

卡泊三醇搽剂联合复方酮康唑发用洗剂治疗头皮银屑病的疗效观察

王冰¹ 李明洁² 展天慧¹ 荀乙峰^{1*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第970医院皮肤科 山东威海 264200; 2. 威海市复退军人康宁医院 山东威海 264200

摘要: 目的 评价卡泊三醇搽剂(商品名:达力士搽剂)联合复方酮康唑发用洗剂治疗头皮银屑病的疗效及安全性。方法 共99例患者,随机分为三组,达力士+复方酮康唑发用洗剂组:一天两次达力士搽剂外搽头皮皮损处,每周用量不超过15ml;每晚复方酮康唑发用洗剂洗头一次。达力士+普通洗发水组(均用海飞丝,去屑型):一天两次达力士搽剂外搽头皮皮损处,每周用量不超过15ml;每晚普通洗发水洗头;单用复方酮康唑洗剂组:每晚用复方酮康唑洗剂洗头一次。疗程均为4周。结果 三组治疗前后差异均有统计学意义,治疗有效,且有效率分别为80.00%、43.75%、7.14%,以达力士搽剂联合复方酮康唑发用洗剂组效果最优($P<0.05$)。

关键词: 卡泊三醇搽剂;复方酮康唑发用洗剂;银屑病;头皮

银屑病是一种发病率很高的红斑鳞屑性皮肤病,发病率达0.123%~3%。临床表现为慢性复发性,皮损可延及全身,其中80%患者会累及头皮,消退缓慢,影响外观^[1]。虽目前治疗方法众多,生物制剂、小分子抑制剂治疗效果佳,但对部分局限型头皮银屑病患者,或者不适合生物制剂治疗及生物制剂治疗中出现耐药或小面积复发的患者,或者出现不可耐受不良反应(如阿普米司特治疗中,部分患者会出现头痛、鼻咽炎、腹泻、恶心及精神症状^[2]),因此外用药物治疗仍不可或缺并且仍然是治疗银屑病的重要方式^[3]。外用药物治疗包括多种药物种类,其中激素及维生素D衍生物为首选,且经过多年的临床验证,效果确切^{[3][4]}。我们既往观察过卡泊三醇倍他米松乳膏序贯治疗头皮银屑病的疗效^[5],卡泊三醇作为银屑病一线外用药,属维生素D3衍生物,具有抑制表皮增殖、促进角质细胞分化和免疫抑制等作用^[6]。激素有强大的抗炎调免疫作用,外用银屑病效果确切,临床多种治疗方案联合激素治疗均令人满意。但复方酮康唑外用洗剂治疗银屑病研究较少。目前有研究证实头皮银屑病患者皮损可能有马拉色菌或其它细菌的定植和感染,因此必要时我们要考虑抗菌治疗^[7]。复方酮康唑发用洗剂是皮肤科头部外洗的经典药物,为复方制剂,主要含有酮康唑和丙酸氯倍他索,对头皮的癣菌、念珠菌、马拉色菌等都有抑菌或杀

菌功效,同时糖皮质激素具有较强的抗炎、止痒作用。采用卡泊三醇搽剂联合复方酮康唑发用洗剂二者联合治疗头皮银屑病,理论上可起到相辅相成的作用。笔者对2021年3月-2023年3月于我科住院及门诊治疗的头皮银屑病患者应用卡泊三醇搽剂(商品名:达力士搽剂,丹麦利奥制药有限公司)联合复方酮康唑发用洗剂(秀采)的情况及结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

均为本科门诊或病房确诊为头皮寻常型银屑病的患者,诊断标准参照《中国临床皮肤病学》^[1]头皮银屑病的诊断标准。(1)银屑病诊断标准:皮损表现为不同形态、大小的红斑或斑块,其上覆银白色鳞屑,刮除鳞屑后,可以见到薄膜现象、蜡滴现象及Auspitz征;(2)头皮银屑病表现:皮损可单独发于头皮,又可同时分布于四肢和躯干,病重可布满头皮,皮损处鳞屑厚积紧缩成束状发,毛发无脱落,多伴有不同程度的瘙痒。共99例,随机分为三组,达力士+酮康唑洗剂组35例,男25例,女10例,年龄18-56岁(平均28.1岁),病程2月-10年(平均2.5年);达力士+普通洗发水组35例,男25例,女10例,治疗过程中脱落2名,年龄19-60岁(平均29.7岁),病程1.5-8年(平均1.7年);

单用复方酮康唑洗剂组 29 例, 男 19 例, 女 10 例, 治疗过程中脱落 1 名 (由于去外地工作无法按时随访)。除外标准: 近 1 月接受过银屑病治疗者; 2 周内接受过银屑病相关的外用药物治疗者; 年龄 <18 岁者; 妊娠和哺乳期妇女者; 严重肝肾功能障碍者; 皮肤易过敏者; 不能按时就诊及接受随访者^[1]。两组患者的年龄、性别、病程经统计学软件处理后均具有可比性。

1.2 治疗方法

达力士 + 酮康唑洗剂组: 每日两次 (早、晚各一次) 达力士搽剂外搽头皮皮损处, 每周用量不超过 15ml; 每晚复方酮康唑洗剂洗头一次。疗程均为 4 周。达力士 + 普通洗发水组: 每日两次 (早、晚各一次) 达力士搽剂外搽头皮皮损处, 每周用量不超过 15ml; 每晚普通洗发水洗头 (均用海飞丝, 去屑型); 单用复方酮康唑洗剂组: 每晚用复方酮康唑洗剂洗头一次。

1.3 观察项目及评分标准

治疗过程中每周复诊, 4 周后根据有效率 (以治愈加显效) 计算, 根据全国银屑病科研协作组制定标准, 治愈为皮损消退 > 90%; 显效为皮损消退 ≥ 60%; 好转为皮损消退 ≥ 30%; 无效为皮损消退 ≤ 30% 或无变化^[4]。银屑病头皮严重程度指数 (PSSI 评分)^[5]: 治疗前后对皮损面积及严重程度进行评分, 包括皮损面积和红斑、鳞屑、浸润的严重程度, 评分越高, 病情越严重。

1.4 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 27.0 进行统计学分析。计量资料 (年龄、病程、PSSI 评分) 符合正态分布, 三组治疗前后的对比分别采用配对 t 检验; 有效率采用等级资料两两样本的秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗结果

分别对达力士 + 酮康唑洗剂组 (组 1)、达力士 + 普通洗发水组 (组 2) 和复方酮康唑洗剂组 (组 3) 三组治疗前后的 PSSI 评分进行配对 t 检验, 前两组的 P 均 < 0.01, 第三组的 P < 0.05, 差异均有统计学意义 (表 1), 说明三组治疗方案对头皮银屑病均有明显疗效; 三组治疗后的有效率分别为 68.57%、43.75%、7.14% (表 2), 分别对三组的治疗有效率进行两两比较, 各组差异均有统计学意义, 并且疗效优异程度为: 组 1 > 组 2 > 组 3, 因此得出结论: 达力士

搽剂联合复方酮康唑发用洗剂治疗头皮银屑病效果要优于单用达力士搽剂或者单用复方酮康唑发用洗剂组, 且单用达力士搽剂效果要优于单用复方酮康唑发用洗剂组 (表 3)。

表 1 三组治疗前后的皮损 PSSI 评分比较 (配对 t 检验)

组别 (治疗前 - 治疗后)	平均数 ± 标准差 (x ± s)	t	P
组 1	35.171 ± 6.138	33.900	0.000
组 2	24.969 ± 7.937	17.795	0.000
组 3	4.393 ± 10.567	2.2000	0.037

表 2 三组的疗效比较 例 (%)

组别	例数 (n)	治愈	显效	好转	无效	有效率
达力士 + 酮康唑洗剂组 (组 1)	35	15	13	7	0	80.00%
达力士 + 普通洗发水组 (组 2)	32	4	10	4	14	43.75%
复方酮康唑洗剂组 (组 3)	28	0	2	3	23	7.14%

表 3 三组的疗效比较 (秩和检验)

组别	曼 - 惠特尼 U	Z	P
组 1 VS 组 2	322.000	-2.750	0.006
组 1 VS 组 3	165.000	-4.471	0.000
组 2 VS 组 3	160.000	-4.439	0.000

2.2 不良反应

前两组均有个别患者使用搽剂后出现轻度的红斑、刺痛刺激反应, 可耐受, 不影响用药及治疗过程。

3 讨论

银屑病是一种以炎性红斑、厚层鳞屑为特征的慢性炎症性疾病, 易复发, 尤其是头皮银屑病, 表现为红色斑块、厚层白色鳞屑及束状发^[1], 部位特殊, 影响美观, 给患者生活带来极大心理影响。尽管目前生物制剂、小分子生物制剂治疗效果较快、清除率高, 但临床上, 很多存在潜在感染风险、自身免疫缺陷或其它原因不适合生物制剂治疗的患者, 或者生物制剂出现耐药及疗效降低时, 部分患者会出现局部复发的情况, 而头皮复发是我们临床较常见的部位。因此, 外用药物治疗仍是临床不可缺少的手段, 可弥补系统治疗的不足。卡泊三醇搽剂是维生素 D 衍生物卡泊三醇的外用配方, 能抑制角质形成细胞增生和诱导其分化, 从而使银屑病皮损的增生和分化异常得以纠正^[7]; 还可调节免疫和炎症过程; 卡泊三醇与激素的复方制剂或二者单方制剂的联用, 经研究证实临床效果是令人满意的, 而卡泊三醇搽剂为不含激素的单方制剂, 价格相对较低, 对部分激素恐惧或心理不接受的患者来说, 仍为外用药物中性价比较高的一线选择。

银屑病发病机制复杂,目前认为与遗传、感染、免疫功能紊乱、精神及神经内分泌等因素有关。既往研究证实,微生物感染可诱发或加重银屑病, Lober 等人用灭活处理的马拉色菌对 10 名静止期银屑病患者进行斑贴试验均出现银屑病样皮损^[8], 抗真菌药物也对银屑病的治疗起一定作用, Alford 等研究证实酮康唑对银屑病的治疗作用并不是单纯抑制马拉色菌的生长, 还可通过抑制真菌抗原介导的淋巴细胞免疫反应起作用^[9]。近年也有大量实验证实马拉色菌所导致的免疫异常在银屑病发病中的作用。因此, 复方酮康唑发用洗剂中的酮康唑起到了抗真菌、抑制真菌引起的淋巴细胞免疫反应的作用。同时, 洗剂中含有一定量的激素, 洗剂在头皮停留时间较短, 既增加了激素的抗炎调免疫治疗作用, 也减少了高浓度激素带来的副作用。因此选用复方酮康唑发用洗剂联合用药, 既抑制了马拉色菌, 又起到了强大的抗炎、抑制血管增生的作用。本临床观察中采用复方酮康唑发用洗剂联合卡泊三醇搽剂的治疗方法取得了成效, 为临床治疗中提供了更为安全有效的选择; 外用搽剂制剂清爽不粘腻, 适合头皮部位应用, 患者用药体验佳^[10]; 联合复方酮康唑外洗剂型, 用药方便, 提高了患者的依从性, 且该药经济易得, 性价比较高, 尤其对经济条件一般的患者提供了选择。综上所述, 卡泊三醇搽剂联合复方酮康唑发用洗剂可为头皮银屑病患者外用药物治疗提供安全有效的保障。

参考文献:

[1] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 2 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017:1104-1126.

[2] 张婷, 闫静茹, 陈佩珊, 等. 阿普斯特治疗头皮银屑病的疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023,37(9):1028-1036.

[3] 王玉, 汪小兰, 黄长征, 等. 钙泊三醇搽剂联合丙酸倍氯米松霜治疗头皮银屑病疗效观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008,22(6):384- 加页 1.

[4] 李妍, 李明, 徐薇, 等. 丙酸氟替卡松乳膏单独或联合卡泊三醇软膏治疗轻中度斑块状银屑病的随机自身对照研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2022,55(3):260-263.

[5] 王冰, 刘卫兵, 孙丽伟, 等. 钙泊三醇倍他米松乳膏与卡泊三醇软膏序贯治疗银屑病 [J]. 临床皮肤科杂志, 2017, 46(5):3.DOI:CNKI:SUN:LCPF.0.2017-05-019.

[6] THACI D, DAIBER W, BOEHNCKE W H, et al. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: Evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients [J]. Dermatology, 2001,203(2):153-156.

[7] 陆前进. 银屑病发生发展新机制与外用研发 [J]. 中华医学信息导报, 2021,36(21):20.

[8] 赵颖, 章强强. 马拉色菌相关疾病的现状与研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2008,3(4):247-251.

[9] Narang T, Dogra S, Kaur I, et al. Malassezia and psoriasis: Koebner's phenomenon or direct causation? [J]. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology Jeadv, 2010, 21.DOI:10.1111/j.1468-3083.2006.02097.x.

[10] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南 (2018 完整版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2019,52(10):667-710.

作者简介:

王冰, 硕士研究生, 主治医师, 中国人民解放军联勤保障部队第 970 医院皮肤科。