

## 重症银屑病的治疗

王 刚

(第四军医大学西京医院皮肤科 陕西 西安 710032)

中图分类号: R751.05; R758.63 文献标识码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2011.06.006

银屑病是常见的慢性炎症性皮肤病, 主要治疗方法包括外用药物、物理治疗、系统用药以及心理治疗等。泛发性脓疱型银屑病、红皮病型银屑病和关节病型银屑病等重症银屑病的治疗是皮肤科临床工作中的难点之一, 本文简要介绍如下。

### 1 泛发性脓疱型银屑病

泛发性脓疱型银屑病的临床表现及严重程度差异很大, 因此又有多种不同的亚型。目前一般将其分为五个临床类型: 急性泛发性脓疱型银屑病(von Zumbusch)、妊娠期泛发性脓疱型银屑病(疱疹样脓疱病)、婴幼儿脓疱型银屑病、环状脓疱型银屑病以及泛发性脓疱型银屑病的局限型。

急性泛发性脓疱型银屑病常急性起病, 病情重、进展迅速, 严重病例如果得不到及时控制可能会危及生命, 因此需要采取迅速有效的治疗措施。首选口服阿维A, 成人起始剂量25mg~30mg/d, 可酌情加量至1mg~1.5mg/kg·d, 起效时间为2~4周, 6~8周可达到满意疗效, 主要副作用有肝功及血脂异常、口炎、皮肤干燥、瘙痒、脱屑。需要特别注意阿维A的致畸作用, 育龄女性停药后3年内需坚持避孕, 妊娠期禁用。

对于皮损广泛特别是发热等全身症状严重的患者, 可选择应用免疫抑制剂迅速控制病情, 常用的药物有甲氨喋呤(MTX)和环孢素(CyA)。MTX起始剂量为7.5mg~10mg, 每周1次, 口服、肌注、皮下或静脉注射, 可根据需要逐渐增加到15mg~25mg/周, 每周最大剂量不宜超过30mg。MTX的主要不良反应有胃肠道不适、肝功异常和骨髓抑制, 具有致畸作用, 美国FDA妊娠安全性的分级为X, 有生育愿望的女性患者, 包括其男性配偶接受MTX治疗者, 治疗结束后3个月内不可受孕。一些措施可以减少或避免MTX治疗期间发生不良反应的风险, 包括①试验性给药: 先口服MTX 2.5~5mg, 5~7天后血细胞计数与治疗前比较, 若无明显下降则开始给予正常治疗量; ②尽量采用注射给药, 有文献报告可以减少胃肠道不适和肝功能受损的发生; ③口服叶酸: 每天1mg~5mg(服MTX当天除外); ④口服维生素C可以减轻恶心等胃肠道反应; ⑤总量控制, 当累积剂量达3.5g~4g时需进行肝活检或其他措施检测有无肝

纤维化的发生, 或改用其他治疗措施。

CyA是另一种常用的一线免疫抑制剂, 起始剂量为2.5mg~3mg/kg·d, 每1~2周增加0.5mg/kg·d, 至4mg/kg·d, 最大剂量5mg/kg·d。特重症病例也可直接给予4mg~5mg/kg·d。研究表明, CyA的疗效和起效速度优于阿维A, 与MTX相当, 推荐12周标准疗程(肾毒性发生率低且可逆), 一般不超过1年, 特别需要者不能超过2年。疗效满意后可停药, 一般不需要逐渐减量, 也可尝试1mg~1.25mg/kg·d维持。CyA的主要副作用有肾功损害、高血压、高血脂, 其他还有多毛症、头痛、胃肠反应等, 其对血象和肝功的影响较小, 因此对于合并肝功或血液学异常不宜使用MTX者可考虑应用CyA。哺乳期、1岁以内儿童禁用CyA; 美国FDA对CyA妊娠期安全性的分级为C; 65岁以上老年人应用CyA发生肾毒性的风险较大, 宜慎用。

此外, 霉酚酸酯(吗替麦考酚酯)也可用于急性泛发性脓疱型银屑病的治疗, 成人常规剂量为1.5g~2g/d; 生物制剂包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )拮抗剂、白介素12/23单抗等也有成功治疗本病的报告, 但尚缺乏大样本的临床循证医学依据。血浆输注、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)等疗法能够迅速地改善全身和皮肤症状, 可酌情选用。

系统应用糖皮质激素仅适用于少数特别严重可能危及生命的病例, 以及由于滥用糖皮质激素而诱发的病例。在应用激素的同时宜联合免疫抑制剂、阿维A等措施, 并给予积极的支持疗法, 待病情被有效控制后逐渐减量并撤除糖皮质激素。

妊娠期泛发性脓疱型银屑病的治疗需同时考虑病情的需要和对胎儿的影响, 大部分病例对血浆输注或IVIg反应良好且比较安全, 必要时可试用糖皮质激素。TNF $\alpha$ 拮抗剂、白介素12/23单抗等生物制剂的FDA安全性评级为B。环孢素对本病疗效肯定, 虽然其妊娠期安全性评级为C, 但本病分娩后多可自愈, 因此其累积肾毒性不是主要考虑因素, 可以优先选用。

婴幼儿脓疱型银屑病的治疗同样需要考虑疗效和安全性两个方面, 1岁以内的婴儿可给予IVIg, 0.3g~0.4g/kg·d, 连续3~5天; 1岁以上的儿童在

【收稿日期】2011-10-10

必须使用系统用药时可优先选择环孢素,其安全性优于 MTX 和阿维 A。

## 2 红皮病型银屑病

红皮病型银屑病也是银屑病中的重症类型,需要迅速采取有效措施控制病情。系统用药的原则、选择和注意事项同泛发性脓疱型银屑病,有文献显示 CyA 的见效速度快于 MTX 和阿维 A。因患者多伴有明显的低蛋白血症,给予血浆或白蛋白输注纠正后有助于病情的恢复。

外用治疗方面宜选择柔和无刺激的糖皮质激素制剂、角质促成剂或润肤保湿剂,注意避免外用刺激性强的药物;淀粉浴有助于缓解皮肤瘙痒、肿胀等症状;进入恢复期后可慎重尝试小剂量窄谱中波紫外线(NB-UVB)光疗,如果能够耐受则有利于系统用药的减量和撤除。

## 3 关节病型银屑病

关节病型银屑病治疗的关键是缓解关节肿痛,保护功能,防止畸形发生。轻症患者可采用非甾体类抗炎药(NSAIDs),重症患者则需要应用缓解病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)或生物制剂。在无禁忌症的情况下首选 MTX,也可选用 CyA,用法用量同前。对以关节症状为主,皮肤损害轻或无皮损的患者可选用来氟米特,用法是先给予饱和量 50mg/d,连续 3 天,然后予维持量 20mg/d。来氟米特是异噁唑类免疫抑制剂,通过抑制二氢乳清酸脱氢酶活性而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成,对淋巴细胞介导的自身免疫和炎症反应性疾病具有良好疗效。临床研究表明,来氟米特对关节病型银屑病关节症状的改善效果与 MTX 相当,但对皮损的疗效低于 MTX。来氟米特的主要不良反应包括肝酶升高、血细胞减少、胃肠道不适等,发生率明显低于 MTX。FDA 妊娠期安全性评级为 F。

近年陆续上市的生物制剂对关节病型银屑病具有良好的疗效,常用的有 TNF- $\alpha$  拮抗剂、白介素 12/23 单抗等,适用于重症或顽固的病例。依那西普(Etanercept)是 TNF- $\alpha$  受体与人 IgG1 Fc 融合蛋白,

通过与 TNF- $\alpha$  结合而中和其活性,用法为 25mg ~ 50mg,每周 2 次皮下注射,预期起效时间为 6 ~ 8 周,体内半衰期 4 天;英夫利西(Infliximab)是抗 TNF- $\alpha$  人-鼠嵌合抗体,是第一个批准用于银屑病的单克隆制剂,用法为 5mg/kg,静脉点滴,第 0、2、6 周各 1 次,以后每 8 周 1 次维持治疗。预期起效时间为 1 ~ 2 周,体内半衰期 9 天,美国 FDA 妊娠期安全性分级为 B。阿达木(Adalimumab)是抗 TNF- $\alpha$  完全人源性单抗,在其他 TNF- $\alpha$  抑制剂效果不佳时阿达木仍可能有效,用法是初次 80mg,以后每 2 周 40mg,皮下注射。阿达木的预期起效时间为 4 周,半衰期 2 周,美国 FDA 妊娠安全性分级为 B。

白介素 12/23 单抗(Ustekinumab)是针对 IL-12/IL-23 P40 亚单位的完全人源性单抗,2009 年批准上市用于关节病型银屑病及中重度斑块型银屑病,用法是 45mg ~ 90mg 皮下注射,第 0、4 周各 1 次,以后每 12 周 1 次。预期起效时间为 2 周,最大疗效出现在 20 ~ 24 周,初步观察疗效和安全性优于 TNF- $\alpha$  拮抗剂。

特别顽固的病例对单一生物制剂或免疫抑制剂反应差者,可考虑进行联合治疗。生物制剂与 MTX 联合不仅具有协同作用,还可通过抑制抗-抗体的产生而减少副作用,使疗效更好、更持久。不推荐生物制剂与环孢素、霉酚酸酯联合治疗。

虽然以上生物制剂对关节病型银屑病的疗效确切,但也不能忽视其不良反应,潜在感染灶的再活动以及机会性感染是生物治疗中值得注意的问题。生物制剂长期应用的安全性也有待于进一步观察。

总之,重症银屑病的治疗需要全面考虑临床分型、严重程度、患者个体因素和对治疗的反应等情况进行综合判断,既要迅速控制病情,又要尽可能避免不良反应,还需注意到长期的巩固、维持和安全性。对不同的患者要进行具体分析,制定个体化方案以取得最佳效果。

参考文献从略

(上接第 335 页)

Activator protein1 (AP-1) and nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent transcriptional events in carcinogenesis [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(9): 1338-1348.

[22] Hadshiew I, Stä b F, Untiedt S, et al. Effects of topically applied antioxidants in experimentally provoked polymorphous light eruption [J]. Dermatology, 1997, 195(4): 362-8.

[23] 王晓华,毛薇,钱大宁,等. 银屑病患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、总抗氧化能力、维生素 E 水平的变化[J]. 浙江医学,

2002, 24(5): 270-272.

[24] Lim YJ, Chang SE, Choi JH, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in skin lesions of acute herpes zoster [J]. J Dermatol Sci, 2002, 29(3): 201-205.

[25] 祁凤娥,徐月明,谢明星,等. 带状疱疹患者氧化应激状态的研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(7): 538-540.

[26] 姜红,王淑兰,王若梅,等. 过敏性紫癜患儿脂质过氧化及抗氧化化的研究[J]. 中华儿科杂志, 1997, 12(4): 663-664