

红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮的治疗研究进展

王伯淳 罗紫瑾 杨洁

华北理工大学附属医院皮肤科 河北唐山 063000

【摘要】玫瑰痤疮 (rosacea) 是一种好发于面中部的慢性复发性炎症性疾病, 病因复杂, 治疗困难。玫瑰痤疮的类型有很多, 其中最常见的是红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮 (ETR), 这种疾病会导致红斑和毛细血管扩张, 给患者带来严重的生理和心理影响。目前针对 ETR 的治疗包括: 口服药、外用药物治疗、光电治疗以及肉毒素治疗等。另外, 生活习惯对 ETR 同样至关重要, 本文将结合国内外最新研究对 ETR 的治疗进展进行综述。

【关键词】玫瑰痤疮; 红斑毛细血管扩张型; 治疗

玫瑰痤疮 (rosacea) 是一种常见的慢性炎症性疾病, 会在脸颊发展, 并会影响到周围的组织和器官。症状包括脸颊发红、丘疹脓疱和毛细血管扩张、眼部症状等。其发病机制复杂, 可能与遗传因素, 皮肤局部免疫失衡, 神经免疫功能和神经血管环路紊乱, 皮肤屏障功能异常, 微生物菌群失调有关^[1]。ETR 是玫瑰痤疮最常见的类型, 持续性红斑和潮红是最常见的症状。目前针对 ETR 的治疗多种多样, 但效果欠佳, 且生活中加重因素难以避免, 控制症状仍然存在困难, 本文将对 ETR 的治疗予以总结。

1 日常护肤

玫瑰痤疮的日常皮肤护肤品包括: 清洁类、保湿修护类、防晒类。清洁剂中最重要的成分是神经酰胺和甘油, 建议使用无皂清洁剂, 首选无香料清洁剂, 可降低致敏性及接触性过敏。应该避免的成分是十二烷基硫酸钠、水杨酸, 香料和乙醇酸、视黄醇、薄荷醇、硫酸盐、醇和过氧化苯甲酰等。采用适当的保湿修复剂, 如甘油、山梨醇、羊毛脂、凡士林、液体油脂等, 可以有效降低经皮水分丢失量 (TEWL), 提升角质层的水分含量, 从而有助于皮肤屏障的修复和保护。注意防晒是玫瑰痤疮治疗中的基础, 做好物理防晒为基础, 比如打遮阳伞, 遮阳帽, 短时间戴口罩等。每天使用防晒系数至少为 30 的高耐受性广谱防晒霜是必要的^[2]。

1.2 饮食管理

基于现有证据, ETR 患者应避免常见的诱因 (热饮、咖啡因、酒精、辛辣食物、肉桂、烟酸和富含组胺的、高脂肪食物), 提倡健康的营养素 (益生菌和益生元) 和补充剂。锌在减少皮肤炎症中的已知抗氧化和抗炎特性, 锌对红斑痤疮患者具有潜在的益处, 对于角质细胞的分化、增殖和存活是必需的, 也具有广泛的抗微生物活性^[3]。

2 外用药治疗

2.1 壬二酸

多个国家玫瑰痤疮诊疗指南均指出壬二酸对阵发性潮红有治疗效果。壬二酸具有显著的抑制 KLK5 和抗菌肽表达的作用, 并且能够有效阻止紫外线引起的细胞因子释放, 从而有效缓解玫瑰痤疮的症状, 如丘疹和脓疱等。壬二酸可能会引起严重的副作用, 包括剧烈的疼痛、烧灼感、瘙痒, 还可能导致局部发红、发疹等^[4]。

2.2 α -肾上腺受体激动剂

研究发现玫瑰痤疮患者神经血管功能调节异常, 外界因素刺激引起促神经肽释放, 引起神经源性炎症及血管舒缩异常。在 ETR 患者皮肤中, TRPV1 基因表达和 TRPV2 和 TRPV3 真皮免疫标志均明显增加, 引发潮红与红斑^[5]。 α -肾上腺素能受体激动剂引起面部皮肤血管收缩, 这可能有助于治疗持续性红斑。但是 α -肾上腺素能受体激动剂对毛细血管扩张没有影响。

酒石酸溴莫尼定凝胶是一种高选择性的具有血管收缩活性的 α -2 肾上腺素能受体激动剂, 2013 年 FDA 批准溴莫尼定用于治疗玫瑰痤疮相关红斑^[6]。

盐酸羟甲唑啉在 2017 年美国被 FDA 批准用于玫瑰痤疮持续性红斑的治疗, 作为一种 α -1 肾上腺素能受体激动剂, 可通过作用于血管平滑肌突触后膜区域及血管壁和交感神经之间的突出连接部位调节血管张力。其中最常见的是皮炎、感觉异常、疼痛和瘙痒, 只有 1% 的患者出现停药后反弹的情况^[7]。

2.3 β 受体阻滞剂

噻吗洛尔不仅可以有效地阻断 β 肾上腺素受体的作用, 而且能够通过调节细胞内的信号传导, 有效地减少血管的形成, 并且可以有效地阻止炎症介质的产生。噻吗洛尔的副作用极小, 可耐受, 包括干燥、烧灼感、刺痛、红斑和轻度刺激。这些副作用通过使用润肤剂而消退^[8]。

2.4 水杨酸

水杨酸具有脂溶性, 有强大的抗炎、抗细菌、抗真菌作用。此外研究显示水杨酸治疗后 TEWL、pH 值有一定改善, 增加皮肤水合能力, 修复皮肤屏障。水杨酸有一定毒性, 应尽量避免水杨酸接触口腔、眼睛等部位。传统的水杨酸会使用酒精做溶剂, 会刺激皮肤。在玫瑰痤疮的治疗上, 常使用超分子水杨酸, 由于利用了超分子化学技术, 不添加任何有机溶剂, 是水杨酸溶于水, 减少了皮肤的刺激。玫瑰痤疮的发病原因有皮肤屏障受损及微生物的感染, 且反复的炎症反应进而会加重皮肤屏障受损^[9]。

2.5 氨甲环酸

氨甲环酸具有多种功效, 包括抗炎、阻止血小板凝集、保护皮肤免受损伤, 并且能够有效阻止丝氨酸蛋白酶 (SP) 刺激蛋白酶激活受体-2 (PAR-2), 从而有效缓解玫瑰痤疮的症状^[10]。Deepak Jakhari^[11]等人将氨甲环酸注射液调整为 10%, 并将其每天两次外用于面部玫瑰痤疮, 经过 4-6

周的治疗,可以明显减少红斑、毛细血管扩张以及烧灼感的症状。但目前关于外用氨甲酸治疗玫瑰痤疮的缺少研究,需要更多大样本研究进一步证实。

3 系统治疗

3.1 四环素类

玫瑰痤疮的发病涉及激肽释放酶 5 (KLK 5)、菌肽 (LL-37) 级联调控炎症、中性粒细胞趋化性和迁移、氧化应激、基质金属蛋白酶 (MMP) 诱导的 cathelicidin 级联反应等。四环素及其衍生物,包括米诺环素和多西环素,通过抑制中性粒细胞迁移和趋化性,氧化应激, MMP 的表达、产生或活性, LL-37 的产生,抑制血管增生,从而发挥抗炎、抗氧化、抑制血管生成和蛋白水解特性,进而缓解玫瑰痤疮的炎症反应及面部红斑^[12]。国内的米诺环素与多西环素均有 50mg 和 100mg,推荐上述两种药物的每天用量在 50mg 或 100mg,维持 6-8 周。长期使用米诺环素或多西环素,需注意其副作用,米诺环素常见副作用可引起头晕,色素沉着等,而多西环素可能会引起胃肠道反流,溃疡等,两者均为抗生素,长期使用也有可能造成菌群失调等。美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗玫瑰痤疮炎症性病变的唯一口服四环素是亚抗生剂 (40mg,包括 30mg 普通型及 10mg 缓释型) 的多西环素^[13],此剂量相对安全,引起菌群失调的概率较低。

3.2 羟氯喹

羟氯喹主要通过抑制免疫细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞和 T 细胞) 的功能,减少促炎细胞因子的分泌等,从而发挥免疫调节剂的作用。此外,羟氯喹还可能通过抑制肥大细胞浸润、抑制血管生成和保护细胞免受紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 暴露等而发挥作用,从而改善减轻 ETR、PPR 红斑和炎性皮损^[14],但羟氯喹使用超过 3-6 个月可能会导致眼底视网膜病变。

3.3 卡维地洛

卡维地洛是一种具有 $\alpha 1$ 拮抗剂活性的非选择性 β -肾上腺素受体拮抗剂,相关病例报道, β -肾上腺素受体拮抗剂可有效减少面部潮红和持续性红斑,所提出的作用机制是肾上腺素能受体拮抗剂抑制潮红并减少神经对皮肤灌注的影响,卡维地洛可能通过阻断皮肤动脉血管平滑肌上的 $\beta 2$ -肾上腺素能受体而起作用,从而导致皮肤血管收缩^[15]。此外,卡维地洛是通过使用 β 受体阻滞剂,竞争性肾上腺素受体拮抗剂来减少交感神经系统的影响,这些受体拮抗剂阻断内源性儿茶酚胺肾上腺素和去甲肾上腺素的受体位点。卡维地洛及其代谢产物,具有抗氧化特性,卡维地洛抑制从活化的中性粒细胞释放的超氧阴离子,并保留内源性抗氧化系统,由于卡维地洛,ROS 的产生也显著减少,从而保护内皮,神经元和血管平滑肌细胞免受氧自由基介导的损伤。此外,卡维地洛在抑制炎症细胞因子的 mRNA 表达方面具有优异的抗炎特性。临床研究证实焦虑/抑郁是酒渣鼻最突出的共病,相互作用,形成恶性循环,一些研究发现,卡维地洛可能通过改善焦虑/抑郁状态,通过阻断 β -ar 信号通路来降低交感神经兴奋性 β -ar 降低经典单核细胞的激活以改善神经炎症,进一步改善改善红斑^[16]。

4 光电治疗

药物治疗 ETR 患者的红斑、毛细血管扩张,取得的效果是短暂的。

光电治疗单独或联合其他药物已被广泛用于治疗 ETR,在皮损稳定期,可使用强脉冲光 (IPL)、脉冲染料激光 (PDL) 和 Nd: YAG 激光治疗 ETR,已显示出低至中等水平的确定性。其治疗的靶色基为血管中的血红蛋白,通过光热效应的弥散破坏血管,此外,光热作用提高皮肤温度,从而杀灭螨虫,可减轻面部炎症性红斑^[17]。

4.1 脉冲激光 (IPL)

IPL 是波长在 500-1200nm 的非相干波,靶目标是血红蛋白及皮脂腺,具有抑制血管增生、抗炎、减少皮脂分泌作用,可治疗浅表、深层血管及面部红斑,从而缓解毛细血管扩张。也有研究发现 IPL 可听过胶原重塑,使扩张的血管收缩,改善面部发红。其可能的副作用:疼痛、色素沉着、一过性灼热、肿胀^[18]。

4.2 脉冲染料激光 (PDL)

PDL 用于 ETR 治疗红斑和毛细血管扩张,能发射出 585nm 和 595nm 波长的黄光,是血管类疾病治疗的“金标准”。其 585-595 nm 的波长范围使其容易被氧合血红蛋白吸收,从而降低皮肤损伤的风险^[19]。主要不良反应:紫癜和继发色素沉着。一项关于长脉冲翠绿宝石激光 (LPAL) 和 PDL 治疗 27 例玫瑰痤疮的单盲随机对照研究,每位患者一侧接受 LPAL 加低能量密度 Nd: YAG 每月四次的治疗,对侧作为对照接受 PDL 治疗。研究表明 PDL 和 LPAL 在治疗酒渣鼻中红斑的减少是相当的,患者满意度相当,没有显示任何显著差异。任一治疗侧均未出现严重的不良事件^[20]。

4.3 Nd: YAG 激光

Nd: YAG 激光治疗面部毛细血管扩张具有良好的疗效,可治疗较深血管 (皮下 5-6 mm) 和大于 1 mm 的毛细血管扩张。而对红斑成分的作用尚未得到广泛研究。不良反应包括紫癜、炎症后色素沉着和能量过多导致的瘢痕形成风险。D Piccolo 等^[21]研究发现,操作者利用 Nd: YAG 激光治疗 21 例 ETR 患者,选择尽可能低的能量,以缓慢的线性/圆周运动连续移动手柄,来回移动几次,直到达到规定的总能量阈值 (通常在 2/3 次内),患者红斑减少了 50% 至 80%,在接受治疗的患者中观察到副作用和疼痛减少。Giuseppe Micali^[22]等建议利用 0.03% 溴莫尼定联合 Nd: YAG 激光,治疗红斑合并显著毛细血管扩张的 ETR 患者。

5 肉毒素治疗

A 型肉毒素治疗玫瑰痤疮的可能机制为:抑制乙酰胆碱及神经肽的释放、下调 TRP 通道表达和抑制炎症细胞活化的药理作用,从而改善玫瑰痤疮相关的潮红、红斑及神经敏感症状^[23]。目前已有较多证据和临床实践证实 A 型肉毒素单用或联合光电治疗、外用药物能有效改善 ETR 的红斑及潮红。A 型肉毒素引起的不良反应:局部疼痛、红肿、瘀青、继发感染、面部神经麻痹、发热、头晕等,但大多是短暂、轻微、可逆的^[24]。熊庆^[25]等将观察组与对照组各纳入 45 例玫瑰痤疮患者,观察组利研究中,我们将使用 A 型肉毒素联合脉冲激光治疗,而对照组仅使用脉冲激光。我们将首先进行 IPL 治疗,治疗方法和次数与对照组相同。在第 1 次和第 4 次 IPL 治疗之后,我们将在 7-10 天进行 A 型肉毒素注射治疗,两者之间的时间间隔为 3 个月。结果发现联合治疗总有效率高于单用脉冲激光治疗,且复发率较低。

6 总结与展望

本文综述了 ETR 的治疗方法,涵盖了常规护理、局部使用药物、口

服药物、光学治疗和注射治疗。红斑和毛细血管扩张的症状在 ETR 的诊断中很重要,且难以治疗,需要长期维持。对于合并炎症的红斑可以使用系统、外用抗生素及护肤品控制炎症,皮肤稳定期分时非炎症性红斑,可考虑光电及肉毒素治疗。最近临床中观察到一些同时患有特应性皮炎和 ETR 的患者,利用度普利尤单抗缓解特应性皮炎症状的同时,ETR 的面部红斑症状也随之减轻,但缺少相关研究。已有相关研究表明 IL-1 和 IL-17 参与玫瑰痤疮的发生发展^[6],利用苏金单抗抑制 IL-17 通路缓解玫瑰痤疮症状已取得良好的效果,未来 ETR 的治疗还需要更大规模、前瞻性的研究进一步探索与验证。

参考文献:

[1]宋晓婷,刘擎,陈玉迪,赵作涛.玫瑰痤疮的病理生理发病机制研究进展.中华皮肤科杂志.2022.55(5):446-449.

[2]Ph D. [Rosacea - dermatocosmetic management: skin-care and corrective make-up]. ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE. 2014. 141 Suppl 2: S179-83.

[3]Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021. J Clin Aesthet Dermatol. 2021. 14 (12): 49-54.

[4]Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. 31 (11): 1775-1791.

[5]Garami A, Shimansky YP, Rumbus Z, et al. Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis. Pharmacol Ther. 2020. 208: 107474.

[6]Layton AM, Schaller M, Homey B, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. 29 (12): 2405-10.

[7]赵静,邓永琼,熊霞.盐酸羟甲唑啉治疗玫瑰痤疮相关持久性面部红斑的临床疗效与安全性研究.中国现代医学杂志.2022.32(17):93-96.

[8]Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009. 75 (3): 323-6.

[9]Xu L, Yao B, Xu T, Huang H. Assessment of the Efficacy and Safety of 30% Supramolecular Salicylic Acid Peeling for Papulopustular Rosacea Treatment. Indian J Dermatol. 2022. 67 (5): 625.

[10]Li Y, Xie H, Deng Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. Int Immunopharmacol. 2019. 67: 326-334.

[11]Jakhar D, Kaur I, Misri R. Topical 10% tranexamic acid for erythematotelangiectatic steroid-induced rosacea. J Am Acad Dermatol. 2022. 86 (1): e1-e2.

[12]Del Rosso JQ, Webster G, Weiss JS, Bhatia ND, Gold LS, Kircik L. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications. J Clin Aesthet Dermatol. 2021. 14 (8): 14-21.

[13]Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. Cutis. 2014. 93 (1): 18-28.

[14]Li J, Yuan X, Tang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. Int Immunopharmacol. 2020. 79: 106178.

[15]Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. J Dermatolog Treat. 2018. 29 (3): 310-313.

[16]Seo BH, Kim DH, Suh HS, Choi YS. Facial flushing and erythema of rosacea improved by carvedilol. Dermatol Ther. 2020. 33 (6): e14520.

[17]van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2019. 181 (1): 65-79.

[18]Tsunoda K, Akasaka K, Akasaka T, Amano H. Successful treatment of erythematotelangiectatic rosacea with intense pulsed light: Report of 13 cases. J Dermatol. 2018. 45 (9): 1113-1116.

[19]Baek JO, Hur H, Ryu HR, et al. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with the fractionation of high-fluence, long-pulsed 595-nm pulsed dye laser. J Cosmet Dermatol. 2017. 16 (1): 12-14.

[20]Park S, Lee JH, Kang E, et al. A randomized split-face comparative study of long-pulsed alexandrite plus low-fluence Nd: YAG laser versus pulsed-dye laser in the treatment of rosacea. Lasers Surg Med. 2022. 54 (9): 1217-1225.

[21]Piccolo D, Zalaudek I, Genovesi C, et al. Long-pulsed Nd: YAG laser using an "in motion" setting to treat telangiectatic rosacea. Ann Dermatol Venereol. 2023. 150 (2): 121-122.

[22]Kwon WJ, Park BW, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. Comparison of efficacy between long-pulsed Nd: YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. J Cosmet Laser Ther. 2018. 20 (5): 260-264.

[23]Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. J Dermatol Sci. 2019. 93 (1): 58-64.

[24]中华医学会皮肤性病学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组. A 型肉毒毒素皮内注射治疗玫瑰痤疮持久性红斑及潮红专家共识. 中华皮肤科杂志. 2023. 56 (1): 16-21.

[25]熊庆,曾静,杨沁馨,卫雪. A 型肉毒毒素联合强脉冲光治疗玫瑰痤疮的临床观察. 中国美容医学. 2022. 31 (10): 51-54.

[26]Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. J Cutan Med Surg. 2019. 23 (6): 635-641.