

酮康唑洗剂专家共识

Expert consensus on the ketoconazole shampoo

章星琪¹, 范卫新², 杨勤萍³, 吕中法⁴

ZHANG Xingqi, FAN Weixin, YANG Qinqing, LYU Zhongfa

¹ 中山大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州 510080; ² 南京医科大学第一附属医院皮肤科, 江苏 南京 210029; ³ 复旦大学附属华山医院皮肤科, 上海 200040; ⁴ 浙江大学医学院附属第二医院皮肤科, 浙江 杭州 310009

[摘要] 酮康唑洗剂是治疗多种浅表性真菌病的常用局部外用药物,其治疗头皮糠疹(头皮屑)、脂溢性皮炎和花斑糠疹的疗效和安全性均已得到充分的临床证实,并在雄激素性秃发、马拉色菌毛囊炎及头癣等疾病发挥着积极的辅助治疗作用。该文针对酮康唑洗剂的作用机制、在不同皮肤疾病中的疗效与安全性研究进展进行阐述,并就酮康唑洗剂的适应证及用法用量等给出专家共识,以期为酮康唑洗剂的合理应用提供参考。

[关键词] 酮康唑; 洗剂; 头皮屑; 脂溢性皮炎; 专家共识

[中图分类号] R739.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2023)12-0747-06

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2023.12.013

酮康唑(ketoconazole)是一种咪唑类广谱抗真菌药,用于治疗多种浅表性皮肤真菌病的有效性和安全性已得到广泛认可^[1]。酮康唑洗剂于1994年在中国上市,用于治疗头皮糠疹(头皮屑)、脂溢性皮炎及花斑糠疹等。随后包含丙酸氯倍他索的复方酮康唑发用洗剂于1996年上市,被批准用于治疗和预防多种真菌引起的感染。作为已上市近30年的外用抗真菌洗剂,在中国临床已被广泛应用,但目前无规范应用的指导意见。基于此,本文针对酮康唑的作用机制及酮康唑洗剂的研究进展进行阐述,以期提升国内广大临床医师对酮康唑洗剂临床应用的认知,此外,为进一步规范酮康唑洗剂的临床应用,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会毛发学组通过回顾酮康唑洗剂的临床研究数据,以及既往指南和共识的推荐意见,并经过研讨,形成专家共识。

1 酮康唑的作用机制

1.1 酮康唑对真菌的抑菌作用

酮康唑是一种合成的芳乙基环状缩酮类化合物,通过竞争性抑制14- α -甾醇去甲基化酶(一种细胞色素P450依赖性酶),通过干扰该酶催化甾醇前体14- α -甲基羟基化反应,从而阻止真菌细胞膜结构成分麦角甾醇合成,使真菌细胞膜缺陷和通透性增加,导致胞内物质

丢失而杀伤真菌细胞^[2]。这种代谢抑制也引起有毒代谢物14- α -甲基-3,6-二醇在真菌细胞内累积,加速真菌细胞死亡^[2]。酮康唑的抗真菌谱广泛,尤其对各种浅表真菌有强大抗菌力,如马拉色菌属、皮肤癣菌及念珠菌等^[3]。

马拉色菌属是常驻于人类皮肤表面的条件致病菌,当机体免疫力低下或存在诱因(如嗜酒、油腻辛辣刺激性食物、高热潮湿的环境气候、多汗和皮脂分泌旺盛等)时,马拉色菌可大量繁殖导致多种皮肤病,如花斑糠疹、马拉色菌毛囊炎、脂溢性皮炎及特应性皮炎等^[4],酮康唑可在较低药物剂量下形成较强的抑菌效果,有效治疗马拉色菌相关感染。研究表明酮康唑的最小抑菌浓度最低(<0.125 mg/L),低于氟康唑、咪康唑及特比萘芬等多种抗真菌药物^[5-6],仅有个别国外研究报道少数马拉色菌株对酮康唑耐药^[7],未见中国人群耐药报道。皮肤癣菌是临床最常见的真菌之一,主要侵犯表皮角质层或有角质结构的毛发和甲,引起头癣、体股癣及手足癣等多种皮肤癣菌病,体外抗真菌药物敏感试验结果显示酮康唑对常见皮肤癣菌均有良好的抗真菌活性^[3, 8-9]。此外,酮康唑对念珠菌、新生隐球菌、球孢子菌、副球孢子菌、组织胞浆菌及皮炎芽生菌等均有抑菌或杀菌作用^[10]。

1.2 酮康唑的抗炎作用

酮康唑除在真菌性皮肤病中通过抑菌或杀菌发挥作用外,还有直接的抗炎作用^[11]。有研究表明酮康唑可通过抑制角质形成细胞中的5-脂氧合酶活性,阻断

其催化花生四烯酸生成白三烯,从而发挥抗炎作用^[12];也可通过芳香烃受体诱导激活 Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor-2) 氧化还原系统介导细胞损伤保护作用,从而抑制由细胞因子或多环芳香烃诱导的炎症反应^[13]。另有研究显示酮康唑可抑制痤疮丙酸杆菌和马拉色菌分泌的脂肪酶活性,使皮脂中三酰甘油分解的游离脂肪酸(如油酸和软脂酸)减少,从而阻断油酸和软脂酸介导的炎症反应及痤疮形成^[14]。

1.3 酮康唑抗雄激素和抑制皮脂分泌作用

酮康唑通过抑制肾上腺皮质激素合成途径中的 17 α -羟化酶和 17,20-裂解酶活性来阻断脱氢表雄酮和雄烯二酮等睾酮前体合成,从而降低雄激素^[15],同时酮康唑也是一种雄激素受体拮抗剂,可与睾酮和双氢睾酮等雄激素竞争结合雄激素受体起到拮抗雄激素作用^[16]。临床研究显示酮康唑可通过抗雄激素机制在雄激素性秃发和女性痤疮(不排除抑菌和抗炎作用)治疗中发挥作用^[17-18]。此外研究表明酮康唑可通过抑制雄激素生成起到降皮脂作用,口服和外用酮康唑均可降低脂溢性皮炎患者的皮脂含量^[19],减少雄激素性秃发中皮脂的生成^[20]。

2 酮康唑洗剂的临床应用

2.1 脂溢性皮炎/头皮糠疹(seborrheic dermatitis/dandruff)

脂溢性皮炎/头皮糠疹(头皮屑)属于慢性复发性皮肤病,二者的发病机制均与马拉色菌过度增殖相关^[21],头皮糠疹(头皮屑)属于轻型脂溢性皮炎。1%~2%酮康唑洗剂局部外用治疗脂溢性皮炎/头皮屑的有效性与安全性在 20 项随机对照临床研究(randomized controlled trial, RCT)中得到证实,是目前研究证据最充分的治疗药物,也被认为是脂溢性皮炎治疗的金标准,可显著改善头屑、瘙痒及红斑症状,4 周治疗有效率高达 88%,且每周 1 次巩固维持治疗可以有效预防复发^[22]。一项 RCT 报道重度头皮屑/脂溢性皮炎患者局部外用 2%酮康唑洗剂的有效率显著高于 1%酮康唑洗剂,二者在疾病复发方面差异无统计学意义^[23]。酮康唑洗剂在改善毛发油腻程度和接受度方面优于二硫化硒^[24-25],在缓解重度头皮屑和脂溢性皮炎方面相比吡硫鎓锌更有效^[26]。此外,在抑制马拉色菌增殖方面优于二硫化硒和吡硫鎓锌,酮康唑的这一优势可通过其抗真菌特性及药代动力学特点进行解释,酮康唑对马拉色菌在 0.1 mg/L 和 1.0 mg/L 即可起到抑菌和杀菌的作用,而且酮康唑洗剂可与角质层紧密结合,从而在表皮层发挥持续的抗真菌活性,单次使用后 7 d 可以持续检测到表皮层中有治疗浓度的酮康唑^[25]。

糖皮质激素是临床常用的脂溢性皮炎治疗药物,

研究显示酮康唑和氢化可的松搽剂疗效相当^[27],弱于糠酸莫米松溶液和丙酸氯倍他索香波^[28-29],但是单纯使用糖皮质激素停用之后出现明显反弹^[30],而酮康唑联合丙酸氯倍他索的组合在疗效显著增强的同时可以有效维持疗效^[29]。2016 年亚洲脂溢性皮炎治疗共识推荐酮康唑洗剂是轻度脂溢性皮炎的首选用药,对于中重度脂溢性皮炎推荐抗真菌药洗剂联合局部外用糖皮质激素类药物以迅速控制病情^[31]。因此,复方酮康唑发用洗剂为中重度脂溢性皮炎患者提供了一种方便有效的治疗选择,酮康唑作为抗真菌剂能从源头上杀灭和抑制马拉色菌生长,丙酸氯倍他索作为强效糖皮质激素能快速控制炎症,更迅速缓解患者症状并提高疗效以达到治疗目的。

2.2 花斑糠疹(pityriasis versicolor)

花斑糠疹,又名花斑癣或汗斑,是由马拉色菌感染浅表皮肤角质层引起的一种慢性真菌病,主要表现为面部、胸部、背部及颈肩部皮脂腺丰富区域圆形的鳞屑性色素沉着或减退性斑,部分伴痒感^[1]。目前 4 项 RCT 证实局部外用酮康唑洗剂治疗花斑糠疹疗效确切,且复发率低。RCT 报道的有效率为 69%~100%^[32-33],中国人群研究临床和真菌学痊愈率为 82.6%^[34]。因此,酮康唑洗剂得到国内外指南的一致推荐,是临床治疗花斑糠疹的一线用药。

2.3 雄激素性秃发(androgenetic alopecia)

雄激素性秃发作为最常见的脱发类型,是一种好发于额顶部的毛发进行性减少性疾病。临床上,雄激素性秃发和脂溢性皮炎常伴随发生,在雄激素性秃发中,雄激素作用于毛囊的同时还刺激皮脂腺,使头皮油脂分泌增加。另外,在某些易感因素的作用下马拉色菌过度增殖,导致炎症反应,形成脂溢性皮炎。这些炎症因子会造成毛囊周围的微炎症,促进毛囊周围组织纤维化和毛囊生长期缩短,从而对雄激素性秃发的发生发展有一定的促进作用^[35]。临床实践中通常也会通过治疗头皮脂溢性皮炎来改善头皮微环境,进一步起到治疗雄激素性秃发的作用^[35]。因此,对于共病的患者,需要针对病因进行积极治疗,生发药物联合酮康唑洗剂是常见的推荐治疗方案。

目前有限的临床研究支持局部外用酮康唑对雄激素性秃发的有效性,表现为减轻脱发,增加毛干直径,增加生长期毛发百分比,减少皮脂分泌^[20,36]。外用酮康唑除了能够抑制马拉色菌感染,也可能通过抗炎及拮抗雄激素作用,改善头皮微环境和毛囊生长,从而减少脱发数量和增加毛干直径,发挥治疗雄激素性秃发的作用^[37]。日本雄激素性秃发管理指南建议可外用酮康唑洗剂治疗男性和女性雄激素性秃发^[38],欧洲

皮肤病论坛关于雄激素性秃发治疗的循证指南也支持酮康唑洗剂局部外用治疗雄激素性秃发^[39]。

2.4 马拉色菌毛囊炎(pityrosporum folliculitis)

马拉色菌毛囊炎是由糠秕马拉色菌感染引起的毛囊炎性皮肤真菌病,主要表现为胸背部及上臂皮脂腺丰富部位圆顶状毛囊性油腻性红斑丘疹或脓疱,伴瘙痒,局部或全身抗真菌治疗对其有较好的治疗效果,其中 2%酮康唑洗剂治疗马拉色菌毛囊炎已在临床研究中显示出较好的疗效,一项研究显示联合外用酮康唑洗剂和口服抗真菌药治疗的患者治愈率达 100%,仅口服抗真菌药的患者治愈率为 75%^[40];另一项回顾性研究纳入 110 例马拉色菌毛囊炎患者,其中 75%患者隔日局部外用 2%酮康唑洗剂 3~5 min,随访时大部分患者毛囊炎症状清除^[41]。国内外相关指南推荐酮康唑洗剂与系统性抗真菌药物联合使用治疗马拉色菌毛囊炎以达到更佳疗效^[42-43]。

2.5 其他皮肤疾病

2.5.1 头癣(tinea capitis) 头癣是由皮肤癣菌感染头皮及毛发引起的慢性浅表皮肤真菌病,好发于儿童(3~7 岁),根据致病菌种类和宿主反应分为白癣、黄癣、黑点癣及脓癣,治疗以系统用药为主,辅助局部外用药。一项前瞻性研究将 80 例头癣患儿分为口服灰黄霉素单药治疗组以及口服灰黄霉素联合外用二硫化硒洗剂、联合外用 1%克霉唑乳液和联合外用 2%酮康唑洗剂 4 组,治疗 8 周后所有组患儿均有明显疗效,其中服用灰黄霉素联合 2%酮康唑洗剂的治疗时间最短 ($P<0.05$)^[44]。酮康唑洗剂使用方法简便,除杀菌抑菌作用外可止痒去屑,头癣患儿接受程度更高,是治疗患儿头癣的理想辅助药物。2010 年欧洲儿科皮肤病学会头癣治疗实践指南指出 2%酮康唑洗剂可作为头癣的辅助局部外用药^[45],2014 年英国皮肤科医师协会头癣管理指南推荐将 2%酮康唑洗剂作为头癣的局部外用药用于辅助系统性治疗^[46],2019 年德国头癣诊疗指南推荐 2%酮康唑洗剂局部外用治疗头癣(局部停留 5 min/次,2 次/周,疗程为 2~4 周)^[47],此外 2018 年国内头癣诊断和治疗指南也推荐外用 2%酮康唑洗剂辅助治疗头癣^[48]。

2.5.2 皮肤念珠菌病(cutaneous candidiasis) 皮肤念珠菌病是由致病性念珠菌侵犯局部浅表皮肤引起的皮肤感染性疾病,以白念珠菌感染最为常见,多累及皮肤皱褶处,好发于婴幼儿、肥胖多汗者、糖尿病患者及浸水作业者等,可表现为念珠菌性间擦疹、芽生菌性指间糜烂、丘疹性皮肤念珠菌病及念珠菌性甲沟炎等^[49],多数患者局部外用抗真菌药物有效^[50],其中酮康唑洗剂被中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识推荐作为治疗皮肤念珠菌病的常用药物^[51]。

2.5.3 头皮银屑病(scalp psoriasis) 银屑病是一种环境与免疫介导的慢性炎症性皮肤病,发病机制尚未完全明确,头皮是银屑病的常见部位,研究表明马拉色菌定植与银屑病发病密切相关^[52-53],酮康唑通过抑制马拉色菌生长和真菌抗原介导的淋巴细胞免疫反应改善头皮银屑病患者病情^[54]。复方酮康唑发用洗剂中的酮康唑能抑制马拉色菌活性,且其另一主要成分丙酸氯倍他索局部外用治疗头皮银屑病的疗效和安全性已被多项临床研究证实^[55-57],提示复方酮康唑发用洗剂治疗头皮银屑病亦具有很好的临床价值。此外,头皮银屑病可并发脂溢性皮炎,治疗方案中可添加酮康唑洗剂或复方酮康唑发用洗剂。

2.5.4 特应性皮炎(atopic dermatitis) 特应性皮炎是一种慢性反复发作的炎症性皮肤病,主要表现为湿疹样皮损伴皮肤干燥、剧烈瘙痒及脱屑,需外用润肤剂、糖皮质激素和系统抗炎药物进行传统治疗,研究表明特应性皮炎由于皮肤屏障缺陷和免疫功能异常,容易并发微生物感染或定植,而皮肤上的马拉色菌感染可能还会加重病情,尤其是头颈部,头颈部特应性皮炎是一种难治性亚型,被认为是对马拉色菌抗原的 I 型超敏反应,部分患者由出汗引起(有时称为汗液过敏),因马拉色菌(抗原)蛋白存在于汗液中^[4],常用抗真菌药联合抗炎药进行治疗,局部外用酮康唑已有报道^[58-59],欧洲指南建议对头颈部特应性皮炎进行抗真菌治疗,如局部使用酮康唑^[60]。因此,酮康唑洗剂可应用于头皮特应性皮炎,尤其是对于并发头皮马拉色菌感染的患者。

2.5.5 寻常痤疮(acne vulgaris) 寻常痤疮是一种发生于皮脂腺及毛囊的慢性炎症性疾病,与痤疮丙酸杆菌密切相关^[61]。酮康唑可抑制痤疮丙酸杆菌生长,并进一步抑制痤疮丙酸杆菌脂肪酶活性,发挥抗炎作用^[14]。另有研究表明面部痤疮患者的毛囊内容物中寄居大量马拉色菌,被认为是痤疮发病的重要因素^[62],酮康唑对马拉色菌的抑菌作用也可能有助于治疗痤疮,此外酮康唑具有抗雄激素作用^[16]。有限的临床研究支持局部外用酮康唑治疗成年女性痤疮,尤其伴高雄激素血症^[18,63]。局部外用酮康唑洗剂可能为寻常痤疮患者提供了新的治疗选择^[64],但尚需进一步研究证实其疗效和安全性。

3 酮康唑洗剂的安全性

3.1 酮康唑洗剂

药物动力学数据显示酮康唑洗剂局部外用,几乎不经皮吸收,血浆的药物浓度检测不到,即使长期使用后也低于分析方法的检测限($\leq 5 \mu\text{g/L}$),因此,不会产

生系统性不良反应,但在头发局部可检测到杀菌水平的酮康唑,确保长效安全地发挥抗真菌作用^[2]。此外洗剂配方中具有清洁作用的表面活性剂可清除皮肤和毛发中的油脂,从而改善皮肤微环境,耐受性良好,无严重不良事件^[65-66]。总体而言,患者不良反应发生率低,且多为轻度,主要包括局部皮肤轻度刺激或刺痛、红斑、瘙痒、烧灼感及过敏反应等,停药后均可自行缓解^[34,67]。

3.2 复方酮康唑发用洗剂

复方酮康唑发用洗剂主要成分包含 1.5%的酮康唑和 0.025%丙酸氯倍他索。头皮银屑病临床研究证实 0.05%丙酸氯倍他索洗剂通过短时间(15 min)接触头皮发挥治疗作用,甚至长期局部外用治疗也安全性良好,未见下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴的抑制^[68-69]。此外一项每周 2 次 2%酮康唑洗剂(头皮停留 5 min)和每周 2 次 0.05%丙酸氯倍他索洗剂(头皮停留 15 min)联合使用 4 周治疗中重度脂溢性皮炎的 RCT 结果显示耐受性良好,未引起任何皮肤萎缩^[29]。复方酮康唑发用洗剂作为淋洗类香波/洗剂,短时间(3~5 min)接触头皮后即进行清洗,可以安全用于脂溢性皮炎短期使用,2~4 周快速控制炎症。

3.3 特殊人群的使用

妊娠期和哺乳期妇女尚未进行充分临床对照研究^[22,32,70],应权衡利弊使用。酮康唑洗剂用于 12 岁以上青少年人群(头皮屑、脂溢性皮炎和花斑糠疹)得到了较充分的验证^[32,66,71]。儿童用药须在医生指导和监护下进行。酮康唑洗剂在婴幼儿的吸收、药代动力学及安全

性等问题尚未完全明确,临床应用需谨慎,但一项纳入 13 例脂溢性皮炎患儿(<1 岁)每周 2 次局部外用酮康唑洗剂的前瞻性研究结果表明治疗 1 个月后无透皮吸收进入血液循环和肝功能变化,2016 年亚洲脂溢性皮炎治疗共识推荐婴幼儿脂溢性皮炎在常规头皮护理和白色凡士林使用无效时可使用 2%酮康唑洗剂^[31,72],也是惟一被推荐的药物。

4 酮康唑洗剂应用的专家共识

综合已有临床试验证据并结合临床应用实际,酮康唑洗剂的应用建议如表 1。对酮康唑或酮康唑洗剂中的其他成分过敏者禁用。

5 结 论

酮康唑具有广谱抗真菌活性,还具有抗炎、抗雄激素及抑制皮脂分泌的作用。酮康唑洗剂对治疗马拉色菌相关的头皮糠疹(头皮屑)、脂溢性皮炎和花斑糠疹治愈率高,长期使用能有效控制病情并预防复发,其已被推荐作为头皮糠疹(头皮屑)、脂溢性皮炎及花斑糠疹的一线治疗用药。复方酮康唑发用洗剂含有酮康唑和糖皮质激素两种主要成分,可快速缓解急性期的症状,是治疗中重度脂溢性皮炎的理想用药。此外,根据国内外指南推荐、研究进展以及临床实际应用,酮康唑洗剂也被推荐用于雄激素性秃发(并发脂溢性皮炎)、马拉色菌毛囊炎、头癣、皮肤念珠菌病、头皮特应性皮炎和头皮银屑病(并发脂溢性皮炎),希望未来更多的随机对照临床试验来充分证实酮康唑洗剂对这些疾病的临床疗效。

表 1 酮康唑洗剂应用建议

疾病	推荐建议	联合用药	酮康唑洗剂用法*
头皮糠疹(头皮屑)、脂溢性皮炎	一线用药	轻度:单药 中重度:联合外用糖皮质激素或复方酮康唑发用洗剂单药	每周 2 次,共 4 周,以后每周 1 次,维持治疗 复方酮康唑发用洗剂,每周 2 次,2~4 周,症状缓解后使用酮康唑洗剂维持治疗,每周 1 次
花斑糠疹	一线用药	单药或联合抗真菌乳膏/溶液等、口服抗真菌药等	每日 1 次,连用 5 d,以后每周 1~2 次,维持治疗;于夏季开始时,每日进行 1 次预防治疗,为期 3 d
马拉色菌毛囊炎	建议联合口服抗真菌药	联合抗真菌乳膏/溶液等、口服抗真菌药	每周 2 次,共 4 周
头癣	建议作为辅助治疗用于降低带菌率及传染性	联合口服抗真菌药和抗真菌乳膏/溶液等	每日 1 次,每次局部停留 5~10 min,应用 2 周或至疗程结束
雄激素性秃发	推荐用于雄激素性秃发并发脂溢性皮炎的患者	联合雄激素性秃发的治疗药物	参照脂溢性皮炎
银屑病	推荐用于头皮银屑病并发脂溢性皮炎的患者	联合银屑病的治疗药物	参照脂溢性皮炎
特应性皮炎	建议头皮特应性皮炎,尤其是并发头皮马拉色菌感染的患者接受抗真菌治疗	联合外用特应性皮炎的外用药	每周 2 次,共 4 周,以后每周 1 次,维持治疗
皮肤念珠菌病	推荐用药	联合抗真菌乳膏/溶液等	每日 1 次,疗程 1~2 周

注:* 适量涂于皮肤或已湿润的头发上,揉搓 3~5 min,用水洗净;复方酮康唑发用洗剂仅用于头皮;除了特别标明复方酮康唑发用洗剂,其余均指酮康唑洗剂的用法。

参考文献

[1] Choi F D, Juhasz M L W, Atanaskova Mesinkovska N. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(8): 760-771.

- [2] Maertens J A. History of the development of azole derivatives[J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10 (Suppl 1): 1-10.
- [3] 吴伟伟, 王千, 龚杰, 等. 8 种抗真菌药物对浅表真菌病致病菌株体外敏感性检测[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(5): 279-282, 278.
- [4] Saunte D M L, Gaitanis G, Hay R J. Malassezia-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 112.
- [5] 郑晓晖, 夏修蛟, 王志东, 等. 七种抗真菌药物对马拉色菌的体外抑菌试验研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2006, (2): 75-76, 79.
- [6] Rojas F D, Sosa M, Latorre W, et al. Malassezia species: the need to establish epidemiological cutoff values[J]. Med Mycol, 2022, 60(8): myac048.
- [7] Park M, Cho Y J, Lee Y W, et al. Genomic multiplication and drug efflux influence ketoconazole resistance in malassezia restricta[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 191.
- [8] Gupta A K, Kohli Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity[J]. Br J Dermatol, 2003, 149(2): 296-305.
- [9] Fernández-Torres B, Carrillo A J, Martín E, et al. In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(9): 2524-2528.
- [10] Heel R C, Brogden R N, Carmine A, et al. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections[J]. Drugs, 1982, 23(1-2): 1-36.
- [11] Van Cutsem J, Van Gerven F, Cauwenbergh G, et al. The anti-inflammatory effects of ketoconazole. A comparative study with hydrocortisone acetate in a model using living and killed Staphylococcus aureus on the skin of guinea-pigs[J]. J Am Acad Dermatol, 1991, 25(2 Pt 1): 257-261.
- [12] Beetens J R, Loots W, Somers Y, et al. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo [J]. Biochem Pharmacol, 1986, 35(6): 883-891.
- [13] Tsuji G, Takahara M, Uchi H, et al. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132 (1): 59-68.
- [14] Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of propionibacterium acnes lipase activity by the antifungal agent ketoconazole[J]. Microbiol Immunol, 2017, 61(1): 42-44.
- [15] De Coster R, Wouters W, Bruynseels J. P450-dependent enzymes as targets for prostate cancer therapy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1996, 56(1-6 Spec No): 133-143.
- [16] Eil C. Ketoconazole binds to the human androgen receptor[J]. Horm Metab Res, 1992, 24(8): 367-370.
- [17] Hugo Perez B S. Ketocazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men[J]. Med Hypotheses, 2004, 62(1): 112-115.
- [18] Chottawornsak N, Chongpison Y, Asawanonda P, et al. Topical 2% ketoconazole cream monotherapy significantly improves adult female acne: A double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. J Dermatol, 2019, 46(12): 1184-1189.
- [19] De Pedrini P, Rapisarda R, Spanò G. The effect of ketoconazole on sebum secretion in patients suffering from acne and seborrhoea[J]. Int J Tissue React, 1988, 10(2): 111-113.
- [20] Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, et al. Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia[J]. Dermatology, 1998, 196(4): 474-477.
- [21] Gupta A K, Versteeg S G. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review[J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18 (2): 193-213.
- [22] Peter R U, Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Br J Dermatol, 1995, 132(3): 441-445.
- [23] Piérard-Franchimont C, Piérard G E, Arrese J E, et al. Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments[J]. Dermatology, 2001, 202(2): 171-176.
- [24] Brown M, Evans T W, Poyner T, et al. The role of ketoconazole 2% shampoo in the treatment and prophylactic management of dandruff[J]. J Dermatolog Treat, 1990, 1(4): 177-179.
- [25] Pierard G E, Arrese J E, Pierard-Franchimont C, et al. Prolonged effects of antidandruff shampoos-time to recurrence of Malassezia ovalis colonization of skin[J]. Int J Cosmet Sci, 1997, 19(3): 111-117.
- [26] Piérard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, et al. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis[J]. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2002, 15(6): 434-441.
- [27] Stratigos J D, Antoniou C, Katsambas A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study[J]. J Am Acad Dermatol, 1988, 19(5 Pt 1): 850-853.
- [28] Hersle K, Mobacken H, Nordin P. Mometasone furoate solution 0.1% compared with ketoconazole shampoo 2% for seborrheic dermatitis of the scalp[J]. Curr Ther Res, 1996, 57(7): 516-552.
- [29] Ortonne J P, Nikkels A F, Reich K, et al. Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrhoeic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05% combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(1): 171-176.
- [30] Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, et al. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial[J]. Br J Dermatol, 2004, 151(5): 1071-1075.
- [31] Cheong W K, Yeung C K, Torsek R G, et al. Treatment of seborrhoeic dermatitis in Asia: A consensus guide[J]. Skin Appendage Disord, 2016, 1(4): 187-196.
- [32] Lange D S, Richards H M, Guarnieri J, et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 39(6): 944-950.
- [33] Aggarwal K, Jain V K, Sangwan S. Comparative study of ketoconazole versus selenium sulphide shampoo in pityriasis versicolor[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2003, 69(2): 86-87.
- [34] 王爱平, 李若瑜, 王端礼, 等. 2%酮康唑洗剂治疗头皮脂溢性皮炎和花斑癣随机双盲对照临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 1995, (4): 200-205.
- [35] 张建中, 章星琪, 周城, 等. 从“头”开始“发”现健康: 权威专家解

- 码毛发与头皮问题[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2021: 46.
- [36] Piérard-Franchimont C, Goffin V, Henry F, et al. Nudging hair shedding by antidandruff shampoos. A comparison of 1% ketoconazole, 1% piroctone olamine and 1% zinc pyrithione formulations[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2002, 24(5): 249–256.
- [37] Fields J R, Vonu P M, Monir R L, et al. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(1): e13202.
- [38] Manabe M, Tsuboi R, Itami S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(9): 1031–1043.
- [39] Kanti V, Messenger A, Dobos G, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men—short version[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(1): 11–22.
- [40] Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheim M, et al. Pityrosporum(Malassezia) folliculitis in Saudi Arabia—diagnosis and therapeutic trials[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1995, 20(5): 406–409.
- [41] Prindaville B, Belazarian L, Levin N A, et al. Pityrosporum folliculitis: A retrospective review of 110 cases[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3): 511–514.
- [42] Hald M, Arendrup M C, Svejgaard E L, et al. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases[J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(1): 12–19.
- [43] 冉玉平. 马拉色菌相关疾病诊疗指南(2008 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2008, 43(10): 639–640.
- [44] al-Fouzan A S, Nanda A, Kubec K. Dermatophytosis of children in Kuwait: a prospective survey[J]. *Int J Dermatol*, 1993, 32(11): 798–801.
- [45] Kakourou T, Uksal U. Guidelines for the management of tinea capitis in children[J]. *Pediatr Dermatol*, 2010, 27(3): 226–228.
- [46] Fuller L C, Barton R C, Mohd Mustapa M F, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(3): 454–463.
- [47] Mayser P, Nenoff P, Reinelt D, et al. S1 guidelines: tinea capitis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18(2): 161–179.
- [48] 余进, 朱敏. 中国头癣诊断和治疗指南(2018 修订版)[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(1): 4–6.
- [49] Metin A, Dilek N, Bilgili S G. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018, 11: 175–185.
- [50] Mochizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, et al. Guidelines for the management of dermatomycosis(2019)[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(12): 1343–1373.
- [51] 朱利平, 管向东, 黄晓军, 等. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 35–50.
- [52] Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, et al. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(2): 166–170.
- [53] Aydogan K, Tore O, Akcaglar S, et al. Effects of Malassezia yeasts on serum Th1 and Th2 cytokines in patients with guttate psoriasis[J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(1): 46–52.
- [54] Wang T S, Tsai T F. Managing scalp psoriasis: an evidence-based review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(1): 17–43.
- [55] Jarratt M, Breneman D, Gottlieb A B, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis[J]. *J Drugs Dermatol*, 2004, 3(4): 367–373.
- [56] Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2005, 16(1): 31–36.
- [57] Griffiths C E, Finlay A Y, Fleming C J, et al. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17(2): 90–95.
- [58] Navarro-Triviño F J, Ayén-Rodríguez Á. Study of hypersensitivity to malassezia furfur in patients with atopic dermatitis with head and neck pattern: is it useful as a biomarker and therapeutic indicator in these patients?[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 299.
- [59] Okiyama N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, et al. Successful topical treatment with ketoconazole for facial rashes refractory to dupilumab in patients with atopic dermatitis: case reports[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(9): e474–e476.
- [60] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema(atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(6): 850–878.
- [61] Habeshian K A, Cohen B A. Current issues in the treatment of acne vulgaris[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(Suppl 2): S225–s230.
- [62] Akaza N, Akamatsu H, Numata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp[J]. *J Dermatol*, 2016, 43(8): 906–911.
- [63] Venturoli S, Fabbri R, Dal Prato L, et al. Ketoconazole therapy for women with acne and/or hirsutism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(2): 335–339.
- [64] Marks D H, Prasad S, De Souza B, et al. Topical antiandrogen therapies for androgenetic alopecia and acne vulgaris[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(2): 245–254.
- [65] Gupta A K, Lyons D C. The rise and fall of oral ketoconazole [J]. *J Cutan Med Surg*, 2015, 19(4): 352–357.
- [66] Ratnavel R C, Squire R A, Boorman G C. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine(1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2007, 18(2): 88–96.
- [67] 酮康唑洗剂说明书[Z]. 修订日期: 2019 年 08 月 30 日.
- [68] Poulin Y, Papp K, Bissonnette R, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2010, 21(3): 185–192.
- [69] Bovenschen H J, Van de Kerkhof P C. Treatment of scalp psoriasis with clobetasol-17 propionate 0.05% shampoo: a study on daily clinical practice[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(4): 439–444.
- [70] Buechner S A. Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2% miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2% ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(3): 226–231.

[71] Ketoconazole 1% anti-dandruff shampoo[EB/OL]. 2023[cited 2023 November 15th]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020310Orig1s031lbl.pdf.

[72] Brodell R T, Patel S, Venglarcik J S, et al. The safety of ketoconazole shampoo for infantile seborrheic dermatitis[J]. Pediatr Dermatol, 1998, 15(5): 406-407.



“口服异维 A 酸临床应用”有奖征文活动

为了更好地促进现代皮肤学的发展和进步,提高广大医生的学术水平,更全面地评价口服异维 A 酸的临床疗效、更多地交流临床用药经验。上海信谊联合医药药材有限公司(简称上药信谊)携手《临床皮肤科杂志》编辑部联合举办“泰尔丝杯口服异维 A 酸临床应用”有奖征文活动。

征文内容:①痤疮治疗的常见问题及对策;②口服异维 A 酸在皮肤病学中的临床应用评价;③口服异维 A 酸治疗的新经验、新疗法及展望;④口服异维 A 酸临床应用经验及典型病例介绍;⑤其他与口服异维 A 酸相关的文章。

征稿要求:未在公开杂志上发表过的论文;论文具有创新性和实用性;符合《临床皮肤科杂志》投稿的基本要求。来稿请注明作者姓名、单位、职称、地址、邮政编码、联系电话、邮箱。

评选方式:获奖稿件将由国内专家评审得出。

- 奖项设置:一等奖:1 名,邀请参加 2024 年中华医学会皮肤科年会学术交流;
二等奖:3 名,邀请参加 2024 年所在省的省级皮肤科年会学术交流;
三等奖:6 名,赠阅 12 期《临床皮肤科杂志》。

凡参与本活动者,均可获得上药信谊提供的奖品 1 份。获奖的优秀文章将在《临床皮肤科杂志》予以发表。

投稿方式:稿件请以附件方式发至邮箱 syxyscb@sphsine.com,并在主题中注明“泰尔丝杯口服异维 A 酸临床应用征文比赛”。

征文截止日期:2023 年 12 月 31 日。

评奖时间:2024 年 3 月底前。

《临床皮肤科杂志》编辑部保留对本次活动的最终解释权。

上海信谊联合医药药材有限公司
《临床皮肤科杂志》编辑部