

沙利度胺联合多西环素治疗玫瑰痤疮的临床研究

刘宏坤¹, 关素贞¹, 江佳慧², 袁涛^{2*}

1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

2. 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院), 安徽 芜湖 241001

摘要: **目的** 探讨沙利度胺片联合盐酸多西环素片治疗 I、II 型玫瑰痤疮的临床疗效。**方法** 选择 2023 年 1 月—2023 年 6 月在皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)、南阳市中心医院皮肤科门诊就诊的 80 例 I、II 型玫瑰痤疮患者作为研究对象, 所有患者按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组 40 例。对照组口服盐酸多西环素片, 0.1 g/次, 2 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服沙利度胺片, 50 mg/次, 2 次/d。两组均连续治疗 2 个月。比较两组的临床疗效、面部症状改善情况和血清因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 70.00%、90.00%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱、瘙痒评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱、瘙痒评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清中白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清中 IL-17、TNF- α 和 VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺片联合盐酸多西环素片治疗 I、II 型玫瑰痤疮有效性较高, 能明显改善患者的面部症状, 缓解机体的炎症状态。

关键词: 沙利度胺片; 盐酸多西环素片; 玫瑰痤疮; 瘙痒评分; 白细胞介素-17; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2611-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.026

Clinical study of thalidomide combined with doxycycline in treatment of rosacea

LIU Hongkun¹, GUAN Suzhen¹, JIANG Jiahui², YUAN Tao²

1. Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College (Yijishan Hospital), Wuhu 241001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Thalidomide Tablets combined with doxycycline in treatment of type I and type II rosacea. **Methods** A total of 80 patients with type I, II rosacea in Nanyang Central Hospital and The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College (Yijishan Hospital) were included from January 2023 and June 2023 and divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases), respectively. Patients of the control group were *po* administered with Doxycycline Hyclate Tablets, 0.1 g/time, twice daily. Patients of the treatment group were *po* administered with Thalidomide Tablets on the basis of the control group, 50 mg/time, twice daily. Patients of both groups were treated for 2 months. The clinical efficacy, facial symptoms, and serum factor levels were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of control group and treatment group was 70.00% and 90.00%, respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The scores of facial erythema, telangiectasia, papules, pustules, and pruritus in two groups after treatment were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the scores of facial erythema, telangiectasia, papules, pustules, and pruritus in the treatment group were significantly decreased, with a statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17, TNF- α , and VEGF in two groups were significantly decreased, and the serum levels of IL-17, TNF- α , and VEGF in treatment group were significantly lower than those in the control group, with a statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide Tablets combined with Doxycycline Hyclate Tablets has a significant clinical efficacy in treatment of type I, II rosacea, and can obviously improve the facial symptoms of patients, and relieve the inflammatory state of the body.

Key words: Thalidomide Tablets; Doxycycline Hyclate Tablets; rosacea; pruritus score; IL-17; TNF- α ; VEGF

收稿日期: 2024-06-27

基金项目: 安徽省自然科学基金立项项目 (2308085QH269)

作者简介: 刘宏坤 (1986—), 女, 河南南阳人, 主管药师, 本科, 从事临床药学工作。E-mail: 941061283@qq.com

*通信作者: 袁涛 (1991—), 男, 安徽六安人, 主治医师, 从事皮肤免疫性疾病、皮肤恶性肿瘤的临床与基础研究。E-mail: yuantao@yjsyy.com

玫瑰痤疮是一种面部慢性炎症性皮肤病，发病机制不清，遗传、神经-血管功能紊乱、免疫、局部微生物等均参与了玫瑰痤疮的发病^[1-2]。面中部对称性红斑、丘疹、毛细血管扩张是玫瑰痤疮典型的临床特征，临床上主要分为毛细血管扩张型（I 型）、丘疹脓疱型（II 型）、鼻赘型（III 型）和眼型（IV 型），其中以 I、II 型最常见^[2]。I、II 型玫瑰痤疮可采用药物、光电等综合治疗，而对于 III、IV 型玫瑰痤疮的临床治疗较棘手。多西环素具有抗炎活性，是 I、II 型玫瑰痤疮的一线治疗药物^[3]。1 项随机对照试验研究显示，单独采用多西环素治疗玫瑰痤疮 12 周后，患者的面部血管扩张、丘疹脓疱改善可达 60%^[4]。沙利度胺为谷氨酸衍生物，具有显著的调节免疫、抗炎作用^[5]。研究发现，沙利度胺辅助治疗 12 周后能显著抑制玫瑰痤疮患者面部炎症丘疹数量和毛细血管扩张状态^[6]。本研究使用沙利度胺联合多西环素治疗 I、II 型玫瑰痤疮，观察了临床疗效、安全性和对血清中炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2023 年 1 月—2023 年 6 月在皖南医学院第一附属医院（弋矶山医院）、南阳市中心医院皮肤科门诊就诊的 80 例 I、II 型玫瑰痤疮患者作为研究对象。其中男性 34 例，女性 46 例；年龄 28~39 周岁，平均年龄（34.23±2.67）周岁；病程 1~6 个月，平均病程（3.21±0.65）个月。本研究经过皖南医学院第一附属医院（弋矶山医院）伦理审核批准（EC-2022-1214）。本研究中所有研究对象均知情同意。

纳入标准：（1）符合玫瑰痤疮的诊断标准^[3]，临床分型为 I、II 型；（2）年龄 18 周岁以上；（3）完成随访，且临床资料完整。

排除标准：（1）近 3 个月内系统使用过糖皮质激素、多西环素或米诺环素、羟氯喹、沙利度胺等

药物治疗以及相关光电治疗；（2）光敏性疾病病史；（3）哺乳期、妊娠期女性患者；（4）严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病等；（5）中途退出治疗者。

1.2 分组和治疗方案

所有患者按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组，每组 40 例，其中对照组男性 18 例，女性 22 例；年龄 28~38 周岁，平均年龄（33.49±2.22）周岁；病程 1~6 个月，平均病程（3.38±0.45）个月。治疗组男性 16 例，女性 24 例；年龄 28~39 周岁，平均年龄（34.89±2.15）周岁；病程 1~5 个月，平均病程（3.01±0.39）个月。两组患者的一般资料相比无显著差异，有临床可比性。

对照组口服盐酸多西环素片（由丽珠集团利民制药厂生产，规格，0.1 g/片，产品批号 220705060，220804010），0.1 g/次，2 次/d；治疗组患者在对照组治疗的基础上口服沙利度胺片（由常州制药有限公司生产，规格 25 mg/片，产品批号 2205004），50 mg/次，2 次/d。两组均连续治疗 2 个月。

1.3 临床疗效评估标准^[7]

痊愈：皮损消退>90%，临床症状消失；显效：皮损消退>60%~≤90%，临床症状消失；好转：仍有轻微面部不适症状，但较治疗前减轻，皮损消退>30%~≤60%；无效：症状改善不明显，且皮损消退低于 30%。

总有效率=（痊愈例数+显效例数）/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 面部症状改善情况 治疗前后医师对患者客观症状面部红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱以及瘙痒情况进行评分，评分标准见表 1^[8]。

1.4.2 血清因子 治疗前后，获取外周静脉血 3 mL 离心后取上层血清，备用。ELISA 法检测血清中炎症因子白细胞介素-17（IL-17）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和血管内皮生长因子（VEGF）水平。ELISA

表 1 玫瑰痤疮患者面部皮肤症状和瘙痒评分

Table 1 Grading of facial skin symptoms and pruritus in rosacea patients

评分	红斑和毛细血管扩张	丘疹	脓疱	瘙痒
0	无	无	无	无
1	轻度，面积低于面部 10%	散在，≤5 个	散在，≤5 个	轻微瘙痒
2	中度，面积 10%~30%	中等，6~10 个	中等，6~10 个	明显瘙痒，但能忍受
3	重度，面积超过 30%	明显，≥10 个	明显，≥10 个	明显瘙痒，无法忍受

试剂盒均购买于艾美捷科技有限公司。

1.5 不良反应观察

每个月完善肝肾功能、电解质、血糖、血压等常规检查，详细记录两组患者治疗期间出现的药物不良反应，主要包括消化道症状、神经系统症状等。

1.6 统计学处理

数据统计采用 SPSS 22.0 软件进行分析，计量资料符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以频数表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后，对照组和治疗组总有效率分别为

70.00%、90.00%，组间比较差异显著 ($P < 0.05$)，结果见表 2。

2.2 两组面部症状改善情况比较

治疗后，两组患者红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱、瘙痒评分均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组患者红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱、瘙痒评分低于对照组 ($P < 0.05$)，结果见表 3。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后，两组患者血清中 IL-17、TNF- α 和 VEGF 水平均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组血清中 IL-17、TNF- α 和 VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	10	4	8	70.00
治疗	40	22	14	4	0	90.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组红斑和毛细血管扩张、丘疹、脓疱、瘙痒评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on scores of erythema, telangiectasia, papules, pustules, and pruritus between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	红斑和毛细血管扩张评分	丘疹评分	脓疱评分	瘙痒评分
对照	40	治疗前	2.37 $\pm$ 0.41	2.65 $\pm$ 0.22	2.24 $\pm$ 0.45	2.61 $\pm$ 0.33
		治疗后	1.33 $\pm$ 0.12*	1.42 $\pm$ 0.10*	1.55 $\pm$ 0.32*	1.87 $\pm$ 0.21*
治疗	40	治疗前	2.34 $\pm$ 0.33	2.61 $\pm$ 0.19	2.23 $\pm$ 0.31	2.59 $\pm$ 0.39
		治疗后	0.98 $\pm$ 0.08*▲	1.11 $\pm$ 0.09*▲	1.29 $\pm$ 0.34*▲	1.39 $\pm$ 0.18*▲

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 4 两组血清中 IL-17、TNF- α 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of IL-17, TNF- α , and VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	163.22 $\pm$ 23.24	56.45 $\pm$ 4.56	281.25 $\pm$ 25.22
		治疗后	103.28 $\pm$ 15.19*	41.49 $\pm$ 3.59*	166.09 $\pm$ 12.71*
治疗	40	治疗前	164.05 $\pm$ 22.38	56.03 $\pm$ 5.25	280.49 $\pm$ 26.14
		治疗后	59.93 $\pm$ 8.48*▲	30.23 $\pm$ 3.24*▲	135.34 $\pm$ 13.67*▲

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.

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间的生化指标基本正常。对照组 3 例患者发生消化道症状；治疗组 4 例患者出现消化道症状，1 例患者出现头晕等神经系统症状。

对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 7.5%、12.5%，组间比较无显著差异。两组患者给予对症处理后症状明显缓解，其余患者未发生其他明显的不良反应。

3 讨论

玫瑰痤疮是一种由多种因素介导的慢性炎症性复发性皮肤病,临床上治疗较困难,并且玫瑰痤疮多发生于面部,部分患者易产生自卑等不良负性情绪^[9]。因此有必要采取积极有效的治疗方法,提高治疗有效率,降低复发率,同时在上临床上也需要关注患者的身心健康。

多西环素具有广谱的抗炎、抗菌、免疫抑制作用,同时能有效抑制皮脂腺的分泌,对减轻毛囊堵塞引起的面部红色丘疹具有良好的效果,目前广泛用于玫瑰痤疮的临床治疗中,然而玫瑰痤疮患者单独使用多西环素治疗的有效率在60%左右^[4, 10]。沙利度胺在免疫调节、抗炎、抑制血管生成等方面发挥了重要作用^[11]。研究显示,沙利度胺能显著抑制类风湿关节炎患者滑膜细胞、外周血中单个核细胞促炎因子TNF- α 的分泌,同时对血管生成也具有一定的抑制作用^[12]。目前临床研究显示沙利度胺对玫瑰痤疮具有显著的临床疗效^[6]。在1项个案报道中发现,顽固性肉芽肿性玫瑰痤疮患者在口服沙利度胺联合外用吡美莫司治疗后,面部皮疹几乎全部消退^[13]。本研究发现,与对照组相比,治疗组的总有效率明显升高,且治疗组患者面部皮疹、瘙痒感均显著优于对照组,提示沙利度胺对I、II型玫瑰痤疮具有良好的治疗疗效,能有效改善患者的面部症状。Chen等^[14]研究发现,在LL-37诱导的玫瑰痤疮小鼠模型中,沙利度胺干预后能显著减轻小鼠皮肤红斑症状,同时真皮炎症细胞浸润程度显著降低,可能与沙利度胺能抑制皮肤角质形成细胞中NF- κ B信号通路的活化有关。Kang等^[15]也证实沙利度胺干预可显著降低玫瑰痤疮样小鼠模型皮肤的红斑、炎症细胞浸润程度、胶原沉积,同时能显著下调炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和纤维化相关因子COL1、vimentin、N-Cadherin的水平。

炎症在玫瑰痤疮的发病机制中作用显著。IL-17和TNF- α 属于机体常见的促炎因子,在玫瑰痤疮中显著高表达^[16-17]。IL-17可活化多个炎症信号通路,如JAK-STAT3、NF- κ B、Wnt等,并募集促炎因子IL-6、TNF- α 的表达,参与和维持玫瑰痤疮局部的炎症状态^[18]。VEGF在维持血管生成中扮演了重要作用,LL-37诱导的玫瑰痤疮小鼠模型皮肤组织中VEGF mRNA表达水平呈现显著升高趋势^[19],并且治疗后,玫瑰痤疮小鼠模型皮肤组织中VEGF mRNA表达水平显著降低^[20]。动物实验结果显示,

毛细血管组织中VEGF高表达与血管的增殖、扩张显著相关^[21]。本研究中,治疗组血清中IL-17、TNF- α 、VEGF水平显著低于对照组,提示沙利度胺联合多西环素治疗I、II型玫瑰痤疮可能与抑制IL-17、TNF- α 、VEGF的水平有关。

综上所述,沙利度胺片联合盐酸多西环素片治疗I、II型玫瑰痤疮的有效性较高,能明显改善患者的面部症状,缓解机体的炎症状态。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 袁新,汪犇,邓智利,等.玫瑰痤疮发病机制研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(8):943-948.
- [2] 郑崢妮,周杰,陈晓玲,等.玫瑰痤疮的免疫发病机制[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2022,16(2):178-182.
- [3] 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.
- [4] 潘廷猛,王鑫,陈雪路,等.小剂量异维A酸与多西环素治疗中重度丘疹脓疱性玫瑰痤疮的临床对照研究[J].临床皮肤科杂志,2023,52(1):53-57.
- [5] Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: History, withdrawal, renaissance, and safety concerns [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(12): 1455-1457.
- [6] 何渊民,杨艳,廖勇梅.沙利度胺联合多西环素治疗I、II期酒渣鼻32例疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2015,29(8):877-879.
- [7] Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50(6): 907-912.
- [8] Gallo R L, Granstein R D, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1): 148-155.
- [9] 杨子涵,张翰林,王远卓,等.面部损容性皮肤病合并精神疾病的相关研究进展[J].中国美容医学,2022,31(11):197-201.
- [10] 吉超,钱雯,任雯.口服多西环素联合强脉冲光治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮的应用分析[J].系统医学,2022,7(23):152-156.
- [11] 赵艳霞,贾婷婷,王鹏雨,等.沙利度胺在皮肤科的应用[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(3):288-291.
- [12] 杨婧,何家锐,孙红兵,等.沙利度胺对类风湿关节炎滑膜细胞及外周血单个核细胞分泌肿瘤坏死因子- α 和

- 血管内皮生长因子的影响及机制研究 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(12): 1501-1504.
- [13] Qian G, Liu T, Zhou C, *et al.* Successful treatment of recalcitrant granulomatous rosacea with oral thalidomide and topical pimecrolimus [J]. *J Dermatol*, 2015, 42(5): 539-540.
- [14] Chen M, Xie H, Chen Z, *et al.* Thalidomide ameliorates rosacea-like skin inflammation and suppresses NF- κ B activation in keratinocytes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109011.
- [15] Kang Y, Zhang C, He Y, *et al.* Thalidomide attenuates skin lesions and inflammation in rosacea-like mice induced by long-term exposure of LL-37 [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 4127-4138.
- [16] Zhou L, Zhao H, Zhao H, *et al.* GBP5 exacerbates rosacea-like skin inflammation by skewing macrophage polarization towards M1 phenotype through the NF- κ B signalling pathway [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(4): 796-809.
- [17] Hayran Y, Şen O, Fırat Oğuz E, *et al.* Serum IL-17 levels in patients with rosacea [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(3): 1147-1153.
- [18] Amir Ali A, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular rosacea and future directions [J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23(6): 635-641.
- [19] 郑峥妮, 周杰, 张硕勋, 等. 抗菌肽 LL-37 诱导小鼠玫瑰痤疮样疾病模型的建立与评价 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(1): 37-43.
- [20] 潘学东, 李倩, 芦然, 等. 清渣汤对玫瑰痤疮模型小鼠皮损组织 VEGF、TLR2、KLK5 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2024, 31(2): 210-214.
- [21] 张泽敏, 姚永明, 阎贺, 等. 脂肪间充质干细胞对兔扩张皮肤血管增殖影响的实验研究 [J]. 医学研究生学报, 2015, 28(10): 1034-1037.

【责任编辑 解学星】