

壬二酸乳膏联合克拉霉素治疗玫瑰痤疮的疗效观察

聂廷芬, 张彦秀, 郑宝勇*

天津市宝坻区人民医院 天津医科大学宝坻临床学院 皮肤科, 天津 301800

摘要:目的 观察壬二酸乳膏联合克拉霉素治疗玫瑰痤疮的临床疗效。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月天津市宝坻区人民医院收治的 80 例玫瑰痤疮患者, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组口服克拉霉素片, 250 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上外用壬二酸乳膏, 早晚温水洁面后于痤疮处将本品均匀薄涂, 用力涂搽使其深入皮肤, 每日早晚各 1 次。两组疗程均为 8 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组阵发性潮红发作频率, 相关量表[持续性红斑医生评估量表 (CEA)、研究者整体评价 (IGA)、皮肤病生活质量指数 (DLQI)]评分, 面部皮损处皮肤生理指标 (角质层厚度、真皮乳头密度、真皮乳头毛细血管直径) 及毛囊蠕形螨感染情况 (受累毛囊数量、蠕形螨感染密度、蠕形螨总数)。结果 治疗后, 治疗组总有效率为 92.5%, 显著高于对照组的 75.0% ($P < 0.05$)。治疗后两组阵发性潮红发作频率和 CEA 评分、IGA 评分、DLQI 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组面部皮损处角质层厚度和真皮乳头密度均显著增加, 真皮乳头毛细血管直径均显著缩小 ($P < 0.05$); 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组面部皮损处受累毛囊数量、蠕形螨感染密度及蠕形螨总数均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。结论 壬二酸乳膏联合克拉霉素治疗玫瑰痤疮的整体疗效确切, 能安全有效地缓解患者面部潮红、红斑、丘疹等典型症状, 促进皮损处皮肤结构和屏障功能的恢复, 减轻毛囊蠕形螨感染。

关键词: 壬二酸乳膏; 克拉霉素片; 玫瑰痤疮; 皮肤屏障功能; 毛囊蠕形螨

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)08-2016-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.032

Clinical observation of Azelaic Acid Cream combined with clarithromycin in treatment of rosacea

NIE Ting-fen, ZHANG Yan-xiu, ZHENG Bao-yong

Department of Dermatology, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin Medical University Baodi Clinical College, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Azelaic Acid Cream combined with clarithromycin in treatment of rosacea. **Methods** A total of 80 patients with rosacea treated in Tianjin Baodi District People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Clarithromycin Tablets, 250 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Azelaic Acid Cream on the basis of control group, after cleansing with warm water in the morning and evening, applied the product evenly and thinly on the acne area, and applied it vigorously to make it deep into the skin, once in the morning and once in the evening. The treatment course of both groups was 8 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the frequency of paroxysmal flushing, the scores of relevant scales [Doctor's Assessment of Persistent erythema (CEA), Investigator's overall Assessment (IGA), Skin disease Life Quality Index (DLQI)], physiological indicators of skin in facial lesions (thickness of stratum corneum, density of dermal papillae, diameter of capillaries of dermal papillae) and Demodex infection (number of affected hair follicles, density of demodex infection, total number of demodex) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.5%, which was significantly higher than that of the control group (75.0%, $P < 0.05$). After treatment, the frequency of paroxysmal flushing, CEA score, IGA score

收稿日期: 2023-01-25

作者简介: 聂廷芬, 副主任医师, 研究方向是面部皮肤病的诊治。E-mail: lixiang00638@163.com

*通信作者: 郑宝勇 E-mail: zmy84@126.com

and DLQI score were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$). The decrease was more significant in treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the corneum thickness and dermal papilla density were significantly increased, and the diameter of dermal papilla capillaries were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the number of affected hair follicles, the density of demodex infection and the total number of demodex were significantly decreased in both groups compared with before treatment ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Azelaic Acid Cream combined with clarithromycin has exact overall efficacy in treatment of rosacea, and can safely and effectively relieve the typical symptoms of facial flushing, erythema, and papule, and can promote the recovery of skin structure and barrier function in the skin lesions, which can reduce the infection of demodex folliculus.

Key words: Azelaic Acid Cream; Clarithromycin Tablets; rosacea; skin barrier function; demodex follicularis

玫瑰痤疮（又称酒渣鼻）是常见的面中部炎症性皮肤病，部分可累及眼和眼周，患者临床表现以丘疹、毛细血管扩张、红斑及皮肤敏感症状等为主。该病好发于20~50岁女性，但可见于各年龄段，流行病学资料显示，国际上玫瑰痤疮的平均患病率约为5.46%，占皮肤科门诊的2.39%，女性和男性发病率分别为5.41%、3.90%，我国小样本调查估计该病患病率已达6.5%，且呈增加趋势^[1-2]。由于该皮肤病发生于面部，从发生至鼻赘期可经历数年甚至数十年时间，且可反复发作，对患者生理和心理均会产生较大影响。目前玫瑰痤疮的治疗较为棘手，治疗目的主要为消除或缓解症状、减少复发及提高患者生活质量，一般采用疾病管理与患者教育+局部治疗+系统治疗的模式^[3]。克拉霉素为大环内酯类抗生素，治疗受限少，具有较为理想的抗炎效果，是玫瑰痤疮常用的系统治疗药物之一^[4]。壬二酸乳膏为常用的局部抗炎药物，能有效抗紫外线、抗炎及抗微生物损伤，适用于炎症性痤疮的局部治疗^[5]。因此，本研究对玫瑰痤疮采取壬二酸乳膏联合克拉霉素进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2022年1月天津市宝坻区人民医院收治的80例玫瑰痤疮患者，其中男32例，女48例；年龄19~58岁，平均年龄 (36.2 ± 5.7) 岁；病程3~60个月，平均病程 (28.1 ± 7.6) 个月。

纳入标准：（1）符合玫瑰痤疮的诊断标准^[6]；（2）依从性好，能严格遵照医嘱完成治疗与观察；（3）近1个月未进行相关外用、口服药物治疗；（4）自愿签订知情同意书；（5）对壬二酸、大环内酯类药物无过敏史；（6）年龄18~60岁。

排除标准：（1）存在银屑病、红斑性天疱疮、面部脂溢性皮炎等其它干扰性皮肤病；（2）合并心肝肾等重要脏器功能障碍；（3）伴有光敏性疾病；

（4）合并精神障碍；（5）患有恶性肿瘤、免疫缺陷病、感染或其他严重系统性疾病；（6）经期和围绝经期症状、药物等其他诱因引起的潮红或红斑；（7）孕妇或哺乳期女性。

1.2 药物

壬二酸乳膏由浙江康恩贝制药股份有限公司生产，规格30g：6g，产品批号1910124、2011062、2109085；克拉霉素片由广东东阳光药业有限公司生产，规格250mg/片，产品批号C1909072、C2010091、C2108113。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各40例。其中对照组男15例，女25例；年龄23~58岁，平均 (36.5 ± 5.4) 岁；病程3~57个月，平均 (27.9 ± 7.5) 个月。治疗组年龄19~55岁，平均 (36.0 ± 5.9) 岁；男17例，女23例；病程5~60个月，平均 (30.3 ± 8.0) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

所有患者均接受相同的一般治疗，包括防晒、保湿、改善作息、避免刺激因素（如冷热刺激、辛辣食物、饮酒、精神紧张、不适当护肤等）。对照组口服克拉霉素片，250mg/次，2次/d。治疗组在对照组基础上外用壬二酸乳膏，早晚温水洁面后于痤疮处将本品均匀薄涂，用力涂擦使其深入皮肤，每日早晚各1次。两组疗程均为8周。

1.4 疗效判定标准^[7]

治愈：恢复本来面目，毛细血管扩张、红斑、结节等消失；好转：皮色转淡，毛细血管扩张、红斑、结节等明显缩小；无效：未见明显改变。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 阵发性潮红发作频率 记录患者治疗前后阵发性潮红发作频率。

1.5.2 持续性红斑医生评估量表（CEA）评分 按

持久性红斑的严重程度（无、轻微、明显、显著、焰火般）采用 0~4 分的 5 级评分法，得分越高则持续性红斑越严重^[8]。

1.5.3 研究者整体评价(IGA)评分 用以评价皮损处炎症情况，根据皮肤是否有炎性或非炎性病变及其严重程度，采用 5 级评分法进行量化分级并赋值(0~4 分)，分值越高则丘疹脓疱越严重^[9]。

1.5.4 皮肤病生活质量指数(DLQI)评分 包含生理、心理、治疗、家庭、日常生活等 10 项内容，以 0~3 分的 4 级评分法评价每项内容的严重程度，DLQI 满分为 30 分，评分越高则生活质量越差^[10]。

1.5.5 皮肤生理指标和毛囊蠕形螨感染情况 治疗前后使用 VivaScope 1500 反射式共聚焦显微镜（美国 Lucid 公司）观察患者面部皮损处并保存图像，测量与计算面部皮损处角质层厚度、真皮乳头密度和真皮乳头毛细血管直径；并以同样的仪器进行毛囊蠕形螨检测，由浅至深扫描患者面部皮损处，观察到蠕形螨深度时以 VivaBlock 功能平扫，记录单位视野内（2 mm×2 mm）受累毛囊数量、蠕形螨感染密度及蠕形螨总数。以上每次检查均由同一操作人员完成。

蠕形螨感染密度 = 受累毛囊数量 / 毛囊总数

1.6 不良反应观察

记录患者治疗期间药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 23.0 处理数据，计数资料

以百分比表示，行 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 92.5%，显著高于对照组的 75.0% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组阵发性潮红发作频率和相关量表评分比较

相比治疗前，治疗后两组患者阵发性潮红发作频率和 CEA 评分、IGA 评分、DLQI 评分均显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组皮肤生理指标比较

治疗后，两组面部皮损处角质层厚度和真皮乳头密度均显著增加，真皮乳头毛细血管直径均显著缩小 ($P < 0.05$)；且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组毛囊蠕形螨感染情况比较

治疗后，两组患者面部皮损处受累毛囊数量、蠕形螨感染密度及蠕形螨总数均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应观察

对照组发生口腔异味、腹痛各 1 例，不良反应发生率是 5.0%；治疗组发生口腔异味、腹泻和局部皮肤瘙痒各 1 例，不良反应发生率是 7.5%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	15	15	10	75.0
治疗	40	20	17	3	92.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组阵发性潮红发作频率和相关量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on paroxysmal flushing frequency and related scale scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	阵发性潮红发作频率/[次·(24 h ⁻¹)]	CEA 评分	IGA 评分	DLQI 评分
对照	40	治疗前	3.12 ± 0.86	3.08 ± 0.93	2.95 ± 0.86	16.95 ± 4.47
		治疗后	1.23 ± 0.39*	1.57 ± 0.46*	1.38 ± 0.41*	7.71 ± 2.32*
治疗	40	治疗前	3.09 ± 0.90	3.02 ± 0.88	2.97 ± 0.94	17.11 ± 4.52
		治疗后	0.88 ± 0.21*▲	1.01 ± 0.30*▲	0.95 ± 0.28*▲	6.04 ± 1.89*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组皮肤生理指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on skin physiological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 n/例	角质层厚度/ μm		真皮乳头密度/ mm^2		真皮乳头毛细血管直径/ μm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 40	5.08 \pm 0.96	5.97 \pm 1.12*	7.52 \pm 1.02	8.95 \pm 1.88*	23.47 \pm 4.01	20.02 \pm 3.79*
治疗 40	5.10 \pm 1.03	6.65 \pm 0.98* \blacktriangle	7.48 \pm 1.14	10.01 \pm 2.13* \blacktriangle	22.91 \pm 3.86	18.89 \pm 3.05* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组毛囊蠕形螨感染情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on Demodex follicle infection between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 n/例	受累毛囊数量/个		蠕形螨感染密度/%		蠕形螨总数/个	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 40	8.03 \pm 2.25	5.94 \pm 1.66*	34.17 \pm 9.12	25.36 \pm 7.07*	20.34 \pm 6.03	11.27 \pm 3.05*
治疗 40	7.96 \pm 2.19	4.23 \pm 1.18* \blacktriangle	32.89 \pm 8.88	18.55 \pm 5.40* \blacktriangle	19.85 \pm 5.91	8.71 \pm 2.46* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

玫瑰痤疮为复发性皮肤病, 主要累及皮肤血管与毛囊皮脂腺, 可引起患者焦虑、自卑等不良情绪, 降低生活质量。近年来随着紫外线变强、精神压力增加、护肤品滥用及生活作息不规律等诱因的影响, 该病发生率呈增高趋势。玫瑰痤疮发病机制复杂, 一般认为遗传因素、皮肤屏障功能受损、皮肤局部免疫失衡、神经免疫和神经血管环路紊乱、微生物菌群失调等多种因素共同参与, 从而激活复杂通路, 引发皮肤炎症反应^[11]。本病临床表现多样且易复发, 治疗仍存在挑战性, 整体原则是基于抗炎、抗微生物及抗血管生成等方面进行。目前玫瑰痤疮的系统治疗以抗生素为主, 但由于耐药性问题的存在, 部分药物使用存在局限。克拉霉素的抗菌谱广, 通过影响细胞核蛋白 50S 亚基的联结来抑制细菌蛋白合成而发挥强大的抗菌活性, 针对临床中四环素类抗生素使用禁忌或不耐受者仍适用, 且不良反应较少而轻微, 是一种较为安全有效、口服方便、值得推荐的玫瑰痤疮患者系统治疗的一线药物^[12]。

然而单用抗生素治疗无法覆盖玫瑰痤疮的多重病理生理机制, 因此临床中常联合局部外用药物治疗, 以利于尽快缓解症状、提高整体疗效。壬二酸乳膏作为天然的二羧酸, 可通过降低激肽释放酶 5 (KLK5) 和抗菌肽表达、抑制中性粒细胞过量产生活性氧化物、减少紫外线刺激、下调炎性递质 Toll 样受体 2 (TLR2) 信号表达、干扰微生物蛋白合成、抑制角质细胞增生、降低 5- α -还原酶和线粒体氧化

还原酶活性等途径, 发挥抗炎、抗菌、抗角化、抗氧化等多层次药理作用^[13]。1 项系统评价显示, 与外用甲硝唑相比, 外用 20% 壬二酸乳膏治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮在减少炎症损害计数和改善红斑严重程度方面更具优势, 是治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮的不错选择^[14]。本研究针对玫瑰痤疮患者在口服克拉霉素基础上联合壬二酸乳膏外用治疗后总有效率达 92.5%, 较对照组 (75.0%) 显著提高, 且治疗后对患者临床症状 (阵发性潮红发作频率和 CEA、IGA 评分) 及生活质量 (DLQI 评分) 的改善效果亦均显著优于对照组; 提示壬二酸乳膏的使用能进一步提高玫瑰痤疮的临床疗效。同时本研究发现, 加用壬二酸乳膏并未明显增加不良反应风险, 安全性好。

反射式共聚焦显微镜作为新型皮肤检测工具, 在玫瑰痤疮等感染性皮肤病患者的皮肤生理状态及毛囊蠕形螨感染等方面的评估中具有重要作用, 可发挥无创、实时动态成像、分辨率高、易操作等优势^[15]。皮肤屏障受损和结构改变既是玫瑰痤疮发病的关键环节, 也是引起皮肤敏感症状的重要原因之一, 该病患者由于过度清洁、紫外线损伤、干燥、毒物和微粒刺激、炎性损伤等原因, 皮肤角质层完整性受到破坏, 皮肤敏感性增高, 从而对角质形成细胞、血管生成及纤维化反应的调节作用降低, 一些刺激更易进入表皮和真皮, 加重原有炎症反应, 引起皮肤功能障碍、血管内皮结构改变及真皮上层结缔组织紊乱等, 从而导致角质层厚度与真皮乳头密度下降、真皮乳头毛细血管直径增加等皮肤结构

改变,出现毛细血管扩张及皮肤敏感症状^[16]。此外,皮肤微生物菌群失调在玫瑰痤疮的发病机制中具有重要作用,毛囊蠕形螨是寄生于人体毛囊和皮脂腺的条件致病螨,正常情况下螨密度很低,玫瑰痤疮患者毛囊蠕形螨感染数量显著增加,其通过分泌生物活性分子、影响 TLR2 信号通路、增加抗菌肽 37 (LL-37) 产生、诱导促炎细胞因子分泌、调节免疫反应等途径,参与皮肤炎症反应、屏障功能损害和血管生成过程,而炎症反应的加重使局部皮肤温度升高,蠕形螨活动度增加,形成感染 - 屏障受损 - 炎症 - 的恶性循环^[17]。本研究显示,治疗组对面面部皮损处皮肤生理指标(角质层厚度、真皮乳头密度、真皮毛细血管直径)的改善作用和对蠕形螨受累毛囊数量、感染密度及蠕形螨总数的降低作用均较对照组更显著;表明联用壬二酸乳膏在改善皮损处皮肤结构和屏障功能,以及减轻毛囊蠕形螨感染方面均较单用克拉霉素更有优势,从而利于促进玫瑰痤疮患者病情的好转。

综上所述,壬二酸乳膏联合克拉霉素治疗玫瑰痤疮的总体疗效确切,能安全有效地改善患者面部潮红、红斑、丘疹等典型症状,促进皮损处皮肤结构和屏障功能的恢复,减轻毛囊蠕形螨感染,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gether L, Overgaard L K, Egeberg A, *et al.* Incidence and prevalence of rosacea: A systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(2): 282-289.

[2] 李健,袁超.玫瑰痤疮的病因及流行病学 [J]. *皮肤病与性病*, 2017, 39(2): 90-91.

[3] 谢红付,李吉,施琦,等.玫瑰痤疮的诊疗现状 [J]. *医学临床研究*, 2020, 37(9): 1281-1283.

[4] 韦立志,李发娟,何乃奥.大环内酯类抗生素作用机制及耐药机制和应用的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(5C): 175-178.

[5] Radomir R, Jacek S. Azelaic acid in dermatological treatment - current state of knowledge [J]. *Przegl Dermatol*, 2016, 103(4): 337-343.

[6] 中国医师协会皮肤科医师分会皮肤美容亚专业委员会.中国玫瑰痤疮诊疗专家共识(2016) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(3): 156-161.

[7] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准 [M].北京:科学技术文献出版社, 2010: 1327-1328.

[8] Tan J, Liu H, Leyden J J, *et al.* Reliability of clinician erythema assessment grading scale [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(4): 760-763.

[9] Kim J, Ahn J W, Ha S, *et al.* Clinical assessment of rosacea severity: Oriental score vs quantitative assessment method with imaging and biomedical tools [J]. *Skin Res Technol*, 2017, 23(2): 186-193.

[10] Finlay A Y, Khan G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use [J]. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19(3): 210-216.

[11] 袁新,汪犇,邓智利,等.玫瑰痤疮发病机制研究进展 [J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2021, 35(8): 943-948.

[12] 张卫东,季连姚.克拉霉素的药理作用及临床应用 [J]. *黑龙江医药*, 2005, 18(6): 438-439.

[13] 陈冠容.壬二酸的药理作用和临床应用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22(4): 242-243.

[14] Liu R H, Smith M K, Basta S A, *et al.* Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(8): 1047-1052.

[15] 张彦秀,郑宝勇,赵卫红,等.反射式共聚焦显微镜在感染性皮肤病中的应用 [J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(6): 795-797.

[16] Logger J G M, Peppelman M, van Erp P E J, *et al.* Value of reflectance confocal microscopy for the monitoring of rosacea during treatment with topical ivermectin [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(1): 195-203.

[17] 陈蕾,高峰,李金勇,等.反射式共聚焦显微镜监测玫瑰痤疮治疗前后毛囊蠕形螨数量变化 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2019, 35(11): 651-654.

[责任编辑 金玉洁]