

他克莫司软膏与糠酸莫米松乳膏治疗慢性光化性皮炎疗效观察

陈娟, 邓丹琪, 袁李梅, 胡晗菲, 韩朝霞

(昆明医科大学第二附属医院皮肤性病 / 风湿免疫科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 观察 0.1% 他克莫司软膏与 0.1% 糠酸莫米松乳膏外用治疗慢性光化性皮炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) 的疗效。 **方法** 对 2010 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 40 例 CAD 患者进行分组研究。将 40 例确诊为 CAD 的患者随机分为 0.1% 他克莫司软膏治疗 (A) 组 20 例, 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗 (B) 组 20 例。2 组患者面部皮损处外擦相应观察药物早晚各 1 次, 口服咪唑斯汀缓释片, 每次 10 mg, 每天 1 次, 治疗 4 周判断疗效及副作用。采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 分析 2 组 CAD 患者治疗前后血清中 3 种细胞因子 IFN- γ 、IL-2、IL-12 的变化。 **结果** (1) 2 组患者治疗有效率均为 100%, 无统计学差异 ($P > 0.05$); (2) ELISA 结果显示 A、B 组治疗后血清中 IFN- γ 、IL-2、IL-12 水平较治疗前下降 ($P < 0.01$), A、B 组之间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。 **结论** 0.1% 他克莫司软膏治疗 CAD 是有效的, 可达到中效糖皮质激素 0.1% 糠酸莫米松乳膏的效果, 可代替糖皮质激素乳膏进行治疗, 长期应用不良反应较少。

[关键词] 慢性光化性皮炎; 他克莫司; 细胞因子

[中图分类号] R758.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 01 - 0059 - 04

Observation of Therapeutic Effect of Tacrolimus Ointment and Mometasone Furoate Cream in the Treatment of Chronic Actinic Dermatitis

CHEN Juan, DENG Dan - qi, YUAN Li - mei, HU Han - fei, HAN Zhao - xia

(Dept. of Dermatology & Rheumatology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of 0.1% tacrolimus ointment and 0.1% mometasone furoate cream in the treatment of chronic actinic dermatitis (CAD). **Methods** Forty male patients with CAD were recruited and divided into two groups randomly. Twenty cases were treated with 0.1% tacrolimus ointment (Group A), and the other 20 cases were treated with 0.1% mometasone furoate cream (Group B). The medications mentioned were applied topically to the lesions on the face twice a day and mizolastine tablet 10 mg per day given orally for 4 weeks. The therapeutic efficacy and side effects of medications were observed. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to measure the serum levels of IFN- γ , IL-2 and IL12 in CAD patients before and after treatment with topical tacrolimus ointment and mometasone furoate cream. **Results** (1) Both groups had overall response rates of 100%, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). (2) Serum levels of IFN- γ , IL-2 and IL-12 were down-regulated after treatment in both treatment groups respectively ($P < 0.01$). No statistically significant difference was found between the two treatment groups ($P > 0.05$). **Conclusion** 0.1% tacrolimus ointment is effective in the treatment of CAD. Its therapeutic efficacy is equivalent to that of 0.1% mometasone furoate cream. It can be used as a possible steroid sparing equivalent.

[Key words] Chronic actinic dermatitis; Tacrolimus; Cytokine

[基金项目] 云南省卫生厅科技处内设研究机构基金资助项目(2010N5059)

[作者简介] 陈娟 (1982~), 女, 云南迪庆州人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事皮肤性病临床及教学工作。

[通讯作者] 邓丹琪. E-mail: danqid128@sina.com

慢性光化性皮炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) 是一组以慢性光敏感为特征的病谱性疾病, 好发于中老年男性, 临床以持续性慢性湿疹样改变为主, 可见于所有种族, 我国各地区均有发生, 但在日照长、紫外线强的高原地区尤为明显。目前 CAD 发病机理尚不清楚, 外用药物治疗以糖皮质激素乳膏为主, 长期使用会发生皮肤萎缩、糖皮质激素依赖性皮炎、继发感染等不良反应。他克莫司 (tacrolimus, FK-506) 是一种高效、肝毒性低的新免疫抑制剂, 目前已开始用于 CAD 的治疗, 但尚无他克莫司软膏与中效糖皮质激素乳膏治疗 CAD 疗效比较的研究。为此, 笔者从临床疗效评估、细胞因子检测等方面对使用 0.1% 他克莫司软膏及 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗的 CAD 患者进行观察分析, 以寻找更好的治疗 CAD 的方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 1 月至 2011 年 12 月昆明医科大学第二附属医院收治的 40 例确诊为 CAD 的患者, 年龄 41 ~ 88 岁, 平均 66.5 岁, 病程 3 月 ~ 31 a, 平均病程 72.8 个月, 均为男性, 皮肤光反应类型均为 IV 型。初发时间: 春末夏初 9 例, 夏季 18 例, 夏末秋初 8 例, 冬季 5 例; 始发部位以面部、项颈部、

胸前 V 区最多, 为 27 例; 手背 5 例; 前臂伸侧 5 例; 耳轮、耳廓 3 例。所有患者均存在光敏感, 自觉冬轻夏重者 35 例, 自觉无明显季节差异者 5 例。

1.2 诊断标准

临床表现为曝光部位的皮肤呈湿疹样改变, 严重时 can 发展至全身, 偶尔呈红皮病样改变; 光试验结果显示患者对 UVB 异常敏感, 部分患者对 UVA 甚至可见光敏感, 光激发试验和光斑贴试验可为阳性; 组织病理改变呈亚急性或慢性炎症, 偶尔呈假性淋巴瘤样改变。

1.3 研究方法

将患者随机分为 A、B 2 组, 每组 20 名, A 组使用 0.1% 他克莫司软膏治疗; B 组使用 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗, 2 组病人面部皮损处外擦相应观察药物每天早晚各 1 次, 口服咪唑斯汀缓释片每次 10 mg, 每天 1 次。患者在预定时间: 基线 (用药第 1 天)、第 2 周、第 4 周 (治疗结束日) 回访, 并在基线和随访时对皮损拍照作对比。运用 ELISA 法检测 A、B 2 组治疗前后血清细胞因子 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平。

1.4 疗效判断

参照湿疹面积和严重度指数 (eczema area and severity index, EASI) 评分^[1]制定观察表, 随访开始前及以后由同一研究者对患者的症状、体征进行评分:

$$\text{疗效评分} = \frac{\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分(第4周)}}{\text{治疗前积分}} \times 100\%$$

包括: 瘙痒、红斑、丘疹、斑块、脱屑、苔藓化、渗出、皮损面积, 进行疗效判断 (痊愈: 疗效评分大于等于 90%; 显效: 大于等于 50%, 小于 90%; 进步: 大于等于 30%, 小于 50%; 无效: 疗效评分小于 30%), 计算有效率 (显效和进步合计为有效率)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 统计软件处理, 有效率的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验; 治疗前后血清细胞因子的比较采用方差分析, 若方差齐, 采用完全随机设计两独立样本 *t* 检验, 若方差不齐, 采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 他克莫司软膏治疗慢性光化性皮炎临床疗效观察

在 A 组 20 例接受 0.1% 他克莫司软膏治疗的患

者中, 皮损不同程度达到了缓解, 其中 6 例显效 (30%), 14 例进步 (70%), 无痊愈 (0)。在 B 组 20 例接受 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗的患者中, 2 例显效 (10%), 18 例进步 (90%), 无痊愈 (0)。A、B 2 组的有效率均为 100%。经检验 $P > 0.05$, 无统计学差异, 见表 1。在 0.1% 他克莫司软膏治疗组中, 2 名初次诊断为 CAD 的患者在起始治疗时出现用药部位的局部灼烧感, 刺痛, 程度较轻, 可耐受, 未中断治疗, 所有患者治疗结束时无明显皮肤变薄、萎缩及毛细血管扩张。在 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗组中, 起始治疗均可耐受, 但在治疗结束时, 7 名患者出现不同程度的皮肤变薄, 3 名病程较长 (病程 > 10 a) 的患者出现面颊部毛细血管扩张。以上结果表明 0.1% 他克莫司软膏是治疗 CAD 的一种有效药物, 能代替糖皮质激素乳膏进行治疗, 不良反应主要是一过性的刺激反应, 可短时间内自行消退, 长期应用不良反应较少。研究表明, 经他克莫司软膏治疗后,

CAD 患者临床症状 / 体征评分有明显下降, 疗效良好 (图 1、图 2)。但经患者门诊随访, 疗程结束病情好转后停药, 部分患者症状复发, 仍需维持治疗。

2.2 细胞因子水平检测结果

ELISA 结果显示 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平在他克莫司软膏组和糠酸莫米松乳膏组治疗后血清中均有下降 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 他克莫司及糠酸莫米松治疗 CAD 的疗效

Tab. 1 The effect of CAD treated with tacrolimus ointment and mometasone furoate

组 别	n	痊愈	显效	进步	无效	有效率 (%)
他克莫司组	20	0	6	14	0	100.00
糠酸莫米松组	20	0	2	18	0	100.00



图 1 他克莫司治疗前

Fig. 1 Before treatment with tacrolimus



图 2 他克莫司治疗 4 周

Fig. 2 After treatment for 4 weeks with tacrolimus

表 2 A、B 2 组细胞因子水平的比较 [$(\bar{x} \pm s)$, pg/mL]

Tab. 2 Comparison of cytokine levels between groups A and B [$(\bar{x} \pm s)$, pg/mL]

组 别	IFN- γ	IL-2	IL-12
他克莫司 (A 组)			
治疗前	12.54 \pm 3.96	11.51 \pm 3.15	11.70 \pm 2.92
治疗后	7.54 \pm 4.00**	8.60 \pm 1.17**	7.43 \pm 3.90**
糠酸莫米松 (B 组)			
治疗前	13.81 \pm 3.00	13.80 \pm 4.57	13.65 \pm 4.55
治疗后	7.95 \pm 3.40**	7.76 \pm 4.03**	7.76 \pm 4.03**

与同组治疗前比较, ** $P < 0.01$.

3 讨论

CAD 是一种慢性光敏性疾病, 目前治疗较困难, 要求严格避光, 对患者生活质量影响较大. 病情较轻者以局部用药为主, 病情较重时可系统应用硫唑嘌呤、环孢素、糖皮质激素等. 但可能发生的严重不良反应限制了这些药物的使用. 尤其因为 CAD 患者大部分是中老年人, 经常伴发其他疾病而不能耐受上述药物治疗而使诊治棘手。

他克莫司分子量较小, 透皮吸收较好而更适合于外用治疗皮肤病. 目前, 他克莫司软膏已广泛应用于特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD)、银屑病、白癜风、脂溢性皮炎、激素依赖性皮炎、湿疹等疾

病的治疗. 其在 CAD 中的应用已有多个病例报道, 但尚未有大样本研究, 亦无他克莫司软膏与糖皮质激素乳膏治疗 CAD 的疗效对比研究. 本实验对 0.1% 他克莫司软膏与 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗 CAD 的疗效进行观察及分析, 结果表明经 0.1% 他克莫司软膏治疗的患者, 4 周治疗后症状 / 体征评分较治疗前下降, 显效 30%, 进步 70%, 痊愈 0, 有效率 100%, 这与接受 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗的 20 例 B 组患者的有效率无显著差异 ($P > 0.05$). 表明 0.1% 他克莫司软膏可达到中效糖皮质激素 0.1% 糠酸莫米松乳膏的治疗水平, 是治疗 CAD 的一种有效方法. 同时, 他克莫司软膏外用治疗皮肤病耐受性好, 无明显与药物相关的不良反应, 对胶原合成无抑制作用, 不会引起皮肤萎

缩,不增加感染发生率,仅有局部烧灼感、疼痛,程度轻而短暂.笔者的研究中,他克莫司软膏治疗组仅有 2 名初次诊断为 CAD 的患者在起始治疗时出现用药部位的局部灼烧感,刺痛,程度较轻,可耐受,未终止治疗.指导患者将药物置于 4℃ 冰箱后再予使用,以减少药物的刺激反应,用药 5 d 后上述不良反应消失. Koo J Y 等^[2]对 8 000 例 AD 患者治疗的临床经验证实,他克莫司软膏局部应用不良反应多为用药部位局部皮肤的刺激包括皮肤烧灼感、瘙痒和皮肤红斑,程度为轻到中度,且大多数在开始治疗 1 周之内消失.综上所述,他克莫司软膏在治疗 CAD 中效果确切,不良反应少,临床疗效可达到中效糖皮质激素水平,用药安全性高.他克莫司软膏价格偏高,但多数患者对于治疗面部皮损,可以接受,依从性较好.因此,笔者认为 0.1% 他克莫司软膏可代替糖皮质激素治疗 CAD,其治疗安全有效.

他克莫司是 T 细胞激活的强效抑制剂,主要抑制 Th1 细胞. panhas-Gross 等^[3]发现他克莫司能抑制朗格汉斯细胞表达 IL-2R (CD25) 和共刺激因子 CD80、CD40,这说明他克莫司也能干扰抗原的递呈过程,局部外用他克莫司可能是通过上述机制产生治疗作用.笔者前期的研究证明 CAD 患者皮损内大部分 T 细胞表达 IL-12R、IFN- γ R,血清中 IL-12、IFN- γ 的含量较正常对照组高^[4].他克莫司是钙调磷酸酶抑制剂,通过抑制钙调磷酸酶的活化,使转录 IL-2、IL-2R、IFN- γ 等炎症因子的基因受到阻遏,这样在细胞发育的早期就干扰了 T 淋巴细胞的活性,抑制了机体的细胞免疫. Ruzicka T 等^[5]使用他克莫司软膏治疗 10 位 AD 患者,发现他克莫司软膏治疗后皮损的表皮细胞上清液中 T 细胞的刺激活性明显下降同时伴有临床表现的改善.笔者的结果提示 CAD 患者经 0.1% 他克莫司软膏及 0.1% 糠酸莫米松乳膏治疗后血清中 3 种细胞因子 IFN- γ 、IL-2、IL-12 水平均不同程度下降,但实验中,除局部用药外,所有

入组患者均接受了咪唑斯汀缓释片的口服治疗.研究表明,咪唑斯汀通过抑制 5-脂氧合酶活性,减少白三烯的产生以及抑制花生四烯酸诱导的皮肤炎症,还可抑制抗原诱导的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞游走,减少细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 的释放^[6].由此可见,咪唑斯汀可能会对治疗后 CAD 患者外周血中的细胞因子水平造成一定影响,治疗后细胞因子水平的降低不仅仅是局部用药的结果,对此应给予客观评估并在接下来的研究中进一步分析考证.然而,在相同口服药物处理下,二者无明显差异,表明他克莫司软膏与中效糖皮质激素乳膏治疗 CAD 的疗效是近似的,他克莫司软膏治疗 CAD 有效,可代替糖皮质激素乳膏进行治疗,以减少长期使用糖皮质激素乳膏所带来的不良反应.

[参考文献]

- [1] 赵辨. 湿疹面积及严重度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.
- [2] KOO J Y, FLEISCHER AB J R, ABRAMOVITS W, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients [J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 53(suppl 2): S195-205.
- [3] PANHAS-GROSS A, NOVAK N, KRAFT S, et al. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506) [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(2): 345-352.
- [4] 陈浩, 邓丹琪, 周晓鸿, 等. Tc1/Te2 失衡和慢性光线性皮炎发病的相关性研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(10): 628-630.
- [5] RUZICKAT, BIEBER T, SCHOPF E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis [J]. N Engl J Med, 1997, 337: 816-821.
- [6] 胡仕宏, 宋秋荷, 周会祥. 湿疹患者血清、皮损和尿液中白三烯以及细胞因子水平的测定[J]. 西南国防医学, 2009, 19(6): 567-569.

(2013-12-17 收稿)