

- [12] Tos M. 中耳手术指南[M]. 卢连军,唐志辉,译. 北京:人民军医出版社,2008:122.
- [13] 张园园,张珺,廖海梅. 内镜下鼓室成形术治疗慢性中耳炎临床效果分析[J]. 白求恩医学院学报,2013,11(4):354-355.
- [14] 王革,钟渠,郑桃晓. 完壁式乳突根治并鼓室成形术治疗中耳炎效果观察[J]. 西南国防医药,2013,23(9):989-991.
- [15] 王正敏. 耳显微外科学[M]. 上海:上海科技教育出版社,2004:121.
- [16] 白艳霞,王林古,陈阳静,等. 中耳乳突根治术后鼓室病灶清理治疗方法的探讨[J]. 山西医科大学学报,2014,45(4):318

- 320.
- [17] 张强,张芹,邓丽芳. 完壁式乳突根治术并鼓室成形术治疗中耳炎效果观察[J]. 中外医疗,2014,14(18):23-24.
- [18] 陈春光. 完壁式乳突根治鼓室成形术治疗胆脂瘤中耳炎 77 例效果观察[J]. 中国医药科学,2012,2(9):179,183.
- [19] 于锋,刘文林. 改良完壁式乳突根治-鼓室成形术[J]. 中华耳科学杂志,2012,10(1):35-39.
- [20] 赵昊. 124 例中耳乳突根治术后鼓室病灶清理疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2014,8(21):56-57.

收稿日期:2015-03-17 编辑:王海琴

· 临床研究 ·

窄谱中波紫外线联合他克莫司软膏治疗白癜风的 临床疗效及对免疫功能的影响

周焯棋¹, 钱齐宏²

1. 苏州市相城区第二人民医院皮肤性病科, 江苏 苏州 215001;

2. 苏州大学附属第一人民医院皮肤科, 江苏 苏州 215006

摘要: **目的** 探讨窄谱中波紫外线(NB-UVB)联合他克莫司软膏对白癜风患者临床疗效。**方法** 将 2011 年 5 月至 2013 年 5 月收治的 80 例白癜风患者随机分为实验组 40 例和对照组 40 例;对照组采用 NB-UVB 治疗,实验组采用 NB-UVB 联合他克莫司软膏治疗。治疗 4 个疗程后比较两组患者的临床疗效、皮损色素积分;并对治疗前后两组患者血清免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM 水平和外周血 T 细胞亚群水平进行检测分析。**结果** 实验组总有效率为 82.35%,显著高于对照组的 62.30% ($P < 0.01$);治疗后两组患者皮损色素积分均显著增加,其中实验组积分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均显著降低,其中实验组 IgG、IgA、IgM 水平又显著低于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);治疗后实验组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组,CD8⁺ 明显低于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** NB-UVB 联合他克莫司能够提高白癜风患者的疗效,促进白斑复色;其作用机制可能与调节机体免疫功能有关。

关键词: 窄谱中波紫外线; 他克莫司; 白癜风; 免疫功能

中图分类号: R 758.4⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)08-1070-04

白癜风是一种常见的后天性局限性或泛发性皮肤色素脱失病^[1],是由于皮肤的黑素细胞功能消失引起,对患者外观造成很大影响。该病发病率约为 0.1%~2.5%^[2],关于白癜风的发病机制目前尚不清楚。大量研究显示其发病可能与自身免疫性有关^[3],因此临床上多采用免疫调节治疗,但疗效均不如人意。从 1997 年窄谱中波紫外线(NB-UVB)用于白癜风治疗开始,该疗法迅速被世界范围内学者广泛应用,并取得满意效果。本研究通过采用新型免疫抑制剂他克莫司联合 NB-UVB 治疗白癜风,以期探讨治疗该病的有效方法。现将治疗经验汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 5 月至 2013 年 5 月在我院就诊的 80 例白癜风患者作为研究对象,男 37 例,女 43 例;年龄 15~67(37.4±10.6)岁;病程 3 个月~14 年,平均(6.3±3.1)年;其中局限型 21 例,散发型 27 例,泛发型 14 例,肢端型 13 例,节段型 5 例;总皮损数 378 片,其中面颈部 117 片,躯干部 153 片,四肢 59 片,肢端关节 49 片。将 80 例患者按照随机数字表法分为实验组和对照组,各 40 例。实验组中男 18 例,女 22 例;年龄 15~67(38.2±9.4)岁;病程为 3 个月~14 年,平均(6.7±3.5)年;其中局限型 11 例,散发型 13 例,泛发型 7 例,肢端型 6 例,节段型 3 例;总皮损数 187 片,其中面颈部 54 片,躯干部 81

片,四肢 29 片,肢端关节 23 片。对照组中男 19 例,女 21 例;年龄为 15 ~ 67 (37.2 ± 9.8) 岁。病程为 3 个月 ~ 14 年,平均(6.5 ± 3.2)年;其中局限型 10 例,散发型 14 例,泛发型 7 例,肢端型 7 例,节段型 2 例;总皮损数 191 片,其中面颈部 63 片,躯干部 72 片,四肢 30 片,肢端关节 26 片。两组患者在性别、年龄、病程、白癜风类型及皮损部位等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合白癜风诊断标准^[4];(2)皮损面积 ≤ 30% 体表面积;(3)原色素脱失后无自发色素再生;(4)取得患者知情。排除标准:(1)合并贫血、自身免疫性疾病、黑色素瘤者;(2)心、肝、肾功能不全者;(3)近 3 个月内使用过激素、免疫抑制剂的患者;(4)有光敏史或药物过敏史。

1.3 方法 对照组采用 NB-UVB 治疗,用 SS-01 型紫外光疗仪(上海希格玛公司),Philips 9W 低压 μ V 双荧光灯管,波峰 311 nm,波长 295 ~ 315 nm。照射时非皮损区用布遮盖,并佩戴专用眼镜。设定起始局部剂量 0.5 J/cm²,全身剂量 0.4 J/cm²,之后根据患者皮肤的红斑反应调整剂量;如患者能够耐受,无红斑反应,则每次增加 10% 剂量;若患者皮肤瘙痒或有轻度红斑,则剂量保持不变,至患者症状消失后再增加剂量;若出现疼痛红斑或水疱,则皮损消失后再进行照射,剂量减少 10% ~ 20%,单次最高剂量 3.0 J/cm²。2 次/周,照射 10 次为 1 个疗程,总计进行 4 个疗程照射。实验组在对照组基础上联合应用他克莫司软膏(浙江万马药业有限公司,10 g:10 mg),具体用法:照射前将他克莫司软膏轻轻涂抹于皮损处,分别于照射前和照射后 6 h 涂抹;NB-UVB 照射方法及疗程同对照组。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者的疗效。(2)对两组患者治疗前后皮损色素积分^[5]进行评价,其中 0 分代表皮肤呈白色无色素沉着;1 分代表有少量色素沉着;2 分代表皮损处有多数色素岛形成;3 分代表皮损呈黄褐色,并接近于正常肤色。(3)分别于治疗前

后对两组患者血清免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM 进行检测,方法为单向琼脂扩散试验,试剂盒由上海源叶生物科技有限公司提供。(4)采用 BD FACSAria II 流式细胞仪(BD 公司)对患者治疗前后外周血 T 细胞亚群水平进行检测。

1.5 疗效评价^[6] 治愈:白斑消失,肤色恢复正常;显效:白斑明显消退,肤色恢复面积 ≥ 50% 皮损面积;有效:白斑部分好转,肤色恢复面积占 10% ~ 49% 皮损面积;无效:未达到上述标准。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态性和方差齐性,采用配对 t 检验和成组 t 检验;不符合正态性和方差齐性,则采用秩和检验;计数资料以率表示,率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗 1、2、3、4 个月后,实验组皮损面积显著缩小。治疗 5 个月后,实验组总有效率为 82.35%,对照组为 62.30%,实验组显著高于对照组($P < 0.01$)。各部位皮损治疗情况见表 1。

2.2 两组患者治疗前后皮损色素积分比较 治疗后两组患者皮损色素积分均显著增加(P 均 < 0.05),其中实验组积分显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 实验组治疗于 3 ~ 22 (9.49 ± 3.81) d 开始出现色素沉着斑点;对照组于 2 ~ 23 (10.04 ± 4.18) d 出现色素沉着斑点。治疗后两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均显著降低,其中实验组 IgG、IgA、IgM 水平又显著低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群水平比较 治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显升高,CD8⁺ 明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05);其中实验组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、

表 1 两组患者治疗 5 个月后疗效比较 例(%)

组别	部位	皮损数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
实验组		187	23(12.30)	102(54.55)	29(15.50)	33(17.65)	82.35 ^a
	面颈部	54	7	27	8	12	77.78
	躯干部	81	11	46	13	11	86.42
	四肢	29	3	19	5	2	93.10
	肢端关节	23	2	10	3	8	65.22
对照组		191	14(7.33)	69(36.12)	36(18.85)	72(37.70)	62.30
	面颈部	63	4	21	11	27	57.14
	躯干部	72	5	23	14	30	58.33
	四肢	30	4	12	5	9	70.00
	肢端关节	26	1	13	6	6	76.92

注:与对照组总有效率比较,^a $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前后皮损色素积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
实验组	40	0.16 ± 0.07	2.07 ± 0.21 ^{ab}
对照组	40	0.17 ± 0.09	1.38 ± 0.12 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血清免疫球蛋白水平比较

($n = 40, g/L, \bar{x} \pm s$)

组别	IgG	IgA	IgM
实验组			
治疗前	18.21 ± 4.29	3.01 ± 0.17	1.56 ± 0.33
治疗后	12.38 ± 1.17 ^{ab}	2.37 ± 0.21 ^{ab}	1.17 ± 0.19 ^{ab}
对照组			
治疗前	19.01 ± 5.31	3.05 ± 0.24	1.61 ± 0.27
治疗后	16.97 ± 2.02 ^a	2.78 ± 0.18 ^a	1.33 ± 0.18 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群水平比较

($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
实验组				
治疗前	0.657 ± 0.113	0.327 ± 0.039	0.266 ± 0.079	0.147 ± 0.034
治疗后	0.711 ± 0.174 ^{ab}	0.448 ± 0.057 ^{ab}	0.203 ± 0.031 ^{ab}	0.169 ± 0.056 ^{ab}
对照组				
治疗前	0.650 ± 0.132	0.334 ± 0.028	0.259 ± 0.083	0.146 ± 0.042
治疗后	0.681 ± 0.210 ^a	0.395 ± 0.102 ^a	0.221 ± 0.047 ^a	0.157 ± 0.079 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组, CD8⁺ 明显低于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

2.5 不良反应及随访情况 所有患者均能耐受治疗, 实验组有 1 例出现水疱, 停止照射后自行消失; 对照组有 4 例出现疼痛性红斑, 但不影响治疗。对患者进行为期 6 个月随访, 实验组患者色素恢复稳定; 对照组有 1 例 3 个月后出现病情活动, 但已生成的色素未脱落。

3 讨论

白癜风的治疗方法较多, 如免疫抑制剂、光疗等, 不同患者对治疗方法的反应个体差异很大; 且不同的治疗方法均有各自的缺陷。免疫抑制剂的疗效各家报道差异较大; 光疗, 特别是 NB-UVB 被认为是治疗白癜风的有效手段, Alghamdi 等^[7] 报道称 NB-UVB 治疗白癜风的总有效率在 60% 以上; 但此方法要求治疗周期在 6 个月以上, 多数患者难以耐受。因此很多学者尝试药物联合光疗治疗白癜风能否获得更好的疗效。

大量研究均显示, 白癜风的病因可能与自身免疫有关; 如徐士福等^[8] 在 60% 活动期白癜风患者中检查出抗黑素 IgG 抗体, 而 30% 稳定期白癜风患者中检查出抗黑素 IgG 抗体, 这些证据均提示免疫系统在白癜风的发病中起着重要的作用。他克莫司是一种

新型的免疫抑制剂, Nordal 等^[9] 采用 0.1% 他克莫司对白癜风患者进行治疗, 治疗 8 周后患者白斑处开始复色。基础研究证实, 他克莫司主要影响角质的形成, 从而刺激黑素母细胞、黑素细胞的生长, 有利于黑素细胞在皮损处沉着, 该作者认为这可能是治疗白癜风复色的主要机制^[10]。NB-UVB 治疗白癜风的机制还不完全清楚, 刘鸿伟等^[11] 认为 NB-UVB 能够提高钙的内稳定, 调节钙代谢, 从而激活黑素细胞; 闫毅等^[12] 则认为 NB-UVB 可能促进黑素细胞迁移和黑素的合成而起到治疗作用。本研究采用 NB-UVB 联合他克莫司治疗白癜风, 结果显示实验组总有效率为 82.35%, 显著高于对照组 (62.30%), 提示 NB-UVB 联合他克莫司能够起到协同治疗白癜风的作用, 这一结论与徐伟爱等^[13] 报道一致。另外治疗后实验组皮损色素积分显著高于对照组, 进一步证实了两组联合对白斑复色的作用。

白癜风所引起的机体免疫功能异常主要体现在体液免疫和细胞免疫两个方面, Schallreuter 等^[14] 报道称白癜风患者主要表现为体液免疫功能亢进和细胞免疫功能低下。宗扬勇等^[15] 对 94 例白癜风患者的血清免疫球蛋白进行检测后发现, 治疗前患者 IgG、IgA、IgM 水平显著高于健康人群, 治疗后患者血清 IgG、IgA、IgM 水平降低, 但依然明显高于正常组, 提示白癜风患者体内体液免疫功能明显亢进。盛珉旻等^[16] 报道在白癜风患者的淋巴细胞转化实验中, T 淋巴细胞亚群存在明显异常, 也证实患者体内细胞免疫功能异常。本研究对患者免疫功能的影响进行研究后发现, 治疗后两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均显著降低, 其中实验组 IgG、IgA、IgM 水平又显著低于对照组, 提示 NB-UVB 联合他克莫司能够降低白癜风患者体液免疫功能, 这对存在体液免疫亢进的白癜风患者来说, 具有重要的治疗意义。另外实验组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组, CD8⁺ 明显低于对照组, 这一结果与 Zloza 等^[17] 研究结果一致, 提示 NB-UVB 联合他克莫司能够增强 Th 细胞活性, 从而促进各种细胞因子的产生; 另外对细胞免疫的影响还可能提高 B 淋巴细胞、NK 细胞的活性, 使免疫球蛋白如 IgA、IgM 恢复至正常; 从而产生温和介导机体免疫的作用, 逐渐增强免疫功能和机体免疫力。钟文俊等^[18] 观察 NB-UVB 治疗白癜风后患者的免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群水平无明显变化, 笔者推测可能与作者选择的对象多为稳定期白癜风患者有关, 而本研究患者主要为活动期。

综上所述, NB-UVB 联合他克莫司能够提高白癜风患者的疗效, 促进白斑复色; 其作用机制可能与调

节机体免疫功能有关。但由于本研究样本量较少,对免疫功能在白癜风发病机制中的作用也未进行深入探讨,有待进一步研究探索。

参考文献

- [1] Oh TS, Lee O, Kim JE, et al. Quantitative method for measuring therapeutic efficacy of the 308 nm excimer laser for vitiligo[J]. *Skin Res Technol*, 2012, 18(3):347-355.
- [2] Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al. Halo naevi and leukotrichia are strong predictors of the passage to mixed vitiligo in a subgroup of segmental vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(3):539-544.
- [3] 杨丽颖, 骆铁波, 单路娟, 等. 谷氨酸信号通路在人外周血淋巴细胞活化及白癜风免疫发病机制中的作用[J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(9):616-619.
- [4] 陶钢. 复方卡力孜然酞联合卤米松/三氯生乳膏治疗稳定期局限型白癜风疗效观察[J]. *中国临床研究*, 2011, 24(12):1134.
- [5] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(1):69-71.
- [6] 邓伟, 郭在培. 308 nm 准分子激光治疗白癜风随机对照试验的系统评价[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(6):471-474, 489.
- [7] Alghamdi KM, Khurram H, Taïeb A. Survey of dermatologists' phototherapy practices for vitiligo[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78(1):74-81.
- [8] 徐士福, 张峻岭, 马秀亮, 等. 免疫球蛋白和补体与白癜风发病的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(5):510-511.
- [9] Nordal EJ, Guleng GE, Rönnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(12):1440-1443.
- [10] Kathuria S, Khaitan BK, Ramam M, et al. Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78(1):68-73.
- [11] 刘鸿伟, 李振鲁. 高能中波紫外线联合他克莫司软膏治疗白癜风疗效观察[J]. *中华皮肤科杂志*, 2011, 44(6):445-446.
- [12] 闫毅, 李健, 王茹, 等. 308 nm 准分子光与窄谱中波紫外线治疗白癜风随机对照研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(2):120-123.
- [13] 徐伟爱, 吴辛刚, 洪为松, 等. 自体培养黑素细胞移植联合窄谱中波紫外线治疗白癜风疗效观察[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2011, 10(3):162-164.
- [14] Schallreuter KU, Salem MA, Gibbons NC, et al. Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 2: Epidermal H₂O₂/ONOO⁻-mediated stress in vitiligo hampers indoleamine 2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor-mediated immune response signaling[J]. *FASEB J*, 2012, 26(6):2471-2485.
- [15] 宗扬勇, 章红勤. 126 例儿童白癜风患者血清免疫球蛋白和补体检测结果分析[J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(4):367-368.
- [16] 盛珉旻, 闵仲生. 皮肤淋巴细胞相关抗原 T 细胞与白癜风的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2012, 41(6):387-388.
- [17] Zloza A, Lyons GE, Chlewicki LK, et al. Engagement of NK receptor NKG2D, but not 2B4, results in self-reactive CD8⁺ T cells and autoimmune vitiligo[J]. *Autoimmunity*, 2011, 44(8):599-606.
- [18] 钟文俊, 蔡美玲, 池丽俏, 等. NB-UVB 治疗白癜风的疗效及对局部组织液中 IL-4, IL-12 和 IFN- γ 的影响[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2011, 27(3):217-218.

收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-03-12 编辑:王宇