

中外痤疮指南药物治疗之亮点

鞠强

200127 上海交通大学医学院附属仁济医院皮肤科

通信作者:鞠强, Email: qiangju401@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.06.024

痤疮是常见的好发于青春期的毛囊皮脂腺单位慢性炎症性皮肤病,易诊而难治。近年来国内外分别发布了多个痤疮治疗指南,代表性有《2014版中国痤疮治疗指南》,《2016版美国痤疮治疗指南》,《2012版欧洲痤疮治疗指南》及其《2016更新简版》,及国际痤疮联盟发布的《2009国际痤疮指南》等。但不同指南制定出发点和侧重点不同,如国际痤疮联盟指南侧重于治疗方法的理论依据及联合治疗等方面循证分析痤疮治疗;美国指南则强调个体药物或者物理化学治疗方法在痤疮治疗中的循证治疗;欧洲指南则从痤疮分级上循证了不同等级痤疮所适用的方法推荐强度。由于角度不同,可能会产生不同的结论,常给临床医生参考时造成困惑。药物治疗是痤疮治疗的基石,准确把握相关药物的治疗机制、临床适应证和使用方法对痤疮的治疗至关重要。为此,以上述几个指南作为参考,探讨不同指南之间在主要药物治疗(不包括中药)上的异同点,为增加理解痤疮治疗相关知识,指导临床实践提供思路。

一、痤疮的外用药物治疗

1. 外用维A酸:外用药物治疗是轻中度痤疮的首选方法,而外用维A酸是痤疮治疗的核心,主要包括一代的全反式维A酸、异维A酸及三代的阿达帕林和他扎罗汀等。阿达帕林由于在疗效、耐受性及抗炎方面优于其他维A酸,所以各个指南几乎毫无悬念将其作为外用维A酸治疗的一线推荐药物,中国痤疮指南并未纳入外用他扎罗汀。但美国指南同时指出,尽管较多报道证实阿达帕林以及他扎罗汀在疗效和耐受性上可能优于全反式维A酸,但维A酸之间的比较研究,多存在药物剂型和浓度上的局限性,有可能很难完全反映药物之间的差异性。在外用维A酸的作用机制上,其具有改善毛囊皮脂腺导管角化、溶解粉刺及微粉刺、抗炎作用,作用于痤疮发生4个主要发病环节中的2个(对皮脂分泌

及痤疮丙酸杆菌无效);此外,维A酸还有改善瘢痕、抗色素沉着及增加药物渗透性等作用,这些尽管不是外用维A酸的核心抗痤疮机制,但在减少痤疮后遗色素沉着、瘢痕形成及增强痤疮联合用药方面具有重要意义。

中国指南、国际指南及美国指南均将外用维A酸的适应证列为轻度粉刺型痤疮的单独一线用药、丘疹脓疱型中度痤疮的首选联合用药以及痤疮维持治疗的首选用药。国际指南特别指出:除了严重的病例,外用维A酸理论上适用于所有痤疮患者。但欧洲指南却在以粉刺型为主的轻度痤疮推荐方案中空缺了一线推荐,外用维A酸仅作为二线推荐方案,理由是粉刺型痤疮无最佳治疗手段,即使外用维A酸的疗效也是有限的,凸显了粉刺皮损在痤疮治疗中的顽固性。在维持治疗中,可单独外用维A酸,也可以联合过氧苯甲酰(BPO),国际指南中特别强调了维持治疗中联合外用抗微生物药物BPO的必要性。外用维A酸治疗中可能存在一定的不良反应,如刺激性、皮肤光敏感等现象,除注意皮肤屏障修复及其他方法减少刺激外,美国指南还建议合理使用防晒剂。此外,尽管外用维A酸致畸性在人体缺乏相关研究,且大多认为系统吸收较少,但2016美国指南还是强调将全反式维A酸及阿达帕林证据列为C级,他扎罗汀为X级的致畸药,使用中要告知患者可能存在的致畸风险,美国食品药品监督管理局(FDA)还批准外用维A酸用于 ≥ 12 岁青少年,认为并不增加其不良反应,同时放宽了部分制剂年龄限制,如外用2.5% BPO和1%阿达帕林联合制剂(≥ 9 岁)以及0.05%微粉化全反式维A酸(≥ 10 岁),为年龄较小的青春期前痤疮及青春早期痤疮治疗选择提供了依据。

2. 外用BPO和抗生素:外用BPO是通过释放氧自由基杀灭痤疮丙酸杆菌而发挥作用,还有轻度的抗炎及溶解粉刺作用,由于其不存在痤疮丙酸杆菌

耐药性被所有指南推荐为外用抗微生物药物首选,也可以单独使用或者联合外用维 A 酸或外用抗生素。各家指南更多地把 BPO 和其他外用药物的联合使用作为重点。BPO 最常见的不良反应是浓度依赖性刺激,真正变态反应性过敏罕见。目前国际上有 2.5%、5%、7.5% 不同浓度,以及洗剂、泡沫剂、乳膏或者凝胶等多种剂型的选择,但国内目前只有 5% 凝胶剂型,导致其在临床选择上受到一定程度限制。此外,美国指南还说明了 BPO 和全反式维 A 酸联合使用时,由于 BPO 释放的氧自由基可能导致全反式维 A 酸灭活,因此建议分时段使用,而阿达帕林和他扎罗汀则不存在这种情况。

外用抗生素如不同浓度和剂型的克林霉素、红霉素、林可霉素长期用于痤疮治疗,疗效肯定,具有抗痤疮丙酸杆菌及抗炎双重作用。外用抗生素的优点是耐受性好,理论上可以用于所有的炎症性痤疮;缺点是存在耐药风险。因此,国内外指南均不主张任何抗生素单独外用,推荐和 BPO 或者维 A 酸联合使用。欧洲指南特别强调了外用抗生素不能用于粉刺型痤疮的治疗。夫西地酸乳膏是一种具有抗痤疮丙酸杆菌和抗炎双重作用的外用抗生素,首次纳入 2014 版中国痤疮指南,但国外指南中并未见到该药的推荐,可能与夫西地酸乳膏治疗痤疮的临床有效性及其机制在国内报道和专家认可度高于国外有关。此外,在外用抗生素疗程上,虽然所有指南均建议应避免长时间使用以免诱导耐药,但只有国际痤疮指南强调了外用不应超过 3~4 个月,即使无法避免停药也要联合 BPO 继续使用。

3. 其他外用药物:考虑到国内缺乏相关制剂及临床应用经验等因素,20% 壬二酸没有纳入中国指南,但在国际及欧美指南中均作为轻中度痤疮的备选治疗药物,该药具有轻度抗粉刺、抗菌及抗炎作用。美国指南指出其适用于敏感性皮肤及 Fitzpatrick 分型 IV 型以上皮肤。此外,5% 氨苯砞作为有效的抗痤疮药物已经应用近 10 年,2016 年美国指南首次将外用 5% 氨苯砞作为 A 级推荐成为轻度痤疮备选治疗方案,尤其在成人女性痤疮中,并认为其在痤疮中的作用抗炎大于抗菌。国内指南中也推荐了二硫化硒洗剂、水杨酸及硫磺等制剂可以治疗痤疮,但美国指南经过循证后认为硫磺、烟酰胺、间苯二酚、硫代硫酸钠、氯化铝及锌等虽然有报道治疗痤疮有效,但尚不足以获得证据支持。美国指南认为,水杨酸在临床有效性的报道仍然较少,因此作为 B 级推荐,国际指南将其也作为轻中度痤疮

的备选治疗药物,但欧洲指南并未推荐水杨酸。

4. 外用药物联合使用治疗痤疮:在痤疮治疗中非常重要。2009 国际痤疮指南中,较大篇幅循证了外用药物联合使用的重要意义和理论依据,认为以维 A 酸为基础的联合抗微生物药物,如 BPO 和外用抗生素是痤疮治疗一线推荐方案,证据等级为 A 级;BPO 也可以和外用抗生素联合使用,许多固定联合制剂的抗痤疮药物已经上市。联合使用药物中,阿达帕林和 BPO 研究报道比较多,其证据等级为 A 级;阿达帕林/外用抗生素或其他维 A 酸与 BPO/抗生素的联合使用证据等级多为 B~C 级。联合治疗的理论依据是基于:单独外用药物一般可以作用于痤疮 4 个主要发病环节中的 1~2 个,但外用药物的联合使用则可增加药物治疗靶位到 2~3 个(除抑制皮脂腺分泌外),维 A 酸还可增加抗微生物药物的渗透性,具有明显的协同作用,从而显著增加疗效、减少不良反应及细菌耐药性。

二、痤疮的系统治疗

1. 口服异维 A 酸:口服异维 A 酸是唯一能作用于痤疮发生 4 个主要环节的药物,也是目前最为有效的治疗痤疮药物,口服异维 A 酸的重要地位在国内外痤疮指南中均得到体现,使用中要关注的是使用剂量、累积剂量、疗程及不良反应等。口服异维 A 酸适应证为重度痤疮或者其他疗法不佳的痤疮,在各个指南中均作为重度痤疮的首选治疗方案,欧洲指南中甚至将其作为中重度痤疮的一线选择药物,而不是传统的口服抗生素治疗。2016 年美国指南也首次将小剂量(0.25~0.4) mg/kg 异维 A 酸治疗中度痤疮给予了 A 级推荐。在剂量选择上,早期研究和指南多主张大剂量使用,一般建议起始剂量为(0.5~1) mg·kg⁻¹·d⁻¹,以保证临床疗效。但近年研究发现,小剂量异维 A 酸可以获得满意疗效并且不良反应可以大幅下降,患者依从性明显增加。因此,中国痤疮指南推荐口服异维 A 酸起始剂量为(0.25~0.5) mg·kg⁻¹·d⁻¹,欧洲和美国指南则建议为 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹。累积剂量与痤疮复发密切相关,国外指南推荐累积剂量多为(120~150) mg/kg,以尽可能延长复发时间,国内指南根据专家意见,推荐累积剂量不小于 60 mg/kg,疗程视皮损消退的情况及药物服用剂量而定,通常不应少于 16 周。此外,在医生关心的口服异维 A 酸的使用中是否常规进行血液检测问题上,中国指南未推荐常规定期肝功能及血脂检测,但建议血脂异常及肝病者慎用。欧洲痤疮指南和欧洲 FDA 建议对于高风险因素的患

者监测血脂和肝功能,即服药前、服药1个月后各监测1次,此后每3个月监测1次。美国指南则认为,在治疗前及治疗后2个月时间点进行肝功能和血脂检测,如无异常则不需要进一步随访监测。在口服异维A酸致畸的防控上,美国指南强调了FDA于2006年批准实施的一项名为iPLEDGE的风险管理措施,来防止异维A酸致畸发生。此外,炎性肠病及抑郁与口服异维A酸的关系在各个指南中均未得到证实,但治疗中选择合适的患者或者治疗中的随访关注是必要的。

2. 系统用抗生素:是中重度痤疮治疗的重要武器,大部分指南(除欧洲指南)将其作为中重度痤疮的首选治疗方案以及中重度痤疮治疗中其他药物效果不好的备选方案。在中国指南中,还建议在炎症明显的重度痤疮中,可以先用抗生素治疗控制炎症后再考虑使用口服异维A酸治疗。国内治疗指南指出:抗生素要基于具有抗痤疮丙酸杆菌、抗炎、毛囊皮脂腺聚集及不良反应小等特点进行选择。**国内外指南中均将四环素类抗生素作为首选药物,而大环内酯类抗生素作为次选,复方磺胺甲噁唑也可作为备选。**四环素类抗生素包括多西环素、米诺环素及四环素等。欧洲指南认为,多西环素的临床疗效和米诺环素相当,优于四环素,由于多西环素严重不良反应较少及价格优势,建议作为一线治疗。而美国指南认为,米诺环素抗痤疮丙酸杆菌作用更强,但临床疗效并不优于其他四环素类抗生素。由于耐药问题日益严重,不主张单独使用以及长时间使用抗生素。**使用疗程上,国际指南及美国指南均建议不超过12周,国内指南根据专家意见建议6~8周。**各家指南均对抗生素可能产生的耐药性给出了警示和对策。抗生素治疗痤疮所采用的剂量研究较少,指南一般推荐多西环素或者米诺环素100 mg/d。虽然有研究证明,亚微生物剂量抗生素对中度炎症性痤疮有效且不诱导耐药,多西环素20 mg,每天2次在玫瑰痤疮的治疗中已获得FDA批准,但亚微生物剂量抗生素在痤疮中的作用及其疗效仍需更多研究。

3. 激素类药物:抗雄激素药临床上适用于伴有高雄激素表现的中、重度女性痤疮患者,指南多推荐雌激素和孕激素联合的避孕药及螺内酯作为抗雄激素药物的选择,由于不同种类人工孕激素往往具有促雄及抗雄两种不同的作用,因此在选择含孕激素的避孕药治疗痤疮时需要分辨孕激素的作用。FDA已经批准了4种含不同孕激素的避孕药治疗痤疮,如左炔诺孕酮炔雌醇(三相)片(商品名特

居乐)、屈螺酮炔雌醇片(商品名优思明)等,而欧洲批准的则是炔雌醇环丙孕酮片(商品名达英35)。避孕药治疗痤疮的起效较系统抗生素慢,一般要在第3个使用周期才出现疗效(美国指南),所以在临床治疗中有时需要考虑联合系统抗生素治疗。美国指南指出,抗生素中除利福平与灰黄霉素外,四环素类等其他抗生素与避孕药联合使用,没有降低疗效的证据。

中国指南和美国指南均指出,糖皮质激素治疗痤疮有两种作用:5 mg泼尼松具有抗肾上腺来源的雄激素前体作用而应用于经前期痤疮治疗,或者用于伴肾上腺源高雄激素的治疗;而中等剂量糖皮质激素,如泼尼松(20~30) mg/d(中国指南)或(0.5~1) mg/kg(美国指南)有较好的抗炎作用,建议短期用于暴发性痤疮或者聚合性痤疮的治疗,疗程一般4~6周;美国指南建议用于暴发性痤疮或者阻止异维A酸诱导的暴发性痤疮样皮损发生,在几个月内逐渐减量并过渡到口服异维A酸或口服抗生素。随着炎症是痤疮发生机制的核心问题这个新理念的不断深入,糖皮质激素短期用于重度炎症性痤疮的成功经验和可行性有了理论依据。美国痤疮指南首次建议口服糖皮质激素可以用于严重炎症性痤疮在常规治疗前进行短期使用,有助于皮损改善。

三、结语

围绕国内、欧美及国际上近几年的痤疮指南,从局部外用药物治疗,如维A酸、外用抗生素、BPO,以及系统药物治疗,如口服异维A酸、抗生素、激素类药物等方面探讨了国内外痤疮指南在痤疮药物治疗中的异同点及其产生的可能原因。受篇幅所限和角度不同,许多分析难免有欠缺,更多的内容不能展开讨论。此外,任何一个指南由于其制定时侧重的角度不同、国家和地区痤疮治疗上的差异性等因素,均难以全面概括痤疮的治疗,因此,尽可能多地了解不同国家和地区的痤疮指南,有助于更加全面掌握痤疮相关研究进展,用于临床上个性化精准治疗患者。

参 考 文 献

- [1] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2014修订版)[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(01): 52-57.
- [2] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60 (5 Suppl): S1-50. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
- [3] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26 Suppl 1: 1-29. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.

- [4] 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.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- [5] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version

[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30 (8): 1261 - 1268. DOI: 10.1111/jdv.13776.

(收稿日期:2017-05-09)
(本文编辑:吴晓初)



本栏目由

上海励奥医药咨询有限公司 学术支持

·病例报告·

下颏浅表血管黏液瘤一例

吴丽娟 陈朝潮 孙澜 华纲 冯雨茜

215001 苏州,南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院东区皮肤科

通信作者:孙澜,Email:slszsy@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.06.025

患者女,28岁,下颏肿物1年来苏州市立医院东区皮肤科就诊。皮损无疼痛不适,缓慢增大。患者既往体健,全身其他部位无类似皮损。体检:各系统检查无异常。皮肤科检查:左下颏见一蚕豆大小圆形赘生物,有蒂,色暗红,质软,表面光滑,分叶状(图1)。皮损组织病理检查(图2):真皮及皮下组织中见境界不清的黏液状沉积物,可见数量不等的梭形、星形等肿瘤细胞和较丰富的小血管腔,稀疏散在少量中性粒细胞、淋巴细胞和上皮细胞索。阿辛蓝染色阳性(图3)。免疫组化染色(图4):CD31阳性,CD34阳性,ERG阳性,FLT-1阳性,Ki-67 < 2%,波形蛋白阳性,S100阴性。根据其临床表现、组织病理及免疫组化结果,诊断为浅表血管黏液瘤(superficial angiomyxoma, SAM)。

治疗:于局麻下手术切除,随访3个月未见复发。

讨论 SAM是罕见的良性皮肤肿物,临床表现为孤立无症状的结节或息肉,多发于躯干和下肢,其次为头颈部,最少发生于上肢。肿瘤生长缓慢,直径通常 < 5 cm。组织病理特征为真皮下多个境界不清的黏液状小叶,小叶内包含纺锤状或星状细胞和丰富的小血管腔,无细胞异形和有丝分裂象,常可见到稀疏的炎性细

胞浸润,以淋巴细胞和中性粒细胞为主,部分患者可见上皮成分,包括上皮细胞条索等。本例患者临床表现、组织病理及免疫组化表现均符合本病的诊断。本病需与侵袭性血管黏液瘤、神经鞘黏液瘤、Carney 综合征等疾病相鉴别。切除是本病的常用治疗手段,但有一定的复发性。

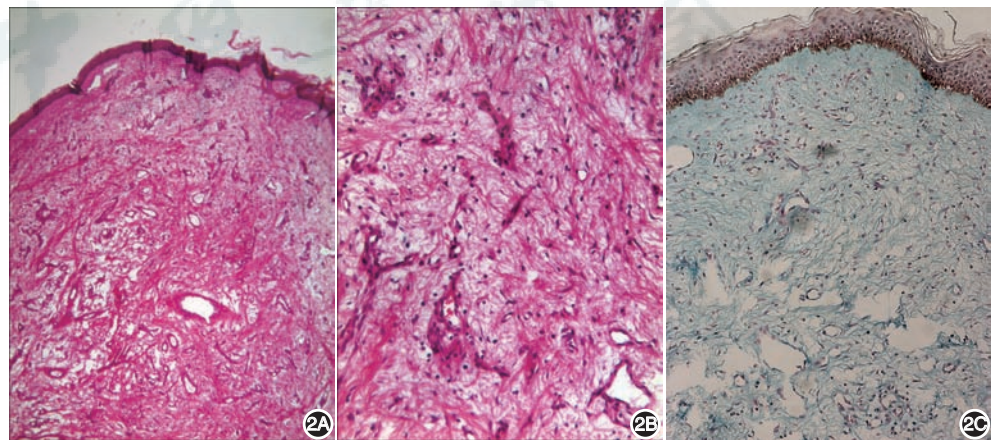


图1 患者左下颏见直径1 cm圆形赘生物,有蒂,色暗红,表面光滑,分叶状 图2 皮损组织病理 真皮及皮下组织中见境界不清的黏液状沉积物,可见数量不等的梭形、星形等肿瘤细胞和较丰富的小血管腔,稀疏散在少量中性粒细胞、淋巴细胞。2A:HE × 40; 2B:HE × 200; 2C:阿辛蓝染色阳性(× 100)

(收稿日期:2016-06-22)
(本文编辑:颜艳)