量和疗程最合适等;(2)长期口服(>6 个月)氨甲环酸治疗黄褐斑是否有潜在的不良反应,如果存在,是否能通过改变服用时辰来减少发生;(3)需要大量记录 TAX 治疗黄褐斑的复发情况(如严重程度,比例等)的文献。

综上所述,在 2、3、6 个月的疗程中:(1)在治疗黄褐斑的疗效上(显效及基本治愈),包含氨甲环酸片的组别优于不包含氨甲环酸片的组别;(2)氨甲环酸治疗黄褐斑(0.25 g 2 次/天或 0.25 g 3 次/天)安全性较为可靠,但存在复发情况;(3)口服氨甲环酸片治疗黄褐斑效果明显的比率(显效与基本治愈例数之和与总例数的比值)大约在 0.75。本研究存在的局限:首先,纳入研究的文献均为已发表的中文或英文期刊文献可能会漏掉一些其他语种的重要研究而产生发表偏倚;其次,缺乏对于长期口服氨甲环酸片的治疗效果及安全性的研究,因此需要更多大样本、高质量、长疗程的 RCT 来验证口服氨甲环酸片治疗黄褐斑的安全性及有效性。

参考文献

- Piehardo R, Vallejos Q, Feldman SR, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life adult male Latino migrant workers[J]. *Int J Dermatol*, 2009, 48(1): 22-26.
- Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, et al. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil[J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(6): 655-662.
- Wolf R, Wolf D, Tamir A, et al. Melasma: a mask of stress[J]. *Br J Dermatol*, 1991, 125(2): 192-193.
- 邹宏超,付香莲. 黄褐斑病因及发病机制研究进展[J]. *皮肤病与性病*, 2010, 32(4): 27-29.
- 章晓鹰,杨希隼,杨红,等. 止血环酸抑制黑色素合成的实验研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2003, 2(4): 227-229.
- Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium[J]. *J Health Sci*, 2007, 53(4): 389-396.
- Wellington K, Wagstaff AJ. tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia[J]. *Drugs*, 2003, 63(13): 1417-1433.
- 安彩霞,向芳,杨珊,等. 氨甲环酸联合 Q 开关 Nd:YAG 激光治疗黄褐斑疗效观察[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2015, 8(5): 126-128.
- 邱星星. E 光结合口服氨甲环酸治疗黄褐斑临床疗效研究[D]. 广西中医药大学, 2012: 1-64.
- 邓永辉,苑凯华,李勤,等. Q 开关 1 064 nm 激光联合氨甲环酸治疗黄褐斑临床观察[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2013, 6(2): 105-106.
- 韦洁,黎冻,周翔,等. Q 开关 Nd:YAG 1064nm 激光联合口服氨甲环酸片治疗黄褐斑疗效观察[J]. *中国美容医学*, 2013, 22(9): 965-969.
- 赵艳. 氨甲环酸联合还原型谷胱甘肽治疗黄褐斑的临床探析[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(5): 174-175.
- 吕永丰,李国成,叶琳. 氨甲环酸联合氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效分析[J]. *临床合理用药*, 2011, 4(9B): 63-64.
- 李霞. 氨甲环酸治疗黄褐斑临床疗效观察[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(5): 76-77.
- 张丽芹. 美安颗粒联合氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效观察[J]. *中外医疗*, 2013: 22, 47.
- 张元文,徐军,刘秀峰,等. 强脉冲光自动脉冲技术联合氨甲环酸治疗黄褐斑 60 例临床观察[J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2015, 29(12): 42-44.
- 廖烈兰. 止血环酸联合超声导入治疗黄褐斑临床观察[J]. *中国美容医学*, 2007, 16(4): 542-543.
- 刘红,顾仲朝,杨希隼. 止血环酸治疗黄褐斑的疗效及安全性观察[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2005, 11(6): 361-363.
- 邹米红. 中药面膜治疗黄褐斑 41 例[J]. *南京中医药大学学报*, 2006, 22(5): 334.
- 王丽英,王燕,冯虎等. 滋阴祛斑方对黄褐斑患者性激素的影响[J]. *河北中医*, 2015, 37(10): 1470-1472.
- 郑毅. 血府逐瘀汤联合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床观察[D]. 黑龙江中医药大学, 2014: 1-40.
- Karn D, KC S, Amatya A et al. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma[J]. *KUMJ*, 2012, 10(4): 40-43.
- 刘红,顾仲朝. 氨甲环酸、维生素 C、维生素 E 联合中药面膜治疗黄褐斑疗效观察[J]. *浙江医学*, 2012, 34(11): 924-926.
- Ho SG, Chan HH. The Asian dermatologic patient[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2009, 10(3): 153-168.
- Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review[J]. *J Cutan Med Surg*, 2004, 8(2): 97-102.
- 朱鸿津,杨希惠. 止血环酸治疗黄褐斑的初步临床观察[J]. *药学进展*, 2001, 25(3): 178-181.
- 葛西建一郎. 色斑的治疗[M]. 吴溯帆,译. 杭州:浙江科学技术出版社, 2011: 131.
- Cho HH, Choi M, Cho S, et al. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser[J]. *J Dermatolog Treat*, 2013, 24(4): 292-296.