

- N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in melasma[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(12):2967-2976.
- [23] Ploper D, De Robertis EM. The MITF family of transcription factors: Role in endolysosomal biogenesis, Wnt signaling, and oncogenesis[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 36-43.
- [24] Jang JY, Kim HN, Kim YR, et al. Partially purified components of Nardostachys chinensis suppress melanin synthesis through ERK and Akt signaling pathway with cAMP down-regulation in B16F10 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1207-1214.
- [25] Wu PY, You YJ, Liu YJ, et al. Sesamol inhibited melanogenesis by regulating melanin-related signal transduction in B16F10 cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1108.

- [26] Imokawa G, Ishida K. Inhibitors of intracellular signaling pathways that lead to stimulated epidermal pigmentation: perspective of anti-pigmenting agents[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5): 8293-8315.
- [27] Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Colocalization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma[J]. J Dermatol, 2009, 36(1): 10-16.

[收稿日期] 2019-03-26

本文引用格式: 顾汉江, 曾维惠. 黄褐斑发病机制中黑色素相关的信号分子及通路[J]. 中国美容医学, 2019, 28(5): 19-22.

黄褐斑药物治疗新进展

夏志宽 张金侠 综述, 杨蓉娅 审校

(中国人民解放军总医院第七医学中心皮肤科 北京 100700)

[摘要] 黄褐斑是一种常见的慢性色素增加性皮肤病, 常见于Fitzpatrick III~VI型皮肤的青中年女性, 病因复杂且发病机制不清。临床上目前治疗方法繁多, 一般采用联合疗法, 其中药物治疗是最主要的方法。不管是外用药物还是口服药物, 均以酪氨酸酶抑制剂为主, 通过抑制酪氨酸酶合成及黑素小体转运等途径来达到治疗目的。本文综述了近年来黄褐斑药物治疗的新进展, 以期相关的临床防治和学术研究提供参考。

[关键词] 黄褐斑; 药物治疗; 新进展; 色素沉着

[中图分类号] R758.4⁺2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2019)05-0022-03

New Progress of Drug Therapy For Melasma

XIA Zhi-kuan, ZHANG Jin-xia, YANG Rong-ya

(Department of Dermatology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

Abstract: Melasma is a common chronic pigmented skin disease in clinic. And it usually affects young and middle-aged women who are Fitzpatrick type III-VI skin. The etiology and nosogenesis of melasma are complex and its pathogenesis is unknown. At present, there are many treatments. In clinic, combined therapy which includes sunscreen and drug therapy as its important part is adopted through external and oral drugs. Tyrosinase inhibitors are mainly used to inhibit tyrosinase synthesis and melanosomes transport to achieve therapeutic purposes. This paper wants to summarize the new research progress with the aim to provide a road map to guide the relevant studies and prevention and treatment of melasma.

Key words: melasma; chloasma; drug therapy; new progress; hyperpigmentation

黄褐斑一种慢性色素增加性皮肤病, 常见于Fitzpatrick III~VI型皮肤的亚裔及拉丁美洲孕龄女性, 临床表现为面部对称分布的蝶状或不规则形的褐黄色斑片。黄褐斑病因复杂, 包括遗传、雌激素、紫外线、妊娠等, 日晒、精神紧张、熬夜及劳累等都可使其加重, 发病机制尚不明确, 可能与黑色素代谢异常有关。黄褐斑是一种损容性疾病, 因而影响患者的心理健康及生活质量。目前治疗方法多样, 除了注意防晒外, 一般采用联合疗法, 其中药物治疗是最主要的方法, 包括外用和口服药物^[1-2]。本文总结了近年来黄褐斑药物治疗的新进展, 通过给药方式分类, 现综述如下。

1 外用药物

1.1 氢醌: 即对苯二酚, 是一种已使用几十年的皮肤脱色剂, 与黑素前体结构相似, 治疗原理是通过竞争性结合酪氨酸酶受体并抑制其活性, 阻断多巴转化为黑素, 使黑素小体合成减少, 促进其分解代谢。临床上常使用的规格是2%~5%氢醌乳膏, 避光使用, 白天注意防晒。有学者^[3]观察了4%氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效, 选取48例患者, 每日2次, 疗程3个月, 治疗组的治愈率为38%, 远高于对照组的8%。Taghavi等^[4]也采用随机双盲对照的方法, 在20例黄褐斑的女性患者双侧面部分别外用传统的4%氢醌乳膏和脂质

体, 治疗3个月后发现患者的病情明显改善, MASI评分值均降低, 但组间差异不大, 证实了氢醌乳膏及新型制剂在黄褐斑中的临床疗效。但是, 外用氢醌制剂的疗效与其浓度有关, 而且可能出现瘙痒及灼痛感, 甚至接触性皮炎, 长期大剂量使用可导致皮肤出现外源性色素沉着及胶样粟丘疹样病变, 故目前临床上常采用联合其他外用药物的疗法。另外, 还可使用氢醌的类似药物以减轻不良反应, 比如熊果植物的熊果苷, 类似于氢醌的葡萄糖苷衍生物, 化学性质稳定, 细胞毒性较小, 在临床上也用于治疗黄褐斑。Morag^[5]等观察了102例黄褐斑患者, 其中治疗组54例患者每天两次外用2.51%熊果苷乳膏, 8周后发现黄褐斑消退显著, 同时未发现明显不良反应。

1.2 壬二酸: 是一种皮肤脱色剂, 能够作用于功能亢进的黑素细胞的酪氨酸酶, 抑制线粒体氧化还原酶和DNA合成, 产生细胞毒性效应并抑制其增殖, 同时能够抑制活性氧, 减少炎症过程中的氧化反应, 起到抗炎、抗菌及去色素的作用。常用制剂为15%~20%的乳膏, 起效时间慢, 需要使用时间较长, Mazurek 和Pierzchala^[6]把60例黄褐斑患者平均分成三组, 分别使用不同的壬二酸制剂每天2次, 共6个月, 发现前3个月色素消退最明显, 含有20%壬二酸的混合制剂效果最好, 药物的使用时间、浓度和配伍是影响疗效的关键因素。推荐用于对氢醌治疗不耐受及需要长期用药的患者, 常见的不良反应为局部轻度刺激、红斑、脱屑及灼热感。

1.3 维A酸: 能够干预黑色素的正常代谢, 加速表皮更新、缩短其更替时间, 促进角质形成细胞脱落, 从而清除角质形成细胞中的黑素颗粒。还能够降低酪氨酸酶活性, 抑制多巴胺色素转换因子和黑素的合成等。并且在与其他药物联合时, 可促进其渗透, 提高其疗效, 临床应用浓度为0.05%~0.1%, 一般需用药6个月^[1]。曾有学者^[7]观察0.1%维A酸乳膏治疗黄褐斑的疗效, 38例女性患者采用随机双盲对照的方法, 经过40周的临床试验, 发现治疗组的改善率为68% (13/19), 而对照组仅为5% (1/19)。由于治疗所需时间较长, 易出现皮肤刺激反应, 如红斑、脱屑、炎症后色素沉着等, 一般建议采用联合疗法替代单用维A酸治疗^[2]。

1.4 维生素类: 众所周知, 维生素C、E是临床常用的抗氧化剂, 能够通过结合体内的铜离子来抑制酪氨酸酶活性, 同时抑制多巴胺的氧化, 预防清除自由基, 从而减少黑素的氧化。另外, 表皮吸收维生素C、E还能使胶原蛋白增加, 还能够干预紫外线的光损伤, 减少UV产生的自由基, 因此具有光防护作用。但缺点是不稳定及易氧化, 仅作为黄褐斑治疗的辅助用药^[2]。近期有学者^[8]分析比较了维生素C的不同制剂, 发现磷酸镁剂型的乳膏是一种新型的外用药物, 单药疗效优于联合制剂, 且无不良反应。

1.5 化学剥脱剂: 常用药物包括羟基乙酸(GA)、水杨酸、三氯乙酸(TCA)等, 原理是清除皮肤表层的黑色素, 引起表皮和真皮重建, 不抑制黑素细胞活性及黑素合成, 可用于治疗难治性表皮型黄褐斑, 并可促进其他外用药的渗透。临床常

见不良反应包括: 红斑、脱屑、水肿及刺痛感等, 需注意肤色较深的患者易出现黄褐斑加重或炎症后色素沉着^[1-2]。

1.6 联合用药: 由于黄褐斑病因复杂, 慢性迁延易复发, 治疗要考虑效果和患者的依从性, 目前临床上常采用联合用药。外用药常用美国FDA推荐的“三联霜疗法”即4%氢醌、0.01%氟轻松及0.05%维A酸混合制剂, 原理是氢醌能竞争性抑制酪氨酸酶活性及合成黑素小体; 糖皮质激素能抑制表皮细胞中的前列腺素或细胞因子, 抗炎、抑制黑素细胞代谢, 能够降低氢醌及维A酸的皮肤反应, 但作用时间较短; 维A酸则避免氢醌氧化, 增加其渗透性并抑制黑素生成^[1]。Taylor^[9]等在一项大样本多中心的试验中观察了使用“三联霜”的641例黄褐斑患者, 将4%氢醌、0.01%氟轻松、0.05%维A酸与任两种药物组合进行对照, 经过8周的治疗后, 发现77%的患者皮损可以将近完全消退, 两药联合组有效率为46.8%, 4~8周内即可有效改善, 且患者总体耐受性较好。只有1例使用HQ 激素三联霜剂的患者发生皮肤萎缩, 表明联合使用维A酸可能有助于防止外用激素引起的皮肤萎缩。其他最常见的不良反应是轻微局部刺激、红斑和脱皮, 无需停药, 一般疗程越长发生不良反应的概率越大。

也有学者^[10]做了大样本多中心的临床观察, 共入选228例黄褐斑患者, 经过长达1年的临床随访, 发现此疗法安全、有效, 长期使用不良反应发生率低。

2 口服药物

2.1 氨甲环酸(tranexamic): 是一种抗纤维蛋白溶解的药物, 能够通过抑制纤维蛋白溶酶原结合角质形成细胞, 降低花生四烯酸及前列腺素的合成, 从而减少酪氨酸酶的活性; 还能够竞争性抑制酪氨酸酶活性。口服氨甲环酸治疗黄褐斑方便有效, 但需坚持6个月以上疗程^[11-14]。Lee等^[11]回顾性分析了561例(91.4%女性, 8.6%男性)口服氨甲环酸治疗黄褐斑患者的资料, 发现经过4个月的治疗后, 503例(89.7%)患者的病情改善, 56例(10.0%)患者未发现明显改善, 2例(0.4%)患者反而加重, 无黄褐斑家族史的患者对治疗比较敏感, 患者治疗2个月即可出现效果, 有1例治疗抵抗的患者存在家族性S蛋白缺陷。一项近期的回顾性研究也证明了口服氨甲环酸治疗黄褐斑的临床疗效^[13]。

2.2 还原型谷胱甘肽: 是一种三肽化合物, 分为还原型和氧化型两种, 前者有活性, 可通过巯基结合体内的自由基, 使其转化成酸类物质而代谢, 临床上利用其清除自由基及抗氧化的机制治疗黄褐斑^[1]。

2.3 维生素类: 黄褐斑患者体内可能存在氧化-抗氧化的紊乱, SOD/LPO比值下降, 提示出现维生素代谢异常。临床常用于治疗黄褐斑的维生素制剂包括维生素C及维生素E等, 都属于抗氧化剂, 其中维生素C能还原机体代谢产生的H₂O₂, 减少黑素在分解代谢过程中被氧化; 维生素E又称生育酚, 提供具有活性的氢原子结合氧自由基, 从而抑制脂质过氧化, 两者可以协同抵御紫外线, 预防色素沉着的产

生。Handog^[15]等在一项随机双盲对照的临床试验中,在菲律宾采用维生素A、C、E及原花青素口服治疗60例黄褐斑患者,每日2次,经过2个月的治疗后,患者的MASI评分值均下降,同时未见明显不良反应。

2.4 雌激素:由于黄褐斑常见于孕龄女性,口服避孕药及患有妇科疾病者病情易加重,且对常规疗法抵抗,提示可能与体内雌激素水平紊乱有关,目前很多临床观察也证实了这个观点^[1-2,11,13]。Mahjour等^[16]提出了先评估黄褐斑患者的具体病情,如确定存在雌激素紊乱,则系统性应用抗雌激素治疗,可以通过减少 α MSH(α 黑素细胞刺激激素)来降低黑素生成,同时改善月经过少和黄褐斑。

3 其他

上述药物除了可以通过外用和口服方式治疗外,目前还应用了透皮给药技术,包括微针美塑、水光注射等,由于皮肤受到机械性损伤,皮肤通道打开,使得药物的透皮吸收增加,从而增强临床疗效。曾有学者^[17]外用水杨酸联合维生素C的美塑疗法治疗黄褐斑取得了较好的疗效,Iraji等^[18]近期用氨甲环酸、维生素C及谷胱甘肽联合的美塑疗法治疗30例黄褐斑患者,通过3个月的治疗后,三联疗法的患者MASI评分值降低的更多,疗效更好。同期,Ismail^[19]等采用微针疗法治疗30例黄褐斑患者,局部使用维生素C每2周治疗1次,每次治疗前拍照及MASI评分,经过6次治疗后,患者的MASI评分平均值从 8.61 ± 4.45 降至 5.75 ± 4.16 ,推荐 Fitzpatrick I~III型皮肤的黄褐斑患者选择此疗法。

4 小结

综上所述,黄褐斑治疗原则包括防晒、去除诱因、抑制黑素合成及清除黑素颗粒等。目前,药物仍是重要的治疗方法之一,常用药物包括酪氨酸酶抑制剂、化学剥脱剂、抗纤溶剂、维生素及维A酸等。因其病因复杂,病程长且易复发,治疗前应该充分评估患者的状况,包括性别、年龄、心态、皮肤分型、皮损严重程度及是否合并系统性疾病等,建议采取个性化的综合治疗方案,同时注意不良反应。

[参考文献]

- [1] Lee BW, Schwartz RA, Janniger CK. Melasma[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017, 152(1): 36-45.
- [2] Kwon SH, Na JI, Choi JY, et al. Melasma: Updates and perspectives[J]. *Exp Dermatol*, 2018, doi: 10.1111/exd.13844.
- [3] Ennes SBP, Pascho alick RC, De Avelar Alchorne MM. A double-blind comparative Placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma[J]. *J Dermatolog Treat*, 2000, 11(3): 173-179.
- [4] Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, et al. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, doi: 10.1111/jocd.12744.
- [5] Morag M, Nawrot J, Siatkowski I, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of *Serratulae quinquefoliae* folium, a new source of β -arbutin, in selected skin hyperpigmentations[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(3): 185-190.
- [6] Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2016, 15(3): 269-282.
- [7] Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial[J]. *Br J Dermatol*, 1993, 129(4): 415-421.
- [8] Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, et al. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in-vitro, ex-vivo and clinical evaluation for melasma treatment[J]. *J Liposome Res*, 2019, 2(1): 1-40.
- [9] Taylor SC, Torok H, Jones T, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma[J]. *Cutis*, 2003, 72(1): 67-72.
- [10] Torok HM, Jones T, Rich P, et al. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma[J]. *Cutis*, 2005, 75(1): 57-62.
- [11] Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: retrospective analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(2): 385-392.
- [12] Bala HR, Lee S, Wong C, et al. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(6): 814-825.
- [13] Lake E. JAAD Game Changers: Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(3): 833.
- [14] Sheu SL. Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next[J]. *Cutis*, 2018, 101(2): E7-E8.
- [15] Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women[J]. *Int J Dermatol*, 2009, 48(8): 896-901.
- [16] Mahjour M, Khoushabi A, Feyzabadi Z. The role of oligomenorrhea in melasma[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 104: 1-3.
- [17] Balevi A, Ustuner P, Özdemir M. Salicylic acid peeling combined with vitamin C mesotherapy versus salicylic acid peeling alone in the treatment of mixed type melasma: A comparative study[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2017, 19(5): 294-299.
- [18] Iraji F, Nasimi M, Asilian A, et al. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, doi: 10.1111/jocd.12874.
- [19] Ismail ESA, Patsatsi A, Abd El-Maged WM, et al. Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, doi: 10.1111/jocd.12878.

[收稿日期] 2019-03-26

本文引用格式: 夏志宽, 张金侠, 杨蓉娅. 黄褐斑药物治疗新进展[J]. 中国美容医学, 2019, 28(5): 22-24.