

· 综 述 ·

富血小板血浆及新型局部外用
疗法在黄褐斑中的应用进展

◎原晋湘¹,徐玲云¹,蔡孟韩¹,刘绿野¹,葛曼¹,张峻岭²

[摘 要] 黄褐斑是一种好发于面部的获得性色素沉着性疾病。紫外线照射是其三大主要发病因素之一,其导致皮肤老化、表皮黏蛋白含量降低等参与黄褐斑的发病,目前治疗着重于黑素小体和黑素细胞的活性和功能,而忽略了黑素细胞间的光老化现象。富血小板血浆(PRP)是自体血液中分离获得的高浓度血小板浓缩物,其可以释放出多种生长因子改善光老化来促进黄褐斑的恢复,已成为近年来颇具潜力的疗法。本文旨在整理总结近 5 年富血小板血浆及一些新型局部外用治疗黄褐斑的研究进展,以期能提供一些治疗的新思路。

[关键词] 富血小板血浆;黄褐斑;新型疗法;光老化;研究进展

[中图分类号] R 751 [文献标识码] A [文章编号] 2096-4382(2023)05-0631-06

Research Progress of Platelet Rich Plasma and Novel
Topical Therapy in Melasma

YUAN Jinxiang¹, Xu Lingyun¹, CAI Menghan¹, LIU Lvyi¹, GE Man¹, ZHANG Junling²

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;
2. Dermatological Department, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China)

[Corresponding author] ZHANG Junling, E-mail: 13920301679@163.com

[Abstract] Melasma is an acquired pigmented disease that often occurs on the face. Ultraviolet irradiation is one of the three main pathogenic factors, which leads to skin aging and the decrease of epidermal mucin content in Melasma. At present, treatment focuses on the activity and function of melanosomes and melanocytes, while ignoring the phenomenon of photoaging between melanocytes. Platelet-rich plasma (PRP) is a

[基金项目] 广东省重点领域研发计划项目(2020B1111100005)
[作者单位] 1. 天津中医药大学 研究生院,天津 301617; 2. 天津市中医药研究院附属医院 皮肤科,天津 300120
[通信作者] 张峻岭, E-mail: 13920301679@163.com

<http://pfbxzz.paperopen.com>

high concentration of platelet melanocytes, while ignoring the phenomenon of photoaging between melanocytes. Platelet-rich plasma (PRP) is a high concentration of platelet concentrate isolated from autologous blood, which can release a variety of growth factors to improve photoaging to promote the recovery of Melasma, which has become a potential therapy in recent years. The purpose of this paper is to summarize the research progress of platelet-rich plasma and some new topical applications in the treatment of Melasma in recent 5 years, in order to provide some new ideas for treatment.

[Key words] Platelet rich plasma; Melasma; Photoaging New therapy; Research progress

黄褐斑是一种具有光老化性质的面部色素过度沉着性皮肤病^[1],临床表现为对称分布于面颊、前额及下颌的淡褐色或深褐色斑片^[2]。该病一直以来因其外观特征和长期病程导致患者的精神压力和经济负担而受到广泛关注。研究表明,弹性增厚、肥大细胞数量和皮脂腺增加、基底膜改变和血管增多等被认为是光老化性皮肤的特征,而黄褐斑的组织学特征类似于慢性光损伤,因此黄褐斑不仅是一种色素性疾病,也是一种光老化性皮肤病^[3]。富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)和一些药物的新型外用疗法为黄褐斑的治疗提供更多选择。

1 黄褐斑发病机制

黄褐斑确切的发病机制尚未完全明确,以下为目前可能的三种主要病理机制^[4]:

1.1 紫外线诱导黑素细胞的过度激活

过度活跃的黑素细胞是黄褐斑的一个特征,紫外线诱导黑素细胞中的环氧合酶-2 导致酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白和微眼相关转录因子等的表达升高,促进黑素合成^[5]。

1.2 成纤维细胞和皮脂腺细胞调控

研究发现,从光老化皮肤中分离的成纤维细胞,在紫外线照射后,可产生更多的包括 WIF1 和 sFRP2 的促黑素生长因子,参与黄褐斑的病理生理过程^[6]。皮脂腺细胞能够分泌多种细胞因子,如 IL1-α 和 IL-6,以及生长因子,如血管内皮素和脂肪因子。一项研究发现皮脂腺细胞与人黑色素细胞共培养可诱导黑色素的发生,这表明皮脂腺细胞产生的部分生长因子和细胞因子中能够诱导黑色素的发生^[7]。

1.3 血管形成增加

角质形成细胞中表达增加的血管内皮生长因子是黄褐斑中血管改变的主要原因,其与微血管内皮细胞上特定受体结合,释放内皮素 1 导致微眼相关转录因子磷酸化和酪氨酸酶水平升高,进而诱导黑素生成^[8]。

2 PRP 治疗黄褐斑的机制

PRP 治疗的基本原理是通过注射浓缩的血小板,促进病变部位释放生物活性因子参与皮损组织修复。目前有关 PRP 治疗黄褐斑的机制具体如下^[8]:首先血小板中激活的转化生长因子-β1 可以调节细胞生长和分化,通过浓度依赖的方式下调微眼相关转录因子启动子、酪氨酸酶及相关蛋白的表达来减少黑色素的生成^[9]。其次同样激活的血小板衍生因子不仅可促进胶原蛋白合成和细胞外基质的形成,同时促进血管生成、胶原和透明质酸的合成^[11]。另外 PRP 在注射时的生物刺激可以激活成纤维细胞的合成代谢功能和胶原蛋白的生成,从而恢复皮肤的新陈代谢和正常功能,延缓黄褐斑的进程^[12-13]。综上所述,PRP 可以通过抑制光老化来针对性治疗黄褐斑。

3 治疗进展

目前对黄褐斑的治疗主要包括系统及外用药物。以下是笔者对近 5 年富血小板血浆(表 1)及新型局部外用(表 2)治疗黄褐斑相关临床试验的汇总:

3.1 富血小板血浆

单独或辅助治疗使用 PRP 治疗黄褐斑的研究如表 1。

表 1 富血小板血浆治疗黄褐斑临床进展

第一作者 (出版年份)	治疗 VS 对照	患者数目 (Fitzpatrick 皮肤类型)	疗程	研究类型	相关结局	不良反应
Gamea ^[14] (2020)	A 组外用 5% TXA 脂质体乳膏治疗, 每日 2 次 vs B 组联合皮内注射 PRP, 3 周 1 次。	40 例(III-IV)	12 周	随机	A 组基线 mMASI 平均值为 11.7 ± 2.98, 治疗后平均值为 4.8 ± 1.9, B 组治疗前 mMASI 为 12.1 ± 2.9, 治疗后 mMASI 为 3.6 ± 1.9, 两组改善有统计学意义。在治疗结束后 1 个月, B 组患者比 A 组患者观察到 mMASI 评分改善有统计学意义	色素沉着过度、注射期疼痛、短暂性红斑
Sirithanabadeekul ^[15] (2020)	一侧面部皮内注射 PRP vs 另一侧注射生理盐水, 2 周 1 次, 共 4 次。	10 例(III-IV)	6 周	前瞻随机单盲	PRP 组治疗结束后 1 个月 mMASI 改善为 1.03 ± 0.44, 明显大于对照组, Mexameter 测量的黑色素指数值、红斑指数两组差异无意义。	
Mumtaz ^[16] (2021)	A 组皮内 1ml PRP VS B 组皮内 1ml 4mg/ml 氨甲环酸, 4 周 1 次	64 例 (未具体描述)	12 周	非随机	12 周 MASI 平均 12.81 ± 1.78 vs. 18.38 ± 3.50, 24 周 MASI 8.72 ± 3.40 vs. 14.97 ± 4.33, 组间差异有意义。	
Tuknay ^[17] (2021)	注射 0.5 至 2 mL PRP, 每月 1 次, 共 3 次	40 例(IV-V)	12 周	前瞻开放	患者 mMASI 评分平均降低 54.50%, 3 月随访未见复发。	干燥和瘙痒
Adel ^[18] (2021)	右侧 PRP + IPL VS 左侧 PRP, 2 周 1 次, 共 4 次	20 例(II-IV)	2 月	随机前瞻	PRP-IPL 侧 MASI 评分从 19.8 ± 5.8 降至 14.6 ± 5.5 (改善 23.85%), PRP 侧从 19 ± 6.4 降至 14.2 ± 5.8 (改善 22.86%)。两组在治疗前后 mMASI 评分无显著差异(p 值 > 0.05)。	
Bikash ^[19] (2022)	一侧接受 PRP 显微注射 VS 另一侧接受生理盐水, 每月 1 次, 共 3 次, 同时患者在面部两侧施用 4% HQ 乳膏, 每日 1 次。	30 例 (未具体描述)	3 月	随机	53.30% PRP 组和 76.70% 对照组 MASI 评分改善 25% 至 50%; 40% PRP 组和 3.30% 对照组改善率为 51% 至 75%, 组间改善具统计学意义。	轻中度疼痛、红斑、肿胀。

Gamea^[14]将 40 例黄褐斑患者分成两组, A 组外用 5% 氨甲环酸脂质体乳膏治疗, 每日 2 次, B 组联合皮内注射 PRP, 3 周 1 次, 治疗后两组均显示黄褐斑区域和严重度指数(modified Melasma Area and Severity Index, mMASI)评分有显著改善, 而在 B 组患者中检测到更好的治疗反应和患者满意度。而 Sirithanabadeekul^[15]则是进行在 10 例黄褐斑患者一侧面部皮内注射 PRP, 另一侧注射生理盐水, 2 周 1 次, 持续 6 周, PRP 组治疗结束后 1 个月 mMASI 评分改善为 1.03 ± 0.44, 明显大于对照组。Mumtaz^[16]对 64 例患者进行为期 12 周的临床试验, A 组皮内注射 1 ml PRP, B 组皮内注射 1 ml 4 mg/ml 甲氨蝶呤, 4 周 1 次, 12 周后 A 组平均 MASI 评分为 12.81 ± 1.78, 而 B 组为 18.38 ± 3.50, 组间差异有统计学意义。

Tuknay^[17]纳入 40 例 IV-V 型黄褐斑患者, 每月 1 次注射 0.5 至 2 mL PRP, 12 周后患者 mMASI 评分平均降低 54.50%, 3 月随访未见复发。

在联合治疗方面, Adel^[18]对 20 例患者左侧面部进行 PRP 注射, 右侧面部 PRP + IPL 治疗, 2 周 1 次, 2 月后发现 PRP-IPL 侧 MASI 评分改善 23.85%, PRP 侧改善 22.86%, 两组在治疗前后 mMASI 评分无显著差异(p 值 > 0.05)。Bikash^[19]分别对 30 例患者一侧面部接受 PRP 显微注射, 另一侧接受生理盐水, 每月 1 次, 共 3 次, 同时在患者面部两侧施用 4% 氢醌乳膏, 每日 1 次。53.30% PRP 组和 76.70% 对照组 MASI 评分改善 25% 至 50%; 40% PRP 组和 3.30% 对照组改善率为 51% 至 75%, 组间差异具统计学意义。

3.2 局部外用

黄褐斑主要外用脱色剂包括氢醌及其衍生物熊果苷、维 A 酸类、壬二酸等, 大部分外用药物对皮肤有不同程度的刺激性, 需配合使用具有修复皮肤屏障功能的功效性护肤品。近来一些新型外用药物治疗了新方向, 具体如表 2:

表 2 局部外用治疗黄褐斑临床进展

作者(年份)	治疗方法	患者数目 (Fitzpatrick 皮肤类型)	疗程	研究类型	相关结局	不良反应
Nguyen ^[21] (2021)	5% 半胱胺 vs 4% HQ	24/20 (II-V)	16 周	随机 双盲 单中心	半胱胺组治疗后的 mMASI 降低了 1.52 ± 0.69 (21.30%), 对苯二酚组减少了 2.96 ± 1.15 (32%)。组间差异无统计学意义(P=0.3)。	半胱胺组更常见温和副作用如灼热、瘙痒等。
Karrabi ^[22] (2021)	5% 半胱胺, 每日 1 次 vs 0.05ml 4mg/mL TXA 中胚层疗法	54 (III-V)	1 天 1 次, 16 周 VS 4 周 1 次, 8 周, 共 3 次	随机 单盲	第三次治疗 mMASI 评分改善半胱胺 vs TXA 6.32 ± 2.11 和 5.52 ± 2.55, Dermacatch? 测量两组黑色素和皮肤红斑的改变无显著差异。	TXA 组患者红斑、瘙痒、灼热、刺激等副作用更常见,但两组在干燥方面无显著差异。
Karrabi ^[23] (2021)	5% 半胱胺乳膏 vs MKF(4% HQ + 0.05% 维 A 酸 + 0.10% 倍他 米松), 每日 1 次	50 (III-V)	16 周	随机 双盲	与 MKF 相比, 半胱胺组 mMASI 评分降低百分比约 9%, 差异具统计学意义。	两组可见红斑、干燥、瘙痒、灼热、刺激。
Lima ^[20] (2020)	5% 半胱胺乳膏 vs 4% HQ, 1 天 1 次	40 例 (II-V)	16 周	半随机 单盲 平行	120 天后, mMASI 评分平均降低 38%, 而 HQ 组为 52%, 差异有统计学意义。	半胱胺多见红斑、烧灼感。
Sepaskhah ^[24] (2022)	5% 半胱胺 vs HC 乳膏 (4% 对苯二酚和 3% 抗坏血酸), 每日 1 次	80/65 例 (未 具体描述)	16 周	随机 单盲	与基线相比, 第 4 个月半胱胺组 mMASI 评分改善 2.18 ± 2.40, HC 组 2.57 ± 2.38, 两组间无统计学差异。	红斑、瘙痒多见, 半胱胺组 3 名患者出现过过敏性接触性皮炎而停止治疗。
Gheisari ^[25] (2019)	4% HQ vs 5% 甲硫咪 唑, 每日 1 次	50/40 例 (未 具体描述)	8 周	随机 双盲	两组在第 8 周都显示出 MASI 评分的降低, 但这种减少在 HQ 组中更为显著(P<0.001), 治疗个体的血清 TSH 水平均保持在正常范围内, 需进一步观察其联合其他药物治疗黄褐斑疗效及安全性。	红斑、烧灼、干燥。
Banavase ^[26] (2020)	30% 二甲双胍化妆水 vs TCC (2% HQ + 0.025% 维 A 酸 + 0.01% 氟轻松), 每日 1 次	40 例 (未具 体描述)	8 周	前瞻 随机	8 周后, 二甲双胍组平均 MASI 评分从基线值 7.84 ± 5.32 降至 6.71 ± 5.04 (P1 = .017), TCC 组从基线的 6.43 ± 5.39 降至 5.2 ± 5.08, 组间无统计学意义。	二甲双胍组未发现不良反应, TCC 组个别例出现烧灼感及泛红。
AboAlsoud ^[27] (2022)	第 1 组 20 例患者接受 30% 二甲双胍乳膏 vs 第 2 组 20 例接受 TCC (2% HQ + 0.025% 维 A 酸 + 0.01% 氟轻 松), 每天 1 次	40 例 (未具 体描述)	8 周	随机	第 1 组 MASI 平均下降百分比 55.97 ± 16.77, 2 组 56.50 ± 19.44, 整个研究期间两组无显著差异。	二甲双胍组未见明显不良反应, 2 组个别患者出现炎症后色素沉着。
Ibrahim ^[28] (2021)	A: 低通量 Q 开关 ND: YAG 1064-nm 激光, 2 周 1 次, 共 6 次 vs B: 1.40% 水飞蓟素乳膏 治疗每日 2 次	50 例 (III- IV)	12 周	随机	两组之间在治疗后 mMASI 评分变化百分比方面没有统计学意义差异 (第 1 组为 68.75% 和第 2 组 54.88%)	A 组可见水肿、红斑。

3.2.1 半胱胺

半胱胺是一种具有抗氧化和脱色特性的氨基硫醇化合物,以其抗氧化特性而闻名。目前有学者指出一些硫醇分子可抑制黑色素发生途径中的必需酶(酪氨酸酶和过氧化物酶),同时半胱胺可增加细胞内谷胱甘肽,而谷胱甘肽是黑色素产生的细胞内调节剂^[20]。Nguyen^[21]将 20 例患者分为 5% 半胱胺和 4% HQ 两组,1 次/d,持续 4 个月,结果显示两组 mMASI 改善无统计学意义。Karrabi^[22,23]等进行的

两项临床试验显示,在改善 mMASI 评分方面,每日 1 次 5% 半胱胺疗效优于每日 1 次 MKF(4% HQ + 0.05% 维 A 酸 + 0.1% 倍他米松),与 1 月 1 次 4 mg/mL TXA 中胚层疗法比较无统计学意义。Lima^[20]等比较 1 次/d 5% 半胱胺乳膏与 4% HQ 对黄褐斑患者 mMASI 评分改善效果,发现 120 天后半胱胺组 mMASI 评分平均降低 38%,而 HQ 组为 52%,从而指出它在降低 mMASI 方面不如对苯二酚。Sepaskhah^[24]等比较每日 1 次 5% 半胱胺与 HC

乳膏(含 4% 对苯二酚和 3% 抗坏血酸)对 65 例黄褐斑患者治疗疗效,结果第 4 个月两组间无统计学差异。

3.2.2 甲巯咪唑

甲巯咪唑是一种口服抗甲状腺药物,因局部应用后通过抑制过氧化物酶发挥其脱色作用引起人们的关注。Gheisari^[25] 等人进行的一项随机双盲对照试验,将 40 人分为甲巯咪唑组和对苯二酚组,给予 5% 甲巯咪唑或 4% 对苯二酚,1 次/d,持续 8 周。两组在第 8 周均显示 MASI 评分降低,在对苯二酚组中更为明显,但在停药后该组观察到更高的复发率。

3.2.3 二甲双胍

二甲双胍体外研究表明外用二甲双胍可减少黑色素,这是由于二甲双胍通过环磷酸腺苷下调微眼转录因子的表达,抑制黑色素生成蛋白的转录减少黑色素的发生。Banavase^[26] 将 40 名黄褐斑患者分成两组,第 1 组用 30% 二甲双胍治疗,第 2 组接受 2% 氢醌 + 0.025% 维 A 酸 + 0.01% 氟轻松治疗 8 周,结果两组间无统计学意义。AboAlsoud^[27] 等同样将 40 例患者分成两组,予以相同的处置方法,结局无统计学差异。

3.2.4 水飞蓟素

水飞蓟素来源于植物水飞蓟,其主要部分水飞蓟素具有抗氧化性。Ibrahi 将 50 例黄褐斑患者分为两组,A 组进行低通量 Q 激光,2 周 1 次,共 6 次,B 组外用 1.40% 水飞蓟素乳膏治疗,2 次/d。治疗后第 1 组 mMASI 评分变化百分比为 68.75%,第 2 组 54.88%,无统计学意义^[28]。

4 结语

作为一种内源性生长因子供体,近几年 PRP 引起广泛关注,其通过改善光老化为黄褐斑治疗提供了更多的思路 and 策略。相较于长期口服药物带来的肝肾负担,PRP 作为自体物质,不良反应极少,安全性高。因其血小板浓度达到全血的 4~8 倍,所释放的多种高浓度的生长因子比例与体内正常比例相似,具有最佳的协同作用,一定程度上弥补了单一生长因子功能局限性,同时生长因子不进入细胞内或细胞核内,所以相较于传统药物见效更快。另外 PRP 取材方便、制备简单,易于在临床中推广使用。一些老药新用也被发现具有改善黄褐斑的作用,未

来也需要更多临床试验来进一步验证其疗效及安全性。

[参 考 文 献]

[1] 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. 中国黄褐斑治疗专家共识(2015)[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(8):529-532.

[2] 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, et al. Consensus on the Diagnosis and Treatment of Melasma in China (2021 Version)[J]. Int J Dermatol Venereol, 2021, 4(3): 133-139.

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

[4] Mehrabi JN, Bar-Ilan E, Wasim S, et al. A review of combined treatments for melasma involving energy-based devices and proposed pathogenesis-oriented combinations[J]. J Cosmet Dermatol, 2022, 21(2): 461-472.

[5] Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(3): 632-639.

[6] Kim EH, Kim YC, Lee ES, et al. The vascular characteristics of melasma[J]. J Dermatol Sci, 2007, 46(2): 111-116.

[7] Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, et al. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function[J]. Rev Endocr Metab Disord., 2016, 17: 319-334.

[8] Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel H H, et al. Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(12): 3096-3104.

[9] Tuknayat A, Bhalla M, Thami GP. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma[J]. J Cosmet Dermatol,2021,20(8):2431-2436.

[10] Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, et al. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma [J]. J Dermatolog Treat. 2022,33(2):798-804.

[11] Lin MY, Lin CS, Hu S, Chung WH. Progress in the Use of Platelet-rich Plasma in Aesthetic and Medical Dermatology[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2020,13(8):28-35.

[12] Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, et al. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology[J]. J Tissue Eng Regen Med,2019,13(5):892-901.

[13] Tuknayat A, Bhalla M, Thami G P. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma[J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(8): 2431-2436.

[14] Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, et al. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma [J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(2): 798-804.

- [15] Sirithanabadeekul P, Dannarongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(6): 1321–1327.
- [16] Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, et al. Comparing the Efficacy of Platelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 30(5): 502–505.
- [17] Tuknayot A, Thami GP, Bhalla M, et al. Autologous intralesional platelet rich plasma improves melasma[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(2): e14881.
- [18] Adel S, Serri A, Abd El-Raheem T. Study of autologous platelet-rich-plasma versus its combination with intense pulsed light in treatment of melasma[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(4): e15008.
- [19] Bikash C, Sarkar R, Relhan V, et al. Role of Platelet-Rich Plasma Therapy as an Adjuvant in Treatment of Melasma[J]. *Dermatol Surg*, 2022, 48(4): 429–434.
- [20] Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, et al. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(12): 1531–1536.
- [21] Nguyen J, Remyn L, Chung IY, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial[J]. *Australas J Dermatol*, 2021, 62(1): e41–e46.
- [22] Karrabi M, Mansournia MA, Sharestanaki E, et al. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2021, 313(7): 539–547.
- [23] Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study[J]. *Skin Res Technol*, 2021, 27(1): 24–31.
- [24] Sepaskhah M, Karimi F, Bagheri Z, et al. Comparison of the efficacy of cysteamine 5% cream and hydroquinone 4% / ascorbic acid 3% combination cream in the treatment of epidermal melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(7): 2871–2878.
- [25] Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, et al. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(1): 167–172.
- [26] Banavase Channakeshavaiah R, Andanooru Chandrappa N K. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(5): 1161–1164.
- [27] AboAlsoud ES, Eldahshan RM, AbouKhodair Mohammed H, et al. Safety and efficacy of topical metformin 30% cream versus triple combination cream (Kligman's formula) in treating melasma: A randomized controlled study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(6): 2508–2515.
- [28] Ibrahim SMA, Farag AS, Ali MS, et al. Efficacy and Safety of Topical Silymarin Versus Low Fluence 1064-nm Q Switched Nd: YAG Laser in the Treatment of Melasma: A Comparative Randomized Trial[J]. *Lasers Surg Med*, 2021, 53(10): 1341–1347.
- [收稿日期] 2023–02–17
- [修回日期] 2023–04–28