

【引文格式】潘芸,胡丽,曹雨微. UVA1 联合外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病的疗效评价[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019,26(5):297-299. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.05.008.

· 经验交流 ·

UVA1 联合外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病的疗效评价

潘芸, 胡丽, 曹雨微

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科,重庆 400016)

【摘要】 目的:探讨 UVA1 联合外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病的临床疗效。**方法:**收集 2016 - 2018 年我院经过皮肤活检确诊为局限型硬皮病的 22 例患者,随机分为试验组(12 例)与对照组(10 例)。试验组采用 UVA1 联合外用他克莫司软膏治疗,对照组单独外用他克莫司软膏,比较治疗 3 个月后的 Rodan 修订评分(mRSS)值以及主要不良反应事件。**结果:**治疗 3 个月后,试验组的 mRSS 评分明显低于对照组($t = 2.65, P = 0.02$);两组在不良反应方面差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。**结论:**UVA1 联合外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病有较好的疗效,安全性高。

【关键词】 局限型硬皮病; UVA1; 他克莫司软膏

【中图分类号】 R593.25 **【文献标识码】** B DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.05.008

硬皮病是一种皮肤科常见的结缔组织疾病,主要分为局限型硬皮病和系统性硬皮病,其中局限型硬皮病又称 morphea 病,主要是指以皮肤硬化为唯一或主要临床表现的硬皮病,根据皮损形态又可以分为点滴型、斑块型、线状和泛发型硬皮病等,诊断标准主要有皮肤局限性硬化并通过皮肤活检证实有胶原肿胀均质化等特殊的病理表现^[1]。局限型硬皮病可以导致皮肤外型的改变,影响美观,严重时可引起肌肉萎缩,导致局部挛缩、屈曲受限、运动受限。目前,临床上治疗局限型硬皮病的方法有很多,包括免疫抑制剂、UVA1、糖皮质激素^[2]等。但单用上述治疗方式对于部分硬皮病患者效果欠佳,甚至无效,而且系统使用免疫抑制剂及激素可能会有相应的一些副作用,需进一步研究与探索更好的治疗方式。他克莫司软膏作为一种钙调磷酸酶抑制剂也被用于硬皮病的治疗,具有免疫调节与抗炎作用^[3]。UVA1(光照波长为 340 ~ 400 nm)光疗也是治疗局限型硬

皮病的常用方式之一,许多报道也已证实其治疗局限型硬皮病的安全性及有效性^[4]。本研究拟探讨 UVA1 光疗联合外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病的安全性与有效性,从而为局限型硬皮病的临床治疗提供更多的证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

患者来自于 2016 - 2018 年我科门诊。纳入标准:经皮肤活检确诊为局限型硬皮病^[1]。排除标准:有严重的肝、肾、心脏疾病者;妊娠期妇女;有严重感染、皮肤及其他脏器恶性肿瘤者;乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎、获得性免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性者;有严重免疫功能缺陷者;近 2 个月内使用光敏药物者;有光敏性疾病者。

本研究共纳入 22 例患者。按照随机数字表随机分为试验组(UVA1 联合外用他克莫司软膏)与对照组(单独外用他克莫司软膏)。试验组 12 例,其中男 6 例,女 6 例,平均(43.00 ± 9.84)岁;对照组 10 例,其中男 5 例,女 5 例,平均(39.10 ± 9.69)岁。两组在年龄($t = 0.93, P = 0.36$)、性别

($P = 1.00$)方面无统计学差异。研究经本院伦理委员会审批通过,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

试验组:外用他克莫司软膏每日一次,UVA1治疗频次为周一到周五每日1次,周六、周日暂停治疗,首次剂量为 20 J/cm^2 ,根据患者是否出现副作用决定下次治疗剂量是否逐渐增加 $5 \sim 10 \text{ J/cm}^2$,最大剂量不超过 50 J/cm^2 ,照射次数总量达20次后改为每周3次。对照组他克莫司软膏的外用方法与试验组一致。

1.3 疗效评价及不良反应观察

皮损评估均采用 Rodnan 修订评分法 (the modified Rodnan skin score, mRSS),主要评价治疗3个月后的 mRSS 评分。治疗中观察不良反应,主要包括红斑、水疱、局部刺痛、局部瘙痒。

1.4 统计学处理

使用 IBM SPSS 20.0 进行数据分析。两组治疗后 mRSS 评分比较采用 t 检验,不良反应发生率的比较采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗前,试验组与对照组 mRSS 评分比较无统计学差异($t = 0.71, P = 0.49$);治疗3个月后,两组 mRSS 评分比较,试验组明显低于对照组($t = 2.65, P = 0.02$)。详见表1。

表1 两组治疗前后 mRSS 评分比较 分($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of mRSS before and after treatment Score($\bar{x} \pm s$)

时间	试验组 ($n = 12$)	对照组 ($n = 10$)	t 值	P 值
治疗前	16.33 ± 4.81	17.70 ± 4.11	0.71	0.49
治疗3个月	8.83 ± 2.33	12.00 ± 3.27	2.65	0.02

2.2 两组不良反应比较

出现不良反应后,暂时停止加量,并嘱患者光疗后立即加强润肤处理。经处理后,均在2~3天后明显好转。两组在不良反应事件方面无统计学差异(P 值 >0.05)。详见表2。

表2 两组不良反应比较 例(%)

Tab.2 Comparison of adverse reactions between the two groups Case(%)

不良反应	试验组 ($n = 12$)	对照组 ($n = 10$)	P 值
红斑	5(41.67)	3(30.00)	0.68
水疱	4(33.33)	2(20.00)	0.65
瘙痒	4(33.33)	4(40.00)	1.00
刺痛	3(25.00)	1(10.00)	0.59

3 讨论

局限型硬皮病临床上表现为皮肤单发或者多发的类圆形、瓷白色、坚硬的皮疹,大多数时候表现为斑片。目前发病机制未能完全明确,但是遗传因素、高阳性率的自身抗体、辅助性 T 细胞及其释放的细胞因子、IFN- γ 以及其他炎症通路都参与了其发病^[5]。该疾病可导致局部皮肤美容损害,累及较深时可以引起患者的肌肉萎缩,如果皮疹发生于四肢关节可能导致局部的关节弯曲挛缩,活动受阻,而且该病一般起病隐匿,发现时多已有明显的硬化萎缩,有时还可引起内脏损害^[6],所以早期诊断及有效的治疗十分重要。目前治疗局限型硬皮病的药物及方法很多,包括他克莫司、青霉胺、环孢素、甲氨喋呤、局部或者系统使用糖皮质激素、PUVA、UVA1 光疗等^[7]。

他克莫司软膏作为钙调磷酸酶抑制剂,被广泛应用于皮肤炎症性疾病,在硬皮病中的治疗也有报道^[8]。UVA1 可以用来治疗多种皮肤疾病,包括皮肤 T 细胞淋巴瘤、特应性皮炎、慢性苔藓样糠疹等^[9],其用于治疗局限型硬皮病的效果也逐渐被报道及肯定,但其具体的作用机制还没有被完全阐述清楚,目前较为公认的是 UVA1 的皮肤穿透力更强,能够到达真皮中层甚至深层,并且可以调控多种炎症介质的释放,所以适合治疗局限型硬皮病^[10]。本文通过比较 UVA1 联合外用他克莫司软膏与单纯外用他克莫司软膏治疗局限型硬皮病发现,治疗3个月时试验组的 mRSS 值下降更明显,并且不增加不良反应事件的发生率,提示 UVA1 联合外用他克莫司软膏可以取得更好的治疗效果,具有良好的安全性。但本研究样本

量太小,后期需要更大样本量的研究进一步评价UVA1联合外用他克莫司软膏的疗效与安全性。一项随访37例患者的队列研究中,接受UVA1治疗的硬皮病患者中有44.5%在2年内复发,有48.4%在3年内复发,而局限型硬皮病的类型以及使用中剂量或高剂量治疗对于治疗后是否复发都没有明显区别^[11],本试验只观察治疗后3个月的时间,随访时间单一,后期需评价更多时间点的疗效与安全性,以期动态评价UVA1联合外用他克莫司软膏的疗效与安全性。

综上,本研究为局限型硬皮病的治疗提供了新的证据,UVA1联合外用他克莫司软膏在治疗局限型硬皮病中有较好的疗效,值得临床推广。

[参考文献]

[1] 樊雪,朱晨雨,毛笑非,等. 局限性硬皮病522例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志,2016,45(1):5-10.
 [2] ZULIAN F,CULPO R, SPEROTTO F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(8):1019-1024.
 [3] GUENTHER L, LYNDE C, POULIN Y. Off-label use of topical calcineurin inhibitors in dermatologic disorders [J]. J Cutan Med Surg, 2019, 23(Sup 4):27S-34S.
 [4] 黄茂芳,田歆,罗育武,等. 中剂量UVA1光疗对11例斑块状硬皮病的临床疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学

杂志,2015,22(2):109-111.

[5] TOROK K S, LI S C, JACOBE H M, et al. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma[J]. Front Immunol, 2019,10:908.
 [6] FLOREZ-POLLACK S, KUNZLER E, JACOBE H T. Morphea:current concepts[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(4):475-486.
 [7] CARETA M F, ROMITI R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update [J]. An Bras Dermatol, 2015, 90(1):62-73.
 [8] ARANEGUI B, JIMÉNEZ-REYES J. Morphea in childhood: an update [J]. Actas Dermosifiliogr, 2018, 109(4):312-322.
 [9] KOHLI I, BRAUNBERGER T L, NAHHAS A F, et al. Long-wavelength ultraviolet A1 and visible light photoprotection:a multimodality assessment of dose and response [J]. Photochem Photobiol, 2019,29. doi:10.1111/php.13157.
 [10] HASSANI J, FELDMAN S R. Phototherapy in scleroderma[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2016, 6(4):519-553.
 [11] VASQUEZ R,JABBAR A,KHAN F, et al. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: a cohort study [J]. J Am Acad Dermatol,2014, 70(3):481-488.

[收稿日期] 2019-07-05

[修回日期] 2019-09-22

(上接第296页)

[3] SINGH G, BHARPODA P, REDDY R. Necrotizing fasciitis: a study of 48 cases[J]. Indian J Surg, 2015,77(Sup 2):345-350.
 [4] SCHEID C,DUDDA M,JÄGER M. Necrotizing fasciitis-a clinical diagnosis [J]. Orthopade,2016,45(12):1072-1079.
 [5] 李垒,刘保池,俞晓峰,等. 坏死性筋膜炎的救治[J]. 中华卫生应急电子杂志,2017,3(5):272-276.
 [6] SAHU K K, MISHRA A, LOPEZ C A. Necrotizing fasciitis:challenges in diagnosis and management [J]. QJM, 2019,28; pii: hcz163.
 [7] 赵素斌,李守霞,张文娟,等.持续封闭负压引流技术在坏死性筋膜炎治疗中的应用价值[J]. 中国医学装备,2017,14(12):75-77.

[8] 马宗仁,许明卿,李松,等.封闭负压吸引技术治疗重症坏死性筋膜炎[J]. 云南医药,2014,35(3):285-289.
 [9] 陈波,贲道锋,夏照帆. 负压创面治疗技术的研究应用进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2014,9(2):198-202.
 [10] 丁晓斌,刘洪均,熊爱兵,等. VSD应用于治疗急性坏死性筋膜炎的临床效果观察[J]. 泸州医学院学报, 2015,38(6):550-553.
 [11] 罗妮娅,张力辉. 坏死性筋膜炎合并糖尿病的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(24):4921-4925.

[收稿日期] 2019-06-24

[修回日期] 2019-09-17