

阿布希替尼治疗青斑样血管病一例并文献复习

陈 洋^{1,2}, 张可洲², 朱 琪², 逢 凤², 王 君^{1*}

¹青岛大学附属医院皮肤科, 山东 青岛

²中国人民解放军海军第九七一医院皮肤病科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月13日

摘 要

青斑样血管病的传统治疗主要有系统性使用抗凝药物、抗血小板药物、免疫抑制剂、糖皮质激素及物理治疗等, 常因不良反应及疗效不佳而使用受限。近年来, 小分子靶向药物(JAK抑制剂)已经被越来越多用于治疗炎症性皮肤病, 取得满意的临床效果及良好的安全性。本文报道JAK1抑制剂阿布希替尼治疗青斑样血管病1例, 并回顾相关文献。

关键词

阿布希替尼, 青斑样血管病, JAK抑制剂

A Case of Livedoid Vasculopathy Treated with Abroctinib and Literature Review

Yang Chen^{1,2}, Kezhou Zhang², Qi Zhu², Feng Pang², Jun Wang^{1*}

¹Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Dermatology, 971st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Qingdao Shandong

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 13th, 2024

Abstract

The traditional treatment of livedoid vasculopathy mainly includes systemic use of anticoagulants, antiplatelet drugs, immunosuppressive agents, glucocorticoids and physical therapy, which is often limited due to adverse reactions and poor efficacy. In recent years, small molecule targeted drugs (JAK inhibitors) have been more and more used in the treatment of inflammatory skin diseases, achieving satisfactory clinical results and good safety. This paper reports the treatment of JAK 1 inhibitor Abroctinib in a case of blue spot-like vascular disease, and reviews the relevant literature.

*通讯作者。

文章引用: 陈洋, 张可洲, 朱琪, 逢凤, 王君. 阿布希替尼治疗青斑样血管病一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 903-907. DOI: 10.12677/acm.2024.1492544

Keywords

Abroctinib, Livedoid Vasculopathy, JAK Inhibitor

Copyright © 2024 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

青斑样血管病(livedoid vasculopathy, LV)是一种少见的慢性、复发性的血管闭塞性皮肤病,临床症状主要为双侧足踝部皮肤反复出现紫癜、网状青斑及坏死性溃疡,溃疡愈合后形成具有典型特征的瓷白色萎缩性瘢痕[1]。LV 发病机制复杂,且暂未有标准统一的治疗方法。近年来,小分子靶向药物(JAK 抑制剂)托法替尼[2]和巴瑞替尼[3]在 LV 的治疗中显示出良好的效果及安全性,给临床医生治疗 LV 提供新的选择,但是其他 JAK 抑制剂是否也有同样疗效不得而知。因此,我们探索 JAK1 抑制剂阿布希替尼在 LV 患者中的治疗疗效。现报道 1 例应用 JAK1 抑制剂阿布希替尼成功治疗 LV 的案例,同时回顾分析目前 7 篇文献报道的应用 JAK 抑制剂治疗 LV 的临床效果。

2. 临床资料



Figure 1. Clinical picture of LV patients treated with abroctinib

图 1. 阿布希替尼治疗 LV 患者临床图片

患者,男,24 岁。2023 年 1 月 14 日因“双侧足踝、足背部皮肤反复起疼痛性溃疡 1 月余”就诊于我科。患者 1 月前无明显诱因双侧足踝、足背部内外侧皮肤散在出现大小不等暗红色斑丘疹,伴有明显疼痛,随后皮疹逐渐增多,部分红斑出现破溃,破溃面愈合后形成瓷白色萎缩性瘢痕。既往史、预防接种史、家族史、外伤史无特殊。体格检查:各系统检查未见异常。皮肤科查体:双侧足踝、足背内外侧皮肤可见对称分布黄豆至硬币大小暗红色斑丘疹,部分皮疹中央破溃坏死形成溃疡,部分溃疡面愈合后形成瓷白色萎缩性瘢痕。皮温正常,皮疹部位按压疼痛。辅助检查:白介素 5 (IL-5) 3.18↑ pg/ml (0~3.1 pg/ml)、

白介素 6 (IL-6) 70.61 pg/ml↑ (0~5.4pg/ml)、补体 C3 0.88 g/L↓ (0.9~1.8 g/L)。诊断: 青斑样血管病。1 年多时间内先后给予抗凝药物、免疫抑制剂、糖皮质激素等药物治疗, 效果不佳, 皮疹反复出现, 疼痛明显, 严重时影响正常行走。2024 年 3 月 15 日签署知情同意书并排除禁忌症后, 给予阿布希替尼 100 mg 口服 1/日治疗。患者应用阿布希替尼治疗 4 周时停止新发皮疹, 疼痛明显减轻, 溃疡面逐渐愈合。治疗 6 周后, 溃疡面已基本愈合, 形成白色萎缩。详见图 1。随访至 12 周, 疾病症状完全控制, 未见不良反应。辅助检查: 白介素 5 (IL-5) < 2.1 pg/ml (0~3.1 pg/ml)、白介素 6 (IL-6) < 0.93 pg/ml (0~5.4pg/ml)、补体 C3 1.10 g/L (0.9~1.8 g/L)。

3. 讨论

青斑样血管病(LV)是一种罕见的血管闭塞性疾病, 通常影响双下肢真皮内血管, 在 1929 年由 Milian 首次描述, 1955 年由 Feldaker 等首次报道[4]。LV 常好发于中青女年, 发病率约为 1:10 万[5]。典型临床表现: 双下肢足踝部皮肤反复出现网状青斑、溃疡及象牙白色萎缩性瘢痕, 伴有明显疼痛[1]。LV 发病机制尚未清楚。典型的病理表现是真皮血管闭塞, 认为机体高凝状态可能是其病因之一。同时在大多数 LV 患者血管病中发现有补体和免疫球蛋白沉积, 认为炎症途径也参与起发病过程。这两种机制之间又存在密切关联、相互影响: 凝血因子可以通过趋化炎症细胞的聚集、炎症细胞因子的释放促进炎症反应; 炎症细胞因子可以通过作用于血管内皮细胞、血小板影响凝血功能[6]。

目前尚无 LV 的标准的治疗方法, 传统治疗方法有系统性使用抗凝药物、抗血小板药物、免疫抑制剂、糖皮质激素及物理治疗等。然而, 到目前为止最佳治疗方案尚未确定[7]。近年来, 鉴于炎症途径在 LV 的发病机制发挥重要作用, 部分学者开始尝试通过抗炎途径来治疗 LV, 且看到了一些令人满意的疗效。多项国内外研究报道显示使用肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂在治疗 LV 中起到快速且有效的疗效, 尤其可以快速缓解疼痛[8]-[10]。同样, 作为一种治疗炎症性疾病的新治疗药物 JAK 抑制剂在 LV 的治疗中也取得了突破性进展, 如 JAK 抑制剂托法替尼[2]和巴瑞替尼[3][11]-[14]用于治疗 LV 的病例报道和病例系列研究, 患者都取得良好的临床反应。

近年来, JAK 抑制剂已成为炎症性皮肤病一种新的令人满意的治疗方式。JAK 家族有四个主要成员: JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 [15] [16], 通过抑制参与 TH1、Th2、TH17 和 TH22 免疫通路的细胞因子的产生而表现出抗炎作用, 且不是单独作用于单一细胞因子, 而是对细胞因子具有广泛的抑制作用[17]。JAK1 对应白介素 6 (IL-6)、白介素 21 (IL-21)、INF- γ 等细胞因子, 从而引起相应的病理生理反应[18]。本文报道的患者治疗前白介素 6 (IL-6) 70.61 pg/ml↑ (0~5.4 pg/ml)显著高于正常水平。因此, 本例患者在其他治疗方式不佳的情况下选用了 JAK1 抑制剂阿布希替尼进行治疗。

阿布希替尼是一种高选择的 JAK1 抑制剂, 被批准用于治疗中重度特应性皮炎, 除了有满意的疗效, 还具有良好的安全性和耐受性。现已经越来越多的被用于治疗其他炎症性皮肤病[19], 相继报道的疾病有斑秃[20]、扁平苔藓[21]、类脂质渐进性坏死[22]等, 大多数患者症状均显著好转, 生活质量显著提高。检索中国知网、万方和 PubMed 数据库, 截止 2024 年 7 月只有 1 篇关于阿布希替尼治疗 LV 的报道[23]。为了更好的探究 JAK 抑制剂在 LV 治疗中的疗效, 我们复习了国内外关于使用 JAK 抑制剂治疗 LV 的 7 篇文献, 共 16 例患者, 汇总见表 1。男 5 例(31.25%), 女 11 例(68.75%), 平均年龄 22.75 岁。所有患者在使用 JAK 抑制剂治疗之前都曾至少应用过抗凝剂、糖皮质激素、免疫抑制剂以及中药汤剂等传统药物治疗, 其中 1 例女性患者还曾使用过 TNF- α 抑制剂依那西普治疗。这些药物治疗疾病控制不佳后 16 例患者中有 14 例使用巴瑞替尼、1 例使用托法替尼、1 例使用阿布希替尼治疗。所有患者应用 JAK 抑制剂后疾病症状都得到快速有效的缓解, 最快 1 周后肿胀疼痛减轻, 溃疡面愈合。JAK 抑制剂常见的不良反应主要有上呼吸道感染、胃肠道不适、神经系统症状等[18]。我们文献复习的患者中均未有不良反应出现,

这可能和患者数量较少、随访时间较短有关。本研究报道的这例患者既往同样使用过糖皮质激素、利伐沙班、阿司匹林等治疗，临床反应不佳。自使用 JAK 抑制剂阿布希替尼治疗后，皮损和疼痛明显改善，随访 3 个月无复发，未见不良反应。

Table 1. Case data of JAK inhibitors for the treatment of livedoid vasculopathy
表 1. JAK 抑制剂治疗青斑样血管病的病例资料

作者	年龄/ 性别	病程	既往治疗	治疗方案	治疗效果	不良 反应	参考 文献
Jia E 等	17 岁/男	3 年	口服秋水仙碱、沙利度胺、双嘧达莫、利伐沙班、阿司匹林，严重时系统使用糖皮质激素	托法替布 5mg 每日 2 次	1 月后溃疡完全痊愈；随访 1 年 溃疡无复发	无	[2]
Zhang H 等	14 岁/女	5 年	口服中药汤剂、抗凝剂、糖皮质激素；外用糖皮质激素	巴瑞替尼 4 mg 每日一次	2 周后溃疡、红斑、肿胀和疼痛 缓解；第 3 个月时，所有病变消 失；随访 6 个月，症状不再发生	无	[3]
Song X, 等	平均 20 岁/1 男 2 女	1 例半 年，1 例 1 年，1 例 6 年	1 例口服糖皮质激素、中药制 剂、外用多磺酸粘多糖；1 例 口服沙利度胺、复方甘草酸苷 片、西替利嗪、糖皮质激素， 常规清创术；1 例口服糖皮质 激素、利伐沙班、沙利度胺、 阿司匹林	巴瑞替尼 4 mg 每日一次	1 例治疗 2 月后溃疡面愈合，遗 留色素沉着；1 例 6 个月后红斑 减少；1 例治疗 1 月内溃疡面和 瘢痕完全愈合	无	[11]
Peñuelas Leal R 等	48 岁/女	3 年	长期接受抗血小板药物，发作 期间系统使用糖皮质激素；注 射依那西普	巴瑞替尼 4 mg 每日一次	治疗 4 周后，溃疡完全愈合；随 访 16 周，疾病完全控制	无	[12]
Xiao Y 等	26 岁/女	2 年	口服糖皮质激素	巴瑞替尼 4 mg 每日一次；12 周后 2 mg 每日 一次；24 周后 2 mg 隔日一次	12 周时临床评分从 8/8 降至 1/8，疼痛视觉模拟量表(VAS)评 分从 9/10 降至 1/10，皮肤病生 活质量指数(DLQI)评分 30/30 降 至 6/30；随访 42 周疾病未复发	无	[13]
Han Y 等	平均 21.1 ± 9.1 岁/3 男 5 女	不详	8 例均接受口服糖皮质激素、 沙利度胺治疗，6 例接受阿司 匹林，2 例接受过利伐沙班、 复方甘草酸苷片、中药等治疗	巴瑞替尼 2 mg 每日一次	所有患者治疗前后临床评分分别 是 7.0 ± 1.6 和 1.4 ± 1.2，其中 6 例获得 0 分或 2 分的临床评分， 缓解时间为 3~13 周，平均缓解 时间为 7.75 ± 3.45 周	无	[14]
叶慧等	31 岁/女	2 年	系统使用系统性抗凝剂、抗血 小板药物、免疫抑制剂等	阿布希替尼 100 mg 每天 1 次；3 周后改为隔日 1 次	治疗 1 周后溃疡面逐渐虽小，皮 肤肿胀及疼痛感减轻；治疗 3 周 后水中、暗红斑消退，溃疡基本 愈合，疼痛控制；治疗 15 周 后，尽在原皮损处留有部分萎缩 性瘢痕及色素沉着斑；随访 4 个 月，疾病无复发	无	[23]

注：VAS: visual analogue scale index 视觉模拟评分；DLQI: dermatology quality of life index 皮肤病生活质量指数。

综上所述，JAK 抑制剂有可能是治疗 LV 的一种安全且快速有效的治疗方法。但是目前报道关于使用 JAK 抑制剂治疗 LV 的少量文献仅限于病例报道和临床观察，未来还需要大规模的随机对照试验来评估 JAK 抑制剂在 LV 治疗中的安全性、疗效及最佳治疗方案。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 闫雨荷, 崔炳南, 吴小红, 等. 青斑样血管病的诊疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(4): 254-256.
- [2] Jia, E., Yan, G., Xiao, M., Geng, H., Wei, J. and Zhang, J. (2020) Refractory Ulcerations Associated with Livedoid Vasculopathy Successfully Treated with Tofacitinib. *Dermatologic Therapy*, **33**, e14470. <https://doi.org/10.1111/dth.14470>
- [3] Zhang, H., Chen, J., Wu, N., Chen, H. and Liu, Y. (2022) Refractory Livedoid Vasculopathy in a Child Successfully Treated with Baricitinib. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15659. <https://doi.org/10.1111/dth.15659>
- [4] Feldaker, M., Hines Jr., E.A. and Kierland, R.R. (1955) Livedo Reticularis with Summer Ulcerations. *Archives of Dermatology*, **72**, 31-42. <https://doi.org/10.1001/archderm.1955.03730310033007>
- [5] Criado, P.R., Rivitti, E.A., Sotto, M.N., Valente, N.Y.S., Aoki, V., de Carvalho, J.F., et al. (2011) Vasculopatia Livedoide: Uma doença cutânea intrigante. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **86**, 961-977. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000500015>
- [6] 高祎濛, 晋红中. 青斑样血管病发病机制[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(5): 479-484.
- [7] Miceli, R. and Alavi, A. (2018) Treatment for Livedoid Vasculopathy. *JAMA Dermatology*, **154**, 193-202. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4374>
- [8] Dong, L., Li, Q., Yu, Y., Liang, J. and Zhang, X. (2022) Efficacy of Adalimumab in the Treatment of Refractory Livedoid Vasculopathy: Case Report and Literature Review. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15666. <https://doi.org/10.1111/dth.15666>
- [9] Gao, Y. and Jin, H. (2020) Efficacy of an Anti-TNF-Alpha Agent in Refractory Livedoid Vasculopathy: A Retrospective Analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, **33**, 178-183. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1737634>
- [10] Huang, X., Zheng, H., Wang, M., He, W., Feng, M., Zeng, K., et al. (2022) Adalimumab in Treating Refractory Livedoid Vasculopathy. *Vaccines*, **10**, Article 549. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040549>
- [11] Song, X. and Tu, P. (2022) Treatment of Livedoid Vasculopathy with Baricitinib. *JAMA Dermatology*, **158**, 587-589. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0241>
- [12] Peñuelas Leal, R., Grau Echevarría, A., Martínez Domenech, Á., Labrandero Hoyos, C., Zaragoza Ninet, V., Sanchez Carazo, J.L., et al. (2023) Refractory Livedoid Vasculopathy Successfully Treated with Baricitinib. *International Journal of Dermatology*, **62**, e608-e610. <https://doi.org/10.1111/ijd.16743>
- [13] Xiao, Y., Wang, Y., Gu, Y., Xia, D. and Li, W. (2022) Refractory Livedoid Vasculopathy Successfully Treated with Baricitinib. *International Journal of Dermatology*, **62**, 1204-1205. <https://doi.org/10.1111/ijd.16467>
- [14] Han, Y. and Tu, P. (2022) Baricitinib Is Potentially Effective in the Treatment of Refractory Livedoid Vasculopathy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1008392. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1008392>
- [15] Cartron, A.M., Nguyen, T.H., Roh, Y.S., Kwatra, M.M. and Kwatra, S.G. (2021) Janus Kinase Inhibitors for Atopic Dermatitis: A Promising Treatment Modality. *Clinical and Experimental Dermatology*, **46**, 820-824. <https://doi.org/10.1111/ced.14567>
- [16] Seavey, M.M. and Dobrzanski, P. (2012) The Many Faces of Janus Kinase. *Biochemical Pharmacology*, **83**, 1136-1145. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.024>
- [17] He, H. and Guttman-Yassky, E. (2018) JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *American Journal of Clinical Dermatology*, **20**, 181-192. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0413-2>
- [18] Samuel, C., Comman, H., Kambala, A. and Kwatra, S.G. (2023) A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatology and Therapy*, **13**, 729-749. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00892-5>
- [19] Chen, P., Liang, J., Li, C., Li, Q., Liu, W., Zhu, J., et al. (2024) Abrocitinib as a Novel Treatment for Multiple Skin Disorders: 3 Case Reports and a Scoping Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **17**, 35-40. <https://doi.org/10.2147/ccid.s446369>
- [20] Bennett, M., Moussa, A. and Sinclair, R. (2022) Successful Treatment of Chronic Severe Alopecia Areata with Abrocitinib. *Australasian Journal of Dermatology*, **63**, 274-276. <https://doi.org/10.1111/ajd.13836>
- [21] Solimani, F., Mesas-Fernández, A., Dilling, A., Nast, A., Hilke, F.J., Ghoreschi, F.C., et al. (2023) The Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for the Treatment of Oral Lichen Planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **37**, e996-e998. <https://doi.org/10.1111/jdv.19069>
- [22] Arnet, L. and Erfurt-Berge, C. (2023) Effect of Abrocitinib in a Patient with Extensive Necrobiosis Lipoidica. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **37**, e1208-e1210. <https://doi.org/10.1111/jdv.19189>
- [23] 叶慧, 朱君慧, 陈伟锋, 等. 阿布昔替尼治疗青斑样血管病一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2024, 40(3): 196-198.