

阿维 A 对寻常型银屑病患者血浆内皮素水平的影响

连 昕, 钱 悦, 吴 艳, 陈善娟, 林能兴

(华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤科, 武汉 430022)

[摘要] 目的 探讨阿维 A 治疗寻常型银屑病的临床疗效和安全性, 及其对血浆内皮素水平的影响。方法 寻常型银屑病患者 48 例, 给予阿维 A 20~30 mg 与餐同服, 至无新发皮疹、原皮疹基本消退时减量为 10~20 mg 继续, 共治疗 12 周。根据治疗前后患者的银屑病皮损面积及严重度指数 (PASI) 评分的改变评价疗效, 并用放射免疫法检测其血浆内皮素水平。结果 治疗第 8 周时总有效率 91.7%, 12 周时为 95.8%, 未发现严重不良反应。治疗前后血浆内皮素水平分别为 (62.91 ± 16.32) 和 (56.94 ± 17.62) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。结论 阿维 A 治疗寻常型银屑病有较好疗效, 不良反应小。治疗后血浆内皮素水平明显下降, 降低内皮素水平可能为其治疗机制之一。

[关键词] 阿维 A; 银屑病, 寻常型; 内皮素

[中图分类号] R986; R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2010)12-1569-03

Observation of Effect of Acitretin Treatment on Plasma Endothelin of Patients with Psoriasis Vulgaris

LIAN Xin, QIAN Yue, WU Yan, CHEN Shan-juan, LIN Neng-xing (Department of Dermatology and Venereology, Union Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy and safety of acitretin in treatment of psoriasis vulgaris and its effect of plasma endothelin (ET). **Methods** Forty eight patients with psoriasis vulgaris were treated with 20-30 mg acitretin per day with meal. Dosage decreased to 10-20 mg when no more lesions appeared and old lesions almost disappeared. Patients were totally treated for 12 weeks. Efficacy was evaluated by the change of psoriasis area and severity index (PASI). Radioimmunoassay was used to determine the plasma levels of ET. **Results** Total effective rates after eight weeks and twelve weeks' treatment were 91.7% and 95.8%, respectively, and no severe side effect was found. Plasma endothelin level was (62.91 ± 16.32) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ before the treatment and decreased to (56.94 ± 17.62) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ after treatment ($P < 0.05$), the difference was significant. **Conclusion** Acitretin is effective and safe for treatment of psoriasis vulgaris, and plasma ET decreases significantly after treatment, which may contribute to the therapeutic mechanism of acitretin.

KEY WORDS Acitretin; Psoriasis, vulgaris; Endothelin

内皮素 (endothelin, ET) 是 1988 年由日本学者 YANAGISAWA 等^[1]从猪主动脉内皮细胞培养液中提取的一种活性多肽, 由 21 个氨基酸分子组成, 具有强烈的收缩血管的作用。内皮素主要分布于心血管内皮细胞系统, 同时也存在于肺、脑、心、肝、脾、子宫以及皮肤等组织, 国内外已有研究证实银屑病患者血浆 ET 水平较正常人群显著升高, 认为其与银屑病发病相关^[2-4]。阿维 A 是第 2 代维 A 酸类药物, 对于各型银屑病均有满意疗效, 但其对于银屑病患者血浆 ET 水平的影响国内外少见报道。2008 年 9 月~2009 年 5 月, 笔者采用阿维 A 治疗寻常型银屑病患者 48 例, 并

检测治疗前后患者血浆 ET 的水平, 以评价阿维 A 的临床疗效、安全性及其对 ET 的影响, 以了解其治疗银屑病的机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例选择: 收集我院皮肤科寻常型银屑病患者 48 例, 其中男 25 例, 女 23 例, 年龄 19~60 岁, 病程 1 个月~18 a, 平均 (4.9 ± 3.2) a。所有病例均经临床诊断确诊为寻常型银屑病^[5], 皮损占体表面积 20%~60%。治疗前进行血常规、肝肾功能、血脂、血糖检查, 均在正常范围。无系统性疾病, 近半年内均未全身系统应用糖皮质激素及免疫抑制药。女性患者均非妊娠、哺乳期, 2 a 内亦无妊娠计划。选择我院健康体检者 40 例作为血浆 ET 检测的健康对照组, 男 18 例, 女 22 例, 年龄 25~58 岁, 无心、肝、肺、肾、脑等脏器疾病, 3 个月内未服用任何药物。

1.2 治疗方法 阿维 A 胶囊 (重庆华邦制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 20010126, 每粒含阿维 A 10 mg) 20~30 mg 与餐同服。至无新发皮疹, 原皮疹

[收稿日期] 2010-01-04 **[修回日期]** 2010-02-26

[作者简介] 连 昕 (1976-), 女, 湖北武汉人, 主治医师, 博士, 专业研究方向: 皮肤病及性病的临床和基础研究。电话: 027-85726157, E-mail: xhchuqi@sina.com。

[通讯作者] 林能兴 (1974-), 男, 福建龙岩人, 副教授, 博士, 专业研究方向: 皮肤病及性病的临床和基础研究。电话: 027-85726157, E-mail: linnengxing@hotmail.com。

基本消退时减量为 10~20 mg 继续服用,巩固维持,共治疗 12 周。治疗第 6 周和结束时复查血常规、肝肾功能 and 血脂。治疗结束后门诊或电话随访,患者治疗、随访时间共 6 个月。

1.3 疗效判定标准 第 1,8 和 12 周分别根据皮损部位、范围和严重程度进行银屑病皮损面积及严重程度指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分^[6],比较治疗前后评分。疗效指数 (%) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%, 根据以下标准判断治疗效果,痊愈:治疗指数 ≥ 90%; 显效:治疗指数 60%~90%; 有效:治疗指数 25%~60%; 无效:治疗指数 < 25%。总有效率 (%) = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4 血浆 ET 检测 每例患者分别于治疗前及第 12 周观察结束时晨起空腹抽取静脉血 2 mL, 每管加入 10% 依地酸二钠 (EDTA-Na₂) 溶液 30 μL 及抑肽酶 40 μL, 充分混匀后于 4 °C、3 000 r · min⁻¹ 离心 ($r = 15 \text{ cm}$) 15 min, -25 °C 低温冰箱保存。检测时再次在 4 °C、3 000 r · min⁻¹ 离心 5 min 取上清液, 采用放射免疫分析法, ET 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司 (美国 Genzyme 公司产品分装), 操作按说明书进行。

1.5 统计学方法 血浆 ET 水平检测结果用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗第 8 周和第 12 周的疗效见表 1。

2.2 不良反应 治疗第 4 周时所有患者均出现程度不同的口干及皮肤、口唇干燥脱屑, 给予口服复合维生素 B、维生素 E 并外用维生素 E 乳膏后得到改善; 1 例出现轻微头痛头晕, 对症处理后恢复正常, 均不影响继续服用。治疗结束时 3 例患者出现血脂升高, 2 例出现丙氨酸氨基转移酶升高, 停药并给予相应处理后恢复正常。

2.3 血浆 ET 水平 血浆 ET 水平治疗前 (62.91 ± 16.32) pg · mL⁻¹, 治疗 12 周后 (56.94 ± 17.62) pg · mL⁻¹; 健康对照组 (48.78 ± 10.41) pg · mL⁻¹。可见, 血浆 ET 水平治疗后较治疗前明显下降 ($t = 2.31, P <$

0.05), 但仍明显高于健康对照组 ($t = 3.31, P < 0.01$)。

2.4 随访 自治疗开始最长随访半年, 大部分患者病情缓解后维持稳定。

3 讨论

银屑病是一种原因未明的慢性炎症性皮肤病, 是遗传和环境因素共同作用的结果, 免疫、神经、生化等多个系统都参与其中。银屑病患者表皮细胞角化不全、异常增殖, 并伴有血管改变及细胞因子表达异常^[5]。ET 具有强烈的缩血管作用, ET 升高后可收缩局部血管, 从而影响皮肤组织的微循环。ET 还可促进血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的分化及增殖, 促进新生血管生成^[1]。而真皮血管系统改变和新生血管生成均是银屑病发病的关键环节^[7]。此外, ET 通过以下几种机制促进皮肤角质细胞增殖, 参与银屑病的发生发展: ① ET 具有生长因子样效应, 能促进细胞有丝分裂和 DNA 合成; ② ET 可促进钙离子内流和内钙释放, 激活磷脂酶 A₂, 引起炎症递质释放, 刺激细胞增殖; ③ ET 作用于细胞膜受体, 激活磷脂酶 C, 产生 1,4,5 三磷脂肌醇和甘油二酯, 均参与细胞内信号传导, 导致细胞内钙释放和蛋白激酶 C 激活, 以促进细胞增殖^[8]。除对血管系统和细胞增殖的影响外, ET 还可通过激活磷脂酶 C 活化花生四烯酸, 而后者为在银屑病发生中起重要作用的炎性递质^[9]。因此, 从理论上可以推测 ET 在银屑病的发病中起重要作用, 而国内外多项研究亦已经证实了这一推测^[2-4]。降低 ET 可能成为银屑病治疗的新靶点。

阿维 A 为第 2 代维 A 酸, 即单芳香族维 A 酸, 能抑制表皮角质形成细胞的增殖、调节其角化, 并能抑制多种炎症细胞因子的功能和调节皮损局部的免疫反应, 从而对银屑病起到治疗作用。本研究显示, 阿维 A 治疗寻常型银屑病近期及中期疗效令人满意, 随访半年患者病情大多稳定。银屑病为慢性、复发性皮肤病, 目前临床尚无理想的长期疗效显著的治疗方法。阿维 A 对其长期疗效如何, 亦有待更多临床观察。服药后主要不良反应为口唇、皮肤干燥, 但一般可耐受, 而且停药后可消退。另有一过性血脂和转氨酶升高, 均不影响治疗。

本研究结果显示, 寻常型银屑病患者经阿维 A 治

表 1 阿维 A 治疗后第 8 周和第 12 周疗效

Tab. 1 Total effective rates after eight weeks and twelve weeks of acitretin treatment

疗程	例数	痊愈		显效		有效		无效		总有效	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
第 8 周	48	30	62.5	10	20.8	4	8.3	4	8.3	44	91.7
第 12 周	48	35	72.9	7	14.6	4	8.3	2	4.2	46	95.8

疗后,血浆 ET 水平明显下降,说明其对于银屑病的治疗作用与抑制 ET 的作用有关。此作用可能与阿维 A 调节多种炎症递质从而抑制 ET 活性和功能相关,具体机制尚待进一步研究。本研究结果为阐述阿维 A 治疗银屑病的机制提供了新的线索。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.12.012

[参考文献]

- [1] YANAGISAWA M, KURIHARA H, KIMURA S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. *Nature*, 1988, 332(6163):411-420.
- [2] 孙丽梅,王晓慧,张峰,等. 银屑病患者血浆内皮素水平测定及其临床意义[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18(2):91-92.
- [3] 胡白,高银花,张思平,等. 银屑病患者血浆内皮素-1 检测及其临床意义[J]. *疾病控制杂志*, 2003, 7(6):525-526.

- [4] SIMEONE P, TESON M, LATINI A, et al. Endothelin-1 could be one of the targets of psoriasis therapy [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151(6):1273-1275.
- [5] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001:759-765.
- [6] FREDRIKSSON L, PETTERSSON U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid [J]. *Dermatologica*, 1978, 157(4):238-244.
- [7] HEIDENREICH R, ROCHEN M, GHORESCHI K. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis [J]. *Drug News Perspect*, 2008, 21(2):97-105.
- [8] BAGNATO A, ROSANO L. The endothelin axis in cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(8):1443-1451.
- [9] 刘爱花. 花生四烯酸代谢及其衍生物与银屑病关系[J]. *皮肤病与性病*, 2006, 28(3):10-12.

止痒消炎水联合酮康唑治疗头皮脂溢性皮炎 58 例

杨松,曾山鹰,林利虹,万慧

(湖北省中山医院皮肤科,武汉 430030)

[摘要] 目的 观察止痒消炎水联合酮康唑治疗头皮脂溢性皮炎的疗效。方法 头皮脂溢性皮炎患者 116 例,随机分为治疗组和对照组各 58 例。治疗组:清水润湿头发,然后用酮康唑洗剂 5 mL 涂于头皮,搓、揉、按摩 5 min 后用水冲洗干净,再将止痒消炎水 10 mL 用温水稀释至 1 000 mL,清洗头皮,搓、揉、按摩 5 min,保留在头皮,不用冲洗,每周 2 次,连续 4 周;停用药物 4 周后观察复发情况。对照组:只用酮康唑洗剂治疗,用法、疗程同治疗组。结果 治疗组与对照组用药 4 周的有效率分别为 100.00% 和 82.76% ($P < 0.05$);停药 4 周之后的复发率分别为 3.45% 和 27.59% ($P < 0.05$)。结论 止痒消炎水联合酮康唑治疗头皮脂溢性皮炎有效率高,复发率低,适合在临床上推广应用。

[关键词] 止痒消炎水;酮康唑;皮炎;脂溢性

[中图分类号] R986;R758.732

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)12-1571-02

脂溢性皮炎是皮肤科常见病和多发病。我科以往单独使用酮康唑洗剂治疗,虽然取得一定的疗效,但是容易复发,常不能让患者满意。2008 年 4 月~2010 年 4 月,笔者使用止痒消炎水联合酮康唑洗剂治疗,取得了满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 头皮脂溢性皮炎患者 116 例,年龄 14~68 岁,平均 40.2 岁。病程 3 个月~8 a。脂溢性皮炎患者以红斑、油腻性鳞屑、脱发、瘙痒为诊断依据。均来自门诊,按就诊的先后顺序依次分为治疗组和对

对照组,各 58 例。其中治疗组男 36 例,女 22 例;对照组男 40 例,女 18 例;116 例患者用药前 4 周内均未内服及外用任何抗真菌药物。

1.2 治疗方法 治疗组:清水润湿头发,然后用酮康唑洗剂(商品名:采乐,西安杨森公司生产,批准文号:国药准字 H20000588) 5 mL 涂于头皮,搓、揉、按摩 5 min 后用水冲洗干净,然后将止痒消炎水(浙江施比灵药业有限责任公司生产,批准文号:国药准字 Z20023085) 10 mL 用温水稀释至 1 000 mL,用来清洗头皮搓、揉、按摩 5 min,保留在头皮,不用冲洗,每周 2 次,连续 4 周;停用药物 4 周后观察复发情况。对照组:只用酮康唑洗剂治疗,用法、疗程同治疗组。

1.3 疗效判定标准 观察指标为体征(红斑、斑丘疹、鳞屑)和症状(瘙痒)。按 0~3 级评分,即体征:0

[收稿日期] 2010-05-17 **[修回日期]** 2010-06-17

[作者简介] 杨松(1973-),男,湖北大悟人,主治医师,硕士,从事皮肤病与性病研究。电话:027-83745922, E-mail: ys361331@163.com。