

· 临床研究 ·

308 nm 准分子光治疗儿童斑秃疗效观察及对血清中炎症因子的影响

许洁¹ 周翹楚¹ 佟冬青² 汪洋¹ 李温如¹ 陈志伟¹

¹浙江省温州市中西医结合医院皮肤科,温州 325000; ²浙江省温州市疾病预防控制中心,温州 325000

通信作者:陈志伟,Email:wz75czw@163.com

【摘要】 目的 观察 308 nm 准分子光治疗轻型儿童斑秃的疗效及对患儿外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)及调节性 T 细胞(Treg 细胞)相关因子水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将 60 例轻型儿童斑秃患儿分为观察组及对照组,每组 30 例,另外本研究同时选取 30 例健康儿童纳入健康组。2 组患儿均同时涂擦米诺地尔酊,口服复方甘草酸苷片;观察组患儿在此基础上辅以 308 nm 准分子光照射治疗,对照组则辅以卤米松乳膏封包治疗。于治疗前、治疗 2 周、4 周、6 周、8 周及 12 周时记录 2 组患儿毛发生长及不良反应情况,于治疗前、治疗结束时分别检测 2 组患儿外周血白介素-17(IL-17)、IL-6、IL-21 和转化生长因子-β(TGF-β)水平,并与健康组进行对比。**结果** 治疗结束时观察组及对照组治疗有效率(分别为 90.0%和 86.7%)组间差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患儿外周血 IL-17、IL-6、IL-21 及 TGF-β 水平与治疗前差异均具有统计学意义($P<0.05$);并且治疗后观察组外周血 IL-17 水平亦明显低于对照组水平($P<0.05$);治疗后观察组外周血 IL-21、TGF-β 及对照组 IL-17、IL-6、TGF-β 水平与健康组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 308 nm 准分子光照射治疗儿童轻型斑秃疗效与激素封包疗法相当,且不良反应较少,患儿及家长治疗依从性均较好,其治疗机制可能与调节血清中 Th17 及 Treg 细胞相关因子水平有关。

【关键词】 准分子光; 斑秃; 白介素-17; 白介素-6; 白介素-21; 转化生长因子-β

基金项目:浙江省温州市科技局课题(Y20170789)

Funding: Science and Technology Project of Wenzhou City, Zhejiang Province(Y20170789)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.10.014

斑秃(alopecia areata, AA)是一种非瘢痕性、易复发的常见慢性炎症性脱发,其发病机理尚未明确。目前儿童及青少年斑秃患者呈增多趋势^[1],并有学者观察发现儿童斑秃往往进展更快、病情更重,较成人患者更容易发展为全秃或普秃^[2]。由于斑秃患儿低配合度及药物可能引起的副反应,许多针对成人患者的治疗方法不适用于儿童斑秃患者,在很大程度上影响了治疗与控制,导致许多患儿病情迁延不愈,严重影响其身心健康。有研究发现辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)均参与了斑秃的发病过程^[3-4],而紫外光照射治疗可通过增强 Treg 细胞功能,抑制机体免疫应答强度,从而改善斑秃症状^[5]。308 nm 准分子光作为一种纯度较高的中波紫外线,具有较强的免疫调节作用,近年来被广泛应用于治疗各种难治性皮肤病^[6-7]。基于此,本研究采用 308 nm 准分子光照射治疗轻型斑秃患儿,并观察治疗前、后患儿血清 Th17 及 Treg 细胞相关因子水平变化,初步探讨 308 nm 准分子光治疗儿童斑秃的可能机制,现报道如下。

对象与方法

一、对象及分组

患儿纳入标准如下:①均符合《临床皮肤病学》斑秃诊断标准^[8],脱发面积<50%,斑片型;②年龄 4~14 岁,男、女不限;③最近 1 个月内未全身应用糖皮质激素、免疫抑制剂或免疫调节剂,近 1 周内无外用药物史;④能遵医嘱按要求完成治疗与随

访;⑤监护人签署知情同意书,同时本研究经温州市中西医结合医院伦理学委员会审批(批号:2017201)。患儿排除标准包括:①因头癣、红斑狼疮等自身免疫病引起脱发、假性斑秃或瘢痕性脱发等;②合并头部毛囊炎、湿疹、银屑病等其他皮肤病;③合并光感性皮炎、卟啉病等紫外线可诱发加重的疾病;④合并严重肝、肾等重要脏器功能障碍。如患儿有以下情况则从本研究中撤出,包括:①不能按要求完成治疗及随访;②发生严重不良反应;③中途申请退出研究等。

选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月期间在我院就诊且符合上述标准的斑秃患儿 60 例,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组,每组 30 例。2 组患儿年龄、性别、病程、脱发斑片数量、拉发试验阳性率(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究同时选取在我院儿童保健科体检的健康儿童 30 例纳入健康组,纳入儿童各项

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		病程 (月, $\bar{x} \pm s$)
			男	女	
观察组	30	9.43±2.61	20	10	1.08±0.88
对照组	30	9.03±2.77	19	11	0.93±0.72
组别	例数	斑片数量(例)		拉发试验(例)	
		单发	多发	阳性	阴性
观察组	30	17	13	4	26
对照组	30	20	10	7	23

体检及实验室检查指标均正常,共有男 17 例,女 13 例,年龄 5~14 岁,平均(8.72±2.77)岁,其性别组成、年龄分布与观察组、对照组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

二、治疗方法

2 组患儿均外涂米诺地尔酊(商品名为蔓迪,浙江万晟药业有限公司出品),每日 2 次;口服复方甘草酸苷片(商品名为美能,日本秋山片剂株式会社出品),每日 3 次,每次 50~100 mg,连续治疗 12 周。观察组在此基础上辅以 308 nm 准分子光照射治疗,对照组则辅以强效糖皮质激素封包治疗,具体治疗内容如下。

1.308 nm 准分子光照射治疗:选用丁克斯 308 nm 准分子光治疗系统(GP908A 型)对斑秃皮损部位进行照射治疗。在正式治疗前,先于患儿前臂内侧皮肤处测量最小红斑剂量(minimal erythema dose, MED)。初始照射剂量小于 MED,通常为 50 mJ/cm²。治疗后观察、记录患儿病灶反应情况,根据红斑程度调整下一次照射剂量。如红斑持续时间短于 24 h,下一次照射剂量增加 25~50 mJ/cm²;如红斑持续 24~48 h 可维持原照射剂量;如红斑持续时间超过 48 h,需将照射剂量降低 25~50 mJ/cm²;如照射后皮损部位出现水疱、瘙痒、脱屑等症状,需延迟至所有症状基本消退后再治疗,并将照射剂量降低 100 mJ/cm²。治疗过程中患儿需全程佩戴遮光镜,每周治疗 2 次,持续治疗 12 周。

2.激素封包治疗:选用卤米松乳膏(商品名为澳能,香港澳美制药厂)进行封包治疗,于每晚睡前将其均匀涂抹于毛发脱落处,再用塑料薄膜封包(可戴市售塑料浴帽)后睡觉,次日起床后褪去,持续治疗 12 周。

三、效果评价

于治疗前、治疗 2 周、4 周、6 周、8 周及 12 周时记录 2 组患儿毛发生长及不良反应情况,于治疗前、治疗结束时检测 2 组患儿血清白介素-17(interleukin 17, IL-17)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、白介素-21(interleukin 21, IL-21)及转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)水平。

1.毛发生长情况评估:A0——脱发处无新生毳毛生长;A1——脱发处新生黑色毳毛面积占 1%~24%;A2——脱发处新生黑色毳毛面积占 25%~49%;A3——脱发处新生黑色毳毛面积占 50%~74%;A4——脱发处新生黑色毳毛面积占 75%~99%;A5——脱发处长满新生黑色毳毛^[4]。疗效评价标准如下:A0~A2 为无效,A3~A5 为有效,A4~A5 为治愈,有效率=有效例数/总例数×100%^[9-10]。

2.细胞因子检测:采集患儿外周静脉血 4 ml,置于干燥清洁试管中离心(3000 r/min)3 min,离心后将血清保存于-70 ℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附技术(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 2 组患儿治疗前、后血清中 IL-17、IL-6、IL-21 及 TGF-β 水平,并与健康体检儿童进行对比。上述细胞因子检测试剂盒均购自晶美生物工程有限公司。

3.不良反应观察:不良反应包括治疗中及治疗后出现的红斑、水疱、刺痛、瘙痒、皮肤感染、毛细血管扩张、皮肤菲薄等异常,由患儿家长报告后统一整理、记录。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料组内比较采用配对 t 检验,组

间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 2 组患儿外周血 Th17 及 Treg 细胞相关因子水平分析

治疗前 2 组斑秃患儿外周血 IL-17、IL-6、IL-21 及 TGF-β 水平组间差异均无统计学意义($P>0.05$),2 组斑秃患儿上述指标与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组患儿上述细胞因子水平与治疗前差异均具有统计学意义($P<0.05$),并且观察组 IL-17 水平亦较对照组进一步降低,组间差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组 IL-21、TGF-β 及对照组 IL-17、IL-6、TGF-β 水平与健康组间差异仍具有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 2 组患儿血清 Th17 及 Treg 细胞相关因子水平比较(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-17	IL-6	IL-21	TGF-β
观察组					
治疗前	30	50.62±11.17 ^c	7.64±2.36 ^c	21.74±4.59 ^c	21.27±5.42 ^c
治疗后	30	35.69±5.42 ^{ab}	4.50±0.97 ^a	17.02±3.21 ^{ac}	34.09±3.89 ^{ac}
对照组					
治疗前	30	51.70±8.26 ^c	7.82±5.67 ^c	20.87±6.10 ^c	20.04±4.64 ^c
治疗后	30	39.90±5.29 ^{ac}	5.01±1.49 ^{ac}	16.30±3.06 ^a	32.65±5.68 ^{ac}
健康组	30	29.30±6.66	4.00±1.34	14.42±4.13	38.61±9.16

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$;与健康组相同指标比较,^c $P<0.05$

二、治疗后 2 组患儿疗效对比

治疗前 2 组患儿斑秃评分均不超过 A1 水平,治疗结束后发现 2 组患儿斑秃处毛发均有不同程度生长;观察组平均治疗起效时间为(5.60±1.43)周,明显早于对照组平均起效时间[(7.93±1.70)周],组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗结束时 2 组患儿临床疗效结果详见表 3,表中数据经统计学比较,发现 2 组患者有效率组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 治疗结束时 2 组斑秃患儿临床疗效结果比较

组别	例数	治愈(例)	无效(例)	有效(例)	有效率(%)
观察组	30	22	3	27	90.0
对照组	30	19	4	26	86.7

三、2 组患儿不良反应情况比较

观察组有 26 例患儿经 308 nm 准分子光照射后出现局部一过性轻中度红斑,1 例出现重度红斑伴水疱,暂停治疗、对症处理后消退,后续治疗未见复发,4 例主诉局部轻度瘙痒或刺痛,2 例出现脱屑,均未影响治疗。对照组治疗过程中有 7 例患儿出现头皮毛囊炎,暂停卤米松乳膏、外涂夫西地酸乳膏后消退,未影响后续治疗,未见脓肿、病毒疣或单纯疱疹等皮肤感染;有 6 例患儿出现轻度皮肤菲薄、毛细血管扩张,未给予特殊处理。

讨 论

斑秃发病机制十分复杂,目前认为是一种由 T 淋巴细胞介

导,累及毛囊器官的特异性自身免疫性疾病。Th17 与 Treg 细胞是一组来源于 CD4⁺ T 淋巴细胞,但在分化及功能上具有相互拮抗作用的免疫调节细胞^[11];其中 Th17 细胞能通过特异性分泌多种细胞因子(如 IL-17、IL-21、IL-22、IL-6、TGF- α)促进炎症反应,进而加速自身免疫性疾病发生^[12];而 Treg 细胞主要分泌抑制性细胞因子(如 TGF- β 、IL-10),能抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞活化及增殖,维持或增强机体免疫耐受,下调免疫应答,阻止自身免疫性疾病发生或减轻症状^[13]。本研究结果显示,治疗前 2 组斑秃患儿其外周血中 IL-17、IL-6、IL-21 及 TGF- β 水平与健康组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明斑秃患儿外周血中 Th17 细胞相关因子表达亢进,Treg 细胞相关因子表达下调,提示斑秃患儿外周血中 Th17 和 Treg 细胞存在功能失衡,能导致机体免疫耐受下调,引起生长期毛囊免疫赦免被破坏,最终导致脱发。

目前,儿童斑秃可采用局部激素外涂或封包,外用米诺地尔、二苯环丙烯酮,局部照射长波紫外线或 308 nm 准分子激光,口服复方甘草酸苷、激素等免疫调节剂,但疗效均不尽如人意。国内有学者推荐首选强效糖皮质激素局部封包治疗儿童斑秃,并发现该疗法对血清促肾上腺皮质激素及尿游离皮质醇水平均无明显影响,局部使用激素产生的副反应也可在停用后逐渐消失^[10]。但在临床实践中绝大多数患儿家长不愿接受强效激素封包治疗,且患儿在睡眠时容易扯落薄膜也使得该方法不易执行,故寻找与激素局部封包疗效相当、操作简便且安全的治疗方法具有重要临床意义。

308 nm 准分子光是一种纯度较高的中波紫外线,与传统窄谱中波紫外线相比,其诱导皮损处浸润 T 细胞凋亡的作用更强,能发挥更好的临床疗效。本研究 2 组患儿分别经相应治疗后,发现其外周血中 IL-17、IL-6、IL-21 及 TGF- β 水平均较治疗前有不同程度改善,但仍有部分细胞因子(如观察组外周血中 IL-21、TGF- β 、对照组 IL-17、IL-6 和 TGF- β)水平与健康组存在显著差异,提示斑秃患儿难以完全治愈且容易复发,可能与其免疫状态持续异常有关。本研究观察组患儿经 308 nm 准分子光照射及米诺地尔酊外涂、复方甘草酸苷口服治疗后,发现其临床有效率达 90.0%,与局部强效激素封包联合米诺地尔和复方甘草酸苷的疗效相当,并略高于 Al-mutairi 等^[14]运用 308 nm 准分子激光治疗成人斑秃的有效率(81%),分析可能与联用其他治疗手段有关。另外观察组治疗后起效时间(约 5.6 周)明显短于激素封包起效时间(约 7.9 周),与 Aubin 等^[15]应用 308 nm 准分子光(每周照射 1 次)治疗斑秃的起效时间较接近,但最佳有效治疗间隔还有待进一步观察。

308 nm 准分子光因治疗选择性高,累积剂量明显低于传统光疗,长期应用不良反应较少,国内、外亦未见长期应用对人体致癌的相关报道。本研究观察组患儿主要不良反应为治疗后一过性红斑及瘙痒,重度红斑伴水疱仅 1 例,经对症处理后很快恢复,未影响后续治疗;与局部激素封包比较,308 nm 准分子光疗不良反应少且轻微,患儿及家属治疗依从性均较好。

综上所述,本研究结果表明,308 nm 准分子光照射治疗轻型斑秃患儿疗效与激素封包治疗效果相当,同时还具有起效快、不

良反应少、操作方便、患儿及家长治疗依从性好等优点,其治疗机制可能与调节 Th17 及 Treg 细胞相关因子表达水平有关。

参 考 文 献

- [1] Crowder JA, Frieden IJ, Price VH. Alopecia areata in infants and newborns [J]. *Pediatr Dermatol*, 2002, 19(2): 155-158. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2002.00034.X.
- [2] 赵莹, 巩毓刚, 张斌, 等. 斑秃患者的临床特征-附 524 例临床、皮肤镜及病理特点 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2011, 27(11): 751-754. DOI: 10.3969/j.issn.1009-1157.2011.11.002.
- [3] Tanemura A, Oiso N. Alopecia areata; infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles [J]. *Dermatology*, 2013, 226(4): 333-336. DOI: 10.1159/000350933.
- [4] Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(3): 543-548. DOI: 10.1111/bjd.12396.
- [5] Ito T, Aoshima M, Ito N, et al. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata [J]. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301(5): 373-380. DOI: 10.1007/s00403-009-0936-8.
- [6] 丛林, 杨蓉娅. 308 nm 准分子光治疗皮肤病进展 [J]. *国际皮肤性病杂志*, 2015, 41(6): 363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2015.06.007.
- [7] 肖媛媛, 孙玉娟. 儿童斑秃治疗进展 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2014, 28(10): 1069-1071. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.2014.1069.
- [8] 赵辨. *中国临床皮肤病学* [M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1186-1187.
- [9] Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream [J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(10): 1276-1277. DOI: 10.1001/archderm.136.10.1276.
- [10] 曹慧, 杨雨清, 章星琪, 等. 强效糖皮质激素局部封包法治疗儿童斑秃疗效观察 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(10): 647-651. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2015.10.031.
- [11] 叶倩如, 王霞, 熊春萍. Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子与斑秃的关系研究进展 [J]. *中外医学研究杂志*, 2015, 13(18): 160-163. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.18.090.
- [12] Bettelli E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 625-627. DOI: 10.1016/j.coi.2007.07.020.
- [13] Chen Z. Foxp3 and ROR γ t: transcriptional regulation of Treg and Th17 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(5): 536-542. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.008.
- [14] Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children [J]. *Pediatric Dermatol*, 2009, 26(5): 547-550. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00980.x.
- [15] Aubin F, Vigan M, Puzenat E, et al. Evaluation of a novel 308nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses [J]. *Br J Dermatol*, 2005, 152(1): 99-103. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06320.x.

(修回日期: 2019-09-25)

(本文编辑: 易 浩)