

银屑病外用药物治疗进展

张培*,单葵#(重庆医科大学附属第一医院皮肤科,重庆 400016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2446-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.48

摘要 目的:为外用药物治疗银屑病的研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对治疗银屑病的外用药物进行归纳和总结。结果与结论:银屑病的外用药物有多种,常用的有糖皮质激素、维生素D₃衍生物、维A酸、地蒽酚、焦油制剂和钙调磷酸酶抑制剂等,随着人们对银屑病不断研究及临床实践,越来越多新型的、安全的、疗效更好的外用药物出现,为银屑病的治疗提供了更广阔的前景。

关键词 银屑病;外用药物;进展

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病,临床上主要表现为红斑、鳞屑,在自然人群中的发病率0.1%~3%。据丁晓岚等^[1]关于我国六省市银屑病流行病学调查表明,其选取的调查点人群的银屑病总患病率为0.47%,与以往国内其他的同类调查相比有升高。银屑病发病机制复杂,虽然临床上治疗方法较多,但疗效不理想,严重影响患者的生活质量。随着近年对银屑病的研究发现,银屑病是一种免疫介导的炎性皮肤病,由于树突状细胞的激活,导致在T细胞的分化过程中占有重要地位的白细胞介素(IL)-12、IL-23、IL-17的释放,刺激角质形成细胞增生,促发并参与银屑病的形成^[2]。在银屑病的治疗方法中,外用药物治疗是主要方法之一,占有不可或缺的地位。银屑病的外用药物有多种,常用的有糖皮质激素、维A酸、维生素D₃衍生物、地蒽酚、焦油制剂以及钙调磷酸酶抑制剂等。

1 糖皮质激素

外用皮质类固醇激素自20世纪50年代被应用于临床,发展到现在已成为银屑病的主要外用治疗药物之一。其治疗银屑病的机制属非特异性,对不同病因导致的炎症及炎症的不同阶段均有抑制作用,可抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和递呈,干扰淋巴细胞的增殖,抑制免疫反应,抑制成纤维细胞的增殖及胶原的合成,抑制有丝分裂等^[3-5]。临床在治疗银屑病时可选择多种类型皮质类固醇激素。一般红皮病型和脓疱型银屑病选用弱效或中效的糖皮质激素,寻常型银屑病可选用中效或强效糖皮质激素。此外,根据病变部位的差异选择的糖皮

质激素也不同:腋窝、阴囊穿透力高的部位以及儿童、妇女的面部可选用弱效或中效的非氟化的糖皮质激素,如丁酸氢化可的松、糠酸莫米松;掌跖可用强效或超强效糖皮质激素,如二丙酸倍他米松、丙酸卤倍他索等。

糖皮质激素最常见的副作用是用药部位出现萎缩,轻度的萎缩停药后尚可恢复,但萎缩纹不易恢复,应予以注意。其他副作用如毛细血管扩张、毛囊炎及皮炎,一般在用药1~2个月后可出现,因此糖皮质激素不宜长期使用。除此之外,糖皮质激素与其他药物(如地蒽酚、维生素D₃衍生物、维A酸)联用,不仅可以提高疗效,还可减少副作用。毕志刚等^[6]用复方氯倍他索(0.05%氯倍他索+0.025%维A酸混合软膏)与其各自单独对照治疗寻常型银屑病共360例,结果两药混合组疗效明显优于单独治疗的两组,并且不良反应明显减少。

外用糖皮质激素应用于临床至今,已被加工成各种制剂:软膏剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、喷雾剂、洗发水^[7]。新的剂型为患者提供了新的选择,如0.05%丙酸氯倍他索喷雾不仅显示出优于常规激素制剂的疗效,而且使一些不能使用激素制剂的部位(如头皮)成为可能^[8]。丙酸氯倍他索及戊酸倍他米松泡沫剂因其吸收速度快和最小残留的优点,在患者中备受青睐,其有效性已在临床研究中证实^[9],且这两种制剂均适用于头皮银屑病的治疗。

2 维生素D₃衍生物

维生素D在正常皮肤结构与功能中是不可缺少的。维生素D₃发挥生理作用的活性形式是1,25-二羟维生素D₃,可抑制

carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease[J]. *Nanomedicine*, 2010, 6(3): 427.

[27] 任锦峰. 碳纳米管用于脑胶质瘤靶向递药和肿瘤热疗的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.

[28] Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1 663.

[29] 姚念, 樊维, 余永国, 等. 硫酸素二硫化物类脑靶向药物载体的设计与合成[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 115.

[30] 石浙秦, 任云, 樊维, 等. GLUT1介导的脑靶向去甲文拉法辛前药的设计与合成[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 118.

[31] 陈晓兰, 陆洋, 杜守颖, 等. 通窍散瘀方经不同途径给药血药和脑药动力学的比较研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2 668.

[32] 陈刚, 侯世祥, 胡平, 等. 经内耳途径靶向脑给药的初步研究[J]. *药理学报*, 2007, 42(10): 1 102.

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-02-06)

(编辑:陶婷婷)

* 硕士研究生。研究方向:皮肤变态反应性疾病。电话:023-89012827。E-mail:952853637@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:皮肤变态反应性疾病及皮肤组织病理。电话:023-89012820。E-mail:13983185859@163.com

角质形成细胞的增殖,减少角质细胞分化及炎症反应,并可以对靶细胞进行调控。有研究表明,使用维生素D₃类似物可以诱导银屑病皮损中胸腺间质淋巴细胞生成素和抗菌肽的生成,引起对IL-12/IL-23、p40、IL-1 α 、IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的抑制,从而改善银屑病皮损^[10]。临床中常用于银屑病的治疗药物包括骨化三醇、卡泊三醇及他卡西醇。这类药物不仅是比较敏感部位(如面部、乳房、腋下、腹股沟)斑块状银屑病的首选,而且对寻常型稳定期、斑块状银屑病的治疗也非常有效。郑东佳^[11]应用0.005%卡泊三醇软膏治疗78例静止期寻常型银屑病患者,结果显示,治疗后患者皮损面积、红斑、浸润、鳞屑均明显好转,严重程度总评分由治疗前的(23.0 \pm 9.7)分下降至治疗后的(5.7 \pm 7.5)分,下降了74.8%。其中,鳞屑评分下降最明显,由治疗前的(2.8 \pm 9.7)分下降至治疗后的(0.8 \pm 0.6)分,下降了70.8%。说明卡泊三醇软膏对鳞屑疗效显著。

维生素D₃衍生物主要副作用为皮肤刺激,表现为烧灼、瘙痒、红斑、脱屑、干燥。该药几乎不影响钙代谢,一般不需监测血尿钙的浓度,如果大面积应用或已有轻度钙代谢紊乱者,则应予以注意。

目前,一种新型的钙泊三醇泡沫制剂正在用于临床试验研究中。Feldman SR等^[12]的Ⅲ期、随机、双盲、赋形剂对照试验中,在363例>12岁的斑块型头皮银屑病的患者中,试验组使用0.005%钙泊三醇泡沫制剂治疗头皮8周,有40.9%的患者达到完全消退或基本完全消退,而对照组仅能达到24.2%。目前,该制剂正在被用于2~11岁的儿童临床试验中。

3 维A酸

维A酸可以调节角质形成细胞的终末分化,从而抑制其增殖。临床上维A酸类外用药物主要有:第一代非芳香维A酸,如全反式维甲酸乳膏、异维A酸凝胶、维胺酯E乳膏;第三代多芳香维A酸,如他扎罗汀、阿达帕林。根据美国食品与药物管理局(FDA)对维A酸类外用制剂适应证规定,其可用于患者体表面积<20%的银屑病患者。第三代维A酸中,他扎罗汀是第1个受体选择性外用维A酸,也是第1个允许外用治疗面积达10%的轻/中度银屑病患者维A酸类药物,其选择性地作用于维A酸受体的 γ 和 β 亚单位,可提高疗效,减少不良反应的产生。

该类药物副作用主要为皮肤黏膜的刺激反应,表现为红斑、脱屑、干燥、瘙痒、灼烧感、刺痛感等,多发生在治疗的第1个月,其严重程度与剂量呈正相关。可先采用低浓度、小面积治疗,让机体适应后再扩大面积、提高浓度,若刺激反应严重,可外用糖皮质激素以缓解症状^[13]。

近年,较多研究均表明他扎罗汀联合疗法疗效明显优于单一疗法。他扎罗汀与激素联合:Hendriks AG等^[14]对银屑病联合疗法进行了有效性和安全性回顾分析,许多临床研究结果表明,他扎罗汀和糖皮质激素联合应用治疗银屑病,比单用他扎罗汀疗效更为显著。该联合疗法起效快,且可使因长期使用激素引起的皮肤萎缩、毛细血管扩张和他扎罗汀引起的局部刺激等不良反应减少。他扎罗汀还可以与光化学疗法、中波紫外线(UVB)联用:Tzaneva S等^[15]的研究表明,他扎罗汀凝胶与补骨脂素(PUVA)联合治疗慢性斑块性银屑病疗效明显优于单用PUVA;Koo JY等^[16]的研究表明,用0.1%的他扎罗汀凝胶联合UVB治疗慢性斑块性银屑病,与赋形剂联合UVB

组和单用UVB组相比较,他扎罗汀与UVB联合治疗组皮损清除更快、更明显。

4 地萘酚

早在几世纪前,巴西人根据柯桤树中的柯桤素合成了地萘酚。在维生素D₃衍生物问世前,地萘酚常被国外学者作为银屑病的首选药物。Sehgal VN等^[17]的研究表明,地萘酚治疗银屑病主要是通过以下机制:抑制单核细胞,从而降低炎症介质IL-6、IL-8、INF- α 的水平;下调表皮生长因子受体,减少表皮生长因子受体结合;抑制与细胞增殖及炎症相关的酶的活性等。地萘酚为亲脂性药物,常用的剂型有软膏、糊剂、霜剂和棒剂。软膏对皮肤的灼热刺激和着色比糊剂和霜剂发生的频率高。糊剂较硬,可固定涂药,能用于皱褶部位。棒剂类似笔状,适用于顽固性的单一皮损,避免扩散到皮损周围皮肤。霜剂易涂展和清洗,适用于多毛部位或短期疗法。地萘酚治疗银屑病主要用于住院患者,对门诊患者主要采用短期接触疗法(20~30 min)^[18]。此外,地萘酚属于C类药物,妊娠期妇女应慎用。

地萘酚对皮肤具有刺激性,可引起皮损周围的皮肤红斑、瘙痒和疼痛,而且对皮肤和衣物易染色,不可用于面部和间擦部位。该药大量吸收可致肝脏、肠道以及神经系统中毒,因此不能用氮酮等促渗剂配方,以免吸收引起毒性反应。

近年,一些新的疗法和新的剂型使得地萘酚治疗更容易在家进行。如,短期接触式地萘酚治疗,该疗法的具体方案随应用时间和剂量而定,有1 h疗法、分钟疗法(10~30 min)、断续疗法(on/off therapy 60 s)、低剂量(0.1%~0.5%地萘酚)疗法、高剂量(1.0%~3.0%地萘酚)疗法、间歇疗法和频繁调整剂量疗法等。经调整浓度和接触时间的试验,发现以3%浓度为剂量的每日1次、每次20 min的渐强疗法疗效最佳^[19]。Gidwani SK等^[20]发现,将地萘酚包裹在脂质体内制成新制剂,不仅有较好的稳定性和渗透性,而且其刺激性及易着色性明显改善。Saraswat A等^[21]的随机双盲试验表明,0.5%脂质体地萘酚清除鳞屑斑块的能力与1.15%地萘酚软膏相当,说明该剂型疗效明显提高。

5 焦油制剂

焦油具有抗表皮增生、止痒、免疫抑制、抗炎、抗菌等作用,是治疗银屑病的良好药物,常用的有煤焦油、松馏油、糠馏油等。张宗保等^[22]采用复方煤焦油治疗银屑病的药效学研究表明,煤焦油洗剂有抑制角质形成细胞增殖、促进角质形成细胞正常分化的作用,对急性炎症有抑制作用,且煤焦油制剂抑制增殖、促进分化的作用均强于复方地萘酚软膏。焦油制剂治疗银屑病的方法有常规外涂、封包和联合其他药物治疗。煤焦油制剂对慢性稳定性银屑病、头皮银屑病及掌跖银屑病效果最好,但禁用于妊娠期(特别是妊娠前3月)、红皮病型、脓疱型银屑病和伴有严重痤疮、毛囊炎的患者。

煤焦油制剂长期广泛使用可经皮肤吸收致胃肠道功能障碍和肾中毒性变,且易发生毛囊炎、接触性皮炎、色素沉着和痤疮样疹等。由于传统煤焦油制剂的易染色及特殊味道限制了其在临床中的应用,新型煤焦油制剂Psorent很好地改善了这些缺点,其由15%煤焦油溶液组成,能被快速吸收,且操作简单,无传统煤焦油制剂的刺激性气味,因此更容易让患者接受^[23]。

6 钙调磷酸酶抑制剂

他克莫司和吡美莫司属于大环内酯类,为非皮质类固醇类外用免疫抑制剂,能够抑制T细胞活化中的重要分子神经磷酸酶活性,从而抑制促炎症细胞因子TNF- α 、干扰素(IFN)- γ 、IL-2、IL-17和IL-22的产生^[24]。目前,该类药物仅被批准用于特应性皮炎的治疗,其对银屑病的治疗尚未被临床试验认可。由于该类药物对角化过度的斑块性银屑病的渗透性较差,所以仅常用于吸收较好的部位,如面部、外阴部和皱襞部位。该类药物治疗显著,其有效性基本与中效或强效激素的作用相当^[25],且副作用小于激素。因此,在银屑病的治疗药物管理中,该类药物不仅可以用于特殊部位的治疗,还可以作为激素治疗后的替代维持治疗。Chiricozzi A等^[26]提出,为了提升其吸收率,可以和角质剥脱剂(如水杨酸)联用从而达到良好的治疗效果。

7 结语

银屑病是一种多基因控制的慢性炎症性疾病,外用药物治疗是其主要的治疗方法之一。随着国内外学者的不断研究和临床实践,越来越多的新型的、安全的、疗效更好的外用药物出现,为银屑病的治疗提供了更为广阔的前景。由于银屑病病理机制复杂,发病与多种因素相关,治疗需要个体化,严格判断疾病发展的阶段和程度,采用安全、有效的治疗方法,减少不良反应的发生。同时辅以心理护理,让患者对银屑病有更深刻的理解和认识,以取得最佳治疗效果。

参考文献

[1] 丁晓岚,王婷琳,沈伏葳,等.中国六省市银屑病流行病学调查[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(7):598.

[2] Sobell JM,Leonardi CL.Therapeutic development in psoriasis[J].*Semin Cutan Med Surg*,2014,33(4 Suppl):S69.

[3] 顾恒.糖皮质激素依赖性皮炎的诊断与治疗[J].中华皮肤科杂志,2007,40(1):5.

[4] 杜晓杭,宋为民.糖皮质激素性皮炎的研究进展[J].国外医学皮肤性病学分册,2005,31(5):268.

[5] 马占俊.糖皮质激素的临床应用[J].中国当代医药,2011,18(14):18.

[6] 毕志刚,倪容之,秦万章,等.复方丙酸氯倍他索软膏治疗寻常性银屑病临床疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2004,33(5):310.

[7] Stein L.Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids in the treatment of psoriasis[J].*J Am Acad Dermatol*,2005,53(1):39.

[8] Menter A.Topical monotherapy with clobetasol propionate spray0.05% in the COBRA trial[J].*Cutis*,2007,80(Suppl 5):12.

[9] Poulin Y,Papp K,Bissonnette R,et al.Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis[J].*J Dermatolog Treat*,2010,21(3):185.

[10] Sato-Deguchi E,Imafuku S,Chou B,et al.Topical vitamin D-analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions[J].*Br J Dermatol*,2012,167(1):77.

[11] 郑冬佳.0.005%卡泊三醇软膏治疗静止期寻常型银屑病

[J].中国医药导报,2009,6(1):53.

[12] 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.

[13] 周欣,张锡宝.维A酸在皮肤科临床应用的现状与进展[J].临床皮肤科杂志,2011,40(11):706.

[14] Hendriks AG,Keijsers RR,de Jong EM,et al.Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review[J].*J Eur Acad Dermatol Venereol*,2013,27(8):931.

[15] Tzaneva S,Hönigsmann H,Tanew A,et al.A comparison of psoralenplus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitolplus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis[J].*Br J Dermatol*,2002,147(4):748.

[16] Koo JY,Lowe NJ,Lew-Kaya DA,et al.Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis[J].*J Am Dermatol*,2000,43(5Pt1):821.

[17] Sehgal VN,Verma P,Khurana A.Anthralin/dithranol in dermatology[J].*Int J Dermatol*,2014,53(10):e449.

[18] 宋月星,邹先彪.美国皮肤病协会2009年银屑病外用药物治疗指南解读[J].实用皮肤病学杂志,2010,3(3):6.

[19] 申国庆.地蒽酚疗法的进展[J].国外医学皮肤性病学分册,1999,25(2):88.

[20] Gidwani SK,Singnurkar PS.Composition for delivery of dithranol: US,10/371,295[P].2003-02-21.

[21] Saraswat A,Agarwal R,Katara OP,et al.A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis[J].*J Dermatolog Treat*,2007,18(1):40.

[22] 张宗保,毛立国,刘可春,等.复方煤焦油洗剂治疗银屑病的主要药效学研究[J].齐鲁药事,2009,28(12):748.

[23] Chiricozzi A,Pitocco R,Saraceno R,et al.New topical treatments for psoriasis[J].*Expert Opin Pharmacother*.2014,15(4):461.

[24] Haider AS,Lowes MA,Suárez-Fariñas M,et al.Identification of cellular pathways of "type 1", Th17 T cells, and TNF-and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine in psoriasis[J].*J Immunol*,2008,180(3):1913.

[25] Kreuter A,Sommer A,Hyun J,et al.1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% bethamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study[J].*Arch Dermatol*,2006,142(9):1138.

[26] Chiricozzi A,Chimenti S.Effective topical agents and emerging perspectives in the treatment of psoriasis[J].*Expert Rev Dermatol*,2012,7(3):283.

(收稿日期:2015-02-01 修回日期:2015-04-06)

(编辑:陶婷婷)