

二氧化碳点阵激光联合复方倍他米松治疗白癜风的疗效及对 Th17 相关细胞因子的影响[△]

张丽娜*, 苗国英[#](河北工程大学附属医院皮肤科, 河北 邯郸 056002)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0030-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.007



摘要 目的:探讨二氧化碳点阵激光联合复方倍他米松治疗白癜风的疗效及对 Th17 相关细胞因子的影响。方法:选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的白癜风患者 90 例,根据随机数表法分为对照 I 组(二氧化碳点阵激光)、对照 II 组(复方倍他米松)和联合治疗组(二氧化碳点阵激光合并复方倍他米松),每组 30 例。比较各组患者的疗效、Th17 相关细胞因子水平。结果:联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的不良反应发生率分别为 13.33%(4/30)、10.00%(3/30)和 6.67%(2/30),差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的面部-颈部、四肢和手-脚部位白斑复色时间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组患者的面部-颈部、四肢和手-脚部位白斑复色时间显著短于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的白细胞介素(IL)17、IL-22 和 IL-23 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),联合治疗组患者的 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平显著低于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的有效率分别为 90.00%(27/30)、63.33%(19/30)和 56.67%(17/30),联合治疗组患者的有效率显著高于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:二氧化碳点阵激光联合复方倍他米松治疗白癜风安全、有效,可降低患者血清 Th17 细胞相关因子 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平。

关键词 二氧化碳点阵激光;复方倍他米松;白癜风;疗效观察;Th17 相关细胞因子

Efficacy of Carbon Dioxide Fractional Laser Combined with Compound Betamethasone in the Treatment of Vitiligo and Its Effects on Th17-Related Cytokines[△]

ZHANG Lina, MIAO Guoying (Dept. of Dermatology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Hebei Handan 056002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the efficacy of carbon dioxide fractional laser combined with compound betamethasone in the treatment of vitiligo and its effects on Th17-related cytokines. **METHODS:** Totally 90 patients with vitiligo admitted into the hospital from Jan. 2018 to Jan. 2020 were extracted to be divided into the control group I (carbon dioxide fractional laser), control group II (compound betamethasone) and combination therapy group (carbon dioxide fractional laser combined with compound betamethasone) via the random number table method, with 30 cases in each group. The efficacy and Th17-related cytokines were compared. **RESULTS:** There was no statistically significant difference in adverse drug reactions among the combination therapy group, control group I and control group II [13.33%(4/30), 10.00%(3/30) and 6.67%(2/30), $P>0.05$]. Difference of recovery time of white spots on face-neck, limbs and hands-feet in combination therapy group, control group I and control group II was statistically significant ($P<0.05$). The recovery time of white spots on face-neck, limbs and hands-feet in combination therapy group was significantly shorter than that in control group I and control group II, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the levels of interleukin (IL)-17, IL-22 and IL-23 in combination therapy group, control group I and control group II had statistical significance ($P<0.05$), and the levels of IL-17, IL-22 and IL-23 in combination therapy group were significantly lower than those in control group I and control group II, with statistically significant difference ($P<0.05$). The effective rate of combination therapy group, control group I and control group II was respectively 90.00% (27/30), 63.33% (19/30) and 56.67% (17/30), the effective rate of combination therapy group was significantly higher than that of control group I and control group II, with statistically significant difference ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of carbon dioxide fractional laser combined with compound betamethasone in the treatment of vitiligo is significant, which can reduce the levels of serum Th17 cell related cytokines such as IL-17, IL-22 and IL-23.

[△] 基金项目:河北医学科学研究课题计划项目(No. 20220661)

* 主治医师。研究方向:皮肤美容、色素性皮肤病。E-mail:hxyfmoodwf61@21cn.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:皮肤美容、皮肤肿瘤、银屑病。E-mail:hxyfmoodwf61@21cn.com

白癜风是常见的皮肤病,其特征是局部皮肤发生色素脱失,形成不规则形状的白斑^[1]。该病主要由于色素细胞的损害或缺乏引起,可能与遗传、免疫调节和神经内分泌等因素有关^[2]。治疗方法包括外用药物、内服药物及激光治疗等多种方式^[3]。其中,外用药物主要用于轻度白癜风,如针对皮肤局部的涂抹类药物、增加黑色素合成的生物反应制剂等;内服药物可用于控制疾病发作,如口服糖皮质激素类药物、免疫抑制剂等;激光治疗(如二氧化碳点阵激光)可用于促进色素细胞再生和重组,改善色素脱失情况;手术切除适用于某些局部较小的白斑^[4]。二氧化碳点阵激光和复方倍他米松(糖皮质激素类药物)都是治疗白癜风的常用方法。二氧化碳点阵激光可以修复被白癜风损伤的色素细胞和提高黑色素生成能力,促进色素重组,从而缩小白斑面积,减少白斑严重程度;复方倍他米松具有抗炎和免疫抑制作用,可以减轻或消除炎症反应,对白癜风也有一定的治疗效果^[5]。Th17 细胞被认为是与白癜风相关的一种免疫细胞,影响 Th17 相关细胞因子的水平可能对治疗白癜风有相应的作用^[6]。本研究旨在探讨二氧化碳点阵激光联合复方倍他米松治疗白癜风的疗效及对患者 Th17 相关细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的白癜风患者 90 例。纳入标准:符合白癜风诊断标准^[7],且为稳定期;年龄 12~60 岁,性别不限;6 个月内无皮疹发生;依从性良好,愿意定期接受检查和随访;3 个月内无系统或局部使用免疫抑制剂。排除标准:合并严重肝功能及肾功能不全、高血压、糖尿病及心脏病者;合并妊娠和哺乳期的妇女。所有参与者对本研究知情并签署知情同意书,本研究通过我院医学伦理委员会批准(批件号:2017[K]680)。将患者根据随机数表法分为对照 I 组、对照 II 组和联合治疗组。对照 I 组患者中,男性 17 例,女性 13 例;年龄 13~60 岁,平均(34.18±16.55)岁;病程 2~359 个月,平均(72.95±76.34)个月。对照 II 组患者中,男性 18 例,女性 12 例;年龄 12~55 岁,平均(34.09±12.48)岁;病程 2~360 个月,平均(73.26±67.23)个月。联合治疗组患者中,男性 16 例,女性 14 例;年龄 12~59 岁,平均(34.54±12.09)岁;病程 2~358 个月,平均(74.27±65.87)个月。三组患者性别、年龄和病程等临床资料具有可比性。

1.2 方法

(1)对照 I 组患者采用二氧化碳点阵激光 6~10 次(KL 型激光器,武汉仁诚医疗器械有限公司)。激光扫描根据皮损的形状和大小进行激光选择,不需降温,利多卡因局部麻醉。能量密度为 20~40 mJ/pulse,覆盖率为 10%~20%。激光治疗后,建议患者避免接触水,避免治疗区域的刺激和摩擦,保持皮肤干燥清洁,避免暴露在阳光下,穿着柔软的内衣,避免食用维生素 C 含量高的食物。(2)对照 II 组患者使用复方倍他米松注射液[规格:1 mL:二丙酸倍他米松(以倍他米松计)

5 mg 与倍他米松磷酸钠(以倍他米松计)2 mg],起始剂量为 1 mL,臀部深部肌肉注射,1 次 1 mL,每 21 d 给药 1 次,持续治疗 6 个月。(3)联合治疗组患者首先行二氧化碳点阵激光治疗,1 h 后行复方倍他米松注射液注射,具体方法同对照 I 组、对照 II 组。

1.3 观察指标

(1)不良反应:由 2 名经验丰富的医师评估不良反应发生率,包括肝肾功能异常、呕吐、发热、头痛、恶心和皮疹。(2)白斑开始复色时间:色素脱失斑出现缩小或出现色素点的开始时间。(3)Th17 相关细胞因子水平:分别抽取治疗前后各组患者晨起空腹外周血 5 mL,离心后将上清液储存于-80 ℃直至使用,采用双抗体酶联免疫吸附法检测白细胞介素(IL)17、IL-22 和 IL-23 水平。

1.4 疗效评定标准

临床疗效评估标准:痊愈,白斑全部消退,恢复至正常肤色;显效,白斑面积部分消退或缩小,恢复正常肤色的面积占皮损总面积≥50%;好转,白斑部分消退或缩小,恢复正常肤色的面积占皮损总面积<50%;无效,白斑无色素再生或范围扩大^[7]。有效率=(痊愈病例数+显效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组分级资料比较采用 *F* 检验;计数资料以例数或率表示,多组分级资料比较采用 Kruskal Wallis 秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应

三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*Kw*=0.741,*P*=0.691),见表 1。

表 1 三组患者不良反应发生情况比较

组别	头晕/例	胃部不适/例	局部瘙痒/灼灼感/例	眼睑水肿/例	不良反应/例(%)
联合治疗组(<i>n</i> =30)	1	1	2	0	4(13.33)
对照 I 组(<i>n</i> =30)	1	1	0	1	3(10.00)
对照 II 组(<i>n</i> =30)	0	1	0	1	2(6.67)

2.2 不同部位白斑复色时间

联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的面部-颈部、四肢和手-脚部位白斑复色时间比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);联合治疗组患者的面部-颈部、四肢和手-脚部位白斑复色时间显著短于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 血清细胞因子水平

治疗后,联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);联合治疗组患者的 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平显著低于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 三组患者不同部位白斑复色时间比较 ($\bar{x}\pm s$,周)

组别	面部-颈部	躯干	四肢	手脚
联合治疗组($n=30$)	3.04±0.37	3.72±0.43	4.01±0.43	4.78±0.43
对照 I 组($n=30$)	3.64±0.56	3.87±0.47	4.63±0.54	5.17±0.56
对照 II 组($n=30$)	3.56±0.52	3.91±0.49	4.78±0.56	5.21±0.52
<i>F</i>	13.250	1.398	18.981	6.606
<i>P</i>	<0.001	0.253	<0.001	0.002

表 3 三组患者治疗前后血清细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	IL-17		IL-22		IL-23	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组($n=30$)	33.65±8.54	15.82±4.87	34.76±8.54	15.12±3.76	6.79±2.73	2.89±1.37
对照 I 组($n=30$)	32.65±8.43	22.65±6.43	32.14±6.76	24.17±5.89	6.27±2.98	5.64±1.87
对照 II 组($n=30$)	31.98±8.12	21.76±6.13	33.74±7.32	23.87±3.54	6.89±2.84	5.89±1.75
<i>F</i>	0.303	12.090	0.912	38.759	0.409	29.560
<i>P</i>	0.740	<0.001	0.406	<0.001	0.666	<0.001

表 4 三组患者临床疗效比较

组别	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	有效率/%(例)
联合治疗组($n=30$)	18	9	3	0	90.00(27)
对照 I 组($n=30$)	11	8	9	2	63.33(19)
对照 II 组($n=30$)	8	9	9	4	56.67(17)

3 讨论

白癜风的特征主要是表皮中黑素细胞的破坏,然而,由于毛囊具有与其他含有黑素细胞的特殊身体部位相同的免疫特征,如大脑、眼睛和内耳,毛囊中的黑素细胞通常被保留^[8-10]。毛囊中的黑素细胞干细胞可用于补充具有新分化的功能性黑素细胞的白癜风皮损表皮^[11]。因此,治疗白癜风主要有 2 个目标:抑制自身免疫和促进毛囊黑素细胞再生。二氧化碳点阵激光和复方倍他米松都是目前被广泛用于治疗白癜风的方法^[12-13]。

本研究发现,联合治疗组患者的有效率显著高于对照 I 组、对照 II 组,说明治疗白癜风时,二氧化碳点阵激光与复方倍他米松联合应用可能具有更好的治疗效果。原因在于二氧化碳点阵激光是基于其刺激受损皮肤分泌炎症细胞因子的能力,以促进黑色素细胞增殖和迁移,并促进药物输送和吸收^[14]。皮肤的结构和角质层的屏障效应会显著抑制药效,二氧化碳点阵激光疗法可以产生一个温度损伤区域(即微小的毛孔),这对复方倍他米松药物输送有益^[15]。Yuan 等^[16]研究发现,二氧化碳点阵激光联合外用倍他米松治疗方案适用于稳定期非节段型白癜风,与本研究结果一致。本研究发现,联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明联合治疗在显著提高白癜风患者疗效的同时,也不会明显增加不良反应。联合治疗组患者的面部-颈部、四肢和手脚部位白斑复色时间显著短于对照 I 组、对照 II 组,表明对于上述部位的白斑,治疗方案优先考虑二氧化碳点阵激光与复方倍他米松药物联合应用可能更为科学、合理。白癜风被认为是由 T 淋巴细胞介导的自家免疫性疾病^[17]。CD4⁺ T 淋巴细胞可分为多个亚群,包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞,其中 Th17 细胞可分泌细胞因子 IL-17、IL-22 和 IL-23,在多种炎症性疾病中起重要作用,其在人体内起到调节免疫系统活性、抵御感染和损伤修复等多种作用^[18-20]。本研究发现,治疗后,联合治疗组患者的 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平显著低于对照 I 组、对照 II 组,表明联合治疗方法可以对免疫系统起到一定程度的调节作用,从而有助于减轻或控制白癜风的症状。

2.4 临床疗效

联合治疗组、对照 I 组和对照 II 组患者的有效率比较,差异有统计学意义($Kw=8.889, P=0.012$);联合治疗组患者的有效率显著高于对照 I 组、对照 II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

综上所述,二氧化碳点阵激光联合复方倍他米松治疗白癜风患者安全、有效,可降低血清 IL-17、IL-22 和 IL-23 水平。但本研究所有病例均来自我院,无法完全排除病例选择偏倚因素,且其具体作用机制仍不明确,今后需进一步研究验证。

参考文献

- [1] FRISOLI M L, ESSIEN K, HARRIS J E. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 621-648.
- [2] MARCHIORO H Z, SILVA DE CASTRO C C, FAVA V M, et al. Update on the pathogenesis of vitiligo[J]. *An Bras Dermatol*, 2022, 97(4): 478-490.
- [3] FENG Y F, LU Y. Advances in vitiligo: update on therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 986918.
- [4] KARAGAIH P, VALLE Y, SIGOVA J, et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(1): 7-24.
- [5] 孙铭徽, 陈香儒, 刘翔宇, 等. CO₂ 点阵激光联合他克莫司治疗局限型白癜风的临床疗效[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(5): 1061-1064.
- [6] AHMED A A E, MIKHAEL N W, ELFALLAH A A, et al. Unraveling the relation between vitiligo, interleukin 17, and serum amyloid A[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11): 6428-6433.
- [7] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿)[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2004, 3(1): 65.
- [8] YUAN J P, LU Y S, WU Y, et al. Investigation of optimal energy or density of a fractional CO₂ laser system in the treatment of stable non-segmental vitiligo[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2022, 49: 101684.
- [9] SENESCHAL J, BONIFACE K, D'ARINO A, et al. An update on Vitiligo pathogenesis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34(2): 236-243.
- [10] KHAITAN B K, SINDHUJA T. Autoimmunity in vitiligo: therapeutic implications and opportunities[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(1): 102932.
- [11] CHEUK S, SCHLUMS H, GALLAIS SÉRÉZAL I, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8⁺ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 287-300.

(下转第 37 页)