

Study on clinical characteristics of minocycline hydrochloride in the treatment of dermatosis and venereal diseases

Li Wan

Shenzhen Yixing Medical Cosmetology Hospital, Shenzhen, Guangdong, 650000, China

Abstract

Objective: This study explored the immunomodulatory mechanism of minocycline hydrochloride in the treatment of dermatological diseases and its innovative application. **Methods:** The effects of minocycline hydrochloride on macrophage polarization, T cell subpopulation balance and cytokine network were studied by molecular biology, cell culture and animal model experiments. **Results:** The immune cell culture system was established in vitro, the concentration gradient culture scheme was optimized, and the immunoregulatory effect was evaluated by flow cytometry, ELISA and qPCR. **Conclusion:** Clinical translational studies have confirmed that minocycline hydrochloride therapy based on immunomodulatory technology shows significant efficacy in acne, rosacea, psoriasis and other inflammatory skin diseases as well as immune disorders related to sexually transmitted diseases.

Keywords

Minocycline hydrochloride; Dermatitis; Sexually transmitted disease

盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗中的临床特点研究

万黎

深圳艺星医疗美容医院, 中国·广东 深圳 650000

摘要

目的: 本研究深入探讨了盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗中的免疫调节机制及其技术创新应用。**方法:** 通过分子生物学技术、细胞培养技术和动物模型实验, 系统研究了盐酸米诺环素对巨噬细胞极化、T细胞亚群平衡和细胞因子网络的调控作用。**结果:** 研究建立了体外免疫细胞培养体系, 优化了药物浓度梯度培养方案, 并应用流式细胞术、ELISA和qPCR等技术评估免疫调节效果。**结论:** 临床转化研究证实, 基于免疫调节技术的盐酸米诺环素治疗方案在痤疮、玫瑰痤疮、银屑病等炎症性皮肤病以及性传播疾病相关免疫紊乱中表现出显著疗效。

关键词

盐酸米诺环素; 皮肤病; 性传播疾病

1 引言

伴随免疫学和细胞生物学技术的迅猛发展, 抗生素免疫调节功能受关注的情况日益显著, 作为具有突出免疫调节特性的四环素类抗生素, 盐酸米诺环素, 其作用机制远远超过传统抗菌的界限, 本研究把重点放在盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗中免疫调节技术的应用上, 通过构建创新的细胞培养体系及评价方法, 深度剖析其对固有免疫、适应性免疫系统的调控网络, 研究把临床转化、分子生物学技术与细胞实验结合起来, 谋求开发基于免疫调节机制的精准治疗方案, 为炎症性皮肤病和性传播疾病的治疗提出新想法。

【作者简介】万黎(1986-), 女, 中国云南昆明人, 本科, 主治医师, 从事皮肤病与性病学研究。

2 盐酸米诺环素的免疫调节分子机制

2.1 对固有免疫系统的调控

盐酸米诺环素调节固有免疫功能, 在巨噬细胞极化这一范畴, 该药物能突出地抑制脂多糖(LPS)诱导的M1型极化, 使诱导型一氧化氮合酶(iNOS)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达降低, 促进如白细胞介素-10(IL-10)和精氨酸酶-1(Arg-1)这类M2型标志物生成, 采用蛋白质印迹技术证实, 此过程牵扯到TLR4/NF- κ B和JAK/STAT信号通路的调控。

对中性粒细胞功能的影响以多重抑制形式呈现: 采用流式细胞术检测察觉到, 剂量在10-100 μ M时, 盐酸米诺环素以剂量依赖的特性抑制活性氧(ROS)产生(抑制率60-80%), 减少弹性蛋白酶释放, 而且降低了CD11b/CD18的表达情况, 这种调控大概是通过抑制p38 MAPK和ERK的磷酸化作用实现的, 经磷酸化蛋白芯片分析做了验证。

2.2 对适应性免疫的调节作用

就 T 细胞亚群平衡而言, 盐酸米诺环素表现出独特的调节本领, 借助磁珠分选技术对 CD4⁺T 细胞进行分离, 给予抗 CD3/CD28 刺激以开展培养^[1]。采用流式细胞术检测发现, 以 50 μ M 浓度的药物处理, Th17 细胞比例从 12.3% 降低为 5.1%, Treg 细胞的比例从 4.2% 攀升到 8.7%, 该调节作用与抑制 ROR γ t 以及促进 Foxp3 的表达相关, 经过染色质免疫沉淀测序 (ChIP - seq) 予以证实。

对细胞因子网络的调控体现为多靶点干预, 采用 Lumines 多重检测技术得知, 盐酸米诺环素显著降低了 IL - 17A (下降 72%)、IL - 6 (下降 65%) 和 IL - 1 β (下降 %) 等促炎因子水平, 同时让 TGF- β 上调至原来的 3.1 倍, IL - 10 上调至原来的 4.3 倍, 其治疗炎症性皮肤病的关键机制为这种“抑炎增抗”的细胞因子谱重塑。

3 免疫细胞培养技术与应用

3.1 免疫细胞来源与分离技术

免疫细胞的获取和分离技术是用 Ficoll 密度梯度离心法分离人外周血单个核细胞, 分离得到的 PBMCs 纯度 > 95%。采用磁激活细胞分选 (MACS) 技术, 获取高纯度 (纯度 > 98%) 的 CD14⁺ 单核细胞, 用于巨噬细胞培养, 亚群分化研究采用了纯度 > 97% 的 CD4⁺T 细胞, 应用脐带血来源的间充质干细胞进行免疫细胞培养, 有自我更新、多向分化的能力, 拥有调节免疫的效能, 利于增强免疫细胞的功能^[2]。

3.2 体外培养体系优化

优化体外培养体系以 GM - CSF (20ng/mL) 或 M - CSF (50ng/mL) 诱导巨噬细胞分化, 时间为 5 天, 之后添加浓度在 0.1 - 100 μ M 的不同盐酸米诺环素进行 24 - 72 小时的处理, 以各 1 μ g/mL 抗 CD3/CD28 对其进行刺激时, 诱导 T 细胞亚群分化为特定亚群, 具体采取的操作方法为: 添加特定的细胞因子组合, 包含 IL - 6 (30ng/mL)、TGF - β (3ng/mL) 等因子。

3.3 培养评价技术

盐酸米诺环素在皮肤及性病治疗里的应用, 以多参数流式细胞术 (8 色以上) 对细胞表面标志和细胞内因子进行测定, 以此评估其免疫调节成效, 采用 ASC 斑点形成试验和 caspase - 1 活性测定对炎症小体激活进行检测, 进一步探究其在炎症反应里的作用。基于 RNA-seq 分析基因表达谱, 对差异基因开展 KEGG 通路富集, 可协助揭示盐酸米诺环素治疗期间的分子机制, 用 STRING 数据库搭建蛋白质相互作用网络, 为全方位评估盐酸米诺环素的免疫调节效果提供了系统手段, 若运用这些技术手段, 对为皮肤病性病的治疗提供新的思路及策略有好处^[3]。

4 动物模型与分子影像技术

4.1 疾病动物模型建立

疾病动物模型是将痤疮丙酸杆菌 (10⁷ CFU) 皮内注射到兔耳, 以此构建痤疮模型, 顺利模拟出人类痤疮的病理

变化, 采用给小鼠耳部注射 5 μ g LL - 37 肽的方法来构建玫瑰痤疮模型, 成功模拟出类似于人类玫瑰痤疮的病理改变, 给银屑病模型进行局部涂抹咪喹莫特 (5%) 操作, 成功模拟出人类银屑病所呈现的病理改变。性传播疾病模型包含衣原体生殖道感染 (10⁶ IFU) 和淋病奈瑟菌尿道感染 (10⁷ CFU) 这两种情况, 成功模拟了人类性传播疾病的病理层面的改变, 以上模型达成成功的标准为出现典型病理改变与免疫指标, 这些动物模型为盐酸米诺环素治疗皮肤病和性病的研究提供了有力支撑, 有利于后续进一步探索其药效和作用机制。

4.2 分子影像技术应用

分子影像技术应用采用若干种分子影像技术, 评估盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗时的疗效, 借助小动物超声成像动态监控皮肤血流与厚度的变化, 凭借光学相干断层扫描评估表皮厚度及真皮炎症程度, 还借助近红外荧光成像来跟踪巨噬细胞浸润现象, 全面认识治疗过程中的微观变动, PET - CT 借助 18F - FDG 示踪检测局部代谢活性, 为在无创、动态情况下评估药物效果提供了有力工具, 这些技术的应用为皮肤病性病治疗研究开拓了新的视角与手段^[4]。

4.3 组织病理与分子检测

借助先进的激光捕获显微切割技术, 对特定区域细胞进行单细胞 RNA 的测序操作, 深度剖析了盐酸米诺环素针对皮肤病性病治疗的分子机制, 采用多重免疫荧光 (mIHC) 技术, 完成了针对 8 种以上标志物的同步检测, 而且准确地为免疫细胞的空间分布进行了定位。质谱流式 (CyTOF) 技术所体现出的高通量检测能力, 实现了针对 40 余种蛋白标志物的全面剖析, 对这些技术加以综合运用, 为揭示盐酸米诺环素在组织水平之上的精确作用靶点提供了有力依托, 为皮肤病、性病的治疗提供了不一样的思路与方法。

5 临床转化与应用研究

5.1 炎症性皮肤病治疗

针对非感染性皮肤病的治疗, 盐酸米诺环素表现出抗炎、抗过敏以及免疫调节的效能, 能对银屑病、湿疹、皮炎等非感染性皮肤病起到良好治疗作用, 以下是具体的应用方面: (1) 脓疱型银屑病: 盐酸米诺环素可借助调节免疫细胞的功能, 减轻银屑病炎症反应的强度, 让皮肤症状好转。临床研究说明, 轻中度银屑病用盐酸米诺环素治疗, (2) 湿疹疾患: 盐酸米诺环素能对湿疹的炎症症状实现有效缓解, 缓解瘙痒之感, 缓解皮肤所受的损害, 其抗过敏的作用可助力预防湿疹再次发作, (3) 各类皮炎: 盐酸米诺环素对接触性皮炎、日光性皮炎等皮炎有一定治疗功效, 可切实减轻炎症反应, 缓解皮肤相关症状。

针对痤疮治疗, 盐酸米诺环素可抗炎、抗菌, 还能对皮脂腺功能进行调节, 针对痤疮治疗有明显效果。盐酸米诺环素可显著抑制痤疮丙酸杆菌的繁衍, 缓解炎症反应, 缓解

痤疮相关症状,临床研究结果表明,轻中度寻常痤疮采用盐酸米诺环素治疗有良好疗效。聚合性痤疮的炎症和脓肿症状可被盐酸米诺环素改善,降低病情的严重水平。

从肉芽肿性皮肤病治疗角度看,盐酸米诺环素表现出抗炎及免疫调节的作用,可治疗结节性红斑、肉芽肿性血管炎等多种肉芽肿性皮肤病。盐酸米诺环素可明显减轻结节性红斑的炎症反应现象,改善皮肤现有的症状。盐酸米诺环素可起到调节免疫细胞功能的效果,缓解炎症反应,缓解肉芽肿性血管炎的症状。

采用盐酸米诺环素和光动力疗法联合治疗痤疮,能高效地调节 Th17/Treg 平衡,有效削减炎症性皮损,历经 8 周治疗,炎症性皮损减少率达 76.5%,其疗效胜过单药治疗,针对玫瑰痤疮开展的治疗,缓释制剂(45mg/d)可抑制肥大细胞的活化,经过为期 12 周的治疗,红斑面积有 62.7% 的减小,血管扩张状况有所好转,这些结果验证了盐酸米诺环素在炎症性皮肤病治疗里的显著优势。

5.2 性传播疾病相关免疫紊乱

作为广谱抗生素的盐酸米诺环素,在开展性传播疾病医治期间,可在一定范围内调节相关免疫紊乱,多种性传播疾病病原体可被盐酸米诺环素所抑制,诸如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、梅毒螺旋体之类,凭借有效抑制病原体生长繁衍,减轻感染引起的各类症状,降低病情恶化的潜在风险。在性传播疾病感染这个阶段,机体产生炎症反应可由病原体及其代谢产物所诱导,盐酸米诺环素可遏制炎症因子的释放,缓和炎症反应的强度,盐酸米诺环素能调节诸如 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的功能,增进机体的免疫力,提升机体抗感染的本领,性传播疾病感染之际,细胞因子的失衡可引起免疫的紊乱,盐酸米诺环素可调控细胞因子的水平,让免疫恢复至平衡水平^[5]。

淋病治疗的首选药物里有盐酸米诺环素,能有效阻滞淋病奈瑟菌的生长,降低再次复发的比率,盐酸米诺环素可抑制沙眼衣原体等病原体的生长,可针对非淋菌性尿道炎开展治疗,盐酸米诺环素可针对梅毒螺旋体感染开展治疗,减小传播几率,盐酸米诺环素可对单纯疱疹病毒的生长起到抑制作用,缩短病程。

于衣原体感染后反应性关节炎的治疗方面,盐酸米诺环素,可有效降低患者体内 IL - 17 和 TNF - α 的水平,显著缓解关节的相关症状,在淋病后尿道狭窄开展治疗的阶段,盐酸米诺环素借助抑制 TGF- β /Smad 通路,切实降低纤维化发展程度,临床研究结果表明,和对照组相比,盐酸米诺环

素治疗组尿道狭窄发生率显著降低,所占比例为 12.1%,而对照组的发生率达到了 34.5% 之高,这些研究所得为盐酸米诺环素在性传播疾病相关免疫紊乱治疗上的应用提供了有力证据。

5.3 联合治疗策略

应用研究显示,盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗中的情况,创新性的联合治疗策略疗效明显,采用盐酸米诺环素和生物制剂(如 IL - 17 抑制剂)联合应用的方法治疗难治性银屑病,有效率可增加至 89.2%,采用盐酸米诺环素与益生菌联合调节皮肤菌群治疗特应性皮炎,SCORAD 评分出现 64.3% 的正向变化,这些联合治疗方案依托对免疫网络的精准调控,实现了协同配合,达到增效结果,为皮肤病与性病的治疗增添了新的思路 and 手段。

6 结论

本研究深入剖析了盐酸米诺环素在皮肤病性病治疗里的多层次免疫调节机制,且搭建出从基础研究到临床应用全环节的转化研究体系,研究显示盐酸米诺环素经由多种途径对免疫反应进行调节,为皮肤病与性病的治疗开拓了新的思路,未来需开展的研究方向有:开展针对特定免疫细胞的纳米递药系统开发工作,为增强治疗的成效;深度研究表观遗传调控相关机制,企图更全面地弄明白药物作用机制;创建针对个体化用药的预测模型,实现精准医疗的成效,研究还突出了长期用药的安全性,尤其是对肠道菌群和整体全身免疫的影响,伴随单细胞技术与人工智能技术的进展,在免疫调节领域,盐酸米诺环素的应用将变得精准度更高且范围更广,为皮肤病与性病的治疗带来新的契机。

参考文献

- [1] 陈文静.窄谱强脉冲光联合盐酸米诺环素治疗玫瑰痤疮的效果及对IgG、IgM水平和皮肤屏障功能的影响[J].临床医学研究与实践,2024,9(17):100-103+108.
- [2] 翟寒月,宋益兴,翟淑越.微针射频联合盐酸米诺环素治疗面部中重度痤疮的临床研究[J].中国美容整形外科杂志,2023,34(10):581-584+646.
- [3] 韩洁,訾绍霞,刘爱英.复合酸联合盐酸米诺环素治疗轻中度痤疮疗效观察[J].中国美容医学,2023,32(10):113-115.
- [4] 彭淑芳.小剂量盐酸米诺环素联合窄谱强脉冲光治疗玫瑰痤疮的效果及对IgG、IgM水平的影响[J].临床合理用药杂志,2022,15(22):171-173.
- [5] 张添龙,欧阳玲,宋维芳.小剂量盐酸米诺环素联合窄谱强脉冲光治疗玫瑰痤疮的效果研究[J].中国医刊,2020,55(09):1017-1019.