

痤疮治疗的研究现状及复方多粘菌素B软膏的潜在应用

摘要: 痤疮是一种毛囊皮脂腺的慢性炎症疾病。皮脂腺分泌过多、毛囊皮脂腺开口角化过度、痤疮丙酸杆菌繁殖以及炎症反应都会引发痤疮。近年来局部和系统应用药物来治疗痤疮,已经取得了一定的疗效。但由于抗生素的广泛使用,痤疮丙酸杆菌耐药性现象不断增加,同时还影响了皮肤表面常驻菌群,耐药现象日趋严重。复方多粘菌素B软膏是由三种抗生素组成的独特复方抗菌制剂,抗菌谱广,杀菌作用强,耐药性极低,因此可望成为痤疮治疗的另一有效药物。本文对痤疮的发病情况、机理,药物治疗及现状和复方多粘菌素B软膏治疗痤疮的应用价值进行了探讨。

关键词: 痤疮 痤疮丙酸杆菌 耐药 复方多粘菌素B软膏

痤疮是人体皮肤表面常见的一种炎症性疾病,表现为粉刺、丘疹、脓疱、囊肿及炎症反应等。90%的青少年及许多成年人在不同程度上都可患有此病。由于痤疮治疗过程中全身或局部广谱抗生素的使用,导致皮肤表面与痤疮有关的细菌耐药现象日趋严重,而交叉耐药现象的存在,又降低了不同治疗药物的疗效。复方多粘菌素B软膏在临床上被广泛用于预防和治理各种类型的皮肤感染,并且它对于其他抗生素耐药菌株也有很强的杀灭作用^[1]。本文就目前已知的痤疮发病机理、治疗药物现状以及复方多粘菌素B软膏能够用于痤疮治疗的独特优势进行综述。

一、痤疮的发病情况及机理

痤疮是一种由多种因素引起的毛囊皮脂腺的慢性炎症疾病,其特征为粉刺、丘疹、脓疱、囊肿、结节以及常伴有瘢痕,好发于颜面、背、胸部等富含皮脂腺的部位。痤疮可分为非炎症性和炎症性痤疮两种,同时,根据严重程度又可以分为轻度、中度和重度痤疮三类。非炎症性痤疮主要指微小或只发红的粉刺,而炎症性痤疮则指红斑丘疹、脓疱和结节性囊肿等。痤疮会引起结痂、发红和愈合后留有疤痕等后遗症^[2]。痤疮除有碍身体健康外,还会影响患者容颜,损害个人形象,这些对于患者的精神情绪、心理、自信心都会带来巨大影响,有些患者甚至因此而产生自杀倾向。

痤疮一般从青春期开始出现,期间会持续进行、多次复发,一般到成年后逐渐好转。有些则在成年期一直持续,不过主要还是在儿童晚期和青少年时期占优势。大部分的痤疮患者的年龄在14到19岁之间。研究数据显示,在300例持续性患者中,面部寻常痤疮为主要症状(年龄范围,14-30岁),背部或肩部患中度痤疮的比率则占47%,患者中,男性多于女性(54%的男性患病比率相对43%的女性患病比率)^[3]。

痤疮的发生主要与下列四个因素有关:皮脂腺分泌过多、毛囊皮脂腺导管开口处角化过度、痤疮丙酸杆菌繁殖以及炎症反应^[4]。另外,饮食结构不合理,精神紧张,内脏功能紊乱,生活或工作环境不佳,某些微量元素缺乏,遗传因素等也都是引发痤疮的诱导因素。

青春期由于体内雄性激素分泌旺盛,刺激皮脂腺分泌亢进。皮肤毛囊脱落的上皮细胞和皮脂一起,聚集成黄白色物质栓塞在毛孔中,堵塞毛孔开口。在正常情况下,皮脂腺会不断地向外分泌皮脂,皮脂腺内部新陈代谢脱落的死细胞也随之被排出。但如果皮脂中亚油酸等相对缺乏致使皮肤角质层出现了一些问题而未及时脱落仍旧停留在角质层时,就会导致角质化过度,随之引起皮脂腺被堵塞,皮脂和皮脂腺内的死细胞不能被排出,这样便只能堆积在皮脂腺内,就导致了粉刺的发生。毛囊口狭小,皮脂就难以排出而形成灰白色小丘疹,即白头粉刺(闭合粉刺);粉刺若暴露在毛囊口外面,遇空气,灰尘,污染等,会发生氧化反应,变成黑色,形成黑头粉刺(开放粉刺)。痤疮可以分为四类,开放粉刺(黑头粉刺),闭合粉

刺(白头粉刺),脓疮和囊肿^[5]。脓疮可以由白头或者黑头粉刺发炎后演变而来,也可以是因细菌感染所致。

痤疮病损部位常见的丙酸杆菌属人体正常寄生菌群,在头、面部等皮脂腺丰富的部位分布较多。毛囊管腔内寄生的痤疮丙酸杆菌会通过免疫和非免疫性途径引起皮损部位炎症反应。炎症反应是痤疮发病机制中的重要组成部分。有多种因素参与了炎症的发生,其中痤疮丙酸杆菌是首要因素。痤疮丙酸杆菌能与特异性抗体结合,通过经典途径激活补体系统,产生对中性粒细胞有强大趋化作用的补体片段C5a^[6],引起毛囊的炎症;痤疮丙酸杆菌能够分泌蛋白酶和酯酶,破坏毛囊壁的完整性,损伤周围组织;同时也能将皮脂分解成游离脂肪酸,刺激毛囊引起炎症。激发的炎症反应能够使得粉刺壁破裂,当粉刺破裂并且排出内容物进入真皮时,粉刺内容物中角质、毛发、脂类等物质又在局部引起由异物造成的一系列反应,非常容易诱发复合感染。另外其他如脂类的异常、雄性激素以及外界接触因素等也会加重炎症反应。炎症进一步发展,皮肤溃损,又促使痤疮丙酸杆菌和部分革兰氏阳性需氧球菌如金黄色葡萄球菌等的繁殖,引起继发感染。研究表明,在寻常痤疮感染菌分离试验中分离得2种厌氧菌和3种需氧菌。除主要的痤疮丙酸杆菌外,其余分离到的细菌的比率由高到低分别为金黄色葡萄球菌、中间型葡萄球菌、表皮葡萄球菌、颗粒丙酸杆菌^[7]。Nishijima等对30例未经治疗的以面部脓疮为主的痤疮患者的30个皮损进行了细菌学研究。除表皮葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌外,还分离到其他皮肤常驻菌和暂驻菌。这说明表皮葡萄球菌等其他菌类在痤疮炎症性损害的发生中也可能起一定的作用^[6]。另一研究发现,在50%的皮损中都同时分离出了痤疮丙酸杆菌和表皮葡萄球菌,并且认为这两类细菌是各种痤疮皮损的主要菌群^[8]。因此,在寻常痤疮的致病因素中,细菌感染是一个非常重要的诱导因素。

二、痤疮的药物治疗及耐药现状

治疗痤疮的药物目前主要有各种抗生素、维A酸类、羟基酸类(如水杨酸)、抗雄激素类及过氧化氢类。轻度的痤疮主要使用局部外用药物治疗,而对于中度以上的痤疮患者则需要使用全身给药的方式治疗。抗生素类药物,既可以口服也可局部外用。口服抗生素带来的不良反应一般比较明显,如红霉素类药物会引起胃肠道反应,四环素类的药物常导致骨和牙齿的色素沉着,米诺环素常导致过敏性荨麻疹、眩晕、皮肤色素沉着等,因此在不影响治疗效果的前提下,应尽量采用更安全、有效的方法。

轻度痤疮通常可采用局部药物治疗的方法。传统的外用治疗药物,如硫磺、二硫化硒、水杨酸等,在治疗寻常性痤疮上历史颇久,迄今也仍具应用价值;治疗效果比较明显的过氧化苯甲酰,其通过杀灭痤疮丙酸杆菌,而起到治疗作用。过氧化苯甲酰可透过皮肤毛囊组织,降低内部的痤疮丙酸杆菌数量和游离脂肪酸的浓度,减少粉刺的形成。由于药物本身并不改变皮脂分泌或细胞脱落的情况,所以一旦停用时,痤疮可能又会很快复发。另外,本品还可能导致接触性皮炎的发生;维A酸类药物,包括维甲酸、阿达帕林、他佐罗汀等,能够调节角质形成,影响细胞增殖与分化,减少毛囊皮脂腺角化过度,减少皮脂腺细胞的数量及皮脂腺体体积,同时减少皮脂分泌,并且减少炎症介质的产生,溶解角质^[9],从而起到治疗的作用。由于维A酸能使角质层变薄,可增加患者对日光的敏感性,会因光照刺激皮肤后,产生炎症,引起色素沉着;克林霉素、红霉素和林可霉素是临床上常用的局部治疗痤疮的抗菌素类药物。其能抑制丙酸杆菌繁殖,减少粉刺形成,使得白细胞趋化而起到抗炎效果,可用于治疗脓疱性和丘疹性损害。另外,磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、锌制剂、壬二酸和异维A酸等也是轻度痤疮的治疗药物^[10]。

中、重度痤疮一般采用系统治疗的方法。四环素类和大环内酯类抗生素可用于治疗丘疹脓疱性痤疮;对于严重的丘疹脓疱性痤疮和结节性囊肿、聚合性痤疮,则可口服异维A酸治疗;性激素类药物可用于治疗女性严重的青春期痤疮或迟发、持久性痤疮;雄激素拮抗剂和

低剂量皮质类固醇疗法亦被用于痤疮的治疗。目前正在开展的痤疮新疗法有低剂量异维A酸、新的异维A酸剂型(微粒化)、胰岛素致敏剂、I型5 α -还原酶抑制剂和反义分子,尤其是开发新的抗炎药物如脂氧合酶抑制剂,已经成为痤疮治疗的新趋势^[11]。

抗生素疗法在痤疮治疗中起重要作用。在局部应用的众多抗生素中,目前国内以克林霉素和红霉素为首选,也是使用最频繁的痤疮治疗药物。联合用药在痤疮治疗中非常普遍,如果搭配恰当,可以充分发挥治疗药物之间的协同效应和叠加效应。例如,常常将过氧化苯甲酰和克林霉素或红霉素一起联合使用来进行痤疮治疗。

然而,在抗生素痤疮治疗应用日益广泛的同时,也由此带来了抗生素临床应用中的一个共同需要面对的问题——那就是耐药性。自1979年美国研究人员检测并报道了第1例痤疮丙酸杆菌的耐药菌起,局部治疗用的红霉素、克林霉素、林可霉素等在全球都相继出现了耐药菌株,而且越演越烈。Eady等研究了1991-1995年间2853例痤疮患者身上的痤疮丙酸杆菌的耐药情况,发现痤疮患者中耐药菌的发生率呈逐年上升的趋势,其中最常见的是红霉素耐药,其次是四环素耐药。痤疮中,四环素类抗生素耐药菌的发生率依次是四环素>多西环素>米诺环素。同时,研究中还发现,痤疮皮损中的表皮葡萄球菌也具耐药性^[6]。2000年欧洲的一项研究表明,细菌耐药性始终呈增加的趋势。痤疮丙酸杆菌对克林霉素和红霉素的耐药率已达50%,对四环素达20%^[12]。

痤疮丙酸杆菌对红霉素的耐药性与菌株携带的ermA、ermB和ermC基因相关。erm基因编码细菌23S rRNA甲基化酶,导致大环内酯类抗菌药物与核糖体亲和力下降而产生耐药^[13]。四环素类药物的耐药性与红霉素和克林霉素的耐药性有密切关系。耐药菌的16S rRNA的一个位点发生G-C碱基的颠换,就可诱导不同程度的米诺环素和多西环素的交叉耐药^[12]。抗生素在皮肤表面的反复使用,同时也诱导了皮肤表面寄生的其它细菌的耐药性。有研究表明,人体皮肤表面寄生的各种致病菌和条件致病菌耐各种抗生素(包括喹诺酮类)的比例也是逐年攀高,必须引起足够的重视。抗生素使用时间过长,频繁地换用抗生素,或者同时口服和外用同一类型抗生素等一系列不正确的用药方式是造成耐药菌株不断发展的重要原因。

三、复方多粘菌素B软膏治疗痤疮的潜在应用

复方多粘菌素B软膏由新霉素、多粘菌素B、杆菌肽以及利多卡因组成,为历版美国药典收录的OTC药物品种。自1956年以来,在欧美国家被广泛地应用于治疗各种皮肤细菌感染性疾病,预防小面积割伤、擦伤和烫伤等外伤性伤口及手术伤口的细菌感染。

研究表明,寻常痤疮病灶中常见的感染菌群除了厌氧型痤疮丙酸杆菌外,通常还复合感染了表皮葡萄球菌,中间葡萄球菌,金黄色葡萄球菌等细菌。而目前用于治疗痤疮细菌感染的常用药物(红霉素、林可霉素、克林霉素)对这些复合感染的细菌(也包括部分耐药型丙酸杆菌)的治疗效果不佳,许多菌群都已经有了不同程度的耐药性。这也是目前采用抗生素治疗痤疮很多时候效果不太理想的内在原因。

复方多粘菌素B软膏由三种抗生素复方而成,抗生素之间的叠加和协同效应使其抗菌作用特别强大。有研究表明,采用复方多粘菌素B软膏涂抹于正常皮肤表面24小时后,其对葡萄球菌的清除率仍达72%,而其它抗生素软膏品种只有8-9%^[14]。这三种抗生素的复合使用,还使得其抗菌谱特别广泛,是目前皮肤科用药中抗菌谱最广的药物品种,对所有常见的皮肤致病细菌都有抑杀作用,能够迅速清除致病菌感染。复方中采用的新霉素具有抗菌谱广的特点,对各类革兰氏阳性和阴性菌都有抑制作用,其通过与细菌核糖体的30S亚基结合而抑制细菌蛋白质合成过程。复方中的另一抗生素组分——杆菌肽则能够抑制细菌细胞壁肽聚糖的合成过程,对诸如金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌有强大的杀灭作用。而复方中的多粘菌素B则更对革兰氏阴性菌,尤其是对铜绿假单胞菌具有强大的杀菌作用。正是由于制剂中所含的这三种不同性质的抗生素活性组分的相互配合、互补,使得本制剂能够抑杀所有常见的皮肤

感染细菌。

复方多粘菌素B软膏的油性基质配方在保护抗生生活性组分的活性的同时能够软化和溶解痤疮皮损组织处的脂肪颗粒，使药物能透入到痤疮感染菌群聚居的微环境中，发挥疗效。此外，由于复方多粘菌素B软膏应用一般不会产生全身性地吸收，所以它的使用不会像其他全身使用的抗菌药物那样给耐药菌提供一个筛选机会。复方多粘菌素B软膏经过50多年的临床应用证明，细菌对于该制剂的耐药性仍然是十分罕见的^[1]。

因而，复方多粘菌素B软膏很适合于用来治疗寻常痤疮皮肤细菌感染。它能够避免以往抗菌治疗药物抗菌作用有限，抗菌谱单一，无法全面覆盖感染菌群，易引起诱导耐药等缺陷，迅速抑制细菌感染，促进皮肤伤口的愈合，减少疤痕组织的形成。

四、展望

痤疮作为一种比较常见的慢性皮肤炎症疾病，除有碍身体健康外，还会对患者造成一定程度的心理影响。痤疮治疗方法很多，采用全身或是局部应用抗生素来治疗痤疮是比较常用的方式。合理利用抗生素是保护抗生素资源的重要途径。抗生素用作全身治疗时会有增加耐药性和引起不良反应的可能。对一般性痤疮治疗来说，采用局部用药无论从价格疗效比和安全性方面都有其不可替代之处。当前痤疮丙酸杆菌和表皮葡萄球菌等细菌对大多数抗生素的耐药性都有进行性增高的趋势。因此，在选择抗生素进行治疗时应该仔细考虑抗生素的耐药问题，防止耐药菌的扩散和增加。复方多粘菌素B软膏是新霉素、多粘菌素B和杆菌肽组成的复方制剂，三联抗菌、其抗菌谱广，抗菌作用强大，经过50多年临床验证，细菌对于该制剂的耐药性十分罕见，药物致敏性极低。因此，采用复方多粘菌素B软膏来治疗寻常痤疮是非常适宜的，可以是有效的治疗替代药物，存在着巨大的潜在应用价值。

参考文献：

1. Ronald N. Jones, Qing Li, Bruce Kohut et al. Contemporary antimicrobial activity of triple antibiotic ointment: a multiphased study of recent clinical isolates in the United States and Australia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2006, 54: 63-71.
2. Andrew C. Krakowski, Stefanie Stendardo, Lawrence F. Eichenfield. Practical Considerations in Acne Treatment and the Clinical Impact of Topical Combination Therapy. *Pediatric Dermatology*, 2008, 25(1): 1-14.
3. James Q, Del Rosso. Management of Truncal Acne Vulgaris: Current Perspectives on Treatment. *Cutis*, 2006, 77: 285-289.
4. Steve S. Oberemok, Alan R. Shalita. Acne Vulgaris, I: Pathogenesis and Diagnosis. *Cutis*, 2002, 70: 101-105.
5. Laine C., Goldman D.R., Bershad S.V. Acne. *Annals of International Medicine*, 2008, 149 (1) ITC1-13.
6. 尹兴平, 夏隆庆. 痤疮患者痤疮丙酸杆菌耐药性的研究进展. *国外医学皮肤性病学分册*, 2004, 30(3): 152-154.
7. 范志莘, 赵旺胜, 施瑞华等. 寻常痤疮细菌感染病因学探讨. *临床皮肤科杂志*, 1996, (6): 371-373.
8. Links Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N et al. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions. *J dermatol*, 2000, 27(5): 318-323.

9. Steve S. Oberemok, Alan R. Shalita. Acne Vulgaris, II: Treatment. *Cutis*, 2002, 70: 111-114.
10. 周培媚. 痤疮的药物治疗进展. *泸州医学院学报*, 2006, 29(4): 380-382.
11. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic Therapy*, 2008, 21: 86-95.
12. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe*, 2006, 12: 207-210.
13. 刘丽华. 痤疮的抗生素治疗及耐药现状. *重庆医科大学学报*, 2006, 31卷增刊: 50-52.
14. Hendley JO, Ashe KM. Eradication of resident bacteria of normal human skin by antimicrobial ointment. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1988-1990.