·论著·

氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗不同分型黄褐斑的 8 周疗效及安全性：事后探索性分析

张丽[1]，张涛铸[2]，何丽颖[2]，顾红艳[2]，张春景[2]，童瀚[2]，高兴华[1]

[1]中国医科大学附属第一医院皮肤科，辽宁沈阳 110001；[2]浙江孚诺医药股份有限公司研发部，浙江金华 322100

【摘要】 目的 探索不同分型的中重度黄褐斑患者接受氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗 8 周后的疗效及安全性。**方法** 本研究为基于原Ⅲ期随机对照试验活性治疗组数据开展的事后探索性亚组分析。原试验共入组 320 例，316 例接受治疗，其中受试制剂组 125 例、参比制剂组 128 例、安慰剂组 63 例。本分析合并受试制剂组和参比制剂组（共 253 例），根据伍德灯检查将其分为表皮型 86 例、混合型 146 例、真皮型 19 例和不确定型 2 例。不确定型仅作基线描述，不纳入疗效和安全性分析。所有患者每晚外用乳膏 1 次，连续 8 周。有效定义为第 8 周黄褐斑严重程度评分较基线下降至少 2 分；安全性结果作描述性分析。**结果** 治疗 8 周后，表皮型、混合型和真皮型黄褐斑患者的有效率分别为 47.7%（41/86）、28.8%（42/146）和 15.8%（3/19）。两两比较显示，表皮型与混合型、真皮型患者的有效率差异均有统计学意义（P 值分别为 0.005、0.011），混合型与真皮型的差异无统计学意义（P=0.285）。常见不良反应为红斑、疼痛和脱屑，总体发生率分别为 42.6%、41.4%和 38.2%。**结论** 本次事后探索性亚组分析表明，接受氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗的黄褐斑患者中，表皮型患者的 8 周有效率较高，但尚不能证明该药对表皮型黄褐斑的疗效优于其他分型。考虑该药具有一定刺激性，连续用药期间应注意监测局部不良反应。

【关键词】 黄褐斑；氟轻松氢醌维 A 酸乳膏；黄褐斑分型；事后分析

【中图分类号】 R758.42

Eight-week efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in patients with different subtypes of melasma: a post-hoc exploratory analysis

ZHANG Li[1], *ZHANG Taozhu*[2], *HE Liying*[2], *GU Hongyan*[2], *ZHANG Chunjing*[2], *TONG Han*[2], *GAO Xinghua*[1]. [1]*Department of Dermatology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang* 110001, *China*; [2]*Department of Research and Development, Zhejiang Fonow Medicine Co., Ltd., Jinhua* 322100, *China*

Corresponding author: GAO Xinghua, Email: gaobarry@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the 8-week efficacy and safety outcomes in patients with different subtypes of moderate-to-severe melasma treated with fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream. **Methods** This was a post-hoc exploratory subgroup analysis of data from the active-treatment arms of the original phase Ⅲ randomized controlled trial. Of the 320 participants enrolled in the original trial, 316 received treatment, including 125 in the test formulation group, 128 in the reference formulation group, and 63 in the placebo group. The present analysis pooled the test and reference formulation groups (253 patients), who were classified by Wood's lamp examination as having epidermal (n=86), mixed (n=146), dermal (n=19), or indeterminate (n=2) melasma. The indeterminate subtype was included only in the baseline description and was excluded from the efficacy and safety analyses. The cream was applied topically once nightly for 8 consecutive weeks. Response was defined as a reduction of at least 2 points from baseline in the melasma severity score at week 8. Safety outcomes were summarized descriptively. **Results** After 8 weeks of treatment, the response rates were 47.7% (41/86), 28.8% (42/146), and 15.8% (3/19) in

DOI：10.16761/j.cnki.1000-4963.2026.10.004

通信作者：高兴华，Email：gaobarry@hotmail.com

中国知网 https://www.cnki.net

patients with epidermal, mixed, and dermal melasma, respectively. Pairwise comparisons showed statistically significant differences in response rates between the epidermal and mixed subtypes and between the epidermal and dermal subtypes ($P=0.005$ and 0.011, respectively), whereas no statistically significant difference was found between the mixed and dermal subtypes ($P=0.285$). The most common adverse reactions were erythema, application-site pain, and desquamation, with overall incidence rates of 42.6%, 41.4%, and 38.2%, respectively. **Conclusion** In this post-hoc exploratory subgroup analysis, a higher 8-week response rate was observed among patients with epidermal melasma treated with fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream. However, these findings do not establish that the cream is more effective for epidermal melasma than for other subtypes. Given the potential for local irritation, local adverse reactions should be monitored during continuous treatment.

【Key words】 Melasma; Fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream; Melasma subtype; Post-hoc analysis

黄褐斑是一种主要发生于面部的常见色素过度沉着性皮肤疾病，好发于肤色较深的人群。流行病学研究显示，在普通人群中，黄褐斑的患病率大约为 1%[1]，拉丁裔女性中的患病率为 8.8%[2]；在东南亚地区，女性患病率最高可达 40%，而男性患病率约为 20%[3]。国内早期研究提示，黄褐斑的发生可能与激素水平、光照以及精神因素有关[4]。由于病因和发病机制复杂且易复发，黄褐斑的治疗仍具有一定挑战性。

临床上可根据色素沉着深度将黄褐斑分为表皮型、混合型、真皮型和不确定型[5]，上述分型主要用于描述色素分布层次。氟轻松氢醌维 A 酸三联复方乳膏被认为是黄褐斑常用的外用联合治疗方案之一。既往一项多中心、随机、双盲、三臂、安慰剂对照Ⅲ期临床试验比较了受试氟轻松氢醌维 A 酸乳膏与参比制剂（原研药物），结果显示两种制剂的总体疗效达到预设等效标准，安全性结果相近[6]，但不同黄褐斑分型患者的治疗反应尚缺乏充分研究。因此，本研究基于原试验中受试制剂组和参比制剂组的数据开展事后探索性亚组分析，描述不同分型的中重度黄褐斑患者治疗 8 周后的疗效及安全性，为进一步研究黄褐斑分型与治疗反应的关系提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究设计与研究对象

1.1.1　研究设计与资料来源　本研究为基于原多中心、随机、双盲、三臂、安慰剂对照Ⅲ期临床试验数据开展的事后探索性亚组分析。原试验于 2020 年 10 月 14 日—2021 年 8 月 18 日在全国 9 家医院开展，共入组 320 例中重度黄褐斑患者，其中 316 例接受研究干预，包括受试制剂组 125 例、参比制剂组 128 例和安慰剂组 63 例；另有 4 例未接受研究干预。鉴于两种制剂均为氟轻松氢醌维 A 酸乳膏，所含活性成分及规格相同，且原试验结果显示二者总体疗效达到预设等效标准[6]，本研究合并受试制剂组和参比制剂组数据，共纳入 253 例接受氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗的患者。原试验获中国医科大学附属第一医院伦理委员会批准（批件号：2020YL026），并在中国临床试验注册中心注册（ChiCTR2100043798），本次事后分析属于原伦理批准范围。原试验样本量根据受试制剂与参比制剂临床等效性检验的需要进行估算，并非针对本次亚组分析设计；因此，本研究结果应解释为描述性和探索性发现，不能据此证明不同分型的药物治疗效应存在差异。

1.1.2　研究对象　纳入标准：①年龄 18～60 岁的患者；②筛选时黄褐斑严重程度为中度或重度，即评分≥2 分者；③筛选前 3 个月内病情稳定，皮肤无凹陷或萎缩者；④育龄期女性在筛选前 2 周内已采取有效避孕措施，且受试者及其配偶在试验期间及末次给药后 3 个月内无妊娠计划，并愿意采取有效避孕措施的患者；⑤自愿在试验期间统一使用申办者提供的洗面奶、保湿剂和防晒剂者；⑥充分理解试验并自愿签署知情同意书，能按照试验方案完成研究的患者。排除标准：①妊娠期、哺乳期或计划怀孕的女性；②存在影响黄褐斑诊断或严重程度判断的面部皮肤状况者；③免疫功能低下或正在接受免疫抑制治疗者；④已知对亚硫酸盐过敏者；⑤已知对全身或局部糖皮质激素、氢醌、维 A 酸，或受试制剂、参比制剂的任一成分过敏者；⑥已知对试验提供的洗面奶、保湿剂或防晒剂过敏者；⑦筛选前 6 个月内接受过激光或换肤治疗者；⑧筛选前 4 周内使用过治疗黄褐斑的中西药物、影响色素合成或代谢的药物、美白产品，或接受过紫外线光疗、日光浴、针灸、埋线或刮痧等治疗者；⑨筛选前 3 个月内

中国知网　https://www.cnki.net

使用过阿维 A、硫唑嘌呤、环孢素、干扰素、异维 A 酸、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、西罗莫司、他克莫司或其他光毒性或光敏性药物者；⑩筛选前 2 周内使用过抗炎药、抗组胺药或镇静催眠药者；⑪给药前 3 个月内参加过其他医学研究或药物临床试验者；⑫生命体征、体格检查、实验室检查、十二导联心电图或其他临床检查发现存在具有临床意义的异常者；⑬长期暴露于日光的户外工作者；⑭研究者判断不适宜参加试验者。

1.2　方法

1.2.1　资料收集　包括人口学资料（年龄、身高、体重、性别）以及给药前黄褐斑严重程度评分。

1.2.2　黄褐斑分型　患者入组后研究者于暗室环境使用伍德灯对黄褐斑进行检查并分型，伍德灯与需要观察的皮损距离保持在 10 cm 左右，以能够清晰辨别皮损与周围正常皮肤的颜色对比为准，判断标准如下：①表皮型，表皮基底层、基底层以上及角质层黑素增加，伍德灯下皮损颜色较可见光下加深；②真皮型，皮损在自然光下呈淡蓝色，伍德灯下颜色不加深；③混合型，伍德灯下部分皮损颜色加深，部分皮损颜色不变；④不确定型，多见于深肤色患者，皮损轮廓在可见光下较伍德灯下更明显。

1.2.3　给药方法　受试者每晚于睡前至少 30 min 外用相应制剂 1 次，连续用药 8 周。用药前使用申办者统一提供的洗面奶洁面，以清水冲洗并轻拍至干；以指尖取适量制剂，薄涂于黄褐斑皮损及其周围约 1 cm 正常皮肤，轻柔涂抹至吸收。白天使用申办者统一提供的保湿剂和防晒剂，并采取戴遮阳帽等防晒措施，尽量避免治疗部位受到日光照射。疗程结束后停止用药，并回收剩余药物。

1.2.4　观察指标及疗效判定　参照原Ⅲ期临床试验[6]采用的评分标准，对黄褐斑严重程度进行评分。评分范围为 0～3 分，其中 0 分为痊愈，表现为黄褐斑皮损颜色与周围正常皮肤相近或仅有少量色素残留；1 分为轻度，表现为皮损颜色较周围正常皮肤轻微加深；2 分为中度，表现为皮损颜色较周围正常皮肤中度加深；3 分为重度，表现为皮损颜色较周围正常皮肤明显加深。第 8 周，黄褐斑严重程度评分较基线下降≥2 分判定为有效，即基线评分为 2 分者降至 0 分，或基线评分为 3 分者降至 1 分或 0 分。有效率按有效例数占相应分型总例数的百分比计算。分别于基线、第 4 周和第 8 周对患者的黄褐斑严重程度进行评分，评价用药后各分型黄褐斑患者的严重程度变化趋势以及第 8 周有效率。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，符合正态分布且方差齐的表皮型、混合型和真皮型 3 组资料采用单因素方差分析；计数资料以 n（%）表示，组间比较根据理论频数采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。第 8 周有效率的两两比较采用双侧 Fisher 确切概率法，并采用 Bonferroni 法校正检验水准，双侧 $\alpha'=0.05/3=0.0167$。各分型黄褐斑严重程度评分随时间的变化及安全性结果仅作描述性分析。不确定型黄褐斑仅 2 例，仅列入基线描述，不纳入基线组间检验及疗效、安全性分析。第 8 周有效率两两比较的检验水准为 $\alpha'=0.0167$，其余检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　研究对象及不同分型患者的基线资料

受试制剂组中表皮型、混合型、真皮型和不确定型分别为 36、77、10 和 2 例，参比制剂组分别为 50、69、9 和 0 例，两组黄褐斑分型构成差异无统计学意义（$P=0.193$）。合并后，共纳入表皮型 86 例、混合型 146 例、真皮型 19 例和不确定型 2 例。不确定型仅作基线描述，不纳入不同分型的基线比较、疗效和安全性分析。表皮型、混合型和真皮型患者的性别构成、身高、体重、年龄及基线黄褐斑严重程度构成差异均无统计学意义（$P>0.05$）（表 1）。

表 1　不同黄褐斑分型患者基线资料

项目	表皮型（$n=86$）	混合型（$n=146$）	真皮型（$n=19$）	不确定型（$n=2$）	χ^2/F 值	P 值
男性/[n（%）]	5(5.8)	7(4.8)	0(0)	0(0)		0.813
身高/（cm，$\bar{x}\pm s$）	160.53±4.94	161.48±5.92	160.08±5.00	157.50±3.54	1.111	0.331
体重/（kg，$\bar{x}\pm s$）	57.66±8.06	58.53±8.24	58.19±7.56	52.50±3.54	0.310	0.734
年龄/（y，$\bar{x}\pm s$）	43.27±7.31	42.08±6.88	41.32±6.22	39.00±2.83	1.045	0.353
基线黄褐斑严重程度/[n（%）]					2.089	0.352
中度	41(47.7)	83(56.8)	9(47.4)	1(50.0)		
重度	45(52.3)	63(43.2)	10(52.6)	1(50.0)		

注：不确定型患者仅作描述，不纳入组间检验。性别比较采用 Fisher 确切概率法；身高、体重和年龄比较采用单因素方差分析；基线黄褐斑严重程度构成比较采用 χ^2 检验。

中国知网　https://www.cnki.net

2.2　不同黄褐斑分型患者有效率比较

治疗 8 周后，表皮型、混合型和真皮型黄褐斑患者的有效率分别为 47.7%（41/86）、28.8%（42/146）和 15.8%（3/19），总体有效率为 34.3%（86/251）。两两比较结果显示，表皮型与混合型、真皮型的有效率差异均有统计学意义（P 值分别为 0.005、0.011）；混合型与真皮型的有效率差异无统计学意义（P=0.285）。

2.3　不同黄褐斑分型患者治疗期间严重程度评分的变化

表皮型患者基线、第 4 周和第 8 周黄褐斑严重程度评分分别为 2.52±0.50、1.57±1.11 和 1.08±0.95，较基线下降比例分别为 37.7% 和 57.1%；混合型患者分别为 2.43±0.49、1.63±0.87 和 1.48±0.81，下降比例分别为 32.9% 和 39.1%；真皮型患者分别为 2.53±0.51、1.82±1.05 和 1.82±0.76，下降比例均为 28.1%（图 1）。上述结果仅用于描述各分型患者严重程度评分随时间的变化趋势，未进行组间或时间效应的推断性统计分析。

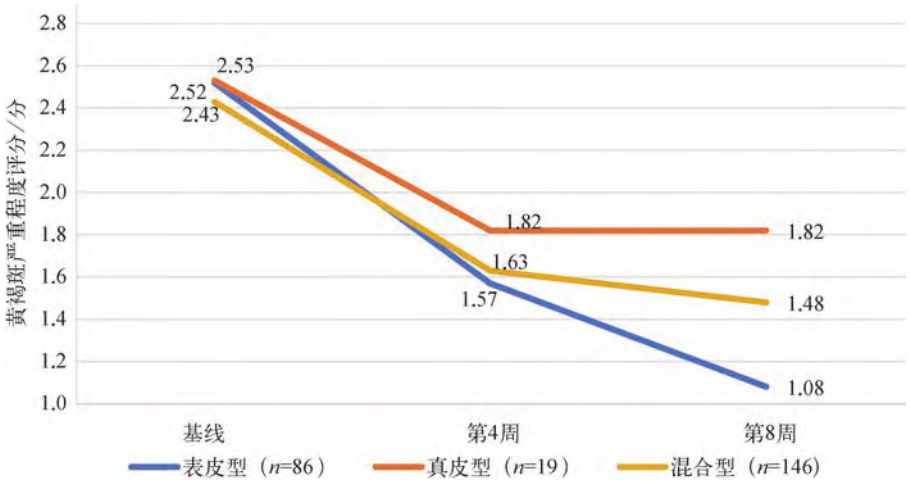
2.4　治疗期间的安全性结果

共纳入 251 例表皮型、混合型或真皮型患者进行安全性描述分析。治疗期间较常见的不良反应为红斑（107 例，42.6%）、疼痛（104 例，41.4%）和脱屑（96 例，38.2%）；其次为烧灼（33 例，13.1%）、干燥（24 例，9.6%）和瘙痒（23 例，9.2%）。研究期间未发生与研究制剂相关的严重不良事件。各分型患者的不良反应发生情况见表 2，本研究未对不同分型间的安全性差异进行推断性比较。

3　讨　论

黄褐斑是一种常见的获得性色素沉着性疾病。其病因复杂，其中遗传、光照及内源性激素水平变化是主要诱发因素，此外，皮肤屏障受损和炎症等也会导致黄褐斑的发生[7]。

氢醌、维 A 酸和糖皮质激素局部联合应用又称 Kligman 三联配方，是黄褐斑的重要外用治疗方案，也是《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021 版）》推荐的药物治疗之一[7]。氟轻松氢醌维 A 酸乳膏由 0.01%



图中数据为各时间点黄褐斑严重程度平均评分，仅用于描述不同分型患者的评分变化趋势，未进行组间及时间效应的推断性统计分析。

图 1　不同分型黄褐斑患者治疗期间的严重程度评分变化

表 2　不同分型黄褐斑患者的不良反应发生情况/[n(%)]

不良反应	表皮型(n=86)	混合型(n=146)	真皮型(n=19)	合计(n=251)
红斑	39(45.3)	59(40.4)	9(47.4)	107(42.6)
疼痛	37(43.0)	57(39.0)	10(52.6)	104(41.4)
脱屑	34(39.5)	56(38.4)	6(31.6)	96(38.2)
烧灼	11(12.8)	16(11.0)	6(31.6)	33(13.1)
干燥	11(12.8)	11(7.5)	2(10.5)	24(9.6)
瘙痒	7(8.1)	12(8.2)	4(21.1)	23(9.2)
水肿	3(3.5)	2(1.4)	1(5.3)	6(2.4)

注：同一患者可能发生≥1 种不良反应，各项例数可重复计数。

中国知网　https://www.cnki.net

氟轻松、4%氢醌和 0.05%维 A 酸组成，该复方制剂可抑制黑色素的生成，并通过增加表皮的新陈代谢促进色素快速脱失，进而减少面部色素沉着[8]。

目前，国内外已有氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑的临床研究，但针对不同黄褐斑分型的疗效证据仍有限。本研究在原Ⅲ期临床试验的活性治疗组数据基础上进行事后探索性分析，进一步探索不同分型中重度黄褐斑患者治疗 8 周后的有效率及安全性结果。本研究中，接受氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗的患者用药 8 周后，表皮型、混合型和真皮型的有效率分别为 47.7%、28.8%和 15.8%。探索性两两比较显示，表皮型的有效率高于混合型和真皮型，而混合型与真皮型的差异无统计学意义。基线至第 4 周和第 8 周的严重程度评分变化亦显示，表皮型的评分下降幅度在数值上较大，但该部分未对重复测量数据进行推断性分析，仅反映描述性变化趋势。由于本研究未检验治疗因素与黄褐斑分型的交互作用，上述结果尚不能证明表皮型患者的药物治疗效应更强，也不能证明黄褐斑分型对治疗效应具有修饰作用。上述结果提示，氟轻松氢醌维 A 酸乳膏对表皮型黄褐斑的短期治疗反应可能优于真皮型，这可能与外用药物主要作用于表皮层有关，但本研究未检测药物活性成分在不同皮肤层次的分布，相关机制仍需进一步验证。国外研究显示，视黄醇类药物可用于表皮型黄褐斑，而微针技术可用于真皮型黄褐斑[9]，与本研究观察到的趋势具有一定一致性。

安全性方面，本研究中常见不良反应为红斑、疼痛和脱屑，总体发生率分别为 42.6%、41.4%和 38.2%。这些局部反应可能与复方制剂中氢醌和维 A 酸的刺激性有关，连续使用期间需密切观察。因安全性数据仅作描述性分析，不宜据此比较不同分型患者的安全性。

本研究存在一定局限性。首先，本研究为原Ⅲ期随机对照试验的事后探索性亚组分析，样本量并非为分型比较设计，真皮型样本量较小，不确定型无法纳入疗效和安全性分析。其次，本研究将两个活性治疗组合并分析，未进行治疗因素与黄褐斑分型的交互作用检验，也未对重复测量数据进行推断性分析。再次，随访时间仅 8 周，无法评价长期疗效、复发及长期安全性。

综上，在本事后探索性分析中，表皮型黄褐斑患者接受氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗 8 周后的有效率较高，但尚不能据此认为该药对表皮型黄褐斑的疗效优于其他分型。该制剂可能引起红斑、疼痛和脱屑等局部不良反应，连续用药期间应注意监测。未来仍需开展预先设定分型、样本量充分且包含对照组的研究，并通过交互作用分析验证不同分型患者的治疗效应是否存在差异。

利益冲突：张涛铸、何丽颖、顾红艳、张春景和童瀚为浙江孚诺医药股份有限公司员工，该公司是原临床试验受试制剂的生产企业，负责和参与本次试验的组织实施工作，所有作者声明无其他利益冲突

参　考　文　献

[1] Taylor S C. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations[J]. Dermatol Clin, 2003, 21(4): 601-607.

[2] Werlinger K D, Guevara I L, Gonzalez C M, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(3): 424-425.

[3] Sivayathorn A. Melasma in orientals[J]. Clin Drug Investig, 1995, 10(Suppl 2): 34-40.

[4] 杨慧兰，冯穗一，廖元兴，等. 广州地区黄褐斑有关发病因素的流行病学调查[J]. 临床皮肤科杂志，1996，25(2)：89-90.

[5] Küçük Ö. Current treatment approaches for melasma[J]. Bezmialem Sci, 2018, 6(1): 54-62.

[6] Zhang L, Xu G, Liu Q, et al. Efficacy and safety of the triple combination cream in Chinese patients with moderate to severe melasma: a multi-center, randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, placebo-controlled clinical trial[J]. Chin Med J (Engl), 2026, 139(6): 947-948.

[7] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组，中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心，中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志，2021，54(2)：110-115.

[8] 许爱娥. 氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑上市临床应用专家指导意见[J]. 中国皮肤性病学杂志，2025，39(3)：343-348.

[9] Zhang A D, Lazar M, Akhundova E, et al. A scoping review on melasma treatments and their histopathologic correlates[J]. Dermatopathology (Basel), 2025, 12(2): 13.

(收稿日期：2026-06-22)

(本文编辑：潘芸)

中国知网　https://www.cnki.net