

卤米松与吡美莫司分别联合窄谱 UVB 治疗小儿面部白癜风疗效比较

冯丽君¹, 庄绪臻², 赵彩红³, 刘璐⁴

(康复大学青岛中心医院·青岛市中心医院, 1. 皮肤科; 2. 急救中心; 3. 青岛市妇幼保健计划生育服务中心儿童保健科; 4. 青岛市市立医院东院儿科, 山东 青岛 266000)

【摘要】目的: 探究卤米松与吡美莫司分别联合窄谱 UVB 对小儿面部白癜风的疗效。**方法:** 选取 104 例面部白癜风患者为研究对象, 按照治疗方式不同将患儿分为 A 组 ($n=52$) 与 B 组 ($n=52$)。A 组给予卤米松 + 窄谱 UVB 治疗; B 组给予吡美莫司 + 窄谱 UVB 治疗。比较两组临床疗效、白斑情况、T 细胞亚群变化 (CD3⁺T 细胞数、CD4⁺T 细胞数、CD8⁺T 细胞数)、氧化应激 [丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)]、炎症指标差异。**结果:** 治疗后, B 组临床疗效高于 A 组 ($P<0.05$); 两组白斑个数及面积、CD8⁺、MDA、ROS、炎症指标水平均降低 ($P<0.05$), 且 B 组低于 A 组 ($P<0.05$); CD3⁺、CD4⁺、GSH-Px 水平均升高 ($P<0.05$), 且 B 组高于 A 组 ($P<0.05$)。**结论:** 在小儿面部白癜风中, 吡美莫司联合窄谱 UVB 治疗不仅能提高患者临床疗效, 还能帮助调节患者 T 细胞水平, 改善氧化应激和炎症反应。

【关键词】 小儿面部白癜风; 卤米松; 吡美莫司; 临床疗效; 免疫功能

【中图分类号】 R758.4+1

【文献标志码】 A

Comparison of efficacy of halometasone or pimecrolimus combined with narrow-band UVB in the treatment of facial vitiligo in children

FENG Li-jun¹, ZHUANG Xu-zhen², ZHAO Cai-hong³, LIU Lu⁴

(1. Department of Dermatology; 2. Emergency Center, Qingdao Central Hospital, Qingdao Central Hospital of Rehabilitation University; 3. Department of Child Health, Qingdao Maternal and Child Health and Family Planning Service Center; 4. Department of East Hospital Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of halometasone or pimecrolimus combined with narrow-band UVB on facial vitiligo in children. **Methods:** 104 children with facial vitiligo were included as the study subjects and divided into group A ($n=52$) and group B ($n=52$) by different treatment methods. Group A was given halometasone + narrow-band UVB, whereas group B was given pimecrolimus + narrow-band UVB. The clinical efficacy, white spots, T cell subsets (CD3⁺T cell count, CD4⁺T cell count, CD8⁺T cell count), oxidative stress [malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), glutathione peroxidase (GSH-Px)] and inflammatory indicators were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the clinical efficacy in group B was higher than that in group A ($P<0.05$). The number and area of white spots and levels of CD8⁺, MDA, ROS and inflammatory indicators in both groups were decreased ($P<0.05$), and the above indicators were lower in group B ($P<0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and GSH-Px were increased in both groups ($P<0.05$), and the levels in group B were higher ($P<0.05$). **Conclusion:** For children with facial vitiligo, pimecrolimus combined with narrow-band UVB treatment can not only enhance the clinical efficacy of patients, but also help regulate the levels of T cells, and improve the oxidative stress and inflammatory response.

【Key words】 Facial vitiligo in children; Halometasone; Pimecrolimus; Clinical efficacy; Immune function

白癜风是一种难治性皮肤病, 影响全球 0.5 ~ 2.0% 的人口, 发病年龄高峰为 10 ~ 30 岁^[1]。目前已采用的多种治疗方案包括光疗、局部/全身免疫抑制剂和细胞移植^[2-3], 其中窄谱 UVB 光疗可对白癜风病变提供卓越的再色素沉着效果, 且副作用较少,

该疗法会抑制皮肤免疫力, 同时刺激黑色素细胞增殖和色素沉着, 临床中常将窄谱 UVB 光疗与皮质类固醇等联合治疗, 以降低光疗剂量过多对机体的影响^[4]。卤米松乳膏是一种三卤代化合物, 能特异性地与类固醇结构结合, 发挥改变蛋白质合成的作用,

还具有抗皮肤瘙痒、抗过敏作用^[5]。吡美莫司是一种处方非甾体药物,属于外用钙调神经磷酸酶抑制剂类药物,通过阻断 T 细胞激活充当局部免疫调节剂^[6]。目前临床关于卤米松与吡美莫司两种药物分别联合窄谱 UVB 治疗在小儿面部白癜风患者中的疗效尚未出现相关研究。因此,本研究旨在对这两种治疗方式进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月青岛市中心医院收治的 104 例面部白癜风患者为研究对象,按照治疗方式不同将患儿分为 A 组($n=52$)与 B 组($n=52$)。纳入标准:(1)均确诊为白癜风^[7];(2)年龄 2~14 岁;(3)皮损部位局限于面部。排除标准:(1)有窄谱 UVB 治疗禁忌症;(2)对卤米松乳膏或吡美莫司过敏或不耐受;(3)合并其他自身免疫性疾病;(4)合并其他皮肤病;(5)入组前 1 个月接受过药物治疗;(6)入组前 2 个月采取过光疗。本研究经医学伦理会批准,符合赫尔辛基宣言要求。两组患儿一般资料无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

A 组给予卤米松联合窄谱 UVB 治疗:(1)取卤米松乳膏(湖南明瑞制药股份有限公司)均匀涂抹于患处,1 次/d。(2)设置窄谱 UVB 参数,辐射光谱 310~315 nm,峰值 311 nm,照射间距 15~20 cm,首次剂量为 0.2 J/cm²,最高 0.5 J/cm²,如出现有症状的红斑(烧灼感和/或疼痛)或水疱,则停止治疗直至症状消失;随后的治疗从检测到症状性红斑之前的最后剂量开始,每周进行 3 次(非连续日),共治疗 3 个月。

B 组给予吡美莫司联合窄谱 UVB 治疗:早上取吡美莫司乳膏(江苏知原药业股份有限公司)涂于面部患处,1 次/d,窄谱 UVB 治疗同对照组,持续治疗 3 个月。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)	皮损个数(例)	
	男	女			单一皮损	2个以上
A 组($n=52$)	32	20	6.58±0.61	7.29±0.69	19	33
B 组($n=52$)	28	24	6.82±0.73	7.51±0.78	14	38
χ^2/t 值	0.630	1.819	1.523	1.110		
P 值	0.427	0.072	0.131	0.292		

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗 3 个月后进行评估^[8],痊愈:白斑完全消退,肤色恢复正常;显效:白斑面积缩

小 $\geq 50\%$;有效:白斑面积缩小 $< 50\%$;无效:皮损不变或进一步扩大。有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 白癜风改善情况 记录于治疗前后患者的白斑个数、白斑面积,采用 1 mm \times 1 mm 网格纸测量白斑面积。

1.3.3 T 细胞亚群变化 于治疗前后采用流式细胞仪测定血清 CD3⁺T 细胞数、CD4⁺T 细胞数、CD8⁺T 细胞数。

1.3.4 氧化应激指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血,检测血清丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,检测仪器为 BS-240 全自动生化分析仪(迈瑞生物)。

1.3.5 炎症指标 于治疗前后酶联免疫吸附法检测患者血清 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素 17(IL-17),试剂盒均购自上海森雄科技实业有限公司;检测 CXC 趋化因子配体 9(CXCL-9)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平,试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[n (%)]描述,两组比较行独立样本 χ^2 检验;等级资料比较行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,B 组临床疗效总有效率高于 A 组($\chi^2=5.283, P=0.022$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效对比[n (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
A 组($n=52$)	7(13.46)	19(36.54)	15(28.85)	11(21.15)	41(78.85)
B 组($n=52$)	12(23.08)	26(50.00)	11(21.15)	3(5.77)	49(94.23)

2.2 两组白癜风改善情况比较

治疗 3 个月后,两组白斑个数及面积均降低($P<0.05$),且 B 组低于 A 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组白癜风改善情况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	白斑个数(个)		白斑面积(cm ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组($n=52$)	5.49±0.61	1.68±0.19*	28.43±3.16	16.39±1.47*
B 组($n=52$)	5.36±0.52	1.16±0.15*	27.95±3.02	12.83±1.22*
t 值	1.170	15.490	0.792	13.438
P 值	0.245	<0.001	0.430	<0.001

* $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组 T 细胞水平比较

治疗 3 个月后, 两组 CD3⁺、CD4⁺T 细胞数均升高 ($P < 0.05$), 且 B 组高于 A 组 ($P < 0.05$), 两组 CD8⁺T 细胞数均降低 ($P < 0.05$), 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组 MDA、ROS 均降低 ($P < 0.05$), 且 B 组低于 A 组 ($P < 0.05$); GSH-Px 水平均升高 ($P < 0.05$), 且 B 组高于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组 T 细胞数水平对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 (n=52)	51.38 ± 4.46	63.81 ± 5.18 *	24.64 ± 2.51	27.29 ± 3.06 *	29.16 ± 2.74	25.43 ± 2.35 *
B 组 (n=52)	52.20 ± 4.79	67.82 ± 5.57 *	24.29 ± 2.37	31.50 ± 3.17 *	28.85 ± 2.61	22.28 ± 2.10 *
t 值	0.903	3.802	0.731	6.727	0.591	7.207
P 值	0.368	<0.001	0.466	<0.001	0.556	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组氧化应激指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/L)		ROS (μmol/L)		GSH-Px (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 (n=52)	6.84 ± 0.74	2.97 ± 0.32 *	6.57 ± 0.69	2.75 ± 0.28 *	862.37 ± 22.46	983.61 ± 26.83 *
B 组 (n=52)	6.65 ± 0.67	2.51 ± 0.25 *	6.73 ± 0.71	2.29 ± 0.21 *	864.70 ± 22.58	1 091.33 ± 27.91 *
t 值	1.373	8.169	1.165	9.477	0.528	20.064
P 值	0.173	<0.001	0.247	<0.001	0.599	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组炎症指标对比

治疗后, 两组炎症指标均降低, 且 B 组低于 A

组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组炎症指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IFN-γ (pg/mL)		CXCL-9 (pg/L)		TNF-α (pg/mL)		IL-17 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 (n=52)	22.16 ± 2.44	16.72 ± 1.28 *	1 467.35 ± 140.75	916.37 ± 96.37 *	57.62 ± 4.68	42.16 ± 3.37 *	19.62 ± 3.57	15.86 ± 1.92 *
B 组 (n=52)	21.91 ± 2.37	12.24 ± 0.96 *	1 459.17 ± 139.27	672.16 ± 78.64 *	58.29 ± 4.83	34.67 ± 2.55 *	20.28 ± 3.69	12.39 ± 1.22 *
t 值	0.530	20.191	0.298	14.158	0.718	12.781	0.927	11.000
P 值	0.597	<0.001	0.766	<0.001	0.474	<0.001	0.356	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

白癜风是一种常见的皮肤病, 男、女发病率相同, 是遗传、自身免疫和环境等因素相互作用导致^[9]。窄谱 UVB 疗法是广泛使用的白癜风治疗方式, 能够发挥免疫抑制作用, 是治疗全身性白癜风的一种有前景的疗法, 临床中多联合外用药物治疗^[10]。卤米松乳膏具有良好的生理抗炎功能, 包括抑制表皮增生和免疫控制, 但有一定的剂量和部位限制^[11]。而外用吡美莫司具有良好的耐受性, 并且不会影响免疫系统。

白癜风涉及负责免疫反应和黑素生成的基因多态性, 炎症和免疫反应的改变被认为是诱导黑素细胞功能障碍和死亡的重要机制。机体 CD8⁺T 细胞

是免疫抑制细胞, 白癜风会激活 CD8⁺T 细胞, 与黑素细胞结合, 会促进 IFN-γ 的产生, 从而加快疾病进展^[12]。除 IFN-γ 外, TNF-α、CXCL-9 和 IL-17 也是白癜风治疗的潜在靶点, CXCL-9 在白癜风发生中至关重要, 在 CD8⁺记忆 T 细胞定向迁移和引导至表皮方面具有明显的功能^[13]。本研究结果显示, B 组免疫功能得到增强, 且炎症指标下调程度高于 A 组。原因可能在于: 一方面, 窄谱 UVB 是一种波长为 311 ~ 313 nm 的多色光, 通过刺激表皮表达 IL-10 来发挥作用, 促进调节性 T 淋巴细胞的分化, 从而限制自身反应性 T 淋巴细胞的作用, 并诱导白癜风皮肤中 T 细胞的凋亡, 还会在皮肤中产生维生素 D, 抑制 INF-γ 的产生。在银屑病患者中, 窄谱 UVB 已被证实能够下调 CD8⁺, 上调 CD4⁺T 细胞数, 患者

能从中获益,抑制皮损部位异常免疫、增生、清除机体中异常存在的 T 细胞^[14]。Lin 等^[15]研究中也证实,窄谱 UVB 通过下调 CXCL-9 和 CXCL-10 来阻止循环记忆 T 细胞归巢到白癜风病变中。另一方面,吡美莫司的主要作用靶标是 T 淋巴细胞及皮肤的肥大细胞,能够与胞内 FK 结合蛋白结合,阻断 T 细胞的早期细胞因子转录,有效改善 T 淋巴细胞水平,具体表现为升高 CD3⁺ 和 CD4⁺ T 细胞数,降低 CD8⁺ T 细胞数,从而抑制 Th1、Th2 型细胞因子等炎症因子的分泌,且该药物不具有糖皮质激素的副作用。李舒^[16]研究中也指出,窄谱 UVB 联合吡美莫司能够降低成人型特应性皮炎患者的炎症介质水平,进而有效缓解皮肤瘙痒、改善组织损伤。

研究^[17]显示白癜风还与氧化应激相关,氧化应激在自由基介导的黑素细胞破坏中发挥重要作用,还可能会进一步诱导自身免疫损伤。本研究结果显示,吡美莫司联合窄谱 UVB 治疗能够下调 MDA、ROS 水平,上调 GSH-Px 水平,说明吡美莫司联合窄谱 UVB 治疗能够通过改善氧化应激指标以提高临床疗效。吡美莫司乳膏能够竞争性结合 T 淋巴细胞表面的胞质蛋白,从而抑制氧化应激因子生成。

综上,吡美莫司联合窄谱 UVB 治疗不仅能够提高小儿面部白癜风患者的临床疗效,还能改善患者免疫功能,下调机体炎症指标水平。

参考文献

- [1] Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, *et al.* Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387 (16) : 1445 - 1455.
- [2] Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, *et al.* Efficacy and safety of oral ritilecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2023, 88 (2) : 395 - 403.
- [3] Neinaa YME, Mahmoud MAE, El Maghraby GM, *et al.* Efficacy of prostaglandin E2 versus prostaglandin F2 alpha assisted with narrowband-UVB in stable vitiligo [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2023, 315 (9) : 2647 - 2653.
- [4] Thind A, Vinay K, Mehta H, *et al.* Whole-body and targeted narrowband ultraviolet B phototherapy effectively stabilize acral vitiligo with negligible repigmentation beyond wrists and ankles: results from a split-body randomized controlled trial [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2024, 40 (2) : e12960.
- [5] Cao J, Liu H, Ding XJ. Effect of halometasone cream combined

with Simiao pill on the therapeutic effect and expression of serum leukotriene B4 (LTB4) and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in patients with eczema, and the factors influencing its clinical efficacy [J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10 (11) : 11643 - 11652.

- [6] 崔琳静,邵明阳,李玲芳.点阵 CO₂ 激光联合吡美莫司乳膏外用治疗白癜风临床效果观察 [J]. *中国美容医学*, 2023, 9 (9) : 82 - 85.
- [7] 张学军. *皮肤性病学* [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 185.
- [8] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识 (2014 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47 (1) : 69 - 71.
- [9] Iraj F, Similian A, Talebzadeh Z, *et al.* Microneedling in combination with topical pimecrolimus 1% versus topical pimecrolimus 1% for the treatment of refractory stable vitiligo: a randomized clinical trial [J]. *Dermatology Research and Practice*, 2021, 2021 : 5652140.
- [10] Helou J, Soutou B, Maatouk I, *et al.* Beneficial UVB phototherapy preceding a fractional CO₂ laser-UVB protocol in refractory non-segmental vitiligo [J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2022, 21 (12) : 6783 - 6787.
- [11] 何沅莉,李燕,罗霞,等. 卤米松乳膏联合卡泊三醇软膏治疗银屑病疗效及对患者血清炎症因子的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38 (5) : 688 - 691.
- [12] Hussein SM, Sorour MAEH, Samir M, *et al.* Assessment of CXCL10 before and after narrow band UVB phototherapy in non-segmental vitiligo patients [J]. *Indian Journal of Dermatology*, 2022, 67 (4) : 319 - 323.
- [13] 宣依洁,杨奕雯,王琛,等. 进展期非节段型白癜风患者对系统糖皮质激素治疗反应的相关影响因素研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57 (1) : 17 - 22.
- [14] 刘秀玲,付雪梅,郑成彬. 窄谱中波紫外线配合活血解毒方对血瘀型银屑病患者血液流变学及血清 Th1/Th2 细胞因子和 IL-17 表达的影响 [J]. *中国美容医学*, 2022, 31 (1) : 102 - 107.
- [15] Lin F, Sun X, Lei J, *et al.* Altered circulating memory T cells in vitiligo cases followed NB-UVB therapy [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2022, 38 (1) : 76 - 82.
- [16] 李舒. 窄谱中波紫外线联合吡美莫司乳膏治疗成人型特应性皮炎效果观察 [J]. *感染. 炎症. 修复*, 2022, 8 (2) : 109 - 110.
- [17] Li X, Tang S, Wang H, *et al.* Tanshinone IIA inhibits melanocyte pyroptosis by regulating the ROS/NLRP3 signaling axis [J]. *Skin Research and Technology: Official Journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 2023, 29 (9) : e13419.

(收稿日期: 2024 - 03 - 10

修回日期: 2024 - 05 - 06)