

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.022

# 他克莫司和卡泊三醇软膏治疗四肢斑块状银屑病的疗效和安全性分析

王 鑫 周 平<sup>△</sup> 李东琼 李 远 赵大愚

(首都医科大学附属北京世纪坛医院皮肤科 北京 100038)

**摘要 目的:**探讨他克莫司和卡泊三醇软膏治疗四肢斑块状银屑病的疗效和安全性。**方法:**选取 2011 年 4 月至 2013 年 8 月于我院诊治的 84 例四肢斑块状银屑病患者,将患者随机分为 A 组和 B 组,每组各 42 例,分别采用他克莫司和卡泊三醇软膏治疗。评定 PASI 以及疗效指数,并对用药过程中患者的不良事件进行观察记录。**结果:**A、B 两组患者治疗后各时间点 PASI 评分与治疗前相比较均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );但同一时间组间对比,差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组银屑病患者的总有效率为 64.29%,与 B 组的 69.05%相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**他克莫司与卡泊三醇软膏治疗四肢斑块状银屑病均安全有效,且二药相比,疗效相当。

**关键词:**他克莫司;卡泊三醇软膏;四肢斑块状银屑病

**中图分类号:**R758.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3084-03

## The Efficacy and Safety Analysis of Tacrolimus and Calcipotriol Ointment in the Treatment of Limbs Plaque Psoriasis

WANG Xin, ZHOU Ping<sup>△</sup>, LI Dong-qiong, LI Yuan, ZHAO Da-yu

(Department of Dermatology, Beijing Shijitan Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100038, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the efficacy and safety of tacrolimus and calcipotriol ointment in the treatment of limbs plaque psoriasis. **Methods:** 84 cases of patients with limbs plaque psoriasis from April 2011 to August 2013 in our hospital were selected and randomly divided into group A and group B. 42 cases were in each group and were given tacrolimus and calcipotriol ointment treatment respectively. The efficacy index PASI assessment and adverse events of treatment during the observation were recorded. **Results:** The PASI scores of the two groups at each time point after treatment were significantly lower than before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). But there was no difference between the two groups at the same time point ( $P > 0.05$ ). The total effective rate of Group A (64.29%) also showed no statistically significant difference compared with that of group B (69.05%) ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Tacrolimus and calcipotriol ointment are safe and effective in healing limbs plaque psoriasis, and there is no significant difference in efficacy between the two drugs.

**Key words:** Tacrolimus; Calcipotriene ointment; Limbs plaque psoriasis

**Chinese Library Classification(CLC):** R758.63 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)16-3084-03

### 前言

银屑病作为一种容易复发的慢性炎症性皮肤病,以寻常性银屑病较为多发和常见<sup>[1,2]</sup>。目前,其病因病机尚未完全明确,有研究认为<sup>[3-5]</sup>,由于精神压力过大、药物、创伤或感染、遗传倾向、吸烟等因素均可能导致表皮细胞出现应激性反应,诱导 T 细胞活化进而使多种细胞因子的释放增加与本病的发生有关。临床治疗银屑病的药物虽多,但疗效却不甚理想。我院经过大量研究,探讨他克莫司和卡泊三醇软膏治疗四肢斑块状银屑病的疗效和安全性,现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

作者简介:王鑫(1982-),女,硕士,住院医师,从事皮肤病病理和银屑病方面的研究,E-mail: xssx88@hotmail.com

<sup>△</sup>通讯作者:周平(1966-),男,博士,主任医师,从事皮肤科常见病方面的研究,E-mail: zhouping@bjsjth.cn

(收稿日期:2014-01-05 接受日期:2014-01-30)

#### 1.1 临床资料

选取 2011 年 4 月至 2013 年 8 月于我院诊治的 84 例四肢斑块状银屑病患者,所有患者诊断均符合斑块状银屑病的相关标准。男性 51 例,女性 33 例。年龄最小为 21 岁,最大为 68 岁,平均年龄为  $49.32 \pm 5.46$  岁。病程为 7 个月~30.4 年,平均为  $8.59 \pm 3.25$  年。患者的银屑病皮损面积和严重度指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)评分为 4.4~19.8 分,瘙痒程度视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分为 3.2~9.1 分。除外治疗前 1 月内采用抗银屑病药物或其他方法治疗者、存在感染或外伤者、孕产妇、合并有严重的内科疾病或精神病患者、对卡泊三醇软膏及他克莫司过敏者。将患者随机分为 A 组和 B 组,每组各 42 例,两组患者在性别、年龄、病程、疼痛程度及皮损严重程度等方面相比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。患者签署知情同意书。

#### 1.2 方法

A 组采用安斯泰来制药有限公司提供的外用他克莫司治疗,2 次/日;B 组采用丹麦利奥制药有限公司提供的卡泊三醇软膏

外用治疗,2次/日;2组治疗均持续6周。

### 1.3 观察评定指标

**1.3.1 PASI 评定方法** 对患者四肢皮损的红斑、鳞屑、丘疹、浸润及皮损面积等指标进行详细地观察记录,并分别于治疗前以及治疗2周、4周、6周时按照PASI评分=(上肢面积分数×其严重程度分数×0.2)+(躯干面积分数×其严重程度分数×0.3)+(下肢面积分数×其严重程度分数×0.4)的方法进行PASI评定,评定标准:1分:皮损面积为1%~9%,鳞屑、丘疹、红斑为轻度;2分:皮损面积为10%~29%,鳞屑、丘疹、红斑为中度;3分:皮损面积为30%~49%,鳞屑、丘疹、红斑为重度;4分:皮损面积为50%~69%,鳞屑、丘疹、红斑为极重度;5分:皮损面积为70%~89%,鳞屑、丘疹、红斑为极重度;6分:皮损面积为90%~100%,鳞屑、丘疹、红斑为极重度。

**1.3.2 患者疗效指数评定** 进行PASI评分后,按照疗效指数=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前总得分×100%的方法进行

疗效指数评定。评定标准:痊愈:疗效指数不低于90%;显效:60%≤疗效指数<90%;有效:25%≤疗效指数<60%;无效:疗效指数低于25%。总有效率=痊愈率+显效率。

### 1.4 统计学处理

统计资料以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计数资料以例和百分率(%)表示,将所得数据导入SPSS15.0软件进行分析,计数资料采取采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采取t检验,以 $P < 0.05$ 作为有统计学差异的标准。

## 2 结果

### 2.1 不同时间点 PASI 评分情况比较

经分析可知,A、B两组患者治疗后各时间点PASI评分与治疗前相比较均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );但同一时间组间对比,差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表1。

表1 两组患者不同时间点 PASI 评分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of PASI scores at different time points of two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别<br>Groups  | 例数<br>Cases | 治疗前<br>Before treatment | 治疗2周<br>2 weeks of treatment | 治疗4周<br>4 weeks of treatment | 治疗6周<br>6 weeks of treatment |
|---------------|-------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A组<br>Group A | 42          | 13.51±4.54              | 10.73±3.59 <sup>a</sup>      | 8.44±3.22 <sup>a</sup>       | 4.52±2.21 <sup>a</sup>       |
| B组<br>Group B | 42          | 13.49±4.49 <sup>b</sup> | 10.74±3.56 <sup>ab</sup>     | 8.43±3.26 <sup>ab</sup>      | 4.48±2.19 <sup>ab</sup>      |

注:与治疗前相比较,a $P < 0.05$ ;与A组相比较,b $P > 0.05$

Note:Compared with before treatment,a $P < 0.05$ ;Compared with Group A,b $P > 0.05$

### 2.2 银屑病的疗效对比

由分析可知,A组银屑病患者总有效率为64.29%,与B

组的69.05%相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表2。

表2 两组患者银屑病的治疗效果对比[n(%)]

Table 2 Comparison of therapeutic effect of patients with psoriasis[n(%)]

| 组别<br>Groups  | 例数<br>Cases | 痊愈<br>Recure | 显效<br>Excellence | 有效<br>Effective | 无效<br>Invalid | 总有效率<br>Total effective rate |
|---------------|-------------|--------------|------------------|-----------------|---------------|------------------------------|
| A组<br>Group A | 42          | 11(26.19)    | 16(38.10)        | 11(26.19)       | 4(9.52)       | 64.29                        |
| B组<br>Group B | 42          | 12(28.57)    | 17(40.48)        | 10(23.81)       | 3(7.14)       | 69.05                        |
| $\chi^2$      |             | 1.913        | 0.851            | 1.827           | 1.025         | 0.484                        |
| P             |             | 0.069        | 0.174            | 0.083           | 0.131         | 0.274                        |

### 2.3 不良事件情况

A组发现3例患者出现皮肤红斑、瘙痒及烧灼感,停药后症状消失;B组未发现有明显的不良事件。

## 3 讨论

银屑病是一组以主要由T细胞介导表皮增生、角质形成细胞分化异常<sup>[4]</sup>为重要特征的炎症性皮肤病。其中,斑块状银屑病的治疗具有一定的难度,其发病机制尚未完全清楚,不少学者认为<sup>[7,8]</sup>,由Th1/Tc1细胞介导的细胞免疫反应异常以及角质形成细胞增殖、凋亡异常可能与其发病有着十分密切的关系<sup>[9,10]</sup>。卡泊三醇作为维生素D3的一种活性代谢产物<sup>[11,12]</sup>,能够对角质形成细胞增殖进行有效抑制,并对角质形成细胞的分化具有促进作用,干扰Th1细胞的成熟以及Th1型细胞因子的表达<sup>[13,14]</sup>,

促进产生调节性T细胞,促进白介素-10(interleukin 10,IL-10)的分泌<sup>[15]</sup>,进而对Th、Th2细胞介导免疫反应进行抑制。在本研究中,B组患者治疗后随着时间的推移PASI评分均逐渐降低,治疗6周后,PASI评分降至(4.48±2.19)分,与治疗前的(13.49±4.49)分相比较显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明,卡泊三醇在治疗四肢斑块状银屑病中具有较好的临床效果。在本研究中,治疗的总有效率为69.05%。有研究认为,卡泊三醇软膏作为斑块状银屑病治疗最为常用的一种外用药物,其治疗效果与强效糖皮质激素相当,但单独外用时常导致患者出现局部皮肤的刺激症状。在本研究中,尚未发现B组有不良事件发生。

他克莫司作为从土壤里链霉菌属真菌中分离出来<sup>[16]</sup>的一种大环内酯类抗生素,能够结合细胞内蛋白FKBP-12,形成他

克莫司 -FKBP-12<sup>[7]</sup>、钙调磷酸酶构成的复合物以及钙调蛋白等物质,对钙调磷酸酶的活性进行抑制,干扰活化 T 细胞核转录因子(nuclear factor of activated T cells,NFAT)的去磷酸化或易位<sup>[8]</sup>,抑制 IL-2、干扰素等淋巴因子的产生<sup>[9]</sup>。除此之外,他克莫司还抑制 IL-3、IL-4、IL-5、巨噬细胞 - 粒细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)等因子的产生<sup>[10]</sup>,进而阻断早期 T 细胞的活化而发挥治疗作用。在本研究中,A 组患者治疗后随着时间的推移 PASI 评分均逐渐降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。并且,A 组治疗银屑病总有效率为 64.29%,说明他克莫司外用治疗斑块状银屑病疗效显著。但同一时间 PASI 评分组间对比,差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组银屑病患者的总有效率为 64.29%,与 B 组的 69.05%相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示他克莫司外用治疗斑块状银屑病的疗效与卡泊三醇软膏相当。在本研究中,A 组发现 3 例患者出现皮肤红斑、瘙痒及烧灼感,停药后症状消失,说明,他克莫司临床应用具有一定的安全性。

综上所述,他克莫司与卡泊三醇软膏治疗四肢斑块状银屑病均安全有效,且二药相比,疗效相当。

#### 参考文献(References)

- [1] Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, et al. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study[J]. Br J Dermatol, 2013,168(6):1243-1251
- [2] Mason Anne R, Mason James, Cork Michael, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2013,3(10):25-28
- [3] Herrier RN. Advances in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. American Journal of Health-System Pharmacy, 2011,68(9):795-806
- [4] 杨元文,刘瑞凤,侯瑞霞,等.银屑病患者皮肤间充质干细胞分泌表皮生长因子、转化生长因子- $\beta 1$  水平及意义 [J]. 临床皮肤科杂志, 2013,42(6):331-334  
Yang Yuan-wen, Liu Rui-feng, Hou Rui-xia, et al. The levels and significance of EGF and TGF- $\beta 1$  secreted by skin-derived mesenchymal stem cells in psoriasis [J]. Journal of Clinical Dermatology, 2013,42(6):331-334
- [5] 洪金妮,安海燕.白细胞介素-38 的生物学功能及其与银屑病的关系[J].国际免疫学杂志,2013,36(3):187-189  
Hong Jin-ni, An Hai-yan. The biological effects of interleukin-38 and its relationship with psoriasis[J]. International Journal of Immunology, 2013,36(3):187-189
- [6] Ports WC, Khan S, Lan S, et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical J anus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2013,169(1): 307-312
- [7] Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double blind, placebo controlled phase II dose ranging study[J]. British Journal of Dermatology,2013,168(2):412-421
- [8] 卢井发,罗迪青,曾招林,等.STA-21 治疗寻常型银屑病的疗效观察 [J]. 现代生物医学进展,2013,13(16):3099-3101  
Lu Jing-fa, Luo Di-qing, Zeng Zhao-lin, et al. STA-21 on the Treatment of Psoriasis Vulgaris[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013,13(16):3099-3101
- [9] 叶萍,黄伟林,郑力,等.Th17 细胞相关因子与寻常型银屑病的相关性研究[J]. 重庆医学,2013,42(15):1706-1707,1710  
Ye Ping, Huang Wei-lin, Zheng Li, et al. A research on correlation between Th17 related cytokines and psoriasis vulgaris [J]. Chongqing Medicine,2013,42(15):1706-1707,1710
- [10] 李鑫,范洁琳.Th17/Treg 细胞在银屑病的发病机制研究进展[J]. 现代生物医学进展,2012,12(24):4769-4772  
Li Xin, Fan Jie-lin. Advancements in Th17/Treg Cells in the Pathogenesis of Psoriasis [J]. Progress in Modern Biomedicine,2012, 12(24):4769-4772
- [11] Tirado-Sánchez Andrés, Ponce-Olivera Rosa Marí a.Preliminary study of the efficacy and tolerability of combination therapy with calcipotriene ointment 0.005% and tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of stable plaque psoriasis[J]. Cutis, 2012,90(3):140-144
- [12] Turner MJ, Dasilva-Arnold SC, Yi Q, et al. Topical application of a vitamin D analogue exacerbates atopic dermatitis and induces the atopic dermatitis-like phenotype in Stat6VT mice [J]. Pediatric dermatology, 2013,30(5):574-578
- [13] Feldman SR, Mills M, Brundage T, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of calcipotriene foam, 0.005%, vs vehicle foam in the treatment of plaque-type psoriasis of the scalp[J]. J Drugs Dermatol, 2013,12(3):300-306
- [14] 刘鸿伟,李建国.卡泊三醇软膏联合窄谱中波紫外线治疗银屑病疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2010,24(10):977-978  
Liu Hong-wei, Li Jian-guo. Observation of the Curative Effect of Calcipotriol Ointment Combine with Narrow-band Ultraviolet B on Psoriasis [J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology,2010,24(10):977-978
- [15] 赵娜,晋红中.外用他克莫司与卡泊三醇治疗斑块状银屑病的疗效与安全性评价[J]. 临床皮肤科杂志,2012,41(10):626-628  
Zhao Na, Jin Hong-zhong. Efficacy and safety of tacrolimus ointment and calcipotriol ointment in the treatment of plaque psoriasis [J]. Journal of Clinical Dermatology, 2012,41(10):626-628
- [16] Tobias A, Marsen. How Safe Is Conversion from Tacrolimus to Its Generic Drug-A Single Center Experience [J]. Open Journal of Nephrology, 2012,2(4):72-77
- [17] Mei-Ling Yee, Hui-Hui Tan, Wan-Jin Sia, et al. Influences of Donor and Recipient Gene Polymorphisms on Tacrolimus Dosing and Pharmacokinetics in Asian Liver Transplant Patients[J]. Open Journal of Organ Transplant Surgery, 2013,3(3):53-61
- [18] Vinayak Dhungel, Monica M. Colvin-Adams, Peter M. Eckman,et al. Short-Term Outcomes in Heart Transplant Recipients Treated with Generic Tacrolimus Compared to Prograf [J]. Open Journal of Organ Transplant Surgery, 2013,3(2):19-21
- [19] Masashi Yuki, Yosiaki Oota, Noriaki Nagata, et al. Tacrolimus for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in a Dog [J].Open Journal of Veterinary Medicine, 2012,2(3):158-162
- [20] Hongqi Ren, Guofang Chen, Xuan Zhou, et al. The Clinical Efficacy of Low-Dose Tacrolimus Combined with Tripterygium to Treat the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome[J]. Open Journal of Nephrology, 2012,2(4):97-104