

光动力治疗II型玫瑰痤疮临床疗效观察

焦 洋, 马 叶, 郭 砚*

青海大学附属医院医学美容科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月8日

摘 要

目的: 观察光动力治疗II型玫瑰痤疮的临床治疗效果, 比较光动力治疗与常规多西环素治疗II型玫瑰痤疮的临床疗效, 进一步探讨光动力治疗对II型玫瑰痤疮患者血清中LL-37表达水平的影响, 旨在为临床上光动力治疗II型玫瑰痤疮提供一定的理论依据。方法: 从2019年11月至2022年10月, 青海大学附属医院对60例均在入选标准内的II型玫瑰痤疮患者, 使用随机数字表法分为治疗组(光动力组) 30例, 予以光动力治疗, 每2周1次, 共3次; 对照组(多西环素组) 30例, 予以口服盐酸多西环素片, 每天1次, 每次0.1 g, 连用6周。在治疗前后, 提取所有研究对象各2 ml的外周静脉血, 检测血清LL-37的表达水平。结果: 治疗组经光动力治疗后总有效率为93.33%, 高于对照组多西环素治疗的83.33%, 两组比较有显著性差异($P < 0.05$); 经过数据对比分析, 两组患者治疗前血清LL-37表达水平, 无统计学差异($P > 0.05$); 两组患者治疗后血清LL-37表达水平比治疗前均降低($P < 0.001$); 光动力治疗后与治疗前血清LL-37表达水平下降幅度较多西环素大($P < 0.05$)。结论: 光动力治疗II型玫瑰痤疮的临床疗效确切; 且比多西环素效果明显; 光动力疗法通过抑制血清LL-37的表达水平对II型玫瑰痤疮起治疗作用。

关键词

II型玫瑰痤疮, LL-37, 光动力治疗, 多西环素

Clinical Curative Effect Observation of Photodynamic Therapy for Type II Rose Acne

Yang Jiao, Ye Ma, Yan Guo*

Medical Aesthetic Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 6th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 8th, 2023

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of photodynamic therapy on type II rose acne, compare the

*通讯作者。

clinical effect of photodynamic therapy with routine doxycycline in the treatment of type II rose acne, and further explore the effect of photodynamic therapy on the serum LL-37 expression level of type II rose acne patients. **Methods:** From November 2019 to October 2020, 60 patients with type II rose acne in the Affiliated Hospital of Qinghai University were randomly divided into the treatment group and the control group. 30 patients in the treatment group (PDT group) were given photodynamic therapy once every two weeks for three times; 30 cases in the control group (Doxycycline group) were given doxycycline hydrochloride tablets orally, once a day, 0.1 g each time for 6 weeks. Before and after treatment, 2 ml peripheral venous blood was extracted from all research objects for testing the expression level of serum LL-37. **Results:** Total efficiency after photodynamic therapy was 93.33%, higher than 83.33% of doxycycline therapy in the control group, with significant differences between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum LL-37 expression between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The level of serum LL-37 expression in both groups decreased after treatment ($P < 0.001$). Compared with doxycycline treatment, photodynamic therapy significantly decreased the expression of LL-37 in serum ($P < 0.05$). **Conclusion:** Photodynamic therapy is effective in the treatment of type II rose acne, and is more effective than doxycycline. Photodynamic therapy can inhibit the expression of serum LL-37 in the treatment of type II rose acne.

Keywords

Acne of Type II Rose, LL-37, Photodynamic Therapy, Doxycycline

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

玫瑰痤疮(Rose Acne)是一种常见的慢性炎症性皮肤病,好发于面颊部及鼻周,主要侵犯血管及毛囊皮脂腺单位[1]。临床上以暂时性或持续性的面部红斑、潮红和毛细血管扩张为主要表现,常被称为酒渣鼻。

流行病学调查表明,不同国家玫瑰痤疮患病率不一,患病率从2%到22%不等[2][3],美国玫瑰痤疮患病率为5.3%,俄罗斯玫瑰痤疮患病率为5.0%,德国玫瑰痤疮总患病率为12%,其中红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮患病率为9%,丘疹脓疱型玫瑰痤疮患病率为3%[4],在这两种亚型玫瑰痤疮中,女性患病率较男性稍高[5][6]。我国目前暂没有流行病学大数据调查,仅有某城市小样本流行病学调查数据,其结果显示玫瑰痤疮患病率为6.5%[7]。根据玫瑰痤疮的临床表现和形态学特征,将其主要分为以下四种亚型[8]:红斑毛细血管扩张型(Erythema telangiectasia rosacea, ETR)又称为I型;丘疹脓疱型(Papular pustular rosacea, PPR)是我们熟悉的II型;III型即鼻赘型(Pachymic hypertrophic rosacea, PHR);IV型则为眼型(Ocular rosacea, OR)。其中II型玫瑰痤疮发病率相对较高[9]。

II型玫瑰痤疮是指在以面部炎症损害和慢性红斑为主的I型玫瑰痤疮的基础上,缓慢出现丘疹、脓疱等临床表现,往往在面颊部、口周及鼻部等部位多见。患者常常自觉面部干燥、瘙痒,严重者甚至感觉到灼热、刺痛等不适。有研究表明,玫瑰痤疮家族史者,其患该病的可能性更大:美国有一项研究调查表明有15%~40%的玫瑰痤疮患者有家族遗传倾向;Steinhoff等[10][11]研究发现玫瑰痤疮亚型不同,基因表达也不同,且玫瑰痤疮的基因表达不同于健康者。有玫瑰痤疮家族史者,出现玫瑰痤疮的概率远较健康者高,甚至高达4倍。Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)基因在4q32,速激肽受体3(Tachykinins receptors 3, TACR3)基因在4q25,两者相邻,TACR3基因多态性也许通过上调丝氨酸蛋白酶激

肽释放酶 5 (Kallikrein5, KLK5)增加 LL-37 的表达, 最终参与 II 型玫瑰痤疮的形成[12]。Karpouzis 等[13]通过研究发现具有 TACR3 rs3733631 G 等位基因的男性患者患 II 型玫瑰痤疮的可能性更大。

目前发现, 存在于人体内唯一一种 Cathelicidin 类抗菌肽是 LL-37 [14], 其主要由角质形成细胞、肥大细胞、淋巴细胞、中性粒细胞及巨噬细胞等多种细胞产生[15]。LL-37 包含 37 个氨基酸残基, N 端的前两个氨基酸残基为亮氨酸(L), 故此得名。众多因素可以通过多种方式影响分泌细胞增加 LL-37 的分泌, 提高 LL-37 的活性, 从而诱导疾病的产生和加重疾病的发展。LL-37 不仅能促进炎症介质及细胞因子的释放, 还能起到细胞趋化作用, 引起免疫细胞分化, 从而调节免疫功能, 同时它还具有直接抗菌作用[16]。此外, LL-37 还能促进肥大细胞脱颗粒, 促进内皮细胞的增殖, 并影响血管生成。在细胞因子的影响下, LL-37 以不同的途径增强天然的免疫反应[17]。LL-37 这些作用可加重玫瑰痤疮的炎症反应, 刺激血管形成, 导致血管扩张, 在临床上主要表现为面部潮红、毛细血管扩张、丘疹、脓疱等玫瑰痤疮样症状[18]。在健康者皮肤中, 角质形成细胞中内很少检测到 LL-37 的表达[19]。然而, 玫瑰痤疮患者因为异常的抗菌肽产生和蛋白酶的激活, 增加 LL-37 表达水平, 使其在皮肤中可以被检测到。在玫瑰痤疮患者皮肤中取少许肽片段注射到小鼠皮肤内, 小鼠同样表现出了玫瑰痤疮样表现, 故证明了玫瑰痤疮中的抗菌肽有致病作用[20]。

PDT 有红光和蓝光两种治疗, 红光到达的深度较蓝光为甚, 因 PPR 皮损相关较深, 故选红光照射治疗。红光不仅能直接杀灭皮肤深部的蠕形螨, 还可以抑制环氧合酶的表达与前列腺 E2 的释放, 减少炎症反应。

本课题研究选取 PPR 患者为研究对象, 治疗组采用 PDT 治疗, 对照组采用口服盐酸多西环素片治疗, 一方面通过患者自觉症状和临床医师评判病情是否缓解; 另一方面通过测定血清中 LL-37 表达水平, 比较治疗前后 LL-37 表达水平变化情况, 探讨 LL-37 在 PDT 治疗 PPR 中为缓解症状而发挥的作用。本课题选取: 2019 年 9 月~2022 年 10 月应用光动力疗法治疗仪治疗 60 例 II 型玫瑰痤疮患者, 取得满意疗效, 现报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

按照随机数字表法将 2019 年 11 月至 2020 年 10 月青海大学附属医院皮肤科门诊就诊的 PPR 患者 60 例分为治疗组(予以光动力治疗)和对照组(予以口服盐酸多西环素片治疗), 每组各 30 例。本课题研究经该校附属医院伦理委员会批准, 60 例患者均自愿参加并签署知情同意书。

入选标准:

- 1) 符合 2004 年 NRSEC 玫瑰痤疮诊断标准, 且为 II 型者;
- 2) 年龄 18~60 岁患者, 男女不限;
- 3) 过去三个月内未口服或外用维甲酸, 或过去一个月内未口服糖皮质激素、抗感染药物、抗过敏药, 未使用任何其他方法治疗玫瑰痤疮者;
- 4) 能坚持完成疗程和定期随访者;
- 5) 患者知晓情况且同意, 并签署同意书者;
- 6) 征得青海大学附属医院伦理委员会同意, 并获得受试者同意者。

排除标准:

- 1) 不符合玫瑰痤疮诊断标准 II 型, 年龄在 18 岁以下或 60 岁以上者;
- 2) 在治疗期间, 使用其他任何方法治疗玫瑰痤疮者;
- 3) 正处于哺乳期或妊娠期女性者;

- 4) 有系统性疾病或传染性疾病者;
- 5) 面部皮肤有较严重的急性期感染、破溃者;
- 6) 有光敏史患者; 既往对艾拉光动力制剂、多西环素类药物过敏者;
- 7) 合并精神疾病或不能配合完成治疗者。

2.2. 药物、试剂和仪器

- 1) 主要药物: 盐酸氨酮戊酸外用散(艾拉, 上海复旦张江生物医药股份有限公司, 118 mg/瓶, 国药准字: H20070027); 盐酸多西环素片(林诺清, 河北东风药业有限公司, 0.1 g/片, 国药准字: H13021945)。
- 2) 主要仪器: LED-IB 型光动力治疗仪(徐州科诺医学仪器设备有限公司)。
- 3) 主要试剂: 人 LL-37 ELISA 试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)。

2.3. 治疗方法

a) 治疗前准备:

详细询问并记录研究对象基本信息(姓名、性别、年龄、职业、地址及联系方式等), 并向其交代病情, 告知治疗目的、预期、费用, 以及可能出现的不良反应及注意事项。研究对象了解情况后自愿签署操作治疗的知情同意书。通过研究对象自觉瘙痒程度评分, 专业医师对研究对象治疗前后红斑、丘疹及脓疱严重程度判断并评分, 以及采用 King UV 皮肤检测仪治疗前后影像对比图进行疗效的评定, 治疗前后提取研究对象 2 ml 外周静脉血, 用 ELISA 法检测血清 LL-37 的表达水平, 并对上述数据、资料记录、汇总及分析。

b) 治疗组治疗:

治疗组予以光动力治疗, 每 2 周 1 次, 共 3 次。嘱研究对象在治疗期间避免阳光直晒, 做好面部保湿和防护(尽可能的用医用化妆品), 同时清淡饮食, 避免食用辛辣刺激物、咖啡因、避免暴晒, 戒烟限酒等。

- 1) 治疗前向研究对象说明相关事宜, 并在知情同意书上签字;
- 2) 清洁面部皮肤;
- 3) 将艾拉配制成浓度为 5% 的新鲜胶液;
- 4) 将新鲜配制的胶液涂抹于病变处及其周围 0.5 cm 正常的皮肤和粘膜上;
- 5) 避光封包(1~2)小时, 然后使用洁净水清洗面部, 直至皮肤无油腻感;
- 6) 研究对象戴防护镜, 应用 LED-IB 型光动力治疗仪, 输出波长(633 ± 10) nm, 局部照射, 输出功率 $60 \sim 100 \text{ mW/cm}^2$, 灯与其面部皮损处距离约 10 cm, 每次照射时间为 20 分钟;
- 7) 术后立即采用冷喷或冷敷至少 30 分钟, 治疗 48 小时内严格避光, 待痂皮自然脱落约 1 周时间, 期间不化妆、不热水浴, 不要搔抓治疗部位。

c) 对照组治疗:

治疗前向研究对象说明注意事项, 签署知情同意书, 予以口服盐酸多西环素片, 每次 0.1 g, 每天 1 次, 连用 6 周。嘱研究对象在治疗期间避免阳光直晒, 做好面部保湿和防护(尽可能的用医用化妆品), 同时清淡饮食, 避免食用辛辣刺激物、咖啡因、避免暴晒, 戒烟限酒等。

2.3.1. 观察指标及疗效判定

a) 每次治疗前, 研究对象自觉主观评定: 瘙痒程度有 4 个等级, 依次计为 0~3 分。无, 记 0 分; 轻度(轻微痒感), 记 1 分; 中度(瘙痒可以忍受), 记 2 分; 重度: 瘙痒难以忍受, 记 3 分。专业医师主观评定(见表 1): 每次在治疗前, 均由同一名医师根据皮损情况(红斑、丘疹、脓疱)对面部进行评分;

b) 专业医师客观评定: 主要采用 King UV 皮肤检测仪(生产国: 韩国, 功率: 330 W, 镜头参数: F5.6

IS0800 AWB)通过影像对比患者治疗前后的皮肤。

Table 1. Subjective scoring criteria of physician
表 1. 医师主观评分标准

分值(分)	红斑	丘疹、脓疱(个)
0	无	无
1	几乎注意不到	较少 < 15
2	与正常肤色略有差别的持久性淡红色斑	较多但散在 15~30
3	与正常肤色有明显差别的持久鲜红色斑	较多但密集 30~45
4	明显的深红或绛红色斑	很多且密集 > 45

c) 在治疗前后提取所有研究对象各 2 ml 外周静脉血，用 ELISA 法检测血清 LL-37 的表达水平并记录数值。具体操作步骤如下：

- 1) 将血清标本提前从冰箱取出，在室温下放置 20 分钟后，从铝箔袋中取出必要的板，剩余的板条密封好放回 4℃ 的冰箱；
- 2) 配置洗涤液：蒸馏水按 1:2 稀释，剩下的洗涤缓冲液放回 4℃ 冰箱；
- 3) 设置标准品孔和样本孔，将不同浓度(4000、2000、1000、500、250、125 pg/ml)的标准品 50 μl 加入到标准品孔内；
- 4) 样本孔中加入待测样本 50 μl，空白孔不加；
- 5) 除空白孔外，标准品孔和样本孔各孔均加入 100 μl 的辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体，反应孔用密封膜密封，然后放入 37℃ 恒温箱，温育时间为 60 min；
- 6) 倒掉液体，在吸水纸上敲打晾干，每个孔内加满洗涤液(350 μl)，静静放置 1 min，倒掉洗涤液，继续在吸水纸上敲打晾干，如此反复洗板 5 次；
- 7) 每个孔加入 50 μl 底物 A 和 50 μl 底物 B，在 37℃ 恒温箱温育 15 min，期间注意避光；
- 8) 最后在每个孔内加入 50 μl 的终止液，在 450 nm 波长处测定各孔 OD 值(不超过 15 min)，并计算出对应的样本浓度。

2.3.2. 疗效判定

评判标准：疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分)/治疗前总积分 × 100%。疗效分治愈、显效、有效及无效四个等级。疗效指数不小于 90% 者为治愈；疗效指数在 60% 至 89% 内者为显效；疗效指数在 20% 至 59% 内者为有效；疗效指数小于 20% 者为无效。总有效率 = (治愈数 + 显效数 + 有效数)/治疗例数 × 100%。

2.3.3. 安全性评价

治疗期间，密切观察并询问两组患者出现所有不良反应，光动力治疗可能出现的不良反应有烧灼感、刺痛感、局部水肿、渗出、红斑以及色素沉着等；口服多西环素主要不良反应为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道不适。随访 2 月，患者病情恢复情况及是否有无新发皮损等。

2.4. 统计学方法

数据处理采用 SPSS 20.0 软件，对检测指标数据进行分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述，两组间计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验。两组疗效(有

序数据：治愈、显效、有效、无效)，属于等级资料，两组疗效比较采用秩和检验。

3. 结果

3.1. 两组患者一般资料的比较

将本次纳入符合条件的 60 例 PPR 研究对象的一般资料进行统计学分析，治疗组男性 12 例，女性 18 例，平均年龄(34.40 ± 9.33)岁。对照组男性 11 例，女性 19 例，平均年龄(30.73 ± 7.83)岁，结果显示两组研究对象在年龄、性别上均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性(详见表 2)。

Table 2. Comparison of general information between two groups of type II rose acne ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组 II 型玫瑰痤疮患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组(n = 30)	对照组(n = 30)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	34.40 $\pm$ 9.33	30.73 $\pm$ 7.83	1.649	0.105
性别(男/女)	12/18	11/19	0.071	0.791

3.2. 两组患者有效率的比较

经过一个治疗周期(6 周)后，比较两组的疗效分布，治疗组的总有效率(93.33%)，高于对照组(83.33%)，该有效率属于等级资料，经秩和检验，差异有统计学意义($Z = -2.242, P < 0.05$)，提示治疗组的临床疗效优于对照组(详见表 3)。

Table 3. Comparison of effective rates between two groups of patients [n (%)]

表 3. 两组患者有效率的比较[n (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	6 (20.00)	14 (46.67)	8 (26.66)	2 (6.67)	93.33
对照组	30	2 (6.67)	10 (33.33)	13 (43.33)	5 (16.67)	83.33

3.3. 两组患者治疗前后血清 LL-37 表达水平的比较

治疗前，治疗组与对照组血清 LL-37 表达水平相比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，治疗组与对照组血清 LL-37 表达水平比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗组治疗前后血清 LL-37 表达水平比较对比，有统计学意义($P < 0.001$)；对照组治疗前后血清 LL-37 表达水平比较，差异有统计学意义($P < 0.001$) (详见表 4、图 1)。

Table 4. Comparison between two groups of patient's serum LL-37 before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

表 4. 两组患者治疗前后血清 LL-37 水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数(n)	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	30	1262.90 $\pm$ 209.81	927.70 $\pm$ 200.41	20.722	0.000
对照组	30	1206.59 $\pm$ 196.29	1044.07 $\pm$ 244.59	7.436	0.000
t 值		1.074	2.016		
P 值		0.287	0.048		

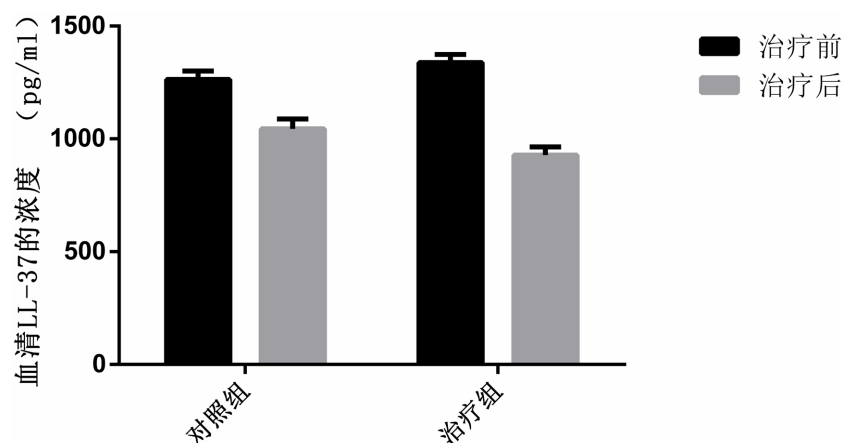


Figure 1. Comparison between two groups of patient's serum LL-37 before and after treatment (pg/ml)

图 1. 两组患者治疗前后血清 LL-37 水平的比较(pg/ml)

4. 讨论

玫瑰痤疮的确切发病机制尚不清楚,可能与玫瑰痤疮患者皮损处天然免疫异常有关,紫外线、毛囊蠕形螨感染等刺激导致异常的血管扩张、充血,临床上甚至还可能出现丘疹、脓疱等损害。LL-37 在健康人体皮肤中含量较少,不易被检测出,但受到外界刺激如感染,炎症及紫外线辐射时,蛋白抗菌肽 18 是无活性 LL-37 前体,被释放到细胞外,再通过 KLK5 加工成具有活性的 LL-37。LL-37 刺激血管内皮细胞增殖,由甲酰基肽样受体-1 (Formyl peptide receptor-like 1, FPRL-1)所介导,LL-37 促进前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2)合成,是借助于环氧合酶信号途径,从而促进血管形成,在玫瑰痤疮患者中表现为弥漫性持久性面部红斑和毛细血管扩张。LL-37 通过不同通道激活肥大细胞,促进肥大细胞释放趋化因子及其他炎症因子[21]。肥大细胞进一步导致血管扩张,促进血管形成等加重炎症反应。LL-37 还具有趋化炎症因子的作用。研究表明,在玫瑰痤疮患者皮损内可检测到较多的炎症细胞,如淋巴细胞、中性粒细胞及肥大细胞等[22]。由此可见,LL-37 严重影响玫瑰痤疮疾病的发生及发展,故我们考虑可以通过降低 LL-37 的表达水平,或阻断 LL-37 的效应达到治疗玫瑰痤疮的效果。

目前玫瑰痤疮治疗方法很多,不仅有局部外用药物治疗,还有口服药物治疗及手术治疗等,但主要以药物为主[23]。本课题研究中,对照组患者使用的是口服盐酸多西环素片,多西环素是中国酒渣鼻诊疗专家共识中认可治疗 PPR 的一线治疗,是一类广谱抗菌药物,不仅能抑制白细胞趋化,还能选择性抑制细胞免疫,从而达到减轻炎症反应的目的。褚娜等研究显示[24],多西环素通过下调炎症因子,抑制活性氧及中性粒细胞趋化,减弱金属蛋白酶的活性,抑制血管内皮细胞生长因子活性,从而达到抑制血管扩张,减少炎症反应。

目前,PDT 治疗玫瑰痤疮的机理不清,其可能的机制有:1) 利用光能激活光动力效应,产生单线态氧和自由基等细胞毒性物质,使细胞结构和功能被破坏,从而抑制皮脂过度分泌、促进皮损愈合等作用;2) 光动力能影响 Toll 样受体表达及细胞因子分泌,影响成纤维细胞分泌基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP) 1 和 MMP3 [25],调节免疫系统、诱导 T 淋巴细胞凋亡[26] [27];3) 毛囊蠕形螨等微生物因自身能合成和储存大量的卟啉,促进光化学反应,而被红光直接杀伤;4) 抑制真皮内血管扩张;5) 通过调节炎症因子,进而改变局部炎性微环境[28]。

本课题研究收集病例共 60 例,治疗组男性 12 例,女性 18 例,平均年龄(34.40 ± 9.33)岁。对照组男性 11 例,女性 19 例,平均年龄(30.73 ± 7.83)岁,结果显示两组患者在年龄、性别上均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗组 30 例患者,经予以光动力治疗后,治愈 6 例,显效 14 例,有效 8 例,无效

2例,总有效率93.33%;对照组30例患者,经予以口服盐酸多西环素片治疗后,治愈2例,显效10例,有效13例,无效5例,总有效率83.33%。两组患者总有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。研究表明,光动力治疗II型玫瑰痤疮的临床效果确切,且光动力治疗效果较口服多西环素效果明显。治疗组,治疗前血清LL-37表达水平平均值为 (1262.90 ± 209.81) pg/ml,治疗后血清LL-37表达水平平均值为 (927.70 ± 200.41) pg/ml;对照组,治疗前血清LL-37表达水平平均值为 (1206.59 ± 196.29) pg/ml,治疗后血清LL-37表达水平平均值为 (1044.07 ± 244.59) pg/ml。统计学分析结果提示,治疗前,两组患者血清LL-37表达水平经比较,无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清LL-37表达水平值均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.001$);且治疗后治疗组(光动力治疗)下降幅度较对照组(多西环素治疗)大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明可以通过降低血清LL-37表达水平,即减少LL-37的生成或阻断LL-37的效应进而达到治疗。研究结果提示PDT可能在调节免疫功能方面发挥作用,通过抑制维生素D通路、Toll样受体2途径及内质网应激途径等减少LL-37产生,从而达到抑制炎症反应及血管的扩张。治疗组30例患者均对光动力治疗耐受,无光敏剂过敏,6例患者治疗中和治疗后出现疼痛,术后出现干燥、红肿等不适,通过予以冷敷及保湿剂后缓解,术后(1~3)天不适症状消失。对照组30例患者有4例患者出现轻微恶心,腹部不适,嘱患者饭后服用,症状缓解,能继续参加研究治疗。随诊两个月后,治疗组患者无明显新发皮损,对照组患者有2例患者在原皮损处出现新发皮损。

但由于在本课题研究中,患者均来自于本地,患者来源较单一,未在其他省市进行随机对照研究,且因为该疗法相对而言,患者接触和了解有限,推广力度不够,以至于收集病例数量偏少,属于小样本研究,结果可能存在偏差。下一步需要扩大样本量,必要时考虑增加治疗次数,进一步评估光动力治疗PPR的效果。

综上所述,光动力是一种无创、操作简单,安全性高,起效快,不良反应少且轻微的新型治疗II型玫瑰痤疮的方法,值得临床推广使用。

基金项目

2019年青海大学附属医院青年基金项目编号ASRF-2020-YB-09。

参考文献

- [1] 陈永国,崔静,杨慧. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合常规方法治疗玫瑰痤疮疗效观察[J]. 中国美容医学, 2019, 28(2): 66-69.
- [2] Holmes, A.D., Spoenclin, J., Chien, A.L., et al. (2018) Evidence-Based Update on Rosacea Comorbidities and Their Common Physiologic Pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.055>
- [3] Pindado-Ortega, C., Saceda-Corralo, D., Buendia-Castano, D., et al. (2018) Frontal Fibrosing Alopecia and Cutaneous Comorbidities: A Potential Relationship with Rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, 596-597. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.004>
- [4] Tan, J., Schofer, H., Araviiskaia, E., et al. (2016) Prevalence of Rosacea in the General Population of Germany and Russia—The RISE Study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **30**, 428-434. <https://doi.org/10.1111/jdv.13556>
- [5] Gether, L., Overgaard, L.K., Egeberg, A., et al. (2018) Incidence and Prevalence of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Dermatology*, **179**, 282-289. <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>
- [6] Rainer, B.M., Fischer, A.H., Luz, F., et al. (2015) Rosacea Is Associated with Chronic Systemic Diseases in a Skin Severity-Dependent Manner: Results of a Case-Control Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **73**, 604-608. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.009>
- [7] 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.
- [8] 王莲,张自辉,蒋献. 玫瑰痤疮发病机制的研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(3): 171-174.

- [9] Tan, J. and Berg, M. (2013) Rosacea: Current State of Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, S27-S35. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.043>
- [10] Steinhoff, M., Buddenkotte, J., Aubert, J., *et al.* (2011) Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **15**, 2-11. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.7>
- [11] Steinhoff, M., Schaubert, J. and Leyden, J.J. (2013) New Insights into Rosacea Pathophysiology: A Review of Recent Findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, S15-S26. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.045>
- [12] Forton, F.M. (2012) Papulopustular Rosacea, Skin Immunity and Demodex: Pityriasis Folliculorum as a Missing Link. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **26**, 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04310.x>
- [13] Steinhoff, M., Schmelz, M. and Schaubert, J. (2016) Facial Erythema of Rosacea—Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Dermato-Venereologica*, **96**, 579-586. <https://doi.org/10.2340/00015555-2335>
- [14] 许丽君, 张瑞, 董春明. 抗菌肽 LL-37 研究进展[J]. 军事医学, 2022, 46(7): 551-557.
- [15] Yang, B., Good, D., Mosaib, T., *et al.* (2020) Significance of LL-37 on Immunomodulation and Disease Outcome. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8349712. <https://doi.org/10.1155/2020/8349712>
- [16] Reinholz, M., Ruzicka, T. and Schaubert, J. (2012) Cathelicidin LL-37: An Antimicrobial Peptide with a Role in Inflammatory Skin Disease. *Annals of Dermatology*, **24**, 126-135. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.126>
- [17] Gokcinar, N.B., Karabulut, A.A., Onaran, Z., *et al.* (2019) Elevated Tear Human Neutrophil Peptides 1-3, Human Beta Defensin-2 Levels and Conjunctival Cathelicidin LL-37 Gene Expression in Ocular Rosacea. *Ocular Immunology and Inflammation*, **27**, 1174-1183. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1504971>
- [18] Lee, J., Jung, Y., Jeong, S.W., *et al.* (2021) Inhibition of Hippo Signaling Improves Skin Lesions in a Rosacea-Like Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 931. <https://doi.org/10.3390/ijms22020931>
- [19] Chen, Y., Moore, C.D., Zhang, J.Y., *et al.* (2017) TRPV4 Moves toward Center-Fold in Rosacea Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 801-804. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.013>
- [20] Kim, M., Kim, K.E., Jung, H.Y., *et al.* (2015) Recombinant Erythroid Differentiation Regulator 1 Inhibits Both Inflammation and Angiogenesis in a Mouse Model of Rosacea. *Experimental Dermatology*, **24**, 680-685. <https://doi.org/10.1111/exd.12745>
- [21] Wang, Z., Wu, C., Mascarenhas, N., *et al.* (2017) 372 Anabotulinum Toxin Reduces LL-37 Induced Rosacea Inflammation by Blocking Mast Cell Degranulation. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, S256. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.567>
- [22] Gerber, P.A., Buhren, B.A., Steinhoff, M., *et al.* (2011) Rosacea: The Cytokine and Chemokine Network. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **15**, 40-47. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.9>
- [23] 李卉, 罗桃, 章杰梅. 三种方法治疗酒糟鼻临床疗效分析[J]. 医药前沿, 2016, 6(11): 83-84.
- [24] 褚娜, 温小美. 皮肤病血毒片联合多西环素治疗痤疮的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 938-941.
- [25] Schaller, M., Almeida, L.M., Bewley, A., *et al.* (2017) Rosacea Treatment Update: Recommendations from the Global ROSacea COnsensus (ROSCO) Panel. *British Journal of Dermatology*, **176**, 465-471. <https://doi.org/10.1111/bjd.15173>
- [26] Fan, L., Yin, R., Lan, T., *et al.* (2018) Photodynamic Therapy for Rosacea in Chinese Patients. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **24**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.08.005>
- [27] Friedmann, D.P., Goldman, M.P., Fabi, S.G., *et al.* (2016) Multiple Sequential Light and Laser Sources to Activate Aminolevulinic Acid for Rosacea. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **15**, 407-412. <https://doi.org/10.1111/jocd.12231>
- [28] Kim, M., Jung, H.Y. and Park, H.J. (2015) Topical PDT in the Treatment of Benign Skin Diseases: Principles and New Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 23259-23278. <https://doi.org/10.3390/ijms161023259>