

## 他克莫司软膏联合非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激光治疗白癜风

刘 晶<sup>1</sup>, 曾维惠<sup>1</sup>, 胡 蝶<sup>1</sup>, 胡光蕾<sup>1</sup>, 梁丽丽<sup>2</sup>, 袁景奕<sup>1</sup>, 牛新武<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院皮肤病院 陕西 西安 710004; 2. 山西省人民医院皮肤科 山西 太原 030012)

**[摘要]**目的: 观察非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激光联合他克莫司软膏治疗白癜风的疗效及安全性。方法: 两组各选取108例患者, 选择皮损部位相近或对称的两处, 随机分为对照组和试验组。其中对照组采用外涂他克莫司软膏, 试验组采用他克莫司联合非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激光治疗, 观察两组患者皮损恢复情况以及治疗过程中出现的不良反应(包括水疱、红斑、瘙痒和灼热)。结果: 疗程结束后对患者临床疗效进行评估, 试验组有效率为87.96%, 高于对照组的62.96%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 试验组患者中, 面颈部组有效率高于躯干组及肢端组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者不良反应(包括水疱、红斑、瘙痒和灼热)发生情况比较, 差异无统计学意义。结论: 非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激光与外用他克莫司联合, 对治疗白癜风具有协同作用, 安全性较好, 可显著提高白癜风治疗有效率, 值得在临床上推广。

**[关键词]** 白癜风; 他克莫司; 铒玻璃; 点阵激光; 联合应用; 临床观察

**[中图分类号]** R758.4<sup>1</sup> **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2019)09-0012-03

## Combination Therapy of Non-ablative 1 550nm Erbium-glass Lattice Laser and Topical Tacrolimus in the Treatment of Vitiligo

LIU Jing<sup>1</sup>, ZENG Wei-hui<sup>1</sup>, HU Die<sup>1</sup>, HU Guang-lei<sup>1</sup>, LIANG Li-li<sup>2</sup>, YUAN Jing-yi<sup>1</sup>, NIU Xin-wu<sup>1</sup>

(1. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China;

2. Department of Dermatology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of tarolimus ointment combined with the non-ablative 1550nm erbium-glass lattice laser in the treatment of vitiligo. **Methods** One hundred and eight patients were included every group, two symmetrical or nearby target lesions of each patients were chosen and were randomly divide into control group and treatment group. Both groups of lesions were given tacrolimus ointment, in addition to that, the treatment group was given the non-ablative 1 550nm erbium-glass lattice laser. The recovery of skin lesions and adverse reactions (including blisters, erythema, itching and burning) durinpng treatment were observed in both groups. **Results** The total effective rate of control group and treatment group were 62.96% and 87.96%, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the treatment group, the face and neck group are always more efficient the the trunk, limbs group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions (including blisters, erythema, itching and burning) between the two groups. **Conclusion** The combination therapy of non-ablative 1 550nm erbium-glass lattice laser and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo is safer and better, which improves the effectiveness of vitiligo treatment. It is worthy of clinical promotion.

**Key words:** vitiligo; tacrolimus; erbium-glass; lattice laser; combined application; clinical observation

白癜风是一种皮肤局部或泛发的色素脱失性皮肤病, 由皮肤黑素细胞减少或缺失导致, 诊断较为容易, 由于其发病机制不明, 因此很难治愈<sup>[1-2]</sup>。白癜风的治疗手段多样复杂, 主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、维生素D3衍生物和中药等药物治疗以及光疗。其中光疗是近年来皮肤科学领域治疗白癜风的热点探索方法<sup>[3]</sup>, 但光疗疗程长, 患者依从性差, 且长期接受照射后部分患者出现不能耐受, 导致疗效欠佳等。点阵激光是近年来推出的疗效较好的治疗技术, 其中非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激光是一种新型的

激光治疗技术, 仅被水轻中度吸收, 可透过含水量少的角质层而深入含水量较多的表皮及真皮组织, 保留了较为完整的角质层, 因而具有安全性高、愈合时间短、创伤小及疗效佳等特点, 在治疗皮肤病中越来越受到关注<sup>[4]</sup>, 然而其在白癜风治疗中的报道较少。他克莫司是临床上治疗白癜风常用的外用免疫调节剂, 但单用他克莫司临床效果有限。点阵激光利用激光打孔的原理, 防止皮肤过度损伤, 促进外用药物的吸收及渗透, 可减少药物剂量, 提高生物利用度<sup>[5]</sup>。推测他克莫司联合非剥脱1 550nm铒玻璃点阵激

表1 两组皮损治疗3个月后临床效果比较

[例(%)]

组别	例数	显效	有效	好转	无效	有效率(%)	$\chi^2$ 值	P值
试验组	108	55 (50.93)	40 (37.04)	12 (11.11)	1 (0.93)	87.96	18.22	<0.05
对照组	108	20 (18.52)	48 (44.44)	37 (34.26)	3 (2.78)	62.96		

注: A. 治疗前; B. 联合治疗后3个月, 面部多处白斑均得到明显改善

表2 试验组不同皮损部位患者有效率比较

[例(%)]

皮损部位	例数	显效	有效	好转	无效	有效率(%)	$\chi^2$ 值	P值
面颈部	36	25 (69.44)	11 (30.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	100.00		
躯干	38	14 (36.84)	16 (42.11)	7 (18.42)	1 (2.63)	78.94	25.83	<0.05
肢端	34	16 (47.06)	13 (38.23)	5 (14.71)	0 (0.00)	85.29		

光将进一步提高疗效, 因此笔者设计两者联合应用治疗白癜风, 观察其疗效及安全性。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料: 选择西安交通大学第二附属医院皮肤科科2017年6月~2017年12月就诊的白癜风患者共216例。其中男120例, 女96例, 年龄8~52岁, 平均(35.83±12.24)岁, 病程3个月~10年, 平均(2.93±1.12)年。所有患者根据皮损部位分类如下: 面颈部组72例, 年龄(30.29±11.84)岁, 病程3个月~10年; 躯干组76例, 年龄(28.45±15.22)岁, 病程4个月~9年; 肢端组68例, 年龄(31.23±9.39)岁, 病程3个月~10年。三组患者的病程及年龄构成差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ), 所有患者诊断符合稳定型白癜风诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准: ①近3个月内对白癜风进行过其他治疗者; ②肝、肾及心肺功能不全者; ③孕妇及哺乳期妇女; ④他克莫司过敏者; ⑤合并其他皮肤病者。

1.2 方法: 选择皮损部位相近或对称的两处, 所有患者随机分为对照组和试验组。其中对照组采用外涂他克莫司软膏(0.1%他克莫司软膏, 普特彼), 2次/d, 均匀涂于并完全覆盖患处, 4周复诊1次, 疗程12周, 观察皮损恢复情况。试验组: 采用他克莫司联合非剥脱1550nm激光治疗, 药物使用方法同对照组。所用仪器为波长1550nm的非剥脱式钕玻璃点阵激光(sellas.evo), 光斑密度可调范围25~3025PPA, 能量范围1~120mJ, 操作包括扫描和按压两种模式。根据皮损的部位选择能量、光束形状及大小、光斑密度。选择按压操作模式, 能量选择面颈部为15~25mJ, 躯干、四肢、手足背部(除外手足关节处皮肤)为20~30mJ, 手足关节处皮肤为10~20mJ, 光斑密度100或169PPA。激光治疗为4周1次, 治疗观察12周, 治疗结束后3d评价疗效。治疗前使用5%利多卡因乳膏涂抹局部皮肤, 1h后去除乳膏, 75%酒精消毒局部皮肤。创面在治疗后使用冰块冰敷1h, 48h内避免接触水。

1.3 疗效评价标准<sup>[6]</sup>: 依据色素病学组制定的白癜风疗效评价标准, 根据皮损处色素的百分率分为5级: 0级为无色素再生或范围增大, 1级为色素恢复比例1%~25%, 2级为色素恢复

比例26%~50%, 3级为色素恢复比例51%~75%, 4级为色素恢复比例76%~100%。0级为无效, 1级为好转, 2级为有效, 3、4级为显效。有效率=(有效+显效)例数/总例数×100%。

1.4 观察指标: 观察患者皮损恢复及不良反应发生(包括水疱、红斑、瘙痒和灼热)情况。

1.5 统计学分析: 应用SPSS 16.0统计学软件, 计量资料采用t检验, 计数资料采用卡方检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组及试验组疗效比较: 试验组有效率为87.96%, 高于对照组62.96%, 差异具有统计学意义, 见表1。患者治疗前后效果见图1。



注: A. 治疗前; B. 联合治疗后3个月, 面部多处白斑均得到明显改善

图1 白癜风患者治疗前后对比

2.2 试验组中不同皮损部位患者之间比较: 试验组患者中, 面颈部的有效率高躯干及肢端部, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表2。

2.3 两组患者不良反应比较: 两组各不良反应间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。上述均为轻微不良反应, 患者均可忍受, 未予特殊处理均自行缓解。见表3。

## 3 讨论

本文研究结果显示, 非剥脱1550nm钕玻璃点阵激光与

表3 两组皮损治疗后不良反应比较

[例(%)]

组别	例数	水疱	红斑	瘙痒	灼热
试验组	108	3 (2.78)	6 (5.56)	13 (12.04)	11 (10.19)
对照组	108	0 (0.00)	9 (8.33)	16 (14.81)	15 (13.89)
$\chi^2$ 值		1.35	0.41	0.17	0.74
P值		0.24	0.52	0.67	0.38

他克莫司联合治疗白癜风有协同作用,安全性好,副反应少,患者依从性高,可显著提高白癜风治疗有效率,在联合治疗组中,面颈部治疗组的有效率高于躯干组及肢端组。

白癜风是常见的色素脱失性皮肤病,主要由皮肤和(或)毛囊的功能性黑素细胞减少或者丧失引起<sup>[7]</sup>。由于其难治疗,因此包括光疗在内的很多方法被用于白癜风的治疗探索中。点阵激光是近年来推出的新型治疗技术,目前应用较多的是CO<sub>2</sub>点阵激光<sup>[5,8-9]</sup>。本研究选择非剥脱1550nm铒玻璃点阵激光,与CO<sub>2</sub>点阵激光相比,由于表皮损伤程度小,因此可最大程度减少皮肤损伤等不良事件的发生<sup>[10]</sup>。Chitvanich<sup>[10]</sup>和Rerknimitr<sup>[11]</sup>等学者发现非剥脱1550nm点阵激光可明显改善特发性滴状色素减少症(IGH),本病的发病机制与白癜风类似。目前,尚缺少非剥脱1550nm铒玻璃点阵激光与外用药物联合应用在白癜风治疗中的研究。

本文选取他克莫司治疗作为对照组。他克莫司外用治疗白癜风为经典治疗方法,其具有免疫调节活性,加速黑素细胞增殖,为黑素细胞迁移奠定有利环境<sup>[12]</sup>。通过联合非剥脱1550nm铒玻璃点阵激光发现联合治疗组较单纯他克莫司治疗有效率显著增高,表明联合治疗后的疗效优于单纯药物治疗,同时不良反应结果证明其安全性,这与Chitvanich等学者的研究<sup>[10]</sup>得出结论一致。关于点阵激光提高白癜风治疗的有效率,机制可能如下:①点阵激光使白癜风黑素细胞移植的成活率提高。Silpa-Archa研究<sup>[9]</sup>表明点阵激光在治疗白癜风中,其使得角质形成细胞和黑素细胞共培养移植治疗发挥更好的疗效,皮肤复色效果好,起效快且安全性高;②点阵激光可以促进皮肤吸收药物,增强药物的渗透作用。Vachiramam等学者的研究<sup>[5]</sup>提示点阵激光通过“激光打孔”原理,使皮肤对外用药物的吸收和渗透作用大大增强,提高药物生物利用度,同时病理性T淋巴细胞清除及凋亡在皮损处增快。

本研究还发现,在联合治疗组中,面颈部治疗组的有效率高于躯干组及肢端组,表明身体不同部位皮肤对点阵激光敏感度不一致。与陈燕等<sup>[13]</sup>以及Hofer等<sup>[14]</sup>所得到的研究结果一致,分析其原因可能为不同部位血供丰富程度不一致,面颈部血供较其他部位丰富,能更好地吸收药物。另外,不同部位皮肤毛囊密度分布不均,已经证实毛囊中下部以及毛囊外毛根鞘部的黑素母细胞(melanoblast, MB)是白癜风白斑区色素恢复的主要黑素细胞来源,而面颈部毛囊较躯干及四肢部位丰富,所含黑素母细胞更多。面颈部较躯干部曝光时间长,更有利于色素脱失恢复。综合以上分析,后期的临床观察中将配合中波和长波紫外线治

疗,以期取得更好的效果。

综上所述,非剥脱1550nm铒玻璃点阵激光与外用他克莫司治疗白癜风具有协同作用,安全性较好,可显著提高白癜风治疗有效率,值得在临床上推广。

#### [参考文献]

- [1]孙晓洁,代小芳,周静,等.白癜风的发病机制及治疗的研究进展[J].中国美容医学,2015,24(10):86-90.
- [2]Iannella G,Greco A,Didona D,et al.Vitiligo:pathogenesis,clinical variants and treatment approaches[J].Autoimmun Rev,2016,15(4):335-343.
- [3]于潮,吕世超,刘志飞,等.白癜风的光疗研究进展[J].中国激光医学杂志,2016,25(6):395-398.
- [4]夏君,胡蝶,曾维惠.非剥脱性点阵激光在皮肤科的应用和展望[J].中国美容医学,2015,24(20):73-77.
- [5]Vachiramam V,Chaiyabutr C,Rattanaumpawan P,et al.Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas[J].Lasers Surg Med,2016,48(2):197-202.
- [6]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年修定稿)[J].中国中西医结合皮肤性病医学杂志,2004,3(1):65.
- [7]Ezzedine K,Lim HW,Suzuki T,et al.Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues:the Vitiligo Global Issues Consensus Conference[J].Pigment Cell Melanoma Res,2012,25(3):E1-E13.
- [8]Abdelghani R,Ahmed NA,Darwish HM.Combined treatment with fractional carbon dioxide laser,autologous platelet-rich plasma,and narrow band ultraviolet B for vitiligo in different body sites:a prospective,randomized comparative trial[J].J Cosmet Dermatol,2018,17(3):365-372.
- [9]Silpa-Archa N,Griffith JL,Williams MS,et al.Prospective comparison of recipient-site preparation with fractional carbon dioxide laser vs.dermaabrasion and recipient-site dressing composition in melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in vitiligo:a preliminary study[J].Br J Dermatol,2016,174(4):895-897.
- [10]Chitvanich S,Rerknimitr P,Panchaprateep R,et al.Combination of non-ablative fractional photothermolysis and 0.1% tacrolimus ointment is efficacious for treating idiopathic guttate hypomelanosis[J].J Dermatolog Treat,2016,27(5):456-460.
- [11]Rerknimitr P,Chitvanich S,Pongprutthipan M,et al.Non-ablative fractional photothermolysis in treatment of idiopathic guttate hypomelanosis[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2015,29(11):2238-2242.
- [12]陈小玫,汪盛,黄旭蕾.他克莫司软膏治疗白癜风的系统评价[J].中国皮肤性病医学杂志,2010,24(2):121-122.
- [13]陈燕,钟桂书.CO<sub>2</sub>点阵激光联合得宝松治疗白癜风疗效观察[J].中国美容医学,2015,24(12):56-58.
- [14]Hofer A,Hassan AS,Legat FJ,et al.The efficacy of excimer laser (308nm) for vitiligo at different body sites[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2006,20(5):558-564.

[收稿日期]2019-01-05

本文引用格式:刘晶,曾维惠,胡蝶,等.他克莫司软膏联合非剥脱1550nm铒玻璃点阵激光治疗白癜风[J].中国美容医学,2019,28(9):12-14.