·综 述·

# FDA 新批准的痤疮药物及研究进展

吴东宇，柴旭煜*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

**摘要：**痤疮（acne）是一种多发于青少年的慢性炎症性皮肤病，患病人数多、年龄宽以及持续时间长，如治疗不及时或效果不理想，会给患者的心理健康和生活质量带来严重的负面影响。近年来，痤疮类创新药物和改良型新药的不断获批使用，提高了疾病治疗的效果，减少了不良反应的发生，同时丰富了临床用药的选择。文章从痤疮发病机制、分型论治和经典治疗药物入手，总结近年 FDA 批准上市的痤疮新药及其关键临床研究的结果，介绍国内外目前正处于临床研究阶段的药物情况，对于相关药物开发的挑战和需要关注的问题进行讨论，以期为临床医生和新药研发者提供参考。

**关键词：**痤疮；新药；改良型新药；局部外用半固体制剂
**中图分类号：**R758.73$^{+}$3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)04-0384-13
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.015



## Research progress of drugs for acne approved by FDA recently

WU Dongyu, CHAI Xuyu*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

**Abstract:** Acne is a chronic inflammatory skin disease that mainly occurs in a large number of adolescents, with a wide age distribution and a long duration. If the treatment is not promptly or the effect is not ideal, it will have a serious negative impact on mental health and quality of life. In recent years, new drugs and modified new drugs for acne have been approved and have improved the efficacy of acne treatment, reduced the occurrence of adverse reactions, and enriched the choice of clinical drugs. Based on the pathogenesis of acne, the classification of treatment and classical therapeutic drugs, this article summarized the new acne drugs approved by FDA and their results of the key clinical trials in the past decade, introduced the current situation of the drugs in clinical stage at home and abroad, and finally discussed the challenges of related drugs development and issues requiring attention, to provide a reference for clinicians and new drug researchers.

**Key words:** acne; new drug; modified new drug; topical semisolid dosage forms

痤疮（acne）是一种由毛囊皮脂腺堵塞引起的常见慢性炎症性病变，临床表现包括开放性和闭合性粉刺、丘疹、脓疱、结节及囊肿，进一步恶化易形成瘢痕，在全球青少年中发病率高达 85%[1—2]。国内流行病学调查研究显示，有 74.3% 的受访者曾患有或正在经历青春期痤疮，有 25.7% 的受访者曾患有或正在经历成人痤疮[3]。痤疮影响患者健康和形象，病情反复发作还易给青少年带来焦虑，甚至抑郁等心理负担。随着生活质量和审美意识的不断提升，人们对痤疮治疗药物的有效性、安全性和舒适性的要求也在不断提高，这给新药研发带来巨大的机会[2]。在过去十年中，FDA 已累计批准 16 个痤疮新药上市，包括 3 个创新药物和 13 个改良型新药。这些药物的问世，不仅丰富了患者的治疗选择，也带动了相关市场的健康发展。痤疮类药物销售稳步增长，至 2021 年全球市场规模已达到 68 亿美元（数据来源：“2022 年—2027 年全球痤疮药品行业现状

收稿日期：2022-09-01
作者简介：吴东宇，硕士研究生，研究方向：局部药物递送及评价。
通信作者：柴旭煜，博士，副研究员，研究方向：制剂新技术及产业化。

与展望专业市场调研报告”，HNY Research）。本文从痤疮的发病机制、分型论治和经典治疗药物出发，重点综述已上市和尚处于临床研究阶段的痤疮治疗新药的研究进展，同时讨论相关药物研发需要关注的问题。

## 1 痤疮的发病机制

痤疮受多因素影响，其发病机制尚无定论，大多数学者认为其主要与毛囊过度角化、皮脂过度分泌、痤疮丙酸杆菌定植以及炎症反应有关[1,4]。毛囊过度角化和皮脂过度分泌，通常与体内激素水平密切相关[5]。青春期体内激素水平变化易引发毛囊皮脂腺功能的改变。局部雄激素的过度分泌和雄激素受体的高表达会使毛囊皮脂腺导管发生异常性角化，引发脂质过度分泌，促使粉刺的形成和丙酸杆菌的过度繁殖，如处理不当，还会引发痤疮性皮损甚至瘢痕的产生[6]。除上述因素外，种族和遗传倾向在一定程度上也影响痤疮的形成[6]。何黎等[7]发现中国人的重度痤疮与 L- 选择素（L-selectin，SELL）和损伤特异性 DNA 结合蛋白（damage specific dna binding protein，DDB）2 等易感基因有关，其中 SELL 在介导皮肤炎症过程中起着重要作用，而 DDB2 作为一种新的雄激素受体相互作用蛋白，参与雄激素代谢和炎症过程。

## 2 痤疮的分级治疗

痤疮分级治疗有助于细化疾病严重程度，确定合理的治疗方案。痤疮的诊断是通过皮损性质和严重程度来判定的。按皮损性质，痤疮可分为非炎症性粉刺和炎症性皮损[8]。根据不同皮损性质及严重程度，国内外不同机构制定了众多的分级评分标准，其中包括研究者总体评分（investigator's global assessment，IGA）、医师总体评分（physician's global assessment，PGA）、评估者总体严重程度评分（evaluator's global severity score，EGSS）、总体痤疮评估得分（global acne assessment score，GAAS）等。在临床研究中，FDA 目前建议使用 IGA/PGA 评分对痤疮严重程度进行分级，认为达到“清除”或“大部分清除”状态（IGA/PGA 评分为 0 或 1），且相较基线至少改善两级是治疗成功的标准[9]。在国内临床实践中，通常采用 Pillsbury 分类法对痤疮进行分级，如表 1 所示的 2019 年修订版的痤疮药物指南就是根据该法将痤疮分级，并给出不同的治疗方案[2,10]。

## 3 经典治疗药物

目前国内外痤疮治疗仍以经典治疗药物为主，如维 A 酸类、过氧化苯甲酰及抗生素等，剂型多为外用半固体制剂或口服固体制剂。激素和光动力、红蓝光、激光与光子及化学剥脱等物理、化学治疗，通常用作辅助治疗、替代治疗或者后遗症的处理[1]。

### 3.1 维 A 酸类药物

外用维 A 酸类药物作为治疗轻度痤疮的一线用药，具有抑制粉刺形成、加快粉刺排出、减少非炎症性和炎症性痤疮病变以及协同增效其他外用抗粉刺药物的作用[1,11—12]。如图 1 所示，维 A 酸的生物

**表 1 痤疮治疗的用药指南**

**Table 1 Medication guidelines for acne treatment**

| 痤疮严重程度 | Ⅰ级（轻度） | Ⅱ级（中度） | Ⅲ级（中重度） | Ⅳ级（重度） |
|---|---|---|---|---|
| 临床表现 | 粉刺 | 炎性丘疹 | 丘疹、脓疱 | 结节、囊肿 |
| 一线选择 | 外用维 A 酸 | 外用维 A 酸＋过氧化苯甲酰＋／－外用抗生素，或过氧化苯甲酰＋外用抗生素 | 口服抗生素＋外用维 A 酸＋／－过氧化苯甲酰＋／－外用抗生素 | 口服异维 A 酸＋／－过氧化苯甲酰／外用抗生素。炎症反应强烈者可先口服抗生素＋过氧化苯甲酰／外用抗生素后，再口服异维 A 酸 |
| 二线选择 | 过氧化苯甲酰、壬二酸、果酸、中医药 | 口服抗生素＋外用维 A 酸＋／－过氧化苯甲酰＋／－外用抗生素、壬二酸、红蓝光、水杨酸或复合酸、中医药 | 口服异维A酸、红蓝光、光动力、激光疗法、水杨酸或复合酸、中医药 | 口服抗生素＋外用维 A 酸＋／－过氧化苯甲酰、光动力疗法、系统用糖皮质激素（聚合性痤疮早期可以和口服异维 A 酸联合使用）、中医药 |
| 女性可选择 | | 口服抗雄激素药物 | 口服抗雄激素药物 | 口服抗雄激素药物 |
| 维持治疗 | | 外用维 A 酸＋／－过氧化苯甲酰 | | |

学效应是通过胞浆结合蛋白和核受体，由细胞质维A酸结合蛋白（cytosolic retinoic acid binding protein，CRABP），以及2种主要的维A酸受体（retinoic acid receptor，RAR）和维A酸X受体（retinoid X receptor，RXR）介导实现[13—14]。

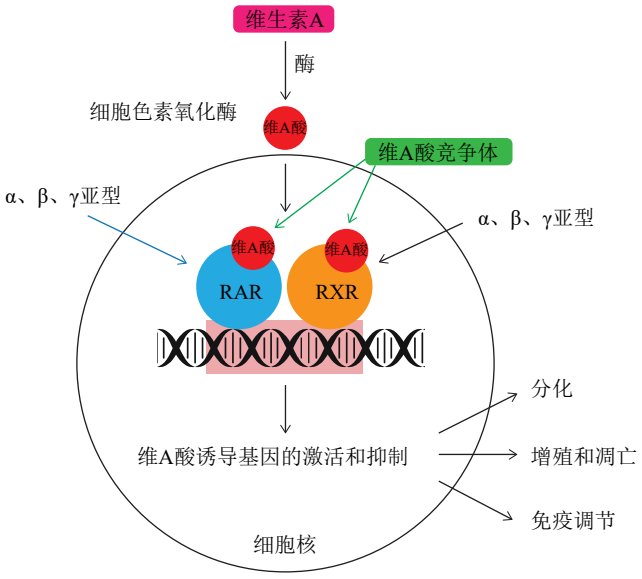



**图1 维A酸作用方式**

**Figure 1 Mode of action of retinoids**

维A酸类药物根据化学结构差异可分为4类（表2）[15—17]。第一代非芳香类维A酸，是天然存在的维A酸类药物，包括维生素A（vitamin A）、全反式维A酸（all-trans retinoic acid）、异维A酸（isotretinoin）和维胺酯（viaminate）。第二代单芳香族维A酸，通过人工设计合成，提高治疗指数，包括阿维A（acitretin）和阿维A酯（etretinate）。第三代多芳香族维A酸，引入多芳香环状结构，选择性增强的同时降低了不良反应，包括芳维甲酸（arotinoid acid）、阿达帕林（adapalene）、他扎罗汀（tazarotene）和贝沙罗汀（bexarotene）。第四代的维A酸，目前仅有三苯酸类视黄醇衍生物曲法罗汀（trafalutin）在2019年被FDA批准上市。与第三代维A酸他扎罗汀相比，曲法罗汀不仅增强了对RARs-γ的选择性，还能通过新的维A酸途径调节，如参与蛋白质分解、细胞黏附和皮肤水合途径等发挥作用[18]。

**表2 维A酸药物分类**

**Table 2 Classification of retinoic acid drugs**

| 类别 | 特点 | 药物名称 |
|---|---|---|
| 第一代 | 非芳香类 | 维生素A、全反式维A酸、异维A酸、维胺酯 |
| 第二代 | 单芳香族 | 阿维A酯、阿维A |
| 第三代 | 多芳香族 | 芳维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀、贝沙罗汀 |
| 第四代 | 多芳香族 | 曲法罗汀 |

维A酸类药物具有优异的治疗效果，但普遍存在诸如皮损、瘙痒等刺激性反应，限制了其临床的广泛使用。该刺激性反应可在小范围、低浓度逐步建立耐受，同时加强保湿并联用皮肤屏障修复剂基础上逐步改善。虽然未直接表明外用维A酸类药物有致畸和胚胎毒性，但妊娠期患者仍应慎用所有给药途径的维A酸类药物[19]。维A酸类药物还普遍存在光降解现象，为防止影响药效，患者使用过程中需加强防晒保护。

### 3.2 过氧化苯甲酰

过氧化苯甲酰作为一种亲脂性分子，能够穿透角质层进入毛细血管毛囊，并迅速降解形成苯甲酸和氧自由基[20]。过氧化苯甲酰生成的自由基可氧化细菌细胞膜上的蛋白质，抑制痤疮棒状杆菌的生长，达到抗炎的目的[21]。过氧化苯甲酰还有溶解角质的作用，其可以清除皮脂腺导管阻塞，抑制粉刺形成，减少病变数量[22]。过氧化苯甲酰作为非抗生素类抗菌剂具有广谱抗菌活性，与其他抗生素联用在减少痤疮丙酸杆菌的毛囊定植以及皮损数量方面具有协同增效优势，能减少抗生素耐药的发生，但其降解产生的氧自由基会使全反式维A酸等药物失活，应关注与联用药物的相容性问题[21]。

与维A酸类药物类似，过氧化苯甲酰也会引发皮肤红斑、干燥、脱皮、刺痛和瘙痒等刺激性反应。这些不良反应通常被认为相对轻微且具有剂量依赖性，在停药后可消退并自行恢复[23—24]。

### 3.3 抗生素

抗生素通过在毛囊和皮脂腺部位发挥抗菌和非

特异性抗炎作用实现痤疮治疗效果的[25]。根据痤疮严重程度选择合理抗生素和给药途径。口服四环素类、大环内酯类、克林霉素（clindamycin）、甲氧苄啶（trimethoprim）、复方新诺明（compound sulfamethoxazole）和喹诺酮类药物均可有效抑制痤疮丙酸杆菌的活性，临床上主要用于中度到重度炎症性痤疮的治疗[26]。红霉素（erythromycin）、克林霉素、氯霉素（chloramphenicol）及夫西地酸（fusidic acid）等抗生素，外用后较少出现刺激性反应，适用于丘疹、脓疱等轻度至中度浅表性炎性痤疮皮损的治疗[27]，见表 3。

**表 3　痤疮用抗生素类药物分类**

**Table 3　Classification of antibiotics for acne**

| 类别 | 治疗类型 | 药物名称 |
|---|---|---|
| 外用抗生素 | 轻、中度浅表性炎性痤疮 | 克林霉素、红霉素、氯霉素、夫西地酸 |
| 口服抗生素 | 中、重度炎症性痤疮 | 四环素类（四环素、土霉素、磷霉素、多西环素、米诺环素）、大环内酯类（红霉素、阿奇霉素）、克林霉素、甲氧苄啶、复方新诺明、喹诺酮类 |

在痤疮的治疗中，需特别关注抗生素的耐药性问题。抗生素本身易诱导痤疮丙酸杆菌耐药，不推荐单独使用，需要与其他类型的药物联合使用[12,28]。此外，长期使用抗生素还会增加其他潜在致病菌，如凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和链球菌群等耐药，因此也不推荐长期使用[29]。

## 4　新型痤疮治疗药物

由于药物自身或者制剂设计的原因，经典的痤疮治疗药物普遍存在着疗效不佳、皮肤刺激性、耐药或者稳定性差等问题，亟需通过全新作用机制的创新药物研发或对已有药物的优化改良，来满足日益增长的临床需求。表 4 总结近 10 年来 FDA 批准上市 16 个痤疮治疗药物，涵盖搽剂、乳膏、凝胶、泡沫剂以及片剂等多种剂型。现按剂型分类对上述主要药物进行逐一介绍。

### 4.1　搽剂

#### 4.1.1　Altreno

加拿大博士康（原名 Valeant）公司于 2018 年 8 月获 FDA 批准上市的处方药 0.05% 维 A 酸搽剂

**表 4　2012 年至 2021 年 FDA 批准的 NDA 药物**

**Table 4　FDA approved NDA drugs from 2012 to 2021**

| 商品名 | 有效成分 | 规格 | 剂型 | 上市时间 | 持有人 |
|---|---|---|---|---|---|
| Altreno | 维 A 酸 | 0.05% | 搽剂 | 2018.8 | 博士康 |
| Arazlo | 他扎罗汀 | 0.045% | 搽剂 | 2019.12 | 博士康 |
| Aklief | 曲法罗汀 | 0.005% | 乳膏剂 | 2019.10 | 高德美 |
| Winlevi | 克拉考特酮 | 1% | 乳膏剂 | 2020.8 | Sun Pharma |
| Twyneo | 过氧化苯甲酰<br>维 A 酸 | 3%、0.1% | 乳膏剂 | 2021.7 | Sol-Gel Technologies |
| Retin-A micro | 维 A 酸 | 0.08% | 凝胶剂 | 2014.1 | 博士康 |
| Epiduo Forte | 阿达帕林<br>过氧化苯甲酰 | 0.3%、2.5% | 凝胶剂 | 2015.7 | 高德美 |
| Aczone | 氨苯砜 | 7.5% | 凝胶剂 | 2016.2 | 艾美罗 |
| Retin-A micro | 维 A 酸 | 0.06% | 凝胶剂 | 2017.10 | 博士康 |
| Fabior | 他扎罗汀 | 0.1% | 泡沫剂 | 2012.5 | 史帝富 |
| Amzeeq | 盐酸米诺环素 | 4% | 泡沫剂 | 2019.10 | Foamix |
| Seysara | 盐酸沙雷环素 | 60、100及150 mg | 片剂 | 2018.10 | 艾美罗 |
| Absorica | 异维 A 酸 | 10、20、30及40 mg | 胶囊剂 | 2012.5 | Sun Pharma |
| Ximino | 盐酸米诺环素 | 45、67.5、90、112.5及135 mg | 缓释胶囊剂 | 2012.7 | Journey Medical |
| Absorica | 异维 A 酸 | 25及35 mg | 胶囊剂 | 2014.8 | Sun Pharma |
| Absorica LD | 异维 A 酸 | 8、16、20、24、28及32 mg | 胶囊剂 | 2019.11 | Sun Pharma |

Altreno，是首个利用聚合物乳液技术制备的维 A 酸药物[30]，可用于 9 岁以上患者的寻常痤疮的局部治疗。维 A 酸通过抑制前列腺素、白三烯和促炎细胞因子的释放（如干扰素和白介素 -1α），以及通过抑制中性粒细胞趋化和 Toll 样受体的表达，使表皮正常增殖和分化来调节炎症[11]。维 A 酸还能刺激有丝分裂活动，增加毛囊上皮细胞的周转率，促进粉刺排出[12]。借助聚合物乳液技术，Altreno 实现保湿剂成分和包含有微粉化药物油滴的均匀分布，达到更高效递送的效果[31]。此外，该搽剂还含有胶原蛋白、甘油和透明质酸等成分，具有滋润皮肤和促进皮肤水分保持的效果。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT02491060 和 NCT02535871），评估一日 1 次使用 Altreno 搽剂治疗寻常痤疮的安全性和有效性[30,32]。该试验纳入了 1 640 例年龄在 9 岁及以上、EGSS 评分＞ 3 分的中重度寻常性痤疮患者。给药 12 周后，患者非炎性面部病变平均减少 47.5% 和 45.6%（对照组 27.3% 和 31.9%，$P < 0.001$）；炎性面部病变平均减少 50.9% 和 53.4%（对照组 40.4% 和 41.5%，$P < 0.001$）；EGSS 治疗成功率为 16.5% 和 19.8%（对照组 6.9% 和 12.5%，$P < 0.001$）。

#### 4.1.2 Arazlo

Arazlo 是加拿大博士康公司于 2019 年 12 月获 FDA 批准上市的 0.045% 他扎罗汀搽剂，用于治疗 9 岁以上患者的寻常性痤疮[33]。他扎罗汀是一种维 A 酸前药，在靶器官内可被酯酶迅速水解为活性代谢物他扎罗汀酸[34]。他扎罗汀酸可与 RAR-α、RAR-β 和 RAR-γ 结合，对 RAR-β 和 RAR-γ 具有相对选择性[35]。

Arazlo 采用的也是聚合物乳液技术，通过先将他扎罗汀包裹在油滴中，再以油水乳滴均匀分布在三维网状基质中得到最终搽剂。与现有的其他高浓度他扎罗汀外用制剂相比，聚合物乳液技术不仅使 Arazlo 涂抹均匀更容易，皮肤表层渗透更有效，还起到降低药物刺激性的效果[36—37]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT03168321 和 NCT03168334）[33]，评估一日 1 次使用 Arazlo 搽剂治疗中重度寻常痤疮的安全性和有效性。该试验纳入了 1 614 例 9 岁及以上、EGSS 评分＞ 3 分的面部寻常痤疮患者。12 周后，非炎性面部病变平均减少 51.4% 和 60%（对照组 41.5% 和 41.6%，$P < 0.001$）；炎性面部病变平均减少 55.5% 和 59.5%（对照组 45.7% 和 49%，$P < 0.001$）；EGSS 治疗成功率为 25.5% 和 29.6%（对照组 13% 和 17.3%，$P < 0.001$）。这表明其在减少患者的炎性和非炎性皮损计数方面有一定优势。将此试验结果按性别分类，发现接受 0.045% 他扎罗汀搽剂治疗的女性在炎性和非炎性病变方面较基线变化更大，且在第 12 周治疗成功的比例更高（$P < 0.05$）[38]。

### 4.2 乳膏剂

#### 4.2.1 Aklief

Aklief 是法国高德美公司于 2019 年 10 月获 FDA 批准上市的 0.005% 曲法罗汀乳膏剂，为首个获得 FDA 批准上市的第四代合成维 A 酸药物，可用于 9 岁以上寻常性痤疮患者的治疗[39]。曲法罗汀属于三苯酸类视黄醇衍生物，与前几代维 A 酸相比，对皮肤中最主要的维 A 酸受体亚型（即 RAR-γ 受体亚型）具有选择亲和性[40—41]，相对 RAR-α 和 RAR-β 提高 20 多倍，由此大幅度降低 RAR-β 受体激动引发的皮肤刺激反应，提高药物的整体耐受性[14,18]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT02566369 和 NCT02556788），评估每晚使用 1 次 Aklief 治疗中度面部和躯干寻常痤疮的有效性[39,42]。该试验纳入了 2 420 例 9 岁及以上、IGA 及 PGA 评分为 3 分的寻常性痤疮患者。第 12 周时，IGA 治疗成功率分别为 29.4% 和 42.3%（对照组 19.5% 和 25.7%，$P < 0.001$），PGA 治疗成功率分别为 35.7% 和 42.6%（对照组 25.0% 和 29.9%，$P < 0.001$）。证实 Aklief 乳膏无论在治疗面部还是躯干寻常痤疮均有良好疗效。此外，在为期 52 周的Ⅲ期临床研究中发现（NCT02189629），局部

使用曲法罗汀对 9 岁以上面部及躯干的中度痤疮患者有持续改善作用 [43]。在第 12 周，IGA 及 PGA 治疗成功率分别为 26.6% 和 38.6%，而在第 52 周分别上升至 65.1% 和 66.9%。

**4.2.2** Winlevi

Winlevi 是美国 Cassiopea Spa 公司（目前已被印度 Sun Pharma 收购）于 2020 年 8 月获 FDA 批准上市的 1% 克拉考特酮乳膏剂，为首款外用雄激素受体抑制剂，用于 12 岁以上的寻常性痤疮患者的治疗 [44]。在脂肪细胞中，克拉考特酮与二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）竞争结合胞浆内的雄激素受体，形成克拉考特酮 - 雄激素受体复合物并转移到细胞核。在细胞核内，克拉考特酮 - 雄激素受体复合物抑制痤疮通路的下游信号传导，从而降低 DHT 对皮脂产生和炎症基因转录的影响，以减少皮脂和炎症细胞因子的产生 [45—46]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT02608450、NCT02608476）[47]，评估一日 1 次应用 Winlevi 治疗中重度寻常痤疮的安全性和有效性。该试验纳入了 1 421 例 12 岁及以上、IGA 评分＞ 3 分的面部寻常性痤疮患者。第 12 周时，非炎性面部病变平均减少 32.6% 和 29.6%（对照组 21.8% 和 15.7%，$P < 0.001$）；炎性面部病变平均减少 44.6% 和 47.1%（对照组 36.3% 和 29.7%，$P < 0.001$）；IGA 治疗成功率为 18.8% 和 20.9%（对照组 8.7%、6.6%，$P < 0.001$）。

**4.2.3** Twyneo

Twyneo 是 FDA 批准的首个过氧化苯甲酰与维 A 酸的复方乳膏剂，包含 3% 过氧化苯甲酰及 0.1% 维 A 酸，由色列 Sol-Gel Technologies 公司开发，2021 年 7 月在美国上市，用于治疗 9 岁以上的寻常性痤疮 [48]。Twyneo 通过先将过氧化苯甲酰和维 A 酸分别微囊化，再用二氧化硅形成核壳结构的方式，使 2 种成分有效隔离在乳膏剂中，解决两者的相容性问题 [49]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT03761784 和 NCT03761810）[48]，评估了一日 1 次应用 Twyneo 治疗寻常痤疮的安全性和有效性。该试验纳入 858 例 9 岁及以上、IGA 评分＞ 3 分的中重度面部寻常痤疮患者。治疗 12 周后，IGA 治疗成功率分别为 39.9% 和 26.8%（对照组 14.3% 和 15.1%，$P < 0.001$），证实 Twyneo 对痤疮的具有显著治疗作用。

**4.3** 凝胶剂

**4.3.1** Retin-A micro

加拿大博士康公司于 2014 年 1 月获 FDA 批准上市的 0.08% 维 A 酸微球凝胶剂 Retin-A micro 和 2017 年 10 月获批上市的 0.06% 维 A 酸微球凝胶剂 Retin-A micro 是 2 种新浓度的药物，用于局部寻常性痤疮的治疗 [50]。该制剂通过将活性成分维 A 酸包裹在甲基丙烯酸甲酯 - 乙二醇二甲基丙烯酸甲酯交联聚合物多孔微球（Microsponge 系统）中，解决难溶性药物水性凝胶的制备问题 [50]。多孔微球可在皮肤上缓慢释放维 A 酸，有助于减少皮肤刺激性，其多孔结构还能吸附皮脂等脂性成分，可起到清洁皮肤的作用 [51—52]。此外，该凝胶剂采用压泵罐装，有助于剂量的准确分配 [53]。

0.1% 和 0.04% 的维 A 酸微球凝胶的随机、多中心、双盲对照临床研究结果显示 [50]，12 周后，0.1% 维 A 酸微球组中有 35% 和 28% 的受试者取得良好的治疗效果（对照组 11% 和 9%，$P < 0.05$），0.04% 的维 A 酸微球组中有 14% 和 19% 的受试者取得良好效果（对照组 5% 和 9%，$P < 0.05$）。无论是 0.1% 还是 0.04% 的维 A 酸微球均优于空白对照组（$P < 0.05$），证实维 A 酸凝胶微球 Retin-A micro 可有效治疗痤疮。

**4.3.2** Epiduo Forte

Epiduo Forte 是法国高德美公司开发的一种含有 0.3% 阿达帕林和 2.5% 过氧化苯甲酰的凝胶剂，于 2015 年 7 月获得 FDA 批准用于治疗 12 岁以上寻常性痤疮患者的治疗 [54]。阿达帕林属于萘甲酸类第三代维 A 酸，通过选择性地与细胞核中的维 A 酸受体

结合，对细胞分化、角化和炎症过程起调节作用，抑制毛囊角质细胞增生、角化作用及炎性介质的作用效果均优于前两代[55]。Epiduo Forte 通过将阿达帕林与过氧化苯甲酰组成复方制剂，在顽固性痤疮治疗方面展现独特优势，能通过疏通毛孔和抗菌双重作用达到防止痤疮复发的效果。同时作为一种凝胶剂，与普通乳膏相比，又具有涂展性更好、无油腻感以及易于清洗等优势。

一项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT01880320）[54,56]，评估 217 例患者使用 Epiduo Forte、217 例患者使用复方阿达帕林 / 过氧化苯甲酰（0.1%/2.5%）凝胶、69 例患者使用空白凝胶的中重度痤疮的治疗效果（IGA ＞ 3 分）。三者的 IGA 治疗成功率分别为 33.7%、27.3% 和 11.0%，炎性病变分别减少 68.7%、69.3% 和 39.2%，非炎性病变减少 68.3%、68.0% 和 37.4%。证实 Epiduo Forte 对中重度痤疮具有一定改善作用。

#### 4.3.3 Aczone

Aczone 是西班牙艾美罗公司开发的 7.5% 氨苯砜凝胶剂，于 2016 年 2 月获 FDA 批准用于 9 岁以上寻常性痤疮患者的局部治疗[57]。氨苯砜是一种具有抗炎特性的砜类抑菌剂，通过抑制中性粒细胞髓过氧化物酶、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、炎性介质合成及信号转导发挥抗炎作用[58]。中性粒细胞是痤疮发生及皮损炎症的主要效应细胞，氨苯砜通过抑制胞内次氯酸的生成、减弱中性粒细胞的组织毒性，抑制中性粒细胞的募集，减少高活性氧相关炎性反应发挥抗炎作用[58—59]。与磺胺类药物相似，氨苯砜通过竞争性结合二氢叶酸合成酶、干扰微生物二氢叶酸的合成发挥抗菌作用[59]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT01974141 和 NCT01974323）[57,60]，评估一日 1 次应用 7.5% 氨苯砜凝胶的安全性和有效性。该试验纳入 4 340 例 12 岁及以上、GAAS 评分＞ 3 分的中重度痤疮患者。治疗 12 周后，GAAS 治疗成功率为 30% 和 30%（对照组 21% 和 21%，$P$ ＜ 0.001）。

### 4.4 泡沫剂

#### 4.4.1 Fabior

Fabior 是由美国史帝富公司开发的 0.1% 他扎罗汀泡沫剂，于 2012 年 5 月获 FDA 批准，为首款上市的外用维 A 酸类药物泡沫剂，用于治疗 12 岁及以上局部寻常性痤疮患者[61—63]。Fabior 以乳液为泡沫载体，不含乙醇，相对于乳膏剂具有更易涂抹、不油腻及感观性更好的优势[62]。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT01017146 和 NCT01017120），评估一日 1 次使用 Fabior 泡沫剂治疗中重度寻常痤疮的安全性和有效性[62—63]。该试验纳入 1 485 例 12 岁及以上的中到重度寻常型痤疮患者（IGA 评分≥ 3 分）。第 12 周，炎症性病变较基线平均减少 58% 和 55%（对照组 45% 和 45%，$P$ ＜ 0.001）；非炎性病变较基线平均减少 55% 和 57%（对照组 33% 和 41%，$P$ ＜ 0.001）；总病变较基线平均减少 56% 和 56%（对照组 39% 和 43%，$P$ ＜ 0.001）；IGA 治疗成功率为 29% 和 28%（对照组 16% 和 13%，$P$ ＜ 0.001）。

#### 4.4.2 Amzeeq

Amzeeq 是美国 Foamix 公司开发的首款局部外用 4% 米诺环素（minocycline）泡沫剂，于 2019 年 10 月获得 FDA 批准，用于 9 岁以上的寻常性痤疮患者的治疗[64]。米诺环素是一种广谱性抗生素，具有良好的抗炎特性，但存在稳定性不佳和经皮渗透性差的问题。Amzeeq 采用基于油基悬浮液的分子稳定技术，不仅解决米诺环素局部递送的有效性问题，还提高药物自身的稳定性[65]。该泡沫剂中米诺环素以微粉形式存在，细粒径减小有助于降低皮肤接触的颗粒感，同时泡沫剂中包含有保湿成分，可以起到滋润皮肤的作用[2,66]。

三项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究（NCT02815267 和 NCT02815280、NCT03271021），评估一日 1 次应用 Amzeeq 的安全

性和有效性[64]。该试验纳入 2 418 例 9 岁及以上、IGA 评分＞3 分的中重度痤疮患者。12 周后，IGA 治疗成功率为 8.1%、15.8% 和 30.8%（对照组 4.8%、8.4% 和 19.6%，$P < 0.001$）。

**4.5** 片剂

Seysara 是西班牙艾美罗公司开发的新型四环素类抗生素药物，于 2018 年 10 月获 FDA 批准上市，用于 9 岁以上的非结节性中重度寻常痤疮炎性病变的治疗[67]。Seysara 一日只需服用 1 次，剂量可根据体质量灵活调整（33 ～ 54 kg 给药 60 mg；55 ～ 84 kg 给药 100 mg；85 ～ 136 kg 给药 150 mg）。Seysara 属于四环素类核糖体蛋白抑制剂，在体外对痤疮丙酸杆菌及其他革兰氏阳性菌具有较强活性，同时具有抗炎作用[68]。与其他四环素药物类似，含铁、铝和镁的抗酸剂及水杨酸亚铋会影响 Seysara 的吸收[69]。Seysara 会引起恶心及眩晕等不良反应，也可能会导致四环素牙，因此牙齿发育期的患者应避免使用。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究，选取 2 002 例 9 岁以上受试者，对一日 1 次应用 Seysara 的安全性和有效性进行评估（NCT02320149 和 NCT02322866）[67—68]，结果表明，IGA 治疗成功率为 21.9%（对照组 10.5%，$P < 0.01$）和 22.6%（对照组 15.3%，$P < 0.01$）。

**4.6** 胶囊剂

**4.6.1** Absorica/Absorica LD

印度 Sun Pharma 公司于 2012 年 5 月和 2014 年 8 月获 FDA 批准上市的异维 A 酸胶囊 Absorica 是第一代维 A 酸类药物，用于治疗 12 岁及以上非妊娠患者的严重顽固性结节性痤疮（多发性炎性结节直径＞ 5 mm）[70]。之后，该公司通过革新技术开发的新一代异维 A 酸胶囊 Absorica LD 在 2019 年 11 月获得了 FDA 批准上市[71]。Absorica 和 Absorica LD 均以体质量为基础给药且有效成分相同，但不同技术的运用使其生物利用度大不相同[72]。Absorica 采用脂质包裹的 Lidose 技术，将异维 A 酸部分预溶于脂质基质，使药物活性成分避免受空气和水分的影响，促进胃肠道的吸收[72]。Absorica LD 采用微粉化技术，通过控制药物粒径，实现生物利用度的进一步提升[72]。有研究评估了口服异维 A 酸对女性生育能力的长期影响[73]，结果显示，异维 A 酸治疗结束至停药后 12 个月对生育能力的影响有统计学意义（$P < 0.001$），但第 18 个月之后无统计学差异（$P > 0.5$）。这表明虽然口服异维 A 酸治疗对生育能力有影响，但这一影响是暂时的且会随着时间减弱，但仍应避免在妊娠期服用。

一项为期 20 周的双盲、随机、平行分组、非劣效性Ⅲ期临床研究（NCT00975143）探究 Absorica 在治疗 12 岁及以上顽固性结节性痤疮方面的疗效[70]。925 例受试者被随机分成两组接受 Absorica 或其他异维 A 酸胶囊产品用来治疗严重顽固性结节性痤疮。结果表明，服用 Absorica 组的结节病灶总数至少减少 90% 的受试者比例为 70%（对照组 75%，$P = 0.49$），这说明 Absorica 治疗效果不劣于其他异维 A 酸胶囊产品。

**4.6.2** Ximino

美国 Journey Medical 公司于 2012 年 7 月获 FDA 批准上市的盐酸米诺环素缓释胶囊 Ximino 是一种基于体质量给药的四环素类药物，可用于治疗 12 岁及以上患者的非结节性中重度寻常痤疮炎性病变的治疗，但对非炎性病变治疗无效[74]。Ximino 为包含多个规格的口服缓释制剂，具有给药频次低和剂量可灵活调整的便捷性。

两项为期 12 周的关键性随机、多中心、双盲对照Ⅲ期临床研究评估 Ximino 治疗非结节性中重度寻常痤疮的炎性皮损的安全性和有效性[74,75]。该试验纳入 924 例患有非结节性中重度寻常痤疮的受试者。第 12 周，炎症病变的平均改善 43.1% 和 45.8%（对照组 31.7% 和 30.8%，$P = 0.001$ 和 $P < 0.001$）；EGSA 治疗成功率为 17.3% 和 15.9%（对照组 7.9% 和 9.5%，$P = 0.006$ 和 $P = 0.018$）。上述研究结果说明，口服 Ximino 对治疗非结节性中重度寻常痤疮的炎性病变具有积极作用。

## 5 临床研究阶段的痤疮新药

痤疮类新药研发已成为当前国内外新药研究的热点之一，表5总结部分国内外临床在研药物，其中正在国内进行临床研究的有氨基酮戊酸散剂、福瑞他恩凝胶、ASC40片剂、GT20029凝胶、Sarecycline片和盐酸米诺环素泡沫剂。

上海复旦张江生物医药研发的外用盐酸氨酮戊酸散（商品名为艾拉），是一种光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）药物，该药物经一定波长光源照射后可产生单态氧、氧自由基等氧活性物质，可起到杀灭痤疮丙酸杆菌，抑制皮脂腺分泌，减少毛囊上皮细胞角质化的作用，有望用于中重度痤疮的治疗。ASC40片是歌礼制药研发的脂肪酸合成酶抑制剂，有望通过抑制脂肪酸的从头合成这一全新机制，为痤疮治疗提供一种全新思路。GT20029凝胶是开拓药业利用蛋白降解靶向嵌合体技术开发的靶向新型雄激素受体的痤疮治疗药物。GT20029的靶点与克拉考特酮相似，通过降解雄激素受体蛋白阻断雄激素受体的信号通路和生理功能，抑制痤疮皮脂的生成。具有类似外用雄激素受体拮抗作用机制的创新药物还有苏州开禧医药研发的福瑞他恩凝胶（kx-826）。此外，部分已获FDA批准的痤疮新药正在国内开展III期临床研究，如西班牙艾美罗公司的Sarecycline片和Foamix公司的盐酸米诺环素泡沫剂等。

国外正在进行临床研究的痤疮类创新药物主要包括比利时杨森制药的RA-18C3、美国Celtaxsys公司收购的CTX-4430、瑞士诺华制药的LYS006、美国Novan公司的SB204和美国AOBiome公司的B244。RA-18C3是一种人源性单克隆抗体，通过皮下注射的方式来治疗中重度痤疮，已于2012年12月完成II期临床研究。促炎酶白三烯A4水解酶是一种重要的炎症介质，能够启动和放大先天和获得性免疫反应，并与许多急、慢性炎症性疾病有关[76]，针对该靶点的CTX-4430和LYS006目前正处于临床研究阶段。一氧化氮是一种已知可调节炎症和血管扩张的信号分子，被证实具有广谱抗菌活性，同时还能避免抗生素耐药发生[78]。SB204和B244均可以在皮肤上释放一氧化氮起到抗菌作用。SB204除释放一氧化氮外、还作为白介素-1b和白介素-17拮抗剂，抑制角质的形成以及血管炎症反应的发生，起到抗菌和抗炎作用[77]。B244作为一种基于氨氧化细菌的局部生物制剂，可在皮肤上将氨转化为亚硝酸盐和一氧化氮。

## 6 结论与展望

纵观近十年获批上市及临床在研的痤疮新药，其在创新药研发和剂型改良两个领域均取得令人瞩目的进展。在创新药领域，选择性更好，不良反应

**表5 国内外正处于临床研究中的痤疮药物**

**Table 5 Acne drugs in clinical studies**

| 登记号 | 药物名称 | 剂型 | 研发状态 | 申请人 |
|---|---|---|---|---|
| CTR20190540 | 氨基酮戊酸 | 散剂 | I/II期已完成 | 上海复旦张江生物医药 |
| CTR20210427 | 福瑞他恩(kx-826) | 凝胶剂 | I/II期进行中 | 苏州开禧医药 |
| CTR20212992 | ASC40 | 片剂 | II期已完成 | 歌礼制药 |
| CTR20211363 | GT20029 | 凝胶剂 | I期进行中 | 开拓药业 |
| CTR20211314 | Sarecycline片 | 片剂 | III期进行中 | 艾美罗；立力科阿克赛诺(北京)医药研发咨询有限公司 |
| CTR20211291 | 盐酸米诺环素泡沫剂 | 泡沫剂 | III期进行中 | Foamix；科笛生物医药(上海)有限公司 |
| NCT02385760 | CTX-4430 | 胶囊剂 | II期已完成 | Celtaxsys |
| NCT03497897 | LYS006 | 胶囊剂 | II期进行中 | 瑞士诺华制药 |
| NCT02798120 | SB204 | 凝胶剂 | III期已完成 | Novan |
| NCT02832063 | B244 | 喷雾剂 | III期已完成 | AOBiome |

更少的第四代维 A 酸药物曲法罗汀的问世，极大地减少因 RAR-β 受体激动引发的皮肤刺激反应，雄激素及脂肪酸合成酶等新靶点开发和推进为痤疮临床治疗提供新的选择。在改良型新药领域，聚合物乳液技术、微球、脂质包裹技术、微粉化以及缓控释技术等制剂新技术的灵活运用，解决了相容性差、渗透性低、稳定性差、刺激性强及顺应性差等问题，丰富了痤疮治疗药物的剂型和治疗方案。

但痤疮新药的研发仍任重道远。因为局部涂抹面积限制，创新药需要同时具备较高的活性、皮肤渗透能力以及良好的自身稳定性。其次，痤疮多发于脸部，属于“面子工程”，创新药需要特别关注药物本身或者制剂所引发的局部刺激性和过敏问题。最后，口服途径给药需要关注全身暴露量与局部有效浓度的关系，避免引发不良反应。对于改良型新药开发来说，制剂的设计至关重要。考虑到局部涂抹面积及次数的限制，复方制剂将成为未来痤疮类药物开发的主流，需要创新性运用一些诸如乳化包埋等制剂技术实现不同组分间的物理隔离，解决药物之间的相容性问题。针对局部给药途径中常见的渗透性不佳，皮肤刺激及药物稳定性差等问题，未来的改良型新药开发应更多关注纳米技术[79]，合理运用其技术优势达到提高疗效、减少不良反应和提高患者依从性的目的。对于口服途径，目前已上市的大部分痤疮药物的药效都与剂量紧密相关，改良型新药研发需要考虑到青少年人群体质量随年龄大幅变化的特点，在研发之初就应采取多规格推进，完成最高规格产品上市，同时豁免其他规格的策略。相信随着新靶点的逐步发现，选择性更好的候选药物的开发推进以及创新制剂技术的巧妙应用，未来一定会有更多的高效低敏的药物问世，造福广大痤疮患者，促进公众健康水平的提升。

**参考文献：**

[1] 石永进, 叶晓成. 口服与外用痤疮治疗药物市场分析[J]. 世界临床药物, 2009, 30(5): 312-316.

[2] 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.

[3] Shen Y, Wang T, Zhou C, *et al*. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities[J]. Acta Derm Venereol, 2012, 92(1): 40-44.

[4] Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne[J]. J Am Acad Dermatol, 1995, 32(5 Pt 3): S15-S25.

[5] Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, *et al*. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment[J]. Dermatol Clin, 2012, 30(1): 99-106.

[6] Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, *et al*. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment[J]. Exp Dermatol, 2009, 18(10): 821-832.

[7] He L, Wu WJ, Yang JK, *et al*. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne[J]. Nat Commun, 2014, 5: 2870.

[8] Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne[J]. Am Fam Physician, 2012, 86(8): 734-740.

[9] Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, *et al*. The 5-point Investigator's Global Assessment(IGA) Scale: a modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials[J]. J Dermatolog Treat, 2015, 26(1): 23-31.

[10] 靳培英. 痤疮的分型论治[J]. 中华皮肤科杂志, 2002, (1): 66-68.

[11] Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment[J]. Clin Dermatol, 2004, 22(5): 398-407.

[12] Rathi SK. Acne vulgaris treatment: the current scenario[J]. Indian J Dermatol, 2011, 56(1): 7-13.

[13] Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview[J]. J Dermatolog Treat, 2004, 15(4): 200-207.

[14] Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(2): 231-232.

[15] Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: fascinating up-and-coming scenario[J]. J Dermatol, 2003, 30(5): 355-380.

[16] Griffiths CE. Retinoids and vitamin D analogues: action on nuclear transcription[J]. Hosp Med, 1998, 59(1): 12-16.

[17] Roos T. 'Retinoids '97': the meeting of the European retinoid research group(ERRG) 1997[J]. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 1998, 11(3): 166-169.

[18] Scott LJ. Trifarotene: First Approval[J]. Drugs, 2019, 79(17): 1905-1909.

[19] 冯素英, 林麟, 靳培英. 维A酸类药的临床应用、不良反应及

对策[J]. 中华皮肤科杂志, 2003, (9): 62-64.

[20] Seubert S, Seubert A, Ippen H. Penetration of benzoyl peroxide in the skin[J]. Hautarzt, 1984, 35(9): 455-458.

[21] Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris[J]. Am J Clin Dermatol, 2004, 5(4): 261-265.

[22] Waller JM, Dreher F, Behnam S, *et al*. 'Keratolytic' properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2006, 19(5): 283-289.

[23] Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, *et al*. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations[J]. J Am Acad Dermatol, 1997, 37(4): 590-595.

[24] Mohd Nor NH, Aziz Z. A systematic review of benzoyl peroxide for acne vulgaris[J]. J Dermatolog Treat, 2013, 24(5): 377-386.

[25] Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach[J]. Dermatol Ther, 2016, 29(5): 377-384.

[26] Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, *et al*. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne[J]. Eur J Dermatol, 2014, 24(3): 330-334.

[27] 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.

[28] Sinnott SJ, Bhate K, Margolis DJ, *et al*. Antibiotics and acne: an emerging iceberg of antibiotic resistance?[J]. Br J Dermatol, 2016, 175(6): 1127-1128.

[29] Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, *et al*. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review[J]. J Drugs Dermatol, 2010, 9(6): 655-664.

[30] Bausch Health. ALTRENO®(tretinoin) lotion 0.05% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2018-08-23)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209353Orig1s000Lbl.pdf.

[31] Tyring SK, Kircik L, Pariser DM, *et al*. The effects of once-daily tretinoin 0.05% lotion on quality of life in patients with moderate-to-severe acne vulgaris[J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(6): 891-899.

[32] Tyring SK, Kircik LH, Pariser DM, *et al*. Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in patients aged 9 years and older[J]. J Drugs Dermatol, 2018, 17(10): 1084-1091.

[33] Bausch Health. ARAZLO®(tazarotene) lotion 0.045% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-12-18)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211882Orig1s000lbl.pdf.

[34] Tang-Liu DD, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis[J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 37(4): 273-287.

[35] Nagpal S, Athanikar J, Chandraratna RA. Separation of transactivation and AP1 antagonism functions of retinoic acid receptor alpha[J]. J Biol Chem, 1995, 270(2): 923-927.

[36] Tanghetti E, Werschler W, Lain T, *et al*. Tazarotene 0.045% lotion for once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: results from two phase 3 trials[J]. J Drugs Dermatol, 2020, 19(1): 70-77.

[37] Tanghetti EA, Stein Gold L, Del Rosso JQ, *et al*. Optimized formulation for topical application of a fixed combination halobetasol/tazarotene lotion using polymeric emulsion technology[J]. J Dermatolog Treat, 2021, 32(4): 391-398.

[38] Kircik L, Gold L, Beer K, *et al*. Once-daily polymeric tazarotene 0.045% lotion for moderate-to-severe acne: pooled phase 3 analysis by sex[J]. J Drugs Dermatol, 2020, 19(8): 777-783.

[39] Galderma. AKLIEF®(trifarotene) cream 0.005% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-10-04)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211527Orig1s000Lbl.pdf.

[40] Deruiter J, Holston PL. Trifarotene(Aklief, Galderma)[J]. US Pharm, 2020, 45(10): 26-33.

[41] Kassir M, Karagaiah P, Sonthalia S, *et al*. Selective RAR agonists for acne vulgaris: a narrative review[J]. J Cosmet Dermatol, 2020, 19(6): 1278-1283.

[42] Tan J, Thiboutot D, Popp G, *et al*. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(6): 1691-1699.

[43] Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, *et al*. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne[J]. J Eur Acad Dermatol, 2020, 34(1): 166-173.

[44] Kalabalik-Hoganson J, Frey KM, Ozdener-Poyraz AE, *et al*. Clascoterone: a novel topical androgen receptor inhibitor for the treatment of acne[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(10): 1290-1296.

[45] Dhillon S. Clascoterone: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(16): 1745-1750.

[46] Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, *et al*. Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne[J]. J Am Med Assoc Dermatology, 2020, 156(6): 621.

[47] Sun Pharma. WINLEVI®(clascoterone) cream 1% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2020-08-26)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213433Orig1s000lbl.pdf.

[48] Sol-Gel Technologies. Twyneo®(tretinoin and benzoyl peroxide) cream 0.1%/3% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2021-07-26)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214902s000lbl.pdf.

[49] Toledano O, Bar-simantov H, Sertchook H, *et al*. Core stabilized microcapsules, method of their preparation and use thereof: US, 10653899[P]. 2020-05-19.

[50] Bausch Health. Retin-A micro(tretinoin) gel microsphere 0.1%, 0.08% and 0.04% for topical use[EB/OL]. (2014-01-28)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020475s021lbl.pdf.

[51] Kircik LH, Draelos ZD, Berson DS. Polymeric emulsion technology applied to tretinoin[J]. J Drugs Dermatol, 2019, 18(4): 148-154.

[52] Singhvi G, Manchanda P, Hans N, *et al*. Microsponge: an emerging drug delivery strategy[J]. Drug Dev Res, 2019, 80(2): 200-208.

[53] Eichenfield LF, Nighland M, Rossi AB, *et al*. Phase 4 study to assess tretinoin pump for the treatment of facial acne[J]. J Drugs Dermatol, 2008, 7(12): 1129-1136.

[54] Galderma. Epiduo Forte®(adapalene and benzoyl peroxide) gel 0.1%/2.5% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2015-07-15)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207917Orig1s000Lbl.pdf.

[55] 涂平, 季素珍, 李冠群, 等. 阿达帕林凝胶治疗寻常痤疮疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 1999, (6): 424-425.

[56] Stein Gold L, Werschler WP, Mohawk J. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5%: effective acne therapy regardless of age or gender[J]. J Drugs Dermatol, 2017, 16(6): 582-589.

[57] Almirall. Aczone®(dapsone) gel 7.5% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2016-02-24)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207154Orig1s000Lbl.pdf.

[58] Al-Salama ZT, Deeks ED. Dapsone 7.5% gel: a review in acne vulgaris[J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18(1): 139-145.

[59] 杨德刚, 史玉玲. 氨苯砜在皮肤科的应用进展[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(4): 364-369.

[60] Thiboutot DM, Kircik L, Mcmichael A, *et al*. Efficacy, safety, and dermal tolerability of dapsone gel, 7.5% in patients with moderate acne vulgaris: a pooled analysis of two phase 3 trials[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2016, 9(10): 18-27.

[61] Smith JA, Narahari S, Hill D, *et al*. Tazarotene foam, 0.1%, for the treatment of acne[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(1): 99-103.

[62] Stiefel Laboratories. Fabior®(tazarotene) foam 0.1% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2012-05-11)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202428lbl.pdf.

[63] 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.

[64] Foamix. Amzeeq®(minocycline) foam 4% for topical use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-10-18)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212379Orig1s000lbl.pdf.

[65] Paik J. Topical minocycline foam 4%: a review in acne vulgaris[J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(3): 449-456.

[66] Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, *et al*. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(5): 1166-1173.

[67] Almirall. Seysara®(sarecycline) tablet 60 mg/100 mg/150 mg for oral use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-10-18)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209521Orig1s000Lbl.pdf.

[68] Deeks ED. Sarecycline: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(3): 325-329.

[69] 李素君, 白秋江. 治疗痤疮新药sarecycline概述[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(9): 620-623.

[70] Sun Pharma. Absorica®(isotretinoin) capsule 10 mg/20 mg/25 mg/30 mg/35 mg/40 mg for oral use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-11-07)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021951s013lbl.pdf.

[71] Sun Pharma. Absorica LD®(isotretinoin) capsule 8 mg/16 mg/20 mg/24 mg/28 mg/32 mg for oral use: US prescribing information[EB/OL]. (2019-11-05)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211913lbl.pdf.

[72] Jones M, Armstrong AW, Baldwin H, *et al*. Article: advances in oral isotretinoin therapy[J]. J Drugs Dermatol, 2021, 20(5): s5-s11.

[73] Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, *et al*. Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2017, 36(2): 132-134.

[74] Journey Medical. Ximino®(minocycline hydrochloride) capsule 45 mg/67.5 mg/90 mg/112.5 mg/135 mg for oral use: US prescribing information[EB/OL]. (2012-07-11)[2022-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201922s000lbl.pdf.

[75] 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.

[76] Markert C, Thoma G, Srinivas H, *et al*. Discovery of LYS006, a potent and highly selective inhibitor of leukotriene A(4) hydrolase[J]. J Med Chem, 2021, 64(4): 1889-1903.

[77] Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, *et al*. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions[J]. PLoS ONE, 2014, 9(8): e105238.

[78] Sun J, Fan Y, Ye W, *et al*. Near-infrared light triggered photodynamic and nitric oxide synergistic antibacterial nanocomposite membrane[J]. Chem Eng J, 2021, 417(1): 128049.

[79] Ramos Campos EV, Proença PLF, Doretto-Silva L, *et al*. Trends in nanoformulations for atopic dermatitis treatment[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17(11): 1615-1630.

（编辑：刘玲玲）



（上接第348页）

[18] 杨黎明, 李兴. 七氟醚联合右美托咪定麻醉对颅内动脉瘤栓塞患者的神经保护作用分析[J]. 中国现代手术学杂志, 2019, 23(3): 236-240.

[19] 杨柳. 不同浓度七氟醚对腹腔镜直肠癌切除术患者血浆皮质醇、血管稳定性的影响[J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(7): 15-18.

[20] 姚允泰, 李立环. 右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的专家共识(2018)[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 914-917.

[21] 代景伟, 林梁, 冯宇峰, 等. 高龄髋关节置换术患者术中低血压与术后早期认知障碍的分析[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(14): 78-80.

[22] 王丽凤, 纪木火, 谢珏, 等. 全麻俯卧位辅用右美托咪定时患者对不同升压药物的升压反应性[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(6): 560-564.

（编辑：虞　瑛）