

# 寻常性痤疮治疗的研究进展

顾思逸 章欣 综述, 周洁茹 审校

(徐州医科大学临床医学系 江苏 徐州 221000)

**[摘要]**寻常性痤疮是临床常见的皮肤病之一,好发于青少年。研究发现,痤疮丙酸杆菌/痤疮杆菌在痤疮中发挥潜在核心作用。其治疗方法有日常护理,类视黄醇、过氧化苯甲酰等外用药物治疗,异维A酸、激素等系统药物治疗,光动力疗法、果酸剥脱术和激光疗法等物理治疗和其他候选药物治疗。而抗生素既有外用药物,也有口服药物,可用于治疗寻常性痤疮,但应限制其使用,本文就寻常性痤疮治疗的研究进展作一综述。

**[关键词]**寻常性痤疮; 病因; 微生物群; 进展

**[中图分类号]**R758.73<sup>3</sup> **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)12-0170-03

**DOI:**10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003455

## Progress in the Treatment of Acne Vulgaris

GU Si-yi,ZHANG Xin,ZHOU Jie-ru

(Department of Clinical Medicine,Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China)

**Abstract:** Acne vulgaris is one of the most common skin diseases in the world. It occurs in adolescents. The cost of health care for acne vulgaris and its significant morbidity seriously affect the living standards of individuals and their families. Studies have found that *P.acnes/C.acnes* play a potentially central role in acne. Topical medications(daily care, retinoids, benzoyl peroxide, etc), systemic medications(isotretinoin,hormones,etc), physical therapy( photodynamic therapy, acid stripping, laser therapy, etc), and many other drug candidates can be used to treat acne vulgaris.Antibiotics, both topical and oral, can be used to treat acne vulgaris too.But it should be restricted. This article reviews the research progress of acne vulgaris treatment.

**Key words:** acne vulgaris; pathogenesis; microbiota; progress

寻常性痤疮(Vulgaris)是皮肤科常见疾病<sup>[1]</sup>。以青春期为发病为主,常持续到成年期,仅有较少患者 $\geq 30$ 岁仍无法痊愈。其临床表现以粉刺为主,痤疮的严重表现如脓疱、囊肿和结节等损害对于患者是痛苦的,并且痤疮痊愈后易导致痤疮后瘢痕,影响患者的心理健康、社会交际,甚至生活质量。研究发现,相比于同等年龄段未患痤疮人群,痤疮患者焦虑、自我价值感降低和抑郁的发生率更高,重度痤疮患者失业率也更高,本文就寻常性痤疮的治疗进展综述如下。

### 1 寻常性痤疮的病因及发病机制

1.1 微生物群与寻常性痤疮的关系:在皮肤表面,微生物群落<sup>[2]</sup>主要由属于棒状杆菌(*Corynebacteria*),丙酸杆菌(*Propionibacteria*)和葡萄球菌(*Staphylococci*)三大属的细菌构成。该皮肤微生物群成员之间的相互作用对于保持皮肤的正常状态是必不可少的。除了皮肤微生物群和先天免疫之外,痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*,*P.acnes*)对毛囊皮脂腺的定植被认为是通过参与皮肤的炎症反应来驱动痤疮的中心因素之一。还有许多其他影响痤疮的严重程度以及发病率和持续性的影响因素。

如:环境因素、激素、遗传家族史和压力<sup>[3-4]</sup>。研究发现,有四个主要因素导致痤疮发展:皮脂分泌增加、滤泡过度角化、皮肤细菌定植和炎症。

1.2 微生物群的最新研究:最近,在对皮肤“微生物组”的研究方面<sup>[5]</sup>取得较大进展。微生物群是一种复杂的细菌、病毒和真菌生物群落。皮脂腺部位由亲脂性*Cutibacterium*(以前称为*Propionibacterium*)主导,而在潮湿区域葡萄球菌和棒状杆菌丰富。根据基因组学和宏基因组研究,痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*,*P.acnes*)的名称被改为痤疮杆菌(*Cutibacterium acnes*,*C.acnes*)。考虑到*P.acnes/C.acnes*在痤疮中的潜在核心作用,与其基因组和表型异质性相关的新兴关键因素为深入探索其不同种系在痤疮发育中的作用开辟了道路,并在发病机制的基础上为细胞生理学提供了新的见解。

### 2 寻常性痤疮的诊断和评估

通常根据其青春期发病的特点及其临床表现即可诊断。临床上根据病情的严重程度,传统地采用Pillsbury分类法可以将痤疮分为I、II、III、IV四度<sup>[6]</sup>,见表1。

基金项目:江苏高校品牌专业建设工程一期项目(编号:PPZY2015B161)

表1 痤疮的严重程度分类

严重程度	临床表现特点
I度(轻度)	散发至多发的黑头粉刺,可伴散在炎性丘疹
II度(中度)	I度+散发浅在脓疱,炎性丘疹数量增加,局限于面部
III度(中度)	II度+深在性脓疱,分布于颜面、颈、胸背部
IV度(重度)	III度+结节、囊肿,伴瘢痕形成,发生于上半身

### 3 寻常性痤疮的治疗

3.1 日常护理<sup>[1]</sup>:使用温和清洁剂清洗敏感性皮肤,避免使用收敛或其他刺激性产品,避免用手挤压或搔抓皮损。通常痤疮部位肤色和肤质可在数月后恢复正常,而遗留色素过度沉着患者可通过用防晒霜来避免皮肤继续变黑。

3.2 寻常性痤疮外用药物治疗:根据中国痤疮治疗指南,寻常性痤疮I~III度的基础治疗方案是局部外用药物治疗<sup>[6]</sup>。

3.2.1 外用类视黄醇:治疗寻常性痤疮的外用类视黄醇主要是维A酸、阿达帕林和他扎罗汀。研究发现<sup>[7]</sup>,标准维A酸制剂对光不稳定,不能与过氧苯甲酰(Benzoyl peroxide, BP)同时使用。阿达帕林凝胶的疗效优于阿达帕林,阿达帕林凝胶与维A酸凝胶疗效类似,但它的优点是:安全性高、对光稳定,并可与BP一起使用。他扎罗汀凝胶疗效最优,但副作用是致畸,怀孕或哺乳女性不可使用。

3.2.2 过氧化苯甲酰:过氧化苯甲酰(Benzoyl peroxide, BP)为过氧化物,是一种抗菌剂,通过释放游离氧自由基和苯甲酸来靶向C. acnes,可降低C. acnes浓度,能将粉刺溶解。由于BP杀菌性能与类视黄醇的去粉刺和抗炎作用相辅相成,所以常联合使用,其疗效优于单独使用药物。

3.2.3 抗生素类:局部抗生素<sup>[8]</sup>既可作为抑制C. acnes的抗菌剂,也可作为抗炎剂。在美国,米诺环素是最常用的痤疮抗生素,然而,米诺环素与更广泛严重的不良事件的发生率相关,并可能诱发嗜酸性粒细胞增多的潜在危及生命的药物反应等。事实上,欧洲指南建议优先使用强力霉素。

3.2.4 水杨酸:水杨酸是一种初始非处方药,临床研究不多但被广泛用于轻微痤疮。而最新研究发现<sup>[9]</sup>,含有水杨酸的外用凝胶,旨在解决C. acnes生物膜对痤疮病变的积极作用,可以构成原始的抗菌剂,在抗生素治疗痤疮的过程中用作有效的辅助剂。

3.2.5 其他外用药物:壬二酸、硫磺洗剂、氨苯砜凝胶等药物也是寻常性痤疮的临床常见外用药物。使用壬二酸能抑制C. acnes生长,杀灭菌群,减少色素沉着的情况;2.5%二硫化硒洗剂能抑制菌群,减少皮肤游离脂肪酸含量。还有研究证实氨苯砜凝胶<sup>[12]</sup>对痤疮的疗效,是肤色较深和皮肤敏感的女性的一线用药。

3.3 寻常性痤疮的系统药物治疗

3.3.1 抗生素类:口服抗生素<sup>[10]</sup>适用于中度至重度疾病和局部组合失败或不耐受的患者。首选四环素类,其次为大环内酯类,另有头孢菌素、青霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑能治疗寻常痤疮。口服这些药物时间要3~6个月。然而,

鉴于抗生素耐药性的增加,全身性抗生素抑制C. acnes的选择会适得其反。

3.3.2 异维A酸:异维A酸<sup>[11]</sup>是全反式维甲酸和患病超过35年的前药,为痤疮最严重和顽固表现的“最后手段”选择。复发率约26%~48%,它还有一些常见和严重的副作用,可致皮肤和黏膜的干燥、血脂轻度升高、强致畸危害等。

3.3.3 激素治疗:激素治疗寻常痤疮主要包括抗雄激素药物和糖皮质激素。抗雄激素药物<sup>[12]</sup>适用于雄激素水平高、多囊卵巢综合征或月经期前皮损明显加剧的女性患者。糖皮质激素小剂量适用于痤疮炎症期,皮损内注射适用于病情重的患者,常与利多卡因或普鲁卡因合用。糖皮质激素只能短时间应用。

3.3.4 口服益生菌:研究表明<sup>[13]</sup>,口服前益生菌和益生菌可减少氧化应激、炎症和胰岛素抵抗的系统性标志物,还可调节皮肤中炎症细胞因子的释放,改善皮肤屏障功能和水合作用。通过发酵将C. acnes和表皮葡萄球菌之间的细菌拮抗作用的概念可用于开发针对痤疮和其他皮肤病的局部益生菌。

3.4 物理治疗:物理治疗最适用于对药物不耐受或不想服用药物的患者。近年寻常性痤疮的物理治疗法有:光动力学疗法、果酸剥脱术和激光疗法等。

3.4.1 光动力学疗法:红光照射能活跃机体内线粒体,提高细胞的免疫活性<sup>[14]</sup>;蓝光照射产生卟啉和单态氧,杀死C. acnes<sup>[15]</sup>;而已知UV-R具有杀菌作用,可以破坏脂多糖,脂磷壁酸(Lipoteichoic Acid, LTA)和其他具有免疫调节特性的细菌代谢物。红蓝光照射和紫外线照射(UV phototherapy, UV-R)<sup>[16]</sup>均可通过改变皮肤微生物组和降低病变中的痤疮杆菌密度而使中度至重度痤疮患者受益。

3.4.2 激光治疗:激光具有热效应,能刺激胶原再生重塑<sup>[17]</sup>。对痤疮瘢痕的治疗应在痤疮已经改善或被控制的年龄段。

3.5 下一代痤疮治疗候选药物:由于90%的新候选药物未能获得FDA批准,导致平均药物开发成本高,痤疮药物开发中创新的明显缺乏很可能是其复杂病因学的一个特征。此外,为获得监管部门的批准,大多数研究是在无菌条件下对简化的人体皮肤模型进行的,这些模型无法准确地模拟体内反应。在生物技术和医疗领域,现在人们认识到肠道和皮肤中的微生物生态失调与许多慢性疾病有关,因此,许多新方法和候选药物的目标是恢复健康的微生物群落。几种处于开发或临床试验阶段的新的微生物组痤疮靶向药物策略,见表2。

## 4 小结

寻常性痤疮发病率高,临床表现轻重不一,不同程度地影响了患者的身心健康。其治疗方法多样,疗效尚可。目前,其常用治疗方法包括:患者的日常护理、外用药物治疗、系统药物治疗和物理治疗等。各国指南都提倡联合治疗,限制所有抗生素在痤疮中的使用<sup>[25]</sup>。根据皮肤微生

表2 下一代痤疮治疗候选药物<sup>[18-24]</sup>

药物	影响	机制	研究阶段 (期)
Radezolid	抗菌	第二代抗生素具有增强的核糖体结合	II
Seysara®	抗菌和抗炎	针对痤疮丙酸杆菌和金黄色葡萄球菌的活性范围窄	III
CJM112	抗炎	抗IL-17	II
Microparticles	Sebostatic	皮脂腺的光热解	III
Kleresca®	杀死痤疮丙酸杆菌	通过光吸收激发细菌卟啉	FDA批准药物
BTX 1503	抗炎和消化	激活香草醛-4离子通道以抑制皮脂细胞脂肪生成	I b
FMX101	抗菌, 抗炎和抗氧化	阻断炎性体 - 细胞凋亡和裂解的IL-1 $\beta$	III
BPX-01	抗菌, 抗炎和抗氧化	抑制细菌中的蛋白质合成并抑制细胞中的iNOS和MMP	III
Olumacostat glasaretil (DRM01)	Sebostatic	参与FA生物合成的乙酰辅酶A (CoA) 羧化酶抑制剂	III
ANT-1207	抗炎	乙酰胆碱抑制剂和谷氨酸拮抗剂	II
DFD-03	抗炎	类视黄醇前药: 抑制角质形成细胞过度增殖	III
Acebilustat (CTX-4430)	抗炎	白三烯A4水解酶抑制剂	II
B244	调制	产生亚硝酸盐和NO以抑制炎症	II b
SB204	抗菌和抗炎	释放抑制IL-1 $\beta$ 的NO	III
ASC-J9	雄激素调节	合成雄激素受体降解增强剂	III
Trifarotene (CD-5789)	抗炎	视黄酸受体 $\gamma$ 激动剂	III
Lupeol	抑制脂肪生成, 抗炎	NF- $\kappa$ B和PI3K / Akt调节剂	临床试验中
SNA-001	皮脂腺的光热解	激光激发的粒子将光能转换为热能	II b

物与宿主免疫相互作用的最新进展, 新出现的基于皮肤微生物组的治疗痤疮的疗法治疗效果也有待评估和应用于临床。随着社会的发展, 患者对寻常性痤疮的治疗期望值也在提高——希望完全消除色素、瘢痕, 但目前各类药物疗效有限, 所以治疗方案仍需进一步探索、改善。药物开发成本高, 痤疮药物开发中创新性的缺乏, 人体皮肤模型无法准确地模拟体内反应等新型药物开发的问题值得社会和专家学者的关注并有待解决。

## [参考文献]

- [1]Hay RJ, Johns NE, Williams HG, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(6):1527-1534.
- [2]Szabo K, Erdei L, Bolla BS, et al. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(2):344-351.
- [3]O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):177.
- [4]Petridis C, Navarini AA, Dand N, et al. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5075.
- [5]Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome[J]. *Nature*, 2014, 514(7520):59-64.
- [6]中国医师协会皮肤科医师分会《中国痤疮治疗指南》专家组. 中国痤疮治疗指南 (讨论稿) [J]. *临床皮肤科杂志*, 2008, 37(5):339-342.
- [7]Brandstetter AJ, Maibach HI. Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations[J]. *J Dermatolog Treat*, 2013, 24(4):275-277.
- [8]Zaenglein AL. Acne vulgaris[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(2):199-200
- [9]Bernhardt MJ, Myntti MF. Topical treatment with an agent disruptive to P. acnes biofilm provides positive therapeutic response: results of a randomized clinical trial[J]. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15(6):677-683.
- [10]Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3):e23-33.
- [11]Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(2):323-328.
- [12]Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients[J]. *Int J Womens Dermatol*, 2017, 3(2):111-115.
- [13]Wang Y, Kuo S, Shu M, et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(1):411-424.
- [14]ROSSE V. Optical treatments for acne[J]. *Dermatol Ther*, 2005, 18(3):253-266.
- [15]Choi MS, Yun SJ, Beom HJ, et al. Comparative study of the bactericidal effects of 5-aminolevulinic acid with blue and red light on Propionibacterium acnes[J]. *J Dermatol*, 2011, 38(6):661-666.
- [16]Rassai S, Rafeie E, Ramirez-Fort MK, et al. Adjuvant narrow band UVB improves the efficacy of oral azithromycin for the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris[J]. *J Cutan Aesthetic Surg*, 2014, 7(3):151-154.

- [17]Manstein D,Herron GS,Sink RK,et al.Fractional photothermolysis a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury[J].Lasers in Surgery and Medicine,2004,34(5):426-438.
- [18]Baldwin H, Blanco D, McKeever C,et al.Results of a phase 2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris[J].J Clin Aesthetic Dermatol,2016,9(8):12-18.
- [19]Gueniche A,Philippe D,Bastien P,et al.Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of Lactobacillus paracasei NCC 2461 on skin reactivity[J].Benef Microbes,2014,5(2):137-145.
- [20]Liu J,Yan R,Zhong Q,et al.The diversity and host interactions of Propionibacterium acnes bacteriophages on human skin[J].ISME J,2015,9(9):2078-2093.
- [21]Wang Y,Hata TR,Tong YL,et al.The antiinflammatory activities of Propionibacterium acnes CAMP factor-targeted acne vaccines[J].J Invest Dermatol,2018,138(11):2355-2364.
- [22]Achermann Y,Tran B,Kang M,et al.Immunoproteomic identification of in vivo-produced Propionibacterium acnes proteins in a rabbit biofilm infection model[J].Clin Vaccine Immunol,2015,22(5):467-476.
- [23]Bowe WP,Logan AC.Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future?[J].Gut Pathog,2011,3(1):1.
- [24]Bowe W,Patel NB,Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brainskin axis: from anecdote to translational medicine[J].Benef Microbes,2014,5(2):185-199.
- [25]Le leach L,Lebrun-vignes B,Bachelot A,et al. Guidelines for the management of acne recommendations from a French multidisciplinary group[J].Br J Dermatol,2017,177(4):908-913.

[收稿日期]2019-05-07

本文引用格式：顾思逸，章欣，周洁茹. 寻常性痤疮治疗的研究进展[J].中国美容医学, 2019,28(12):170-173.

## PRP在瘢痕防治中的作用机制研究进展

胡再昌<sup>1</sup> 陈啸<sup>2</sup> 侯团结<sup>2</sup> 马乐<sup>2</sup> 金俊俊<sup>1</sup> 马坤<sup>1</sup> 综述，李平松<sup>2</sup> 审校

(1.扬州大学临床医学院 江苏 扬州 225000; 2.江苏省苏北人民医院烧伤整形科 江苏 扬州 225000)

**[摘要]**在创面愈合过程中总是伴随着瘢痕的产生，除了影响外观外，事实上有不少的瘢痕会有令人难受的瘙痒、疼痛及干裂，甚至产生瘢痕挛缩，影响五官或四肢关节的正常功能。目前，治疗瘢痕的方法主要包括手术、药物、激光等，但它们也有各自的局限性。PRP作为一种治疗瘢痕的新方法，已经在临床上取得了显著疗效，本文就目前PRP对瘢痕调节的作用机制进行综述。

**[关键词]**富血小板血浆；瘢痕；生长因子；黑色素；透明质酸

**[中图分类号]**R619<sup>+</sup>.6 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455 (2019) 12-0173-05

DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003456

### Research Progress on the Mechanism of PRP in Scar Prevention and Treatment

HU Zai-chang<sup>1</sup>, CHEN Xiao<sup>2</sup>, HOU Tuan-jie<sup>2</sup>, MA Le<sup>2</sup>, JIN Jun-jun<sup>1</sup>, MA Kun<sup>1</sup>, LI Ping-song<sup>2</sup>

(1. Clinical Medical College Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; 2. Department of Burn and Plastic Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

**Abstract:** In the wound healing process, there is always a scar. In addition to the appearance, there are actually many scars that can cause uncomfortable itching, pain and chapped, and even scar contracture affects the normal function of the facial or limb joints. At present, the methods for treating scars mainly include surgery, drugs, lasers, etc. But they also have their own limitations. As a new method for treating scars, PRP has achieved positive clinical effects. This article reviews the current mechanism of PRP on the regulation of scar.

**Key words:** platelet rich plasma; scars; growth factors; melanin; hyaluronic acid

瘢痕是创面愈合的产物。各种组织受到较为严重的损伤均可能形成瘢痕，瘢痕是机体组织损伤修复的必然结果。在发达国家，每年有超过1亿人形成瘢痕，其中30%由于伤口愈合异常而变成增生性瘢痕或瘢痕疙瘩<sup>[1]</sup>。瘢痕患

者不仅影响美观，还会给患者带来社会和心理障碍，有的影响机体功能还可能降低其生活质量。增生性瘢痕是人类独有的，它们一般不会出现在其他动物身上<sup>[2]</sup>，它是一种纤维增生性疾病，其特征为凸起、红色、结节，无弹性，