

· 临床研究 ·

窄谱中波紫外线治疗银屑病的疗效观察及其对血清 TGF- β 、TNF- α 含量的影响

严月华 翟晓翔 王兴刚

【摘要】 目的 探讨窄谱中波紫外线(NB-UVB)治疗寻常型银屑病的疗效及对银屑病患者血清 TGF- β 和 TNF- α 含量的影响。**方法** 将 73 例银屑病患者分为治疗组(43 例)及对照组(30 例)。治疗组患者采用 NB-UVB 照射治疗,对照组患者采用普通 UVB 照射治疗,每周照射 3 次,共持续治疗 6 周,同时选取 30 例健康志愿者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附技术检测上述各组患者治疗前、后血清转化生长因子- β (TGF- β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量变化情况。**结果** 治疗组 43 例患者经 NB-UVB 治疗后,有 11 例临床治愈,总有效率达 83.7%;对照组 30 例患者经普通 UVB 照射后,仅有 3 例临床治愈,总有效率为 37.8%,治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.01$);2 组患者经相应治疗后其 TNF- α 水平均较治疗前显著降低,TGF- β 水平均较治疗前明显升高,其中以治疗组的改善幅度尤为显著,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 采用 NB-UVB 照射治疗银屑病患者疗效好,副作用少,可显著抑制银屑病患者血清 TNF- α 水平,同时促进 TGF- β 含量增高。

【关键词】 银屑病,寻常型; 紫外线,窄谱中波; 转移生长因子- β ; 肿瘤生长因子- α

目前紫外线(ultraviolet, UV)照射已成为临床治疗银屑病的重要手段之一。近年来国外研究发现,波长为 310~313 nm 的 UVB 对银屑病疗效较佳,其红斑效应较小,无明显副反应,患者依从性较好。在国内,窄谱中波紫外线(narrow-band ultraviolet, NB-UVB,其波长为 311~313 nm)也开始用于银屑病的临床治疗,但相关的报道较少。为探讨 NB-UVB 治疗银屑病的疗效及对患者血清中细胞因子的影响,我们观察了患者治疗前、后其血清转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量的变化,以进一步研究 NB-UVB 治疗银屑病的相关机制。现将结果报道如下。

资料与方法

一、临床资料

本研究共选取 2003 年 1 月至 2005 年 1 月间在我院门诊就医的寻常型银屑病患者 73 例,其皮损典型,临床诊断明确;共有男 39 例,女 34 例;年龄 16~61 岁,平均(37.1 $\pm$ 8.3)岁;病程 2 周~21 年,平均(7.5 $\pm$ 4.3)年。所有入选患者均为初次发病或入选前 3 个月未进行任何光疗或光化学治疗,治疗前 1 个月内未内服或外用任何药物,均无严重心、肝、肾等内脏疾患。将其随机分为 NB-UVB 照射组(治疗组,43 例)和对照组(30 例),同时选取 30 例健康志愿者作为健康对照组,3 组研究对象的年龄、性别组成等基本一致,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、治疗方法

治疗组患者采用 NB-UVB 进行照射治疗,治疗设备为 UV100L 系统(德国 Waldmann 公司出品,紫外线照射强度为 9.13 mW/cm²,波长为 309~313 nm),对患处行 NB-UVB 照射。根据冯炯等^[1]的研究结果,将所有患者的最小红斑量(minimal erythema dose, MED)均定为 0.6 J/cm²,初始照射剂量为 50%

MED(即 0.3 J/cm²),以后每次治疗时递增 10%,至患者照射部位出现淡红斑时则维持该剂量,若出现疼痛性红斑则暂停治疗,待红斑消退后继续照射,此时剂量较之前减少 50%,以后每次治疗再递增 10%,至出现淡红斑时则维持该照射剂量。NB-UVB 照射每周 3 次,6 周为 1 个疗程。对照组患者采用普通 UVB 照射治疗,治疗仪器为 SS-03AB 型紫外光疗仪(上海产),辐射强度为 210 μ W/cm²,照射距离为 20 cm,初始照射剂量为 0.02 J/cm²,以后根据患者的具体反应情况适当增加照射剂量(每次增加的照射剂量 $\leq$ 0.01 J/cm²),最大照射剂量不超过 0.06 J/cm²,每周照射 3 次,6 周为 1 个疗程。健康对照组在观察期间未给予任何特殊处理。

三、TGF- β 及 TNF- α 检测

各组对象分别于紫外线照射前及照射结束后各抽血 1 次,在无菌条件下分离血清,封存后置于 -20℃ 环境下待检。TGF- β 试剂盒和 TNF- α Elisa 试剂盒均由晶美生物工程公司出品,实验操作严格按照试剂盒说明书进行,用 PBS 液作为阴性对照,每份标本均设有复孔,结果取其平均值。

四、疗效评定标准

于紫外线照射前及照射结束后记录各组患者的皮损部位、范围、红斑大小、鳞屑及皮肤浸润情况等,并参照银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分标准^[2]计算各组患者全身各个部位皮损面积积分,进而得出其 PASI 总分。

按目前通用的公式计算 PASI 变化值, PASI 变化值 = [(治疗前 PASI 总分 - 治疗后 PASI 总分) / 治疗前 PASI 总分] $\times$ 100%。治愈:患者皮损消退或 PASI 变化值 $\geq$ 90%;显效: PASI 变化值为 60%~89%;有效: PASI 变化值为 25%~59%;无效: PASI 变化值 $<$ 25%。有效率 = (治愈病例数 + 显效病例数) / 总病例数 $\times$ 100%。

五、统计学分析

本研究患者治疗前、后 TGF- β 、TNF- α 检测数据以($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院皮肤科(严月华);徐州中医院皮肤科(翟晓翔);山东省淄博市职业病防治医院皮肤科(王兴刚)

结 果

一、各组患者临床疗效比较

各组患者经为期 6 周的治疗后,治疗组及对照组患者的临床疗效详见表 1。对照组共有 29 例患者完成治疗(其中 1 例患者因对紫外线过敏而停止照射),该组患者最大照射剂量为 $0.95 \sim 1.20 \text{ J/cm}^2$,平均累积剂量为 $(16.10 \pm 4.13) \text{ J/cm}^2$;患者治疗前、后的平均 PASI 评分值分别为 (11.2 ± 3.6) 分和 (2.9 ± 1.3) 分;治疗组患者最大照射剂量为 1.3 J/cm^2 ,平均累积剂量为 $(12.34 \pm 3.23) \text{ J/cm}^2$,患者治疗前、后的平均 PASI 评分值分别为 (11.6 ± 4.1) 分和 (2.2 ± 0.9) 分。治疗组患者经 NB-UVB 照射后,共临床治愈 11 例患者,随访 1 年仅有 2 例复发,复发后再予 NB-UVB 照射治疗仍可好转;对照组经 UVB 治疗后,共临床治愈 3 例,随访 1 年有 1 例复发,复发后再予 UVB 照射亦可好转。

表 1 治疗组及对照组患者临床疗效比较(例,%)

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	有效率 (%)
治疗组	43	11(25.6)	25(58.1)	5(11.6)	2(4.7)	83.7
对照组	29	3(10.3)	8(27.6)	9(39.1)	9(39.1)	37.9*

注:与治疗组比较,* $P < 0.01$

二、各组对象治疗前、后血清 TGF- β 、TNF- α 检测结果比较

各组对象治疗前、后血清 TNF- α 和 TGF- β 检测结果详见表 2,表中数据显示,健康对照组血清 TNF- α 及 TGF- β 水平与治疗组及对照组治疗前、后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗组与对照组患者各项检测指标分别与治疗前比较,差异也有统计学意义($P < 0.01$);治疗组患者治疗后各项指标与对照组治疗前、后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 各组患者治疗前、后血清 TGF- β 、TNF- α 检测结果比较

组 别	例数	TGF- β (pg/ml)	TNF- α (ng/ml)
健康对照组	30	892.7 ± 120.8	0.57 ± 1.28
治疗组			
治疗前	43	$683.6 \pm 118.9^*$	$53.65 \pm 26.78^*$
治疗后	43	$813.4 \pm 98.5^{* \#}$	$21.81 \pm 8.31^{* \#}$
对照组			
治疗前	29	$678.3 \pm 116.5^* \Delta$	$54.12 \pm 24.39^* \Delta$
治疗后	29	$752.6 \pm 83.4^* \# \Delta$	$33.78 \pm 13.64^* \# \Delta$

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与同组治疗前比较, $^{\#}P < 0.01$;与治疗组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.01$

三、各组患者不良反应比较

治疗组有 17 例、对照组有 21 例患者经治疗后,发生不同程度的瘙痒及皮肤干燥等,外用润肤霜后症状改善;治疗组有 3 例、对照组有 7 例患者经照射 9~18 次后,其照射部位出现淡褐色色素沉着斑,于治疗结束 3~4 个月后自行消失。

讨 论

紫外线光疗是治疗银屑病的重要方法之一,其波长的选择对银屑病光疗效果具有重要意义,其中 UVB 波长为 $290 \sim 320 \text{ nm}$ (处于紫外线生物活性最活跃的部分),能透入人体皮肤深达真皮浅、中层;而 NB-UVB 穿透力较普通 UVB 更强,且不易

灼伤皮肤,能更有效地诱导真皮中的 T 细胞凋亡^[3],同时使朗格汉斯细胞的抗原呈递及活化 T 细胞的功能受到抑制^[4],并且还避开了 DNA 吸收峰值(265 nm 左右),因而降低了其致癌性。Tzung 等^[5]研究报道,在相同照射剂量水平上,UVB 较 NB-UVB 更能造成 DNA 损伤;在获取相同治疗效果的前提下,NB-UVB 照射剂量较 UVB 高 10 倍,但造成的 DNA 损伤两者间差异不显著;另外 NB-UVB 的红斑效应也较普通 UVB 轻微,据报道,最容易引起红斑效应的波段是 300 nm 左右,通过对健康志愿者进行实验后发现,NB-UVB 产生最小红斑所需的焦耳量是 UVB 的 4 倍,表明 NB-UVB 较不容易产生红斑效应^[6]。本次研究结果显示,NB-UVB 治疗寻常型银屑病的有效率为 83.7% ,与国内、外报道相近^[2,7],而 UVB 治疗寻常型银屑病的有效率仅为 37.9% ,提示 NB-UVB 治疗寻常型银屑病疗效显著优于普通 UVB 照射,且不良反应较少,表明 NB-UVB 照射是治疗寻常型银屑病的重要方法之一^[8]。

人类主要的 TGF- β 有 3 种异构体,分别是 TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 及 TGF- $\beta 3$,它们必须与特异性受体结合后才能发挥生物学效应,如抑制角质形成细胞生长等^[9]。人体内多种细胞如抗原激活的 T、B 淋巴细胞、血小板、分化活跃的组织细胞及大部分肿瘤细胞均能分泌 TGF- β 。TGF- β 对细胞的生长、分化及免疫调节都有重要作用(主要发挥负性免疫调节)。TGF- β 具有抑制上皮细胞增殖与分化的活性,还能抑制细胞增殖,其作用机制可能与调控细胞生长周期有关,包括:①抑制视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)蛋白的磷酸化,阻止细胞从 G1 期进入 S 期^[10];②抑制细胞增殖过程中原癌基因 c-myc 表达;③与 p53 共同抑制细胞周期进程;④增强或激活抑制因子 p21 和 p27 活性,间接抑制在细胞周期中起重要作用的细胞周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinase, Cyclin-CDKs)复合物的活性,从而阻滞细胞生长进程^[11]。此外,TGF- β 的抗炎、抗趋化作用与银屑病的病理过程有一定关联性。在本研究中,银屑病患者血清 TGF- β 水平明显低于健康对照者,与国外文献报道不一致^[12];患者经 NB-UVB 照射后,其血清 TGF- β 浓度显著增加,可能与 NB-UVB 照射使患者角质细胞增殖水平降低有关,但其中确切机制有待进一步研究。

TNF- α 来源于被皮肤炎症信号激活的角质细胞和真皮巨噬细胞,具有激活单核、多核及巨噬细胞的能力,是一种多效应细胞因子,可促进多种细胞因子生成。TNF- α 在银屑病中的可能机制包括:蛋白酶抑制剂是诱导银屑病中角质细胞增殖和分化异常的重要因素之一,Pfundt 等^[13]研究发现,TNF- α 无论在 mRNA 水平或蛋白质水平均能诱导蛋白酶抑制剂表达,说明 TNF- α 能影响角质形成细胞的再生、分化,是银屑病组织病理改变的基础;此外,弹性蛋白酶抑制剂 elafin 由角质细胞生成,可导致表皮中性粒细胞浸润,而 TNF- α 可刺激角质细胞分泌 elafin^[14];成纤维细胞功能改变也被认为与银屑病的发病机制有关,Fransson 等^[15]通过体外细胞培养发现,由银屑病患者成纤维细胞分泌的 IL-6 水平于 TNF- α 刺激前、后均较正常人降低,表明银屑病患者成纤维细胞分泌 IL-6 的能力减弱,而 TNF- α 能诱导成纤维细胞向这一表型转变;同时 TNF- α 还能促进内皮细胞和角质形成细胞表达细胞间黏附分子-1,该效应对银屑病患者皮损中淋巴细胞浸润具有重要意义^[16]。TNF- α 也是重要的促炎症细胞因子,可加快皮损炎症形成,促进角质细胞增

生等^[17]。本研究结果显示,银屑病患者血清 TNF- α 水平显著高于健康对照者,与冯峥等和甘才斌等^[18,19]的研究结果一致,经 NB-UVB 治疗后,其血清 TNF- α 水平降低,表明 NB-UVB 照射可通过抑制炎症递质(如 TNF- α 等)表达而发挥银屑病治疗效用。

参 考 文 献

- 冯舸,张美华,毕志刚. 南京地区正常人窄谱和广谱中波紫外线引起最小红斑量的测定. 临床皮肤科杂志,2004,33:272-274.
- Dawe RS, Rainwright NJ, Cameron H, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis; three times or five times weekly treatment. Br J Dermatol, 1998, 138:833-839.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol, 2003, 139:719-727.
- Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, et al. 312-nanometer ultraviolet B light narrow-band UVB induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. J Exp Med, 1999, 189:711-718.
- Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broad-band and narrow-band UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. Photochem Photobiol, 1998, 67:647-650.
- Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. Br J Dermatol, 1999, 140:995-1009.
- Walters IB, Burack LH, Coven TR, et al. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1999, 40:893-900.
- Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol, 2001, 26:343-350.
- 毕爱华. 医学免疫学. 北京:医学军医出版社, 1995. 78.
- Cebtrilla M, Ji CH, Casinghino S, et al. Rapid flux in transforming growth factor- β receptors on bone cells. Biol Chem, 1996, 271:18616-18622.
- Florenes VA, Bhattacharya N, Banni MR, et al. TGF- β 1 mediated G1 arrest in a human melanoma cell line lacking p15: evidence for cooperation between p22 and p27. Oncogene, 1996, 13:2447-2451.
- Nockowski P, Szepietowski JC, Ziarkiewicz M, et al. Serum concentrations of transforming growth factor beta 1 in patients with psoriasis vulgaris. Acta Dermatovenereol Croat, 2004, 12:2-6.
- Pfundt R, Wingens M, Bergers M, et al. TNF- α and serum induce SKALP/elafin gene expression in human keratinocytes by a p38 MAP kinase-dependent pathway. Arch Dermatol Res, 2000, 29:180-187.
- Tanaka N, Fujioka A, Tajima S, et al. Elafin is induced in epidermis in skin disorders with dermatol neutrophilic infiltration; interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha stimulate its secretion in vitro. Br J Dermatol, 2000, 143:728-732.
- Fransson J, de-la-Torre B, Hammar H. Psoriasis fibroblasts secrete lower amounts of IL-6 than healthy fibroblasts before and after stimulation with TNF- α . Arch Dermatol Res, 1999, 291:538-541.
- 张春玲, 谢志宏, 贾青, 等. 银屑病患者血清中细胞因子 TNF- α 和 IL-6 测定. 临床皮肤科杂志, 2000, 29:277.
- 杨志波, 向亚萍, 欧阳恒. 银屑病患者口服竹黄颗粒剂前后血清白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平的比较. 中华皮肤科杂志, 2000, 33:423.
- 冯峥, 张郁, 李恒进. 阿维 A 酸治疗银屑病临床疗效观察及血清 α -肿瘤坏死因子检测. 临床皮肤科杂志, 2004, 33:278-280.
- 甘才斌, 张艳菊, 刘兴宏, 等. 阿维 A 对银屑病临床疗效观察及血清 SIL-2、TNF- α 的影响. 中国麻风皮肤病杂志, 2005, 21:346-347.

(修回日期:2006-04-12)
(本文编辑:易 浩)

跖筋膜炎牵拉疗法的疗效研究

桂柯科 俞永林 姜建元

跖筋膜炎是成年人中发病率较高的疾病,典型症状是在晨起或长时间休息后开始站立行走时,逐渐出现跟底及足心的疼痛,体检可有整个跖筋膜的压痛,以跟骨结节内侧处明显,足趾、踝关节在被动背伸时疼痛和压痛更明显^[1-5]。非手术治疗是本病常用的治疗方法^[1-4,6]。虽然对经过非手术治疗后症状无缓解的患者可以考虑施行跖筋膜松解等手术治疗,但是术后可能产生很多并发症^[7,8],所以手术治疗应谨慎采用,寻找安全有效的非手术疗法十分必要。本研究采用随机对照前瞻性研究,对跖筋膜炎牵拉疗法的疗效进行比较,以期临床治疗本病提供参考。

资料与方法

一、一般资料

2004 年 5 月至 2005 年 3 月在我科门诊就诊并确诊为跖筋膜炎的患者 40 例,诊断主要依据临床症状和体征^[1-5]。这些患者跟痛症状持续时间在 2 周至 5 年不等,大部分在 6 个月以内,

经多种保守治疗均疗效不佳。将 40 例患者随机分为 A 组和 B 组。其中 A 组患者 21 例,男 11 例,女 10 例;年龄为 19~75 岁,平均(53.7 $\pm$ 13.4)岁;体重 46~87 kg,平均(67.8 $\pm$ 9.6)kg;体重指数 20.4~30.1,平均(24.46 $\pm$ 2.50);每日平均站立时间 1~10 h,平均(4.5 $\pm$ 2.3)h。B 组患者 19 例,男 10 例,女 9 例;年龄为 38~78 岁,平均(59.1 $\pm$ 10.6)岁;体重 49~89 kg,平均(72.5 $\pm$ 10.7)kg;体重指数 20.7~30.8,平均(26.06 $\pm$ 2.59);每日平均站立时间 2~9 h,平均(4.3 $\pm$ 2.1)h。2 组患者在年龄、性别、体重、体重指数、每日平均站立时间方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

A 组:采用跖筋膜牵拉疗法,患者坐位,做“脚跷二郎腿”动作(将患肢跷于健肢之上),用患足的同侧手抓紧患足的足趾并向胫骨的方向用力牵拉,直至感觉到足弓紧张为止,持续约 5 s。进行牵拉的同时,要求患者用患足的对侧手触摸足底跖筋膜的拉紧处,以确认牵拉的方向和力度正确。

B 组:采用跟腱牵拉疗法,患者面墙站立,双手向前撑住墙,患肢在后,健肢在前,患足的足趾正对着健足的足跟,然后微屈