

眼型玫瑰痤疮的研究进展

周云帆¹, 林彤², 蒋沁¹, 薛劲松¹

作者单位:¹(210005)中国江苏省南京市,南京医科大学附属眼科医院;²(100730)中国北京市,中国医学科学院北京协和医学院皮肤病研究所

作者简介:周云帆,在读硕士研究生,研究方向:角膜病。

通讯作者:薛劲松,主任医师,研究方向:角膜病. 281977345@qq.com

收稿日期:2018-04-18 修回日期:2018-09-17

Research progress on ocular rosacea

Yun - Fan Zhou¹, Tong Lin², Qin Jiang¹, Jin - Song Xue¹

¹The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210005, Jiangsu Province, China; ²Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Correspondence to: Jin-Song Xue. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210005, Jiangsu Province, China. 281977345@qq.com

Received:2018-04-18 Accepted:2018-09-17

Abstract

• Ocular rosacea is a chronic inflammatory disease that affects the ocular surface. The clinical manifestations are blepharitis and Meibomian gland dysfunction, severe corneal involvement and visual impairment. The study of the pathogenesis in recent years is believed to be the result of a combination of risk factors. Its clinical manifestations lack specificity, but early diagnosis and standard treatment can significantly improve symptoms and restore vision. This review focuses on the latest research progress in ocular rosacea.

• **KEYWORDS:** rosacea; blepharitis; Meibomian glands

Citation: Zhou YF, Lin T, Jiang Q, et al. Research progress on ocular rosacea. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(11): 2007-2010

摘要

眼型玫瑰痤疮曾称为眼红斑痤疮,是一种累及眼表的慢性炎症性疾病。临床表现为睑缘炎和睑板腺功能障碍,严重者角膜受累,视力受损。近年关于发病机制的研究认为其是多种危险因素共同作用的结果。临床表现缺乏特异性,但早期诊断和规范治疗可以明显改善症状,恢复视力。本文重点介绍眼型玫瑰痤疮的最新研究进展。

关键词: 玫瑰痤疮; 睑缘炎; 睑板腺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.14

引用:周云帆,林彤,蒋沁,等. 眼型玫瑰痤疮的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(11):2007-2010

0 引言

眼型玫瑰痤疮作为一种主要侵犯面部皮肤和眼表的慢性炎症性疾病,至今未探寻到明确病因^[1]。目前,研究认为多种因素共同导致的眼睑腺体和血管功能失调是本病发生的病理生理学基础^[2]。临床表现以睑缘毛细血管扩张、脓疱、结膜充血为主,常伴面部皮肤持续性红斑、丘疹脓疱、鼻赘,严重者累及角膜,危害视力^[3]。1864年,Arlt最先观察到玫瑰痤疮患者伴有结膜炎及角膜炎^[4]。眼型玫瑰痤疮是玫瑰痤疮的四种主要类型之一。眼部表现与面部皮肤损伤常不一致,缺乏特异性的临床表现和诊断试验^[5]。本文就近年来眼型玫瑰痤疮的研究进展进行综述,有利于临床上对该病进行早期诊断并采取有效的治疗措施。

1 流行病学

眼型玫瑰痤疮发病年龄可从幼儿到老年,Hong等^[6]报道该病在中年人中更常见。Spoendlin等^[7]进行的一项英国流行病学研究表明,患者年龄30岁以上多见,发病高峰期为40~59岁。儿童和青少年病例数目报道较少,Oltz等^[8]研究认为是由于儿童皮肤病理损伤经常缺少典型表现而与其它疾病鉴别困难。皮肤玫瑰痤疮好发于女性,鼻赘型玫瑰痤疮在男性中高发,而眼型玫瑰痤疮发病率无明显性别差异^[7]。所有肤色人种均会患此病,但在浅肤色高加索人种中更常见。Browning等^[9]研究认为,肤色可能会干扰临床上发现皮肤病理损伤的特征性改变,尤其容易漏诊深色皮肤患者。目前缺乏我国眼型玫瑰痤疮患病率的研究数据^[10]。

2 发病机制

眼型玫瑰痤疮的确切发病机制尚不清楚,常因多种诱发因素综合作用,导致眼睑腺体天然免疫失调和眼表血管舒缩功能异常^[11]。部分患者有幼年反复发作的麦粒肿、霰粒肿病史和玫瑰痤疮家族史,提示本病存在一定的遗传背景^[12]。近年来,关于眼型玫瑰痤疮发病机制的研究进展主要集中在免疫异常、微生物感染、神经血管调节异常等方面。

2.1 免疫异常 眼型玫瑰痤疮眼表炎症形成过程中,天然免疫的异常激活发挥重要作用。近年的研究热点为抗菌肽。LL-37是人类表皮抗菌肽的主要水解产物,会被细菌、真菌和寄生虫感染激活成短片段并持续表达于中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞和单核细胞表面,促进肥大细胞脱颗粒,释放促炎症因子,起到促进炎症和激活免疫系统的的作用^[13]。在眼型玫瑰痤疮患者中,其mRNA表

达水平明显升高^[14]。外界环境刺激包括紫外线、毛囊蠕形螨感染等,上述诱因主要通过 Toll 样受体 2 (TLR2) 触发维生素 D 依赖、内质网应激等途径,直接或间接导致丝氨酸蛋白酶激肽释放酶 5 (KLK5) 活性增强,后者加工抗菌肽使其成为活化形式的 LL-37 短片段,从而促进炎症反应,诱导新生血管的发生发展,导致眼表毛细血管和淋巴管明显扩张^[15]。G II 磷脂酶 A2 是一种泪腺生理性分泌的脂肪酶,其在泪液中具有广谱抗革兰氏阳性菌的活性。Kari 等^[16]研究发现其在眼型玫瑰痤疮患者的泪液中含量明显减少。

2.2 微生物感染 生理条件下,眼睑毛囊蠕形螨、表皮葡萄球菌等微生物与人类宿主是共生关系^[17]。近年研究认为,毛囊蠕形螨与玫瑰痤疮致病的直接因果关系仍然存在争议^[18]。但眼型玫瑰痤疮患者的皮肤菌群组成与正常人群存在显著差异,目前尚不清楚这种菌群失调是触发炎症的原因还是炎症导致局部微环境变化的结果。Dahl 等^[19]研究眼型玫瑰痤疮合并面部皮肤丘疹脓疱型患者的菌群特征发现,睑缘和脓疱处表皮葡萄球菌生长密度更高。而临床上这类患者眼表炎症反应更重,进展更快,治疗期间更易反复。尤其是在宿主眼表免疫状态改变,如长期外用糖皮质激素或免疫抑制剂后,眼睑毛囊蠕形螨各亚型间的分布和密度发生显著改变,进而通过天然性免疫或获得性免疫途径加重炎症过程^[20]。另一种假说认为,毛囊蠕形螨在病理情况下作为致病载体增殖,促进其它致病微生物(如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌等)参与炎症反应。另外,肠道微生物(如幽门螺杆菌等)也可能参与眼表炎症过程^[21]。

2.3 神经管调节异常 眼型玫瑰痤疮经常反复发作,相关发作诱因包括紫外线暴晒、辛辣饮食、饮酒、冷热刺激等,提示神经与免疫相关作用参与血管高反应性与炎症正反馈的加重过程。近期研究发现,属于瞬时受体电位家族的辣椒素受体 (TRPV1) 起着重要作用,其在外界刺激性因素作用下被激活,释放 P 物质和降钙素基因相关肽等重要的神经炎性介质^[22]。这些炎性介质不仅能够产生神经源性免疫反应,导致各种趋化因子和炎症因子的释放;而且能够触发神经血管调节功能异常,导致睑缘及结膜毛细血管扩张和渗透性增加。Pecze 等^[23]研究发现,与患者健康皮肤表面相比,皮肤损伤处 TRPV1 密度明显上调。因眼表神经末梢表面的 TLR2 及蛋白酶激活相应的 TRPV1,又反过来促进天然免疫的活化,维持并扩大眼表炎症发展,表现为眼型玫瑰痤疮进展期睑缘的烧灼感和刺痛感。

2.4 眼表屏障功能受损 眼型玫瑰痤疮患者眼表屏障的结构和功能存在明显障碍。研究发现,眼型玫瑰痤疮患者常伴随睑板腺功能障碍,导致泪膜破裂时间明显缩短和干眼症^[24]。研究发现,此类患者面颊部皮肤损伤处角质层含水量下降,油脂含量减少,经皮水分丢失增加。皮肤损伤处乳酸刺激反应的阳性率较正常人大幅提高,敏感性增高^[25]。导致屏障功能障碍的主要原因是慢性炎症,其它如慢性光损伤、长期外用皮质类固醇激素等均是重要的诱发因素^[26]。当眼表屏障功能受损程度超过了自身修复能力时,将导致眼表炎症继续发展,影响结膜和角膜上皮细胞。

3 诊断

3.1 临床表现 眼型玫瑰痤疮患者通常双眼受累,但双眼的严重程度可不相同。患者眼表临床表现缺乏特异性,早期无明显不适感或仅有眼红、干涩、眼睑沉重等非特异性症状。炎症长期刺激眼表,患者可对不适感出现耐受^[27]。未经规范治疗炎症会持续加重,直至出现角膜浸润而影响视力。眼型玫瑰痤疮患者常伴睑缘炎、睑板腺功能障碍和干眼,易患麦粒肿和霰粒肿。角膜浸润往往出现在睑裂区下 1/3,初期表现为孤立的浅表性点状角膜浸润,随着炎症进展,新生血管会从角膜缘延伸到瞳孔区,角膜基质层变薄直至角膜穿孔^[28]。眼型玫瑰痤疮患者常伴面部皮肤损伤,同时合并其它亚型玫瑰痤疮,但有 20% 的眼型玫瑰痤疮患者无面部皮肤损伤症状或先于面部皮肤损伤出现^[5]。研究表明,眼型玫瑰痤疮的严重程度常与面部皮肤损伤程度无相关性,但与眼表毛细血管扩张程度存在显著相关性^[29]。国内皮肤科专家认为,眼型玫瑰痤疮仅仅是其它三种皮肤亚型的伴随症状^[30]。

3.2 诊断试验 目前,皮肤玫瑰痤疮和眼型玫瑰痤疮均缺少有助于确诊的临床表现和实验室检查方法。眼型玫瑰痤疮患者缺乏特异性血清学指标或阳性体征。Vieira 等^[31]报道,玫瑰痤疮患者泪液和唾液中的糖蛋白性质改变。他们发现眼型玫瑰痤疮患者泪液中一种寡聚糖含量明显增加,今后有望成为诊断眼型玫瑰痤疮的生物学指标。

3.3 诊断标准 诊断眼型玫瑰痤疮主要依据病变特征的临床观察,亚临床症状和未出现皮肤病变的早期诊断较困难^[32]。眼型玫瑰痤疮与面部玫瑰痤疮相比有其特殊性,美国玫瑰痤疮专家委员会指南及 2016 年版中国玫瑰痤疮专家共识均将其单独列为玫瑰痤疮的四种主要类型之一。2017 年版美国玫瑰痤疮专家委员会指南中列出眼型玫瑰痤疮主要体征包括:(1) 睑缘毛细血管扩张;(2) 睑裂区结膜充血;(3) 角膜铲型浸润;(4) 巩膜炎和角巩膜炎。非特异性体征包括:(1) 睑板腺功能障碍、后睑缘炎和霰粒肿;(2) 结膜炎;(3) 睫毛根部袖套状结痂,睑缘形态不规则和泪液蒸发过强型干眼。非特异性症状包括烧灼感、刺痛感、畏光、异物感等。病变程度依据眼表的范围分为轻度、轻中度、中重度、重度四个等级。治疗方案应结合眼部病变程度和面部皮肤损伤类型进行个性化治疗^[33]。

4 治疗

4.1 全身应用抗生素 除轻度眼型玫瑰痤疮外均需要全身应用抗生素治疗^[33]。近年研究表明,米诺环素半衰期长、脂溶性高,易渗透入眼表腺体,泪液中药物浓度高,且比四环素副作用小,是目前治疗眼型玫瑰痤疮的首选药物^[34]。起始治疗按照 100mg 每日 1 次的剂量服用 2 ~ 4wk, 2 ~ 4wk 后减为 50mg 每日 1 次再服用 6 ~ 8wk。50mg 的抗炎剂量有利于维持眼表腺体微生物菌群的正常生理平衡。自 2006 年起,美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准将多西环素缓释胶囊 (40mg) 用于玫瑰痤疮丘疹脓疱型的治疗^[35]。对于不能耐受多西环素副作用的患者,可以选择阿奇霉素进行全身治疗。阿奇霉素

属于大环内酯类抗生素,除了具有杀菌作用,同样具有免疫调节作用^[36]。

4.2 局部用药 眼型玫瑰痤疮患者原则上禁用皮质固醇类激素治疗^[37]。使用皮质固醇类激素短期内症状改善明显,但将进一步破坏皮肤和眼表的生理性屏障功能,干扰机体自身免疫平衡,导致局部毛细血管扩张,使玫瑰痤疮反复加重。眼型玫瑰痤疮患者可用不含防腐剂的人工泪液改善干眼症状。重度眼型玫瑰痤疮患者可使用环孢素 A 抑制炎症介导的角膜免疫反应。近年研究表明,治疗青光眼的 α_2 肾上腺素受体激动剂溴莫尼定可收缩扩张毛细血管,缓解玫瑰痤疮患者面部潮红症状,且安全性已经得到临床验证^[38]。

4.3 激光治疗 近年来,脉冲染料激光(PDL)、强脉冲激光(IPL)和 Dd:YAG 激光被广泛应用于眼型玫瑰痤疮患者合并面部红斑毛细血管扩张型皮肤损伤的治疗。Tanghetti 分别采用 PDL(波长 595nm)及 IPL 进行半边脸的对照试验治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮,经过 1~2 次治疗,患者面部毛细血管扩张的改善率达 50%~100%,是一种快速、有效且安全的治疗方法。眼型玫瑰痤疮患者常伴有睑板腺功能障碍,通过强脉冲激光封闭眼睑扩张的毛细血管,消除炎症,加热睑板腺,杀灭螨虫,使睑缘及眼附属器的细菌数量下降,起到治疗作用^[39]。但激光治疗眼型玫瑰痤疮的疗效还需要大样本的长期临床观察。

4.4 手术治疗 重度眼型玫瑰痤疮常引起角膜穿孔,应在全身应用四环素类抗生素控制睑缘炎症的情况下及时行角膜板层移植术。对于合并睑内翻或倒睫的患者应及时行睑内翻或倒睫矫正术。

4.5 儿童眼型玫瑰痤疮的治疗 儿童眼型玫瑰痤疮的治疗原则与成人类似,同样需要全身应用抗生素治疗。儿童眼型玫瑰痤疮常不伴明显面部症状,早期诊断困难,确诊时大多已累及角膜,多为重度眼型玫瑰痤疮^[40]。8 岁以下儿童不能使用四环素类抗生素,可以选择口服阿奇霉素,每周连续 3d 顿服,持续 4wk,再逐步减量至每 2wk 连续 3d 顿服、每 3wk 连续 3d 顿服和每 4wk 连续 3d 顿服。

5 总结与展望

眼型玫瑰痤疮确切的致病机制还有待深入研究,尤其是早期阶段的关键致病因素及免疫学机制和蠕形螨等微生物在发病中的作用,以期鉴定致病关键靶点,开发新的生物学诊断指标和治疗药物提供临床依据。眼型玫瑰痤疮早期临床表现缺乏特异性和与面部皮肤损伤的不一致性常导致诊断困难。不恰当地使用类固醇类激素常导致疾病复发加重。眼型玫瑰痤疮应引起眼科和皮肤科医师的共同关注,进一步加强学科交叉的基础与临床协同研究是未来的发展方向。

参考文献

- Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, et al. Histopathological analysis of 226 patients with rosacea according to rosacea subtype and severity. *Am J Dermatopathol* 2016;38(5):347-352
- Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):749-758

- 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 Am Acad Dermatol* 2002;46(4):584-587
- Browning DJ, Prola AD. Ocular rosacea. *Suro Ophthalmol* 1986;31(3):145-158
- Ghanem VC, Mehra N, Wong S, et al. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 2003;22(3):230-233
- Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: Considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2009;50(4):272-275
- Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U. K. *Br J Dermatol* 2012;167(3):598-605
- Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011;82(2):92-103
- Browning DJ, Rosenwasser G, Lugo M. Ocular rosacea in blacks. *Am J Ophthalmol* 1986;101(4):441-444
- 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). *中华皮肤科杂志* 2017;50(3):156-161
- Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs Environmental factors that correlate with rosacea. *JAMA Dermatol* 2015;151(11):1213-1219
- Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1548-1555
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13(8):975-980
- Schwab VD, Sulik M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):53-62
- Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55(2):77-81
- Kari O, Aho V, Peltonen S, et al. Group II A phospholipase A(2) concentration of tears in patients with ocular rosacea. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(4):483-486
- Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, et al. Friends or Foes? Host defense(antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol* 2017;26(11):989-998
- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology; a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl 1):S15-26
- Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):266-272
- Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol* 2017;35(2):195-200
- Drago F, De Col E, Agnoletti AF, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: a 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):e113-e115
- Sulik M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol* 2012;132(4):1253-1262
- Pecze L, Szabó K, Széll M, et al. Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PLoS One* 2008;3(10):e3419
- Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, et al. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(12):1428-1431

25 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. *皮肤病与性病* 2011;33(2):77-78

26 Shibata M, Katsuyama MT, Ehama R, et al. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):375-382

27 Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, et al. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016;123(3):492-496

28 Kheirkhah A, Casas V, Li W, et al. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):743-749

29 Morales-Burgos A, Alvarez Del manzano G, Sánchez JL, et al. Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. *P R Health Sci J* 2009;28(1):80-82

30 李吉,何琳,谢红付,等. 玫瑰痤疮分型再认识. *实用医院临床杂志* 2015(2):1-2

31 Vieira AC, An HJ, Ozcan S, et al. Glycomic Analysis of Tear and Saliva in Ocular Rosacea Patients: The Search for a Biomarker. *Ocul Surf* 2012;10(3):184-192

32 Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly

missed. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl 1):S36-41

33 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 Am Acad Dermatol* 2017;78(1):148-155

34 Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2015;92(3):187-196

35 Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, et al. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea* 2011;30(10):1145-1149

36 Kim JH, Oh Y, Choi EH. Oral azithromycin for treatment of intractable rosacea. *J Korean Med Sci* 2011;26(5):694-696

37 Bologna J, Joseph JL, Julie SV, et al. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 637-644

38 Fowler J, Jarrat M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicenter, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012;166(3):633-641

39 Shim TN, Abdullah A. The effect of pulsed dye laser on the dermatology life quality index in erythematotelangiectatic rosacea patients: an assessment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(4):30-32

40 Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2009;50(4):272-275