

痤疮的治疗研究进展

吴 炜¹, 李 燕¹, 曾招林²

(1. 赣南医学院2020级硕士研究生; 2. 赣南医学院第一附属医院皮肤科, 江西 赣州 341000)

摘要:痤疮是毛皮脂腺单位的慢性疾病, 表现为炎症性或非炎症性病变, 主要影响面部, 但也影响背部和胸部。目前还未彻底地研究清楚痤疮的发病机制, 现有资料表明, 痤疮的发病因素很多, 包括遗传因素、皮脂过度分泌、毛囊皮脂腺导管异常角化、痤疮丙酸杆菌大量繁殖、炎症和免疫反应等。痤疮常用的治疗方法有局部外用药物治疗、系统药物治疗、光电治疗、化学剥脱治疗、微针治疗等。本文就痤疮的治疗研究进展进行综述。

关键词:痤疮; 药物治疗; 光治疗; 化学剥脱术; 微针治疗

中图分类号:R751.05 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-5779(2022)12-1323-07

DOI:10.3969/j.issn.1001-5779.2022.12.019

Advances in the treatment of acne

WU Wei¹, LI Yan¹, ZENG Zhao-lin²

(1. Postgraduate students of Grade 2020, Gannan Medical University; 2. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Acne is a chronic disease of the sebaceous gland unit, presenting as inflammatory or non-inflammatory changes that mainly affect the face, and also the back and chest. At present, the pathogenesis of acne has not been thoroughly studied. Current data indicate that there are many pathogenesis factors of acne, including genetic factors, excessive sebum secretion, abnormal keratosis of sebaceous ducts in hair follicles, massive multiplication of propionibacterium acne, inflammation and immune reaction, etc. The commonly used treatment methods for acne are topical drug therapy, systematic drug therapy, photoelectric therapy, chemical stripping therapy, microneedle therapy, etc. This article reviews the research progress in the treatment of acne.

Key words: Acne; Drug treatment; Light therapy; Chemical peeling; Acupuncture treatment

痤疮是一种常见的累及毛囊皮脂腺的皮肤病, 终生患病率大概为85%, 临床表现多种多样, 临床范围很广, 有新生儿患痤疮, 也有成人患痤疮, 有人患粉刺性痤疮, 也有人患暴发性痤疮^[1]。痤疮的发病因素比较多, 除了遗传因素外, 其他主要因素包括皮脂过度分泌、毛囊皮脂腺导管异常角化、痤疮丙酸杆菌大量繁殖、炎症和免疫反应等。

痤疮容易反复发作, 它涉及面部、前胸和背部, 可能会留下疤痕, 影响生活质量。早期、有效和安全的治疗是解决疾病的关键。常用的抗痤疮剂包括维甲酸、过氧化苯甲酰、抗生素和激素制剂(例如复方口服避孕药)。新方法包括微生物组修饰的替代疗法、二甲双胍、海藻产生的代谢物、噬菌体疗法

等。另外, 痤疮病变与作为皮肤共生细菌的痤疮丙酸杆菌比例增加有关, 益生菌作为有益微生物有治疗寻常痤疮的潜力, 益生菌通过对抗病原体和维持肠道和皮肤微生物群的稳态为健康带来益处。轻度至重度痤疮患者可以采用局部、全身和物理治疗相结合的方法进行治疗, 根据患者、疾病和治疗特征的不同, 治疗结果也会有所不同。本文就近年来关于痤疮治疗方法的研究进展进行综述。

1 外用药物治疗

1.1 外用抗生素 特定的抗生素能够杀死痤疮丙酸杆菌, 使皮肤的炎症减轻, 在临床中, 红霉素和克林霉素比较常用, 而四环素类抗生素因为疗效不佳

通信作者: 曾招林, 男, 硕士, 主任医师, 副教授, 研究方向: 皮肤病与性病。E-mail: 15979795959@139.com

投稿网址: <http://gnyxyxb.gmu.cn>

— 1323 —

而较少应用。有文献指出^[2],考虑到那氟沙星、左氧氟沙星等药物较多应用在治疗全身性感染,不推荐将它们外用于治疗痤疮。近年来,外用抗生素所出现的耐药问题引起人们的重视。治疗痤疮既可以单独外用抗生素,也可以将抗生素与其他药物联合使用,其中将过氧化苯甲酰与克林霉素或红霉素联合治疗痤疮的效果更显著,联合的治疗方案对痤疮丙酸杆菌有良好的杀灭作用,且能降低抗生素耐药的发生率。

1.2 外用维甲酸 维甲酸是治疗痤疮的常用药物,既可以单独使用维甲酸治疗轻至中度痤疮,也可以将维甲酸与其他药物联合治疗轻至中度痤疮,其中维A酸、全反式维A酸、他扎罗汀以及阿达帕林是目前在临床中常用的维甲酸。维甲酸能够溶解角质、使皮肤上皮细胞增殖和分化速度加快、抗炎和抑制皮脂腺的分泌等,同时维甲酸也能够促进其他外用药物渗透进入皮肤,所以将维甲酸联合其他药物治疗痤疮比单纯用其他药物治疗痤疮的疗效更明显,但要注意在光照或有氧化剂的情况下,维甲酸会逐渐降解,因此应用维甲酸治疗痤疮时应该严格避免光照,不建议将维甲酸与氧化剂联合治疗痤疮,但阿达帕林除外。有研究表明^[3],外用维甲酸治疗痤疮安全且有效,维甲酸应与过氧化苯甲酰联合使用,优化患者的治疗效果,外用维甲酸的疗效差异很小,所以,考虑选择外用哪种维甲酸不如考虑选择特定强度的外用维甲酸并将其与抗微生物制剂组合重要,阿达帕林有更好的耐受性。在国外,维甲酸被批准用于治疗痤疮,它们已被证明可减少有色皮肤患者的色素过度沉着,所以,除非有禁忌证,否则应尽早开始外用维甲酸治疗痤疮,使用保湿剂有助于减少维甲酸对皮肤的刺激^[4]。有文献指出^[5],外用维甲酸的不良反应主要为局部不良反应,如皮肤干燥、脱屑、瘙痒、烧灼感、炎症后色素沉着等,虽然目前尚无外用维甲酸引发严重系统性不良反应的报道,但是由于风险效益比尚不确定,目前不推荐孕妇外用维甲酸。有学者建议^[6],停止使用维甲酸治疗痤疮以后应该严格避孕一段时间,其中停止使用异维甲酸、阿利维甲酸以及倍沙罗汀以后严格避孕4周,停止使用阿维A酸以后应该严格避孕24~36个月。

1.3 外用过氧化苯甲酰 过氧化苯甲酰能够杀死痤疮丙酸杆菌,所以可以外用过氧化苯甲酰治疗痤疮。考虑到外用过氧化苯甲酰对皮肤有一定程度

的刺激,因此,建议痤疮患者刚开始外用过氧化苯甲酰的时候先在皮肤上少量点涂,让皮肤建立耐受,如果未出现明显的不良反应,再大范围使用。目前的证据表明,过氧化苯甲酰作为单一疗法或附加疗法可能比安慰剂或不治疗更有效地改善痤疮,且过氧化苯甲酰与阿达帕林或克林霉素之间可能无差异^[7]。可将过氧化苯甲酰和阿达帕林联合使用,这样能有效降低过氧化苯甲酰不良反应的发生率,也可将过氧化苯甲酰与抗生素等其他药物一起用于治疗痤疮,并无耐药性出现。有研究发现^[8],过氧化苯甲酰与痤疮丙酸杆菌的最短接触时间在过氧化苯甲酰浓度之间存在显著差异,对于所有分离物的杀菌活性,1.25%、2.5%、5%和10%过氧化苯甲酰分别需要60 min、15 min、30 s和30 s,过氧化苯甲酰对抗生素耐药和抗生素敏感的痤疮丙酸杆菌均表现出杀菌活性,杀死痤疮丙酸杆菌所需的体外接触时间在5%或更高浓度的过氧化苯甲酰接触时间几乎相等,但 $\leq 2.5\%$ 过氧化苯甲酰需要更长的接触时间才能达到杀菌效果。虽然少数人在开始使用过氧化苯甲酰的一段时间内会出现局部的刺激反应,比如红肿,但皮肤可以耐受,且在之后使用过氧化苯甲酰的过程中,局部的刺激症状会逐渐减轻直到消失。

1.4 外用螺内酯 螺内酯是治疗寻常痤疮患者的有效药物,外用螺内酯可能是痤疮患者的一种有价值的治疗选择,因为其局部制剂产生全身不良反应的可能性较小。有实验^[9]评估5%螺内酯乳膏治疗轻中度寻常痤疮的疗效和安全性,将5%螺内酯乳膏用于治疗轻度至中度痤疮患者,每天2次,持续8周,评估了开放性和闭合性粉刺、面部炎性丘疹和痤疮总体分级评分,此外,还评估了治疗后的皮肤生物特征,包括皮肤水合作用、红斑、经皮水分流失(TEWL)、pH、皮脂和痤疮丙酸杆菌细菌活性,15例患者参加了研究,平均年龄(25±4.87)岁,共有66.6%(n=10)为女性,33.4%(n=5)为男性,治疗开始后4周和8周,痤疮丘疹数量、开放性和闭合性粉刺以及痤疮整体分级评分显著下降($P < 0.05$),未报告明显的不良反应,此外,外用螺内酯乳膏治疗前、治疗4周和8周后,皮肤水分、黑色素、红斑、TEWL、pH指数、皮脂和痤疮丙酸杆菌活性差异均无统计学意义($P > 0.05$),实验结果证明,外用5%螺内酯乳膏是治疗寻常痤疮有效且安全的方法。有研究者^[10]通过实验比较外用2%螺内酯溶液和

1. 5% 克林霉素溶液治疗轻中度寻常痤疮的疗效和不良反应,结果显示,螺内酯溶液显著减少粉刺计数,而克林霉素溶液对粉刺无影响;虽然螺内酯在达到最大治疗效果方面比克林霉素溶液慢,丘疹的减少与克林霉素相当,但脓疱减少幅度更大;螺内酯组患者的满意度高于克林霉素组;在不需要停止治疗的两组中,仅报告了最小的局部不良反应;螺内酯溶液是治疗轻中度寻常痤疮的有效且耐受性良好的局部治疗方法,优于克林霉素溶液。

2 系统药物治疗

2.1 口服抗生素 口服抗生素的治疗方案主要用于中至重度痤疮、外用药物治疗痤疮的效果不佳或者躯干部位痤疮面积比较大的情况。盐酸多西环素和米诺环素在临床中较常用,国内痤疮治疗指南推荐的剂量为:多西环素 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,米诺环素 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,建议疗程为2个月以内,考虑到米诺环素的不良反应,近年来,使用米诺环素越来越少,目前多西环素是口服药物治疗痤疮中最常用的四环素类抗生素。

盐酸沙利环素是一种新型窄谱四环素衍生物,用于治疗中重度寻常痤疮。盐酸沙利环素对重要的皮肤软组织病原体具有抗菌活性,对痤疮皮杆菌(一种与痤疮病变相关的厌氧革兰氏阳性细菌)具有靶向活性,且与用于治疗寻常痤疮的其他四环素一样,也具有抗炎作用。与其他四环素对比,盐酸沙利环素有更低的耐药性,且盐酸沙利环素能够杀灭耐四环素的金黄色葡萄球菌以及耐红霉素和克林霉素的痤疮丙酸杆菌菌株^[11]。盐酸沙利环素已成功地进行了多项 I 期、II 期和三项 III 期临床试验,临床试验结果表明,在治疗9岁及以上患者的炎症性痤疮中, $1.5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 的沙利环素是安全的、耐受性良好的抗生素^[12]。此外,盐酸沙利环素的窄谱活性导致不良的抗菌作用脱靶发生率较低,从而减少了腹泻、真菌过度生长和阴道念珠菌病等不良事件,沙利环素有望成为治疗痤疮的一线抗生素,是治疗炎症性痤疮病变的有效选择,由于其活性范围窄,它可能比旧的四环素具有更充分的安全性。然而,仍需将盐酸沙利环素与其他四环素的疗效和安全性进行对比,以证明盐酸沙利环素的优越性。

2.2 口服维甲酸 口服异维 A 酸是治疗或缓解中重度痤疮比较好的疗法,可减少疤痕的形成和预防社会心理影响。它抑制皮脂腺活动并具有抗炎和

免疫调节特性,国内痤疮治疗指南推荐口服异维 A 酸刚开始使用的剂量为 $0.25 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,以后以患者的耐受性和治疗效果为依据逐渐调整剂量,疗程根据皮损消退情况和服用的剂量决定,一般大于4个月,通常在口服异维 A 酸3~4周起效,在皮损得到控制后可适当减少异维 A 酸的使用剂量,然后继续治疗2~3个月或更长的时间。口服异维 A 酸治疗痤疮后,应该定期复查,当转氨酶升高超过正常上限的3倍时,应该停止口服异维 A 酸;当血脂等出现异常时,应该减少口服异维 A 酸的使用剂量或停止使用口服异维 A 酸。研究表明,口服低剂量异维 A 酸 $[0.5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,共6个月]是有效的,甚至在其最终结果中,与高剂量或最佳剂量相当,由于不良反应更少和更经济的考虑,建议使用 $0.1 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 的剂量超过6个月^[13]。如果无绝对禁忌证,口服异维 A 酸应该是中度至重度痤疮的一线治疗方案^[14]。高累积剂量的异维 A 酸可降低重度痤疮的复发率,但这样的治疗方案更容易出现不良反应。口服异维 A 酸可能出现不良反应,包括皮肤和黏膜干燥、血脂异常、肝肾功能异常以及生殖异常等,口服异维 A 酸是否出现不良反应以及出现不良反应的严重程度与剂量大小有关。口服异维 A 酸的不良反应中,其中生殖异常越来越引起人们的重视,异维 A 酸导致生殖异常的作用机制是由于高浓度维甲酸代谢物(如反式维甲酸和13-顺式维甲酸)影响器官发育和胚胎发育时期基因功能;在人类女性生殖过程中,异维 A 酸具有明确的致畸作用,而异维 A 酸在男性生殖安全方面仍然存在争议^[15]。

2.3 口服激素类药物

2.3.1 性激素 雌激素和部分孕激素能拮抗雄激素,由两者制成的复方制剂已在临床中应用于治疗痤疮。国内痤疮治疗指南推荐口服由雌激素和孕激素制成的复方制剂2~3个月,建议最好使用半年以上。有文献建议,所有由雌激素和孕激素制成的复方制剂只有当患者已处于月经初潮,患者希望口服由两者制成的复方制剂避孕,且患者无已知的禁忌证时,才考虑使用口服由两者制成的复方制剂治疗痤疮^[14]。根据报道,口服由雌激素和孕激素制成的复方制剂的不良反应有子宫出血、呕吐、过敏反应等^[16]。

2.3.2 糖皮质激素 糖皮质激素适用于治疗重度痤疮,一般选择泼尼松 $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等量的地塞米松治疗痤疮,国内痤疮治疗指南建议使用糖皮质

激素治疗痤疮的疗程不超过1个月,并且建议口服糖皮质激素联合口服异维A酸治疗重度痤疮。泼尼松 $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或者等效的地塞米松能治疗月经前期症状加重的痤疮,建议在月经来之前的 $7\sim 10\text{ d}$ 开始使用,每天晚上口服1次,口服到月经来潮为止,建议使用糖皮质激素的疗程不超过半年。有研究发现^[17],口服小剂量的糖皮质激素联合口服米诺环素治疗重度痤疮的治疗效果较好,且能在短时间内把痤疮的症状控制住,提高疗效,未出现严重的不良反应。为了避免在使用激素治疗痤疮后出现不良反应,我们应该在短期内使用糖皮质激素,及时停用糖皮质激素。

2.4 螺内酯 螺内酯属于抗雄激素药物,它具有抑制皮脂生成的作用,能用来治疗成年女性痤疮。国内最新的痤疮诊治专家共识推荐螺内酯的口服剂量为 $60\sim 200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程为 $3\sim 6$ 个月。口服螺内酯可能出现一些不良反应,比如内分泌失调、代谢紊乱、神经性以及胃肠道系统疾病等,其中女性痤疮患者使用螺内酯后可能会发生月经不规则、乳房胀大、疼痛、女性性欲下降和高钾血症等问题。因为螺内酯对胎儿的性发育可能有女性化的作用,妊娠期应该禁止使用螺内酯治疗痤疮。

2.5 烟酰胺 寻常痤疮需安全有效的治疗方案,以解决当前治疗的不良反应和逐渐增加的抗生素耐药率问题,而烟酰胺是一种具有强效抗炎特性的维生素,可提供潜在的治疗选择。有研究^[18]总结了烟酰胺治疗痤疮的10项研究发现,与患者的基线相比,使用局部烟酰胺的8项研究中有6项研究显示痤疮显著减少,或与另一种标准护理痤疮治疗相似,与基线相比,使用含有烟酰胺的口服补充剂的2项研究均使痤疮显著减少,未出现明显的不良反应,由于现有文献的有限性,局部外用烟酰胺和口服烟酰胺对寻常痤疮的影响尚不清楚,需进一步研究比较烟酰胺与其他一线痤疮治疗,并评估烟酰胺在较长时间内的疗效和不良反应。

2.6 氨苯砞 有研究者^[19]探讨了氨苯砞的发现对后续研究和临床实践的影响,并探讨了这种经常被边缘化的疗法的典型剂量和不良反应,结果表明,口服氨苯砞和外用氨苯砞已用于寻常痤疮和爆发性痤疮,与替代治疗相比,全身性氨苯砞治疗方案不如其他治疗方案有效。需要进一步研究外用氨苯砞制剂治疗寻常痤疮的疗效。

2.7 口服和外用锌 口服和外用锌已用于治疗痤

疮。有研究者进行系统评价和荟萃分析,结果显示,与对照组相比,患有痤疮的受试者的血清锌水平显著降低,与未接受锌治疗的患者相比,接受锌治疗的患者平均炎症性丘疹计数有显著改善,锌补充剂组与对照组相比,不良反应的发生率无显著差异,痤疮患者的血清锌水平降低,当把口服和外用锌作为单一疗法或作为辅助治疗时,锌均可有效治疗痤疮,特别是减少炎症性丘疹的数量^[20]。锌由于其低成本、有效且无全身不良反应,有希望成为其他痤疮治疗的替代品。

3 光治疗

3.1 红蓝光治疗 痤疮丙酸杆菌可合成卟啉,当用蓝光照射时可激活身体里的卟啉,进而破坏细胞的细胞膜,导致细胞凋亡。用蓝光照射皮肤 24 h ,可使痤疮丙酸杆菌的数量明显降低,蓝光照射 $2\sim 3$ 次可使痤疮丙酸杆菌的繁殖速度降低 $4\sim 5$ 倍。与蓝光相比,红光穿透皮肤的能力更强,但红光激活卟啉的能力比蓝光差一些,红光能穿透皮肤到达皮肤更深的层次,从而在皮脂腺或更加深的部位起作用,抑制痤疮丙酸杆菌生长。有文献^[21]指出,联合使用红光和蓝光治疗痤疮可有效改善炎症病变,提高治疗效果。

3.2 激光治疗 暴露在阳光下后,痤疮通常会有所改善,这促进了激光和其他光疗法的发展。它不会增加细菌耐药性的风险,且具有良好的安全性及潜在的有效性。由于激光治疗的安全性、有效性和便利性,近年来在痤疮治疗中的普及率越来越高。多种光和激光设备已用于治疗痤疮,包括磷酸氧钛钾激光、 585 nm 和 595 nm 脉冲染料激光、 1450 nm 二极管激光、射频设备、强脉冲光源等。这些激光针对痤疮的根本原因,包括痤疮丙酸杆菌的定植、皮脂分泌量高、角化改变、炎症以及面部、颈部和背部毛囊的细菌定植^[22]。 595 nm 脉冲染料激光和 1064 nm 长脉冲钕:钇-铝-石榴石激光(Nd:YAG)均已成功治疗炎症性痤疮病变^[23]。激光治疗痤疮的不良反应包括疼痛、红斑、色素沉着等,在激光治疗痤疮后应适当对皮肤进行冷敷、冷喷等处理。激光治疗痤疮的方案较多,然而在治疗痤疮的最佳实施方案上还未达成共识。

3.3 光动力疗法(Photodynamic therapy, PDT)

PDT适用于治疗中重度痤疮患者以及对药物治疗不耐受的患者。光动力治疗的作用机制是首先把

光敏剂送到人体内,然后用特定波长的光照射人体,人体的组织细胞会逐渐产生单态氧或其他自由基,这些单态氧或其他自由基可杀死痤疮丙酸杆菌及减少皮脂分泌。有研究者^[24]应用5-氨基酮戊酸光动力治疗中重度痤疮患者,治疗结果显示疗效明显,治疗6周总有效率是96.0%。PDT比单纯光疗的疼痛感更明显一些,不良反应的发生率更高,不良反应有红斑、肿胀、表皮剥脱和结痂等,这些不良反应是否发生以及发生不良反应的严重程度与皮肤属于哪种类型有关,敏感型皮肤相对更容易出现不良反应。

4 化学剥脱术治疗

现在将果酸和水杨酸应用于治疗痤疮越来越普遍。果酸用于治疗轻中度痤疮患者。果酸降低角质形成细胞间的粘连性、加快角质层更新、促进皮脂腺排泄和抑制痤疮丙酸杆菌生长^[25]。有研究将外用果酸联合口服盐酸米诺环素治疗痤疮与单纯口服盐酸米诺环素治疗痤疮进行对比,结果发现,果酸联合盐酸米诺环素治疗痤疮的疗效更显著^[26]。因为果酸对皮肤有一定的刺激,所以皮肤敏感的患者或炎症性皮损较多的中重度痤疮患者应在改善皮肤敏感问题、控制炎症后再考虑进行果酸治疗。

水杨酸有抗炎、抗菌、剥脱角质层和溶解粉刺的作用。新型超分子水杨酸是水溶性超分子水杨酸复合聚集体,既可抗炎,也可改善毛囊皮脂腺导管的过度角化。新型超分子水杨酸经常用于治疗痤疮,且取得了较好疗效,但需注意的是,新型超分子水杨酸治疗痤疮需多次连续治疗才能逐渐达到治疗效果^[27]。由于超分子水杨酸能协助人体吸收其他药物,有研究将外用超分子水杨酸与口服盐酸米诺环素联合治疗中重度痤疮,结果显示,该联合治疗方案的治疗效果很好^[28]。

5 微针治疗

迄今为止,萎缩性痤疮疤痕的治疗仍是皮肤科医师面临的治疗挑战,最有效的治疗方法尚无选择标准。为了解决这个问题,已尝试了许多治疗方案,包括表面重修激光、化学剥脱、填充剂、富含血小板的血浆疗法等,这些治疗方式都显示出不同的结果,在这些方式中,微针在治疗因胶原蛋白诱导引起的痤疮疤痕方面显示出有希望的结果。皮肤

针刺,也被称为“胶原诱导疗法”,是一种非药物治疗方式,已被越来越多地用于治疗痤疮疤痕。微针是一种微创技术,涉及使用无菌微针重复皮肤穿刺以破坏连接疤痕组织的真皮胶原蛋白。当微针治疗与其他治疗相结合时,如自体富血小板血浆、化学剥脱、填充剂注射或激光治疗,可使萎缩性痤疮疤痕有更大改善。有研究^[29]证明了微针在治疗萎缩性疤痕方面的效力,所有治疗方式都显示出一致的结果,即微针作为单一疗法或与其他疗法联合治疗萎缩性痤疮疤痕是有效的,此外,在微针治疗后的所有研究中均未报告严重的不良反应。因此,微针是治疗萎缩性痤疮疤痕的一种耐受性良好且有效的治疗方式。但有文献^[30]指出,需进一步的研究验证微针的疗效和安全性,需更大的样本量和长时间的随访,同时需根据痤疮疤痕的严重程度为患者建立一个标准化的方案。

6 其他有前景的治疗

6.1 微生物组修饰的替代疗法 对痤疮皮肤杆菌在痤疮病理生理学中作用的理解近两年来发生了转变,不是痤疮杆菌过度增殖,而是不同痤疮杆菌系统型之间失去平衡,以及皮肤微生物群的失调,导致痤疮的发展。痤疮丙酸杆菌系统型多样性的丧失是先天免疫系统激活的触发因素,导致皮肤炎症。痤疮丙酸杆菌系统型IA1的优势已观察到,在痤疮中比在正常皮肤中更具毒性。其他细菌,主要是表皮葡萄球菌,也与痤疮有关。表皮葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌相互作用,对调节皮肤稳态至关重要。肠道微生物组通过与皮肤微生物组的相互作用与痤疮有关。由于常用的局部和全身抗生素会导致皮肤生态失调,学者们对痤疮病理生理学的新认识促使痤疮治疗方向发生变化。未来,个体化痤疮疗法的发展将允许靶向致病菌株,使共生菌株保持完整。有研究者^[31]调查痤疮的面部皮肤微生物组以及与不同级别痤疮相关的微生物组差异,收集了来自9例健康对照者和67例痤疮患者的皮肤拭子,并使用16SrRNA基因测序分析了皮肤微生物组,结果发现,与健康对照组相比,痤疮患者的皮肤微生物群发生了显著变化,1~3级痤疮患者的皮肤微生物组相似,但4级痤疮患者与1~3级痤疮患者的皮肤微生物组有显著差异。以上研究结果发现,痤疮患者的皮肤微生物群发生了改变,在4级痤疮患者中发现了更显著的生态失调,这一研究结果可

能为痤疮的致病机制和基于微生物的策略来治疗痤疮,尤其是4级痤疮提供证据。恢复皮肤天然屏障重新平衡皮肤的天然微生物群,通过使用不会产生耐药性的外用抗菌药物限制痤疮丙酸杆菌在皮肤上的增殖及调节皮脂数量和质量将是未来痤疮治疗的主要方向。有文献^[32]指出,这种涉及微生物组修饰的替代疗法将形成下一代“生态生物学”抗炎疗法。

6.2 二甲双胍 胰岛素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和必需氨基酸激活雷帕霉素复合物1(mTORC1)的机制靶点,这是主要的营养敏感激酶。二甲双胍可通过抑制mTORC1改善痤疮。一项为期12周的研究^[33]评估了二甲双胍作为中度至重度面部痤疮辅助治疗的疗效和安全性,总共有84例患者每天接受了口服四环素250 mg和局部2.5%过氧化苯甲酰联合或不联合850 mg二甲双胍,评估包括病变计数、卡迪夫痤疮残疾指数(CADI)、代谢参数和治疗成功率(研究者全球评估评分为0或1或2个等级的改善),结果发现,二甲双胍组的治疗成功率更高,在第12周,二甲双胍组总病灶计数与基线相比的平均减少百分比更大,CADI评分显示二甲双胍组的平均下降幅度更大,二甲双胍在改善瘦和超重受试者的痤疮方面同样有效,服用二甲双胍的受试者中有31.7%出现胃肠道症状。此研究提供了二甲双胍作为痤疮治疗辅助药物的有利数据,但需进一步的随机安慰剂对照研究。

6.3 海藻产生的代谢物 大型藻类是已知的能生产具有生物活性物质的生产者,大型藻类产生的生物活性物质有抗病毒、抗菌、抗氧化和抗炎等作用,尤其是红藻富含生物活性化合物,如多糖、酚类化合物、脂质、甾醇、生物碱和萜类化合物,它们有抗氧化、抗菌和抗炎等活性。有文献^[34]指出,从海洋资源中探索化合物治疗痤疮具有一定潜力。

6.4 噬菌体疗法 噬菌体已被证明在人类皮肤健康和疾病中发挥作用。有证据支持在许多类型的皮肤感染中进行噬菌体疗法,痤疮丙酸杆菌噬菌体已被分离和表征,有少数体外研究测试了噬菌体杀死痤疮丙酸杆菌的能力。有文献^[35]报道了有关痤疮丙酸杆菌噬菌体的最新证据以及这些噬菌体在治疗痤疮中的潜在作用。该领域的进一步研究将为使用噬菌体疗法降低抗生素耐药率和恢复痤疮丙酸杆菌的抗生素敏感性提供证据。

7 结 语

痤疮的治疗包括适当的外用药物、口服药物、物理治疗、饮食和皮肤护理辅助治疗等。外用药物是轻度至中度痤疮的一线治疗方法,可用作更严重痤疮的联合疗法。全身治疗通常用于中度至重度痤疮的初始治疗以及局部治疗疗效不佳的痤疮。痤疮的治疗方法很多,对于不同严重程度的痤疮,只有选择适当的治疗方法才可能取得较好的治疗效果。各种类型的痤疮经过治疗,在病情得到控制好转后,应该在日常生活中注意饮食和加强皮肤护理,争取维持较好的治疗效果,减少复发。随着医学的进步,痤疮的治疗方法将会不断丰富和发展。

参考文献:

- [1] KAROGLAN A, GOLLNICK H P M. Akne[J]. Hautarzt, 2021,72(9):815-827.
- [2] 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.
- [3] KOLLI S S, PECONE D, PONA A, et al. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review[J]. Am J Clin Dermatol, 2019,20(3):345-365.
- [4] CALLENDER V D, BALDWIN H, COOK-BOLDEN F E, et al. Effects of Topical retinoids on acne and post-inflammatory hyperpigmentation in patients with skin of color: a clinical review and implications for practice[J]. Am J Clin Dermatol, 2022,23(1):69-81.
- [5] 李文锐,林麟. 外用维A酸治疗皮肤病的进展[J]. 国际皮肤性病学期刊,2017,43(3):133-136.
- [6] KHALIL S, BARDAWIL T, STEPHAN C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects[J]. J Dermatolog Treat, 2017, 28(8): 684-696.
- [7] YANG ZR, ZHANG Y, LAZIC MOSLER E, et al. Topical benzoyl peroxide for acne[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020,3(3):CD011154.
- [8] BOONCHAYA P, ROJHIRUNSAKOOL S, KAMANAMOO N, et al. Minimum contact time of 1.25%, 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide for a bactericidal effect against cutibacterium acnes[J]. Clin Cosmet Invest Dermatol, 2022,15:403-409.
- [9] AYATOLLAHI A, SAMADI A, BAHMANJAHROMI A, et al. Efficacy and safety of topical spironolactone 5% cream in the treatment of acne: a pilot study[J]. Health Sci Rep, 2021,4(3):e317.
- [10] NOAIMI A, AL-SAAD S R. Treatment of acne vulgar-

- is by topical spironolactone solution compared with clindamycin solution [J]. *Cureus*, 2021, 13 (8) : e17606.
- [11] KAUL G, SAXENA D, DASGUPTA A, et al. Sarecycline hydrochloride for the treatment of acne vulgaris [J]. *Drugs Today*, 2019, 55(10):615-625.
- [12] VALENTE DUARTE DE SOUSA I C. An overview of sarecycline for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22 (2):145-154.
- [13] SADEGHZADEH-BAZARGAN A, GHASSEMI M, GOODARZI A, et al. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies [J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1):e14438.
- [14] BAGATIN E, COSTA C S. The use of isotretinoin for acne—an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13 (8):885-897.
- [15] 夏晓雪, 缪旭, 张冬梅, 等. 维甲酸类药物的临床应用及对生殖的影响 [J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(4): 498-501.
- [16] BETTOLI V, GUERRA-TAPIA A, HERANE M I, et al. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience [J]. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2019, 12:943-951.
- [17] 许秀宽, 陈艺宏, 张洪辉, 等. 小剂量激素联合米诺环素治疗重度痤疮临床疗效观察 [J]. *福建医药杂志*, 2021, 43(1):26-28.
- [18] WALOCKO F M, EBER A E, KERI J E, et al. The role of nicotinamide in acne treatment [J]. *Dermatol Ther*, 2017, 30(5):e12481.
- [19] SEARLE T, AL-NIAIMI F, ALI F R. Dapsone for acne: still in use after half a century [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(7):2036-2039.
- [20] YEE B E, RICHARDS P, SUI J Y, et al. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6):e14252.
- [21] 邓仁远, 曹煜, 张桂芝. 痤疮的治疗进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(88):197-198.
- [22] PERPER M, TSATALIS J, EBER A E, et al. Lasers in the treatment of acne [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017, 152(4):360-372.
- [23] CHALERMSUWIWATTANAKAN N, ROJHIRUNSA-KOOL S, KAMANAMOOL N, et al. The comparative study of efficacy between 1064-nm long-pulsed Nd:YAG laser and 595-nm pulsed dye laser for the treatment of acne vulgaris [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20 (7):2108-2115.
- [24] 杜霞, 王思平. 5-氨基酮戊酸光动力治疗中重度痤疮的疗效观察及护理 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(7): 15-16.
- [25] 许峥, 曹蕾. 果酸治疗轻中度寻常性痤疮临床疗效分析 [J]. *中国美容医学*, 2017, 26(10):79-81.
- [26] 王娟, 龚海波. 果酸联合盐酸米诺环素治疗寻常性痤疮疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2017, 26(8): 103-104.
- [27] 夏栩琼, 徐慧, 陆雯丽, 等. 30%超分子水杨酸治疗寻常性痤疮的疗效观察 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(5):616-619.
- [28] 李小英. 外涂 20%超分子水杨酸及口服盐酸米诺环素联合红蓝光治疗中重度痤疮 51 例 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(2):366-369.
- [29] SITO HANG I B S, SIRAIT S A P, SURYANEGARA J. Microneedling in the treatment of atrophic scars: a systematic review of randomised controlled trials [J]. *Int Wound J*, 2021, 18(5):577-585.
- [30] VILLANI A, CARMELA ANNUNZIATA M, ANTONIETTA LUCIANO M, et al. Skin needling for the treatment of acne scarring: a comprehensive review [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(9):2174-2181.
- [31] LI C X, YOU Z X, LIN Y X, et al. Skin microbiome differences relate to the grade of acne vulgaris [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(9):787-790.
- [32] DRÉNO B, DAGNELIE M A, KHAMMARI A, et al. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(Suppl 1):18-24.
- [33] ROBINSON S, KWAN Z, TANG M M. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a randomized open-labeled study [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4):e12953.
- [34] JANUÁRIO A P, FÉLIX R, FÉLIX C, et al. Red seaweed-derived compounds as a potential new approach for acne vulgaris care [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (11):1930.
- [35] CASTILLO D E, NANDA S, KERI J E. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes bacteriophage therapy in acne: current evidence and future perspectives [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 9(1):19-31.

(收稿日期:2022-06-11)(责任编辑:敖慧斌)