

口服异维 A 酸治疗痤疮临床应用专家共识

中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会

[摘要] 口服异维 A 酸是目前临床治疗痤疮最有效的药物,但其安全问题一直备受争议。为指导临床医师正确认识和规范应用异维 A 酸,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会组织国内痤疮领域相关专家,围绕口服异维 A 酸的适应证、用法用量、安全性、用药监测与管理等五个方面的核心临床问题进行讨论并提出指导性意见,最终采用 Delphi 法达成相关共识。

[关键词] 痤疮;异维 A 酸;专家共识

[中图分类号] R758.733

[文献标识码] B

[文章编号] 1000-4963(2023)05-0298-10

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2023.05.016

异维 A 酸(isotretinoin)又名 13-顺维 A 酸,是维生素 A 的天然代谢物,属于第一代非芳香维 A 酸类。作为已发现的最强的皮脂腺脂质合成抑制剂,口服异维 A 酸具有显著抑制皮脂腺脂质合成、减少痤疮丙酸杆菌繁殖、抗炎和调节免疫及改善毛囊皮脂腺导管过度角化等药理作用,可以同时作用于痤疮四个主要发病机制^[1]。自 1982 年被美国药品监督管理局批准上市以来,口服异维 A 酸治疗痤疮的有效性已被大量研究包括系统评价与荟萃分析所报道,被认为是临床治疗痤疮最有效的药物,能显著提高痤疮患者整体生活质量^[2-3]。然而,临床上异维 A 酸与抑郁、自杀、炎症性肠病等相关性存在争议^[4-7],不良反应如皮肤干燥、致畸性等也备受关注,这不仅造成患者不必要担忧,还限制了临床应用。此外,口服异维 A 酸的临床适用范围、用法用量、用药前后相关指标监测、不良反应的科学管理等方面也是临床医师关注的问题。

为指导我国临床医师正确认识和规范应用口服异维 A 酸药物,由中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会组织国内痤疮领域相关专家,通过广泛查阅文献,结合临床实际需求,遴选出涵盖口服异维 A 酸适应证、用法用量、安全性、用药监测与管理等 15 个临床问题,并基于国内外最新研究证据和相关共识指南以及临床用药经验,采用 Delphi 法,形成了 20 条推荐意见。

1 共识形成方法

本共识制定过程参考国内共识制定经验,以及国际通用的共识制定流程和证据质量评估标准。本共识已在国际实践指南注册平台进行注册(注册号:PRE-PARE-2022CN569)。所有临床问题基于文献调研和临床实际需求拟定,检索数据库主要包括 Pubmed、

Cochrane Library、中国知网和万方,检索词主要包括痤疮(acne vulgaris)、异维 A 酸(isotretinoin 或 13-cis-retinoic acid)等。首选国内外公开发表的荟萃分析和高质量随机对照试验作为主要证据,并参考证据评价与推荐意见分级、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)分级标准,将证据质量分为高质量、中等质量、低质量和极低质量 4 个等级^[8]。随后基于证据汇总表和证据质量评估结果,结合相关共识指南以及临床用药经验拟定推荐意见,并通过 Delphi 法对推荐意见进行专家函询,若投票同意率(即选择“同意”的专家人数比例)>90%则认为推荐意见为强推荐,同意率为 75%~90%为推荐,否则为未达成共识。

2 适应证

2.1 口服异维 A 酸适用于哪类痤疮的治疗?

推荐意见:推荐口服异维 A 酸用于以下痤疮的治疗:(1)结节囊肿型重度痤疮的一线治疗;(2)其他治疗方法效果不好的中度或中重度痤疮的替代治疗;(3)治疗意愿较强的轻中度痤疮患者;(4)暴发性痤疮和聚合性痤疮,可在应用抗菌药物和糖皮质激素控制炎症反应后应用;(5)伴有瘢痕或瘢痕形成倾向的痤疮患者;(6)其他治疗无效、频繁复发的痤疮患者;(7)痤疮伴严重皮脂溢出。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:一项汇总 760 例中度至重度痤疮患者的系统性综述发现,异维 A 酸治疗能够减少痤疮皮损数量,在所有随机对照试验中均优于安慰剂组、口服抗生素组或其他对照组^[2]。一项多中心随机对照试验纳入了 66 例经常规抗生素治疗无效或常规治疗后快速复发的中度至重度痤疮患者,患者被随机分成 3 个不同的服药频率组,每组异维 A 酸剂量均为 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,治疗结束后(第 6 个月)和随访结束时(第 18 个月),3 组的痤疮评分都相较于治疗前得到显著改善($P<0.001$)^[9]。另一项纳入 31 个随机对照试验、包含

收稿日期:2022-09-23;修回日期:2022-11-17

通信作者:鞠强,Email:qiangju@aliyun.com;

项蕾红,Email:flora_xiang@vip.163.com;

郑志忠,Email:zhengzhizhong@medmail.com.cn

3836 例轻度至重度痤疮患者的系统性综述发现,与口服抗生素联用局部药物相比,口服异维 A 酸的疗效可能更好,根据医生的整体评估判断,痤疮严重程度降低了 15%^[3]。国内外痤疮指南/共识也均推荐将口服异维 A 酸用于重度和/或中重度痤疮一线治疗^[10-11]。因此,推荐口服异维 A 酸作为重度痤疮的一线治疗药物,或作为其他治疗方法效果不好或其他治疗结束后快速复发的中重度痤疮的替代治疗。

相比于中重度至重度痤疮,口服异维 A 酸在轻中度和中度痤疮患者中的疗效与安全性数据较为有限。Agarwal 等^[12]发现,轻中度痤疮(单个至数个丘疹/脓疱,无结节)患者在不同口服异维 A 酸治疗剂量或用药频率下的治疗效果相当,随访至 24 周时,轻度痤疮患者的痤疮评分相较于治疗前均有至少 80% 的下降,该研究认为轻度痤疮患者也可以考虑使用异维 A 酸。一项纳入具有持续性轻度痤疮患者的随机对照试验发现,口服异维 A 酸治疗 16 周后,痤疮病变数量、皮肤病生活质量指标和自我评估均有显著改善^[13]。因此,对于轻中度和中度痤疮患者,若患者有较强的治疗意愿,在与患者充分沟通风险与益处,并取得患者知情同意后,可以考虑口服异维 A 酸治疗。此外,爆发性痤疮和聚合性痤疮也被 2021 年英国国家健康与护理卓越研究所指南^[14]和 2019 年中国痤疮治疗指南^[15]推荐在系统使用抗生素和糖皮质激素控制炎症反应后口服异维 A 酸治疗;有瘢痕或瘢痕形成倾向的痤疮患者、痤疮伴严重皮脂溢出的患者也可口服异维 A 酸治疗。

2.2 口服异维 A 酸的最小适用年龄是多少?

推荐意见:考虑到青春前期大剂量长期使用可能引起骨骺过早闭合、骨质增生、骨质疏松等潜在风险,不推荐 12 岁以下患者使用口服异维 A 酸。对于 12~17 岁的痤疮患者,已知其合并有代谢或骨骼方面疾病时,使用异维 A 酸治疗时应慎重。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:目前评估口服异维 A 酸治疗痤疮疗效和安全性的临床研究纳入的患者年龄均 ≥ 12 岁^[2-3]。国内外指南中均不推荐 12 岁以下的痤疮患者接受口服异维 A 酸治疗^[14-17]。虽然欧洲皮肤病学论坛(EDF)指南中指出,患者 <12 岁不是口服异维 A 酸的使用禁忌证^[10],但是在青春前期长期使用可能有骨骺过早闭合、骨质增生、骨质疏松等潜在风险,因此不推荐 12 岁以下患儿使用^[15]。美国痤疮与玫瑰痤疮协会提到口服异维 A 酸可用于治疗患有重度痤疮、有瘢痕和/或难治性痤疮的青少年(12~19 岁)^[18]。

3 用法用量

3.1 口服异维 A 酸的推荐剂量是多少?

推荐意见:中度至重度痤疮患者的推荐起始剂量为 $0.25\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,之后可根据患者耐受性、痤疮

严重程度和疗效逐渐调整剂量,重度结节囊肿性痤疮可逐渐增加至 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;轻中度痤疮患者可以采取低剂量的连续性或隔日治疗方案(10 mg 每天或者隔日 1 次)。建议与食物同服。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:口服异维 A 酸治疗痤疮起始剂量通常为 $0.25\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,治疗剂量一般不超过 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[15]。一项随机对照试验将 60 例中度痤疮患者随机分配至 3 组:(a)持续性低剂量($0.25\sim 0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组;(b)持续性常规剂量($0.5\sim 0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组;(c)间歇性($0.5\sim 0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1 个月服用 1 周)组,治疗 24 周发现,持续性常规剂量组不良反应较其他组更多^[19]。一项系统性综述也发现,持续性低剂量口服异维 A 酸($0.1\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗超过 6 个月,与常规标准剂量($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)相比,低剂量组不良反应更少^[20]。另一项随机对照试验将轻度至重度痤疮患者随机分配到四种不同的异维 A 酸治疗方案组:A 组为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每日服用;B 组为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,隔日服用;C 组为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每 4 周服用 1 周;D 组为 20 mg/d,隔日服用,治疗 16 周后发现,在治疗前 8 周 A 组的表现相较于其他 3 组更为优越,但在第 16 周时,A、B、D 3 组疗效相当;对不同严重程度分析发现,轻度患者在 4 组间的表现类似,中度患者在 A、B 和 D 组中表现更好,重度患者在 A 组表现最好,但 A 组不良反应的发生频率和严重程度均显著高于其他 3 组,提示重度痤疮可以使用常规高剂量的异维 A 酸($1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),或在前 8 周服用较高剂量,之后维持低剂量;对于轻度至中度痤疮患者,20 mg/d,隔日服用可能是一种有效且安全的治疗选择^[12]。此外,轻度痤疮还可以考虑使用每日 5 mg 的低剂量异维 A 酸进行持续性治疗。一项随机对照试验发现,持续性轻中度痤疮患者接受每日 5 mg 异维 A 酸治疗 16 周后的痤疮皮损计数、皮肤病生活质量指数和自我评估均较安慰剂组有显著改善($P<0.0001$),且与基线相比,异维 A 酸治疗 4 周内皮损计数显著下降,并在 32 周治疗期间持续下降^[13]。一项比较 3 种不同口服异维 A 酸治疗方案(0.1 、 0.5 、 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的临床试验分析了共 150 例重度结节囊肿型痤疮患者,20 周后 3 组中实现 95% 炎性皮损数下降的患者比例分别为 58%、80% 和 90%^[21]。中度痤疮患者中研究显示,持续性治疗优于间歇性治疗,低剂量与常规剂量的疗效没有显著差异,但常规剂量治疗的不良反应更多^[19]。综上,应根据不同的痤疮分级和类型,结合患者耐受性和疗效使用不同的用药方案和剂量。

目前没有足够的证据支持特定饮食可改善痤疮。异维 A 酸属于高度亲脂类药物,当异维 A 酸与脂肪在肠道内同时存在时,异维 A 酸的吸收率成倍增长^[22],所以建议在进食时服用异维 A 酸,以促进药物更好吸

收,但是无需在服药过程中特意摄入含有脂肪的食物。

3.2 口服异维 A 酸期间痤疮加重如何处理?

推荐意见:建议在治疗开始前结合患者痤疮分级、皮损类型和数量等方面评估患者在痤疮治疗期间的加重风险,对于风险较高的患者,可以通过以下方法预防或者减轻治疗期间痤疮加重现象:①以较低剂量异维 A 酸($0.2\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)作为起始剂量,随后根据患者耐受性和治疗效果调整;②在口服异维 A 酸之前使用泼尼松单药治疗 2 周;③联用低剂量异维 A 酸和泼尼松($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)2~4 周,随后根据患者耐受性和治疗效果调整异维 A 酸剂量。

证据质量:低质量;推荐强度:推荐。

推荐意见:异维 A 酸治疗过程中发生轻微痤疮加重的患者,无需调整治疗方案;发生异维 A 酸诱导的严重暴发性痤疮的患者,建议停用异维 A 酸,并开始口服泼尼松($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)至少 2 周,伴有全身症状的患者至少 4 周;待结痂病灶愈合后加用小剂量异维 A 酸,且两者联用至少 4 周,随后泼尼松缓慢减量,异维 A 酸逐渐增加用量。

证据质量:低质量;推荐强度:推荐。

主要证据:在异维 A 酸服用初期(治疗开始 3~5 周内),高达 15% 的患者可能出现痤疮突然爆发或加重,机制不明^[23],可能与皮脂腺细胞短时间暴露在异维 A 酸中增加细胞内的脂质含量,以及调节脂质生成和炎症脂质介质产生的固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) 和 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的表达有关^[24]。熟知异维 A 酸治疗期间发生的痤疮加重相关风险有助于采取早期干预措施预防瘢痕形成。一项评估异维 A 酸治疗期间痤疮爆发发生率、类型和预测因素的临床研究显示,32% 患者发生面部和/或躯干部痤疮短期加重,男性、痤疮综合分级系统评分 >28 、面部粉刺超过 44 个、面部结节超过 2 个以及出现躯干部结节等为异维 A 酸治疗痤疮加重风险因素^[25]。

治疗初期使用低剂量异维 A 酸可能降低痤疮加重风险。一项评估不同初始剂量在服用异维 A 酸第一个月痤疮加重情况的研究,试验组 132 例痤疮患者,起始剂量 $\leq 0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每 2 周增加 5 mg 直至达到最大耐受剂量;对照组 142 例痤疮患者,起始剂量 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每周增加 5 mg 直至达到最大耐受剂量($\leq 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),结果发现试验组患者在治疗开始前 4 周痤疮爆发的发生率更低^[26]。因此,在治疗初期可以低剂量异维 A 酸作为起始剂量预防痤疮加重。对于重度痤疮患者可以小剂量异维 A 酸联合泼尼松 ($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)2~4 周,之后逐渐增加异维 A 酸剂量,或应用异维 A 酸前单独应用泼尼松 2 周^[27]。

异维 A 酸治疗过程中出现轻微痤疮加重通常会自行消退,无需调整治疗方案,对于发生严重加重的患者,需与暴发性痤疮进行鉴别,且需根据痤疮严重程度

和类型采取不同治疗方案。异维 A 酸诱导的暴发性痤疮少见,根据是否伴有全身症状(发热、关节痛和溶骨性病变),可分为伴全身症状异维 A 酸诱导的暴发性痤疮和无全身症状异维 A 酸诱导的暴发性痤疮^[27]。一项回顾性研究显示,与使用抗生素或抗生素联合泼尼松的两种治疗方案相比,联合泼尼松和异维 A 酸能更快地控制全身症状并改善痤疮,且与先口服异维 A 酸后再增加泼尼松治疗相比,在泼尼松($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)第 3~6 周时增加口服异维 A 酸 ($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗对患者全身症状控制更好(控制全身症状所需时间:1 周 vs 8.5 周)^[28]。因此,建议异维 A 酸诱导的严重暴发性痤疮的患者需停用异维 A 酸,并开始口服泼尼松($0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)至少 2 周,伴有全身症状的患者则延长至 4 周;待结痂病灶愈合后加用小剂量异维 A 酸,两者联用至少 4 周,随后缓慢减少泼尼松用量,逐渐增加异维 A 酸用量;若在治疗过程中症状加剧,可能需要延长系统性糖皮质激素治疗或暂停止口服异维 A 酸^[27]。

3.3 如何正确把握口服异维 A 酸剂量和疗程来预防痤疮复发?

推荐意见:口服异维 A 酸一般 3~4 周起效,疗程视皮损消退情况、耐受情况及剂量而定,通常应不少于 16 周;建议长疗程的持续性低剂量给药(每日服用),并且根据皮损恢复情况,以及是否存在痤疮残留病灶,选择适当减少剂量($\leq 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)继续维持治疗 2~3 个月或更长时间,具体根据患者皮损改善程度以及皮损性质进行调整。

证据质量:中等质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:尽管异维 A 酸治疗痤疮疗效肯定,但停用后仍有痤疮复发可能^[19,29-30],且不同治疗方案的复发率不同^[31]。研究发现,间歇性治疗($0.5\sim 0.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每个月服用 1 周)与持续性治疗(20 mg/d ,每日服用)相比,6~8 个月后,两组改善率无统计学差异,但在随访期间间歇性治疗组复发率高于持续组^[29]。也有研究显示与持续性治疗相比,间歇性治疗痤疮复发比例更高(2/16 vs. 9/16)^[19]。因此,推荐长疗程的持续性低剂量给药(每日服用)预防痤疮复发。

服用异维 A 酸的累积剂量可能与痤疮复发有关。较早研究发现,异维 A 酸累积剂量低于 120 mg/kg 的患者复发率更高^[32],继而认为服用异维 A 酸累积剂量达到 120 mg/kg 可以有效预防痤疮复发^[31, 33],但是这一观点备受争议。一项横断面研究分析了 212 例持续服用异维 A 酸($0.3\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗至少 4 个月的痤疮患者,根据患者治疗结束后痤疮是否复发进行分组,结果发现异维 A 酸的累积剂量与痤疮复发没有相关性($P=0.372$);与未发生痤疮复发的患者组相比,复发组中有更多的患者在治疗结束时存在残留皮损($20.3\%\text{ vs }7.5\%, P=0.006$)^[34]。因此,本共识建议根据患

者治疗结束时的皮损恢复情况,以及是否存在痤疮残留皮损,选择适当减少异维 A 酸剂量($\leq 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)继续维持治疗。维持治疗一般持续 2~3 个月或更长时间,具体根据患者皮损改善程度以及患者皮损性质进行调整^[10]。

4 安全性

4.1 口服异维 A 酸的常见不良反应及其处理方法有哪些?

推荐意见:口服异维 A 酸常见的不良反应为皮肤黏膜干燥,建议日常做好皮肤屏障修复和防晒,发生不良反应或者有危险因素的患者,可考虑减少异维 A 酸剂量($<0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。

证据等级:高质量;推荐强度:强推荐。

推荐意见:部分女性患者在口服异维 A 酸期间可能会发生月经周期紊乱,但停药后会恢复正常,建议在治疗前告知女性患者异维 A 酸潜在的月经失调风险。

证据质量:低质量;推荐强度:推荐。

主要证据:一项评估不同口服异维 A 酸用药方案疗效与安全性的系统性综述分析了 14 项随机对照试验共 906 例轻度至重度痤疮患者,发现在口服异维 A 酸治疗过程中或随访期间未发生严重不良反应^[3]。口服异维 A 酸常见不良反应主要为皮肤黏膜干燥如唇炎、口唇干燥、鼻黏膜干燥、鼻衄、皮肤干燥脱屑等^[2-3]。辅助性使用皮肤屏障修复剂有助于修复皮肤屏障,缓解皮肤黏膜干燥,提高患者依从性^[35]。一项随机对照试验评估异维 A 酸联合舒敏保湿特护霜对患者皮肤屏障的影响,试验组患者在口服异维 A 酸的基础上早晚涂抹舒敏保湿特护霜,结果显示,试验组治疗后的平均经皮失水量更低、平均角质层含水量更高,且试验组治疗效果更好[囊肿结节体积、瘢痕凹陷体积和深度、皮肤粗糙度、红斑绝对值和区域大小均更低]^[36]。此外,皮肤屏障受损后也会对紫外线不耐受。因此,建议口服异维 A 酸患者日常做好保湿和防晒。

口服异维 A 酸的不良反应与剂量有一定关系。一项系统性综述发现,口服异维 A 酸剂量较高($1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)时更有可能发生不良事件^[2]。对于发生不良反应或者有发生不良反应风险的患者,可以考虑减少服用剂量($<0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。

除常见的皮肤黏膜不良反应外,部分女性患者服用异维 A 酸后出现月经失调。一项回顾性研究发现,40 例女性痤疮患者接受口服异维 A 酸治疗至少 16 周,其中 8 例患者排除其他因素后在治疗期间出现月经周期紊乱,但均在停药后恢复正常^[37]。另一项共纳入 76 例患有结节囊肿型痤疮的青少年患者的研究分析显示,异维 A 酸治疗第三个月(32.2%)和第六个月(42.1%)的月经周期紊乱发生率更高($P < 0.01$),且月经周期紊乱患者的性激素水平(总睾酮、硫酸脱氢表雄酮

和性激素结合球蛋白)也会在治疗后发生显著变化;尽管异维 A 酸通过抗雄激素作用降低皮脂分泌,但它可能会导致性激素结合球蛋白水平下降和游离雄激素数量增加,进而导致患者出现月经不规律^[38]。因此,需在治疗前告知女性患者异维 A 酸潜在的引起月经不规则风险,但此现象在停药后会恢复正常。

4.2 异维 A 酸与哪些药物可能存在相互作用?

推荐意见:异维 A 酸对口服避孕药(乙炔雌二醇和炔诺酮)的药代动力学没有显著影响,异维 A 酸治疗期间应避免与卡马西平、四环素类药物、维生素 A、华法林、甲氨蝶呤等同时使用,与苯妥英、系统糖皮质激素同时使用时应警惕骨质流失。若需与抗生素类药物联用,可考虑使用大环内酯类抗生素。

证据质量:低质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:异维 A 酸和乙炔雌二醇主要通过细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)3A4 同工酶和葡萄糖醛酸化代谢,有证据表明两者均可能抑制 CYP3A4 的活性,理论上会降低彼此代谢的可能^[39]。CYP3A4 诱导剂可降低同时服用的激素避孕药浓度,包括乙炔雌二醇和炔诺酮,进而导致避孕失败或出现允许排卵的激素类状况^[40]。一项评估异维 A 酸对避孕药(炔雌醇和炔诺酮)药代动力学和药效学影响的试验结果显示,在服用口服避孕药的同时加入异维 A 酸,乙炔雌二醇和炔诺酮浓度分别在第 6 天和第 20 天发生轻微下降(分别为 9% 和 11%, $P < 0.04$, $P = 0.03$),但此结果没有在这两个时间点持续发现;血清黄体酮、促黄体生成素和促卵泡刺激素水平上升但差异均无统计学意义^[41]。

一项病例报道报告了 1 例癫痫大发作合并严重痤疮的患者在合并异维 A 酸用药前后卡马西平和卡马西平 10,11 环氧化物在血液和唾液中的浓度,结果显示,与卡马西平单药相比,在合并用药后卡马西平及其环氧化物在血液和唾液中的浓度均减少^[42]。此外,异维 A 酸与某些药物同时使用可能增加不良反应风险,异维 A 酸与四环素类药物合用可能导致患者出现良性颅内压升高(假性脑瘤)^[43],与维生素 A 同时使用,可能出现与维生素 A 超剂量时相似的症状,与华法林同时使用可能降低华法林的治疗活性,与甲氨蝶呤合用可能因甲氨蝶呤的血药浓度增加而增加肝损伤。此外,研究显示,苯妥英单药可致软骨病^[44],系统使用糖皮质激素单药可致骨质疏松^[45],但尚无研究评价异维 A 酸与这两种药物合用在骨质流失方面是否有相互作用,因此建议异维 A 酸与苯妥英或系统糖皮质激素合用时应谨慎。若患者确需使用抗生素类药物,可以考虑联合使用大环内酯类抗生素。一项开放标签、前瞻性、单臂、单中心临床试验显示,3 级和 4 级痤疮患者在接受平均 21 周的 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服异维 A 酸联合口服阿奇霉素治疗方案后,93.9% 的患者达到痤疮完全清除^[46]。另一项国内的随机对照试验也显

示异维 A 酸联合阿奇霉素治疗青春期后中重度痤疮有良好的疗效和安全性^[47]。

异维 A 酸与中药合并用药的相互作用和安全性临床证据较少,有个别报道认为与仅使用口服异维 A 酸治疗的单药组相比,联合用药组患者的疗效更好,不良反应发生率更低($P<0.05$)^[48-49]。

4.3 育龄期患者是否需要在口服异维 A 酸后避孕,避孕的持续时间是多长?

推荐意见:异维 A 酸有明确的致畸作用,禁止用于妊娠或即将妊娠的女性,育龄期女性患者治疗前 3 个月、治疗期间及停药后 3 个月内应采用有效的避孕措施。

证据质量:中等质量;推荐强度:强推荐。

推荐意见:暂无证据表明异维 A 酸会对男性痤疮患者的生育能力造成负面影响。

证据质量:低质量;推荐强度:推荐。

主要证据:口服异维 A 酸可能会对胎儿大脑、面部、腭、耳朵、心脏、胸腺和脊髓的发育产生不利影响^[50]。一项分析妊娠期间异维 A 酸暴露数据的研究显示,在 398 例接受异维 A 酸治疗的女性中,有 130 例患者(33%) 在开始异维 A 酸治疗时已经妊娠,65 例患者(16%) 在异维 A 酸使用的前 3 周妊娠。在 151 例新生儿中,正常 72 例(48%),先天性畸形 71 例(47%),畸形以外异常 8 例(5%)^[51]。另一项研究分析了 59 271 例接受异维 A 酸治疗的女性,在异维 A 酸治疗期间和治疗后 42 周检测是否妊娠,并对活产随访 1 年,结果显示,在 118 例活产中,有 11 例(9.3%) 为先天性畸形^[52]。因此,妊娠或即将妊娠的女性禁止服用异维 A 酸,育龄期女性若有异维 A 酸治疗需求,需采取严格避孕措施。建议育龄期女性患者在治疗前 3 个月、治疗期间以及停药后 3 个月内严格避孕。欧洲和美国建议在异维 A 酸治疗期间采取两种以上有效避孕手段,且至少其中一种为主要推荐的避孕方式。治疗开始前确保女性患者已经避孕 1 个月,并进行妊娠测试;在治疗过程中建议每月定期随访以评估怀孕风险;在停药后 5 周应进行妊娠测试^[16-17]。

目前没有证据表明口服异维 A 酸会给男性痤疮患者生殖能力带来负面影响。一临床研究分析 81 例口服异维 A 酸男性患者,治疗 6 个月累积剂量 120 mg/kg,结果显示患者治疗前后的精子参数均在正常范围内,但与治疗前相比,患者治疗后的平均精子浓度、每次射精的平均精子数量、前向运动精子比率、每次射精的平均前向运动精子数量和平均精子活力均显著更高,提示口服异维 A 酸对男性生殖能力可能具有积极影响^[53]。也有研究发现,部分不育男性甚至可以通过异维 A 酸改善精子产量和生育能力。一项单臂临床试验评估了口服异维 A 酸对少弱精子症患者的精子参数影响,19 例患者每日口服两次 20 mg 异维 A 酸,持续治疗 20

周,治疗结束时的中位精子浓度更高($P=0.006$),两组数据的中位前向运动精子比率无统计学差异;在研究期间,男性患者的女性伴侣中有 6 名怀孕(3 名是自然怀孕,3 名是通过胞质内精子注射),5 名完成分娩^[54]。

4.4 口服异维 A 酸与心理健康障碍(抑郁、焦虑、自杀)有关吗?

推荐意见:目前尚无充分证据证明口服异维 A 酸与心理健康障碍(抑郁、焦虑、自杀)有关,但考虑到痤疮疾病本身可能影响患者心理健康,建议在治疗前和治疗过程中评估患者心理健康状态,已经存在明显抑郁症状或有抑郁症的患者谨慎使用,必要时建议患者寻求心理医生介入。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:口服异维 A 酸与心理健康障碍(抑郁、焦虑、自杀或自杀倾向)的相关性尚存在争议。一项系统性综述分析了 9 项不同类型的研究,其中 2 项研究认为异维 A 酸可能会对患者精神造成影响,5 项研究发现两者之间没有关联,另 2 项发现异维 A 酸会改善患者的精神症状^[55]。一项荟萃分析纳入了 4 项涉及抑郁风险分析的研究,提示使用异维 A 酸与抑郁之间没有关联性,亚组分析显示,在回顾性研究的汇总数据中,使用异维 A 酸与抑郁风险之间的关联性有统计学意义($P=0.02$),但是在前瞻性研究中没有($P=0.86$)^[4]。部分研究报道口服异维 A 酸能改善患者抑郁程度或不会对患者的心理健康产生负面影响^[56-57]。一项单中心、无盲、单臂前瞻性试验,纳入分析 100 例接受口服异维 A 酸治疗的痤疮患者,其中有 6% 的患者在治疗前存在抑郁症状,研究结果显示,这些患者在治疗期间没有发生任何抑郁症状的恶化,多数患者的抑郁症状治疗期间消失^[58]。荟萃分析发现,接受异维 A 酸治疗的患者与接受其他替代治疗的患者相比,其抑郁评分差异无统计学意义,且异维 A 酸治疗后抑郁的患病率显著降低;与基线数据相比,患者的平均抑郁分数在异维 A 酸治疗后显著降低^[6]。此外,痤疮本身可能会引发患者心理疾病,痤疮严重程度与患者临床抑郁水平有直接联系^[59]。一项病例对照研究显示,与对照组和自我评价痤疮严重程度为轻度和中度的患者相比,自我评价病情严重的患者中特质焦虑比例更高;与对照组相比,中度和重度痤疮患者的状态焦虑比例更高;与其他患者相比,重度痤疮患者发生状态焦虑、愤怒和郁怒的比例更高^[60]。综上,没有充分的证据证实口服异维 A 酸与心理健康障碍(抑郁、焦虑、自杀)有关,但考虑到痤疮疾病本身可能会影响患者的心理健康,因此建议皮肤科医生在开始治疗前和治疗过程中评估患者心理健康状态,建议已经存在明显抑郁症状或有抑郁症的患者慎用,必要时建议患者寻求专业心理医生介入。

4.5 口服异维 A 酸会增加炎症性肠病的风险吗?

推荐意见:目前证据尚不能证明口服异维 A 酸与炎症性肠病之间存在因果关系,建议在异维 A 酸治疗前询问患者是否存在炎症性肠病或者相关家族病史,并告知其用药的潜在风险。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩疾病 (crohn disease, CD)。有研究报道部分无肠道疾病史的痤疮病例在使用口服异维 A 酸治疗后发生 IBD^[61-62]。但荟萃分析的结果显示,接受异维 A 酸治疗并不会增加 IBD、CD 和 UC 的患病风险^[7]。另一项纳入已发表和未发表数据的巢式病例对照研究和荟萃分析也有类似发现^[63]。总之,口服异维 A 酸与 IBD 之间的因果关系尚不明确,建议在异维 A 酸治疗前询问患者是否存在 IBD 或者相关家族病史,并告知其用药的潜在风险。

4.6 口服异维 A 酸会影响皮肤治疗吗?

推荐意见:不建议在口服异维 A 酸治疗期间或停药 6 个月以内进行以下皮肤手术:全脸皮肤磨削术、机械皮肤磨削术,针对全脸或非面部区域的全剥脱性激光(非点阵),中深层化学换肤。此外,建议在接受皮肤治疗前对患者的皮肤屏障进行评估,并根据患者皮肤敏感度和皮肤屏障受损情况调整皮肤治疗的强度(包括换肤终点、终止时间和光电能量)等。

证据质量:中等质量;推荐强度:推荐。

主要证据:早期病例系列报道显示,个别患者在口服异维 A 酸联合皮肤磨削术或激光治疗后产生了瘢痕或伤口延迟愈合的情况^[64]。但近年发现口服异维 A 酸期间同时接受部分皮肤治疗是安全可靠的^[65-66]。一项系统性综述分析同时接受异维 A 酸和激光治疗的 871 例患者中,12 例经历了短暂的不良反应后自行缓解,仅有 2 例出现瘢痕疙瘩,提示异维 A 酸与激光同时使用的风险很小甚至可以忽略^[67]。一项随机对照试验评估患者在异维 A 酸治疗结束后 1 个月内接受非剥脱性点阵激光(non-ablative fractional laser, NAFL)治疗的安全性,结果显示所有(10 例)存在痤疮瘢痕的患者在接受 NAFL 治疗后愈合,未见增生性瘢痕或瘢痕疙瘩^[68]。另一项临床试验也发现,在异维 A 酸治疗后 1~3 个月内接受人工磨皮术,所有(10 例)患者瘢痕愈合正常,未见增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,患者对于瘢痕修复效果满意^[69]。除上述皮肤治疗方法外,化学换肤和激光脱毛也有类似的发现^[70-71]。因此,口服异维 A 酸期间或治疗后是否应推迟皮肤治疗,建议临床医生结合自身临床经验和患者实际情况综合考量^[72]。

4.7 口服异维 A 酸会增加成人骨折风险吗?

推荐意见:口服异维 A 酸与骨折风险的相关性较弱。但对存在骨骼方面疾病的患者,应尽量避免异维 A 酸的使用或使用低剂量异维 A 酸治疗,同时监测维生

素 D 和钙水平。

证据质量:中等质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:一项病例对照试验分析了 124 655 例骨折病例和 373 962 例年龄和性别相匹配的对照病例,研究发现维生素 A 类似物(包括异维 A 酸)治疗剂量或时间的增加并不会增加任何髋部、前臂或脊柱骨折风险,研究人员因此推测维生素 A 类似物治疗与骨折风险没有相关性^[73]。尽管在大鼠中发现异维 A 酸具有很强的骨质疏松活性^[74]。一项系统性综述研究发现,在服用高剂量异维 A 酸前后,除血钙外的其他骨转换生物标志物水平均未发生显著变化;但服用过量维生素 A 会影响钙吸收,特别是在维生素 D 缺乏的人群中,所以推测服用异维 A 酸的患者中可能也会产生类似不良反应^[74]。因此,对于合并骨骼方面疾病的患者,应尽量避免异维 A 酸的使用或使用低剂量异维 A 酸治疗,并同时监测维生素 D 和钙水平。

5 用药监测与管理

5.1 口服异维 A 酸治疗需要监测哪些生化指标?

推荐意见:建议医生根据患者实际情况判断监测指标和监测频率。

证据质量:高质量;推荐强度:强推荐。

推荐意见:口服异维 A 酸与自身免疫性疾病的关系尚不明确,建议有自身免疫性疾病家族史的人群,在异维 A 酸用药前和随访期间进行自身免疫性疾病相关生物标志物检测。对于合并自身免疫性疾病的患者,建议与多学科专家讨论后决定是否服用异维 A 酸。

证据质量:极低质量;推荐强度:推荐。

主要证据:口服异维 A 酸可能会导致部分实验室指标,如低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯水平上升^[75-79]。一项随机对照试验将 58 例痤疮患者随机分成每日服用异维 A 酸 1 次和每日服用异维 A 酸 2 次;两组患者的血清胆固醇、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和甘油三酯在治疗后都有轻微的升高,其中甘油三酯在每日两次异维 A 酸剂量组的升高更为明显^[79]。另一项临床试验分析了 31 例接受口服异维 A 酸(0.5~0.7 mg/kg)治疗 2 个月的痤疮患者发现,治疗后患者的血浆维生素 E、过氧化物脂质(LP)和血清高密度脂蛋白胆固醇明显低于治疗前;治疗后患者的红细胞 LP、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、AST、ALT、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平显著高于治疗前^[78]。考虑到患者存在个体差异,建议根据患者实际情况判断应该监测哪些指标。

口服异维 A 酸与自身免疫性疾病之间的关系尚不清楚。有多项病例报告报道,痤疮患者在接受口服异维 A 酸治疗后出现不同程度的自身免疫性疾病,包括 Graves 病(又称毒性弥漫性甲状腺肿)^[80]、僵人综合

征(一种罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病)^[81]、隐匿性自身免疫性糖尿病^[82]和自身免疫性甲状腺炎^[83]。

此外,有研究报道口服异维 A 酸可以安全用于系统性红斑狼疮患者的痤疮治疗,该研究通过系统性红斑狼疮动物模型发现,异维 A 酸对肾小球的自身免疫性损伤具有调节作用,推测其可能通过影响自身免疫性抗体的合成,限制自身免疫性抗体在肾小球单位的沉积;此外,异维 A 酸可能防止狼疮性肾炎患者的足细胞流失,调节血管活性物质产生,进而改善狼疮性肾炎患者的肾脏功能^[84]。因此,建议在接受异维 A 酸治疗前,评估患者的自身免疫性疾病易感性,对于有自身免疫性疾病家族史的患者,建议在治疗前和治疗期间检测自身免疫性疾病相关生物标志物。但对于合并自身免疫性疾病的痤疮患者,口服异维 A 酸的安全性证据有限,因此,建议与多学科专家讨论后决定这类患者是否可以服用异维 A 酸。

5.2 口服异维 A 酸后甘油三酯有明显升高,能否继续服用?

推荐意见:口服异维 A 酸可能会造成甘油三酯升高,通常在调整饮食、减少异维 A 酸剂量或停止治疗后恢复正常;如果甘油三酯水平难以控制在可接受范围内甚至出现胰腺炎风险时,应停用异维 A 酸。有胰腺炎病史者,建议慎重服用。

证据质量:中等质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:接受口服异维 A 酸治疗的部分痤疮患者在治疗前后的血脂水平会有较明显的上升,但是大部分血脂水平升高后仍处于正常范围内,血脂异常的发生率较低^[77,85]。一项队列研究分析了 1863 例接受过异维 A 酸治疗的患者,结果显示发生 3 级或 3 级以上甘油三酯异常的患者少于 1%,未观察到 3 级或 3 级以上胆固醇或完全血细胞计数异常^[85]。此外,研究发现,口服异维 A 酸的累积剂量与血脂异常的相关性无统计学意义^[77],且目前尚无证据表明短期异维 A 酸治疗带来的甘油三酯和血脂短期升高会引起长期心血管风险^[11]。一般情况下,上升的血脂水平会随着异维 A 酸剂量减少、停止治疗或调整饮食恢复至正常水平。如果患者的甘油三酯水平难以控制在可接受范围内或出现胰腺炎症状,应停用异维 A 酸。

5.3 口服异维 A 酸后肝功能指标升高,能否继续服用?

推荐意见:口服异维 A 酸后肝功能指标升高的发生率较低,轻微升高可以继续服用。当肝功能指标超出正常值上限 2 倍时,建议降低口服异维 A 酸剂量;超出正常值上限 3 倍时,建议立即停药。肥胖和肝病患者应慎用异维 A 酸,或者在使用时增加指标监测频率;若乙肝患者肝功能基本维持正常,且病毒能够有效控制,可慎重服药。

证据质量:中等质量;推荐强度:强推荐。

推荐意见:针对用药后出现肝功能异常的患者,应

分辨异常发生原因是由口服异维 A 酸引起还是其他原因如肝炎病毒感染、合并其他药物等引起;因肝功能异常而停药的患者,可在肝功能恢复正常后考虑再次服用,但需对肝功能情况进行严格监测。

证据质量:极低质量;推荐强度:强推荐。

主要证据:口服异维 A 酸会使痤疮患者的 ALT, AST, 碱性磷酸酶水平轻微升高^[75,77],且体重较高的患者发生这些指标异常的风险更高,提示肥胖患者可能需要增加监测频率^[77]。一般情况下,多数患者的转氨酶水平在正常范围内变化,在治疗期间也会恢复至基线水平^[16]。一项随机对照试验发现,与治疗前相比,多数接受口服异维 A 酸治疗的患者在治疗期间的 AST 和 ALT 水平均显著上升(分别为 $P=0.01$ 和 $P=0.008$),其中 AST 和 ALT 水平异常的例数分别为 2 例(3.5%)和 7 例(12%),对应的不良反应等级均为较轻微的 I 级,多数患者的 AST 和 ALT 水平仍处于正常范围内^[79]。类似的结果也在一项队列研究中发现,该研究分析了 1863 例接受过异维 A 酸治疗的患者,其中发生 3 级或 3 级以上肝功能指标异常的患者少于 0.5%^[85]。因此在口服异维 A 酸期间,若患者肝功能指标轻微升高可以继续服用;当肝功能指标超出正常值上限 2 倍时,建议降低口服异维 A 酸剂量;超出正常值上限 3 倍时,建议停药。肥胖或合并肝病的痤疮患者应慎用异维 A 酸,或在使用时增加指标监测频率。

本共识结合国内外最新口服异维 A 酸临床证据,以及痤疮领域专家临床经验,对应用口服异维 A 酸治疗痤疮时可能会遇到的关键临床问题进行讨论并提出推荐意见,供临床医师作为用药参考。此外,口服异维 A 酸目前广泛应用于玫瑰痤疮、银屑病、反常性痤疮/化脓性汗腺炎、非黑色素瘤皮肤癌、扁平疣、脂溢性皮炎等其他皮肤性疾病的治疗^[86-90]。但由于缺乏前瞻性、长期随访的高质量临床证据,对于口服异维 A 酸的超出适应证的应用还需谨慎。随着新的循证医学证据不断出现以及临床实践经验的积累,口服异维 A 酸的临床应用和管理将不断优化。本共识也将作相应更新。建议皮肤科医生在临床实践时遵循共识但不局限于共识。

参考文献

- [1] Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis[J]. *Dermatoendocrinol*, 2011, 3(3): 141-165.
- [2] Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(1): 76-85.
- [3] Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): Cd009435.
- [4] Li C, Chen J, Wang W, et al. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e021549.
- [5] Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, et al. Comparison of Quality

- of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study[J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(3): 195-202.
- [6] Huang YC, Cheng YC. No evidence for increased anxiety in acne patients treated with isotretinoin[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(7): e344-e345.
- [7] Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(2): 210-216.
- [8] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- [9] Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2007, 299(10): 467-473.
- [10] Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8): 1261-1268.
- [11] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(5): 945-973 e933.
- [12] Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011, 77(6): 688-694.
- [13] Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris—a placebo-controlled, randomized double-blind study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(6): 747-754.
- [14] National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management (NICE Guideline[NG198])[EB/OL]. 2021[cited 2022 January 20th]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/resources/acne-vulgaris-management-pdf-66142088866501>.
- [15] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2019 修订版)[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(9): 583-588.
- [16] European Medicines Agency(EMA). Isotretinoin. Annex I, II, III [EB/OL]. 2003 [cited 2022 January 22nd]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/roaccutane-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf.
- [17] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency from GOV. UK. Guidance: Isotretinoin for severe acne: uses and effects[EB/OL]. 2014[cited 2022 January 22nd]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/isotretinoin-for-severe-acne-uses-and-effects/isotretinoin-for-severe-acne-uses-and-effects>.
- [18] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(Suppl 3): S163-186.
- [19] Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(6): 1369-1375.
- [20] Sadeghzadeh-Bazargan A, Ghassemi M, Goodarzi A, et al. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1): e14438.
- [21] Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10(3): 490-496.
- [22] Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation(isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(5): 762-767.
- [23] Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(2 Suppl 1): S1-S23.e21.
- [24] Burney W, Bosanac SS, Nguyen C, et al. Short-term exposure of human sebocytes to 13-cis-retinoic acid induces acnegenic changes[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(5): 1201-1202.
- [25] Demircay Z, Kus S, Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment[J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(4): 452-456.
- [26] Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose[J]. *Dermatology*, 2009, 218(2): 178-180.
- [27] Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 109-117.
- [28] Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases[J]. *Br J Dermatol*, 1999, 141(2): 307-309.
- [29] Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris[J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(10): 1265-1267.
- [30] El Aziz Ragab MA, Omar SS, Collier A, et al. The effect of continuous high versus low dose oral isotretinoin regimens on dermcidin expression in patients with moderate to severe acne vulgaris[J]. *Dermatol Ther*, 2018, 31(6): e12715.
- [31] Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, et al. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course?[J]. *Br J Dermatol*, 1993, 129(3): 297-301.
- [32] Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne[J]. *Clin Dermatol*, 2004, 22(5): 439-444.
- [33] Haryati I, Jacinto SS. Profile of acne patients in the Philippines requiring a second course of oral isotretinoin[J]. *Int J Dermatol*, 2005, 44(12): 999-1001.
- [34] Demirci Saadet E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(6): e15109.
- [35] Del Rosso JQ. Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management[J]. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12(6): 626-631.
- [36] 盛安琪, 陈惠英, 欧阳杰, 等. 异维 A 酸联合舒敏保湿特护霜治疗重度痤疮的疗效[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2021, 27(2): 139-144.
- [37] Kwon HJ, Lee JY, Cho BK, et al. Menstrual irregularity during isotretinoin treatment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(4): 562-563.
- [38] Akpolat D. Unexpected Effects of Oral Isotretinoin in Adolescents With Acne Vulgaris[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17115.
- [39] Balogh A, Gessinger S, Svarovsky U, et al. Can oral contraceptive steroids influence the elimination of nifedipine and its primary pyridine metabolite in humans?[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(9-10): 729-734.

- [40] Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(5): 471-477.
- [41] Hendrix CW, Jackson KA, Whitmore E, et al. The effect of isotretinoin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinyl estradiol and norethindrone[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75(5): 464-475.
- [42] Marsden JR. Effect of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics[J]. *Br J Dermatol*, 1988, 119(3): 403-404.
- [43] Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne[J]. *Cutis*, 1995, 55(3): 165-168.
- [44] Palmer KT, Smith AE, Taylor BB. Anticonvulsant-induced osteomalacia[J]. *Age Ageing*, 1977, 6(4): 228-231.
- [45] Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB. Corticosteroid-induced osteoporosis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 22(6): 375-384.
- [46] De D, Kanwar AJ. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne: a preliminary open-label, prospective, non-comparative, single-centre study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(8): 599-604.
- [47] 邱子津, 陈德清. 异维 A 酸联合阿奇霉素治疗青春期中重度痤疮的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(16): 1519-1522.
- [48] 崔太伦. 中药联合异维 A 酸软胶囊治疗聚合性痤疮的效果[J]. *系统医学*, 2021, 6(6): 101-103.
- [49] 樊延红, 王怀成, 刘丹. 异维 A 酸软胶囊联合中医药治疗中重度痤疮 60 例疗效观察[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期杂志*, 2018, 17(1): 43-44.
- [50] Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(14): 837-841.
- [51] Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(4): 599-606.
- [52] Henry D, Dormuth C, Winquist B, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy[J]. *Cmaj*, 2016, 188(10): 723-730.
- [53] Cinar L, Kartal D, Ergin C, et al. The effect of systemic isotretinoin on male fertility[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(4): 296-299.
- [54] Amory JK, Ostrowski KA, Gannon JR, et al. Isotretinoin administration improves sperm production in men with infertility from oligoasthenozoospermia: a pilot study[J]. *Andrology*, 2017, 5(6): 1115-1123.
- [55] Chandrasekaran S, De Sousa JFM, Paghdar S, et al. Is Isotretinoin in Acne Patients a Psychological Boon or a Bane: A Systematic Review[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e16834.
- [56] Bozdogan KE, Gulseren S, Guven F, et al. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin[J]. *J Dermatol Treat*, 2009, 20(5): 293-296.
- [57] Chia CY, Lane W, Chibnall J, et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study[J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(5): 557-560.
- [58] Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study[J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(2): 163-168.
- [59] Cunliffe WJ, Hull SM, Hughes BR. The benefit of isotretinoin in the severely depressed/dysmorphic patient[R]. Second International Congress on Psychiatry and Dermatology; University of Leeds, UK 1989.
- [60] Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, et al. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1988, 18(2 Pt 1): 325-333.
- [61] Papaconstantinou I, Stefanopoulos A, Papailia A, et al. Isotretinoin and ulcerative colitis: A case report and review of the literature[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2014, 6(7): 142-145.
- [62] Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease[J]. *Neth J Med*, 2006, 64(2): 52-54.
- [63] Etmann M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data[J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(2): 216-220.
- [64] Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment[J]. *Br J Dermatol*, 1988, 118(5): 703-706.
- [65] Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, et al. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(2): 142-146.
- [66] Kim HW, Chang SE, Kim JE, et al. The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(12): 1361-1366.
- [67] Mirza FN, Mirza HN, Khatri KA. Concomitant use of isotretinoin and lasers with implications for future guidelines: An updated systematic review[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14022.
- [68] Saluja SS, Walker ML, Summers EM, et al. Safety of non-ablative fractional laser for acne scars within 1 month after treatment with oral isotretinoin: A randomized split-face controlled trial[J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(10): 886-890.
- [69] Picosse FR, Yarak S, Cabral NC, et al. Early chemabrasion for acne scars after treatment with oral isotretinoin[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(9): 1521-1526.
- [70] Kar BR, Tripathy S, Panda M. Comparative study of oral isotretinoin versus oral isotretinoin + 20% salicylic Acid peel in the treatment of active acne[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2013, 6(4): 204-208.
- [71] Khatri KA, Garcia V. Light-assisted hair removal in patients undergoing isotretinoin therapy[J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(6): 875-877.
- [72] McDonald KA, Shelley AJ, Alavi A. A Systematic Review on Oral Isotretinoin Therapy and Clinically Observable Wound Healing in Acne Patients[J]. *J Cutan Med Surg*, 2017, 21(4): 325-333.
- [73] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. High-dose treatment with vitamin A analogues and risk of fractures[J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(5): 478-482.
- [74] Miziolek B, Bergler-Czop B, Stankowska A, et al. The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(1): 18-24.
- [75] Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(1): 35-44.
- [76] Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2020, 39(1): 67-70.
- [77] Alajaji A, Alrawaf FA, Alosayli SI, et al. Laboratory Abnormalities in Acne Patients Treated With Oral Isotretinoin: A Retrospective Epidemiological Study [J]. *Cureus*, 2021, 13 (10):

- e19031.
- [78] Erturan İ, Naziroglu M, Akkaya VB. Isotretinoin treatment induces oxidative toxicity in blood of patients with acne vulgaris: a clinical pilot study[J]. Cell Biochem Funct, 2012,30(7): 552-557.
- [79] Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin[J]. Dermatol Ther, 2015, 28(3): 151-157.
- [80] Nugroho J, Schweiger B. Isotretinoin as a Possible Environmental Trigger to Autoimmunity in Genetically Susceptible Patients[J]. Case Rep Pediatr, 2017, 2017: 4207656.
- [81] Chroni E, Sakkis T, Georgiou S, et al. Stiff-person syndrome associated with oral isotretinoin treatment[J]. Neuromuscul Disord, 2002, 12(9): 886-888.
- [82] Bozkus Y. A Case Report of Latent Autoimmune Diabetes Arising After Isotretinoin Treatment: Real Association or Coincidence? A Hypothesis on Pathophysiology[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(12): 2307-2310.
- [83] Guerouaz N, Saint Jean M, Peuvrel L, et al. Autoimmune thyroiditis and isotretinoin: real association or coincidence?[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(1): 125-126.
- [84] Miziolek B, Bergler-Czop B, Stankowska A, et al. The safety of isotretinoin in patients with lupus nephritis: a comprehensive review[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2017, 36(1): 77-84.
- [85] Barbieri JS, Shin DB, Wang S, et al. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(1): 72-79.
- [86] Chu S, Michelle L, Ekelem C, et al. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions[J]. Arch Dermatol Res, 2021, 313(6): 391-430.
- [87] 中华医学会皮肤性病学分会玫瑰痤疮研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会玫瑰痤疮专业委员会. 中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(4): 279-288.
- [88] Shidian E, Vicaut E, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(6): 1124-1129.
- [89] Huang CM, Kirchhof MG. A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes[J]. Dermatology, 2017, 233(2-3): 120-125.
- [90] Kaur GJ, Brar BK, Kumar S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of oral isotretinoin versus topical isotretinoin in the treatment of plane warts: a randomized open trial[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(12): 1352-1358.
- 参与本共识制定的专家(以姓氏汉语拼音为序): 陈柳青(武汉市第一医院)、范卫新(南京医科大学第一附属医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、顾军(海军军医大学第一附属医院)、郭庆(中山大学孙逸仙纪念医院)、韩秀萍(中国医科大学附属盛京医院)、郝飞(第三军医大学第一附属医院)、何黎(昆明医科大学第一附属医院)、蒋献(四川大学华西医院)、鞠强(交通大学附属仁济医院)、赖维(中山大学附属第三医院)、劳力民(浙江大学医学院附属第二医院)、李吉(中南大学湘雅医院)、林彤(中国医学科学院皮肤病研究所)、鲁严(南京医科大学第一附属医院)、骆丹(南京医科大学第一附属医院)、马翠玲(第四军医大学西京皮肤医院)、马英(复旦大学附属华山医院)、宋坪(中国中医科学院广安门医院)、温海(海军军医大学第二附属医院)、项蕾红(复旦大学附属华山医院)、谢红付(中南大学湘雅医院)、许阳(南京医科大学第一附属医院)、许爱娥(杭州市第三人民医院)、杨斌(南方医科大学皮肤病医院)、张福仁(山东省皮肤病医院)、张建中(北京大学人民医院)、张锡宝(广州皮肤病防治所)、章伟(上海市皮肤病医院)、郑跃(中山大学附属第三医院)、郑志忠(复旦大学附属华山医院)