

不同类型玫瑰痤疮与幽门螺杆菌相关研究及临床疗效观察

何素敏¹, 刘涛峰¹, 张虹亚¹, 王建锋¹, 高 敏²

摘要 目的 检测不同类型玫瑰痤疮患者幽门螺杆菌(HP)感染率,观察盐酸米诺环素(MINO-HCL)联合红蓝光照射治疗该病的临床疗效。方法 将172例玫瑰痤疮患者分为红斑毛细血管扩张型(A组)62例、丘疹脓疱型(B组)60例、肥厚增生型(C组)50例。所有患者均予¹⁴C呼气试验检测HP感染率。将每型患者再分为治疗组(口服MINO-HCL和红蓝光照射)和对照组(仅口服MINO-HCL),1个月后观察皮损消退情况。结果 丘疹脓疱型和肥厚增生型患者HP阳性率明显高于红斑毛细血管扩张型。红斑毛细血管扩张型和丘疹脓疱型患者HP转阴率均明显高于肥厚增生型患者。红斑毛细血管扩张型和丘疹脓疱型患者治疗组显效率高于对照组,治疗组中红斑毛细血管扩张型和丘疹脓疱型患者显效率高于肥厚增生型患者。结论 HP感染可能是玫瑰痤疮丘疹脓疱型患者的重要发病因素,口服MINO-HCL和红蓝光照射联合治疗对红斑毛细血管扩张型和丘疹脓疱型患者疗效高,副作用小,值得在临床上推广。

关键词 玫瑰痤疮; 幽门螺杆菌; ¹⁴C尿素呼气试验; 盐酸米诺环素胶囊; 红蓝光照射

中图分类号 R 285; R 758

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)09-1458-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.026

玫瑰痤疮是临床较常见的慢性炎症性皮肤病,女性好发,主要临床表现是以面中部为主要好发部位的毛细血管扩张、红色丘疹、轻度水肿,严重者会伴发较多脓疱、局部组织增生进而形成鼻部赘生物。该病好发于青壮年,尤其是30~40岁^[1-2]。患者大都有明显的自觉症状,如干燥紧绷感、针刺感、瘙痒感或明显疼痛感。该病易反复发作,在情绪紧张、外界环境温度变化以及风吹日晒等情况下,均可诱发和加重症状。长期发病可导致心理疾患、自信心严重不足,极少数患者还有可能出现焦虑、抑郁、失眠等精神神经症状,生活质量显著下降^[3]。

2019-04-22 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81573065)

作者单位: ¹ 安徽中医药大学第一附属医院皮肤科, 合肥 230031

² 安徽医科大学第一附属医院皮肤科, 合肥 230022

作者简介: 何素敏,女,博士,副主任医师;

高 敏,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: ahhngm@163.com

该病的发病机制可能与机体皮肤屏障功能受损、微生物尤其是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染以及局部毛细血管功能失调等因素相关。根据面部发病部位及皮损特点,玫瑰痤疮可分为4个类型^[4]: 红斑毛细血管扩张型、丘疹脓疱型、肥厚增生型和眼型。4种类型在同一机体可相互重叠,也可相互转换。各型治疗策略和预后不尽相同,故寻求较为高效、安全、高依从性的治疗方案是目前该病的研究重点。该研究采取¹⁴C呼气试验检测不同类型玫瑰痤疮患者HP的感染率,用盐酸米诺环素(minocycline hydrochloride, MINO-HCL)联合红蓝光照射,对前三种类型的玫瑰痤疮患者进行治疗观察。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2018年1~10月在安徽中医药大学第一附属医院皮肤科门诊就诊,临床上确诊为玫瑰痤疮的患者172例,其中红斑毛细血管扩张组(A组)62例,丘疹脓疱组(B组)60例,肥厚增生组(C组)50例。各组患者在性别比例($\chi^2=3.364$, $P=0.186$)、年龄($F=0.082$, $P=0.922$)、病程长短($F=1.742$, $P=0.178$)等方面进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 入选标准 诊断及分型诊断均符合美国国家玫瑰痤疮协会专家委员会(American national rosacea expert committee, NRSEC)制定的标准^[4]。① 红斑毛细血管扩张型; ② 丘疹脓疱型; ③ 肥厚增生型。

1.3 排除标准 ① 其他多发于面部的过敏性或炎症性疾病患者,如过敏性皮炎、激素依赖性皮炎、寻常型痤疮和反常型痤疮(化脓性汗腺炎); ② 在1个月内曾经服用过抗生素、维A酸制剂、免疫抑制剂、及糖皮质激素者; ③ 有心脑血管病、肝肾及造血系统等严重疾病或是精神类型性疾病者; ④ 患有红斑狼疮、皮肤肿瘤、白内障者; ⑤ 哺乳期及妊娠期妇女。

1.4 方法

1.4.1 HP检测方法 采用¹⁴C呼气试验进行检测, YH04幽门螺杆菌检测仪购自安庆市安徽养和医疗器械设备有限公司,数值 ≥ 100 为阳性, < 100 为阴

表1 三组患者一般情况(n)

类型	n	性别	n	组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值	病程(月, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
红斑毛细血管扩张型(A组)	62	男	24	治疗组	32	33.31 \pm 9.95	0.018	0.985	6.09 \pm 2.17	0.039	0.969
		女	38	对照组	30	33.26 \pm 9.63			6.07 \pm 3.20		
丘疹脓疱型(B组)	60	男	27	治疗组	32	34.38 \pm 10.33	0.402	0.689	6.78 \pm 3.15	0.612	0.543
		女	33	对照组	28	33.32 \pm 9.87			7.36 \pm 4.12		
肥厚增生型(C组)	50	男	28	治疗组	25	33.64 \pm 14.35	0.234	0.816	6.92 \pm 4.05	0.392	0.697
		女	22	对照组	25	34.52 \pm 12.17			7.36 \pm 3.88		

性。所有阳性患者治疗后复检一次。

1.4.2 治疗方法 将3型玫瑰痤疮患者分别分为治疗组和对照组。所有患者均口服 MINO-HCL(商品名: 玫满, 50 mg/粒, 购自苏州惠氏制药有限公司), 2次/d, 1次1粒 50 mg。治疗组除口服 MINO-HCL 以外, 还给予红蓝光照光治疗(Omnilux 红蓝光动力治疗仪 Photo Therapeutics, 购自英国美光仪器有限公司)。1周照光2次, 红蓝光交替照射, 4周为1个疗程, 1个疗程后观察临床疗效。注意事项: 嘱所有患者治疗期间, 尽量避免日光照射, 均使用医学护肤品以保持皮肤滋润, 避免情绪变化, 少吃辛辣刺激食物, 坚持复诊治疗。

1.5 疗效判定标准 疗效判定参照 NRSEC 评分标准。主要症状: 瘙痒、阵发性潮红、红斑、丘疹和脓疱、毛细血管扩张, 按照无、轻、中、重度分别计为 0、1、2、3 分。所有分数相加得出患者评分。疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 $\times 100\%$ 。治愈: 疗效指数 $\geq 90\%$, 红斑、毛细血管扩张、肿胀及丘疹脓疱等皮损基本消退, 自觉症状消失; 显效: 疗效指数在 60% ~ 89% 之间, 大部分面部皮损消退, 自觉症状明显减轻; 有效: 疗效指数 20% ~ 59%, 面部少量红斑、丘疹脓疱未完全消退, 瘙痒及针刺感等症状较为明显; 无效: 疗效指数 $< 20\%$, 红斑、毛细血管扩张、丘疹脓疱分布较广。总有效率 = (治愈 + 显效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 正态分布定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验或方差分析; 偏态分布定量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述, 组间比较使用非参数秩和检验; 计数资料采用频率描述, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组玫瑰痤疮患者 HP 阳性率的比较 经 χ^2 检验, 3组间 HP 阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 11.152, P = 0.044$), 进一步两两比较显示, B组和C

组患者 HP 阳性率明显高于 A 组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.119, P = 0.003$; $\chi^2 = 6.376, P = 0.012$)。见表 2。

2.2 3组玫瑰痤疮患者经口服 MINO-HCL 治疗后 HP 转阴情况的比较 经 χ^2 检验, 3组间 HP 转阴率差异有统计学意义($\chi^2 = 8.598, P = 0.014$), 进一步两两比较显示: A 组和 B 组患者 HP 转阴率均明显高于 C 组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.830, P = 0.005$; $\chi^2 = 4.362, P = 0.037$)。见表 2。

表2 3组玫瑰痤疮患者 HP 阳性率以及阳性患者转阴率的比较(n)

组别	n	治疗前		HP 阳性率(%)	治疗后		HP 转阴率(%)
		HP ⁺	HP ⁻		HP ⁺	HP ⁻	
红斑毛细血管扩张型(A组)	62	30	32	48.39	8	22	73.33
丘疹脓疱型(B组)	60	45	15	75.00	17	28	62.22
肥厚增生型(C组)	50	36	14	72.00	22	14	38.89

2.3 3组玫瑰痤疮患者治疗前后症状体征比较情况 3组患者治疗前后的症状评分见表 3。采用非参数秩和检验对治疗组和对照组治疗后的症状评分进行比较, 治疗组内 A、B、C 3组间评分差异有统计学意义($\chi^2 = 27.786, P < 0.001$), 组间两两比较显示, A 组和 B 组评分均低于 C 组($\chi^2 = 21.983, P < 0.001$; $\chi^2 = 20.870, P < 0.001$); A、B、C 3组治疗后症状评分在治疗组与对照组间差异均有统计学意义($Z = 2.529, P = 0.011$; $Z = 2.742, P = 0.006$; $Z = 2.251, P = 0.024$), A、B 两组的治疗组治疗后评分均低于对照组, 而 C 组的治疗组治疗后评分高于对照组。

2.4 3组玫瑰痤疮患者两种治疗方案临床疗效的比较 A 组和 B 组患者治疗组的显效率均高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.931, P = 0.026$; $\chi^2 = 4.275, P = 0.039$)。治疗组和对照组分别进行纵向比较, 治疗组中 A 组和 B 组患者显效率均高于 C 组患者, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.182, P = 0.007$; $\chi^2 = 5.597, P = 0.018$), 而对照组中, 3型患者显效率差异无统计学意义。见表 4。

表 3 3 组玫瑰痤疮患者症状评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	治疗组				F/χ^2	P 值	对照组				Z 值	P 值
	n	治疗前	治疗后				n	治疗前	治疗后			
红斑毛细血管扩张型(A 组)	32	21.89(18.98,23.56)	3.58(2.21,5.36)				30	21.20(18.79,24.73)	6.90(2.30,9.50)		2.529	0.011 [#]
丘疹脓疱型(B 组)	32	21.30(18.87,23.50)	3.14(2.13,4.76)				28	20.33(17.91,23.35)	6.19(2.33,10.48)		2.742	0.006 [#]
肥厚增生型(C 组)	25	23.48(20.24,25.50)	9.92(8.69,12.44)		27.786	<0.001 [*]	25	22.94(19.40,25.12)	7.71(4.30,9.65)		2.251	0.024 [#]

A、B、C 3 组治疗组的治疗后评分组内进行比较: ^{*} $P < 0.05$; A、B、C 3 组治疗组与对照组治疗后评分进行比较: [#] $P < 0.05$

表 4 3 组玫瑰痤疮患者临床疗效的比较(n)

组别	治疗组						χ^2 值	P 值	对照组						χ^2 值	P 值
	n	痊愈	显效	有效	无效	显效率(%)			n	痊愈	显效	有效	无效	显效率(%)		
红斑毛细血管扩张型(A 组)	32	16	12	4	0	87.50			30	12	7	9	2	63.33	4.931	0.026 [#]
丘疹脓疱型(B 组)	32	14	13	5	0	84.38			28	10	7	10	1	60.71	4.275	0.039 [#]
肥厚增生型(C 组)	25	5	9	9	2	56.00	9.330	0.009 [*]	25	4	8	10	3	48.00	0.321	0.571

A、B、C 3 组治疗组的显效率进行组内比较: ^{*} $P < 0.05$; A 组患者治疗组与对照组以及 B 组患者治疗组与对照组的显效率进行比较: [#] $P < 0.05$

3 讨论

玫瑰痤疮确切发病机制尚不清楚。各项研究表明该病的发生与机体的免疫功能和遗传体质均有明显相关性。微生物尤其 HP 的感染是玫瑰痤疮发病不可忽视的重要原因^[5]。这些诱发因素一方面可异常激活机体天然免疫反应,生成重要效应分子抗菌肽片段,参与诱导新生血管和诱发炎症反应的发生和发展^[6]。另一方面,异常的免疫反应激活大量角质形成细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞,释放神经介质,导致毛细血管通透性增加,炎症细胞聚集,形成了临床常见的持久性红斑以及疼痛、针刺感等不适反应^[7-8]。

本研究从微生物感染的角度来探究不同类型玫瑰痤疮的患病机制,对 3 种常见类型的玫瑰痤疮患者 HP 感染率进行检测,结果显示,红斑毛细血管扩张型 HP 感染率相对较低,可能该型更多的是由过敏刺激、环境温度以及情绪变化等因素所致,而非主要由 HP 感染所致。丘疹脓疱型 HP 感染率较高且经口服 MINO-HCL 治疗后,HP 阴转率高以及症状评分显著下降,故该型患者抗 HP 治疗较敏感,提示 HP 感染可能是丘疹脓疱型的重要发病因素。肥厚增生型患者 HP 阳性率虽然相对较高,但该型病程长,可能合并其他细菌感染导致局部组织增生,故口服药治疗后阴转率不高。王菁等^[9]亦做过类似研究,将玫瑰痤疮患者分为 A 组(口周/鼻型)和 B 组(面颊/全脸型),研究其 HP 的感染率和抗 HP 四联疗法的有效性,结果显示 A 组 HP 感染率较 B 组明显升高。本研究则根据美国国家玫瑰痤疮协会专家委员会规范分型,总结出了各型玫瑰痤疮可能的发病诱因。

红蓝光交替照射在玫瑰痤疮治疗中的应用,为人们开拓了新视野。蓝光可使局部细菌死亡,减轻或消除炎症^[10]。红光穿透能力更强,能减轻局部皮肤的毛细血管扩张以及红斑效应。陈书梅等^[11]利用红蓝光照射联合肤西地酸软膏治疗 92 例玫瑰痤疮患者,联合组治愈率较单独外用药膏组治愈率明显升高。由于 HP 感染是玫瑰痤疮重要发病因素,故四环素类抗微生物药物即成为该病治疗的首要口服药物。二代药物 MINO-HCL 因具有疗效好、较高亲脂性以及耐药性低等优点,成为了首选中的主要药物。该药光谱抑菌,能够降低抗菌肽的生成和活性,抑制中性粒细胞趋化和细胞凋亡^[12]。同时该药具有较强亲脂性,能够被快速吸收,进而抑制皮脂腺体的分泌,改善皮肤表面油脂平衡^[13]。此外该药还能有效改善患者皮肤水合作用,降低肌肤的敏感性,降低潮红和红斑的发生率^[14]。

本研究对 3 型玫瑰痤疮患者进行单独口服 MINO-HCL 和口服 MINO-HCL 联合红蓝光照射治疗,以期得出各型不同治疗方法的敏感性。3 型患者临床症状评分以及临床疗效的比较具有较为一致的趋势。对红斑毛细血管扩张型和丘疹脓疱型患者治疗后的情况进行比较,发现治疗组较对照组症状评分显著下降,显效率明显提高,提示该两型患者对口服 MINO-HCL 和红蓝光照射联合治疗较为敏感,而肥厚增生型治疗组和对照组症状改善不明显,有效率无明显差异,提示该型对联合治疗方案不敏感,再结合该型患者 HP 感染阳性率高,故需对该型患者应进行正规抗 HP 四联疗法。

综上所述,本研究分析了玫瑰痤疮 3 型患者可能的发病因素,得出 3 型患者较为适宜的治疗方案,其中 MINO-HCL 口服和红蓝光照射联合治疗,因疗

效高、起效快及副作用小等优势,可在临床上广泛的推广应用。该研究也提示在临床工作中,准确评估患者病情,确定临床类型,制定最优化、个体化联合治疗方案,以求获得最好的治疗效果尤为重要^[15]。

参考文献

- [1] Spoendlin J, Voegel J J, Jick S S, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U. K [J]. Br J Dermatol, 2012, 167(3): 598-605.
- [2] 李吉, 谢红付. 玫瑰痤疮的定义和分型 [J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(2): 89-90.
- [3] Li J, Li M, Chen Q, et al. Quality of life among patients with rosacea: an investigation of patients in China using two structured questionnaires [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(10): e98-99.
- [4] Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(4): 584-7.
- [5] Yücel A, Yilmaz M. Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rosacea patients [J]. Turkiye Parazitolo Derg, 2013, 37(3): 195-8.
- [6] Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and Cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea [J]. Nat Med, 2007, 13(8): 975-80.
- [7] Schwab V D, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuro-immune aspects in the pathophysiology of rosacea [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011, 15(1): 53-62.
- [8] Gomaa A H, Yaar M, Eyada M M, et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea [J]. J Cutan Pathol, 2007, 34(10): 748-53.
- [9] 王菁, 黄剑全, 肖鹏. 不同类型玫瑰痤疮幽门螺杆菌感染率及对应治疗分析 [J]. 中国美容医学, 2018, 27(2): 78-80.
- [10] Choi M S, Yun S J, Beom H J, et al. Comparative study of the bactericidal effects of 5-aminolevulinic acid with blue and red light on Propionibacterium acnes [J]. J Dermatol, 2011, 38(7): 661-6.
- [11] 陈书梅, 张开忠. 夫西地酸乳膏联合红蓝光治疗玫瑰痤疮的临床效果观察 [J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(6): 853-4.
- [12] 周垒, 侯平燕. 加味逍遥散联合盐酸米诺环素治疗玫瑰痤疮的临床观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 162-3.
- [13] Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea [J]. Br J Dermatol, 2012, 166(2): 279-87.
- [14] Ní Raghallaigh S, Powell F C. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy [J]. Br J Dermatol, 2014, 171(2): 259-66.
- [15] Hofmann M A, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2016, 14(Suppl 6): 38-43.

Study on the relationship between different types of rosacea and *Helicobacter pylori* and clinical efficacy

He Sumin, Liu Taofeng, Zhang Hongya, et al

(Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031)

Abstract Objective To test the infection rate of *Helicobacter pylori* (HP) in patients with different types of rosacea and investigate the clinical efficacy of minocycline hydrochloride capsules combined with red-blue light irradiation. **Methods** A total of 172 patients with rosacea were divided into three groups: erythema and angiotectasis type 62 (group A), papulopustule type 60 (group B), hypertrophic hyperplasia type 50 (group C). All the patients were detected with ¹⁴C urea breath test. Three group patients were randomly divided into two groups again. The treatment group was received minocycline hydrochloride capsules combined with red-blue light irradiation and the control group received oral capsules only. The improvement in skin lesions was observed one month later. **Results** The infection rate of HP in group B and C patients was higher than that in group A. The negative conversion rate of HP in group A and B patients was higher than that in group C. In group A and group B patients, the apparent efficiency of the treatment group was higher than the control group. In all of the treatment group, the apparent efficiency of group A and B patients was higher than that in group C. **Conclusion** HP infection might be a significant cause of papulopustule type rosacea. Oral minocycline hydrochloride combined with red-blue light irradiation has a good synergistic effect in the former two types rosacea. It is worth promoting on clinical.

Key words rosacea; *Helicobacter pylori*; ¹⁴C urea breath test; minocycline hydrochloride capsules; red-blue light irradiation