

氨甲环酸不同给药途径治疗黄褐斑的研究进展

李 思¹ 马文字²

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘 要：黄褐斑是一种色素沉着过度 and 血管化的疾病，治疗困难，且易复发，会给患者造成相当大的心理负担。大多数治疗的目的是减少黑素生成和黑素细胞侵袭的深度。目前治疗方法多样，氨甲环酸是一种超说明书用于治疗黄褐斑的纤溶酶抑制剂，可以口服、局部、皮内注射及微针给药^[1]。本文通过阐述氨甲环酸治疗黄褐斑不同给药途径的相关治疗及疗效对比，旨在为治疗黄褐斑提供新思路。

关键词：黄褐斑；氨甲环酸；药物；激光；治疗

黄褐斑是一种常见的获得性色素沉着障碍，在亚洲，受影响的人口中有0.25%至4%，年龄在20至40岁之间。由于表皮黑素细胞过度活跃，其特征是面部暴露在阳光下的区域出现浅至深棕色的斑疹和斑块。其发病机制尚不清楚，相关因素包括家族史、紫外线辐射（UV）暴露、药物和荷尔蒙失衡^[2]。黑褐斑的传统一线治疗方法包括局部用药，其中含有HQ、维A酸和皮质类固醇的三联疗法霜（TCC）是最有效的局部治疗。其他二线疗法包括化学换肤术和激光^[1]。Trans-4-（氨基甲基）环己烷甲酸，也称为氨甲环酸（Tranexamic acid, TXA），是氨基酸赖氨酸的衍生物，在生理性出血方面具有悠久的历史使用历史。本文总结了TXA治疗黄褐斑不同给药途径的相关治疗及疗效对比。

一、氨甲环酸的作用机制

当暴露于紫外线（UV）辐射后，基底角质形成细胞中的纤溶酶原激活剂上调，氨甲环酸通过抑制纤溶酶原、纤溶酶系统来抑制表皮黑素细胞酪氨酸酶活性，从而阻断角质形成细胞和黑素细胞之间的相互作用。从组织学角度来看，氨甲环酸会减少真皮中肥大细胞的数量并降低整体血管分布^[3]。氨甲环酸在结构上与酪氨酸酶相似，酪氨酸酶限制黑色素生成的速度，因为它使用铜与L-3, 4-二羟基苯丙氨酸作为活性位点的辅助因子相互作用，将L-酪氨酸酶转化为L-3, 4-二羟基苯丙氨酸，这将进一步有助于其亮肤效果^[4]。氨甲环酸还可以刺激TGF-β1在角质形成细胞中的表达，从而通过旁分泌信号进一步抑制黑色素生成。

二、口服治疗

（一）口服氨甲环酸

口服氨甲环酸已被证实是持续性黄褐斑患者安全有效的治疗选择^[5]。Polat等^[6]比较了口服与富血小板血浆（Platelet Rich Plasma, PRP）治疗黄褐斑的临床效果，

研究发现口服氨甲环酸的效果更好。而另一项研究发现，口服氨甲环酸是治疗黄褐斑的充满前景的药物。这是第一个确定该药物最佳剂量的荟萃分析，分析发现最佳剂量为250 mg每天3次，持续12周，但对于依从性较差的患者，250 mg每天两次也是可接受的选择^[7]。

（二）口服联合外用药物

Shihab等^[8]研究口服氨甲环酸和外用HQ联合治疗黄褐斑的有效性。方法为纳入中度至重度黄褐斑的受试者，A组接受4%HQ乳膏、防晒霜和口服氨甲环酸，B组接受4% HQ乳膏、防晒霜和安慰剂胶囊，为期3个月。结果表明A组的mMASI降低了42%，口服联合局部HQ治疗黄褐斑比单一使用HQ更有效。同样一项新的研究也比较了口服氨甲环酸联合三重组合霜剂与单一口服疗法治疗严重黄褐斑的有效性，结果显示口服氨甲环酸和三重组合霜剂联合治疗西班牙裔严重黄褐斑患者比单独口服氨甲环酸更有效^[9]。另一项研究将黄褐斑的患者分成两个不同的组，一组使用壬二酸脂质体，另一组使用HQ，两组都口服氨甲环酸250 mg，研究发现口服氨甲环酸联合壬二酸脂质体比联合HQ效果具有更显著的耐受性^[10]。

（三）口服联合激光治疗

激光治疗的同时服用氨甲环酸等治疗已被许多实验证明具有潜在疗效。Lin等^[11]评估了光子嫩肤联合氨甲环酸和氢醌霜治疗复杂面部色素沉着的有效性，通过照片和黄褐斑区域严重程度指数评分来比较治疗前后的皮肤状况，发现光子嫩肤联合氨甲环酸和对苯二酚霜对黄褐斑患者疗效显著，可明显改善皮肤弹性，增加皮肤含水量，减轻皮损程度。

（四）安全性和副作用

口服氨甲环酸常见副作用是受试者出现恶心或腹泻和腹痛。而饭后服用氨甲环酸可以缓解这些症状。口服

的患者中3% - 15%可能经常出现月经稀发,但它不具有致突变性,也不会对胎儿产生有害影响。然而,对于患有获得性色觉异常、活动性凝血病和已知对氨甲环酸过敏的患者仍然禁忌。患有心脑血管疾病以及正在服用抗凝剂的患者也需要谨慎使用^[12]。

三、局部外用

(一) 局部外用氨甲环酸

外用氨甲环酸可以将氨甲环酸直接作用于皮肤,对于口服氨甲环酸不能耐受或不想服用口服药物治疗黄褐斑的人来说,是一个很好的替代选择。最常用的是氨甲环酸5%和2%^[1]。在一项回顾性研究中,外用的风险较低,2%或5%的局部氨甲环酸乳膏与含对苯二酚(HQ)的药物具有相似的功效,被视为不能耐受HQ制剂的替代品^[13]。

(二) 局部外用联合激光

激光辅助药物输送(LADD)已被研究用于治疗各种皮肤疾病,包括黄褐斑、光化性角化病和疤痕。激光诱导增加局部药物吸收和生物利用度,同时减少与全身吸收相关的不良影响。一项前瞻性的研究表明低能量、低密度1927 nm点阵铥光纤激光和局部氨甲环酸相结合,改善了皮肤状况与黄褐斑的色素沉着^[14]。而低能量Q开关1064 nm Nd:YAG激光与氨甲环酸、烟酰胺和曲酸的局部混合物联合治疗黄褐斑,也有很好的临床效果^[15]。

(三) 局部外用联合其他

维生素C是一种微量营养素。由于维生素C是一种不稳定的物质,因此需与其他成分搭配使用。在一项前瞻性的研究中,纳入10名黄褐斑的女性,方法是每晚使用含有2%氨甲环酸和2%维生素C的局部制剂,持续八周。结果表明2%氨甲环酸和2%维生素C局部组合的有效性,这种组合可以避免传统黄褐斑疗法的许多副作用^[16]。

四、微针治疗

(一) 氨甲环酸微针给药

微针可以使局部氨甲环酸以均匀的方式更深地渗透到真皮中。该方法的优点是将氨甲环酸相对快速且非侵入性的导入皮肤^[1]。在一项系统评价中表明,微针结合局部氨甲环酸治疗的第4、8、12、16和20周后,黄褐斑严重程度指数显著下降。此外,经过12周的治疗后,微针结合局部氨甲环酸可能产生更好的美白效果,是治疗成人黄褐斑的有效且安全的疗法^[17]。

(二) 微针导入联合其他

Zaky等^[18]进行了一项随机研究,在8周内对50名参与者进行了每两周一次4%氨甲环酸微针导入联合每晚4% HQ局部治疗,与每晚4% HQ单一治疗作比较。研究发现,虽然两组都有显著改善,但两种治疗方案之间没有统计学上的显著差异。也有研究发现氨甲环酸微针

联合二氧化碳激光治疗可以降低黄褐斑的黑色素指数(MI)和红斑指数(EI)^[19]。

五、皮内注射

(一) 氨甲环酸皮内注射

氨甲环酸的病灶内注射是使用小针将氨甲环酸注射到真皮,最常见的浓度为4 mg/ml。优点包括直接注射目标药物,而缺点包括表面积有限、注射时间的把控以及操作人员的熟练度。Mehmood等^[20]对11名患者进行皮内氨甲环酸注射,持续6周后评估干预结果,最后证明皮内注射可有效治疗黄褐斑。

(二) 皮内注射联合其他

一项分面研究,将40名女性患者右侧面部采用低能量调Q Nd:YAG激光联合氨甲环酸皮内注射治疗,左侧采用氨甲环酸单独皮内注射治疗。结果显示氨甲环酸皮内注射与低能量调Q Nd:YAG激光相结合是治疗黄褐斑的一种有效且安全的治疗方法,其副作用比单独皮内注射氨甲环酸更小^[21]。

六、各种途径之间的对比

各种研究已证实氨甲环酸不同途径给药治疗黄褐斑的有效性。一项系统评价将这几种途径作对比,发现口服氨甲环酸联合常规外用药物(包括HQ和克利格曼配方三联霜)的治疗效果优于单独口服、局部外用、皮内注射及微针给药,口服氨甲环酸或常规外用药物的起效时间约为4周,这可能与给药的剂量和频率有关,其他途径起效时间约为8周,因此短期内口服氨甲环酸效果更好,但从长远来看,单独使用氨甲环酸的疗效与给药方式无关^[22]。

总结

黄褐斑是一种常见的且复发性高的皮肤病,其治疗具有挑战性。氨甲环酸是一种超适应症用于治疗黄褐斑的药物,有口服、局部外用、皮下注射和微针给药这几种途径。在氨甲环酸的各种给药方式中,短期内(4周内)口服氨甲环酸起效时间要优于其他途径给药,口服氨甲环酸联合外用药物(例如HQ)效果最好,但它可能会导致胃肠道不适和月经不规律,因此建议饭后服用药物,同时也需要对病人进行高凝状态和其他危险因素的筛查。从长远来看,氨甲环酸的疗效可能与其给药途径无关,各种途径给药之间的疗效没有差异。皮内注射和微针给药被发现是口服药物不能耐受患者的有效替代方案。由于患者可能对不同的给药方式表现出不同的耐受性,因此我们需要为个人制定个性化的治疗方案。

参考文献

[1]Konisky, H, Balazic, E, Jaller, JA, et al. Tranexamic

acid in melasma: A focused review on drug administration routes[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22 (4): 1197–1206.

[2]Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20(11):3432–3445.

[3]Kim, KM, Lim, HW. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review[J]. *Int J Dermatol*, 2022; 62 (5): 589–598.

[4]Cardoso, R, Valente, R, Souza da Costa, CH, et al. Analysis of Kojic Acid Derivatives as Competitive Inhibitors of Tyrosinase: A Molecular Modeling Approach[J]. *Molecules*, 2021; 26 (10).

[5]Simpson, J, Peng, L, Ting, W. Evaluation of oral tranexamic acid as a novel treatment for melasma with a high benefit–risk ratio[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022; 21 (11): 6393–6399.

[6]Polat, Y, Saraç, G. Comparison of clinical results of oral tranexamic acid and platelet rich plasma therapies in melasma treatment[J]. *Dermatol Ther*, 2022; 35 (7): e15499.

[7]Wang, WJ, Wu, TY, Tu, YK, et al. The optimal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis[J]. *Indian J Dermatol Ve*, 2023; 89 (2): 189–194.

[8]Shihab, N, Prihartono, J, Tovar-Garza, A, et al. Randomised, controlled, double-blind study of combination therapy of oral tranexamic acid and topical hydroquinone in the treatment of melasma[J]. *Australas J Dermatol*, 2020; 61 (3): 237–242.

[9]Martinez-Rico, JC, Chavez-Alvarez, S, Herz-Ruelas, ME, et al. Oral tranexamic acid with a triple combination cream versus oral tranexamic acid monotherapy in the treatment of severe melasma[J]. *Cosmet Dermatol*, 2022; 21 (8): 3451–3457.

[10]Akl, EM. Liposomal azelaic acid 20% cream vs hydroquinone 4% cream as adjuvant to oral tranexamic acid in melasma: a comparative study[J]. *J Dermatol Treat*, 2021; 33 (4): 2008–2013.

[11]Lin, C, Zhu, X. Efficacy of photorejuvenation combined with tranexamic acid and hydroquinone cream in the treatment of complex facial pigmentation[J]. *Medicine*, 2023; 102 (34): e34556.

[12]Mahajan, VK, Patil, A, Blicharz, L, et al. Medical therapies for melasma[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2022; 21 (9): 3707–3728.

[13]Mahajan, VK, Patil, A, Blicharz, L, et al. Medical therapies for melasma[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2022; 21

(9): 3707–3728.

[14]Wang, JV, Christman, MP, Feng, H, et al. Laser-assisted delivery of tranexamic acid for melasma: Pilot study using a novel 1927 nm fractional thulium fiber laser[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2020; 20 (1): 105–109.

[15]Park, SJ, Park, JW, Seo, SJ, et al. Evaluating the tolerance and efficacy of laser-assisted delivery of tranexamic acid, niacinamide, and kojic acid for melasma: A single center, prospective, split-face trial[J]. *Dermatol Ther*, 2022; 35 (3): e15287.

[16]Kaikati, J, El Bcherawi, N, Khater, JA, et al. Combination Topical Tranexamic Acid and Vitamin C for the Treatment of Refractory Melasma[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2023; 16 (7): 63–65.

[17]Feng, X, Su, H, Xie, J. The efficacy and safety of microneedling with topical tranexamic acid for melasma treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2023; 23 (1): 33–43.

[18]Zaky, MS, Obaid, ZM, Khalil, EA, et al. Microneedling-assisted topical tranexamic acid solution versus 4% hydroquinone for treating melasma: A split-face randomized study[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2021; 20 (12): 4011–4016.

[19]Tawfic, SO, Abdel Hay, RM, Abouelazm, DI, et al. Tranexamic Acid Microinjection Alone Versus Its Combination With Fractional Carbon Dioxide Laser in Melasma Treatment: A Dermoscopic Evaluation[J]. *Dermatol Surg*, 2022; 48 (5): 556–561.

[20]Mehmood, M, Ali, M, Saleem, MA, et al. Intradermal application of tranexamic acid (TA) as treatment of melasma in the out-patients department of a public sector hospital: A pilot study[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022; 72 (11): 2275–2277.

[21]Hawwam, SA, Ismail, M, El-Attar, YA. Split-face comparative study between intradermal tranexamic acid injection alone versus intradermal tranexamic acid injection combined with Q-switched Nd:YAG laser in melasma treatment: dermoscopic and clinical evaluation[J]. *Laser Med Sci*, 2022; 37 (4): 2193–2201.

[22]Liang, R, Luo, H, Pan, W, et al. Comparative efficacy and safety of tranexamic acid for melasma by different administration methods: A systematic review and network meta-analysis[J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2023; 23 (4): 1150–1164.