

· 短篇论著 ·

窄谱中波紫外线对寻常型银屑病患者血清
1,25-二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 的影响

缪泽群 宋继权

银屑病 (psoriasis) 是在多基因遗传背景下,由 T 淋巴细胞介导的一种复杂的免疫反应,影响细胞内信号传导功能,刺激表皮角质细胞过度增殖、真皮血管襻异常增生及炎性细胞浸润的慢性炎症性皮肤病,其发病机制目前尚未完全明确,且无满意的治疗方法。国内外报道,窄谱中波紫外线 (narrowband ultraviolet B, NB-UVB) 照射治疗银屑病取得较好疗效,但治疗机制尚不清楚;维生素 D 活性代谢产物 1,25 二羟基维生素 D₃ [1,25-dihydroxyvitamin D₃] 及其衍生物有抑制增殖、诱导分化以及免疫调节的作用。近年来,活性维生素 D 骨化三醇以及衍生物 (如卡泊三醇等) 已成为治疗银屑病的有效手段。白细胞介素 37 (interleukin 37, IL-37) 是一种具有炎症抑制作用的细胞因子,其在自身免疫性疾病及炎症性疾病中的作用是目前的研究热点^[1,2]。本研究通过检测寻常型银屑病患者经 NB-UVB 治疗前后血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 水平变化,旨在探讨其治疗机制。

一、资料与方法

(一) 研究对象及分组

入选标准:①符合《临床皮肤病学》^[3] 寻常型银屑病诊断标准;②银屑病皮损面积和严重程度指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分^[4] 为轻、中度寻常型银屑病;③3 个月内无光疗或光化学治疗史;④2 周内无糖皮质激素治疗史;⑤6 周内无维 A 酸类药物、免疫调节剂及中药等系统性抗银屑病治疗史;⑥经伦理委员会批准,且患者签署知情同意书。

排除标准:①合并有着色性干皮病、皮炎、系统性红斑狼疮、恶性黑色素瘤、基底细胞癌或鳞癌等其他皮肤病;②妊娠期及哺乳期;③其他免疫功能疾病;④重要器官功能障碍;⑤其他光敏性疾病;⑥砷剂或放射治疗史患者。

选取 2013 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治且符合上述标准的银屑病患者 30 例作为观察组,其中男 17 例,女 13 例,年龄 18~76 岁,平均 (39.3 ± 13.5) 岁。

另选取同期入院体检的健康志愿者 30 例作为对照组,其中男 18 例,女 12 例;年龄 20~73 岁,平均 (37.8 ± 12.1) 岁,2 组性别、年龄等基本资料经统计学分析比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

(二) 治疗方法

观察组患者进行 NB-UVB 照射治疗。NB-UVB 为德国 Waldmann 公司 UV1000 光疗仪,波长 310~315 nm,峰值 311 nm;最小红斑量 (minimum erythema dose, MED) 采用 SUV-1000 日光紫外线模拟器测定。NB-UVB 照射的初始剂量为 MED 的 50%,

即 0.3~0.4 J/cm²,每周照射 3 次。如照射皮肤无红斑反应,以后每次增加剂量 0.1 J/cm²,至出现淡红斑维持该剂量,疗程 8 周,共照射 24 次,最大剂量 3.0 J/cm²。若出现疼痛性红斑则暂停照射,在红斑消退后恢复照射,剂量减少 50%;照射中遮盖保护患者的眼部及外生殖器部位;治疗期间嘱患者避免暴晒,每次治疗后给予润肤乳膏外用,以防止皮肤干燥。对照组不行照射治疗。

(三) 疗效判定标准

1. PASI 评分:采用 PASI 评分对银屑病患者皮损进行评价^[4],包括皮损面积评分和皮损严重程度评分。①根据皮损面积评分,全身分为头颈部、上肢、躯干和下肢四个部位,分别占体表面积的 10%、20%、30% 和 40%;4 个部位分别以 0~6 分进行皮损面积 (acreage, A) 评分,0 分,无皮损;1 分,1%~9%;2 分,10%~29%;3 分,30%~49%;4 分,50%~69%;5 分,70%~89%;6 分,90%~100%。②根据临床严重程度评分,各个部位根据红斑 (erythema, E)、浸润 (infiltration, I) 和脱屑 (desquamation, D) 用 0~4 分进行严重程度评分,0 分为无皮损;1 分为轻度;2 分为中度;3 分为重度;4 分为非常严重。③计算各身体部位评分的分值,再累加得到总分,分值范围 0~72 分;分数越高表示病情越重;计算公式为 $PASI = 0.1 \times A_{\text{头}} \times (E_{\text{头}} + I_{\text{头}} + D_{\text{头}}) + 0.2 \times A_{\text{上肢}} \times (E_{\text{上肢}} + I_{\text{上肢}} + D_{\text{上肢}}) + 0.3 \times A_{\text{躯干}} \times (E_{\text{躯干}} + I_{\text{躯干}} + D_{\text{躯干}}) + 0.4 \times A_{\text{下肢}} \times (E_{\text{下肢}} + I_{\text{下肢}} + D_{\text{下肢}})$ 。

2. 瘙痒程度评定:采用目测类比法 (visual analogue scale, VAS)^[5] 评分对瘙痒程度进行评定,基本的方法是使用一条长 10 cm 的游动标尺,一面标有 10 个刻度,两端分别 0 分端和 10 分端,0 分表示无瘙痒,10 分代表难以忍受的剧烈瘙痒。临床使用时将有刻度的一面背向患者,让患者在直尺上标出能代表自己瘙痒程度的相应位置,医师根据患者标出的位置为其评出分数。

3. 疗效评定:分别于计算观察组患者治疗前和治疗 8 周后 (治疗后) 的 PASI 评分,按公式 (1) 计算 PASI 评分下降指数^[4],根据 PASI 评分下降指数评定患者治疗效果。

$$\text{PASI 评分下降指数} = \frac{\text{治疗前 PASI 评分} - \text{治疗后 PASI 评分}}{\text{治疗前 PASI 评分}} \times 100\% \quad (1)$$

疗效评价标准:①痊愈——PASI 评分下降指数 $\geq 90\%$;②显效——PASI 评分下降指数为 60%~90%;③有效——PASI 评分下降指数为 20%~60%;④无效:PASI 评分下降指数 $\leq 20\%$ 或皮损无变化。显效率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总病例数 $\times 100\%$, 总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

(四) 血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 水平的检测

采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测观察组患者治疗前和治疗后及健康对照组的血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 水平,并进行组间的血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 水平比较。试剂盒购自上海信

裕生物科技有限公司及美国 R&D 公司,操作步骤按照试剂盒说明。采用 Bio-Rad550 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)在 450 nm 处测 A 值,建立标准曲线求出样品中的含量。

(五)统计学方法

所有数据均用 SPSS 13.0 版统计软件进行统计学分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,观察组治疗前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

二、结果

(一)观察组患者治疗前、后临床症状评分及疗效比较

1. 症状评分分析:观察组患者治疗后的 PASI 评分较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后患者的 VAS 评分亦较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 观察组患者治疗前、后 PASI 和 VAS 评分比较
(分, $\bar{x} \pm s$)

观察时间	例数	PASI 评分	VAS 评分
治疗前	30	16.63 $\pm$ 7.35	6.25 $\pm$ 1.57
治疗后	30	5.21 $\pm$ 2.47 ^a	3.19 $\pm$ 1.05 ^a

注:与治疗前比较, ^a $P < 0.01$

2. 临床疗效分析:观察组 30 例患者全部完成治疗,其中痊愈 8 例,显效 17 例,有效 4 例,无效 1 例。显效率为 83.3%,总有效率为 96.7%。

(二)观察组患者治疗前、后及健康对照组的血清学检测指标比较

1. 血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 水平比较:观察组患者治疗前血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 水平明显低于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后患者血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 水平较组内治疗前明显提高,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后患者血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

2. 血清 IL-37 水平比较:观察组患者治疗前血清 IL-37 水平明显高于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后患者血清 IL-37 水平较组内治疗前明显提高,且差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 2。

表 2 观察组患者治疗前、后及对照组的血清学检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1,25 二羟基 维生素 D ₃ (pg/ml)	IL-37 (ng/ml)
对照组	30	60.14 $\pm$ 18.57	8.42 $\pm$ 5.33
观察组			
治疗前	30	45.12 $\pm$ 12.68 ^a	14.26 $\pm$ 7.23 ^a
治疗后	30	64.43 $\pm$ 19.71 ^b	29.41 $\pm$ 11.05 ^{ab}

注:与对照组比较, ^a $P < 0.01$;与组内治疗前比较, ^b $P < 0.01$

(三)不良反应

30 例患者中 2 例患者在 NB-UVB 照射后全身出现轻至中度色素沉着,停止治疗后 2~4 个月自行消退。1 例患者出现轻度皮肤红斑、瘙痒,未见明显疼痛、红斑及水疱,不影响继续治疗。

三、讨论

近年来,银屑病在遗传学、免疫学以及临床研究方面均取得

较大的进展,紫外线光疗是其治疗方法之一,利用 NB-UVB 治疗银屑病亦取得了良好的疗效,311 nm 波长的 NB-UVB 可产生最佳治疗效果而不良反应轻微^[6]。光疗可促使表皮产生维生素 D₃,维生素 D₃ 活性代谢产物 1,25 二羟基维生素 D₃ 及其衍生物通过维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)发挥重要的生理作用,除调节钙、磷代谢外,1,25 二羟基维生素 D₃ 及其衍生物抗增殖及促分化的免疫调节作用是当前研究的热门领域^[7-8],它可能是通过调节皮肤局部的免疫反应、抑制角质细胞的增殖并诱导分化从而有效地治疗银屑病。因此,进一步了解维生素 D 及其衍生物在银屑病中的作用机制,对于更有效地治疗银屑病具有重要的意义。

维生素 D 可以通过机体自身合成或通过膳食摄入体内,皮肤是暴露在紫外线下能产生维生素 D 的唯一器官,食物中天然存在的维生素 D 较少。无论是食物中获取还是紫外线照射后自身合成的维生素 D₂ 和维生素 D₃ 都是未活化的激素,需要在肝脏内转变成 25(OH)D₃,即骨化二醇,这是维生素 D 在体内循环的主要形式^[9]。在甲状旁腺激素作用下,25(OH)D₃ 在肾脏中羟化成为 1,25(OH)₂D₃,即骨化三醇,其活性最强,是维生素 D 在体内发挥生物学作用的主要形式。研究发现,骨化三醇对单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞等细胞具有免疫调节作用^[10]。1,25(OH)₂D₃ 进入细胞内与 T 细胞上的 VDR 结合,抑制 T 细胞向 Th1 方向分化,且增强了 T 细胞向 Th2 方向分化,有助于减轻 Th1 细胞免疫反应有关组织损伤^[11]。

白细胞介素-1(inteleukin-1, IL-1)家族共有 11 个成员,IL-1 家族第 7 个成员(IL-1 family 7, IL-1F7),最初是 2000 年利用计算机序列分析发现鉴定的一个细胞因子,最近又被命名为 IL-37^[12],目前的研究主要集中于 IL-37b。IL-37 的生物学功能目前仍未完全阐明,其抗炎效应却已得到了广泛的证实,巨噬细胞或上皮细胞中过表达 IL-37 几乎可以完全抑制致炎性因子的产生^[13]。由于 IL-37 具有较强抑制炎症反应的作用,使其在类风湿性关节炎、结肠性肠炎等自身免疫性疾病和炎症性疾病的防治及发病机制中的作用研究受到关注^[14];健康人群在基础状态下不表达 IL-37,但在炎症组织中 IL-37 高表达。IL-37 可阻止炎症在整个机体的发展,作为一种炎症抑制因子对自身免疫性疾病和炎症性疾病具有保护作用,具有潜在的临床应用价值^[15]。

本研究采用 PASI 评分和 VAS 评分科学全面地反映了银屑病治疗前、后的变化,结果显示, NB-UVB 治疗后,患者的 PASI 评分和 VAS 评分均有显著降低($P < 0.01$),且不良反应轻微,说明治疗安全有效;观察组患者治疗前的血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 水平低于健康人群,而 IL-37 水平高于健康对照组,提示二者均可能参与银屑病的发病机制;治疗后患者病情好转,血清 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 均进一步升高,提示 NB-UVB 可能通过上调 1,25 二羟基维生素 D₃ 及 IL-37 水平,减少其相关细胞因子分泌水平而发挥治疗作用。近有报道显示,维生素 D 可促进 IL-37 高表达,二者在 NB-UVB 治疗银屑病过程中的作用机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] McNamee EN, Masterson JC, Jedlicka P, et al. Interleukin 37 expression protects mice from colitis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(40): 16711-16716.

- [2] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(3): 127-147.
- [3] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 759-772.
- [4] Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis area severity index and the dermatology life quality index: the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(3): 333-337.
- [5] Langner MD, Maibach HI. Pruritus measurement and treatment[J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(3): 285-288.
- [6] 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.
- [7] Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy[J]. J Photochem Photobiol B, 2010, 101(2): 117-123.
- [8] Al-Mutairi N, Shaaban D. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on serum vitamin D and cathelicidin (LL-37) in patients with chronic plaque psoriasis[J]. J Cutan Med Surg, 2014, 18(1): 43-48.
- [9] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [10] Tangheiti EA. The role of topical vitamin D modulators in psoriasis therapy[J]. J Drugs Dermatol, 2009, 8(8): 4-8.
- [11] Baeke F, Gysemans C, Korf H, et al. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(9): 1597-1606.
- [12] Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10308-10314.
- [13] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future[J]. Immunity, 2013, 39(6): 1003-1018.
- [14] Tete S, Tripodi D, Rosati M, et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(1): 31-38.
- [15] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1014-1022.

(修回日期: 2015-04-10)

(本文编辑: 汪 玲)

· 外刊摘英 ·

Assessment of gout treatment by ultrasound

BACKGROUND AND OBJECTIVE Gout is a common arthritis, resulting from the deposition of monosodium urate crystals within the joints. This disorder affects one to two percent of adults in developed countries, and may be increasing in prevalence. Crystal deposition has traditionally been identified by using joint aspirants. Gout may also be diagnosed by ultrasound (US), based upon the presence of a “double contour sign”. This study evaluated the ability of US to detect a decrease or disappearance of the US features of gout after the initiation of urate lowering therapy.

METHODS This prospective study included 16 males with gout, averaging 61 years of age. Evaluations were made of the first metatarsophalangeal joints and knees at baseline and after six months of treatment. Medical intervention include either allopurinol, 100 mg per day, or febuxostat, 80 mg per day, both titrated to achieve target serum uric acid levels of less than 360 μmol per liter.

RESULTS Features of gout had not disappeared in four patients who did not reach the target blood levels of serum uric acid. Among those who did achieve target levels, there was an excellent correlation with a decrease or disappearance of US features in all joints reviewed.

CONCLUSION This study of patients with gout found that the disappearance of urate deposits by ultrasound analysis correlates well with the efficacy of urate lowering therapy drugs.

【摘自: Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, et al. Ultrasound n gout: a useful tool for following urate lowering therapy. Joint Bone Spine, 2015, 82: 42-44.】

Ultrasound use and contamination of injection sites

BACKGROUND AND OBJECTIVE Localized corticosteroid injection is used to treat a number of musculoskeletal disorders of the knee and shoulder. Some have estimated the risk of post-injection infection to be 4.6 per 100,000 injections. As ultrasound (US) is commonly used to assist with these injections, this study was designed to determine whether the use of nonsterile gel increases the risk of contamination.

METHODS Subjects were 26, healthy volunteers whose skin was prepared in a manner simulating therapeutic intra-articular shoulder injections under US guidance. Skin swabs were taken at the injection site before skin preparation, after skin preparation, after sterile gel application, and after nonsterile gel application. In addition, swabs were taken of the US transducer, and 10 sample swabs of nonsterile US transmission gel for determination of bacterial contamination.

RESULTS Increased skin contamination was found with sterile US gel use, but not with nonsterile gel use. Of those with positive cultures after the first swab, no contamination was noted after alcohol preparation. Of the cultures from the nonsterile gel, none were positive. None of the cultures from the US probe were positive for bacteria.

CONCLUSION This study found that the use of US probes and transmission gel may result in greater contamination of the site. The authors suggest sterile preparation of the entire field, including the area of US use.

【摘自: Sherman T, Ferguson J, Davis W, et al. Does the use of ultrasound affect contamination of musculoskeletal injection sites? Clin Ortho Rel Res, 2015, 473(1): 351-357.】