

Research Progress of Rosacea Drug Treatment

Liying Hao Huanhuan Hu Ying Zheng Jie Yang

North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China

Abstract

Rosacea is a common chronic inflammatory skin disease, the current treatment methods include metronidazole, adrenergic receptor agonists, ivermectin, azelaic acid, calcineurin inhibitors and other topical medications, systemic drug treatments such as antibiotics, isotretinoin, hydroxychloroquine, β -adrenergic receptor blockers, etc., the course of the disease may take years or even decades, and is easy to repeat, so its treatment is a complicated process.

Keywords

rosacea; drug treatment; progress

玫瑰痤疮药物治疗研究进展

郝丽颖 呼欢欢 郑莹 杨洁

华北理工大学附属医院, 中国·河北唐山 063000

摘要

玫瑰痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 目前治疗方法有甲硝唑、肾上腺素能受体激动剂、伊维菌素、壬二酸、钙调磷酸酶抑制剂等外用药物治疗, 抗生素类、异维A酸、羟氯喹、 β 肾上腺素受体阻滞剂等系统药物治疗, 本病进程可能数年甚至数十年的时间, 且容易反复, 故其治疗是一个复杂的过程。

关键词

玫瑰痤疮; 药物治疗; 进展

1 引言

玫瑰痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 主要影响30岁以后的女性^[1]。最近报告统计全球5.46%的成年人口受到影响^[2], 中国长沙市一项研究统计总患病率为3.48%, 处于中等水平, 可以反映亚洲部分地区玫瑰痤疮患病率^[3]。NRSEC将玫瑰痤疮分为红斑毛细血管扩张型(Erythematotelangiectatic, ETR)、丘疹脓疱型(Papulopustular, PPR)、肥大增生型(Phymatous, PHY)和眼型(Ocular, OC)玫瑰痤疮4个亚型, 并提出从一种亚型到另一种亚型进展的可能性, 而研究这一过程可能会对玫瑰痤疮的发病机制提供重要的见解^[4]。随后该委员会发布新的指南, 玫瑰痤疮的诊断至少需要一个诊断表型或两个主要表型。尤其重要的诊断表型包括固定的面部中心性红斑和肥大增生性改变, 但主要表型不允许独立诊断^[5]。玫瑰痤疮治疗是一个长期复杂的过程, 根据患者的表现疾病特征进行诊断和治疗, 从而实现个性化护理和优化治疗, 以

下我们就其药物治疗进展进行综述。

2 外用药物治疗

2.1 甲硝唑

甲硝唑为硝基咪唑类抗生素, 指南及共识共同推荐的外用药^[6-9], 已被证明是治疗玫瑰痤疮的一种有效和安全的选项, 自1989年上市以来一直是主要的一线药物^[10]。适用于丘疹脓疱型玫瑰痤疮, 除抗厌氧菌及抗蠕形螨作用之外, 体外研究提示亦具抗炎及抗氧化作用^[11]。

外用甲硝唑目前有多种剂型, 有0.75%凝胶、1%软膏及凝胶, FDA批准每日1次局部外用0.75%甲硝唑凝胶、乳膏或洗剂, 或者每日1次外用1%甲硝唑凝胶来治疗玫瑰痤疮炎症皮损^[12]。

据报道, 局部使用甲硝唑凝胶会引起玫瑰痤疮的灼热、刺痛、发红、刺激、瘙痒或恶化。在临床试验中, 只有不到10%的接受治疗的患者发生个别事件, 真正的过敏性接触性

皮炎是极其罕见^[13-14]。

2.2 肾上腺素能受体激动剂

2.2.1 溴莫尼定

溴莫尼定为指南及共识推荐外用药^[6-9]，是第一个被美国食品和药物管理局（FDA）批准用于治疗玫瑰痤疮面部红斑的局部治疗药物，0.33% 溴莫尼定凝胶每日1次治疗玫瑰痤疮面部红斑^[15]。它是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂^[16]，通过促进血管平滑肌收缩而收缩血管，故仅对有平滑肌层的血管有作用，而对于缺乏平滑肌层的细小血管及毛细血管无收缩作用。另外，有小鼠耳炎症模型研究表明，溴莫尼定具有一定抗炎作用^[17]。

常见不良反应包括局部灼热、接触性皮炎以及红斑反跳，潮红及红斑反跳的发生率可达15.6%^[18]，临床使用过程中需谨慎。溴莫尼定在治疗玫瑰痤疮面部红斑的第二阶段和第三阶段研究中已被证明是有效和安全的，且起效快^[19-22]。

2.2.2 1% 盐酸羟甲唑啉乳膏

1% 盐酸羟甲唑啉乳膏是一种经美国食品和药物管理局（FDA）批准的 α_1 肾上腺素能受体激动剂，用于局部治疗成人与玫瑰痤疮相关的持续性面部红斑^[23]。

当局部使用时，它通过在受影响皮肤的扩张的浅表皮层血管中诱导血管收缩而起作用^[24]。羟甲唑啉乳膏，按照每日应用一次，在临床试验中进行短期治疗评估（29天）^[25、26]和长期治疗评估（1年）^[27]，分别证实了治疗中重度持续性红斑的安全性、耐受性和有效性。

1% 羟甲唑啉乳膏的涂抹部位反应发生率较低，更重要的是，停止治疗时极少发生反跳性红斑^[24]。

2.3 伊维菌素

伊维菌素乳膏是一种兼具抗炎和抗寄生虫双重作用的药物^[28]，食品和药物管理局（FDA）于2014年12月批准治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮，并获得欧洲药品管理局的批准^[29]。

临床指南建议在表现轻微的患者中单独使用伊维菌素作为一线治疗，在重度PPR中也可以选择联合治疗^[7-8]。1%的伊维菌素乳膏外用已成为PPR的一线治疗方法。

最近一项研究提供了强有力的证据，证明伊维菌素是最有效的局部治疗方法。这种药剂提供了最大的心理益处，它满足了社会生活的损害，并持续改善了生活质量。但这一缓解期的延长有待进一步研究，该制剂与其他制剂联合应用的

可能性也有待进一步研究^[30]。

一方面可能通过抑制KLK5和cAMP基因在表皮的表情来预防LL-37异常加工引起的玫瑰痤疮炎症效应^[31]。另一方面，该药剂显著降低了蠕形螨增加的皮肤密度^[28]。

2.4 壬二酸

壬二酸是天然存在的二羧酸，欧洲和其他国际共识声明将杜鹃酸作为一线治疗^[32-33]。FDA批准每日2次局部外用15% 壬二酸凝胶^[34]。

用于炎症性皮损，能减少抗菌肽（CAMP）及激肽释放酶5（KLK5）的表达，抑制紫外线诱导的NF κ B释放，抑制中性粒细胞产生过多的活性氧产物，从而发挥抗炎作用^[35]。

有研究评价外用20% 壬二酸乳膏和15% 壬二酸凝胶剂治疗丘疹性玫瑰痤疮的临床疗效，结果显示，丘疹型玫瑰痤疮患者在使用壬二酸乳膏或凝胶治疗时，在减少平均炎性病变计数方面都获得了实质性的益处^[36]。关于不良事件，常见刺激反应^[7]。

2.5 钙调磷酸酶抑制剂

如1% 吡美莫司乳膏0.03%或0.1% 他克莫司软膏，同时抑制T细胞的信号转导和L-2转录，从而对玫瑰痤疮起治疗作用^[37]。有文献报道钙调神经磷酸酶抑制剂可以诱发酒渣鼻样皮炎，故临床使用钙调磷酸酶抑制剂治疗玫瑰痤疮仍需谨慎，避免长期使用^[38-39]。

2.5.1 他克莫司

是一种新型的疏水性大环内酯类免疫抑制剂^[40]，在类固醇诱导的玫瑰痤疮中，他克莫司可能通过其强大的免疫抑制作用和抑制微生物数量增加所诱导的局部体液和细胞免疫机制来介导其作用^[41-42]。

有研究显示0.03% 他克莫司对面部酒渣鼻不同皮损疗效不一，提示临床上他克莫司可用于治疗以红斑为主要皮损的酒渣鼻患者，显示治疗后31例中有9例于用药3~5天内出现局部刺激症状，表现为红斑加重、灼痛和刺痛及局部不适感，用药1周后症状自行消失，继续外用他克莫司软膏，未再出现类似不良反应，提示在使用前应向患者进行健康宣教，注意药物最初的刺激反应^[43]。

2.5.2 吡美莫司

有案例表明1% 吡美莫司是治疗肉芽肿性酒渣鼻的一种耐受性良好、安全和成功的治疗方法^[44]。对红斑效果优于丘

疹脓疱,对血管扩张无效^[45]。

2.6 过氧化苯甲酰

具有抗微生物作用,但常见红斑、鳞屑及局部瘙痒等不良反应,故仅用于鼻部或口周丘疹脓疱型患者,点涂于皮损处^[6]。一项研究结果显示5%的过氧化苯甲酰凝胶治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮临床疗效优于1%过氧化苯甲酰^[46]。

2.7 其他药物

2.7.1 含硫磺类药物

各种剂型的硫磺,目前已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准^[47],5%~10%硫磺洗剂对玫瑰痤疮炎性皮损有效,但应注意其对皮肤可能有刺激性^[6]。

2.7.2 10% 氨甲环酸

治疗红斑性血管扩张性类固醇所致玫瑰痤疮,使用棉球将10%氨甲环酸溶液每日两次涂抹在面部受影响区域的教育。红斑、毛细血管扩张和烧灼感在使用后4~6周内显著减少。其易于制备、使用和成本效益高的特点使之成为红斑血管扩张性类固醇所致玫瑰痤疮患者的一种非常好的选择^[48]。

3 口服药物治疗

3.1 抗生素类

3.1.1 四环素类

鉴于玫瑰痤疮是一种炎症性疾病,抗炎治疗被认为是治疗特别是丘疹型玫瑰痤疮的最合适的选择^[49]。

多西环素已经被证明可以抑制中性粒细胞活性和几种促炎反应,包括与磷脂酶A₂、内源性一氧化氮和白细胞介素-6相关的反应^[50-51]。美国FDA批准40mg/d亚抗微生物剂量多西环素用于治疗玫瑰痤疮,该剂量具有抗炎作用而无抗菌作用,最大程度避免使用抗生素可导致的菌群失调和细菌耐药发生^[6]。3期研究表明,抗炎(亚抗菌)多西环素剂量(40mg/d)可作为丘疹性玫瑰痤疮单一疗法的一线治疗^[52]。

米诺环素的亚微生物剂量尚未确定,还没有被FDA或EMA批准用于玫瑰痤疮,有研究证明已经证明米诺环素100mg在16周的疗程中的疗效不逊于多西环素40mg^[53]。

3.1.2 大环内酯类

对四环素过敏、不耐受或耐药,或对其使用有禁忌症的患者(怀孕或10岁以下)可以服用大环内酯类药物,如红霉素、克拉霉素或阿奇霉素。口服红霉素250~1000mg/d被认为

为是非常有效的,尽管由于不良反应通常不推荐^[49]。其他大环内酯类药物是首选。

3.1.3 甲硝唑或替硝唑

常用甲硝唑片200mg每日2~3次,或替硝唑0.5g每日2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^[6]。

3.2 异维A酸

严重的酒渣鼻或标准疗法试验后的难治性酒渣鼻可以用口服异维A酸治疗,它对严重酒渣鼻的疗效已被证明^[54]。

异维A酸具有抗炎特性,它可以减小皮脂腺的大小和数量,有助于延缓或阻止鼻赘的发展^[55]。

有研究报道,异维A酸20mg/d从治疗的第一个月开始就能有效地减轻酒渣鼻症状。该药耐受性良好,在11个月的随访中,超过一半的患者没有复发。这项研究是首次报道每天服用20毫克异维A酸治疗酒渣鼻复发的数据^[56]。

应注意异维A酸可加重红斑、毛细血管扩张型患者阵发性潮红;还要注意致畸以及肝功能和血脂影响等。同时,需警惕异维A酸与四环素类药物合用。

3.3 羟氯喹

羟氯喹属于4-氨基喹啉类抗疟药,具有抗炎、抗免疫、抗紫外线损伤三重作用^[57]。已被证实具有减少阳光辐射的吸收、抑制日晒诱导的炎症反应,稳定溶酶体膜,降低多种磷脂酶活性等作用^[58]。

对一过性红斑的改善最为明显,其次为丘疹和脓疱,但其改善毛细血管扩张的作用并不明显^[58]。

疗程一般8~12周,0.2g每日2次,治疗2~4周后可视病情减为0.2g每日1次,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^[6]。

羟氯喹主要不良反应是眼部病变^[59],另外有少见的神经系统^[60]及皮肤色素沉着^[61]、胃肠道反应等^[59]。

3.4 β 肾上腺素受体阻滞剂

全球共识与瑞士指南建议可系统口服 β 肾上腺素受体阻滞剂如卡维地洛^[8-9]。卡维地洛兼有 α ₁受体抑制和非选择性 β 阻滞作用,主要通过抑制血管周围平滑肌上 β 肾上腺受体而起到收缩皮肤血管的作用,主要用于难治性阵发性潮红和持久性红斑明显的患者^[62]。

4 结语

总而言之,玫瑰痤疮是各种因素导致的慢性顽固性皮肤病,且发病趋势不容小觑,往往需要联合治疗,应全面考虑发病相关因素,如起病原因、生活环境、患者心理等,以便提高疗效。

参考文献

- [1] Id M S, Almeida L M C, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel[J]. *British Journal of Dermatology*, 2020(05):1090–1091.
- [2] Gether L, Overgaard L K, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis[J]. *British Journal of Dermatology*, 2018.
- [3] Li J, Wang B, Deng Y, et al. Epidemiological features of rosacea in Changsha, China: A population-based, cross-sectional study[J]. *The Journal of Dermatology*, 2020, 47.
- [4] WILKIN, J. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea*1, *2[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004(06):907–912.
- [5] Gallo R L, Granstein R D, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017:148.
- [6] 谢红付, 李吉. 中国玫瑰痤疮诊疗专家共识 (2016)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017(03):156–161.
- [7] Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for rosacea[J]. *J Cutan Med Surg*, 2016(05):432–445.
- [8] Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017(11):1775–1791.
- [9] Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel[J]. *Br J Dermatol*, 2017(02):465–471.
- [10] Sabrina, Narayanan, Andreas, et al. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system[J]. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 2007.
- [11] Lev-Tov, Hadar A, Fisk, et al. Phytochemical and Botanical Therapies for Rosacea: A Systematic Review[J]. *Phytotherapy research: PTR*, 2015.
- [12] Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis*, 2007;79(1): 73–80.
- [13] Wolf R, Orion E, Matz H. Co-existing sensitivity to metronidazole and isothiazolinone[J]. *Clinical & Experimental Dermatology*, 2010, 28.
- [14] Vincenzi C, Lucente P, Ricci C, et al. Facial contact dermatitis due to metronidazole[J]. *Contact Dermatitis*, 2010, 36.
- [15] European Medicines Agency. Assessment Report (EMA/CHMP/115246/2014). London, UK: European Medicines Agency; 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002642/WC500163196.pdf. Accessed April 16, 2014.
- [16] Mark J J, Melissa K, John M, et al. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea[J]. *Clinical Cosmetic & Investigational Dermatology*, 2015(08):529–538.
- [17] Piwnica D, Rosignoli C, de Ménonville, Séverine Thibaut, et al. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α -adrenergic receptor agonist brimonidine[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2014, 75(1):49–54.
- [18] Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014(01):56–61.
- [19] Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*, 2013(06):650–656.
- [20] Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*, 2012(03):633–641.
- [21] Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the

- treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*, 2014(01):56–61.
- [22] Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al; Brimonidine Phase III Study Group. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*, 2014(06):699–704.
- [23] Rhofade™ (oxymetazoline hydrochloride) cream, for topical use: US prescribing information. <https://daily.med.nlm.nih.gov/daily-med/drug-info.cfm?setid=1ba1c5b-4f7f-491b-a5af-a6a14fb5affd>. Accessed 12 Nov 2018.
- [24] Mckeage K, Lyseng-Williamson K A. Oxymetazoline 1% cream in erythema of rosacea: a profile of its use in the USA[J]. *Drugs & Therapy Perspectives*, 2019(01):7–12.
- [25] Kircik LH, DuBois J, Draeos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the first REVEAL trial. *J Drugs Dermatol*, 2018(01):97–105.
- [26] Baumann L, Goldberg DJ, Stein-Gold L, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the second REVEAL trial. *J Drugs Dermatol*, 2018(03):611–619.
- [27] Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018.
- [28] M, Schaller, L. Dual anti-inflammatory and antiparasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea.[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* Jeadv, 2017.
- [29] Martin Steinhoff, Marc Vocanson, Johannes J Voegel, 等. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments[J]. *Advances in Therapy*, 2016.
- [30] Husein Husein IAhmed, Steinhoff M. Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: A systematic review and meta analysis[J]. *Dermatologic Therapy*, 2019(01):33.
- [31] Thibaut de Ménonville, Séverine, Rosignoli C, Soares E, et al. Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models[J]. *Dermatology & Therapy*, 2017.
- [32] Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, T anghetti E, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: A guide on the management of rosacea. *Cutis*. 2014;93:134––8.
- [33] Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, vander Lin-den MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD003262. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003262.pub5>.
- [34] 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 Am Acad Dermatol*. 2003(06):836–845.
- [35] Coda A B, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel.[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013(04):570–577.
- [36] Liu R H, Smith M K, Basta S A, et al. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials.[J]. *Archives of Dermatology*, 2006(08):1047–52.
- [37] 凌诗琪, 宗文凯. 玫瑰痤疮的治疗进展 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017(07):436–439.
- [38] Teraki Y, Hitomi K, Sato Y, Izaki S. Tacrolimus-induced rosacea-like dermatitis: a clinical analysis of 16 cases associated with tacrolimus ointment application. *Dermatology* 2012(224): 309–314.
- [39] Fujiwara S, Okubo Y, Irisawa R, Tsuboi R. Rosaceiform dermatitis associated with topical tacrolimus treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:1050–1052.
- [40] G, Garg, GP, et al. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, 2009.
- [41] Ruzicka R, Assman T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the millennium? *Arch Dermatol*, 1999(135): 574–580.
- [42] Meshkinpour A, Joannie S, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003(49): 145–147.

- [43] 李雪莉, 黄玉成, 杨莉. 他克莫司软膏治疗酒渣鼻临床疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009(06):396-397.
- [44] Gül, ülker, G?nül, Müzeyyen, Kili? A , et al. A case of granulomatous rosacea successfully treated with pimecrolimus cream[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2008(05):313-315.
- [45] Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: patr II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea IJ J. J Am Acad Dermatol, 2015(05):761-770.
- [46] Leyden JJ. Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with encapsulated benzoyl peroxide gel. J Drugs Dermatol 2014;13: 685-688.
- [47] 38. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W , Griffiths C, Phillips SB. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. J Dermatolog Treat. 1997(02):79-85.
- [48] Jakhar D , Kaur I , Misri R . Topical 10% Tranexamic acid for erythematotelangiectatic steroid induced rosacea[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020.
- [49] Salleras M , Alegre M , Alonso-Usero V , et al. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea[J]. 2019(07):533-545.
- [50] Baldwin HE. Oral therapy for rosacea. Journal of Drugs in Dermatology 2006(01):16-21.
- [51] Bikowski JB. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. Skinmed 2003(04):234-45.
- [52] Rosso J Q D , Webster G F , Jackson M , et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea.[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007(05):791-802.
- [53] M.M.D. van der Linden, A.R. van Ratingen, D.C. van Rappard, 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]. British Journal of Dermatology, 2017.
- [54] 19. Shidan E, Vicaut E, Chidiak H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A randomized controlled trial of oral low dose isotretinoin For difficult to treat papulopustular rosacea. J Invest Dermatol. 2016(136):1124-9.
- [55] Uslu M, avk E, Karaman G, endur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. Acta Dermato-Venereologica 2012(01):73-75.
- [56] Uslu M, avk, E, Karaman G , et al. Rosacea Treatment with Intermediate-dose Isotretinoin: Follow-up with Erythema and Sebum Measurements[J]. Acta Derm Venereol, 2012(01):73-77.
- [57] 潘廷猛, 王鑫, 陈雪路, 等. 羟氯喹联合红光治疗 60 例玫瑰痤疮临床观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2019(05):300-304.
- [58] 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安全性临床观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2015(04):254-257.
- [59] 林达珊, 江连枝, 王雅丽. 羟氯喹联合克拉霉素和医学保湿剂治疗玫瑰痤疮的疗效观察 [J]. 中国医疗美容, 2018(09):26-29.
- [60] 姜林娣, 马莉莉. 羟基氯喹引起的神经精神症状 3 例报道 [J]. 复旦学报: 医学版, 2008(05):792.
- [61] 霍燕, 张永锋, 等. 羟氯喹相关的色素沉着一例报道 J. 天津医学, 2012(07):52.
- [62] Hsu CC, Lee JY. Carvedilol ofr the treatment of rrefactory facial fushing and persistent erythema of rosacea[J]. Arch Dermatol, 2011(11):1258-1260.