

他克莫司软膏外涂联合 308 nm 准分子激光照射 治疗白癜风的效果观察

刘 艳¹, 温广东², 马晓蕾³, 高炳爱¹

[摘要] **目的:**探讨他克莫司软膏外涂联合 308 nm 准分子激光照射治疗白癜风的临床效果。**方法:**选取白癜风患者 130 例,按照随机数表法分为观察组和对照组,各 65 例。对照组病人采用 308 nm 准分子激光照射进行治疗,观察组同时加用他克莫司软膏外涂,每天 2 次。治疗 3 个月后,比较 2 组病人的临床疗效和不良反应发生情况,并对 2 组病人皮损处白细胞介素(IL)-17 水平进行测定和比较。**结果:**观察组病人治疗总有效率为 81.54% (53/65),明显高于对照组的 60.00% (39/65) ($P < 0.01$)。2 组进展期病人的总有效率均高于稳定期 ($P < 0.05$);进展期观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),稳定期 2 组病人总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前,2 组病人 IL-17 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,2 组病人的 IL-17 水平均明显下降 ($P < 0.01$),且观察组 IL-17 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组不良反应发生率为 10.77% (7/65),与对照组的 7.69% (5/65) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**他克莫司软膏外涂联合 308 nm 准分子激光照射治疗白癜风能够有效提高临床疗效,降低皮损区 IL-17 水平,且无明显不良反应发生。

[关键词] 白癜风;他克莫司;准分子激光照射

[中图分类号] R 758.41

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.08.019

Effect of tacrolimus ointment combined with 308 nm excimer laser irradiation in the treatment of vitiligo

LIU Yan¹, WEN Guang-dong², MA Xiao-lei³, GAO Bing-ai¹

(1. Department of Dermatology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076; 2. Department of Dermatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044; 3. Department of Dermatology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects of tacrolimus ointment combined with 308 nm excimer laser irradiation in the treatment of vitiligo. **Methods:** A total of 130 patients with vitiligo were divided into the observation group and control group according to the random number table method (65 cases each group). The control group was treated with 308 nm excimer laser irradiation, and the observation group was additionally treated with tacrolimus ointment for 2 times/d based on the control group. After 3 months of treatment, the clinical efficacy and adverse reactions between two groups were compared, and the level of IL-17 in the lesions of two groups were measured and compared. **Results:** The total clinical effective rate in observation group (81.54%, 53/65) was higher than that in control group [60.00%, 39/65] ($P < 0.01$). The total effective rate in progressive stage was higher than that in stable stage in two groups ($P < 0.05$), and the differences of the total effective rates in progressive stage and stable stage between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). Before treatment, the difference of the level of IL-17 between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-17 in two groups significantly decreased ($P < 0.01$), and the level of IL-17 in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). The incidence rates of adverse reaction in observation group and control group were (10.77%, 7/65) and 7.69% (5/65), respectively, and the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Tacrolimus ointment combined with 308 nm excimer laser irradiation in treating vitiligo can effectively improve the clinical efficacy and reduce the IL-17 level in the lesion area, and has no obvious adverse reaction.

[Key words] vitiligo; tacrolimus; excimer laser irradiation

白癜风是一种后天活动性色素脱失性皮肤黏膜疾病,常发病于四肢和头颈等部位,属于临床上常见

的皮肤病。病人常由于美观问题产生较为严重的心理负担。目前对于白癜风的发病原因仍不清楚,因此,临床上白癜风治疗方式的选择有一定不确定性^[1-2]。近年来,308 nm 准分子激光逐渐推广开来,应用于临床白癜风的治疗。本次研究探讨 308 nm 准分子激光照射联合他克莫司软膏外涂对白癜风病人的临床疗效,并分析其安全性。现作报道。

[收稿日期] 2019-01-15 [修回日期] 2019-06-20

[作者单位] 1. 北京航天总医院 皮肤科,北京 100076; 2. 北京大学人民医院 皮肤科,北京 100044; 3. 北京大学国际医院 皮肤科,北京 102206

[作者简介] 刘 艳(1983-),女,硕士,主治医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 10 月北京航天总医院收治的白癜风病人 130 例,按照随机数表法分为观察组和对照组,各 65 例。观察组男 38 例,女 27 例;年龄 16~48 岁;病程 5 个月至 5 年;白斑面积 0.25~62 cm²;进展期 31 例,稳定期 34 例。对照组男 40 例,女 25 例;年龄 16~48 岁;病程 3 个月至 5 年,白斑面积 0.5~58 cm²;进展期 33 例,稳定期 32 例。纳入标准:(1)符合全国色素病学组制定的白癜风相关诊断标准;(2)非瘢痕体质;(3)对本次研究所用药物无过敏史;(4)无自身免疫性疾病。排除标准:(1)排除孕期或哺乳期女性;(2)排除皮损合并有其他皮肤疾病病人;(3)泛发性或节段性白癜风病人。2 病人一般资料具有可比性。所有病人及家属均知情同意,签署知情同意书。

1.2 方法 对照组病人采用 XECL-308C 型 308 nm 准分子激光治疗仪(重庆半岛医疗科技有限公司)激光照射进行治疗,使用氩氯气体为工作物质,波长 308 nm,光斑面积 6.1 cm×3.1 cm,距离病人患处 1.5 cm 照射,每周 2 次。治疗时,初始能量 100~500 mJ/cm²,面部和大腿内侧皮损能量调低,四肢末端皮损能量调高,未成年人能量减半。依据首次治疗情况进行后续治疗的能量调整:无红斑出现时,将能量调高 100 mJ/cm²;红斑出现持续时间 <24 h,治疗能量提高 10%~30%;红斑持续时间 24~72 h,维持前次治疗能量不变;红斑持续时间 >72 h,治疗能量降低 10%~30%。激光照射治疗后嘱病人尽可能避免日光照射,24 h 内不得清洗患处。观察组病人在对照组基础上,加用他克莫司软膏(国药准字:J20140148,阿斯泰来制药有限公司)外涂,每天 2 次。2 组病人均持续治疗 12 周。

1.3 观察指标 (1)参考中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会制定的白癜风临床疗效评价标准,评价病人临床疗效。痊愈:白斑全部消退,恢复正常肤色;显效:白斑明显消退或缩小,恢复面积超过皮损面积的 50%;有效:白斑部分消退或缩小,恢复面积为皮损面积的 10%~50%;无效:白斑恢复面积小于皮损面积的 10%,或未见明显缩小。临床治疗总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。(2)分别于治疗前后使用 BY-II 型白癜风治疗仪对 2 组病人皮损中心进行吸疱,抽取疱液,采用 ELISA 法测定皮损处白细胞介素(IL)-17 水平进行分析。(3)比较 2 组病人临床不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 2 组病人临床疗效比较 观察组病人治疗总有效率为 81.54%,明显高于对照组的 60.00% ($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 2 组病人临床疗效比较[n ;百分率(%)]

项目	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效	χ^2	P
观察组	65	9(13.85)	44(67.69)	11(16.92)	1(1.54)	53(81.54)		
对照组	65	2(3.08)	37(56.92)	24(36.92)	2(3.08)	39(60.00)	7.29	<0.01
合计	130	11(8.46)	81(62.31)	35(26.92)	3(2.31)	92(70.77)		

2.2 2 组不同分期病人临床治疗总有效率比较 2 组进展期病人的总有效率均高于稳定期 ($P < 0.05$);进展期观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),稳定期 2 组病人总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 2 组不同分期病人临床治疗总有效率比较[n ;百分率(%)]

分组	进展期		稳定期		χ^2	P
	n	总有效	n	总有效		
观察组	31	29(93.55)	34	24(70.59)	5.68	<0.05
对照组	33	24(72.73)	32	15(46.88)	4.52	<0.05
χ^2	—	4.78	—	2.91	—	—
P	—	<0.05	—	>0.05	—	—

2.3 2 组病人 IL-17 水平比较 治疗前,2 组病人 IL-17 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,2 组病人的 IL-17 水平均明显下降 ($P < 0.01$),且观察组病人的 IL-17 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$) (见表 3)。

表 3 2 组病人治疗前后 IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$;ng/mL)

项目	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	65	1.71 ± 0.39	0.53 ± 0.12	21.251	<0.01
对照组	65	1.70 ± 0.38	1.12 ± 0.33	8.469	<0.01
t	—	0.135	12.347	—	—
P	—	>0.05	<0.01	—	—

2.4 2 组病人不良反应发生情况比较 治疗过程中,观察组 7 例病人出现烧灼感及红斑,因不影响临床治疗,因此未予处理,后自行缓解。对照组病人中 5 例出现局部烧灼感,休息后自行缓解,未予处理。观察组不良反应发生率为 10.77% (7/65),与对照

组的 7.69% (5/65) 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.37$, $P > 0.05$)。

3 讨论

白癜风是一种后天性的色素脱失性疾病,目前尚不明确其具体发病机制,一般认为白癜风与病人自身免疫系统有一定相关性^[3]。308 nm 准分子激光是近年来一种新兴的治疗白癜风的方法,作用机制可能与刺激相关细胞因子产生、诱导 T 细胞凋亡、刺激黑素细胞增殖有关^[4-5]。他克莫司是一种免疫调节抑制剂,能够促进酪氨酸酶的活性及表达^[6]。本研究探讨他克莫司联合 308 nm 准分子激光照射治疗白癜风病人的临床疗效。

激光照射与 NB-UVB 紫外线照射治疗相比,后者照射范围更广,但对于顽固性和小面积的白癜风,无法进行精准照射,且容易累及正常细胞^[7]。308 nm 激光照射的波长与 NB-UVB 相近,但 308 nm 激光照射的能量更高,定位更加准确,且穿透力强,可选择性作用于病变皮肤,能够有效减少对正常皮肤和正常细胞的损伤^[8-9]。同时,308 nm 激光照射较 NB-UVB 安全性更高,能够有效减少表皮恶性肿瘤发生的危险性^[10]。本研究结果表明,观察组病人的临床总有效率为 81.54% (53/65),明显高于对照组的 60.00% (39/65);2 组进展期病人的临床总有效率均优于稳定期。提示联合他克莫司能够有效提高 308 nm 激光照射的临床疗效,进展期疗效优于稳定期。与袁超等^[12] 研究结果一致。其原因可能为他克莫司作为免疫抑制剂,作用于 T 细胞和肥大细胞,能够抑制机体 T 细胞的活性,抑制局部异常的免疫反应,同时能够有效促进黑素细胞增殖^[11]。

IL-17 是一种由 Th17 细胞产生的一种细胞因子,能够刺激多种炎症因子的释放,具有促进细胞增殖和抑制肿瘤细胞生长的作用^[13]。陈阳等^[14] 研究认为,白癜风病人外周血 IL-17 水平明显升高,且认为 IL-17 水平与病人皮损面积呈正相关关系。目前认为,在白癜风病人中,IL-17 能够上调其他炎症因子,导致病人的黑素细胞受到损伤,从而引发疾病的发生^[15]。本研究结果表明,2 组病人治疗后的 IL-17 水平均较治疗前明显下降,且治疗后观察组病人 IL-17 水平明显低于对照组。提示他克莫司能够有效

降低白癜风病人皮损处 IL-17 水平,当局部 IL-17 水平下调后,由于其他炎症因子水平也随之下降,因此病人病情缓解。可能与他克莫司的抗炎作用以及 308 nm 准分子激光刺激黑素细胞增生有关。本研究中 2 组病人均未出现严重不良反应。

综上,他克莫司软膏外涂联合 308 nm 准分子激光照射治疗白癜风能够有效提高临床疗效,降低皮损区 IL-17 水平,且无明显不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] 孙晓洁,代小芳,周静,等. 白癜风的发病机制及治疗的研究进展[J]. 中国美容医学,2015,24(10):86.
- [2] 彭婉苏,谭芹,谭城. 黑素细胞脱落与白癜风[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(5):524.
- [3] 田军,周进科,李强. 白癜风免疫发病机制研究新进展[J]. 医学综述,2016,22(18):3541.
- [4] 肖佳,郭爱元,曾庆海,等. 308nm 准分子激光治疗白癜风进展[J]. 激光生物学报,2016,25(1):14.
- [5] 皮肖冰,王晓霞,谢志红. 308nm 准分子激光治疗白癜风 150 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2014,28(2):140.
- [6] 张丽君. 308nm 高能准分子光与他克莫司软膏治疗儿童白癜风的护理[J]. 中医临床研究,2016,8(5):115.
- [7] 盛国荣,谢勇,严霞,等. NB-UVB 联合退白汤治疗寻常型白癜风的疗效及对 Th17 相关因子的调节作用[J]. 中国皮肤性病学杂志,2015,29(5):517.
- [8] MOUZAKIS JA, LIU S, COHEN G. Rapid response of facial vitiligo to 308nm excimer laser and topical calcipotriene [J]. J Clin Aesthet Dermatol,2011,4(6):41.
- [9] Mehraban S, Feily A. 308nm excimer laser in dermatology [J]. J Lasers Med Sci,2014,5(1):8.
- [10] 刘翔,张予晋,李小莎,等. 紫铜消白酊联合 308nm 准分子激光治疗白癜风的临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(2):95.
- [11] 王秀. 他克莫司软膏配合 308 nm 准分子激光治疗面部白癜风临床研究[J]. 中国现代药物应用,2018,12(1):116.
- [12] 袁超,李丽. 他克莫司软膏联合 308nm 准分子激光治疗白癜风临床疗效观察[J]. 中国医疗美容,2015,5(1):75.
- [13] 朱丽丽,孙卫国,赵晓峰,等. 补肾驱白汤联合 308nm 准分子激光治疗白癜风及对外周血 Th17 细胞与相关细胞因子的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(1):79.
- [14] 陈阳,杨景煜,张莉,等. 白癜风病人血清 IL-17、IL-4 及 IL-23 水平的变化[J]. 宁夏医科大学学报,2014,36(5):508.
- [15] 杨莉莉,隗祎,杨骥,等. 白癜风病人外周血和皮肤中 Th17 细胞的相关检测[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(3):137.

(本文编辑 卢玉清)