

## 卡泊三醇软膏联合转移因子治疗扁平苔癣的临床研究

石 娴, 邹爱玲\*, 付曼妮, 解翠林

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 皮肤科, 湖北 黄石 435000

**摘 要:** **目的** 探讨卡泊三醇软膏联合转移因子注射液治疗扁平苔癣的临床疗效。**方法** 选取2014年6月—2016年8月在鄂东医疗集团黄石市中心医院治疗的扁平苔癣患者90例为研究对象,所有患者按照随机分组原则随机分为对照组(40例)和治疗组(50例)。对照组外用卡泊三醇软膏,1 g/次,2次/d;同时口服硫酸奎宁片,0.3 g/次,2次/d,1周后改为1次/d。治疗组外用卡泊三醇软膏,1 g/次,2次/d;同时肌肉注射转移因子注射液,3 mg/次,1次/周。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的淋巴细胞亚群、细胞因子水平和银屑病面积与严重性指数(PASI)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.50%、96.00%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组 $CD^{4+}$ 、 $CD^{4+}/CD^{8+}$ 水平显著升高, $CD^{8+}$ 水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-6(IL-6)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组PASI评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 卡泊三醇软膏联合转移因子注射液治疗扁平苔癣具有较好的临床疗效,可改善临床症状和免疫功能,调节细胞因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 卡泊三醇软膏; 转移因子注射液; 硫酸奎宁片; 扁平苔癣; 淋巴细胞亚群; 细胞因子; PASI评分

**中图分类号:** R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0105-05

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.024

## Clinical study on Calcipotriol Ointment combined with transfer factor in treatment of lichen planus

SHI Xian, ZOU Ai-ling, FU Man-ni, XIE Cui-lin

Department of Dermatology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Calcipotriol Ointment combined with Transfer Factor Injection in treatment of lichen planus. **Methods** Patients (90 cases) with lichen planus in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from June 2014 to August 2016 were randomly divided into the control group (40 cases) and the treatment group (50 cases). Patients in the control group were topical administered with Calcipotriol Ointment, 1 g/time, twice daily. And patients in the control group were *po* administered with Quinine sulfate Tablets, 0.3 g/time, twice daily, after 1 week, changed to once daily. Patients in the treatment group were topical administered with Calcipotriol Ointment, 1 g/time, twice daily. And patients in the treatment group were intramuscular injection administered with Transfer Factor Injection, 3 mg/time, once weekly. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lymphocyte subsets, cytokine levels, and PASI scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.50% and 96.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD^{4+}$  and  $CD^{4+}/CD^{8+}$  in two groups were significantly increased, but the levels of  $CD^{8+}$  in tow groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-18, IL-6, and hs-CRP in two

收稿日期: 2017-09-06

作者简介: 石 娴(1981—),女,湖北大冶人,硕士研究生,研究方向:皮肤病与性病。Tel: 13247238496 E-mail: panxiaodi198302@163.com

\*通信作者 邹爱玲(1981—),女,湖北大冶人,硕士研究生,研究方向:皮肤病与性病。Tel: 13237242980

groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the PASI scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Calcipotriol Ointment combined with Transfer Factor Injection has clinical curative effect in treatment of lichen planus, can improve clinical symptoms and immune function, and regulate cytokine level, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Calcipotriol Ointment; Transfer Factor Injection; Quinine sulfate Tablets; lichen planus; lymphocyte subsets; cytokine level; PASI score

扁平苔藓主要是发生在皮肤、毛囊、黏膜以及指甲等部位的慢性炎症反应,主要表现为紫红色多角形瘙痒性的扁平丘疹,目前对病因尚不明确。现代医学认为扁平苔藓与自身免疫、感染等多种因素相关,目前尚无特效治疗方案<sup>[1]</sup>。口腔扁平苔藓患者出现小丘疹连成线状白色或灰白色花纹病损,长期的糜烂病损容易出现恶变,因此世界卫生组织已将其列为癌前病变。口腔扁平苔藓病程迁延不愈,静止和发作状态交替进行,容易复发,目前认为本病的发生与T淋巴细胞介导免疫反应相关<sup>[2]</sup>。目前临床药物治疗方法较多,其中硫酸奎宁是喹啉类衍生物,能与疟原虫的DNA结合,形成复合物抑制DNA的复制和RNA的转录,从而抑制原虫的蛋白合成,作用较氯喹为弱。卡泊三醇是合成的维生素D<sub>3</sub>的类似物,能够抑制皮肤细胞增生和诱导其分化,发挥抗真菌作用,一直在临床广泛应用<sup>[3]</sup>。转移因子注射液能够提高病灶处局部组织内细胞免疫功能,促进黏膜组织细胞愈合,具有治疗口腔扁平苔藓的疗效<sup>[4]</sup>。为了给临床提供有效的治疗口腔扁平苔藓治疗方法,本研究与卡泊三醇软膏联合硫酸奎宁片进行了比较,观察了卡泊三醇软膏联合转移因子注射液治疗扁平苔藓的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2014年6月—2016年8月在鄂东医疗集团黄石市中心医院治疗的扁平苔藓患者90例为研究对象,其中男50例,女40例,年龄22~63岁,平均 $(42.11 \pm 4.03)$ 岁。

纳入标准:年龄 $\geq 18$ 周岁;病理学检查诊断为扁平苔藓者;无其他皮肤病和皮肤损伤者;患者均知情并自愿参与。

排除标准:临床资料不全者;无免疫系统疾病者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机分组原则随机分为对照组

(40例)和治疗组(50例)。对照组男22例,女18例,年龄22~63岁,平均 $(42.15 \pm 4.08)$ 岁;治疗组男28例,女22例,年龄25~60岁,平均 $(42.07 \pm 3.98)$ 岁。两组患者的一般资料比较无差别,具有可比性。

对照组外用卡泊三醇软膏(澳美制药厂生产,规格15g/支,产品批号20141104),1g/次,2次/d;同时口服硫酸奎宁片[远大医药(中国)有限公司生产,规格0.3g/片,产品批号20141008],0.3g/次,2次/d,1周后改为1次/d。治疗组外用卡泊三醇软膏,1g/次,2次/d;同时肌肉注射转移因子注射液(武汉华龙生物制药有限公司生产,规格2mL:3mg,产品批号20141012),3mg/次,1次/周。两组均连续治疗3个月。

### 1.3 临床疗效评价标准

皮损包括红斑、鳞屑、苔藓样变、增厚硬度、皮损面积、瘙痒程度,治疗效果根据各指标均按4级评分法进行评估<sup>[5]</sup>。痊愈:皮损消失,症状(瘙痒等)消失 $> 90\%$ ;显效:症状消失改善 $< 60\%$ 和体征改善 $< 90\%$ ;有效:症状 $< 20\%$ ,体征改善 $< 60\%$ ;无效:症状和体征改善 $< 20\%$ 。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 银屑病面积与严重性指数(PASI)评分**<sup>[6]</sup> 皮损面积占全身体表面积的比例:头颈部、上肢、躯干、下肢4个部位皮损面积占全身体表面积的比例分别为10%、20%、30%、40%。评价标准分成0~6级:分别表示无皮损、1%~9%、10%~29%、30%~49%、50%~69%、70%~89%、90%~100%。相应分数为0~6分。

**1.4.2 淋巴细胞亚群和细胞因子测定** 治疗前后两组患者取静脉血1mL,肝素抗凝,离心后分离血清,使用贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司CytoFLEXII流式细胞仪测定淋巴细胞亚群CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、

CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>水平变化。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-18 (IL-18), 采用免疫比浊法检测血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行数据分析。计数和计量资料分别采用例和  $\bar{x} \pm s$  表示。两组治疗效果、不良反应发生率的比较采用  $\chi^2$  检验, 两组淋巴细胞亚群、PASI 评分的比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 8 例, 显效 10 例, 有效 13 例, 无效 9 例, 总有效率为 77.50%; 治疗组痊愈 12 例, 显效 15 例, 有效 21 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>水平显著升高, CD<sup>8+</sup>水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组 IL-18、IL-6、hs-CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 PASI 评分比较

治疗后, 两组 PASI 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 痊愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|
| 对照 | 40  | 8    | 10   | 13   | 9    | 77.50  |
| 治疗 | 50  | 12   | 15   | 21   | 2    | 96.00* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组淋巴细胞亚群比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on lymphocyte subsets between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | CD <sup>4+</sup> /% | CD <sup>8+</sup> /% | CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup> |
|----|-----|------|---------------------|---------------------|------------------------------------|
| 对照 | 40  | 治疗前  | 30.15 ± 2.35        | 32.56 ± 2.89        | 0.97 ± 0.12                        |
|    |     | 治疗后  | 37.65 ± 3.15*       | 28.15 ± 2.25*       | 1.35 ± 0.22*                       |
| 治疗 | 50  | 治疗前  | 30.20 ± 2.47        | 32.76 ± 3.12        | 0.95 ± 0.15                        |
|    |     | 治疗后  | 42.82 ± 4.02*▲      | 25.64 ± 2.31*▲      | 1.79 ± 0.19*▲                      |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on cytokine levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | IL-18/(mg·L <sup>-1</sup> ) | IL-6/(mg·L <sup>-1</sup> ) | hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 对照 | 40  | 治疗前  | 125.94 ± 20.15              | 34.37 ± 5.22               | 14.38 ± 3.52                 |
|    |     | 治疗后  | 84.36 ± 15.62*              | 18.28 ± 5.21*              | 10.14 ± 3.26*                |
| 治疗 | 50  | 治疗前  | 125.12 ± 21.28              | 34.92 ± 6.43               | 14.41 ± 3.81                 |
|    |     | 治疗后  | 55.52 ± 10.17*▲             | 12.15 ± 3.73*▲             | 6.18 ± 1.92*▲                |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组 PASI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on PASI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | PASI 评分                 |
|----|-----|------|-------------------------|
| 对照 | 40  | 治疗前  | 2.25±0.35               |
|    |     | 治疗后  | 1.32±0.24*              |
| 治疗 | 50  | 治疗前  | 2.28±0.42               |
|    |     | 治疗后  | 0.53±0.18* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组有 3 例发生肝肾功能损伤, 2 例发生白细胞损伤, 不良反应发生率为 12.50%; 而治疗组无明显不良反应发生, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

扁平苔藓属于临床常见的疾病, 目前认为其发生同免疫调节异常关系密切, 被认为是由于 T 细胞介导的自身免疫疾病, 自身抗原为基底角质形成细胞表面已经改变的抗原, 造成这些细胞损伤<sup>[7]</sup>。免疫组化研究证实, 扁平苔藓浸润细胞中 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>细胞的比率增加, 其中在病程较长的皮肤损伤中主要是 CD<sup>8+</sup>细胞, 从皮损分离的 CD<sup>8+</sup>细胞对于皮损区域与正常角质形成细胞均有特异的细胞毒活性, 也为其在扁平苔藓患者基底角质形成细胞自身免疫性损伤中的核心作用提供了依据<sup>[8]</sup>。细胞免疫损伤发生的主要因素是细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞引发, 造成角质细胞损伤, 侵犯到上皮内 T 细胞则主要为 CD<sup>8+</sup>细胞, 一般在液化变性的基底膜区域, 多种细胞因子共同作用下不断攻击角质细胞, 让局部病变区域产生如淋巴细胞浸润、上皮细胞变性坏死等一系列组织学反应, 最终导致了本病发生<sup>[9]</sup>。现代免疫学观点也证实, 外周血 T 细胞亚群数目等指标是评估人体免疫调节平衡状态的重要参数, 也是反应疾病严重程度和评估预后的重要指标, 在临床简便易行<sup>[10]</sup>。

传统的治疗方法主要是应用糖皮质激素, 但是该药物对胃肠刺激较大, 容易造成失眠、情绪血压改变等不适, 治疗后患者容易复发, 因为糖皮质激素短期效果好, 但是 T 细胞具有记忆性, T 淋巴细胞功能状态并未改变, 因此容易出现复发; 传统治

疗方案中应用的硫酸奎宁属于喹啉类衍生物, 对各种疟原虫的红细胞内期裂殖体均有较强的杀灭作用, 和疟原虫的 DNA 结合, 形成复合物, 抑制 DNA 的复制和 RNA 的转录, 从而抑制原虫的蛋白合成。本研究显示, 治疗后, 治疗组总有效率为 96.00%, 高于对照组 (77.50%), 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

细胞免疫功能紊乱在口腔扁平苔藓发生发展中具有重要作用, 口腔扁平苔藓患者病损区及外周血中 T 淋巴细胞亚群的显著性改变, CD<sup>8+</sup>表达水平显著升高, CD<sup>4+</sup>差异无统计学意义, CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比值显著下降<sup>[11]</sup>。本研究中, 治疗后, 治疗组的 CD<sup>4+</sup>和 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>高于对照组, 而 CD<sup>8+</sup>水平低于对照组, 说明联合转移因子注射液治疗可以提升患者体内免疫功能, 抑制 CD<sup>8+</sup>水平, 通过介导人体免疫功能发挥作用。

白细胞介素为具有重要调节作用的细胞因子, 可以完成造血和免疫调节功能, 白细胞介素在传递信息, 激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用<sup>[12-13]</sup>; 超敏 C 反应蛋白则是人体重要的炎症因子, 在机体发生炎症反应后会快速升高, 且同疾病严重程度具有相关性<sup>[14]</sup>。治疗后, 治疗组的 IL-18、IL-6 和 hs-CRP 水平低于对照组, 说明联合转移因子可以降低人体炎症因子浓度水平。治疗后, 治疗组的 PASI 评分低于对照组, 说明联合免疫制剂治疗后患者临床症状减轻更为明显。对照组有 3 例发生肝肾功能损伤, 2 例发生白细胞损伤, 而治疗组无明显不良反应发生, 说明联合免疫制剂治疗方案在临床应用更安全。

综上所述, 卡泊三醇软膏联合转移因子注射液治疗扁平苔藓具有较好的临床疗效, 可改善临床症状和免疫功能, 调节细胞因子水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 洪 钢, 方 红. 扁平苔藓的治疗进展 [J]. 国际皮肤性病杂志, 2004, 30(6): 339-341.
- [2] 吴葆萱, 陈 莹. 口腔扁平苔藓患者 T 淋巴细胞及其亚群和 NK 细胞活性测定 [J]. 口腔医学研究, 1992, 8(2): 69-71.
- [3] 王文彬, 张 凡, 何 祥, 等. 卡泊三醇的合成研究进展 [J]. 化学研究与应用, 2016, 28(6): 764-769.
- [4] 方会清. 转移因子治疗口腔扁平苔藓的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2002, 15(2): 164.

- [5] 边天羽, 俞锡纯. 中西医结合皮肤病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1987: 3.
- [6] Sehmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis [J]. *Dermatology*, 2005, 210(3): 194-199.
- [7] 尹 萌. 辅助性 T 淋巴细胞在口腔扁平苔藓中的作用 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [8] 狄正鸿, 许 静. 扁平苔藓皮损中浸润淋巴细胞的研究 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(4): 427-428.
- [9] 梁 艳, 王 皓; 仲人前. T 淋巴细胞和 NK 细胞在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用 [J]. 检验医学, 2014, 29(1): 4-12.
- [10] Popovska M, Grchevska L, Popovski V, *et al.* T-cell subpopulations in lesions of oral lichen planus [J]. *Prilozi*, 2013, 34(2): 143-150.
- [11] Lorenzini G, Viviano M, Chisci E, *et al.* A comparative immunohistochemical and immunophenotypical study on lymphocytes expression in patients affected by oral lichen planus [J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(8): 642-647.
- [12] 李相如, 李爱霞. TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  对口腔扁平苔藓 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup> T 细胞表达的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2835-2837.
- [13] 许昌泰, 李陕区. 白细胞介素研究新进展 [J]. 武警后勤学院学报, 2007, 16(2): 191-194.
- [14] 张 琳. 超敏 C 反应蛋白临床应用进展 [J]. 河北医药, 2006, 28(6): 519-521.