

痤疮发病机制及其药物治疗的研究进展^Δ

孙欣荣^{1,2*}, 刘志宏¹, 黄爱文¹, 杨海跃^{1,3}, 宋洪涛^{1#}(1.福州总医院药学科,福州 350025;2.福建中医药大学药学院,福州 350122;3.厦门大学医学院,福建厦门 361102)

中图分类号 R979.9;R751.05

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2017)20-2868-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.38

摘要 目的:了解痤疮的发病机制及其药物治疗的研究进展,为其临床治疗提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就痤疮的发病机制及其药物治疗的研究进展进行归纳和总结。结果:痤疮的发病机制主要为雄激素分泌异常、痤疮丙酸杆菌的大量繁殖、炎症损害和免疫失常及毛囊皮脂腺导管角化异常等。痤疮的局部治疗药物中维A酸类药物与抗菌药物可联用于治疗轻、中度痤疮,其中全反式维A酸、阿达帕林与他扎罗汀是治疗轻度痤疮的首选药物,全反式维A酸常联合外用抗菌药物治疗中度痤疮,阿达帕林和克林霉素分别与过氧化苯甲酰联用、果酸参与的联合给药方案也用于治疗痤疮。口服治疗药物中维A酸类药物主要用于重度痤疮,第一代的异维A酸较第二代疗效更好,但均有致畸作用;口服抗菌药物适用于中、重度痤疮患者,多西环素与米诺环素是首选药物,米诺环素联用过氧化苯甲酰疗效好;大环内酯类抗菌药物口服后不良反应较多,故常作为外用药物;口服激素类药物中的抗雄激素类药物用于女性患者,但长期使用会引发高胰岛素血症;螺内酯有潜在的安全问题,西咪替丁抗雄激素效果较弱,不作为治疗痤疮的常用药物;糖皮质激素类药物常用于暴发性痤疮或聚合性痤疮的治疗,使用剂量须严格控制。结论:痤疮的治疗应根据痤疮的发生原因和严重程度选择合理的用药方案,增加疗效并减少不良反应的发生,并注意药物相互作用,提高用药安全性。

关键词 痤疮;发病机制;痤疮丙酸杆菌;雄激素;维A酸;抗菌药物

痤疮是毛囊皮脂腺组织的慢性炎症性皮肤病,主要发生于颜面和胸背多脂区,临床主要表现为粉刺、丘疹、脓疱和结节等多形性皮损,常伴有皮脂溢出,好发于青春期。痤疮的发病机制较为复杂,临床治疗以物理治疗和药物治疗为主,可根据其皮损性质和严重程度分级(三度四级分类法)调节药物方案,阻断发病因素^[1-2]。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就痤疮的发病机制及其药物治疗的研究进展进行归纳和总结,以期为其临床治疗提供参考。

1 痤疮的发病机制

1.1 雄激素

由性腺及肾上腺分泌的雄激素对皮脂腺发育和皮脂分泌起着调控作用,其中影响最大的是睾酮。睾酮经5 α -还原酶的作用转为双氢睾酮(DHT),DHT是激发皮脂增生的主要因素,不仅可与皮脂腺细胞内的受体结合,刺激皮脂腺细胞增生和皮脂分泌增加,还能促进皮肤细胞内核蛋白合成和游离脂肪酸等物质产生,皮脂中游离脂肪酸含量升高可使毛囊漏斗部和皮脂腺导管过度角化,造成堵塞,使皮脂排泄产生障碍,导致痤疮。另外,皮脂腺中的雄激素受体(AR)对雄激素敏感性增加,可导致皮肤组织内DHT合成增多,也会导致痤疮^[3]。

1.2 痤疮丙酸杆菌

痤疮丙酸杆菌是一种革兰氏阳性菌,是人体表面皮

^Δ 基金项目:军队医疗机构制剂标准提高科研专项课题(No.14ZJZ17)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与制剂新技术。电话:0591-22859972。E-mail:252617017@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药剂学和临床药学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

肤的正常菌群,主要寄居在皮肤毛囊和皮脂腺内,其大量繁殖是诱发痤疮的因素之一^[4]。侵入皮脂腺的痤疮丙酸杆菌释放脂酶、蛋白酶和透明质酸酶等多种具有生物活性的酶,这些酶可以分解皮脂中的三酰甘油生成游离脂肪酸和低分子多肽。其中,游离脂肪酸可刺激毛囊壁引发炎症,同时刺激毛囊皮脂腺导管增生和过度角化,导致皮脂分泌受阻,排泄不畅,从而增加痤疮发生率;低分子多肽可释放水解酶和多种炎症介质,诱导局部炎症反应,皮脂腺被破坏,形成痤疮^[5]。

1.3 炎症损害和免疫失常

目前,对痤疮的炎症损害及免疫失常的认识仍不全面^[6]。多数学者认为,痤疮早期炎症损害不是毛囊皮脂腺导管的破裂,而与炎症前的细胞参与有关,在血管与导管周围导管壁的细胞、内皮细胞和浸润细胞均有人白细胞(位点)DR抗原(HLA-DR)的高表达^[7]。另外,痤疮丙酸杆菌大量增殖后,进入真皮引起内源性感染,并诱导一系列的免疫应答。

1.3.1 Toll样受体(TLR) TLR是一类重要的模式识别受体,在机体抵抗外来病原生物入侵中起关键作用,在机体的天然免疫和获得性免疫中起着桥梁作用。TLR-2能够识别构成痤疮丙酸杆菌细胞壁的主要成分肽聚糖,并可在CD14参与下与TLR-6形成异二聚体,通过下游的炎症因子传递信号,激发级联效应,启动炎症免疫反应^[8]。同时,角质形成细胞和皮脂腺细胞都可表达TLR-2和TLR-4,诱导产生IL-8、IL-2和干扰素 γ 等细胞因子,启动炎症细胞趋化活动,引发炎症反应^[9]。

1.3.2 核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体 NOD样受体是细胞内模式识别受体,与TLR类似的识别病原

微生物感受器。NOD1和NOD2均能识别细菌肽聚糖的降解产物。因此,痤疮丙酸杆菌也可能通过NOD途径来启动机体的免疫反应。

1.3.3 免疫失衡 痤疮丙酸杆菌可能为刺激细胞因子产生的主要病原菌。细胞免疫和体液免疫均可能参与痤疮炎症发展过程中的免疫应答,而免疫失衡可能是痤疮由粉刺、脓疱向结节囊肿发展的重要机制。

1.4 毛囊皮脂腺导管角化异常

毛囊皮脂腺导管过度角化,其导管口径缩小,致上皮细胞和皮脂积聚于毛囊口,从而也会引发痤疮^[10]。目前,引起毛囊皮脂腺角化异常的原因主要有以下两点。

1.4.1 脂质转变 皮脂分泌率高也是痤疮的主要致病因素之一,其会导致亚油酸浓度降低,毛囊上皮细胞缺乏亚油酸可致表皮角化过度,形成粉刺并降低表皮的防御功能^[11]。皮脂主要成分角鲨烯在常温下呈油状液体,吸收空气中的氧后转变成亚麻仁油状的黏性液体,难以从毛囊口排出而引发痤疮。皮脂中的蜡脂排泄并被部分分解成高级脂肪酸和蜡醇,也会使皮脂熔点升高引发痤疮^[12]。

1.4.2 细胞因子 细胞因子是另一诱导角质形成细胞增生的重要因素。在粉刺的皮损中发现,高水平的毛囊角质形成细胞表达白介素1a(IL-1a)。IL-1a通过与其受体结合或刺激其他生长因子的释放而引起了毛囊皮脂腺导管的角化过度。因此,将IL-1a加至培养的毛囊皮脂腺导管时会引起粉刺的形成,加入IL-1a阻断剂则抑制粉刺的发生。

1.5 其他

研究还表明,遗传因素、环境因素和心理因素等也会引起痤疮,使用某些化妆品、工业用油和多氯联苯等也可能引发痤疮^[13-15]。

2 痤疮的药物治疗

痤疮的药物治疗分为局部和口服给药,药物主要包括维A酸类药物、抗菌药物和激素等。

2.1 局部给药

2.1.1 维A酸类药物 目前,维A酸类药物分为三代,其中适用于局部给药的维A酸类药物包括第一代的全反式维A酸和第三代的阿达帕林和他扎罗汀,均是治疗轻度痤疮的单独一线药物和治疗中度痤疮的联合方案首选药物。已上市的维A酸乳膏的主要成分为全反式维A酸,适用于痤疮、银屑病和毛囊角化病等的辅助治疗。维甲酸联合克林霉素也是痤疮的一个常用临床治疗方案^[16]。Del Rosso JQ^[17]的研究给予0.025%的维甲酸联合1.2%的克林霉素治疗12岁以上的寻常痤疮患者,每日给药1次,12周后,患者的皮肤损伤程度显著减轻,其疗效明显优于单独使用维甲酸或克林霉素,但存在皮肤刺激等不良反应。

阿达帕林适用于以粉刺、丘疹和脓疱为主要表现的轻、中度痤疮,可用于面部、胸部和背部,其与过氧化苯甲酰同时使用时,可产生协同作用而不会增加药品的不

良反应。Stein Gold L等^[18]的研究给予中重度非结囊型痤疮患者0.3%的阿达帕林和2.5%的过氧化苯甲酰的混合物,结果表明该联合方案相对于两种药品单独使用具有更高的安全性和耐受性,且临床可根据患者的个体情况改变两种药品的浓度。

他扎罗汀适用于寻常性斑块型银屑病,其新剂型0.1%泡沫剂已被FDA批准用于12岁以上寻常痤疮患者的治疗^[19]。Epstein EL等^[19]的研究对他扎罗汀0.1%泡沫剂的安全性和有效性进行了考察,结果表明,痤疮患者达到同等疗效时,他扎罗汀0.1%泡沫剂组患者需要的全身照射较他扎罗汀凝胶组更少。他扎罗汀0.1%泡沫剂适用于中、重度痤疮患者,但妊娠期妇女禁用本品^[20]。研究表明,第三代维A酸类药物的安全性较第一代高且副作用小,其在临床得以广泛应用^[21]。

2.1.2 抗菌药物 痤疮丙酸杆菌是诱导痤疮发生的主要因素之一,故对其进行抗菌治疗是痤疮治疗的常用方法。常用的局部抗菌治疗药物包括外用抗菌药物、过氧化苯甲酰和果酸等。

外用抗菌药物主要有红霉素、克林霉素和硝基咪唑等,常用浓度为1%~2%。外用抗菌药物多联合维A酸类药物使用,使用过程中应防止耐药发生,口服抗菌药物不与维A酸类药物联用。其中,红霉素或克林霉素一般与过氧化苯甲酰联用增加疗效,可降低抗菌药物耐药性。已上市的外用抗菌药物主要有克林霉素甲硝唑搽剂、复方氢化可的松新霉素乳膏、甲硝唑乳膏等,均适用于寻常痤疮。Kaur J等^[22]的研究比较了3种给药方案治疗寻常痤疮的有效性及安全性,结果显示,1%克林霉素(凝胶)+2.5%过氧化苯甲酰给药方案组的疗效最好,对皮肤损伤程度最轻;1%那氟沙星+2.5%过氧化苯甲酰给药方案组的安全性最高,治疗过程未发生不良反应。Bhatia N等^[23]的研究给予痤疮患者1.2%克林霉素磷酸盐+3.75%过氧化苯甲酰(凝胶)联合使用,结果显示其对痤疮良好的疗效,且兼具美容功效,患者依从性高。过氧化苯甲酰是具有杀灭痤疮丙酸杆菌作用的氧化剂,属于角质溶解剂,适用于丘疹性、脓疱性痤疮,常用的浓度为5%和10%^[24]。Kawashima M等^[25]研究表明,给予痤疮患者3%过氧化苯甲酰即可达到有效治疗并具有良好的安全性和耐受性,其不良反应仅为可耐受的皮肤刺激。

另有研究表明,果酸可减少角质堆积,减轻毛囊皮脂腺导管角化过度,对痤疮丙酸杆菌具有一定的抑制作用,故采用果酸治疗中度痤疮具有见效快、疗效好和不良反应少等优点,同时具有改善肤质的作用^[26-27]。果酸联合中药、胶原蛋白和丹参酮等对痤疮进行治疗,其疗效均明显优于单纯给予果酸治疗,且果酸浓度与疗效呈正相关^[28-31]。

另外,壬二酸通过抑制线粒体活性和DNA合成,氨基苯酚通过抑制二氢叶酸合成酶、核酸合成,磺胺醋酰钠通过抑制细菌二氢叶酸合成酶等均可达到抗菌作用,这些机制均被用于痤疮的治疗。

2.2 口服药物

2.2.1 维A酸类药物 异维A酸的口服制剂通过减少角化过度减少黑头、粉刺,是临床较为有效的抗痤疮治疗药物,但会引起颅面部畸形、中枢神经系统畸形和心血管系统畸形,妊娠期妇女禁止使用^[32]。

第二代维A酸类药物为单芳香族维A酸,包括阿维A酯和阿维A酸等芳香族衍生物,作为痤疮的口服制剂的疗效不如第一代,主要用于重症银屑病和鱼鳞病等,其副作用与异维A酸类似。

2.2.2 抗菌药物 与外用抗菌药物相比,口服抗菌药物具有起效快、疗效好等优势,适用于中、重度痤疮患者,但不应单独使用^[33]。第一代四环素类药物口服吸收差,对痤疮丙酸杆菌的敏感性低;第二代四环素类药物多西环素和米诺环素是治疗中、重度痤疮的常用药。研究表明,多西环素治疗痤疮的安全性高,副作用少;而米诺环素能降低游离脂肪酸浓度,并能渗透至毛囊皮脂腺抑制痤疮丙酸杆菌和中性粒细胞趋化,是目前治疗痤疮的首选口服药物^[34]。另外,米诺环素联合过氧化苯甲酰较单独口服米诺环素起效快,可明显缩短患者病程,减轻机体炎症反应,减少瘢痕形成的可能性^[35-36]。在研的米诺环素缓释制剂具有疗效非剂量依赖性、口服给药不受食物等影响、不良反应少等优点,其最优剂量为1 mg/kg^[37]。

另外,大环内酯类抗菌药物(如克林霉素和红霉素等)因具抗氧化和抗炎活性,也可用于痤疮治疗,但该类药物使痤疮丙酸杆菌耐药,造成阴道念珠菌感染和胃肠道刺激的问题十分突出,限制了其临床应用^[38]。阿奇霉素虽然经过化学结构修改,减轻了胃肠道反应,但会在母乳中积累,建议哺乳期妇女禁用。此外,甲硝唑维B₆片是抗菌药物甲硝唑和维生素B₆的复方制剂,可用于痤疮的治疗,且疗效较好。

2.2.3 激素 女性痤疮患者可采用抗雄激素治疗,其治疗药物包括避孕药、螺内酯和西咪替丁。避孕药由乙炔雌二醇和环丙孕酮组成,是抗雄激素治疗最常见的药物。研究显示,避孕药联用降血糖药二甲双胍治疗多囊性卵巢综合征(PCOS),结果表明该治疗方案可改善患者雄激素过多症状,缩减卵巢体积,但长期使用避孕药会影响机体糖代谢,引发高胰岛素血症;该治疗方案并不能改善胰岛素敏感性,即使增加二甲双胍剂量也不会产生附加的疗效,但可明显缓解患者痤疮症状,并降低不良反应发生率^[39]。

螺内酯可选择性地破坏性腺和肾上腺的细胞色素P₄₅₀酶系统,抑制雄激素生成酶的活性,减少雄激素的产生。同时,螺内酯还是一种DHT受体竞争抑制剂,可减少DHT与雄激素受体蛋白结合,使基因表达下降,引起皮脂分泌减少,最终达到治疗痤疮的目的。单独使用螺内酯时,会产生高钾血症、肾功能损害和胃肠道反应等不良反应,所以使用时应与噻嗪类利尿药联用,且严禁高钾饮食、服用钾剂和含钾药物等,还应注意其发生严重的皮肤不良反应。

西咪替丁具有较弱的抗雄激素作用,能竞争性阻断

DHT与其受体结合,但不影响血清雄激素水平,从而可抑制皮脂分泌,达到治疗痤疮的目的。但是,西咪替丁治疗痤疮疗效并不明显,且伴有精神紊乱、咽喉疼痛发热等不良反应,故并不推荐作为痤疮的常用治疗药物。

糖皮质激素具有抑制肾上腺皮质功能亢进引起的雄激素分泌、抗炎和免疫抑制的作用。口服糖皮质激素主要用于暴发性痤疮或聚合性痤疮^[40]。醋酸地塞米松和醋酸泼尼松等糖皮质激素类药物在妊娠期妇女中的不良反应较多,如增加流产率,影响胎儿智力发育和髓鞘形成等,且醋酸泼尼松的剂量须严格控制在20 mg/d以下范围,若妊娠期使用不应超过1个月^[41]。

3 结语

痤疮的发病机制主要为雄激素分泌异常、痤疮丙酸杆菌的大量繁殖、炎症损害和免疫失常及毛囊皮脂腺导管角化异常等。痤疮的治疗主要以药物治疗为主。局部治疗药物中维A酸类药物与抗菌药物可联用于治疗轻、中度痤疮,其中全反式维A酸、阿达帕林与他扎罗汀是治疗轻度痤疮的首选药物,全反式维A酸常联合外用抗菌药物治疗中度痤疮,阿达帕林常和过氧化苯甲酰联用治疗痤疮;克林霉素与过氧化苯甲酰联用、果酸参与的联合给药方案也用于治疗痤疮。口服治疗药物中维A酸类药物主要用于重度痤疮,第一代的异维A酸较第二代疗效更好,但均有致畸作用;口服抗菌药物适用于中、重度痤疮患者,多西环素与米诺环素是首选药物,米诺环素联用过氧化苯甲酰疗效好;大环内酯类抗菌药物口服后不良反应较多,故常作为外用药物;口服激素类药物中的抗雄激素类药物用于女性患者,但长期使用会引发高胰岛素血症;螺内酯有潜在的安全问题,西咪替丁抗雄激素效果较弱,不作为治疗痤疮的常用药物;糖皮质激素类药物常用于暴发性痤疮或聚合性痤疮的治疗,使用剂量须严格控制。

因此,痤疮的治疗应根据痤疮的发生原因和严重程度选择合理的用药方案,增加疗效并减少不良反应的发生,并注意药物相互作用,提高用药安全性。

参考文献

- [1] Ramli R, Malik AS, Hani AF, *et al.* Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview [J]. *Skin Res Technol*, 2012, 18(1): 1-14.
- [2] 杨斌. 痤疮的治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(75): 45-46.
- [3] 黄善聪, 陈力. 血清性激素水平对痤疮发病的影响及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(11): 169-171.
- [4] Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, *et al.* Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(9): 2152-2160.
- [5] Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: propionibacterium acnes activates the inflammasome [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(2): 310-313.
- [6] Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflamma-

- tion: acne pathophysiology[J]. *Eur J Dermatol*, 2011, 21(3):323-333.
- [7] Harvey A, Huynh TT. Inflammation and acne: putting the pieces together[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(4):459-463.
- [8] 孙莉, 李娟, 颜敏, 等. 痤疮的发病机制研究进展[J]. *山东医药*, 2013, 53(32):97-100.
- [9] Selway JL, Kurczab T, Kealey T, et al. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne[J]. *BMC Dermatol*, 2013, doi:10.1186/11471-5945-13-10.
- [10] Kircik LH. Advances in the understanding of the pathogenesis of inflammatory acne[J]. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15(1 Suppl 1):S7-S10.
- [11] 贾润红. 美容营养学[M]. 北京: 科学出版社, 2012:2-3.
- [12] Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne[J]. *Dermatoendocrinol*, 2011, 3(1):41-49.
- [13] Szabó K, Kemény L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(9):766-773.
- [14] 黄飞燕. 从痤疮的病因探讨临床护理[J]. *内蒙古中医药*, 2012, 31(8):120-121.
- [15] Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(17):301-312.
- [16] Gupta A, Singh S, Kotla NG, et al. Formulation and evaluation of a topical niosomal gel containing a combination of benzoyl peroxide and tretinoin for antiacne activity[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 10:171-182.
- [17] Del Rosso JQ. Clindamycin Phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel for the treatment of acne vulgaris: which patients are most likely to benefit the most?[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(6):19-23.
- [18] Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, et al. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17(3):293-303.
- [19] Epstein EL, Stein Gold L. Safety and efficacy of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013, 6:123-125.
- [20] Gregoriou S, Kritsotaki E, Katoulis A, et al. Use of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014, 7:165-170.
- [21] Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2014, 15(6):479-488.
- [22] Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, et al. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2015, 5(2):106-110.
- [23] Bhatia N, Pillai R. Randomized, observer-blind, split-face compatibility study with clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% gel and facial foundation makeup[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(9):25-32.
- [24] Rathi SK. Acne vulgaris treatment: the current scenario[J]. *Indian J Dermatol*, 2011, 56(1):7-13.
- [25] Kawashima M, Hashimoto H, Alio Sáenz AB, et al. Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multi-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study[J]. *J Dermatol*, 2014, 41(9):795-801.
- [26] 刘岫. 果酸换肤治疗中度痤疮临床疗效观察[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [27] 王震. 果酸治疗轻中度痤疮疗效观察[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [28] 苏蓓蓓, 甘才斌, 张晓宁. 果酸治疗面部轻、中度寻常性痤疮疗效分析[J]. *中国美容医学*, 2015, 24(22):41-43.
- [29] 袁冰峰, 俞珊, 何惠珍. 果酸配合中药治疗痤疮临床观察[J]. *中国美容医学*, 2011, 20(6):1004-1005.
- [30] 何春峰, 王辉军, 柳文红, 等. 果酸联合丹参酮胶囊治疗中度痤疮疗效评价[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015, 31(12):723-725.
- [31] 冯敏, 郗永涛, 王岩军, 等. 果酸联合胶原蛋白敷料治疗颜面部痤疮临床疗效[J]. *医学研究与教育*, 2015, 32(5):22-25.
- [32] Chien AL, Qi J, Rainer B, et al. Treatment of acne in pregnancy[J]. *J Am Board Fam Med*, 2016, 29(2):254-262.
- [33] Andriessen A, Lynde CW. Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(11):1358-1364.
- [34] Del Rosso JQ. Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: current perspectives on clinical use and recent findings with a new double-scored small tablet formulation[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(5):19-26.
- [35] 梁新亮, 张守民. 口服米诺环素联合过氧化苯甲酰治疗痤疮疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(18):6-7.
- [36] 李婷, 何剑琴, 陈连剑, 等. 复方米诺环素联合过氧化苯甲酰治疗痤疮的效果观察[J]. *广东医学院学报*, 2013, 31(3):289-290.
- [37] Torok HM. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6(7):19-22.
- [38] 安琪, 王秋枫, 李雪, 等. 痤疮的药物治疗进展[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(18):10-12.
- [39] Iwata MC, Porquero L, Sorpreso IC, et al. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2015, 61(3):215-219.
- [40] 陈清霞, 余晓霞. 糖皮质激素隔日疗法的临床调查与分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(17):175-177.
- [41] Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: part I: Pregnancy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(3):401-415.

(收稿日期:2016-08-13 修回日期:2017-01-06)
(编辑:陶婷婷)