三联乳膏(氢醌、维 A 酸及氟轻松)治疗黄褐斑的临床应用进展

孙莉婷[1],许爱娥[2],何黎[3]

[摘　要] 黄褐斑是一种常见的色素增加性皮肤病,主要临床表现为面部获得性、对称性色素沉着,女性发病率远高于男性。由于现有黄褐斑疗效有限,且容易复发,部分患者的治疗效果仍然不令人满意。局部治疗是黄褐斑的主要治疗方法之一,其中,氢醌、维 A 酸及氟轻松组合的三联乳膏是目前美国食品药品监督管理局(FDA)和国家药品监督管理局(NMPA)唯一批准外用治疗黄褐斑的三联乳膏,其疗效优于单药治疗。为了帮助广大皮肤科医生更好地使用三联乳膏治疗黄褐斑,减少不良反应发生,本文将对三联乳膏(氢醌、维 A 酸及氟轻松)治疗黄褐斑的作用机制、疗效及安全性进行综述。

[关键词] 黄褐斑;氟轻松氢醌维 A 酸乳膏;三联乳膏

[中图分类号] R 758.42　[文献标志码] A　[文章编号] 1001-7089(2025)03-0349-06
[DOI] 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202501078

Progress in Clinical Application of Triple Combination Cream Containing Fluocinolone Acetonide, Hydroquinone and Tretinoin for Melasma Treatment

SUN Liting[1], XU Ai'e[2], HE Li[3]
(1. *Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an* 710004, *China*; 2. *Department of Dermatology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou* 310009, *China*; 3. *Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming* 650032, *China*)
[**Corresponding author**] HE Li, E-mail:drheli2662@126.com

[**Abstract**] Melasma is a common pigmented skin disease with the main clinical manifestation of acquired, symmetrical pigmentation on the face, and the incidence of women is much higher than that of men. Due to the limited efficacy of existing melasma therapies, as well as the frequent recurrence of the disease after stopping the treatment, the treatment effect of some patients remains unsatisfactory. Topical medication is the main treatment for melasma, in which the triple combination cream containing hydroquinone, tretinoin and fluocinolone acetonide is the only triple combination cream approved by U. S. Food and Drug Administration(FDA) and National Medical Products Administration(NMPA) for the treatment of melasma, and its efficacy is superior to that of single-agent therapy. In order to help dermatologists better use triple combination cream to treat melasma and reduce the occurrence of adverse reactions, this review will describe the mechanism of action, efficacy and safety of the triple combination cream containing fluocinolone acetonide, hydroquinone and

[作者单位] 1. 西安交通大学第二附属医院皮肤科,陕西 西安 710004;2. 杭州市第三人民医院皮肤科,浙江 杭州 310009;3. 昆明医科大学第一附属医院皮肤科,云南 昆明 650032
[通信作者] 何黎, E-mail:drheli2662@126.com

tretinoin cream in the treatment of melasma.

[**Key words**] Melasma; Fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin cream; Triple combination cream

黄褐斑(melasma)是一种常见的色素增加性皮肤病,主要临床表现为面部获得性、对称性黄褐色色素沉着。在亚洲育龄女性中,黄褐斑的患病率为30%[1-2]。黄褐斑可见于所有种族人群中,但以肤色较深的亚洲和非洲人(Fitzpatrick 皮肤分型Ⅲ~Ⅴ)为主[3]。黄褐斑发病机制复杂,涉及各种致病因素,如紫外线、遗传易感性、妊娠及长期外用糖皮质激素等[4]。除色素合成增加外,皮肤屏障受损、炎症反应、血管增生和光老化等均参与了黄褐斑的发生[5-6]。目前,黄褐斑是影响患者生活质量和心理健康的重要原因,然而由于现有疗法的效果有限,且容易复发,部分患者的疗效仍不令人满意[3]。局部用药是黄褐斑的重要治疗方法之一。其中,三联乳膏(4%氢醌+0.05%维A酸+0.01%氟轻松)是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的治疗黄褐斑的外用药物,也是国际上黄褐斑治疗的金标准[2-3]。本文将对三联乳膏(氢醌、维A酸及氟轻松)治疗黄褐斑的作用机制、疗效及安全性进行综述。

1 三联乳膏的概述

三联乳膏由 Kligman 等[7]在 1975 年提出,将5%氢醌、0.1%维A酸和0.1%地塞米松3种成分组合,称为 Kligman 三联配方,其治疗色素沉着的效果优于任何一种成分单独使用或两种成分组合使用。随后,许多研究人员通过更换 Kligman 三联配方中的成分和(或)剂量进行最佳配方的研究。2002 年,美国 FDA 批准 Tri-Luma®乳膏用于治疗中度至重度黄褐斑,该乳膏含有0.01%氟轻松、4%氢醌及0.05%维A酸[8]。2024 年 5 月,由我国研发的氟轻松氢醌维A酸乳膏正式获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市(批准文号:国药准字H20243807),该药与 Tri-Luma®乳膏的活性成分配方相同,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,成为国内首个上市的国产三联乳膏(氟轻松氢醌维A酸乳膏)。国外诸多指南和共识指出三联乳膏(4%氢醌、0.05%维A酸和0.01%氟轻松)是治疗黄褐斑的金标准[1,9]。《中国黄褐斑诊疗专家共识(2021 版)》也提出,氢醌、维A酸及糖皮质激素局部联合使用可提高黄褐斑疗效[10]。

2 三联乳膏的作用机制及协同效应

由氢醌、维A酸及氟轻松组合而成的三联乳膏,3种活性成分药理作用相互协同,能很好地抑制黑色素合成[11]。

2.1 氢醌 氢醌是应用最广泛的皮肤局部脱色剂。研究证明,氢醌作为黑色素前体的结构类似物,能够通过抑制酪氨酸酶的活性减少多巴向黑色素转化,抑制黑色素的合成[12]。此外,氢醌已被证明在黑素小体的降解中发挥作用[9]。氢醌作为外用乳膏治疗黄褐斑时浓度通常为2%~4%,浓度越高,祛色素效果越明显,但对皮肤的刺激性也越大[13]。最常见的不良反应是刺激性接触性皮炎,长期使用还可能诱发永久性色素脱失及外源性褐黄病(exogenous ochronosis, EO)[9,14]。

2.2 维A酸 维A酸是维生素A的衍生物,可通过多种机制治疗黄褐斑,包括抑制酪氨酸酶活性,减少黑素颗粒形成和传递,加速形成的色素从表皮脱落[9,12,14]。此外,使用维A酸可对抗局部糖皮质激素使用引起的表皮萎缩而不影响其抗炎效应,这可能是因为维A酸能够诱导表皮细胞增生以及真皮胶原蛋白合成而获得的对抗效应[15-16]。Griffiths 等[17]报道使用0.1%维A酸治疗38例女性黄褐斑中有68%得到了改善。一般不建议将维A酸作为单一外用疗法治疗黄褐斑,因为维A酸产生的刺激可能会引起炎症反应,从而诱发反常的色素沉着[12];但当维A酸与氢醌联用时则可增加治疗黄褐斑的有效性[9]。

2.3 氟轻松 在氢醌与维A酸的治疗组方中添加低效外用糖皮质激素能够抑制炎症细胞因子,如前列腺素 E_2(PGE_2)、干细胞生长因子(stem cell growth factors, SCF)、环氧化酶-2(COX-2)、白介素(IL)-1β、IL-17 等释放,从而降低由于炎症细胞因子激活酪氨酸酶导致的黑素细胞合成色素增加[18];此外,糖皮质激素还可以减少使用氢醌与维A酸时常见的炎症和皮肤刺激反应,改善表皮渗透,并防止氢醌氧化[12,14]。长期使用糖皮质激素可能会导致皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张等现象,但这种效应可因维A酸的促细胞增殖效应而得以弱化[15-16]。Mahajan 等[3]回顾使用不同糖皮质激素(如0.1%氢化可的松、0.1%莫米松、0.1%氟替卡松等)的三联配方,

发现添加含氟糖皮质激素的疗效优于添加非氟糖皮质激素。

综上所述,由氢醌、维 A 酸和氟轻松组合而成的三联乳膏能够增加黄褐斑的治疗效果并改善单药使用带来的不良反应。

3 三联乳膏治疗黄褐斑的临床应用

3.1 三联乳膏治疗黄褐斑的短期疗效及安全性

Gong 等[19]开展的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,使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏 1 次/d 治疗 8 周后,临床有效率为 74.29%,而安慰剂组为 0.94%($P<0.001$);在使用氟轻松氢醌维 A 酸乳膏治疗的 113 例黄褐斑患者中,34 例(30.1%)出现了不良反应,大多数不良反应表现轻微,可以通过持续治疗或停药来解决。Nasrollahi 等[20]在中东地区开展的针对 22 例女性黄褐斑患者的Ⅱ期临床试验表明,使用三联乳膏 1 次/d,治疗 8 周后,患者改良黄褐斑面积和严重程度指数(mMASI)从 3.37 显著降低至 2.40,皮肤亮度及色素沉着严重程度显著改善。虽然入组的患者都出现了一定程度的瘙痒、脱屑和红斑等不良反应,但症状均轻微且可耐受,患者整体满意度较好。

Ferreira Cestari 等[21]在巴西 4 家医院开展的多中心、随机对照、开放临床研究,纳入 120 例黄褐斑患者,分为 2 组,分别接受 1 次/d 的三联乳膏(Tri-Luma®)和 2 次/d 的 4% 氢醌治疗。治疗 8 周时,接受三联乳膏治疗的患者黄褐斑完全清除的比例明显高于 4% 氢醌治疗组(35.0% *vs.* 5.1%,$P=0.000\ 1$);黄褐斑改善 >75.0% 的患者中,三联乳膏组患者比例显著高于氢醌组(73.0% *vs.* 49.0%,$P=0.007$)。Chan 等[8]在亚洲人群中进行多中心、随机、双盲、平行对照研究,260 例中度至重度黄褐斑患者同样分别接受 1 次/d 的三联乳膏及 2 次/d 的 4% 氢醌霜治疗。治疗 8 周后,三联乳膏组的皮损全部清除和基本清除比例高于氢醌组(64.2% *vs.* 39.4%,$P<0.001$),且三联乳膏组起效早于氢醌组;治疗 4 周和 8 周时,两组黄褐斑面积和严重程度指数(MASI)评分都较基线下降,但三联乳膏组下降程度显著优于氢醌组($P<0.001$)。三联乳膏组不良反应发生率为 48.8%,氢醌组为 13.7%;最常见的不良反应是红斑、刺激反应和脱屑。大多数不良反应为轻度,无重度和严重不良反应,未出现毛细管扩张或皮肤萎缩现象。Taylor 等[22]在美国开展的为期 8 周的多中心、随机、双盲、对照试验,比较了 641 例中重度黄褐斑患者(绝大多数为女性,Fitzpatrick 皮肤Ⅰ~Ⅳ型)分别使用三联乳膏(1 次/d)与这 3 种活性成分两两组合(1 次/d)的有效性及安全性。治疗 8 周后,三联乳膏组黄褐斑全部清除和几乎全部清除患者(77.0%)显著多于两两组合组(氢醌 + 氟轻松:42.2%,维 A 酸 + 氟轻松:27.3%,维 A 酸 + 氢醌:46.8%,$P<0.001$)。最常见的不良反应为红斑、脱屑、灼感和/或刺痛感,大多数与治疗相关的不良反应为轻度,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现象。

Balkrishnan 等[23]在美国 393 个中心进行的开放性、以社区为基础的Ⅳ期临床研究纳入了 1 290 例成年中重度黄褐斑患者,包含广泛种族人群及所有 Fitzpatrick 皮肤类型(Ⅰ~Ⅵ),以评价三联乳膏的疗效、安全性以及对患者生活质量的影响。结果显示,使用三联乳膏 1 次/d 治疗 8 周后,75.0% 的患者表现出“全部清除和几乎全部清除”,而不良反应一般为轻度或中度,且大多数与皮肤相关,仅 40 例(3.1%)由于不良反应而退出研究,未发现皮肤萎缩、严重的不良反应和死亡发生。大多数患者反映治疗后生活质量普遍得到了提高。

总之,短期使用三联乳膏治疗黄褐斑临床效果好,安全性高,患者满意度较高,可作为中度至重度黄褐斑的临床短期治疗选择。

3.2 三联乳膏治疗黄褐斑的长期疗效及安全性

Torok 等[24]将为期 8 周的临床试验延长至 12 个月,以评价三联乳膏治疗黄褐斑的长期疗效及安全性。569 例接受三联乳膏治疗的患者中,8 周治疗后获得满意效果的患者每 2 个月随访 1 次,必要时继续 1 次/d 的治疗;8 周治疗后未获得满意效果的患者继续 1 次/d 的治疗并每月随访 1 次,直至获得满意结果或证明缺乏反应。结果显示,389 例完成 6 个月的治疗,327 例完成 12 个月的治疗。在治疗 12 个月时,80% 的患者病灶完全清除或几乎完全清除,仅 14 例(2.5%)由于治疗相关不良反应退出研究。2 例出现轻度皮肤萎缩/变薄现象,但未导致退出研究;23 例(4.0%)发生轻微毛细血管扩张,其中 2 例退出研究,其余均为短暂的轻度不良反应。同样,一项纳入 228 例面部黄褐斑患者接受三联乳膏治疗长达 12 个月的前瞻性单臂研究[25]结果显示,57% 的患者出现至少 1 次治疗相关不良事件,最常见的不

良反应为用药部位红斑、脱屑，随着三联乳膏治疗疗程及治疗天数的增加，用药部位不良反应的发生率逐渐增加；没有出现皮肤萎缩或变薄、玫瑰痤疮及色素减退的病例，其他不良事件的发生率如下：23 例（10%）出现痤疮或痤疮爆发，2 例（1%）出现口周皮炎，11 例（5%）出现色素沉着过度，6 例（3%）出现毛细血管扩张（5 例轻度，1 例中度）。大多数不良事件为短暂、轻微反应，仅 3 例（1%）患者因治疗相关不良事件退出研究。该研究显示，三联乳膏的长期安全性良好。

Grimes 等[26]首次探究了三联乳膏治疗黄褐斑的维持方案。患者经过 12 周的三联乳膏 1 次/d 治疗后，若皮损已消退或几乎消退，则减量为 2 次/周维持治疗 12 周；若皮损未消退，则继续 1 次/d 治疗。结果显示，三联乳膏 1 次/d 治疗 12 周后，52 例患者中 25 例继续 1 次/d 治疗；27 例患者改为 2 次/周的 12 周维持治疗，但其中 21 例出现了复发，后转为 1 次/d 和 2 次/周相结合的方式进行了 12 周的维持治疗。研究表明，在常规治疗 12 周后，约 50% 的患者在病情好转后进行了维持治疗，但大多数患者出现了病情复发，仍需要恢复为 1 次/d 的治疗方式。67.7% 的患者在 24 周结束时病情可达到几乎或完全改善。Arellano 等[27]对 242 例中度至重度黄褐斑患者的随机对照试验比较了 2 次/周三联乳膏维持治疗方案和逐渐减量方案（3 次/周三联乳膏治疗 1 个月，然后 2 次/周治疗 1 个月，最后 1 次/周治疗 1 个月）的疗效和安全性。结果显示，两种方案均非常有效，两组的复发时间、复发率及安全性均相似；治疗 6 个月后，超过一半的受试者无复发（2 次/周方案为 53.8%，逐渐减量方案为 53.0%）。初始黄褐斑较严重的患者复发率最高，2 次/周的维持方案对重度黄褐斑更有效；而逐渐减量的治疗方案更适合中度黄褐斑，两者耐受性均较好。

Bhawan 等[28]通过对基线、治疗 12 周及 24 周的皮损进行组织病理学检查，评估三联乳膏延长使用（24 周）后的皮肤萎缩情况，纳入 70 例中度至重度黄褐斑患者，使用三联乳膏 1 次/d 持续至少 12 周后根据皮损清除情况进行 2 次/周三联乳膏维持治疗或继续每日治疗。结果显示，没有观察到患者出现表皮或真皮萎缩的组织学迹象，且接受治疗的患者表皮黑色素明显减少。

因此，采用三联乳膏治疗黄褐斑达到治疗效果后的维持性治疗对整个疗效的巩固仍十分重要。为预防黄褐斑复发，需根据黄褐斑严重程度及临床治疗效果，选择有效的三联乳膏维持治疗方案。

3.3　三联乳膏联合其他方案治疗黄褐斑的疗效及安全性　Martinez-Rico 等[29]比较了口服氨甲环酸作为单一疗法与联合三联乳膏治疗重度黄褐斑的有效性和安全性。44 例黄褐斑患者被随机分为 A 组和 B 组，A 组接受口服氨甲环酸（325 mg/12 h）联合三联乳膏（1 次/d）治疗，B 组接受口服氨甲环酸（325 mg/12 h）治疗，治疗 8 周后两组交换方案（即 A 组接受口服氨甲环酸治疗，B 组接受口服氨甲环酸联合三联乳膏治疗）再治疗 8 周。结果显示，与基线相比，A 组在治疗第 4、8 周的 mMASI 分别提高了 50.04% 和 65.45%；而在第 16 周，B 组与基线相比提高了 76.85%，且两组均未观察到严重不良反应。研究表明氨甲环酸联合三联乳膏的治疗方案比单独口服氨甲环酸更有效。Goldman 等[30]在美国开展的一项为期 10 周的临床研究评价了强脉冲光（IPL）联合三联乳膏治疗中度至重度黄褐斑的安全性和有效性。56 例女性患者一侧面部涂抹三联乳膏，另一侧涂抹无活性基质作为对照，1 次/d，并在第 2、6 周时分别进行一次 IPL 治疗。结果显示，治疗 10 周时，IPL 联合三联乳膏组 32 例（57%）黄褐斑完全清除或几乎完全清除，而 IPL 组仅 13 例（23%）；且 IPL 联合三联乳膏的治疗耐受性良好。

4　总结

4% 氢醌、0.05% 维 A 酸及 0.01% 氟轻松固定剂量的三联乳膏作为一种治疗黄褐斑有效的外用药物，短期、长期及联合其他方案治疗黄褐斑的疗效及安全性得到肯定。短期治疗时起效快、疗效佳并优于单药治疗及相关活性成分的两两组合治疗，能够明显改善黄褐斑皮损及提高患者生活质量；且安全性及耐受性良好，大多数不良反应为轻度，只发生于用药部位，无需特殊干预。由于黄褐斑治疗结束后易复发，因此在短期治疗获得满意效果后，仍建议继续进行维持性治疗，建议 1 次/d 三联乳膏治疗 8 周后，可改为 2 次/周或逐渐延长治疗间隔（3 次/周逐渐减量为 2 次/周、1 次/周）的维持性治疗。维持性治疗阶段可结合黄褐斑严重程度及临床治疗效果，选择合适的三联乳膏维持性治疗方案。每日连续使用一般不超过 3 个月，总使用周期一般不超过 6 个月。此外，三联乳膏治疗黄褐斑期间皮肤易出现红斑、刺激、脱屑等，应配合使用具有舒缓修复皮肤屏障的功效性护肤品，以减少不良反应。

目前针对三联乳膏治疗黄褐斑的临床研究多纳入中重度黄褐斑成年患者，尚无该药在未成年、孕产妇、老年人等特殊人群中有效性和安全性数据；且未

对不同分期及分型的黄褐斑进行研究。因此,在特殊人群使用该药时,需仔细评估临床收益与相关风险,特别是在需要长期用药时;并且需要进一步研究明确三联乳膏在不同人群、黄褐斑不同分期及分型中的应用前景及应用最佳疗程。

利益冲突:所有作者均声明无利益冲突

[参 考 文 献]

[1] Sarkar R, Handog EB, Das A, et al. Topical and systemic therapies in melasma: a systematic review[J]. Indian Dermatol Online J, 2023,14(6):769 - 781.

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

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

[4] Wu BQ, Wang YJ, Chang CC, et al. Clinical efficacy of cysteamine application for melasma: a Meta-analysis[J]. J Clin Med, 2024,13(23):7483.

[5] Jo JY, Chae SJ, Ryu HJ. Update on melasma treatments[J]. Ann Dermatol, 2024, 36(3):125 - 134.

[6] 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. 祛斑美白类护肤品在黄褐斑中的应用指南[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(2):123 - 127.
Pigmentary Disorder Group, Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology, Research Center for Vitiligo, Chinese Society of Dermatology, Working Group on Pigmentary Dis-orders, China Dermatologist Association. The guide for topical use of skin lightening cosmetics in the treatment of melasma[J]. Chin J Dermatovenereol, 2022, 36(2):123 - 127.

[7] Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin[J]. Arch Dermatol, 1975, 111(1):40 - 48.

[8] Chan R, Park KC, Lee MH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma[J]. Br J Dermatol, 2008, 159(3):697 - 703.

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

[10] 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.

[11] Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma[J]. Int J Womens Dermatol, 2017, 3(1):11 - 20.

[12] 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.

[13] 张玲琳,李斌. 黄褐斑的中西医药物治疗[J]. 皮肤科学通报,2022,39(5):388 - 391.
Zhang LL, Li B, Chinses and western medicine treatment of melasma[J]. Dermatol Bull, 2022, 39(5):388 - 391.

[14] González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical treatments for melasma and their mechanism of action[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2022, 15(5):19 - 28.

[15] McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, et al. Concurrent application of tretinoin partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy[J]. Br J Dermatol, 1996, 135(1):60 - 64.

[16] 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.

[17] Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melisma. A vehicle-controlled, clinical trial[J]. Br J Dermatol, 1993,129(4):415 - 421.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Nasrollahi SA, Nematzadeh MS, Samadi A, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream for treatment of melasma in Middle

Eastern skin[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019, 12:437 – 444.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Balkrishnan R, Kelly AP, McMichael A, et al. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial[J]. J Drugs Dermatol, 2004, 3(4): 377 – 381.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] 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]. J Cosmet Dermatol. 2022;21(8):3451 – 3457.

[30] Goldman MP, Gold MH, Palm MD, et al. Sequential treatment with triple combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma[J]. Dermatol Surg, 2011, 37(2):224 – 233.

[收稿日期] 2025-01-16 [修回日期] 2025-02-24