

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.011

不同剂次糠酸莫米松乳膏治疗儿童严重
生理性包茎的临床效果比较^{*}周广伦,尹鉴淳,孙俊杰,刘晓东,杨志林,李守林[△]
(深圳市儿童医院泌尿外科,广东 深圳 518034)

[摘要] **目的** 比较每天不同剂次外用 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗儿童严重生理性包茎的疗效。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月该院门诊治疗的严重包茎患儿(Kikiros 分类 4~5 级)605 例作为研究对象。患儿年龄 3~11 岁,采用随机数字表法分为观察组 303 例和对照组 302 例。两组均予以 0.1% 糠酸莫米松乳膏外涂包皮口,观察组每晚 1 次、持续 4 周,对照组早晚各 1 次、持续 4 周。比较两组患儿在治疗开始后的 2 周、4 周、3 个月复诊的有效率(Kikiros 分类 0~1 级)。**结果** 观察组完成治疗 278 例,治疗后 2 周、4 周和 3 个月治疗有效率分别为 33.5%、69.8%和 64.7%;对照组完成治疗 264 例,治疗后 2 周、4 周、3 个月治疗有效率分别为 44.7%、70.8%和 66.3%。观察组治疗后 2 周有效率低于对照组($P<0.05$),而两组治疗后 4 周、3 个月有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组、对照组分别有 5、7 例出现药物不良反应。**结论** 每天 1、2 次连续 4 周外用类固醇治疗严重包茎均可获得满意疗效,其适用于要求保守治疗的儿童。

[关键词] 包茎;类固醇;糠酸莫米松;儿童**[中图分类号]** R691**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0533-04Comparison of clinical effects of different doses of mometasone furoate cream
in the treatment of children's serious physiological phimosis^{*}ZHOU Guanglun, YIN Jianchun, SUN Junjie, LIU Xiaodong, YANG Zhilin, LI Shoulin[△]
(Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518034, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of 0.1% mometasone furoate cream in treating serious physiological phimosis in children with different doses every day. **Methods** A total of 605 cases of severe phimosis (Kikiros classification 4~5) were selected from April 2018 to April 2021 as the research objects. The children aged 3 to 11 years old were divided into observation group (303 cases) and control group (302 cases). Both groups were coated with 0.1% mometasone furoate cream. The observation group was treated once every night for four weeks, while the control group was treated once every morning and evening for four weeks. The effective rate of follow-up in the second week, the fourth week and the third month after the start of treatment was compared between the two groups (Kikiros classification 0-1). **Results** The observation group completed 278 cases, and the effective rates of treatment in the second week, the fourth week and the third month after treatment were 33.5%, 69.8% and 64.7%, respectively. The control group completed 264 cases, and the effective rates of treatment in the second week, the fourth week and the third month after treatment were 44.7%, 70.8% and 66.3%, respectively. The effective rate of the observation group in the second week after treatment was lower than that in the control group ($P<0.05$), but there was no statistical difference between the two groups in the fourth week and the third month after treatment ($P>0.05$). There were five cases of adverse drug reactions in the observation group and seven cases in the control group. **Conclusion** External application of steroids once or twice a day for four weeks can achieve satisfactory results in the treatment of severe phimosis, and it is suitable for children who require conservative treatment.

[Key words] phimosis; steroids; mometasone furoate; children小儿严重包茎可引起包皮龟头炎和尿路感染等问题^[1]。包皮环切术是治疗包茎的主要方式。国外

^{*} 基金项目:广东省深圳市医学重点学科项目(SZXK035)。 作者简介:周广伦(1986—),主治医师,硕士,主要从事儿童泌尿系统先天性畸形的研究。 [△] 通信作者, E-mail: z72602017@126.com。

有文献报道,每天 2 次外用类固醇治疗儿童包茎效果良好^[2-3],但国内相关研究报道较少。学龄前和学龄期儿童早上须按时上学,可能难以坚持每天早晚用药。每天 1 次局部类固醇激素治疗是否与每天 2 次或多次疗效相当,尚缺乏相关报道。本研究探讨每天 1 次与每天 2 次,连续 4 周外用 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗 3~11 岁儿童严重生理性包茎的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月本院包茎诊断明确且符合纳入、排除标准的 605 例患儿作为研究对象。采用随机数字表法将其分为观察组(303 例)和对照组(302 例)。观察组年龄 3 岁(36 个月)至 10 岁 11 个月(131 个月),中位年龄 67 个月(59 个月,75 个月);对照组年龄 3 岁(36 个月)至 10 岁 8 个月(128 个月),中位年龄 68 个月(57 个月,77 个月);两组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:所有儿童均有严重生理性包茎,家长要求治疗。参照 Kikiros 分类方法^[4]将包茎分为 5 级;5 级为包皮完全不能上翻;4 级为包皮稍微回缩,阴茎头和尿道外口不

可见;3 级为包皮部分上翻,显露尿道外口;2 级为由于狭窄环限制,包皮上翻仅显露部分阴茎头和尿道外口;1 级为包皮可完全上翻但有狭窄环;0 级为包皮可完全上翻且无狭窄环;其中 4~5 级定义为严重生理性包茎(图 1A、B)。排除标准:继发性或病理性包茎;未完成用药疗程及随访者;近期局部或全身使用糖皮质激素者。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

药品选用 0.1% 糠酸莫米松乳膏(河南羚锐生物药业有限公司)。用药方法:将包皮上翻呈绷紧状态,显露包皮口及狭窄环,取少许乳膏均匀涂抹在包皮狭窄环及周围约 1 cm 处(图 1C)。观察组每晚用药 1 次,对照组早晚用药各 1 次,均持续 4 周。两组用药 4 周结束后嘱患儿每晚上翻包皮和局部清洗。

1.2.2 疗效评定

两组在治疗后 2 周、4 周和 3 个月复诊,以评估疗效。有效标准定义为包茎分级下降至 0~1 级(图 1D);微效/无效定义为包茎分级下降至 2~3 级或未下降;复发定义为包茎分级升高。有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。对药物不良反应者,予以停药。



图 1 包茎分级与用药示意图

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行处理。非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物不良反应与失访

观察组与对照组分别有 278 例和 264 例完成治疗;两组失访或未完成治疗例数分别为 20 例和 31 例;观察组与对照组分别有 5 例和 7 例出现局部烧灼或刺痛感,停药后症状消失。

2.2 两组疗效与复发情况比较

观察组治疗后 2 周有效率低于对照组($P<0.05$),但治疗后 4 周和 3 个月的有效率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 3 个月随

访时观察组与对照组各有 14 例和 12 例复发。两组治疗后的有效情况,见表 1。

表 1 两组治疗后的有效情况比较[n(%)]

组别	n	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 3 个月
观察组	278	93(33.5)	194(69.8)	180(64.7)
对照组	264	118(44.7) ^a	187(70.8)	175(66.3)

^a: $P<0.05$,与观察组比较。

2.3 两组不同包茎分级的疗效比较

观察组中 4 级、5 级包茎分别为 190 例、88 例,对照组中 4 级、5 级包茎分别为 197 例、67 例。治疗后 2 周,观察组不同包茎分级有效率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后 4 周和 3 个月,两组 4 级和 5 级包茎的有效率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗后不同包茎分级的有效情况比较[n(%)]

组别	n	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 3 个月
观察组				
4 级包茎	190	73(38.4)	143(75.3)	136(71.6)
5 级包茎	88	20(22.7)	51(57.9)	44(50.0)
对照组				
4 级包茎	197	95(48.2) ^a	147(74.6)	139(70.5)
5 级包茎	67	23(34.3) ^a	40(59.7)	36(53.7)

^a: $P < 0.05$, 与观察组同级比较。

3 讨 论

较多家长希望能尽早治疗学龄前和学龄期男童的包茎, 以免影响生活和学业。包茎手术是一种有创性治疗, 部分父母难以接受手术, 担忧手术并发症和麻醉并发症, 故而寻求保守治疗。局部类固醇治疗小儿包茎不仅能取得满意效果, 且具有操作简单、低成本和低风险等特点, 国外较多学者推荐外用类固醇作为小儿包茎的一线治疗选择^[2-3]。局部类固醇治疗包茎的具体机制仍不明确, 目前推测类固醇作用机制主要与抗炎、免疫抑制和皮肤变薄效应有关^[4-5]。通过上调抗炎基因表达和抑制炎症基因表达, 阻止炎症过程中起关键作用的物质如前列腺素、白三烯等释放; 抑制参与炎症反应的体液因子活性和白细胞向炎症部位迁移; 抑制成纤维细胞和表皮增殖, 减少胶原纤维生成并促使胶原纤维和弹性蛋白重新排列, 增加阴茎皮肤弹性。

文献报道, 使用局部类固醇治疗包茎成功率为 67%~95%^[2-4]。本研究中, 两组患儿治疗后 3 个月的有效率分别为 64.7% 和 66.3%, 与其他研究比较成功率较低, 主要有以下原因。(1) 本研究纳入的患儿均为 Kikiros 分类达 4~5 级的严重包茎患儿, 较其他研究患儿的包茎严重程度高。REDDY 等^[6]研究发现, 类固醇治疗小儿包茎的疗效与包茎严重程度相关, 低分级包茎相对高分级者的疗效更好。本研究中, 4 级包茎患儿在不同时期的有效率均高于 5 级, 这与 ESPOSITO 等^[7]的研究结果一致, 提示 5 级包茎较 4 级严重, 需要延续用药疗程才能达到 Kikiros 分类的 0~1 级^[8]。4 级包茎的包皮口与龟头间存在缝隙, 类固醇药膏可涂抹在包皮内外板发挥作用, 而 5 级包茎很难将药膏涂抹在包皮内板。(2) 本研究对治疗有效的规定更为严苛, 定义为包皮能完全上翻, 即按 Kikiros 分类恢复到 0~1 级, 而 REDDY 等^[6]和 SOOKPOTAROM 等^[8]将治疗后包皮能部分上翻 (即 Kikiros 分类为 2~3 级) 的患儿也纳入治疗有效范畴。(3) 本研究结果显示, 类固醇治疗小儿包茎的临床疗效与其用药时间呈正相关, 这与 BIJENDRA 等^[9]和 ZAVRAS 等^[10]研究结果相似。而部分文献报道认为局部类固醇治疗疗程常为 4~8 周^[5,11-12], 为

提高疗效个别研究者提倡用药延长至 12 周^[4]。本研究设计用药时间为 4 周, 主要考虑增加患方用药依从性和避免长时间用药可能带来的不良反应, 同时也贴合欧洲小儿外科指南推荐的用药疗程。国外对类固醇治疗包茎的具体类固醇种类、用药次数和疗程尚无统一标准。临床常见的类固醇药物包括倍他米松、曲安奈德和糠酸莫米松等。0.1% 糠酸莫米松乳膏是一种亲脂性的高效能类固醇激素, 局部作用时间长, 每天应用 1 次治疗皮炎和湿疹均能获得良好疗效^[13]。本组选用 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗包茎, 结果证实其临床疗效满意, 与 ESPOSITO 等^[7]和 MAKHIJA 等^[11]研究结果一致。2019 年, 欧洲小儿泌尿外科指南推荐类固醇乳膏 (0.05%~0.1%) 每天给药 2 次, 持续 20~30 d, 治疗包茎的成功率 >90%^[14]。LANE 等^[15]分别采用每天 2 次持续 30 d (60 次) 和每天 3 次持续 21 d (63 次) 外用 0.05% 倍他米松乳膏治疗包茎, 有效率为 84.5% 和 87.0% ($P > 0.05$), 其认为临床疗效主要取决于局部类固醇的累积总剂量, 而不是每天用药次数。相关文献报道类固醇治疗包茎的用药频次大多为每天 2 次^[2-3], 但部分学龄前和学龄期儿童须每天早晚用药, 难以坚持完成疗程; 而每天 1 次用药方案则更具简便性。本研究通过比较每天 1 次与每天 2 次外用类固醇治疗包茎的疗效, 发现前 2 周对照组每天 2 次用药治疗包茎的有效率明显优于观察组, 提示早期每天 2 次用药方案优于每天 1 次。用药时间延长至 4 周、3 个月, 不同用药次数治疗包茎的有效率却无明显差异 ($P > 0.05$)。提示持续 4 周每天 1 或 2 次的局部类固醇治疗小儿严重包茎均有良好疗效, 而每天 1 次用药方案可能更适用于学龄儿童。

本研究发现, 观察组中有 36.9% (70/190) 的患儿在治疗后 >2~4 周起效, 并在治疗后 4 周复查时可达 Kikiros 分类的 0~1 级水平; 对照组中有 26.4% (52/197) 的患儿在治疗后 >2~4 周起效, 高于 CHANGOLE 等^[2]报道的 17.6% (每天 2 次局部类固醇治疗)。这种现象可能与用药时间和药物总量累积有一定关系。观察组经过前 2 周的药物治疗, 许多包茎病例已有缓解, 达到 Kikiros 分类的 2~3 级 (但未达到有效标准), 而后期持续用药和药物逐渐积累, 促进了包皮松弛, 增加了包皮弹性, 使有效率得以提高。

包茎复发是局部类固醇治疗小儿包茎的常见问题, WAI-HUNG 等^[16]的研究指出, 局部类固醇只能暂时使包皮口皮肤松弛和富有弹性, 停药后局部皮肤会不同程度地恢复到原有状态, 这可能是导致包茎复发的重要原因。文献报道, 药物治疗后包茎的复发率为 4.0%~17%^[6,16]。有报道指出, 预防包茎复发的最重要因素是坚持每天上翻包皮^[16]。REDDY 等^[6]提出少数包茎复发者出现在治疗 6 个月以后, 部分患儿停止或改变坚持上翻包皮的习惯, 导致复发病例增

多。本研究中,观察组和对照组在治疗后 3 个月复诊发现,包茎复发率较低。提示要加强宣教,要求患儿在停药后坚持上翻包皮,使包皮彻底松弛,消除狭窄环,以延续和巩固药物疗效。本研究使用 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗小儿包茎的不良反应小、安全性高,仅个别病例出现轻度的药物不良反应,与文献报道结果相符^[7,11]。

综上所述,类固醇治疗小儿包茎的临床疗效与其用药时间、用药总量和包茎分级有关。每天 1 次或每天 2 次,连续 4 周的用药方案均能获得满意的疗效。停药后坚持每天包皮上翻是预防包茎复发和保证疗效的重要手段。

参考文献

- [1] GONDIM R, AZEVEDO R, BRAGA A, et al. Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency[J]. *Int Braz J Urol*, 2018, 44(2): 378-383.
- [2] CHANGOLE S, DHANE S, AGRAWAL N. Role of topical steroid in primary treatment of childhood phimosis[J]. *Paediatr Child Health*, 2017, 5(8): 3680.
- [3] LOURENÇÃO P, QUEIROZ D S, DEOLIVEIRA J W, et al. Observation time and spontaneous resolution of primary phimosis in children. [J]. *Revista Do Colegio Brasileiro De Cirurgioes*, 2017, 44(5): 505-510.
- [4] LEE C H, LEE S D. Effect of topical steroid (0.05% clobetasol propionate) treatment in children with severe phimosis[J]. *Invest Clin Urol*, 2013, 54(9): 624-630.
- [5] LIU J, YANG J, CHEN Y, et al. Is steroids therapy effective in treating phimosis? A meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(3): 335-342.
- [6] REDDY S, JAIN V, DUBEY M, et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis-a long-term prospective study[J]. *Acta Paediatrica*, 2012, 101(3): e130-133.
- [7] ESPOSITO C, CENTONZE A, ALICCHIO F, et al. Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial[J]. *World J Urol*, 2008, 26(2): 187-190.
- [8] SOOKPOTAROM P, ASAWUTMANGKUL C, SRINITHIWAT B, et al. Is half strength of 0.05% betamethasone valerate cream still effective in the treatment of phimosis in young children? [J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(4): 393-396.
- [9] BIJENDRA D, RAI K, RAI B K. Nonsurgical method of treatment of childhood phimosis with the use of topical betamethasone [J]. *Health Renaissance*, 2011, 8(8): 176-180.
- [10] ZAVRAS N, CHRISTIANAKIS E, MPOURIKAS D, et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1 185 boys [J]. *J Pediatr Urol*, 2009, 5(3): 181-185.
- [11] MAKHIJA D, SHAH H, TIWARI C, et al. Outcome of topical steroid application in children with non-retractile prepuce [J]. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2018, 22(1): 71-74.
- [12] 文焰林, 王安果, 张宗平, 等. 丙酸氯倍他索乳膏治疗小儿包茎的临床应用(附 237 例报告) [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(7): 636-638.
- [13] SPADA F, BARNES T M, GREIVE K A. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids [J]. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(3): e168-174.
- [14] MESRUR SS, LISETTE H, JOSINE Q, et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3): 448-461.
- [15] LANE S P, JEFFREY S P. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens [J]. *Urology*, 2008, 72(1): 68-71.
- [16] WAI-HUNG K, BECKY S C, KWAI-FUN H. Outcome and recurrence in treatment of phimosis using topical betamethasone in children in Hong Kong [J]. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43(1/2): 74-79.