

中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021 版)

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

通信作者:李吉,Email:liji_xy@csu.edu.cn;谢红付,Email:xiehongfu@csu.edu.cn

【摘要】 玫瑰痤疮是一种好发于面中部的慢性炎症性皮肤病,主要表现为面中部反复潮红、红斑。近年来,对本病的诊治有了新的认识,为此,组织部分专家在《中国玫瑰痤疮诊疗专家共识(2016)》的基础上制定本指南,新版指南提出了分部位诊断标准,希望能进一步规范我国玫瑰痤疮的诊断与治疗。

【关键词】 红斑痤疮;指南;诊断;治疗

DOI:10.35541/cjd.20201078

Guidelines for the diagnosis and treatment of rosacea in China (2021 edition)

Rosacea Research Center, Chinese Society of Dermatology; Rosacea Professional Committee, Chinese Dermatologist Association

Corresponding authors: Li Ji, Email: liji_xy@csu.edu.cn; Xie Hongfu, Email: xiehongfu@csu.edu.cn

【Abstract】 Rosacea, a chronic inflammatory skin disease primarily affecting central areas of the face, mainly manifests as recurrent flushing and erythema on the central face. In recent years, there has been progress in the understanding of its diagnosis and treatment. To this end, some experts were organized to establish this guideline on the basis of "diagnosis and treatment of rosacea in China: an expert consensus statement (2016)". The new guideline proposes diagnostic criteria for rosacea at different sites, aiming to further standardize the diagnosis and treatment of rosacea in China.

【Key words】 Rosacea; Guideline; Diagnosis; Treatment

DOI: 10.35541/cjd.20201078

玫瑰痤疮是一种好发于面中部,主要累及面部血管、神经及毛囊皮脂腺单位的慢性复发性炎症性疾病^[1]。据最新的国际各人群流行病学数据荟萃分析,国际患病率平均为 5.46%^[2]。国内 2019 年一项 10 095 例长沙市社区居民调查结果显示,该地区玫瑰痤疮患病率为 3.48%^[3];2020 年两所大学共 9 227 名大学生人群流行病学调查显示,玫瑰痤疮患病率为 3.4%^[4]。玫瑰痤疮主要临床表现为面部皮肤阵发性潮红、持续性红斑或丘疹、脓疱、毛细血管扩张等,少数患者可出现增生肥大及眼部改变。该病好发于 20 ~ 50 岁女性^[5],但儿童和老年人同样可以发病^[6]。

为规范玫瑰痤疮的诊断和治疗,中国医师协会皮肤科医师分会皮肤美容亚专业委员会于 2016 年制定了我国第 1 版玫瑰痤疮诊疗专家共识。近 5 年来,国内外玫瑰痤疮研究进展迅速,国内对于该病的认识也越来越深入。为此,中华医学会皮肤性病学分会玫瑰痤疮研究中心和中国医师协会皮肤科医师分会玫瑰痤疮专业委员会组织相关专家在

2016 版专家共识的基础上,结合国内外最新研究进展,特别是一些循证医学证据制订了此指南,希望有助于我国皮肤科医生在临床实践中学习和应用。

一、发病机制

通常认为玫瑰痤疮可能是在一定遗传背景基础上,由多种因素诱导的以天然免疫和神经血管调节功能异常为主导的慢性炎症性疾病。发生机制主要有以下几个方面。

(一)遗传因素

部分玫瑰痤疮患者存在家族聚集性。研究显示,在双胞胎患者中,遗传因素与后天环境因素共同导致其发病,两者在风险因素占比中各占一半^[7]。与玫瑰痤疮发病人群相关的基因包括 HLA-DRA (DRB1*03:01, DRB1*02:01, DQA1*05:01)、BTNL2、PRELID2、KCTD16 等^[8]。

(二)神经血管调节功能异常

神经血管功能调节异常被认为在玫瑰痤疮发

病中起重要作用^[9]。外界各种物理或化学因素可直接刺激感觉神经元,促进其释放神经肽^[10];还可通过激活瞬时受体电位香草酸受体(transient receptor potential vanilloid, TRPV)1-4(TRPV1-4)和瞬时受体电位锚定蛋白亚家族成员(如TRPA1)等促进神经肽的释放^[10]。这些神经肽包括P物质、降钙素基因相关肽、血管活性肠肽等^[10],不仅可引起神经源性炎症,还可诱发血管舒缩调节紊乱,从而引起潮红、红斑等症状。精神因素如抑郁、焦虑^[11]及A型性格^[12]在一定程度上参与玫瑰痤疮的发生发展,与神经源性炎症的机制关系密切。

(三)天然免疫功能异常

天然免疫反应异常激活在本病炎症形成中发挥重要作用。玫瑰痤疮皮损中,多种天然免疫相关分子如Toll样受体2(Toll-like receptor, TLR2)、抗菌肽等表达增加,多种细胞如肥大细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等数量显著增加^[13]。各种外界因素如紫外线、病原生物定植或感染等可促进抗菌肽(如杀白细胞素)的表达,还可通过TLR2^[14]、维生素D依赖与非依赖^[15]、内质网应激^[16]等途径直接或间接诱导丝氨酸蛋白酶激肽释放酶5(kallikrein-related peptidase 5, KLK5)活性增强^[17],促进表皮抗菌肽cathelicidin转化为活化形式LL-37片段,后者可以加重炎症反应和诱导血管生成,是导致玫瑰痤疮炎症反应发生发展的重要机制^[18-19]。

(四)皮肤屏障功能障碍

有研究表明,玫瑰痤疮患者面颊部皮损处角质层含水量下降,多数患者皮脂含量减少,经皮水分丢失增加^[20];皮损处乳酸刺激反应的阳性率显著高于正常人,提示皮肤敏感性增高^[21]。有研究者发现,玫瑰痤疮患者表皮紧密连接蛋白(claudins, CLDN,特别是CLDN1、CLDN3、CLDN4和CLDN5)表达明显下降^[22]。玫瑰痤疮皮肤屏障功能障碍多源于疾病本身的炎症损害以及环境因素、不恰当的外用药物、护肤品或光电治疗等的影响。

(五)微生态紊乱

大量毛囊蠕形螨可通过天然或获得性免疫加重炎症过程,特别在丘疹、脓疱及肉芽肿为主要表现的玫瑰痤疮发病过程中起重要作用^[23]。研究表明,毛囊蠕形螨减少与玫瑰痤疮症状改善存在相关性^[24],但蠕形螨与玫瑰痤疮是否存在明确因果关系仍然存在争议。其他微生物如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、马拉色菌、肺炎衣原体^[25]以及消化道幽门螺杆菌^[26]都可能在一定程度上参与发病过程。

(六)其他

除上述因素外,获得性免疫功能异常^[27]、温度变化^[28]等也可能在一定程度上参与了玫瑰痤疮的发生发展。

二、临床特点

玫瑰痤疮好发于面中部隆突部位,如颧部、颊部、眉间、颊部及鼻部等,部分可累及眼和眼周,少数可发于面部以外部位。既往将玫瑰痤疮分为红斑毛细血管扩张型、丘疹脓疱型、增生肥大型和眼型4种亚型^[29],但不同亚型之间也可合并存在或相互转换,因此建议根据不同皮损表现对疾病进行评判^[30]。玫瑰痤疮的临床表现主要有以下几个方面。

(一)主要表现

1. 阵发性潮红:可在数秒至数分钟内发生,以响应触发因素(如温度变化、日晒、情绪改变或辛辣刺激食物等)对神经血管的刺激。研究表明,面颊部玫瑰痤疮患者中阵发性潮红较为常见,特别在中国人群,可高达99.6%,而鼻部或口周潮红的发生率较低^[31],深肤色人群可能不易察觉潮红。阵发性潮红发作时,患者可能会感到灼热、刺痛等不适。有些情况下,特别是深肤色患者,可以主观感受到潮红发作的灼热感,但看不到明显的红斑。

2. 持续性红斑:指面部皮肤持续性发红,可随外界刺激因素周期性加重或减轻,但不会完全自行消退,这是玫瑰痤疮最常见的表现。中国人群研究表明^[31],玫瑰痤疮患者均有持续性红斑,是诊断的必需条件。但轻度的持续性红斑在深肤色人种中可能不明显,如与患者自身耳前、耳后正常皮肤进行对比则更易发现,必要时可配合皮肤镜等辅助检查手段。

3. 丘疹、脓疱:典型的表现是圆顶状的红色丘疹,针头大小的浅表脓疱,也可能出现结节。

4. 毛细血管扩张:在浅肤色患者中较多见,在肤色较深的患者中可能不易察觉。使用皮肤镜等检查可以帮助判断。

5. 增生肥大:主要表现为皮肤增厚、腺体增生和球状外观。鼻部是最常出现增生肥大的部位,但这一改变也可发生于其他面中部隆突部位。

(二)次要表现

1. 皮肤敏感症状:灼热感或刺痛感等自觉症状在玫瑰痤疮患者中较为常见,特别是在阵发性潮红发作时,可能会更加明显。部分患者还可出现紧绷

和瘙痒感,但程度一般较轻。

2. 水肿:面部水肿可能伴发或继发于红斑或潮红,是长期皮肤炎症引起毛细血管或淋巴管通透性增加、组织液外渗所致。有时,软性水肿可能会持续数天或因炎症改变而加重。玫瑰痤疮可出现实体性面部肿胀(持续坚硬,非凹陷性水肿),通常是淋巴水肿的表现。单纯性水肿和淋巴水肿可同时发生,也可独立出现。

3. 皮肤干燥:大部分玫瑰痤疮患者面部皮肤干燥、经皮失水率增加,少部分表现为皮肤油腻。

4. 眼部表现:眼部症状通常是伴随症状,长沙地区社区人群调查显示,31.3%的玫瑰痤疮患者合并眼部症状^[3],病变多累及眼睑、睫毛毛囊及眼睑相关腺体,包括睑板腺、皮脂腺和汗腺等。提示玫瑰痤疮的眼部表现包括:眼周丘疹脓疱,睑缘丘疹、脓疱、毛细血管扩张,眼睑结膜充血,局部角膜基质浸润或溃疡,巩膜炎和角膜巩膜炎。另外还可表现为眼睛异物感、光敏、视物模糊以及灼热、刺痛、干燥或瘙痒等自觉不适症状。

三、诊断及鉴别诊断

(一)诊断要点

目前很多国家制定了玫瑰痤疮诊疗指南,如加拿大、瑞士、荷兰等^[32],但国际上较为公认的诊断标准是美国国家玫瑰痤疮专家委员会提出的 2002 版^[29]和 2017 版标准^[30],现以 2017 版为国际通用标准。2017 版诊断标准提出,面中部可能周期性加重的持续性红斑及增生肥大改变为玫瑰痤疮的 2 个诊断性特征,符合 1 条及以上,就可以诊断玫瑰痤疮;阵发性潮红、丘疹和/或脓疱、毛细血管扩张和部分眼部表现(睑缘毛细血管扩张、睑缘炎、角膜炎、结膜炎和角膜巩膜炎等)为玫瑰痤疮的主要特征,2 条及以上的主要特征可提示玫瑰痤疮诊断。

基于面部中央血管受累是玫瑰痤疮最基本的病理生理改变,结合国内研究发现,不同部位(面颊

部、鼻部或口周)皮损有其不同特征,在 2016 版中国玫瑰痤疮诊断标准的基础上,2020 年国内学者提出了分部位诊断标准的探讨(表 1),面颊部和鼻/口周部两个部位中只要 1 个满足诊断标准,即可诊断玫瑰痤疮。

诊断过程中需要排除其他诱因引起的阵发性潮红或持续性红斑,包括外用药物(如糖皮质激素类、维 A 酸类等)、系统药物(如烟酸、异维 A 酸等)、局部化学治疗或光电治疗、月经期或围绝经期症状和系统疾病(如类癌综合征、系统性肥大细胞增生症、一些腺体的髓样癌等)。

(二)辅助检查

玫瑰痤疮的辅助检查手段有限,部分检查结果可能不具备诊断特异性,需要结合临床表现综合诊断和评价。

1. 皮肤镜:红色或者紫红色背景上的多角形血管是皮肤镜下玫瑰痤疮的诊断线索^[33]。丘疹脓疱在皮肤镜下可以表现为毛囊为中心的脓疱,毛囊周围红晕。肉芽肿型玫瑰痤疮可以出现橘色无结构区域。皮肤镜检查结合临床表现,有助于玫瑰痤疮的快速诊断。

2. 反射式共聚焦显微镜:可表现为表皮萎缩变平及程度不一的海绵水肿,沿着毛囊皮脂腺单位向下的指状棘层增生及毛囊皮脂腺单位直径增大,大量扩张卷曲的血管(多为水平方向的血管扩张)。部分患者可出现毛囊皮脂腺单位内定植的蠕形螨虫的镜下表现^[25]。

3. 组织病理检查:玫瑰痤疮的病理改变缺乏特异性,但可给临床医师以提示,可用于排除其他临床上难以鉴别的疾病^[34]。玫瑰痤疮不同皮损具有各自不同的组织病理特点。红斑、毛细血管扩张通常可以见到真皮浅层扩张的血管淋巴管,管周有轻度至中度淋巴细胞浸润,可见到少量浆细胞,这是诊断玫瑰痤疮的一个重要线索。丘疹、脓疱具有更加显著的浅层及中层血管周围及毛囊周围炎症细胞浸润,包括淋巴细胞、少数中性粒细胞及浆细胞。增生肥大表现的玫瑰痤疮则可见到皮脂腺增

表 1 2021 版中国玫瑰痤疮诊断标准

皮损部位	必要性表现	选择性表现
面颊部 ^a	伴有阵发性潮红的、可能周期性加重的持续性红斑	①阵发性潮红;②毛细血管扩张;③丘疹和脓疱;④增生肥大改变;⑤眼部症状(睑缘毛细血管扩张、睑缘炎、角膜炎、结膜炎、角膜巩膜炎)
口周/鼻部 ^b	可能周期性加重的持续性红斑	

注:^a面颊部满足必要性表现就可诊断玫瑰痤疮,无论是否有选择性表现;^b口周/鼻部在满足必要性表现的基础上需合并至少 1 种选择性表现才可诊断玫瑰痤疮。两个部位中只要 1 个满足诊断标准,即可诊断玫瑰痤疮,诊断过程中需要排除其他诱因引起的阵发性潮红或持续性红斑,包括外用药物(如糖皮质激素类、维 A 酸类等)、系统药物(如烟酸、异维 A 酸等)、局部化学治疗或光电治疗、月经期或围绝经期症状和系统疾病(如类癌综合征、系统性肥大细胞增生症、一些腺体的髓样癌等)

生肥大及不同程度纤维化。

4. 计算机辅助成像系统:可以从整体上观察面部血管的分布情况,动态评估玫瑰痤疮患者面部红斑的严重程度及治疗前后的改善情况等,具有操作简单、评估直观等特点,但对于玫瑰痤疮的诊断需结合临床判断^[35]。

5. 其他:皮肤超声^[36]、光学相干断层扫描(optical coherence tomograph)^[37]和红外成像^[38]等多种新型皮肤检测设备均有助于玫瑰痤疮的诊断。

(三)鉴别诊断

玫瑰痤疮的临床表现多样,对于主要表现为持续性红斑的患者,需要与面部湿疹/特应性皮炎、接触性皮炎/光敏性接触性皮炎、面部脂溢性皮炎、激素依赖性皮炎、系统性红斑狼疮、红斑型天疱疮、银屑病等鉴别。主要表现为丘疹脓疱的患者,需要与寻常痤疮、嗜酸性脓疱性毛囊炎、面部播散性粟粒性狼疮等鉴别。主要表现为增生肥大的患者需要与鼻部结节病、皮肤肿瘤引起的皮肤增生肥大等鉴别。主要表现为阵发性潮红的患者,则需要与类癌综合征、月经期或围绝经期症状、系统性肥大细胞增生症等鉴别。特别要注意的是玫瑰痤疮常常与寻常痤疮、脂溢性皮炎及面部湿疹/特应性皮炎合并存在。

四、严重程度评估

玫瑰痤疮的严重程度也是基于不同皮损表现进行评估,已有各种相关量表和评价方法用于疾病的整体评估,包括阵发性潮红评估量表[flushing assessment tool (FAST)^[39]]和 global flushing severity scale (GFSS^[40])、持续性红斑评估量表[clinician's erythema assessment (CEA^[41])]和 patient's self-assessment (PSA^[42])和丘疹脓疱评估量表[炎症病灶计数和研究者整体评价 (investigator's global assessment, IGA)^[43]]。另外,针对玫瑰痤疮患者社会心理影响的评估量表包括玫瑰痤疮生活质量指数评分 (rosacea quality of life index^[35])和焦虑抑郁评分量表 depression anxiety stress scale (DASS^[44])和 penn state worry questionnaire (PSWQ^[45]),国内学者已将 RosaQoL 表格中文版予以临床应用,并验证了其有效性^[46]。2019 年,国际玫瑰痤疮协作小组还提出了玫瑰痤疮评价的监测工具 (rosacea tracker^[47]),以皮损表现为基础整体评价和监测玫瑰痤疮的严重程度。

五、治疗

目的是缓解或消除临床症状,减少或减轻复发,提高患者生活质量。本诊疗指南对治疗方法进行证据等级分类^[48]和推荐等级分类。证据等级分类,A:1 项及以上前瞻性随机对照临床研究;B:有较大型(≥ 20 例受试者)的前瞻性临床研究,但缺乏充分的随机对照;C:小型临床研究(< 20 例受试者)或回顾性研究;D:系列病例报道(≥ 5 个病例);E:个别病例报道。推荐等级分类:一致推荐,推荐,谨慎推荐,不推荐。

(一)疾病管理与患者教育

玫瑰痤疮是一种慢性反复发作的疾病,医生应告诉患者一般经过 3 个月的治疗可以得到基本控制或明显好转;多数患者在数年或数十年内有反复发作,需反复间断治疗。但是,若只有阵发性潮红反复发作,一般不需要药物治疗,只需科学护肤、改善生活方式、减少刺激因素就可有效控制^[49]。玫瑰痤疮常见的刺激因素包括紫外线暴露、情绪压力、高强度运动、饮酒、冷热刺激、辛辣食物、环境湿度过高或过低、某些护肤产品、低质量睡眠、某些药物等^[10]。患者教育能让部分患者减少反复发作的频率。

此外,皮肤护理在玫瑰痤疮的防治中非常重要,应告诉患者注意防晒,以打遮阳伞、戴墨镜、戴帽子等物理防晒措施为主,皮损基本控制后可考虑试用配方精简、以无机性遮光剂为主的防晒霜,尽量不用过热或过冷的水洗脸,采用手指而非洗脸巾等清洁面部,尽量减少面部局部按摩及摩擦动作,避免过度清洁^[50]。患者应避免使用“三无”护肤品^[51],慎用隔离霜及彩妆^[52]。在选择护肤品时也应尽量咨询医生,选择刺激性低、适合自己的护肤品。中重度患者建议护肤简单化,如面部干燥者,仅外用保湿护肤品。

(二)局部治疗

1. 修复和维持皮肤屏障功能:皮肤屏障受损既是玫瑰痤疮的重要诱发因素之一,也是引起皮肤敏感症状的原因之一,因此修复皮肤屏障是玫瑰痤疮的基础治疗。经过临床验证,含神经酰胺、透明质酸、Ca²⁺等对皮肤屏障具有修复作用的功效性护肤品,可缓解干燥、刺痛、灼热等敏感症状,减轻阵发性潮红等临床表现,各种类型的患者均可使用。

2. 外用药物治疗:

(1)抗微生物类外用制剂:包括甲硝唑、克林霉

素或红霉素、伊维菌素。

甲硝唑:具有杀灭毛囊蠕形螨及抗炎抗氧化的作用,外用甲硝唑对丘疹、脓疱有较好疗效,对红斑也有一定治疗效果,对血管扩张无效^[53]。常用浓度为 0.75% 乳膏/凝胶,每日 1~2 次,一般需要使用数周才能起效。证据等级:丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:一致推荐。

克林霉素或红霉素:克林霉素常用剂型为乳膏或凝胶,常用浓度为 0.3% 和 1%;红霉素为乳膏剂型,常用浓度为 2%。两种药物均对丘疹、脓疱有一定的疗效,对红斑和毛细血管扩张效果欠佳,每日 1~2 次,可用于丘疹、脓疱的二线治疗^[54]。证据等级:丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:推荐。

伊维菌素:1%伊维菌素乳膏是较新的治疗玫瑰痤疮的药物,具有抗毛囊蠕形螨作用^[55],研究发现其对丘疹、脓疱有较好疗效,但对毛细血管扩张无效。国内暂无此药上市,缺乏相关临床数据。证据等级:丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:推荐。

(2)壬二酸:能够减少 KLK5 和抗菌肽的表达以及抑制紫外线诱导的细胞因子释放,改善玫瑰痤疮丘疹、脓疱^[56]。常用浓度为 10%、15% 或 20% 的乳膏或凝胶,每日 2 次,少部分患者用药初期有瘙痒、灼热和刺痛感,但一般较轻微且短暂。国内暂无此药上市,缺乏相关临床数据。证据等级:丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:推荐。

(3)过氧化苯甲酰:具有抗微生物作用而用于玫瑰痤疮治疗^[57],但有红斑、鳞屑及局部瘙痒等常见不良反应。由于玫瑰痤疮患者皮肤敏感性增加,该药仅用于鼻部或口周丘疹脓疱型患者,点涂于皮损处。证据等级:丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:谨慎推荐。

(4)外用缩血管药物: α 肾上腺素能受体激动剂能特异地作用于面部皮肤血管周围平滑肌,收缩血管,从而减少面中部持续性红斑,但对已扩张的毛细血管及丘疹、脓疱无效。目前认为该药对红斑的改善可能只是暂时性抑制,且当存在丘疹脓疱时,用溴莫尼定治疗红斑可能无效。国外常用 0.5% 酒石酸溴莫尼定凝胶^[58],每日 1 次。不良反应包括反弹性红斑/潮红加重、瘙痒和皮肤刺激等。考虑到个体受体水平差异大,出现反跳的轻重程度不一,对其风险性仍需大样本观察,临床上应谨慎使用。另一种 α 1 肾上腺素能受体激动剂盐酸羟甲唑啉可通过收缩血管周围平滑肌而达到收缩血管的作用,并有一定抗炎作用,2017 年美国 FDA 批准 1% 盐酸羟甲唑啉乳膏用于成人玫瑰痤疮持续性红

斑的治疗^[59]。目前国内无 0.5% 酒石酸溴莫尼定凝胶及 1% 盐酸羟甲唑啉乳膏上市。证据等级:红斑 A 级;推荐等级:谨慎推荐。

(5)水杨酸:水杨酸具有角质促成、角质溶解、杀菌和抑菌等作用,对玫瑰痤疮的丘疹和脓疱有效^[60]。由于不同浓度水杨酸的作用和不良反应存在差异,需要在专业医生指导下使用。证据等级:B 级;推荐等级:谨慎推荐。

3. 眼部局部用药:包括抗生素眼膏/滴眼液^[61](如四环素类滴眼液或阿奇霉素滴眼液),必要时可予以免疫抑制剂滴眼液^[62](如环孢素滴眼液);蠕形螨感染性睑缘炎同时需抗螨治疗^[63],包括局部外用甲硝唑等;并发干眼时,需给予人工泪液及抗炎治疗^[64]。症状严重者需转眼科诊治。证据等级:无;推荐等级:人工泪液,一致推荐;环孢素滴眼液,推荐;阿奇霉素滴眼液,推荐;四环素滴眼液,推荐。

(三)系统治疗

1. 抗微生物制剂:

(1)抗生素:是玫瑰痤疮丘疹脓疱的一线系统治疗^[65]。美国 FDA 批准了 40 mg/d 多西环素缓释剂用于治疗玫瑰痤疮,该剂量具有抗炎作用而无抗菌作用,最大程度避免了使用抗生素导致的菌群失调和细菌耐药。少数患者可能有胃肠道反应、头晕及嗜睡等不良反应。由于国内没有 40 mg 的多西环素剂型,故推荐多西环素 50 mg 或 100 mg 每晚 1 次,或米诺环素 50 mg 或 100 mg 每晚 1 次,疗程 8~12 周^[66]。对于 8 岁以下及四环素类抗生素不耐受或者有用药禁忌者,可选用大环内酯类抗生素如克拉霉素 0.5 g,每日分 1~2 次服用,或阿奇霉素 0.25 g 每日 1 次。证据等级:丘疹、脓疱、红斑 A 级;推荐等级:丘疹、脓疱为一致推荐,红斑为推荐。

(2)抗厌氧菌类药物:甲硝唑具有抗毛囊蠕形螨及抗炎作用,可作为玫瑰痤疮的二线用药^[67]。常用 200 mg 每日 2~3 次,疗程 4 周左右。可有胃肠道反应,偶见头痛、失眠、皮疹、白细胞减少等。证据等级:丘疹、脓疱 B 级;推荐等级:推荐。

2. 异维 A 酸:具有抗基质金属蛋白酶及抑制炎症细胞因子的作用,可作为增生肥大型患者的首选系统治疗以及丘疹脓疱型患者在其他治疗效果不佳情况下的二线选择^[68]。常用 10~20 mg/d^[69],疗程一般 12~16 周。不良反应:可能会出现皮肤、口唇干燥,引起红斑、阵发性潮红加重等,须配合使用保湿润肤制剂及润唇膏等,以减少皮肤干燥、唇炎等不良反应。还要注意致畸以及对肝功能和血脂

的影响。异维 A 酸不可与四环素类药物同时使用。证据等级:增生肥大 A 级,丘疹、脓疱 C 级;推荐等级:增生肥大为一致推荐,丘疹、脓疱为推荐。

3. 羟氯喹:具有抗炎、抗免疫、抗紫外线损伤等多种作用,有研究表明,羟氯喹可通过抑制 LL-37 诱导激活的肥大细胞,减少炎症因子的释放,对于阵发性潮红或红斑的改善优于丘疹和脓疱^[70-71]。0.1~0.2 g 每日 2 次,疗程一般 8~16 周,可视病情酌情延长疗程。如果连续使用超过 3~6 个月,建议行眼底检查,以排除视网膜病变。证据等级:红斑、丘疹、脓疱 A 级;推荐等级:红斑为一致推荐,丘疹、脓疱为推荐。

4. β 肾上腺素能受体抑制剂:卡维地洛兼有 $\alpha 1$ 受体阻滞和非选择性 β 受体阻滞作用,可作用于心肌 $\beta 1$ -肾上腺素受体而减慢心率,减缓患者的紧张情绪,主要用于难治性阵发性潮红和持续性红斑明显的患者^[72]。剂量为 3.125~6.25 mg 每日 1~3 次,疗程 6~28 个月。尽管患者耐受性良好,但需警惕低血压和心动过缓,注意监测心率和血压。部分患者在停药时存在一定程度的反跳,需注意缓慢减量,逐渐停药。证据等级:红斑 D 级;推荐等级:推荐。

5. 抗焦虑类药物:适用于长期精神紧张、焦虑过度的患者。有报道抗抑郁药米氮平和帕罗西汀等均可通过调节血管功能治疗更年期潮热^[73-74],并可通过多种机制发挥抗炎作用^[75],因此,面部潮红、灼热、瘙痒等自觉症状较明显的玫瑰痤疮患者可选用。证据等级:无;推荐等级:谨慎推荐。

(四)光电等物理治疗

在玫瑰痤疮患者病情稳定状态下,可以采用适当的光电治疗来改善炎症状态,减少扩张的毛细血管及增生肥大皮损。但是由于光电治疗的操作参数很难统一,不同的操作医生有不同的治疗思路,建议谨慎使用光电治疗。建议在给予一定疗程药物治疗后,明确患者是否处于稳定状态,再由皮肤科医生进行相关治疗操作。由于不同光电设备的使用与医生经验密切相关,故以下推荐等级建立在医生经验较为丰富的基础上。另外需要注意避免频繁的光电治疗。

1. 强脉冲光(intense pulsed light, IPL):靶目标为血红蛋白、皮脂腺等,可减少毛细血管扩张或增生,抑制皮脂分泌、抗炎等^[76-77],改善红斑和毛细血管扩张等症状^[78]。也可应用于丘疹脓疱型患者,但在急性肿胀期慎用。证据等级:红斑或毛细血管扩张 A 级;推荐等级:推荐。

2. 脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL, 585 nm/595 nm):靶目标为血红蛋白,可以改善红斑和毛细血管扩张^[79-80]。增生肥大型患者 PDL 可以通过抑制血管增生,间接抑制赘生物的形成和增长^[81]。亚紫癜量 PDL 对红斑和毛细血管扩张改善的临床效果与 IPL 类似^[82]。主要不良反应:紫癜和继发色素沉着。应对策略:良好的同步冷却系统,延长脉宽,选择合适的治疗能量^[83-84]。证据等级:红斑或毛细血管扩张 B 级;推荐等级:推荐。

3. CO₂激光或铒激光:靶目标为水,通过气化剥脱作用去除皮肤增生组织,软化瘢痕组织,适合轻中度增生肥大表现的患者^[85]。主要不良反应:结痂、炎症后色素沉着、皮肤纹理改变等。应对策略:采用点阵模式^[86],缩小治疗区域,分次治疗。证据等级:增生肥大 E 级;推荐等级:推荐。

4. 1 064 nm Nd:YAG 激光:以色素、血红蛋白和水为主要靶组织,对丘疹脓疱具有较好的治疗效果^[87]。证据等级:丘疹脓疱 B 级;推荐等级:推荐。

5. 可见光:发光二极管光源(light-emitting diode, LED),靶目标为原卟啉 IX、血红蛋白等。红光对炎症性丘疹脓疱有显著的改善作用,黄光可改善红斑和毛细血管扩张。适用于伴有明显肿胀、灼热的玫瑰痤疮。证据等级:E 级;推荐等级:推荐。

6. 射频(radio frequency):射频修复治疗仪通过涡流电场的物理特性,利用热能的抗炎、真皮重建、抗微生物等作用治疗玫瑰痤疮。一项射频与 PDL 的半脸研究显示,射频治疗玫瑰痤疮的疗效不低於 PDL^[88]。部分射频治疗仪结合修复性护肤品,可有效改善玫瑰痤疮患者的皮肤干燥症状,修复皮肤屏障,改善红斑,但对于玫瑰痤疮的丘疹、脓疱等需谨慎使用。对于肿胀期玫瑰痤疮,射频修复可能会一过性加重肿胀,需要早期与患者沟通。证据等级:红斑 C 级;推荐等级:推荐。

7. 光动力疗法(photo-dynamic therapy, PDT):临床疗效并不肯定,相关研究文献也较少。有限的几项研究显示,PDT 对玫瑰痤疮丘疹脓疱的疗效优于红斑和毛细血管扩张,以 PDL 为光源的 PDT 在近期疗效上优于单纯的 PDL 治疗,但远期疗效两者并无差异^[89]。主要不良反应是有加重玫瑰痤疮红斑的风险。证据等级:D 级;推荐等级:谨慎推荐。

(五)手术疗法

对于单纯以毛细血管扩张或赘生物损害为主的玫瑰痤疮,药物治疗很难奏效,需酌情选用手术疗法^[90-91]。

1. 划痕及切割术:适用于毛细血管扩张及较小的赘生物损害。手术时需根据鼻部毛细血管扩张程度、局部皮损增生肥大程度调节三锋刀或五锋刀露出的刀刃长短。左手食指、拇指固定鼻部,右手持刀在鼻部皮肤作“十字”形划破,每划 10~15 次,用纱布压迫止血 1 次,当创面出现无数个丝状乳头宛如杨梅时,划破即停止,术毕加压包扎 1 周。术后疗效不满意,间隔 3~6 个月可行第 2 次手术^[92]。证据等级:增生肥大 C 级;推荐等级:推荐。

2. 切削术及切除术:对单一或数个较大的赘生物,需采用切削术或切除术治疗。术前需参考病前鼻部形态照片,或根据患者鼻孔的大小、形状,粗略估计出患者大致正常的鼻部形态。手术方法:①电刀或普通手术刀大致切除增生的鼻赘,然后采用切割术修型;②电刀或普通手术刀切除孤立的增生鼻赘,局部缝合处理,其他无明显增生皮损采用切割术处理;③对于有较多且体积较大的赘生物,则先用电刀切削,创面止血后再行切割术修型;④手术切除后植皮^[93]。证据等级:增生肥大 C 级;推荐等级:推荐。

近年来有专家采用超声手术刀进行切除、切割,其切割速度快,止血好,没有过热现象,并且不影响切口组织的愈合^[94]。

(六)注射疗法

A 型肉毒毒素是一种神经毒性蛋白,可通过抑制神经末梢释放乙酰胆碱、神经肽,减轻玫瑰痤疮的皮损、阵发性潮红等症状。同时,A 型肉毒毒素还可以抑制肥大细胞脱颗粒,减轻炎症反应^[95]。通常,在红斑区域进行皮内注射,注射点位间隔 1 cm,剂量 0.5~1.0 U。主要不良反应:轻微的疼痛和局部淤血,可自行恢复。A 型肉毒毒素治疗玫瑰痤疮的方案目前缺乏统一标准,各报道的剂量、疗程、注射方式都不尽相同。疗效维持时长因人而异,一般根据患者意愿与期望值决定疗程长短。证据等级:红斑 D 级;推荐等级:谨慎推荐。

(七)中医中药

本指南不包括中医药疗法。

(八)玫瑰痤疮不同皮损表现治疗方案的选择

1. 持续性红斑:

(1)轻度持续性红斑:无需特殊药物治疗,只需修复皮肤屏障,做好防晒,稳定情绪等。

(2)中重度持续性红斑:口服抗微生物类药物(如多西环素或米诺环素)、羟氯喹等对于红斑的消退具有一定的作用。配合使用修复皮肤屏障的保

湿类护肤品,严重者可使用 0.5% 酒石酸溴莫尼定凝胶(可能出现红斑加重的情况)。在皮损稳定期,可考虑使用 IPL、PDL 或 Nd:YAG 激光治疗毛细血管扩张,从而达到减轻红斑的作用。射频修复治疗也可用于非肿胀型玫瑰痤疮的红斑治疗,具有较好的疗效。伴有明显肿胀、灼热的患者,可选用 LED 红黄光治疗缓解肿胀。

(3)持续性红斑伴明显阵发性潮红或灼热:对于中重度红斑伴有明显潮红、灼热感强烈的患者,除了上述治疗外,可考虑服用卡维地洛。对有明显焦躁、忧郁、失眠等的患者可在心理科或精神科医生指导下短期服用抗抑郁药物。而对于局部与系统治疗无效的患者,可考虑使用 A 型肉毒毒素于红斑区域行皮内注射。

2. 丘疹、脓疱:

(1)轻度丘疹、脓疱:可选用甲硝唑、壬二酸、克林霉素、红霉素或伊维菌素外用制剂。治疗评估在 8~12 周后进行。如果已达到疗效,可继续使用外用药物维持治疗达到期望疗效。如治疗效果不佳,可考虑联合系统抗生素和/或羟氯喹治疗。

(2)中重度丘疹、脓疱:国内首选口服多西环素或米诺环素或联合口服羟氯喹,次选口服克拉霉素、阿奇霉素或甲硝唑。若上述药物口服 4~8 周效果不佳,考虑改用口服异维 A 酸治疗。可配合外用甲硝唑、壬二酸、伊维菌素、克林霉素、红霉素或水杨酸等外用制剂。

3. 毛细血管扩张:在丘疹脓疱或红斑的炎症控制较稳定的情况下选择使用 IPL、PDL 或 Nd:YAG 激光治疗毛细血管扩张,但治疗可能会诱发或加重玫瑰痤疮的红斑、丘疹或脓疱。

4. 增生肥大:首选口服异维 A 酸胶囊。对伴有丘疹、脓疱者,可同时口服克拉霉素等抗微生物药物,配合外用甲硝唑、壬二酸、伊维菌素乳膏、克林霉素或红霉素等外用制剂。对伴有毛细血管扩张者,可使用 PDL、长脉宽 Nd:YAG 激光、IPL 或外科划痕术。对形成结节状肥大者,可使用 CO₂ 激光、铒激光治疗或外科切削术及切除术。

5. 眼部症状:多数伴有眼部症状的玫瑰痤疮患者,系统治疗缓解皮肤症状的同时,眼部症状也会相应缓解,亦可配合环孢素滴眼液使用,但在感染期禁用。如果并发明显干眼症状,给予优质人工泪液;睑板腺相关角膜结膜病变时,应转至眼科在专科医生指导下治疗。

参与编写专家(按姓氏拼音排序):顾恒(中国医学科学

院皮肤病医院),郝飞(重庆医科大学附属第三医院),何威(贵黔国际总医院),简丹(中南大学湘雅医院),坚哲(第四军医大学西京皮肤医院),蒋献(四川大学华西医院),鞠强(上海交通大学医学院附属仁济医院),康晓静(新疆维吾尔自治区人民医院),赖维(中山大学附属第三医院),李恒进(解放军总医院),李吉(中南大学湘雅医院),李铁男(沈阳市第七人民医院),林新瑜(四川省医学科学院 四川省人民医院),刘玮(北京空军特色医疗中心皮肤病医院),陶小华(浙江省人民医院),汪霖(中南大学湘雅医院),谢红付(中南大学湘雅医院),徐宏慧(中国医科大学附属第一医院),许阳(江苏省人民医院),严淑贤(复旦大学附属华山医院),杨洁(华北理工大学附属医院),于波(北京大学深圳医院)

执笔者 李吉 汪霖 黄莹雪

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张建中,高兴华. 皮肤性病学. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 296.
- [2] Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Dermatol, 2018,179(2):282-289. doi: 10.1111/bjd. 16481.
- [3] Li J, Wang B, Deng Y, et al. Epidemiological features of rosacea in Changsha, China: a population-based, cross-sectional study [J]. J Dermatol, 2020,47(5):497-502. doi: 10.1111/1346-8138. 15301.
- [4] Zuo Z, Wang B, Shen M, et al. Skincare habits and rosacea in 3, 439 Chinese adolescents: a university-based cross-sectional study [J]. Acta Derm Venereol, 2020,100(6):adv00081. doi: 10.2340/00015555-3442.
- [5] Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K[J]. Br J Dermatol, 2012,167(3):598-605. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x.
- [6] 李吉,何琳,谢红付,等. 玫瑰痤疮分型再认识[J]. 实用医院临床杂志, 2015,(2):1-2. doi: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015. 02.001.
- [7] Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins [J]. JAMA Dermatol, 2015,151(11):1213-1219. doi: 10.1001/ jamadermatol.2015.2230.
- [8] Chang A, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study[J]. J Invest Dermatol, 2015,135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53.
- [9] Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011,15(1):53-62. doi: 10.1038/ jidsymp.2011.6.
- [10] Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea [J]. F1000Res, 2018,7. doi: 10.12688/ f1000research.16537.1.
- [11] Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update[J]. J Am Acad Dermatol, 2018,78(4):786-792.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016.
- [12] 杨赛,谢红付,邓宇瑄,等. A型性格与玫瑰痤疮的相关性研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2014,43(12):707-709. doi: 10.16761/ j.cnki.1000-4963.2014.12.016.
- [13] Liu T, Deng Z, Xie H, et al. ADAMDEC1 promotes skin inflammation in rosacea via modulating the polarization of M1 macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020,521(1): 64-71. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.073.
- [14] Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2011,131(3): 688-697. doi: 10.1038/jid.2010.351.
- [15] Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, et al. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression [J]. Dermatoendocrinol, 2011,3(1):18-22. doi: 10.4161/derm.3. 1.14616.
- [16] Park K, Elias PM, Oda Y, et al. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway [J]. J Biol Chem, 2011,286(39):34121-34130. doi: 10.1074/jbc. M111.250431.
- [17] Meyer-Hoffert U, Schröder JM. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011,15(1):16-23. doi: 10.1038/jidsymp.2011.2.
- [18] 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):975-980. doi: 10.1038/nm 1616.
- [19] Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses [J]. J Immunol, 2002,169(3):1535-1541. doi: 10.4049/jimmunol.169. 3.1535.
- [20] 吴艳,牛悦青,陈璨,等. 皮肤屏障与玫瑰痤疮相关性的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2011,33(2):77-78. doi: 10.3969/j. issn.1002-1310.2011.02.008.
- [21] 吴琰瑜,王学民. 乳酸刺痛反应对玫瑰痤疮患者局部皮肤敏感性的评价[J]. 临床皮肤科杂志, 2005,34(7):439-440. doi: 10.3969/j.issn.1000-4963.2005.07.010.
- [22] Deng Z, Chen M, Xie H, et al. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in rosacea[J]. J Dermatol, 2019,46(4): 314-321. doi: 10.1111/1346-8138.14792.
- [23] 袁超,王学民. 微生物在玫瑰痤疮发病机制中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015,29(5):521-523. doi: 10.13735/j.cjdv. 1001-7089.201402101..
- [24] Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea [J]. Br J Dermatol, 2007,157(3):474-481. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007. 08028.x.
- [25] Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea[J]. J Am Acad Dermatol, 2013,69(6): 1025-1032. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.006.
- [26] Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, et al. Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference of systemic antibiotic in the study of possible association[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000,14(5):424-425. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00090-3.x.
- [27] Chen X, Takai T, Xie Y, et al. Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013,433(4):532-537. doi: 10. 1016/j.bbrc.2013.03.024.
- [28] Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics [J]. Exp Dermatol, 2017,26(8):659-667. doi: 10.1111/exd.13143.
- [29] 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):584-587. doi: 10.1067/mjd.2002. 120625.
- [30] Gallo RL, Granstein RD, 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. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.

- [31] 汪霖, 赵志祥, 简丹, 等. 中国玫瑰痤疮临床特征分析和诊断标准再探讨[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(9):675-679. doi: 10.35541/cjdl.20200376.
- [32] van Zuuren EJ, van der Linden M, Arents B. Rosacea treatment guideline for the Netherlands [J]. *Br J Dermatol*, 2020,182(6):1504-1506. doi: 10.1111/bjd.18882.
- [33] Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, et al. Dermoscopy of common inflammatory disorders [J]. *Dermatol Clin*, 2018,36(4):359-368. doi: 10.1016/j.det.2018.05.003.
- [34] Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics [J]. *Exp Dermatol*, 2017,26(8):659-667. doi: 10.1111/exd.13143.
- [35] Nicholson K, Abramova L, Chren MM, et al. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(2):213-221. doi: 10.1016/j.jaad.2007.01.048.
- [36] Park JY, Ahn MK, Cho EB, et al. Dual-frequency ultrasound as a new treatment modality for refractory rosacea: a retrospective study [J]. *Dermatol Surg*, 2018,44(9):1209-1215. doi: 10.1097/DSS.0000000000001552.
- [37] König K, Speicher M, Bückle R, et al. Clinical optical coherence tomography combined with multiphoton tomography of patients with skin diseases [J]. *J Biophotonics*, 2009,2(6-7):389-397. doi: 10.1002/jbio.200910013.
- [38] Wilkin JK, Josephs JA. Infrared photographic studies of rosacea [J]. *Arch Dermatol*, 1980,116(6):676-678. doi: 10.1001/archderm.1980.01640300064019.
- [39] Kawata AK, Revicki DA, Thakkar R, et al. Flushing ASsessment Tool (FAST): psychometric properties of a new measure assessing flushing symptoms and clinical impact of niacin therapy [J]. *Clin Drug Investig*, 2009,29(4):215-229. doi: 10.2165/00044011-200929040-00001.
- [40] Norquist JM, Watson DJ, Yu Q, et al. Validation of a questionnaire to assess niacin-induced cutaneous flushing [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007,23(7):1549-1560. doi: 10.1185/030079907x199637.
- [41] Tan J, Liu H, Leyden JJ, et al. Reliability of clinician erythema assessment grading scale [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,71(4):760-763. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.044.
- [42] Tan J, Leoni M. Erythema of rosacea: validation of patient's self-assessment grading scale [J]. *J Drugs Dermatol*, 2015,14(8):841-844.
- [43] Kim J, Ahn JW, 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. doi: 10.1111/srt.12318.
- [44] Nilges P, Essau C. Depression, anxiety and stress scales: DASS--A screening procedure not only for pain patients [J]. *Schmerz*, 2015,29(6):649-657. doi: 10.1007/s00482-015-0019-z.
- [45] Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire [J]. *Behav Res Ther*, 1990,28(6):487-495. doi: 10.1016/0005-7967(90)90135-6.
- [46] Deng Y, Peng Q, Yang S, et al. The rosacea-specific quality-of-life instrument (RosQol): revision and validation among Chinese patients [J/OL]. *PLoS One*, 2018,13(2):e0192487. doi: 10.1371/journal.pone.0192487.
- [47] Schaller M, Almeida L, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel [J]. *Br J Dermatol*, 2020,182(5):1269-1276. doi: 10.1111/bjd.18420.
- [48] Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017,31(11):1775-1791. doi: 10.1111/jdv.14349.
- [49] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.03.002.
- [50] Li G, Wang B, Zhao Z, et al. Excessive cleansing: an underestimating risk factor of rosacea in Chinese population [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020. doi: 10.1007/s00403-020-02095-w.
- [51] Xie H, Xiao X, Li J. Topical steroids in Chinese cosmetics [J]. *JAMA Dermatol*, 2017,153(9):855-856. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1615.
- [52] Huang YX, Li J, Zhao ZX, et al. Effects of skin care habits on the development of rosacea: a multi-center retrospective case-control survey in Chinese population [J/OL]. *PLoS One*, 2020,15(4):e0231078. doi: 10.1371/journal.pone.0231078.
- [53] Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, et al. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010,35(3):251-256. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03427.x.
- [54] Breneman D, Savin R, VandePol C, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea [J]. *Int J Dermatol*, 2004,43(5):381-387. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02283.x.
- [55] Sahni DR, Feldman SR, Taylor SL. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018,19(5):511-516. doi: 10.1080/14656566.2018.1447562.
- [56] Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003,48(6):836-845. doi: 10.1067/mjd.2003.308.
- [57] Öztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, et al. Efficiency of benzoyl peroxide - erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea [J]. *J Dermatol*, 2004,31(8):610-617. doi: 10.1111/j.1346-8138.2004.tb00566.x.
- [58] Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,72(5):761-770; quiz 771-772. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.027.
- [59] Eichenfield LF, Del Rosso JQ, Tan J, et al. Use of an alternative method to evaluate erythema severity in a clinical trial: difference in vehicle response with evaluation of baseline and postdose photographs for effect of oxymetazoline cream 1.0% for persistent erythema of rosacea in a phase IV study [J]. *Br J Dermatol*, 2019,180(5):1050-1057. doi: 10.1111/bjd.17462.
- [60] Wang L, Li XH, Wen X, et al. Retrospective analysis of 19 papulopustular rosacea cases treated with oral minocycline and supramolecular salicylic acid 30% chemical peels [J]. *Exp Ther Med*, 2020,20(2):1048-1052. doi: 10.3892/etm.2020.8740.
- [61] Mantelli F, Di Zazzo A, Sacchetti M, et al. Topical azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2013,21(5):371-377. doi: 10.3109/09273948.2013.801991.
- [62] Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015,8(3):544-549. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.19.
- [63] Wladis EJ, Adam AP. Treatment of ocular rosacea [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018,63(3):340-346. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.07.005.
- [64] Mori A, Shimazaki J, Shimmura S, et al. Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2003,47(6):578-586. doi: 10.1016/s0021-5155(03)00142-4.
- [65] Elewski BE, Draeos Z, Dréno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group [J]. *J Eur Acad*

- Dermatol Venereol, 2011,25(2):188-200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x.
- [66] van der Linden M, van Ratingen AR, van Rappard DC, et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single - blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety [J]. Br J Dermatol, 2017,176(6):1465-1474. doi: 10.1111/bjd.15155.
- [67] Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea [J]. Arch Dermatol, 1998,134(6):679-683. doi: 10.1001/archderm.134.6.679.
- [68] Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature [J]. J Cutan Med Surg, 2012,16(6):438-441. doi: 10.1177/120347541201600615.
- [69] Rademaker M. Very low - dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 patients [J]. Australas J Dermatol, 2018,59(1):26-30. doi: 10.1111/ajd.12522.
- [70] Wang B, Yuan X, Huang X, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multicenter, randomized, double - blind, double - dummy, pilot study [J]. J Am Acad Dermatol, 2021,84(2):543-545. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.050.
- [71] 刘英姿, 谢红付, 李吉, 等. 羟氯喹治疗 60 例轻中度酒渣鼻的有效性及其安全性临床观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2015,44(4):254-257.
- [72] Hsu CC, Lee JY. Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea [J]. Arch Dermatol, 2011,147(11):1258-1260. doi: 10.1001/archdermatol.2011.204.
- [73] Waldinger MD, Berendsen HH, Schweitzer DH. Treatment of hot flushes with mirtazapine: four case reports [J]. Maturitas, 2000,36(3):165-168. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00152-3.
- [74] Orleans RJ, Li L, Kim MJ, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes [J]. N Engl J Med, 2014,370(19):1777-1779. doi: 10.1056/NEJMp1402080.
- [75] Fawaz B, Chamseddin BH, Griffin JR. Defining the role of mirtazapine in the treatment of refractory pruritus [J]. J Dermatolog Treat, 2019;1-5. doi: 10.1080/09546634.2019.1630702.
- [76] Taub AF. Treatment of rosacea with intense pulsed light [J]. J Drugs Dermatol, 2003,2(3):254-259.
- [77] Mark KA, Sparacio RM, Voigt A, et al. Objective and quantitative improvement of rosacea - associated erythema after intense pulsed light treatment [J]. Dermatol Surg, 2003,29(6):600-604. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29141.x.
- [78] Taub AF, Devita EC. Successful treatment of erythematotelangiectatic rosacea with pulsed light and radiofrequency [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2008,1(1):37-40.
- [79] Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new - generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser [J]. Lasers Surg Med, 2008,40(4):233-239. doi: 10.1002/lsm.20621.
- [80] Tan SR, Tope WD. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life [J]. J Am Acad Dermatol, 2004,51(4):592-599. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.010.
- [81] Moreira A, Leite I, Guedes R, et al. Surgical treatment of rhinophyma using carbon dioxide (CO₂) laser and pulsed dye laser (PDL) [J]. J Cosmet Laser Ther, 2010,12(2):73-76. doi: 10.3109/14764171003706208.
- [82] Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea [J]. Dermatol Surg, 2009,35(6):920-928. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01156.x.
- [83] Alam M, Dover JS, Arndt KA. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold [J]. Dermatol Surg, 2003,29(7):681-684; discussion 685. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29181.x.
- [84] Jasim ZF, Woo WK, Handley JM. Long-pulsed (6-ms) pulsed dye laser treatment of rosacea - associated telangiectasia using subpurpuric clinical threshold [J]. Dermatol Surg, 2004,30(1):37-40. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30001.x.
- [85] Madan V, Ferguson JE, August PJ. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients [J]. Br J Dermatol, 2009,161(4):814-818. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09317.x.
- [86] Serowka KL, Saedi N, Dover JS, et al. Fractionated ablative carbon dioxide laser for the treatment of rhinophyma [J]. Lasers Surg Med, 2014,46(1):8-12. doi: 10.1002/lsm.22184.
- [87] Lee JH, Kim M, Bae JM, et al. Efficacy of the long-pulsed 1064-nm neodymium:yttrium - aluminum - garnet laser (LPND) (rejuvenation mode) in the treatment of papulopustular rosacea (PPR): a pilot study of clinical outcomes and patient satisfaction in 30 cases [J]. J Am Acad Dermatol, 2015,73(2):333-336. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.030.
- [88] Kim SJ, Lee Y, Seo YJ, et al. Comparative efficacy of radiofrequency and pulsed dye laser in the treatment of rosacea [J]. Dermatol Surg, 2017,43(2):204-209. doi: 10.1097/DSS.0000000000000968.
- [89] Fan L, Yin R, Lan T, et al. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018,24:82-87. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.005.
- [90] Zide MF. Surgical removal of rhinophyma [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008,66(10):2168-2177. doi: 10.1016/j.joms.2008.01.036.
- [91] Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, et al. Rosacea and rhinophyma [J]. Clin Dermatol, 2014,32(1):35-46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024.
- [92] 李铁男, 刘岩. 中晚期酒渣鼻最佳治疗方案的探讨 [J]. 中国美容医学, 1996,(3):160-162. doi: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.1996.03.023.
- [93] 王学军, 李铁男, 郭春芳, 等. 15 例巨大酒渣鼻临床医疗分析 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2006,5(3):171-172. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2006.03.027.
- [94] Metternich FU, Wenzel S, Sagowski C, et al. Surgical treatment of rhinophyma with the ultrasonic scalpel (Ultracision Harmonic Scalpel) [J]. Laryngorhinootologie, 2003,82(2):132-137. doi: 10.1055/s-2003-37731.
- [95] Sartim MA, Menaldo DL, Sampaio SV. Immunotherapeutic potential of Crotoxin: anti-inflammatory and immunosuppressive properties [J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2018,24:39. doi: 10.1186/s40409-018-0178-3.

(收稿日期:2020-11-09)

(本文编辑:颜艳)