

痤疮后红斑的局部治疗进展

涂莉¹, 马文宇²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月2日; 发布日期: 2023年6月12日

摘要

面部痤疮炎症性皮肤病如丘疹、脓疱、结节和囊肿愈合后会遗留褐红色的炎症后红斑, 炎症后红斑又称痤疮后红斑。痤疮后红斑是常见的痤疮后遗症, 由于痤疮后红斑皮损位于面部, 会对患者社会交往产生影响, 从而导致自卑等心理改变, 患者的治疗愿望非常强烈。痤疮后红斑的治疗方法多种多样, 包括局部治疗、光电治疗等, 本文将结合国内外研究对痤疮后红斑的局部治疗进展进行综述。

关键词

痤疮后红斑, 马来酸噻吗洛尔, 氨甲环酸, 治疗

Progression of Local Treatment of Post-Acne Erythema

Li Tu¹, Wenyu Ma²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 9th, 2023; accepted: Jun. 2nd, 2023; published: Jun. 12th, 2023

Abstract

Inflammatory skin lesions of facial acne such as papules, pustules, nodules, and cysts leave a brownish-red post-inflammatory erythema, also known as post-acne erythema. Post-acne erythema is a common post-acne lesion, and because the post-acne erythema lesion is located on the face, it will have an impact on the patient's social interaction, resulting in psychological changes such as low self-esteem, and the patient's desire for treatment is very strong. There are various treatments for post-acne erythema, including topical treatment and photoelectric therapy, and

this article will review the progress of local treatment of post-acne erythema in combination with domestic and foreign research.

Keywords

Post-Acne Erythema, Timolol Maleate, TXA, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痤疮是一种好发于青春期并主要累及面部的毛囊皮脂腺单位慢性炎症性皮肤病[1]。痤疮常常反复发作,易引起色素沉着、红斑,甚至瘢痕等后遗症。痤疮后红斑是炎症性痤疮皮损消退后遗留的红色斑片,痤疮后红斑(post-acne erythema, PAE)是常见的痤疮后遗皮损,属于炎症性红斑(post-inflammatory erythema, PIE) [2]。PAE 通常在炎症性细胞因子的作用下产生,炎症是导致 PAE 的直接原因[3]。它指的是痤疮治疗后残留的毛细血管扩张和红斑病变[4]。另外,一些研究表明,PAE 可能伴有皮肤屏障功能的受损。虽然一些痤疮后红斑患者的皮损会随时间推移而自行改善,但大部分患者会形成持久性红斑。给患者容貌、身心健康与生活质量造成了一定影响。目前,痤疮后红斑的治疗方法丰富多样,本文将围绕 PAE 局部治疗中的药物治疗和其他治疗展开综述。

2. 痤疮后红斑的局部药物治疗

2.1. β -肾上腺素受体拮抗剂

噻吗洛尔(timolol)是一种非选择性 β -肾上腺素能受体阻滞剂,是已知作用最强的 β 受体阻断剂,对 β_1 和 β_2 受体均有阻断作用。口服可治疗高血压、偏头痛、心动过速等。目前国内唯一上市的剂型为滴眼剂,最常用的为 0.5% 的马来酸噻吗洛尔滴眼液(timolol maleate eye drops, TMEDs),常规用于青光眼和高眼压症的治疗,也可以用于治疗婴儿血管瘤。噻吗洛尔阻断皮肤动脉血管平滑肌上的 β_2 肾上腺素能受体,除了收缩血管,还通过细胞内各种信号传导机制,起到抑制血管生成、抑制炎症介质、促进创面再上皮化、加快伤口愈合的作用,从而达到减轻痤疮后红斑的效果。

局部使用 β 受体阻滞剂 TM 有被全身吸收的风险,在 Weibel 等人的研究中,对 40 名患有小血管瘤的婴儿每天两次局部使用 0.5% 噻吗洛尔凝胶,在测量了尿液和血液样本中整个噻吗洛尔检测的全身吸收情况发现,该药物的系统吸收没有达到潜在的危险水平[5] [6]。李琳等人对 125 例血管瘤患儿予以 TMEDs 局部外用的临床观察中发现,参与治疗的患儿均未出现明显不良反应[7]。由于马来酸噻吗洛尔是一种眼科用药,局部皮肤使用不会造成明显的影响,且外用药物的疗效基本局限于局部,对全身的吸收和反应很小,因此 TMEDs 作为外用药物是非常安全的。T.P. Afra 等人[8]外用 0.5% TMEDs 治疗痤疮后红斑,每晚睡前 1 次,使用 12 周后肉眼和皮肤镜下观察到红斑几乎完全消退,未观察到局部或全身的副作用。

2.2. α -肾上腺素能受体激动剂

α -肾上腺素能受体激动剂是一种有效的血管收缩剂,作用于内衬有平滑肌的浅表外周血管,诱导血

管收缩。此外, 它还具有抗炎作用, 使促炎细胞因子的产生减少。从而达到减轻痤疮后红斑的作用[9]。

羟甲唑啉(OXZ)是一种合成的、高度选择性的 α_1 -肾上腺受体激动剂[10]。它是一种强效血管收缩剂。1%盐酸OXZ乳膏于2017年获得FDA批准, 用于治疗酒糟鼻患者持续性面部红斑。

一项研究将0.05%盐酸羟甲唑啉滴鼻液(OxH)外用于30名痤疮后红斑的患者, 每个患者将OxH涂抹在脸部一侧, 将安慰剂涂抹在对侧脸上, 每天两次, 持续12周。经OxH治疗的皮肤在治疗8周后, PAE损伤计数方面的平均值(MD)减少明显高于安慰剂。同样, 从第二周开始, 经OxH治疗的皮肤红斑指数的MD降低更高。此外, OxH治疗的一侧在治疗8周后也取得了更高的临床反应率。在研究期间, 没有严重的不良反应或红斑发作, 且耐受性好, 没有出现反弹[11]。

另一项研究对40名痤疮后红斑的患者面部进行比较实验, 左侧面部局部外用1.5%羟甲唑啉的脂质体基底进行治疗, 右侧作为对照局部外用脂凝胶的进行比较。每天2次, 治疗12周, 12周后发现PAE较对照侧有显著改善。研究中发现, 治疗中出现的不良反应的发生率为4.2%, 最常见的不良反应是患者出现应用部位红斑, 干燥、瘙痒、苍白、反弹、反常红斑也有出现。不良反应在治疗4周后会逐渐消失[10][12]。

与其他 α -肾上腺素受体相比, 酒石酸溴莫尼定(BMT)是一种高度选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 具有血管收缩和抗炎特性[13]。2013年, 溴莫尼定0.33%凝胶是第一个获得FDA批准用于治疗酒糟鼻持续性面部红斑的局部疗法。

在Genedy等人研究中, 将0.2%酒石酸溴莫尼定溶液局部外用于30名痤疮后红斑患者, 每天涂抹两次, 持续4周, 红斑评分逐渐下降。患者的痤疮后红斑较前明显改善[14]。

在这两种药物的III期临床试验中发现, 羟甲唑啉和溴莫尼定在临床医生红斑评估(CEA)和受试者自我评估(SSA)中均达到了较基线红斑水平至少下降2级的主要疗效。羟甲唑啉和溴莫尼定在治疗中的不良反应通常是轻微和局限的。在一项为期52周的研究中, 对440名局部使用羟甲唑啉的患者进行了研究, 其中不到1%的患者在停止治疗后出现了反弹效应。一项为期12周的研究中, 对345名患者每日局部使用溴莫尼定, 约6.5%的患者出现反弹性红斑。在对局部使用溴莫尼定的患者的监测中发现, 20%的患者出现了短暂性的面部发红加重。因此, 溴莫尼定的反弹性红斑似乎比羟甲唑啉更严重。以上还需要更大的样本量和长期的随访时间去探索[16]。比较羟甲唑啉和溴莫尼定这两种外用药物在对痤疮后红斑治疗中的安全性可能需要更多的临床实验。

2.3. 氨甲环酸

氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA)是一种抗纤溶药物, 在多种研究中显示出对创面愈合的积极作用, 在治疗黄褐斑、玫瑰痤疮红斑、紫外线诱导的色素沉着等皮肤病方面显示出良好的疗效。TXA可通过抑制促炎细胞因子(IL-6, TNF- α)、MMP-9的表达和血管新生来改善痤疮后红斑[16]。

在Deepak Jakhar等人的研究中, 用0.9%氯化钠溶液稀释可注射的氨甲环酸(TXA) (500 mg/5ml), 得到5% TXA溶液。在室温下, 0.9%氯化钠中的TXA溶液可以在90天内保持98%的初始效力。每晚局部外用5% TXA, 6-8周内痤疮后红斑逐渐消退[17]。

2.4. TXA 5% + OXZ 1.5% + BMT 0.33%

一项局部三联疗法(TXA 5% + OXZ 1.5% + BMT 0.33%)治疗PAE的研究中, 对40名持续性PAE至少3个月的患者, 右侧面部采用脂质体基底部外用三联疗法, 与左侧外用脂肪乳(安慰剂)作对照。治疗3个月。与左侧外用安慰剂相比, 在右侧面部外用三联疗法对减少PAE有显著效果。研究显示, 局部三联疗法是一种治疗PAE的新型的安全且经济有效的方法[18]。

2.5. 他克莫司

他克莫司是一种大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂, 被 USFDA 批准用于特应性皮炎。由于它抑制了 T 细胞活化, 它被用于其他炎症性皮肤病。同样地, 它也可以减少毛细血管扩张性酒渣鼻中的红斑。它抑制 VEGFR, 可能具有抗血管生成的作用, 从而可以减轻痤疮后红斑。一项研究发现, 针对 PAE 患者, 每晚外用一次 0.1% 他克莫司软膏, 他克莫司在不使用时需要冷藏保存。治疗 5~7 周内, 红斑明显减少。即使是在 14 周后的随访中, 也未复发。未观察到不良反应的发生[19]。

3. 痤疮后红斑的局部其他治疗

3.1. 维生素 C

抗坏血酸是一种公认的具有抗自由基性质的物质。它能促进伤口愈合、抗炎、减轻色素沉着、封闭血管等作用。在使用含 2% 维生素 C 衍生物功效性护肤品治疗 PIE 的临床观察中, 连续使用 3 个月后, 发现有 48% 的受试者其 PIE 有明显的改善[20]。此外, 研究发现, 通过对 30 名有可见面部红斑和毛细血管扩张的患者使用 5% 维生素 C 浓缩物, 每晚外用一次, 在 2 周、4 周、6 周对皮肤状况进行分析, 红斑分别下降了 9%、16%、21%。5% 维生素 C 可以明显减轻皮肤红斑和毛细血管扩张。研究中 83% 的参与者未观察到相关的不良反应。约 10% 的参与者出现皮肤干燥的不适感, 其不适感一般在数十分钟至 3 天内消失。3% 的参与者出现眼睛刺激、发红、皮肤灼烧感等不良反应, 这些不良反应通常很快消失[21]。需要注意的是, 国内有多种浓度的维生素 C 及其衍生物, 10% 以上浓度的维生素 C 具有明显的刺激性。

3.2. 甘油 - 辛基抗坏血酸(GOVC)

甘油 - 辛基抗坏血酸(GOVC)是一种新型的维生素 C 衍生物, 在体外具有稳定、抗氧化、抗痤疮、抗黑色素合成的作用。在 Ichiro Kurokawa 等人的研究中, 将 GOVC/APP/TP 复合物应用于 10 名寻常型痤疮患者的右侧面部, 每日 2 次, 持续 3 个月, 患者右侧面部 PIE 的改善评分(IS)为 5 分。左侧面部 PIE 的 IS 为 2 分。使用 GOVC/APP/TP 复合物后, 右侧面部 PIE 改善显著。在本研究中, 未观察到不良反应[22]。

3.3. 烟酰胺

烟酰胺是一种水溶性维生素 B₃, 可以稳定皮肤屏障, 增加角质层的神经酰胺、游离脂肪酸和胆固醇水平。烟酰胺的代谢物 n-甲基烟酰胺被证明具有抗炎特性。

在一项研究中, 每天使用含有烟酰胺的保湿霜两次, 持续 4 周, 通过减少经表皮水分流失(TEWL)和增加水合作用来改善面部角质层屏障功能。此外, 面部红斑随着屏障功能的增加而减少。这不仅为烟酰胺减少红斑的能力提供了证据, 而且还表明面部红斑可能与皮肤屏障受损有关[23]。一项研究发现, 酒渣鼻患者使用烟酰胺持续 2 周, 其红斑和丘疹减少 50%~75%。研究中的不良反应包括: 轻度灼烧、瘙痒和红斑。然而, 这些不良反应会随着持续使用而改善[24]。

3.4. 神经酰胺

神经酰胺是细胞间生理性脂质的主要组分。它具有明确的修复皮肤屏障的功效。研究发现, 一种模拟表皮细胞间脂质(含有神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸)的配方用于玫瑰痤疮患者时, 在改善皮肤屏障的同时, 红斑也明显改善。一项研究中, 外用神经酰胺已经证明了改善皮肤屏障功能和降低 TEWL 的能力, 同时也对皮肤具有抗炎作用[25]。

另一项研究发现, 一种含有脂肪酸、神经酰胺和胆固醇的外用面霜, 在涂抹后 30 分钟, 通过减少 TEWL 和增加皮肤水合作用来测量, 显著改善了皮肤屏障功能。当相同的乳霜配方每天涂抹两次, 持续

4 周时, 患者的红斑明显减少。此外, 涂抹 8 周后, 红斑的减少要么保持不变, 要么进一步减少[26]。

4. 总结

痤疮后红斑是一种在美学上不易被接受且极具挑战的后遗症。PAE 形成痤疮瘢痕的风险极大, 应早期积极治疗。抗炎、收缩血管及保湿、修复皮肤屏障是治疗 PAE 的主要策略。三种治疗策略分别针对 PAE 的可能发生机制, 可联合应用。目前 PAE 的治疗有多种选择, 局部治疗安全有效、价廉、便捷、操作简单且不良反应少, 可有效提高患者的治疗依从性和改善患者的生活质量, 值得临床推广应用。目前国内一些局部治疗中药物的最佳药物浓度、给药次数仍未确定, 未来应对这些方面进行更多大样本量的 RCT 研究。

参考文献

- [1] 鞠强. 中国痤疮治疗指南(2019 修订版) [J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 583-588.
- [2] Wanitphakdeedecha, R., et al. (2020) The Efficacy and Safety of a 577-nm High-Power Optically Pumped Semiconductor Laser in the Treatment of Postacne Erythema. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **19**, 1642-1647. <https://doi.org/10.1111/jocd.13474>
- [3] Ji, J., et al. (2018) Correlations of SOX9 Expression with Serum IGF1 and Inflammatory Cytokines IL-1 α and IL-6 in Skin Lesions of Patients with Acne. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 2549-2555.
- [4] Kalantari, Y., Dadkhahfar, S. and Etesami, I. (2022) Post-Acne Erythema Treatment: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **21**, 1379-1392. <https://doi.org/10.1111/jocd.14804>
- [5] Weibel, L., et al. (2016) Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatric Dermatology*, **33**, 184-190. <https://doi.org/10.1111/pde.12767>
- [6] Muñoz-Garza, F.Z., et al. (2021) Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, **157**, 583-587. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0596>
- [7] 李琳, 宋俐, 王胜春, 王胜, 于建斌. 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿血管瘤 125 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(1): 36-38.
- [8] Afra, T.P., Razmi, T.M. and De, D. (2021) Topical Timolol for Postacne Erythema. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **84**, e255-e256. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.144>
- [9] Del Rosso, J.Q. and Tanghetti, E. (2021) Topical Oxymetazoline Hydrochloride Cream 1% for the Treatment of Persistent Facial Erythema of Rosacea in Adults: A Comprehensive Review of Current Evidence. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **14**, 32-37.
- [10] Agamia, N., Essawy, M. and Kassem, A. (2022) Successful Treatment of the Face Post Acne Erythema Using a Topically Applied Selective Alpha 1-Adrenergic Receptor Agonist, Oxymetazoline 1.5%, a Controlled Left to Right Face Comparative Trial. *Journal of Dermatological Treatment*, **33**, 904-909. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789045>
- [11] Washrawirul, C., et al. (2023) The Role of the Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline as a Novel Therapeutic Option for Post-Acne Erythema: A Split-Face, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16749>
- [12] Elnagdy, S.A.E. (2021) A Comparative Study Between Some Therapeutic Approaches for the Treatment of Post Acne Erythema. *ALEXMED ePosters*, **3**, 27-28. <https://doi.org/10.21608/alexpo.2021.91046.1250>
- [13] Piwnica, D., et al. (2014) Vasoconstriction and Anti-Inflammatory Properties of the Selective α -Adrenergic Receptor Agonist Brimonidine. *Journal of Dermatological Science*, **75**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.002>
- [14] Genedy, R.M. (2016) Topical Brimonidine Tartrate as a Novel Treatment for Facial Erythema of Rosacea and Acne Erythema. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, **13**, 55-64. <https://doi.org/10.1097/01.EWX.0000483162.96767.73>
- [15] Okwundu, N., Cline, A. and Feldman, S.R. (2021) Difference in Vasoconstrictors: Oxymetazoline vs. Brimonidine. *Journal of Dermatological Treatment*, **32**, 137-143. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1639606>
- [16] Li, Y., et al. (2019) Tranexamic Acid Ameliorates Rosacea Symptoms through Regulating Immune Response and Angiogenesis. *International Immunopharmacology*, **67**, 326-334. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.031>
- [17] Jakhar, D. and Kaur, I. (2020) Topical 5% Tranexamic Acid for Acne-Related Postinflammatory Erythema. *Journal of*

-
- the American Academy of Dermatology*, **82**, e187-e188. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.074>
- [18] Agamia, N., El-Nagdy, S. and El-Ariny, A. (2022) A Split Face Comparative Study Using a Novel Triple Combination Therapy for the Treatment of Persistent Post Acne Erythema. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15327. <https://doi.org/10.1111/dth.15327>
- [19] Mhatre, M., Sharma, A. and Agrawal, S. (2022) Topical Tacrolimus for Acne-Related Macular Erythema to Prevent Atrophic Scarring. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **86**, e253-e254. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.077>
- [20] Kurokawa, I., Watanabe, M. and Hayashibe, K. (2020) Effect of a Cosmetic Use with 2% Isostearyl-L-Ascorbic Acid Gel for Postinflammatory Hyperpigmentation and Postinflammatory Erythema in Acne Vulgaris. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, **10**, 28-32. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2020.101004>
- [21] Jaros, A., *et al.* (2019) Evaluation of Selected Skin Parameters Following the Application of 5% Vitamin C Concentrate. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **18**, 236-241. <https://doi.org/10.1111/jocd.12562>
- [22] Kurokawa, I., Yoshioka, M. and Ito, S. (2019) Split-Face Comparative Clinical Trial Using Glyceryl-Octyl-Ascorbic Acid/ascorbyl 2-Phosphate 6-Palmitate/DL- α -Tocopherol Phosphate Complex Treatment for Postinflammatory Hyperpigmentation, Postinflammatory Erythema and Atrophic Scar in Acne Vulgaris. *The Journal of Dermatology*, **46**, e347-e348. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14930>
- [23] Draelos, Z.D., Ertel, K. and Berge, C. (2005) Niacinamide-Containing Facial Moisturizer Improves Skin Barrier and Benefits Subjects with Rosacea. *Cutis*, **76**, 135-141.
- [24] Rolfe, H.M. (2014) A Review of Nicotinamide: Treatment of Skin Diseases and Potential Side Effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **13**, 324-328. <https://doi.org/10.1111/jocd.12119>
- [25] Carneiro, R., *et al.* (2011) Topical Emulsions Containing Ceramides: Effects on the Skin Barrier Function and Anti-Inflammatory Properties. *European Journal of Lipid Science and Technology*, **113**, 961-966. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000495>
- [26] Sparavigna, A., Tenconi, B. and De Ponti, I. (2014) Preliminary Open-Label Clinical Evaluation of the Soothing and Reepithelialization Properties of a Novel Topical Formulation for Rosacea. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **7**, 275-283. <https://doi.org/10.2147/CCID.S69410>