·药物与临床·

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

中国人体健康科技促进会皮肤病专委会

[摘　要] 作为国际上黄褐斑治疗一线药物，由氢醌、维 A 酸和糖皮质激素组成的三联乳膏（Kligman 配方），因其独有的高效性和安全性，在国外被誉为黄褐斑局部治疗的金标准。我国黄褐斑诊疗专家共识中也提到，此三联配方局部联合使用可提高治疗效果。近期国内获批的氟轻松氢醌维 A 酸乳膏是我国首款上市治疗黄褐斑的“三联乳膏”，其含有 0.01%氟轻松、4%氢醌和 0.05%维 A 酸 3 种活性成分，适用于在使用防晒剂等避光措施下，对面部中、重度黄褐斑的短期治疗。为了科学合理地使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑，中国色素病学相关专家以氟轻松氢醌维 A 酸乳膏的药理作用机制、治疗黄褐斑的国内外临床研究结果、疗效和安全性研究、临床应用进展以及不良反应处理措施等为依据，讨论制定了本指导意见，供广大临床医生参考。

[关键词] 黄褐斑；氟轻松氢醌维 A 酸乳膏；专家指导意见

[中图分类号] R 758.42　[文献标志码] A　[文章编号] 1001－7089(2025)03－0343－06
[DOI] 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202501045

Expert Guidance of the Triple Combination Cream Containing Fluocinolone Acetonide, Hydroquinone and Tretinoin for Melasma Treatment

China Association for Promotion of Health Science and Technology Dermatological Committee
[**Corresponding author**] XU Ai′e, E-mail: xuaiehz@msn.com

[**Abstract**] As the first-line prescription cream topically used to treat melasma worldwide, the triple combination cream (TCC, Kligman formula) consisting of hydroquinone, tretinoin, and glucocorticoid has been well known as the gold standard for the topical treatment of melasma due to its satisfactory outcome and safety performance. It is also mentioned in China′s expert consensus on melasma treatment that the combined use of this triple formula can improve the therapeutic effect. Recently, the fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin cream is the first triple combination cream in China for the treatment of melasma, which contains 0.01% fluocinolone acetonide, 4% hydroquinone and 0.05% tretinoin, and it is suitable for short-term treatment of moderate to severe facial melasma under the use of sunscreen and other sun avoidance procedures. To ensure the scientific and rational use of fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin cream in the treatment of melasma, Chinese pigment experts discussed and formulated the guideline for the reference of clinical dermatologists based on the pharmacological mechanisms of the cream, clinical research findings from both domestic and international studies on its efficacy and

[通信作者] 许爱娥，E-mail：xuaiehz@msn.com

中国知网 https://www.cnki.net

safety in treating melasma, advancements in clinical applications, and strategies for managing adverse reactions.

[**Key words**] Melasma; Fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin cream; Expert guidance

黄褐斑是一种慢性、获得性、色素增加性皮肤病,主要影响女性[1],临床表现为对称分布于面颊、前额及下颌部深浅不一的淡褐色或深褐色斑片。亚洲育龄女性患病率高达 30%[2-3]。作为常见的色素沉着类皮肤疾病,黄褐斑的发病机制复杂,遗传易感性、紫外线照射、性激素水平变化是其三大主要发病原因[4-5],黑色素合成增加、血管改变、炎症反应及皮肤屏障受损等也都参与了黄褐斑的形成[3,5]。正是由于多种因素的参与,黄褐斑治疗成为皮肤病治疗领域的棘手问题之一。

目前,黄褐斑治疗以减少黑色素生成、抗炎、抑制血管增生、修复皮肤屏障、抗光老化为指导原则,治疗目标是使色斑变淡或恢复正常,面积缩小或消失,减少复发。依据黄褐斑的深浅、范围以及分型等具体情况,国际上对黄褐斑的治疗通常采用从一线治疗到四线治疗的阶梯疗法[6]。由氢醌、维 A 酸和糖皮质激素组成的三联乳膏(triple combination cream, TCC),又称为 Kligman 配方,被国外公认为黄褐斑治疗的金标准[7],局部使用 TCC 是黄褐斑的一线治疗方案,典型制剂为由美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准上市的三联乳膏制剂 Tri-Luma®。我国《黄褐斑诊疗中国专家共识(2021 版)》将黄褐斑依据病情进展状态分为活动期和稳定期。其中,活动期推荐系统及外用药物治疗,而稳定期则在系统及外用药物基础上再联合化学剥脱和光电治疗[8]。该专家共识还指出,氢醌、维 A 酸及糖皮质激素(Kligman 三联配方)局部联合使用可提高治疗效果[8]。

孚美达®(氟轻松氢醌维 A 酸乳膏)是国内首款治疗黄褐斑的三联乳膏(批准文号:国药准字 H20243807),其与 FDA 批准的 Tri-Luma®乳膏配方相同,含有 0.01%氟轻松、4%氢醌和 0.05%维 A 酸 3 种活性成分,用于在使用防晒剂等避光措施下,对面部中、重度黄褐斑的短期治疗。

本指导意见以氟轻松氢醌维 A 酸乳膏的药理作用机制、治疗黄褐斑的国内外临床研究结果,以及临床应用的疗效和安全性证据为依据,为规范、合理、安全地使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑提出如下指导性建议。

1 指导意见编制方法与过程

本指导意见由中国人体健康科技促进会皮肤病专委会组织色素病学相关专家发起,采用“文献研究法”和“专家共识会议法”制定。文献研究制定了检索文献的评价与纳排标准,以“氟轻松”“氢醌”“维 A 酸”“三联乳膏”“黄褐斑”“Topical fluocinolone acetonide”“Topical hydroquinone”“Topical tretinoin”“Tri-Luma”“Triple combination cream”“Melasma”“Post inflammatory hyperpigmentation(PIH)”为关键词,检索包括万方数据、知网(CNKI)、维普、PubMed、Medline 等在内的数据库,检索涉及该药的指南共识、文献综述、Meta 分析、RCT 研究等,检索时间设为从建库截至 2024 年 10 月。对获得文献进行筛选、整理、归纳,形成专家指导意见初稿,再以访谈、专家共识会议等方式对初稿进行研讨,根据专家意见反复修改,最终形成本指导意见,旨在为临床医生科学、规范、合理地使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑提供参考。

2 氟轻松氢醌维 A 酸乳膏的药理机制与药学特性

氟轻松氢醌维 A 酸乳膏是一款三联复方制剂,活性成分包含 0.01%氟轻松、4%氢醌和 0.05%维 A 酸。本指导意见对氟轻松氢醌维 A 酸乳膏综述的药理毒理学研究和药代动力学数据资料主要参考 Tri-Luma®乳膏的研究结果[9]。

2.1 药理机制 早期研究表明,局部使用糖皮质激素作为单一疗法治疗黄褐斑 3 个月后仅产生轻微的脱色效果[10]。而长期应用糖皮质激素会造成较多不良反应,包括皮肤萎缩、毛细血管扩张、痤疮或痤疮样疹、红斑、口周皮炎和瘙痒。为了增强治疗效果并减少不良反应,糖皮质激素常与其他药物联合使用已达到更好的脱色效果。研究结果显示,组方中使用含氟糖皮质激素比非氟糖皮质激素更有效[11]。氟轻松氢醌维 A 酸乳膏复方制剂中的 3 种活性成分在药理作用机制上存在相互协同、相辅相成的关系,减少任何一种组分都会导致制剂的治疗效果降低;而降低组方内的组分浓度虽可减少药物的不良反应,但同时也会降低制剂的治疗效果[10]。组方中各活性成分治疗黄褐斑的作用机理尚不完全清晰,其可能作用机制如下。

中国知网 https://www.cnki.net

2.1.1 氟轻松(0.01%) 一种温和的糖皮质激素,可减轻氢醌和维 A 酸对皮肤的刺激和炎症反应;同时,其可通过降低细胞活性抑制黑素小体的合成,从而抑制黑色素生成[12]。

2.1.2 氢醌(4%) 作为一种竞争性抑制剂,其可通过抑制酪氨酸酶的活性,减少多巴向黑色素的转化,干扰黑色素的合成,从而减少色素沉着[13]。

2.1.3 维 A 酸(0.05%) 一种维生素 A 衍生物,可促进表皮细胞的代谢,加速表皮组织代谢及黑色素脱落,改善皮肤的色素沉着。同时,对皮肤的角质有溶解作用,有利于氢醌渗透至黑素细胞。另外,因其本身具有刺激角质细胞分化的作用,可抵消糖皮质激素所致皮肤萎缩作用且不影响抗炎效应[14]。

2.2 毒理研究

2.2.1 遗传毒性 在对氟轻松氢醌维 A 酸乳膏进行的安全性评价过程中,未对该药 3 种活性成分组合的致突变性进行遗传毒性试验。

2.2.2 生殖毒性 采用 10 倍稀释的氟轻松氢醌维 A 酸乳膏,以在 SD 大鼠皮肤上给药的方式进行生育力试验。结果表明,虽然可见一些雌性大鼠动情期延长,以及受精卵着床前/后丢失,且有增加的趋势,但统计学意义不显著,评价生育力的传统参数也未改变[9]。未进行该药未稀释制剂的充分的生育力和早期胚胎毒性研究。在对小型猪长达 6 个月的毒性试验中,公猪以该药未稀释制剂局部给药后,可见小睾丸和严重的少精症。在对妊娠兔皮肤给予该药后,可见宫内胚胎死亡数增加且胎仔重量减少。在妊娠大鼠器官发生期给予母鼠皮肤该药后,可观察到预期的维 A 酸致畸作用,包括唇裂、舌突出、眼开放、脐疝、视网膜折叠或发育异常等形态学改变[9]。在大鼠皮肤给予该药 10 倍稀释制剂的妊娠及产后影响试验中,可观察到死胎数增加、幼仔体重减轻以及包皮裂开延迟;在产后第 22 天给药部分仔鼠和第 5 周给药所有仔鼠后,可见仔鼠总活动量增加,与先前观察到的宫内暴露于维 A 酸的情形一致[9]。未进行该药未稀释制剂的妊娠晚期和产后毒性研究。但以上动物实验结果尚未能用于评价该药的致畸性,因为无法确认这些实验中皮肤给药的生物利用度,且无法与临床剂量进行比较。

2.2.3 致癌性 雄性和雌性 CD1 小鼠连续 24 个月局部给予相当于该药临床制剂浓度 10%、50%、100%和 150%的氟轻松、氢醌和维 A 酸固定组方[三种组分的最高剂量分别约为 50、19 000 和 250 μg/(kg·d),分别对应于 150、57 000 和 750 μg/(m^2·d)],研究中未见肿瘤发生率的变化有统计学意义[9]。雄性和雌性 SD 大鼠连续 24 个月局部给予相当于该药临床制剂浓度 10%、25%、50%和 100%的氟轻松、氢醌和维 A 酸固定组方[三种组分的最高剂量分别约为 10、4 000 和 50 μg/(kg·d),分别对应于 60、24 000 和 300 μg/(m^2·d)],可观察到雄性和雌性大鼠的胰岛细胞腺瘤发生率及胰岛细胞腺瘤和胰腺癌合并发生率增加有统计学意义[9]。但上述结果的临床相关性尚不清楚。

2.3 药代动力学 氟轻松氢醌维 A 酸乳膏经皮吸收进入体内循环的量极少。59 名健康志愿者分为 2 组,每日使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏 1 g(组Ⅰ,n = 45)或 6 g(组Ⅱ,n = 14),持续 8 周。血样检测发现,维 A 酸原形、氢醌和氟轻松经皮吸收进入体内循环的量极少。组Ⅰ中 57.78%(26/45)、组Ⅱ中 57.14%(8/14)可检测到维 A 酸血药浓度。反映维 A 酸暴露水平的 C_{max} 值分别为组Ⅰ:2.01~5.34 ng/mL;组Ⅱ:2.00~4.99 ng/mL。即每日使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏后,维 A 酸血药浓度相比正常内源性维 A 酸水平略有增加。组Ⅰ中有 18%(8/44)可检测到氢醌血药浓度,反映氢醌暴露水平的 C_{max} 值为 25.55~86.52 ng/mL;组Ⅱ所有受试者的氢醌血药浓度均低于定量限。组Ⅰ和组Ⅱ所有受试者的氟轻松血药浓度均低于定量限[9]。

3 氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑的临床研究结果

多项临床研究证实氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑 8 周安全有效,且疗效优于单一活性组分及其中任意两种组分组合。一项多中心随机对照临床研究对比了 Tri-Luma®乳膏与 4%氢醌治疗黄褐斑的疗效,结果显示,治疗 8 周时,接受 Tri-Luma®乳膏治疗的患者黄褐斑完全清除的比例达 35.0%,显著高于氢醌组的 5.1%(P = 0.000 1);黄褐斑改善 >75.0%的患者中,Tri-Luma®乳膏组患者比例为 73.0%,显著高于氢醌组的 49.0%(P = 0.007)[15]。另一项为期 8 周的大型多中心随机对照试验,比较了氟轻松氢醌维 A 酸乳膏与这 3 种活性成分两两组合的有效性及安全性。结果显示,氟轻松氢醌维 A 酸乳膏组黄褐斑全部清除和几乎全部清除的患者比例显著高于任意两两组合。所有治疗组最常见的不良反应为红斑、脱屑、灼热感和/或刺痛感,大多数不良反应为轻度,且只发生于用药部位;仅 1 例接受氢醌联合氟轻松治疗的患者出现皮肤萎缩[16]。一项针对中国黄褐斑患者的多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照试验评估了与 Tri-Luma®乳膏同成分的

中国知网 https://www.cnki.net

国产氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗中、重度黄褐斑的有效性和安全性，结果表明，治疗 8 周后，氟轻松氢醌维 A 酸乳膏组的整体有效率为 68.57%，临床有效率为 74.29%，均显著高于安慰剂组（$P<0.001$）。氟轻松氢醌维 A 酸乳膏组中 30.1%（34/113）出现了不良反应，但大多数不良反应属轻微，可以通过维持治疗或停药来解决[17]。此外，国内前期开展的大范围多中心研究结果提示，国产氟轻松氢醌维 A 酸乳膏与 Tri-Luma®乳膏治疗黄褐斑 8 周临床等效，且两者疗效均优于安慰剂，治疗 4 周即可观察到黄褐斑临床症状的显著改善；同时国产氟轻松氢醌维 A 酸乳膏不良反应发生率低于 Tri-Luma®乳膏，分析其可能原因为国产氟轻松氢醌维 A 酸乳膏采用了最新的国际标准，其质量标准与 Tri-Luma®乳膏相比已有较大提高。

综合上述疗效和安全性临床研究结果，氟轻松氢醌维 A 酸乳膏短期治疗（8 周）中重度黄褐斑患者疗效显著，具有良好的安全性和耐受性。

4　氟轻松氢醌维 A 酸乳膏临床应用

4.1　适应症　适用于在使用防晒剂等避光措施下，对面部中、重度黄褐斑的短期治疗。

4.2　禁忌症　对氟轻松氢醌维 A 酸乳膏或者该药中任何成分有过敏史者禁用；经临床医生评估需要禁用的情况如合并面部银屑病等疾病。

4.3　使用方法　于睡前 30 min 局部外用，1 次/d。使用前以温和洗面奶洁面，清水冲洗，轻拍至干。挤出体积如豌豆状大小乳膏于指尖处，涂抹于黄褐斑患处及周围约 1 cm 正常皮肤处，直至膏体被均匀分散而几乎不可见（1 颗豌豆体积大小药物膏体大约可涂抹 2 个 1 元硬币大小面积）。用药期间需配合使用常规皮肤保湿剂和防晒剂（SPF30 及以上）护理，并采取必要的防晒措施（如佩戴遮阳帽），避免治疗部位被阳光直射。

正常治疗周期为不间断持续治疗 4～8 周。在使用该药治疗 8 周后患处有明显改善时，不建议立即停药。国外研究[18-22]显示，8 周后可继续在医生指导下采用间隔减量的方式巩固治疗效果。Tri-Luma®乳膏的使用建议为，在治疗 8 周后，第 1 个月，隔天使用 1 次；第 2 个月，2 次/周；第 3 个月，1 次/周。最长可使用 6 个月[19]。具体维持治疗方案后续将进行更新。

需要注意的是，药物一旦暴露于空气，氢醌成分会被氧化成苯醌类化合物呈现粉红色，可能对皮肤产生刺激，应弃去被氧化的部分乳膏后再使用。

4.4　特殊人群用药

4.4.1　妊娠期及哺乳期女性用药　该药对妊娠期和哺乳期女性的安全性和有效性尚未建立。

4.4.2　儿童用药　尚未确立该药在儿童患者中的安全性和有效性。

4.4.3　老年用药　临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上受试者，因此无法确定其反应是否与年轻受试者不同。

4.5　不良反应　一项临床试验监测了 161 例黄褐斑患者使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏 1 次/d 治疗 8 周的不良反应发生情况。结果显示，102 例（63%）发生了至少 1 项与治疗相关的不良反应事件。最常报告的不良反应为用药部位的红斑、脱屑、烧灼感、干燥和瘙痒。大多数事件的严重程度为轻度至中度。该研究中至少有 1%患者报告且由研究者判定为与氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗相关的不良事件发生频率如下：红斑 41%、脱屑 38%、烧灼感 18%、干燥 14%、瘙痒 11%、痤疮 5%、皮肤感觉异常 3%、毛细血管扩张 3%、感觉过敏 2%、色素变化 2%、皮肤刺激 2%、丘疹 1%、痤疮样皮疹 1%、玫瑰痤疮 1%、干唇 1%、皮疹 1%、水疱 1%[10]。

一项针对 242 例中重度黄褐斑患者的随机对照试验结果显示，累计使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗黄褐斑 6 个月的患者与使用 8 周的患者产生的不良事件相似[19]。

4.6　注意事项　①该药含有焦亚硫酸钠，在易感人群中可能会引起过敏性不良反应，包括可危及生命的哮喘发作。如果出现过敏反应、哮喘或其他具有临床意义的超敏反应，请停止使用该药并进行相应临床治疗。使用该药也可能发生过敏性接触性皮炎。②该药含氢醌，长期、不间断连续使用可能会引起外源性褐黄病，表现为皮肤逐渐暗化成蓝黑色。一旦发现此症状，应立即停止使用。③该药含有糖皮质激素氟轻松，大剂量长期局部使用糖皮质激素的系统吸收可引起可逆的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴（HPA）抑制，从而可能导致停药后糖皮质激素分泌不足。此外，还可能引起库欣综合征（皮质醇增多症）、高血糖症和尿糖症。若出现 HPA 抑制，应立即停止使用。一般在停药后，HPA 功能均可恢复。促肾上腺皮质激素或促皮质素刺激测试可能有助于评价是否存在 HPA 抑制。④该药活性成分可能会引起皮肤刺激性过敏反应。用药部位可能出现如皮

中国知网　https://www.cnki.net

肤红斑、脱屑、轻微烧灼感、干燥和瘙痒等局部刺激反应,短暂的皮肤红斑和轻微烧灼感无需停药。若发生过敏或化学刺激反应,如过敏性接触性皮炎、水疱、结痂和严重的烧灼感或皮肤肿胀以及眼、鼻、口腔黏膜的过敏反应等,应停止使用并就医。⑤患者使用该药治疗期间,应避免使用药用或具磨蚀性的肥皂和清洗剂、具干燥作用的肥皂和化妆品、含高浓度乙醇和收敛剂的产品以及其他刺激物,或具促皮肤剥脱作用的药品。与光敏性药物同时使用有增加光敏性风险,应注意防晒。⑥使用该药时应避免与眼、鼻、口或伤口部位接触。每次使用前后都应及时洗手。⑦使用该药治疗时,极端天气,例如热和冷均可能对患者产生刺激作用。由于该药具有干燥作用,面部清洗后建议使用保湿剂。⑧建议采用激素避孕的患者使用其他方法进行避孕。⑨使用时应保持管口外缘和管帽清洁。该药中活性成分氢醌长时间暴露于空气会发生颜色变化,应去除变色乳膏后使用。

5 小结

氟轻松氢醌维 A 酸乳膏是国内首个获批治疗黄褐斑的三联乳膏制剂,其活性成分为 4% 氢醌、0.05% 维 A 酸和 0.01% 氟轻松,是中重度黄褐斑局部治疗的一线药物。氟轻松氢醌维 A 酸乳膏可以抑制黑色素的生成,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。氟轻松氢醌维 A 酸乳膏为临床医生治疗黄褐斑提供了一线治疗方案的新选择。

参与本指导意见制定专家名单(以姓氏笔画为序):马慧群(西安交通大学第二附属医院),许爱娥(杭州市第三人民医院),牟宽厚(西安交通大学第一附属医院),李春英(空军军医大学附属西京医院),李珊山(吉林大学白求恩第一医院),何黎(昆明医科大学第一附属医院),汪五清(上海中医药大学附属曙光医院),郑志忠(上海复旦大学附属华山医院),项蕾红(上海复旦大学附属华山医院),贾虹(中国医学科学院皮肤病研究所),顾华(昆明医科大学附属第一医院),顾军(海军军医大学附属长海医院),高天文(空军军医大学附属西京医院),鲁严(南京医科大学第一附属医院),温海(海军军医大学附属长征医院),雷铁池(武汉大学人民医院)。

执笔者:许爱娥

利益冲突:所有作者均声明无利益冲突

[参 考 文 献]

[1] Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, et al. The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation[J]. Indian J Dermatol, 2020, 65(1):5 - 10.

[2] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤激光医疗美容学组,中华医学会皮肤激光技术应用研究中心. 黄褐斑光电治疗与修复专家共识[J]. 实用皮肤病学杂志, 2020, 13(2):65 - 69, 73.
Laser Cosmetic Group, Chinese Society of Dermatology, Laser Application Research Center, Chinese Medical Association. Chinese dermatologists' consensus on laser and IPLS treatment and skin repairment of melasma[J]. J Pract Dermatol, 2020, 13(2):65 - 69, 73.

[3] Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(4):461 - 465.

[4] Desai SR, Alexis AF, Elbuluk N, et al. Best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 90(2):269 - 79.

[5] McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence-based review[J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(2):173 - 225.

[6] Trivedi MK. et al. A review of laser and light therapy in melasma[J]. Int J Women Dermatol, 2017, 3(1):11 - 20.

[7] Gan C, Rodrigues M. An update on new and existing treatments for the management of melasma[J]. Am J Clin Dermatol, 2024, 25(5):717 - 733.

[8] 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.
Pigmentary Disorder Group, Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology, Research Center for Vitiligo, Chinese Society of Dermatology, Working Group on Pigmentary Disorders, China Dermatologist Association. Consensus on diagnosis and treatment of melasma in China (2021 version)[J]. Chin J Dermatol, 2021, 54(2):110 - 115.

[9] U. S. Food and Drug Administration. Tri-Luma™ cream [EB/OL]. (2002-01-18)[2025-01-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21112lbl.pdf.

[10] Menter A. Rationale for the use of topical corticosteroids in melasma[J]. J Drugs Dermatol, 2004, 3(2):169 - 174.

[11] Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, et al. Medical

中国知网 https://www.cnki.net

therapies for melasma[J]. J Cosmet Dermatol, 2022, 21(9):3707 - 3728.

[12] Yang CY, Guo Y, Wu WJ, et al. UVB-induced secretion of IL-1β promotes melanogenesis by upregulating TYR/TRP-1 expression in vitro[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:8230646.

[13] Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion[J]. Skin Therapy Lett, 2016, 21(1): 1 - 7.

[14] Kligman LH, Schwartz E, Lesnik RH, et al. Topical tretinoin prevents corticosteroid-induced atrophy without lessening the anti-inflammatory effect[J]. Curr Probl Dermatol, 1993, 21:79 - 88.

[15] Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, et al. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma[J]. J Cosmet Dermatol, 2007, 6(1):36 - 39.

[16] Taylor SC, Torok H, Jones T, et al. Efficacy and safety of a new triple combination agent for the treatment of facial melasma[J]. Cutis, 2003, 72(1):67 - 72.

[17] Gong Z, Lai W, Zhao G, et al. Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in Chinese patients with melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study[J]. Clin Drug Investig, 2015, 35(6):385 - 395.

[18] Torok H, Taylor S, Baumann L, et al. A large 12-month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads[J]. J Drugs Dermatol, 2005, 4(5):592 - 597.

[19] Torok HM, Jones T, Rich P, et al. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma[J]. Cutis, 2005, 75(1):57 - 62.

[20] Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(6):962 - 967.

[21] Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(5):611 - 618.

[22] Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream[J]. Am J Dermatopathol, 2009, 31(8):794 - 798.

[收稿日期] 2025-01-10 [修回日期] 2025-01-24

中国知网 https://www.cnki.net