

# 蠕形螨诱发酒渣鼻的机制研究进展

陈新江\* 费红军

**【摘要】** 酒渣鼻是面部常见的皮肤病,影响患者的身心健康,其发病机制尚未完全阐明,可能的诱因较多。蠕形螨感染是诱发酒渣鼻的重要因素,其引起皮肤损害的可能机制包括:机械地阻塞毛囊,导致毛囊扩张,引起过度角化;蠕形螨的几丁质外骨骼有助于肉芽肿的形成;蠕形螨的排泄物可能会激活免疫系统出现迟发型超敏反应等。该文就蠕形螨诱导并维持酒渣鼻的机制进行综述,旨在探究更合适的治疗方法。

**【关键词】** 蠕形螨;酒渣鼻;机制

**Research progress on mechanism of *Demodex* evoked rosacea** CHEN Xin-jiang\*, FEI Hong-jun. Ningbo College of Health Sciences, Ningbo 315100, China

\*Corresponding author: CHEN Xin-jiang, Email: xjchenchina@126.com

Supported by Ningbo College of Health Sciences Natural Science Fund (201108)

**【Abstract】** Rosacea is a common chronic inflammatory dermatosis of the face, influencing the physical and mental health of the patients. The etiopathogenesis of rosacea remains unexplained, there are many factors predisposing it. The causal relationship of *Demodex* mites in skin lesions has been suspected to occur through several mechanisms. They may mechanically block the follicles, leading to distension and causing intrafollicular hyperkeratosis. The presence of mite's chitinous external skeleton may act as a foreign body and contribute to the formation of granulomas. The waste products of *Demodex* mites may stimulate the immune system through the mechanism of delayed hypersensitivity reaction. This review summarised the literature relating to the role of *Demodex* mites in the induction and persistence of rosacea and highlighted the possible therapeutic options.

**【Key words】** *Demodex* mites; Rosacea; Mechanism

酒渣鼻是面部常见的慢性炎症性皮肤病,病变部位主要在脸部中间。该疾病影响全球 3%以上的人口<sup>[1]</sup>,可分为几种亚型。尽管酒渣鼻能用四环素、灭滴灵等药物治疗<sup>[2-3]</sup>,但其病原尚未完全确定。酒渣鼻患者皮肤中的蠕形螨密度高于正常人群,可能是诱发该病的病原<sup>[4]</sup>。本文对蠕形螨诱发酒渣鼻的作用进行综述。

## 1 酒渣鼻及其流行病学

酒渣鼻患者的病变部位主要包括脸颊、鼻以及颏<sup>[5]</sup>,偶见于颈、耳等皮肤暴露部位,而眼周区域一般不出现皮损<sup>[6]</sup>。皮疹通常是对称的,可能与血管源性的综合征相关。部分患者可能因皮脂腺结缔组织的肥大增生,而导致皮肤出现肿块。

酒渣鼻主要影响 30~50 岁的人,儿童患病罕见。女性酒渣鼻患者数是男性的 3 倍<sup>[7]</sup>,而男性患者的病情往往更严重而且有出现肿块的趋势。酒渣鼻

的标准分类系统确定的疾病基本阶段为红斑血管酒渣鼻、丘疹脓疱性酒渣鼻、肥大期酒渣鼻、眼酒渣鼻和一个变异型酒渣鼻——肉芽肿性酒渣鼻。酒渣鼻的诊断标准主要是红脸红斑、永久红斑、丘疹、脓疱和毛细血管扩张等脸上凸起的病变,其次是皮肤烧灼感或刺痛感、水肿、皮肤干燥、眼部症状、脸部以外的病变和增生性变化。

## 2 酒渣鼻发病机制

酒渣鼻患者的皮肤病变机制尚未完全阐明,其发病机制仍不明确。诱发酒渣鼻的可能因素包括自体免疫失调、血管疾病、外部因素、结缔组织变性、皮脂腺功能紊乱、维生素不足、压力、化学因素以及感染因素<sup>[8,9]</sup>。酒渣鼻患者皮肤中的蠕形螨密度与对照组患者有显著差异<sup>[10]</sup>,这点已得到公认。蠕形螨阳性者形容自己的皮肤更干燥,更容易出现红斑<sup>[11]</sup>,但蠕形螨对诱发酒渣鼻的意义仍然存在争议<sup>[12-15]</sup>。

### 2.1 人体免疫力下降促进蠕形螨生长

最初人们认为蠕形螨与人类是共生关系,然而

蠕形螨在诱发酒渣鼻等疾病的过程中所起的作用已改变了上述观点。蠕形螨是人体潜在的病原体,当机体免疫状况或者皮肤的生理条件出现异常时,蠕形螨的生长速度会有所加快<sup>[16]</sup>。寄生于人体的两种蠕形螨在皮肤中的分布有一定差异。皮脂蠕形螨栖息的范围较广,而毛囊蠕形螨的数量明显较多。皮脂蠕形螨和毛囊蠕形螨在不同性别人群中的比例也有所差异,男性为 1:4,女性为 1:10。皮脂蠕形螨与丘疹脓疱爆发和皮疹相关,而毛囊蠕形螨更多地与红斑和上皮脱屑相关。蠕形螨在人群中的感染率高达 20%~80%,老年人的感染率接近 100%。在 50~70 岁的人群中,螨密度随着年龄的增长而上升。青壮年的螨密度很低,尽管他们的皮脂分泌水平非常高。丘疹脓疱酒渣鼻患者产生的皮脂的脂肪酸发生了改变,这表明有利于蠕形螨繁殖的是皮脂的性质,而不是皮脂的数量。这一发现提示研究者可以通过恢复正常的脂肪酸组合物来抑制蠕形螨的增殖。蠕形螨通常存在于健康的人体,但密度普遍较低,皮肤中存在的螨虫不足以使人致病。长期使用类固醇激素或其他免疫调节剂造成的口周皮炎患者,其面部皮肤的螨密度会提高<sup>[17]</sup>。接受免疫抑制治疗的患者,例如接受化疗的白血病儿童,HIV 感染者或艾滋病患者和长期透析患者,蠕形螨的数目较多。高密度蠕形螨与组织相容性抗原(HLA Cw2 和 Cw4)的存在呈正相关<sup>[18]</sup>。此外,螨虫数量增加与较高的白细胞凋亡趋势有关。上述的遗传条件降低了机体的免疫功能,有利于蠕形螨的生存和繁殖。

1932 年,Ayres 和 Anderson 首先提出了蠕形螨与多种皮肤病变存在关联性。1961 年,Ayres 发现了一种新的疾病——酒渣鼻样蠕形螨病,这是一种由大量的毛囊蠕形螨引起的以红斑和干燥为主要症状的疾病。后来的研究证明,毛囊性糠疹也是蠕形螨病的一种,而且是最常见的一种(占 54%)。蠕形螨病的特点是红斑离散症状与高密度的蠕形螨,使用激光共聚焦扫描显微镜检测发现患者的毛囊蠕形螨密度为健康志愿者的 5 倍<sup>[19]</sup>。免疫功能低下有利于毛囊性糠疹患者皮肤中的蠕形螨增殖。

## 2.2 机械性阻塞毛囊并分泌消化酶

毛囊蠕形螨较大,长约 0.3~0.4 mm,往往若干个虫体寄居在同一个毛囊中,产出的虫卵和死亡的虫体会阻塞毛囊,导致毛囊扩展,引起过度角化。皮脂蠕形螨相对较小,长约 0.2~0.3 mm,以单个虫体寄居在皮脂腺或睑板腺<sup>[20]</sup>。因为人体蠕形螨的主要

食物来源是表皮细胞和皮脂,所以它们寄生在皮脂腺特别丰富的鼻子和脸颊等部位,这与酒糟鼻病变部位相一致<sup>[21]</sup>。

位于蠕形螨前部的颚体有针一样的锋利螯肢,可用来切割宿主的皮肤上皮细胞,分泌消化裂解酶并排除细胞质液体成分<sup>[22]</sup>。蠕形螨分泌的消化酶中含有蛋白水解酶,可促进对人体细胞蛋白组分的分解。

## 2.3 破坏上皮屏障并诱导免疫反应

寄生在人体皮肤的两种蠕形螨体表覆盖有角质层,在活动的过程中会造成上皮组织的损伤,引起炎症反应。在具有毛囊炎特征的皮肤标本中,非炎症毛囊的蠕形螨检出率仅为 10%,而具有炎症的毛囊,其蠕形螨检出率高达 42%<sup>[23]</sup>。整体而言,83%受感染的毛囊出现炎症。然而,蠕形螨能引起毛囊炎还是简单地栖息于发炎毛囊仍不清楚<sup>[24]</sup>。在酒渣鼻丘疹脓疱患者中进行的一项研究显示:90.2%的患者毛囊分泌物中存在蠕形螨,而对照组只有 11.9%。

酒渣鼻患者皮肤细胞的促炎性细胞因子基因(IL-8、IL-1、TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ ) 和炎性相关基因(NALP-3 和 CASP-1)的表达水平较高,间接诱导了中性粒细胞的活化<sup>[25]</sup>,表明酒渣鼻患者的免疫系统被广泛激活<sup>[26]</sup>。对患者皮肤的病理检查结果表明:蠕形螨的存在与严重的毛囊周围淋巴细胞浸润有关<sup>[27]</sup>。最有可能的是,当蠕形螨破坏上皮屏障后,其抗原刺激宿主的免疫系统并诱导 IV 型超敏反应<sup>[28]</sup>,接着蠕形螨可能受到巨噬细胞的攻击并引起皮肤肉芽肿。肉芽肿在丘疹脓疱性酒渣鼻患者、红斑性酒渣鼻患者的皮肤活检中也有发现<sup>[29]</sup>。

## 3 结语

酒渣鼻是一种复杂的疾病,其病因长期存在争议。大量的文献支持由于免疫功能下降导致酒渣鼻的理论<sup>[30]</sup>。根据这一理论,免疫功能正常的个体,其健康皮肤中的蠕形螨不易扩散。通过对毛囊性糠疹的研究,发现在酒渣鼻的第一阶段尽管存在大量蠕形螨,却没有发生炎症。这可能是先天免疫系统的遗传缺陷或蠕形螨造成的局部免疫抑制所导致的。在疾病的后期阶段,酒渣鼻的特征逐渐出现,免疫系统对刺激作出过度反应,其中包括丝氨酸蛋白酶、激肽释放酶水平升高,异常形式的抗菌肽和 Toll 样受体 2 的表达增加,从而刺激钙依赖性激肽释放酶的浓度上升<sup>[31]</sup>。这种免疫状况有利于蠕形螨等病原生物的增殖。酒渣鼻患者的其他特征,如血管增加和体温

升高,可能进一步促进病原体的繁殖。

蠕形螨可能通过多种机制诱发酒渣鼻,如机械性阻塞毛囊、分泌消化酶、破坏上皮屏障或触发免疫系统反应等。进一步研究的结果将使研究者更多地了解蠕形螨在酒渣鼻的发病机制中的作用,有助于发展更有效的治疗这种疾病的方法。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Perrigouard C, Peltre B, Cribier B. A histological and immunohistological study of vascular and inflammatory changes in rosacea[J]. Ann Dermatol Venereol, 2013, 140(1): 21-29.
- [ 2 ] Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: a case series report and review of the literature[J]. Arch Dermatol, 2012, 148(12): 1395-1398.
- [ 3 ] Tsiskarishvili NV, Katsitadze A, Tsiskarishvili TS. New possibilities in the treatment of early stages of rosacea[J]. Georgian Med News, 2013, (214): 23-28.
- [ 4 ] Zhao YE, Wu LP, Peng Y, et al. Retrospective analysis of the association between *Demodex* infestation and rosacea[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(8): 896-902.
- [ 5 ] Van Onselen J. Rosacea: symptoms and support [J]. Br J Nurs, 2012, 21(21): 1252-1255.
- [ 6 ] Elston DM. *Demodex* mites: facts and controversies [J]. Clin Dermatol, 2010, 28(5): 502-504.
- [ 7 ] Butterwick KJ, Butterwick LS, Han A. Laser and light therapies for acne rosacea[J]. J Drugs Dermatol, 2006, 5(1): 35-39.
- [ 8 ] Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011, 15(1): 12-15.
- [ 9 ] Firat C, Erbatur S, Elmas O, et al. An alternative micrographic method for decreasing bleeding and recurrence in the treatment of rhinophyma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(3): 418-421.
- [ 10 ] Zhao YE, Peng Y, Wang XL, et al. Facial dermatosis associated with *Demodex*: a case-control study [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2011, 12(12): 1008-1015.
- [ 11 ] Horváth A, Neubrandt DM, Ghidón Á, et al. Risk factors and prevalence of *Demodex* mites in young adults[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2011, 58(2): 145-155.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, et al. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(12): 1428-1431.
- [ 14 ] O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to *Demodex*-associated *Bacillus* proteins and erythematotelangiectatic rosacea[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(5): 1032-1036.
- [ 15 ] Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(5): 343-347.
- [ 16 ] Whitfield M, Gunasingam N, Leow LJ, et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea[J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 64(1): 49-52.
- [ 17 ] Fujiwara S, Okubo Y, Irisawa R, et al. Rosaceiform dermatitis associated with topical tacrolimus treatment[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(6): 1050-1052.
- [ 18 ] Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I [J]. Clin Exp Dermatol, 2003, 28(1): 70-73.
- [ 19 ] Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS, et al. Noninvasive *in vivo* detection and quantification of *Demodex* mites by confocal laser scanning microscopy[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(5): 1042-1047.
- [ 20 ] Ni Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(2): 279-287.
- [ 21 ] Lacey N, Ni Raghallaigh S, Powell FC. *Demodex* mites - commensals, parasites or mutualistic organisms [J]. Dermatology, 2011, 222(2): 128-130.
- [ 22 ] Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease[J]. Ann Dermatol, 2012, 24(2): 126-135.
- [ 23 ] Askin U, Seekin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of *Demodex folliculorum*: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(5): 1124-1126.
- [ 24 ] Gerber PA, Kukova G, Bühren BA, et al. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. Dermatology, 2011, 222(2): 144-147.
- [ 25 ] O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, et al. *Demodex*-associated bacterial proteins induce neutrophil activation[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(4): 753-760.
- [ 26 ] Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation[J]. Exp Dermatol, 2012, 21(12): 906-910.
- [ 27 ] Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001, 15(5): 441-444.
- [ 28 ] Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone away[J]. Nat Med, 2007, 13(8): 904-906.
- [ 29 ] Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(3): 453-462.
- [ 30 ] Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis *folliculorum* as a missing link [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(1): 19-28.
- [ 31 ] Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ten-cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2011, 38(5): 600-607.

(收稿日期:2013-05-10)

(本文编辑:高石)