

光疗法治疗银屑病新进展

丁香玉, 李承新

解放军总医院 皮肤科, 北京, 100853

摘要: 光疗法治疗银屑病具有较好的临床疗效, 主要作用机制为光疗的特异性免疫效应。以 308 nm 准分子激光形式的靶向光疗及治疗新剂量可达到积极有效的治疗作用, 具有长期缓解的潜力。光疗法已成功与生物制剂联合治疗顽固性银屑病。此外, 便携光疗设备也不断在研发使用。

关键词: 光疗法; 银屑病; 紫外线

中图分类号: R 751.05 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)06-0590-03 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.06.028

网络出版时间: 2017-04-06 09:21

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170406.0921.004.html>

Advances in phototherapy for psoriasis

DING Xiangyu, LI Chengxin

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

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

Abstract: Light therapy for psoriasis shows a favorable clinical efficacy mainly due to its specific immune effect, of which, new targeted phototherapy with the 308 nm excimer laser and new treatment regimen are effective with long-term relief. Light therapy combined with biological preparation has been successfully applied for the treatment of refractory psoriasis. In addition, the portable phototherapy equipments have also been developed and put in clinical utilization.

Keywords: phototherapy; psoriasis; ultraviolet

光疗法是将皮肤重复暴露于紫外线来治疗多种炎性皮肤病, 如银屑病、白癜风、湿疹等, 并且有着悠久的历史, 早在古埃及就有人利用口服光敏性植物联合自然光治疗皮肤疾患, 这是光疗法的雏形^[1]。随后被不断改进并因其有效、方便、易于耐受被皮肤科医师用于临床^[2]。光疗法的里程碑式的发现始于 20 世纪初成功治疗银屑病, 随后不断完善成为了银屑病的重要治疗手段。近年来对光疗影响免疫环境可能机制的研究、具有靶向功能 308 nm 准分子激光及新剂量的探索、与生物制剂联合治疗顽固性银屑病的疗效以及便捷光疗设备的研发等方面也取得一定进展。

1 光疗法治疗银屑病概况

用于治疗银屑病的光疗手段主要有 3 种: 宽谱中波紫外线 (broad-band ultraviolet B, BB-UVB)、窄谱中波紫外线 (narrow-band ultraviolet B, NB-UVB) 以及口服补骨脂素联合 UVA 疗法 (psoralen-ultraviolet A, PUVA)。BB-UVB 自 20 世纪 40 年代已开始应用, 波长为 290 ~ 313 nm; 而 NB-UVB 波长为 308 ~ 313 nm, 20 世纪 80 年代后期开始使用。研究表明, 峰值为 311 nm 的 NB-UVB 治疗银屑病的治愈率及清除率优于 BB-UVB。PUVA 是以波长为 320 ~ 400 nm 的 UVA 联合系统口服或局部外用补骨脂素 (一种光敏药物) 的一种

光疗方法^[3]。然而 PUVA 存在光毒性等不良反应, 应用受到一定限制。鉴于 NB-UVB 在疗效及不良反应方面优于 BB-UVB 及 PUVA, 其成为目前最常用的光疗方法^[4]。光疗的起始剂量基于皮肤类型测定最小红斑量 (minimal erythema dose, MED) 而设定, 根据皮肤耐受程度逐渐增量, 有 60% ~ 75% 的中重度银屑病患者光疗后银屑病皮损面积和严重程度 (PASI 评分) 可达到 75% 改善^[5]。同时光疗具有良好的耐受性, 最常见的不良反应为局部烧灼感和瘙痒感。除了系统 PUVA 治疗超过 250 次的患者 (白种人) 外, 目前没有足够有力的证据证明光疗的致癌性^[6]。光疗通常在医院治疗, 但是由于时间、交通问题等因素, 部分患者的治疗会受到一定影响^[7]。因此对便捷式光疗设备的研发不断增多, 国外研究报道使用便捷式光疗设备可减轻治疗负担, 容易被患者接受^[8-9]。

2 光疗法免疫调节机制

研究表明 T 细胞是银屑病发生和发展的关键, 其不同的细胞亚群也是重要参与者, 并通过分泌的炎性因子, 形成炎症环路下的微环境使银屑病迁延不愈。光疗可以通过多种机制有效治疗银屑病: 1) 紫外光可诱导表皮和真皮中角质形成细胞和 T 细胞的凋亡^[12]; 2) 紫外光通过影响朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 数量、骨架、形态和功能以及干扰活化的 LC 由表皮向引流淋巴结移行、分化和成熟, 抑制炎症网络的触发及放大; 3) 紫外光可诱导银屑病细胞因子谱的改变^[9-13]。

近年来学者们对银屑病发病特殊途径及细胞因子的影响等方面也做了大量研究, 发现一种以分泌 IL-17 为主

收稿日期: 2017-01-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (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, 主任医师, 博士生导师。Email: chengxinderm@163.com

的CD4⁺辅助性T细胞(Th17)细胞及下游效应因子IL-22、IL-17等与发病密切相关^[14-16]。Bajaj等^[17]发现银屑病患者经NB-UVB治疗后IL-17、IL-22血清水平降低。另一项研究显示NB-UVB通过抑制Th1/Th17细胞轴,降低系统中及银屑病皮损内IL-12、IL-17、IL-20、IL-22和IL-23水平而达到治疗银屑病的目的^[18]。UVA和NB-UVB在6周治疗结束时血浆中TNF- α 、IL-17、IL-22和IL-23水平也出现降低^[19]。在严重的银屑病患者发现调节T细胞(Treg细胞)表达减少,主要原因是叉头框蛋白P3(FOXP3)的缺失^[20]。UVB可以使银屑病皮损中的Foxp3阳性Treg细胞数量增加^[21],从而改善Treg细胞稳定性,恢复Th17/Treg细胞轴的平衡状态,并减少导致银屑病皮损中的相关促炎性因子的表达。

3 308 nm 准分子激光靶向治疗及剂量探索

308 nm 准分子激光1977年被成功用于治疗局限性银屑病,其光源为NB-UVB^[22]。优点在于利用高剂量快速清除皮损。一项多中心开放试验显示,72%的轻度至中度银屑病患者在平均6.2次治疗后可达到至少75%的改善^[23]。相比传统的光疗,准分子激光不需要频繁治疗。在另一项研究中,26例斑块型银屑病中13例在治疗1年后仍持续改善^[24]。虽然准分子激光被推荐用于轻度至中度银屑病的局部治疗,但研究发现其对于中度至重度银屑病也是安全有效。一项单中心试验,用准分子激光治疗大于皮损面积10%~30%的中度至重度银屑病患者,每周两次,持续12周,发现54%患者PASI评分改善75%,83%患者PASI评分改善50%,并且可达到6个月缓解^[25]。其缺点是每次治疗较大皮损面积时所需的治疗时间较长,有一定的应用局限性。

准分子激光目前采用的起始剂量通常是以患者的最小红斑量或Fitzpatrick皮肤类型以及银屑病皮损的位置和厚度而设定^[22],同时根据治疗期间的红斑反应,增加可耐受的剂量。这种方法的局限性是MED和Fitzpatrick皮肤类型都是以正常皮肤来测定,所以起始剂量偏低。需要5~10次增量才能达到理想最大剂量。最近的研究尝试一种新的剂量方案,称为“斑块处亚临床水疱剂量测定法”(plaque-based sub-blistering dosimetry),是逐渐增加剂量测试患者的银屑病病变部位,而不是正常皮肤,以确定可导致水疱的剂量^[26]。选择低于此剂量作为起始治疗量。这种相对积极的剂量可以更快地清除皮损。使用这种“斑块处亚临床水疱剂量测定法”仅两次治疗就可以使中度银屑病的患者PASI评分改善达到75%。

4 光疗和生物制剂联合治疗顽固性银屑病

生物制剂治疗中至重度银屑病有明确疗效,因此对于一些重度顽固性银屑病患者可采用生物治疗联合光疗,有研究显示依那西普联合NB-UVB治疗可显著控制病情并且缩短清除时间^[27-32]。Bageel^[33]评估了阿达木单抗联合NB-UVB,结果表明能显著提高疗效并改善阿达木单抗治疗组皮损的清除率。另一项研究评估了Ustekinumab与准分子激光联合治疗,在使用乌司他克单抗的患者中,采用自体半身对照实验,治疗6周发现,经紫外线照射的身体部分比未照射的部分明显改善,使PASI评分降低75%^[34]。生物制剂

与NB-UVB联合治疗最常见的不良反应是红斑反应,但通过调整剂量均可耐受。虽然目前没有长期的研究和随访,但在上述试验的整个研究期间没有皮肤癌的报道。

5 便捷式靶向治疗设备

全身仓在光疗中应用较为广泛,但是对一些不需要全身暴露的局限型银屑病患者(如头皮银屑病)全身式光疗就会受到一定的限制。而便携式或手持光疗设备可在家中使用,只针对皮损局部治疗,不会增加正常皮肤的光暴露。由美国国家生物制品公司研发的Dermalight90具有梳状装置,光源为NB-UVB,可直接穿过头发针对头皮病灶照射,并设有定时器,用于监测治疗时间。手持光疗设备通常采用的是NB-UVB光源,但也有使用BB-UVB或UVA。如美国健康中心Psoria-Shield子公司研发的Psoria-Light仪器光源为BB-UVB和UVA,该设备采用LED(发光二极管),不需要预热或冷却期,同时设有高清数码相机可拍摄治疗前后皮损部位照片。美国Theralight公司生产的DualLight配有NB-UVB、UVA光源,双光谱输出,双峰值为304 nm和311 nm,该装置设有最小红斑量和最小光毒性剂量光测试模式,内置定时器和校准端口,可提供液体光导剂,并且每个患者使用一次性的治疗头防止交叉污染。德国Skintrek PT3数字光疗设备将拓扑技术引入光疗领域,可兼容3种波段紫外线(UVA、UVA1、UVB),可针对皮损进行精准的紫外线光疗。这些可用于局部治疗的智能化便携设备便于患者在家庭或办公室使用^[8,35-38]。

6 结语

光疗法已成为银屑病主要的治疗手段之一,可以通过对免疫途径及炎症介质特异性影响参与银屑病的治疗。靶向光疗法优点在于只针对皮损部位治疗,通过发射高能量的紫外光达到快速治疗目的,对于特殊或难治部位银屑病有独特优势。便捷式UVB光疗设备操作方便,但目前研究有限,需评估长期疗效。准分子激光治疗中度至重度银屑病还需进行大规模长期研究评估“斑块处亚临床水疱剂量测定法”的安全性、功效和实用性。NB-UVB与生物制剂联合治疗顽固性银屑病疗效显著,但安全性特别是相关皮肤肿瘤的问题需要长期观察。

参考文献

- 1 Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis [J]. *Dermatol Clin*, 2015, 33 (1): 79-89.
- 2 Wan J, Abuabara K, Troxel AB, et al. Dermatologist preferences for first-line therapy of moderate to severe psoriasis in healthy adult patients [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66 (3): 376-386.
- 3 Stern RS. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (7): 682-690.
- 4 Hönigsman H. Phototherapy for psoriasis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 26 (4): 343-350.
- 5 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.
- 6 Wang E, Sasaki J, Nakamura M, et al. Cutaneous carcinogenic risk of phototherapy: an updated comprehensive review [J]. *J Psoriasis and Psoriatic Arth*, 2015, 1 (1): 44-51.
- 7 Rajpara AN, O'Neill JL, Nolan BV, et al. Review of home

- phototherapy [J]. *Dermatol Online J*, 2010, 16 (12): 2.
- 8 Larkö O, Swanbeck G. Home solarium treatment of psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 1979, 101 (1): 13-16.
- 9 Koek MB, Buskens E, van Weelden H, et al. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study) [J]. *BMJ*, 2009, 338: b1542.
- 10 杨海龙, 栗玉珍, 孙瑞, 等. 窄谱中波紫外线对银屑病皮损 VEGF、bFGF 表达及微血管密度水平的影响 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2011, 10 (2): 102-104.
- 11 Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14 (4): 286-292.
- 12 Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action [J]. *J Cutan Med Surg*, 2013, 17 (1): 6-12.
- 13 Weatherhead SC, Farr PM, Jamieson D, et al. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131 (9): 1916-1926.
- 14 DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JA, et al. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008, 24 (5): 268-269.
- 15 Res PC, Piskin G, de Boer OJ, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5 (11): e14108.
- 16 Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129 (6): 1339-1350.
- 17 Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation [J]. *Immunity*, 2011, 35 (4): 596-610.
- 18 Bajaj S, Gautam RK, Khurana A, et al. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy on T helper 17 cell specific cytokines (interleukins-17, 22 and 23) in psoriasis vulgaris [J]. *J Dermatolog Treat*, 2017, 28 (1): 14-17.
- 19 Johnson-Huang LM, Su á rez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130 (11): 2654-2663.
- 20 Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL) -22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163 (6): 1282-1290.
- 21 Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131 (9): 1853-1860.
- 22 Dotterud LK, Braun R. UV-B comb versus betamethasone solution in scalp psoriasis [J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2000, 120 (16): 1858-1859.
- 23 Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17 (2): 125-133.
- 24 Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46 (6): 900-906.
- 25 Fikrle T, Pizinger K. The use of the 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2003, 1 (7): 559-563.
- 26 Debbaneh MG, Levin E, Sanchez Rodriguez R, et al. Plaque-based sub-blistering dosimetry: Reaching PASI-75 after two treatments with 308-nm excimer laser in a generalized psoriasis patient [J]. *J Dermatolog Treat*, 2015, 26 (1): 45-48.
- 27 De Simone C, D'Agostino M, Capizzi R, et al. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis [J]. *Eur J Dermatol*, 2011, 21 (4): 568-572.
- 28 Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes [J]. *J Drugs Dermatol*, 2008, 7 (3): 245-253.
- 29 Wolf P, Hofer A, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept [J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160 (1): 186-189.
- 30 Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept [J]. *J Dermatolog Treat*, 2012, 23 (4): 261-267.
- 31 Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164 (6): 1383-1386.
- 32 Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, et al. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169 (1): 130-136.
- 33 Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2011, 10 (4): 366-371.
- 34 Wolf P, Weger W, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166 (1): 147-153.
- 35 Zhang D, Chen Y, Chen L, et al. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25 (7): 513-518.
- 36 Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66 (4): 664-672.
- 37 Anderson KL, Feldman SR. A guide to prescribing home phototherapy for patients with psoriasis: the appropriate patient, the type of unit, the treatment regimen, and the potential obstacles [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72 (5): 868-878.
- 38 Caccialanza M, Piccinno R, Cappio F, et al. Phototherapy of psoriasis of the scalp. Results in 21 patients treated with a special portable ultraviolet rays lamp [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 1989, 124 (11-12): LXI-LXV.

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅