

痤疮的治疗进展

续凤凤¹, 郎小青¹, 郭书萍²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院皮肤科, 山西 太原 030001

摘要: 痤疮是以粉刺、丘疹、脓疱、结节、囊肿、瘢痕为特征的毛囊皮脂腺炎症性皮肤病, 好发于面颈、胸背等皮脂腺较发达的部位。痤疮易诊难治, 发病率高且易复发, 患者依从性差, 早期、正规、规律的治疗能最大程度地改善症状、减少瘢痕及预防复发。

关键词: 痤疮; 药物治疗; 皮肤病; 光电治疗; 化学剥脱

中图分类号: R 758.73+3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)05-0700-03

痤疮常起病于青春期, 病因及发病机制尚未完全阐明, 目前多认为痤疮发病主要与雄激素诱导的皮脂过度分泌、毛囊皮脂腺导管角化异常、炎症反应及痤疮丙酸杆菌的繁殖有关, 此外, 还与遗传因素、免疫反应、饮食习惯、护肤品的使用等多种因素相关。痤疮国际分类法将痤疮分为 3 度 4 级。轻度(I 级): 主要皮损为粉刺, 允许存在少量丘疹和脓疱, 总病灶数目少于 30 个; 中度(II 级): 有粉刺, 并且同时存在中等数量的丘疹及脓疱, 总病灶数目为 31~50 个; 中度(III 级): 存在大量丘疹及脓疱, 偶见较大的炎性皮损, 分布广泛, 总病灶数目为 51~100 个, 结节数目小于 3 个; 重度(IV 级): 通常表现为结节/囊肿性或聚合性痤疮, 并且大多伴有疼痛和囊肿形成, 总病灶数目多于 100 个, 结节/囊肿数目在 3 个以上^[1]。痤疮分度分级是其治疗的重要依据, 本文将从局部治疗、系统治疗、光电治疗及化学剥脱四个方面对痤疮的治疗作一综述。

1 局部药物治疗

局部外用药物治疗是治疗痤疮的重要手段, 包括维甲酸、过氧化苯甲酰(BPO)、抗生素及二硫化硒等其他药物, 其对轻中度痤疮有效, 并可补充中重度痤疮所需的系统治疗。

1.1 维甲酸 作用机制有: (1) 抑制毛囊皮脂腺导管异常角化, 并改善微粉刺及粉刺形成; (2) 抗炎及调节免疫; (3) 预防并改善痤疮后期色素沉着及瘢痕形成; (4) 增加其他外用药物的渗透性。外用维甲酸类药物主要有两类: (1) 第一代的全反式维 A 酸、13 顺-维 A 酸(异维 A 酸)、维胺酯 9 顺-维 A 酸等; (2) 第三代的阿达帕林、他扎罗汀等。其中阿达帕林因其耐受性优于其他外用维甲酸, 临床常作为优先选择^[2]。

外用维甲酸可用于各型痤疮的治疗及维持治疗, 而且常作为维持治疗的一线用药, 维持治疗时建议 6~9 个月, 单独用药或联合用药均能发挥疗效, 单独用药时常作为轻度粉刺型痤疮首选, 联合用药时常作为中度丘疹脓疱型痤疮首选^[2-3]。无论单一疗法还是联合疗法, 外用维甲酸有较好的耐受性及有效性^[4]。使用方法是睡前全脸好发部位涂抹, 而非仅皮损处点涂, 这是因为外用维甲酸具有改善微粉刺和预防复发的作用。常见的不良反应是局部皮肤刺激、光敏, 可配

合使用皮肤屏障修复类保湿剂和防晒剂减少刺激^[3]。

1.2 BPO BPO 可杀灭痤疮丙酸杆菌及溶解粉刺, 目前尚无细菌耐药的报道, 可作为外用抗微生物药物首选^[5]。适应症为痤疮炎性皮损或痤疮维持治疗中外用维甲酸的辅助用药。不良反应是浓度依赖性的皮肤刺激^[3]。一项大样本随机对照研究发现, 2.5% 和 5% 的 BPO 治疗寻常痤疮均有效, 但皮损减少率及不良事件发生率无明显差异^[6]。

1.3 外用抗生素类 作用机制有: (1) 抑制或杀灭痤疮丙酸杆菌; (2) 抗炎。适用于除粉刺型痤疮外的所有痤疮。主要包括红霉素、氯霉素、林可霉素、克林霉素、夫西地酸。近年来发现夫西地酸有良好的药物渗透性及抗炎活性, 在抑制痤疮丙酸杆菌增殖的同时并不会与其他抗菌药物产生交叉耐药, 推测与夫西地酸通过抑制细菌核糖体的易位、干扰延长因子 G 而阻止蛋白合成的机制有关^[7]。鉴于抗生素耐药风险, 不推荐作为外用抗微生物首选, 也不主张单独使用及长期使用, 外用不应超过 3~4 个月^[3]。最理想的方案是用过氧苯甲酰联合维甲酸替代外用抗生素, 以尽量减少耐药的产生^[8]。

1.4 其他药物 20% 壬二酸、5% 氨苯砒、2.5% 二硫化硒洗剂、5%~10% 硫磺洗剂及 5%~10% 水杨酸可用于治疗痤疮, 烟酰胺、间苯二酚、硫代硫酸钠、氯化铝、锌、茶树油、阿育吠陀类化合物对痤疮有一定疗效, 但文献证据不足^[9-10]。

1.5 联合外用药物 外用药物联合治疗是外用药物治疗的核心手段, 有助于增强疗效并减少不良反应。以维甲酸为基础的联合抗微生物药物, 是痤疮治疗一线推荐方案。联合用药方案中, 阿达帕林与 BPO 联用的证据等级被推荐为 A 级; 阿达帕林与外用抗生素联用或其他维甲酸类与 BPO 或外用抗生素联用证据等级多被认为是 B~C 级^[3]。

2 系统药物治疗

中、重度痤疮需口服抗痤疮药物系统治疗。包括异维 A 酸、抗生素、激素、中药。

2.1 异维 A 酸 口服异维 A 酸是目前唯一可针对痤疮 4 个主要发病环节最有效的抗痤疮药物。推荐起始剂量 0.25~0.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 疗程视皮损消退情况及药物服用剂量而

定,推荐不少于 4 个月,重度或体重较大患者通常至少 6 个月,从而保证一定的药物累积剂量,可一定程度上降低痤疮的复发风险。国际指南建议口服异维 A 酸最低累积剂量为 120 mg/kg,而国内指南建议的最低累积剂量为 60 mg/kg,有学者认为在痤疮皮损有效控制后,成人 5 mg/d 剂量即可达到较满意的维持治疗效果,小剂量维持直至达到推荐的累积剂量,在维持疗效的同时降低相关不良反应,是一种可供临床选择的治疗方案。研究发现约 30% 的患者在治疗的前 4 周内会出现反常性短期皮损加重的情况,因此要重视对患者的宣教,以提高治疗的依从性^[9,11]。异维 A 酸不良反应大多数呈剂量依赖性,并且为可逆性,即停药后可恢复,皮肤黏膜干燥是最常见的不良反应,其中 98% 为口唇干燥,不过口唇干燥也标志着药物的有效吸收,肌肉骨骼疼痛、血脂升高、肝酶异常、眼睛受累、神经精神症状等少见^[9,12]。

2.2 抗生素类 口服抗生素适应症为中重度痤疮首选的系统用药;重度痤疮炎症较重的早期阶段^[9]。包括多西环素、米诺环素、四环素、红霉素、阿奇霉素、复方磺胺甲噁唑、甲氧苄啶等。根据抗生素的抗炎抑菌活性、不良反应小及在毛囊皮脂腺的聚集浓度特点,国内及国外指南中均推荐首选四环素类抗生素,次选大环内酯类抗生素,二者均不能使用的情况下,考虑使用复方磺胺甲噁唑^[3]。四环素类推荐剂量为 100 ~ 200 mg/d,疗程为 6 ~ 8 周^[9],多西环素由于严重不良反应较少及价格优势,作为首选。口服抗生素不主张单独使用及长期使用,最长不超过 12 周^[3]。

2.3 激素类 主要包括抗雄激素药(避孕药、螺内酯)、糖皮质激素。

2.3.1 抗雄激素药 抗雄激素治疗目前只适用于女性患者,适应证为:(1)伴有高雄激素表现的痤疮;(2)迟发性痤疮或青春期后痤疮;(3)经前期明显加重的痤疮;(4)常规治疗效果不佳,或停药后快速复发者^[9]。

避孕药成分为雌激素和孕激素,目前批准用于治疗痤疮的避孕药主要包括炔雌醇环丙孕酮片(达英 35)、雌二醇屈螺酮片(安今益)、屈螺酮炔雌醇片(优思明)、左炔诺孕酮炔雌醇片(特居乐)^[9-10]。用法:月经期第 1 天开始,1 片/d,连服 21 d,停药 7 d,再次月经时重复用药 21 d。通常 2 ~ 3 个月起效,疗程至少 6 个月,建议皮损完全控制后,再巩固 1 ~ 2 个月停药,以降低痤疮概率。可能诱发的不良反应有:恶心、少量子宫出血、乳房胀痛、黄褐斑、体重增加及血栓等。妊娠、年龄大于 35 岁且吸烟者、静脉血栓、心脏病病史及肝脏疾病是口服避孕药的绝对禁忌证^[9]。

螺内酯(安体舒通)通过阻断雄激素受体,抑制 5- α 还原酶发挥作用。一般推荐低剂量(25 ~ 100 mg/d)治疗痤疮,疗程 3 ~ 6 个月,大多数痤疮患者经过 3 个月的治疗,临床症状明显改善^[13]。不良反应包括月经不调、恶心、嗜睡、头昏头痛及高钾血症。妊娠、肾功能不良及高钾血症为该药绝对禁忌证^[14]。

2.3.2 糖皮质激素 糖皮质激素具有抗雄激素及抗炎的作用。生理剂量情况下,如 5 mg 泼尼松具有抑制肾上腺源性雄激素分泌的作用,可用于伴肾上腺源高雄激素或经前期痤疮

的治疗。中等剂量情况下,如泼尼松 0.5 ~ 1.0 mg/kg 或 20 ~ 30 mg/d 产生较好的抗炎作用,可短期用于暴发性或聚合性痤疮的治疗,疗程通常 4 ~ 6 周^[3]。

2.4 中药 中医认为痤疮病机为肺肾阴虚,肺胃湿热,湿热夹痰,气血凝滞,痰瘀凝结。针对病机选用适当的药物配伍即可^[15]。丹参酮可抑制皮脂腺细胞及痤疮丙酸杆菌增殖,同时具有弱效抗雄性激素及改善血液循环的作用,在痤疮治疗中疗效确切^[14]。

3 光电治疗

光电治疗通过光化学机理或(和)光热效应发挥作用。

3.1 LED 红蓝光 蓝光激活痤疮卟啉产生的单线态氧可杀灭痤疮丙酸杆菌,红光通过影响巨噬细胞释放细胞因子以及直接针对皮脂腺的光热效应发挥抗炎作用。红、蓝光联合可同时发挥抗炎杀菌的作用^[16],几乎适用于所有类型痤疮。

3.2 光动力(PDT) 外源性光敏剂聚集于毛囊皮脂腺,经过特定波长光的刺激,产生单线态氧和自由基,它们可杀灭痤疮丙酸杆菌、抗炎、抑制皮脂腺分泌、改善毛囊皮脂腺过度角化、溶解粉刺及预防痤疮瘢痕形成^[17]。PDT 适用于中度Ⅲ级、重度Ⅳ级痤疮及肝酶、血脂异常的痤疮患者,与抗痤疮口服药物联合使用可缩短疗程。

所有激光、光设备中,PDT 治疗痤疮证据最多。但最佳光敏剂、敷药时间、光源有待进一步研究^[10]。目前国内最常用的光敏剂是 5-氨基酮戊酸(ALA),具体方案为 2.5% ~ 10.0% (常用 5% 浓度)的 ALA 封包 0.5 ~ 2.0 h (常用 1 h),LED 红光(633 ± 10)nm 照射 20 min,照光剂量 72 ~ 126 J/cm²,照光距离 10 cm^[18]。通过对临床近千例接受 ALA-PDT 治疗的痤疮患者分析,发现外敷 ALA 浓度 3% ~ 20%,敷药时间 0.5 ~ 3.0 h,照射时间 20 ~ 30 min,有效率均在 90% 以上^[19]。治疗后要严格避光 48 h,避免产生光毒反应。

3.3 强脉冲光(IPL) IPL 工作原理与激光一样,通过激活卟啉,抑制炎症反应,用于轻、中度痤疮炎症后期红斑的治疗时,治疗效果较脉冲染料激光差,但较红、蓝光更有效^[16-17]。IPL 热刺激作用可以减少皮脂腺分泌,还可以激活组织修复和胶原再生,进而改善痤疮凹陷性瘢痕^[16,20]。适用于轻、中度痤疮炎症后期红斑的治疗,治疗效果较脉冲染料激光差,但较红、蓝光更有效^[17]。IPL 不良反应小,常见的包括暂时性红斑、水肿及色素沉着等,治疗后不存在停工期,一般不影响正常的工作及生活^[20]。

3.4 点阵激光(FL) 与传统激光相比,点阵激光治疗时并不作用于整个皮肤表层,而是均匀地打出大量的、不连续的微小光柱,进而形成柱状微损伤区。每一个柱状损伤区,称为显微处理区(MTZ),宽度 100 ~ 300 μ m,穿透深度达 1 500 μ m。每个 MTZ 周围均被完整皮肤包围,这些完整皮肤区域的角质形成细胞加速了真皮胶原形成和表皮的愈合,可显著缩短患者停工期,降低不良反应发生率。因此点阵激光是目前治疗痤疮瘢痕的重要手段^[21]。

3.4.1 气化型点阵激光(AFL) 气化型点阵激光主要包括 10 600 nm CO₂ 点阵激光、2 790 nm 钕-钕-镱石榴石(YSGG)点

阵激光、2 940 nm 铒点阵激光。其中 10 600 nm 超脉冲 CO₂ 点阵激光相关报道最多,一般认为最佳治疗时间间隔是 3 个月以上,此时皮脂排泄率、经皮肤水分流失、红斑指数等术后安全指标基本完全恢复,疗效更佳,副作用更小^[22]。2 790 nm YSGG 点阵激光是近年来新兴的点阵激光,它产生的光热刺激作用介于 2 940 nm 铒激光和 10 600 nm CO₂ 点阵激光之间,因此该激光疗效较 2 940 nm 铒激光强,且不良反应较 CO₂ 点阵激光轻微,治疗后红斑一般持续 4~7 d,治疗间隔通常为 1 个月以上,以确保皮肤屏障功能有足够的时间恢复^[20-21]。

3.4.2 非气化型点阵激光(NAFL) 非气化型点阵激光主要包括 1 540 nm/1 550 nm 点阵铒玻璃激光、1 320 nm/1 440 nm 掺钕钇铝石榴石(Nd:YAG)点阵激光、1 565 nm 点阵激光。相关研究证实,1 550 nm 点阵铒玻璃激光对于任何皮肤类型的患者都是安全的,但对于肤色较深的患者,其临床效果可能更一般^[21]。不良反应较气化型点阵激光更轻微,但疗程也相对较长,是一种更为安全有效的选择。

4 化学剥脱

化学剥脱是可用于治疗活动性痤疮及痤疮瘢痕,其作用机制是借助化学剥脱剂,可控地造成表皮和/或部分真皮损伤,激发损伤后皮肤再生和组织重塑,从而改善皮肤质地及外观^[23]。常用于轻中度痤疮的辅助治疗及痤疮后色素沉着和浅表瘢痕的改善^[24]。

化学剥脱剂具有剥脱角质、溶解粉刺、改善毛囊口角化、抗炎抗菌、减少皮脂的作用^[23]。目前常用的化学剥脱剂为水杨酸、JS 溶液(混合酸)、α-羟基酸、羟基乙酸、三氯乙酸、间苯二酚及乳酸或乳酸-杏仁酸复方制剂等新型化学剥脱剂。30% 的水杨酸对痤疮炎性皮损及非炎性皮损均有效,对伴有色素沉着的痤疮患者效果更佳,35%~70% 的羟基乙酸治疗可以安全有效的治疗有色人种的痤疮,JS 溶液与 70% 羟基乙酸疗效相当,但其表皮剥脱的不良反应更常见。

化学剥脱常见的不良反应包括水肿、红斑、毛细血管扩张、瘙痒、疼痛、烧灼感等即刻反应以及色素沉着、感染、皮肤干燥、过敏反应等延迟反应^[24]。对患者进行良好的术前评估、合理选择化学剥脱剂及剥脱方法,是治疗成功与否的关键^[23]。

5 结 语

痤疮是一种发病率高、易复发的损容性疾病,早期治疗、正确用药及维持治疗是保证痤疮治疗效果的关键。临床治疗应根据患者皮损类型及皮损数量综合评估,联合外用药物、口服药物、光电设备及化学剥脱等手段,制定个体化治疗方案。

参考文献

[1] 杨磊,苏湛,黄殿芳.痤疮严重度分级及其治疗研究进展[J].滨州医学院学报,2005,28(1):41-42.
[2] 鞠强.维 A 酸类药物在痤疮治疗中的应用[J].皮肤病与性病,2018,40(1):26-28.
[3] 鞠强.中外痤疮指南药物治疗之亮点[J].中华皮肤科杂志,

2017,50(6):459-462.

[4] Kolli SS, Pecone D, Pona A, et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review[J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(3):345-365.
[5] Kosmadaki M, Katsambas A. Topical treatments for acne[J]. Clin Dermatol, 2017, 35(2):173-178.
[6] Kawashima M, Sato S, Furukawa F, et al. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: a secondary publication[J]. J Dermatol, 2017, 44(7):774-782.
[7] 罗婉瑜,周炳荣,骆丹.痤疮的外用药物治疗进展[J].中国美容医学,2015,24(9):74-77.
[8] 张楠雪,卢忠,马英.痤疮的抗生素治疗及耐药现状[J].中国麻风皮肤病杂志,2018,34(1):61-64.
[9] 项蕾红.中国痤疮治疗指南(2014 修订版)[J].临床皮肤科杂志,2015,44(1):52-57.
[10] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(5):945-973.
[11] 鞠强.口服异维 A 酸疗法在痤疮中的应用[J].皮肤病与性病,2015,37(5):265,268.
[12] Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(1):76-85.
[13] Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne[J]. Clin Dermatol, 2017, 35(2):168-172.
[14] 曾文心,曹碧兰.雄激素与痤疮相关研究进展[J].皮肤病与性病,2017,39(6):408-411.
[15] 刘淮,刘景桢.痤疮的中医中药治疗[J].皮肤病与性病,2015,37(4):202-203.
[16] Momen S, Al-Niaimi F. Acne vulgaris and light-based therapies[J]. J Cosmet Laser Ther, 2015, 17(3):122-128.
[17] Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 1: topical therapy, oral antibiotics, laser and light therapy, and dietary interventions[J]. Dermatol Clin, 2019, 37(2):183-193.
[18] 中国医师协会皮肤科医师分会皮肤激光亚专业委员会.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗寻常痤疮的共识[J].中华皮肤科杂志,2011,44(2):75-76.
[19] 李黎波,李文敏,项蕾红,等.光动力疗法在中国的应用与临床研究[J].中国激光医学杂志,2012,21(5):278-307.
[20] 姜嵩,杨智.痤疮后凹陷性瘢痕的光电治疗进展[J].皮肤病与性病,2016,38(4):269-273.
[21] Cohen BE, Brauer JA, Geronemus RG. Acne scarring: a review of available therapeutic lasers[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48(2):95.
[22] Oh BH, Hwang YJ, Lee YW, et al. Skin characteristics after fractional photothermolysis[J]. Ann Dermatol, 2011, 23(4):448-454.
[23] Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars[J]. Clinics in Dermatology, 2017, 35(2):179-182.
[24] 陈小孜,李咏,李利.化学换肤在皮肤科的应用[J].皮肤病与性病,2016,38(3):173-176.

收稿日期:2019-10-15 修回日期:2019-11-12 编辑:王宇