

窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病的优化方案探究

丁香玉, 刘丹, 刘冰, 杨怡, 李承新
解放军总医院 皮肤科, 北京 100853

摘要: 目的 观察窄谱中波紫外线不同照射频率及递增剂量治疗寻常型银屑病的疗效, 探究快速、安全的优化照射方案。方法 选取解放军总医院 2015 年 3 月 - 2016 年 6 月确诊为寻常型银屑病的 128 例患者, 随机分为 A 组、B 组和对照组 (C 组), 3 组均采用 NB-UVB 照射联合卤米松和卡泊三醇软膏外用治疗。A 组每日照射 1 次, 每次增量 0.04 J/cm^2 ; B 组每日照射 1 次, 每次增量 0.07 J/cm^2 ; 对照组每周照射 3 次, 每次增量 0.1 J/cm^2 。三组治疗前基线情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在治疗 10 d、20 d 时根据银屑病面积与严重性指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 下降比例评估疗效, 计算 3 组病情改善率并记录照射过程中不良反应。结果 治疗 10 d 时, A 组病情改善率 ($33.57\% \pm 7.30\%$) 和 B 组病情改善率 ($47.81\% \pm 11.87\%$) 均优于对照组 ($21.1\% \pm 9.6\%$) ($P < 0.05$), 且 B 组病情改善率优于 A 组 ($P < 0.05$); 治疗 20 d 时, B 组病情改善率 ($56.2\% \pm 19.8\%$) 仍优于 A 组 ($43.3\% \pm 19.5\%$) 和对照组 ($38.6\% \pm 12.4\%$) ($P < 0.05$), A 组病情改善率与对照组差异无统计学意义 ($P=0.475$)。三组治疗期间无严重不良反应。结论 在采用窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病时, 选择每日照射 1 次, 每次增量 0.07 J/cm^2 的治疗方案见效快, 治疗时间短且无明显不良反应, 可作为快速控制病情的首选治疗方案。

关键词: 银屑病; 窄谱中波紫外线; 照射参数

中图分类号: R 751.05 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)05-0420-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.05.009

网络出版时间: 2017-03-21 10:21

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170321.1021.004.html>

Optimizing therapeutics irradiation scheme on psoriasis vulgaris through narrow-spectrum UVB

DING Xiangyu, LIU Dan, LIU Bing, YANG Yi, LI Chengxin

Department of Dermatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China

Corresponding author: LI Chengxin. Email: chengxinderm@163.com

Abstract: Objective To explore the optimal irradiation scheme of narrow band ultraviolet irradiation by analyzing the different frequency and dose increment in the treatment of psoriasis vulgaris. **Methods** A total of 128 patients with psoriasis vulgaris recruited from March 2015 to June 2016 in Chinese PLA General Hospital were randomly divided into group A (0.04 J/cm^2 dose increment, irradiation once a day), group B (0.07 J/cm^2 dose increment, irradiation once a day) and control group (group C, 0.1 J/cm^2 dose increment, irradiation 3 times a week). All patients were treated by whole body NB-UVB radiation combined with kalbrometil ointment and halomethasone ointment. Age, disease course and severity index (PASI) score before treatment between the three groups showed no significant difference. The efficacy was evaluated according to the drop in proportion of psoriasis area and PASI at the 10th day and 20th day to calculate the improvement rate. The adverse reactions during irradiation were recorded. **Results** After 10 days treatment, the improvement rate of group B ($47.81\% \pm 11.87\%$) was higher than that of group A ($33.57\% \pm 7.30\%$) with statistically significant difference ($P < 0.05$), and both group A and group B had advantage over the group C ($P < 0.05$); After 20 days treatment, the improvement rate of group B ($56.2\% \pm 19.8\%$) was still higher than that of group A ($43.3\% \pm 19.5\%$) with significant difference ($P < 0.05$), while no statistically significant difference in the improvement rate was found between group A and group C ($P=0.475$). **Conclusion** The radiation protocol (0.07 J/cm^2 dose increment, once a day) is recommended as the first choice in the treatment of psoriasis vulgaris with narrow-band UVB due to its rapid onset, short duration and mild side effects.

Keywords: psoriasis; narrowband ultraviolet B; irradiation parameters

银屑病是一种慢性复发性过度增殖性皮肤病, 我国患病率约为 0.123%, 并逐年上升, 严重影响患者身心健康及生活质量^[1-4]。窄谱中波紫外线 (narrowband ultraviolet B, NB-UVB) 是公认的治

疗银屑病的有效方法之一^[5]。目前推荐照射方案: 起始剂量: 50% MED 或 0.4 J/cm^2 ; 照射频率: 每周 3 次; 照射增量: 20% MED 或 0.1 J/cm^2 ; 治疗时间 1 ~ 3 个月。但临床中发现部分患者常因无充足时间, 无法行规范治疗而延误病情。对此, 我科将门诊 128 例采用 NB-UVB 治疗的银屑病患者以目前常规治疗方案分为不同治疗组进行照射方案的优化探究, 目的在于短时间内快速控制病情, 保证安全性及提高患者依从性, 现将结果报道如下。

收稿日期: 2017-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81572680)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81572680)

作者简介: 丁香玉, 女, 在读硕士。研究方向: 银屑病。Email: dx_y80dxy@126.com

通信作者: 李承新, 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究生导师。

Email: chengxinderm@163.com

对象和方法

1 研究对象 选择我科 2015 年 3 月 - 2016 年 6 月门诊及住院确诊为寻常型银屑病并接受窄谱中波紫外线治疗患者 128 例, 临床分期均为静止期。纳入标准: 1) 符合寻常型银屑病的诊断标准^[6]; 2) 诊断为轻中度寻常型银屑病, 银屑病面积和严重指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分 < 12 分^[7]; 3) 入选前 1 个月未接受过系统治疗且 2 周内未用过外用制剂; 4) 无紫外线过敏史及光敏性疾病; 5) 本次治疗前 3 个月内未接受过紫外线照射治疗; 6) 治疗前签署知情同意书。将患者按数字随机表法分为 A 组、B 组和对照组 (C 组), A 组 42 例, 其中男 27 例, 女 15 例, 年龄 (34.53 ± 16.11) 岁, 病程 (15.10 ± 2.60) 个月, 皮肤类型 (根据 Fitzpatrick 分类法): III 型 28 例, IV 型 14 例; B 组 45 例, 其中男 30 例, 女 15 例, 年龄 (33.57 ± 14.95) 岁, 病程 (13.90 ± 3.20) 个月, 皮肤类型: III 型 27, IV 型 18 例; C 组 41 例, 其中男 27 例, 女 14 例, 年龄 (38.18 ± 5.84) 岁, 病程 (14.80 ± 2.80) 个月, 皮肤类型: III 型 23 例, IV 型 18 例。三组基本情况及治疗前病情差异无统计学意义 (表 1)。

2 治疗方法 采用窄谱 UVB 治疗仪 (UV-1000L 系统, 德国 Waldmann 公司), 峰值为 311 nm, 辐射强度为 45 mW/cm², 进行全身照射。照射过程中, 患者要保护眼睛及生殖器, 避免损伤。首次三组均采用固定起始剂量 0.4 J/cm², 剂量上限为 2.5 J/cm²。A 组: 每次增量 0.04 J/cm², 每日 1 次; B 组: 每次增量 0.07 J/cm², 每日 1 次; C 组: 每次增量 0.1 J/cm², 每周 3 次; 三组均同时外用卡泊三醇软膏及卤米松乳膏治疗。分别在照射第 10、20 天进行疗效评价。治疗过程中评估皮肤反应调整照射增量: 无红斑, 增加患者耐受的剂量; 轻度红斑 (浅粉红色), 保持当前剂量维持原剂量; 中度红斑, 减少剂量 15%; 重度红斑 (水疱、大疱), 医生评估^[8]。若推迟照射, 根据停止的时间调整剂量, 并记录不良反应发生情况。

3 疗效观察与评价 根据银屑病患者治疗前后皮损面积和严重程度进行 PASI 评分。

病情改善率 (%) = (治疗前 PASI 评分 - 治疗后 PASI 评分) / 治疗前 PASI 评分 × 100%。

4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 三组病情改善率比较 照射第 10 天, A 组和 B 组病情改善率均优于对照组 ($P < 0.05$), 且 B 组病情改善率优于 A 组 ($P < 0.05$)。在治疗第 20 天, B 组病情改善率仍优于 A 组和对照组 ($P < 0.05$), A 组病情改善率与对照组差异无统计学意义 ($P=0.475$)。见表 2。

2 三组不良反应比较 A 组 5 例 (11.9%) 出现皮肤轻度红斑及瘙痒; B 组 8 例 (17.8%) 出现皮肤烧灼感、色素沉着; C 组 6 例 (14.6%) 出现皮肤干燥、瘙痒及轻度色素沉着。根据红斑反应程度调整治疗剂量, 皮肤干燥瘙痒及色素沉着加强皮肤保湿润肤, 均可缓解或消退。三组中无因不良反应而终止治疗病例, 未出现严重不良反应。

表 1 三组治疗前基本情况比较

Tab. 1 Comparison of general information between three groups

	Group A (n=42)	Group B (n=45)	Group C (n=41)	P
Age (yrs)	34.53 ± 16.11	33.57 ± 14.95	38.18 ± 5.84	0.352
Course (months)	15.10 ± 2.60	13.90 ± 3.20	14.80 ± 2.80	0.145
PASI score	8.22 ± 3.16	8.41 ± 3.53	8.30 ± 2.92	0.964

表 2 三组照射治疗 10 d、20 d 病情改善率比较

Tab. 2 Comparison of improvement rate after 10 or 20 days irradiation between the three groups (%)

	Group A (n=42)	Group B (n=45)	Group C (n=41)
10 days	33.57 ± 7.30 ^a	47.8 ± 11.87 ^{ab}	21.1 ± 9.6
20 days	43.30 ± 19.50	56.2 ± 19.8 ^a	38.6 ± 12.4

^a $P < 0.05$, vs group C; ^b $P < 0.05$, vs group A

讨论

窄谱中波紫外线作为治疗银屑病的一种有效方法已在临床广泛应用^[9-13], 然而照射参数的选择与疗效密切相关。美国皮肤病学会 (AAD) 治疗指南中 NB-UVB 照射方案的起始剂量: 1) 以 50% ~ 70% 最小红斑量 (MED) 为起始剂量; 2) 根据 Fitzpatrick 皮肤类型采用固定起始剂量, 黄种人剂量选择为 0.3 ~ 0.5 J/cm²。Parlak 等^[14]研究表明, 起始剂量选择最小红斑量或固定起始剂量并无显著差异。而剂量递增方式有固定剂量法和按比率加量法^[15]。每次递增固定剂量 (如 0.1 J) 或递增 10% ~ 20% 前次剂量^[2]。然而 Almutawa 等^[16]国外相关临床试验均报道两种剂量递增方式在疗效、疗程上均无统计学差异。

我国 2014 版中国银屑病治疗专家共识推荐

的照射方案治疗时间为1~3个月^[17],但临床中发现部分患者常因无充足时间行规范治疗而延误病情。因此本研究对照射频次及递增剂量进行优化,旨在保证疗效和安全性的前提下快速控制病情。实验结果发现治疗10 d时A组病情改善率(33.57%±7.30%)和B组病情改善率(47.81%±11.87%)均优于对照组(21.1%±9.6%)($P < 0.05$),且B组病情改善率优于A组($P < 0.05$)。说明在相同的治疗时间增加照射频次可提高疗效,而增加递增剂量可使疗效更加显著。对于增加频次可提高疗效这一发现与章承中^[18]对Ⅲ~Ⅳ型皮肤的银屑病患者采用3次/周与5次/周不同照射频次的研究结果一致,推荐若治疗时间不充裕,可以选择每周5次治疗。治疗第20天,发现B组病情改善率(56.2%±19.8%)仍优于A组(43.3%±19.5%)和对照组(38.6%±12.4%)($P < 0.05$),A组病情改善率与对照组差异无统计学意义($P=0.475$)。说明随着治疗时间的延长,递增剂量过低的情况下,即使增加光照频率也不能提高治疗效果,反而增加了光暴露次数,造成累积剂量的增加。三组治疗后不良反应中红斑、瘙痒及色素沉着等情况发生均不影响正常治疗。最容易出现的为红斑反应。Seo等^[19]研究报道,紫外线照射可催化一氧化氮的合成和释放,导致局部血管通透性增加,引起晒伤反应。这很可能是紫外线照射造成皮肤红斑反应的主要分子机制之一。但在UVB治疗中,通过准确调整光照剂量以获得更佳疗效。UVB辐射后黑素细胞中DNA残基激活酪氨酸激酶促进黑素生成,同时通过促进黑素小体转运^[20],引发迟发性色素沉着,但均能自行消退。在选择合适的递增剂量前提下,随着照射次数增加疗效也得到提高。但为了避免长期频繁照射带来的不良反应,如中重度红斑反应的出现致使患者中断治疗以及照射频次的增加所致累积剂量的快速增多导致潜在的皮肤肿瘤风险,建议在病情得到快速控制后改为C组治疗方案进行。

综上,在采用NB-UVB照射治疗寻常型银屑病时可选择固定起始剂量,每日照射1次,每次增量 0.07 J/cm^2 的照射方案,能够在短时间内快速控制病情,大大提高了患者的依从性,与目前常规治疗方案相比无更多的不良反应。但在长期的治疗中不应限于一种方案,在保证疗效与安全性的前提下调整治疗方案可能会使患者受益更多,但还需要进一步实验来证明。

参考文献

- Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. Rook's Textbook of Dermatology [M]. 8th ed. UK: Wiley, Blackwell Science Ltd, 2010: 20.
- 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 922-924.
- Nast A, Spuls P, Ormerod A, et al. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: 'AGREE-ing' on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2009, 23 (7): 782-787.
- Mrowietz U, Kraghalla K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus [J]. Arch Dermatol Res, 2011, 303 (1): 1-10.
- Dogra S, Kanwar AJ. Narrow band UVB phototherapy in dermatology [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2004, 70 (4): 205-209.
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, et al. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy [J]. Arch Dermatol, 2007, 143 (5): 578-584.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis [J]. Dermatology (Basel), 2005, 210 (3): 194-199.
- Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines [J]. Am J Clin Dermatol, 2016, 17 (2): 125-133.
- Dogra S, De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: the journey so far [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2010, 76 (6): 652-661.
- Yang L, Zhang CS, May B, et al. Efficacy of combining oral Chinese herbal medicine and NB-UVB in treating psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis [J]. Chin Med, 2015, 10: 27.
- Solak B, Dikicier B S, Yaldiz M, et al. Comparison of the Efficacy of Methotrexate and Narrow-Band Ultraviolet B for the Treatment of Plaque-Type Psoriasis [J]. American Journal of Therapeutics, 2016, 23 (2): e405-e410.
- Magina S, Vieira-Coelho MA, Moura E, et al. Effect of narrowband ultraviolet B treatment on endocannabinoid plasma levels in patients with psoriasis [J]. Br J Dermatol, 2014, 171 (1): 198-201.
- Calzavara-Pinton P. Narrowband ultraviolet B and biologics in psoriasis [J]. Br J Dermatol, 2012, 166 (1): 5.
- Parlak N, Kundakci N, Parlak A, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy starting and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2015, 31 (2): 90-97.
- 陈琴芳, 杨夕芳, 陈昆, 等. 窄谱中波紫外线治疗寻常性银屑病 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38 (10): 646-647.
- Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, et al. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis [J]. Am J Clin Dermatol, 2013, 14 (2): 87-109.
- 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47 (3): 213-215.
- 章承中. 不同照射频率的窄谱UVB治疗慢性斑状银屑病的疗效比较 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27 (9): 1600-1601.
- Seo SJ, Choi HG, Chung HJ, et al. Time course of expression of mRNA of inducible nitric oxide synthase and generation of nitric oxide by ultraviolet B in keratinocyte cell lines [J]. Br J Dermatol, 2002, 147 (4): 655-662.
- 妥亚楠, 李承新. 中波紫外线致皮肤色素沉着及其相关机制的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37 (9): 1008-1010.