·论著·

糖皮质激素治疗进展期白癜风疗效分析

田 军[1,2] 朱龙飞[1,3] 李 强[1] 李舒丽[1] 刘邦民[1] 李春英[1] 高天文[1]

[摘要] 目的：评价糖皮质激素治疗进展期白癜风的疗效及不良反应。方法：甲泼尼龙组进展期白癜风 185 例(VIDA 评分 4 分,皮损面积>1%),予甲泼尼龙片 0.48 mg/kg·d 口服 3 日,后 0.24 mg/kg·d 口服 27 日,第 2 个月减为 0.12 mg/kg·d,第 3 个月减为 0.12 mg/kg·d;复方倍他米松注射液组 107 例(VIDA 评分 3 分或 4 分,皮损面积<1%),成人予复方倍他米松注射液 1.0 mL,儿童予 0.015 mL/kg 肌肉注射,1 次/月,连用 3 次。结果：治疗 3 个月后,甲泼尼龙组和复方倍他米松注射液组有效率分别为 93.0%和 82.3%(P<0.05)。甲泼尼龙组不良反应发生率为 82.7%,显著高于复方倍他米松注射液组 62.6%(P<0.05)。结论：系统使用甲泼尼龙治疗进展期白癜风疗效优于复方倍他米松肌肉注射,但不良反应发生率相应增高。

[关键词] 糖皮质激素； 不良反应； 进展期； 白癜风

Assessment of the efficacy and side effects of systemic corticosteroid in the treatment of patients with progressive vitiligo

TIAN Jun[1,2], *ZHU Longfei*[1,3], *LI Qiang*[1], *LIShuli*[1], *LIU Bangmin*[1], *LI Chunying*[1], *GAO Tianwen*[1].

1 *Department of Dermatology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an* 710032, *China*; 2 *Outpatient Department of No.*513 *Army of PLA, Jiuquan* 732750, *Gansu, China*; 3 *No.*538 *Hospital of PLA, Derpartment of Dermatology, Hospital, Hanzhong* 723000, *Shanxi, China*

Corressponding author: *GAO Tianwen*, *E-mail*: *gaotw@fmmu.edu.cn*

[Abstract] **Objective**: To assess the efficacy and side effects of corticosteroid in the treatment of patients with progressive vitiligo. **Methods**: One hundred and eighty-five patients with progressive vitiligo (VIDA score of 4 and lesions area>1% body surface area) were treated with methylprednisolone, 0.48 mg/kg a day for 3 days, and followed by 0.24 mg/kg·d for the rest 27 days of the month. The dosage was decreased to 0.12 mg/kg·d during the second month and 0.06 mg/kg·d during the third month. One hundred and seven patients (VIDA score of 3 or 4 and lesions area<1% body surface area) were treated with compound betamethasone injection, 1.0 mL once a month in adult and 0.015 mL/kg in children for 3 times. **Results**: The effective rates in the methylprednisolone group and compound betamethasone group were 93.0% and 82.3% respectively, with a significant difference (P<0.05). The rates of side effects were 82.7% and 62.6% respectively (P<0.05). **Conclusion**: Compared to compound betamethasone group the regimen of methylprednisolone treatment is more effective but more side effects.

[Key words] corticosteroid; side effect; progressive; vitiligo

白癜风病因及发病机制尚未充分阐明,治疗棘手。我院采用中药、免疫调节剂治疗获得一定疗效[1],近年来光疗、钙调磷酸酶抑制剂等新疗法的应用取得了较好的疗效[2]。但对快速进展的白癜风,仍需系统使用糖皮质激素方能迅速控制病情进展[3]。我们根据糖皮质激素在其它自身免疫性疾病治疗中获得良好效果的方法——正常计算剂量前 3 天加倍,采用小剂量糖皮质激素口服,前 3 日加倍,详细记录了 292 例患者治疗过程中的疗效及不良反应情况。

1 治疗与方法

1.1 病例选择 2011 年 10 月至 2013 年 10 月于我科门诊确诊的 292 例进展期白癜风患者。排除标准：合并甲状腺疾病、恶性贫血、阿狄森氏病、恶性黑素瘤等或伴心、肝、肾等脏器功能不全的患者;近 3 个月内曾系统应用治疗白癜风药物、糖皮质激素或其他免疫调节剂治疗者;不能完成治疗或更换治疗方法者;资

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81373844,81371739)

作者单位:1 第四军医大学西京皮肤医院,陕西西安,710032
2 解放军第 513 医院皮肤科,甘肃酒泉,732750
3 解放军第 538 医院,陕西汉中,723000
通信作者:高天文,E-mail: gaotw@fmmu.edu.cn

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

料不全影响疗效判断者。

临床资料:男 145(49.7%)例,女 147(50.3%)例,平均年龄 25.8(2.5~62)岁;节段型 33(11.3%)例,非节段型 259(88.7%)例;平均病期 53.5(0.3~492)个月;VIDA 评分 3 分者 107 例(36.6%),VIDA 评分 4 分者 185 例(63.4%)。

1.2 治疗方法 经患者知情同意后填写白癜风流行病学调查表,由专科门诊教授审核、体检、询问并补充完善相关资料。调查表内容包括:一般情况、始发年龄、病期、皮损部位、皮损分布及范围、皮损面积、分型、家族史。进展期判定标准参考(VIDA 评分)[4]:近 6 周内出现新皮损或原皮损扩大计 4 分;近 3 个月内出现新皮损或原皮损扩大计 3 分,小于 3 分者不纳入研究。治疗方案包括:VIDA 评分为 4 分、皮损面积大于体表 1%的快速进展期患者,予甲泼尼龙(0.24 mg/kg·d)口服,前 3 天加倍,逐月减半,3 个月停药。VIDA 评分为 3 分或 4 分,皮损面积小于体表 1%者,成人予得宝松 1.0 mL,儿童按 0.015 mL/kg 肌肉注射,1 次/月,连用 3 次;患者均常规口服白净颗粒(第四军医大学研制生产),每次 12 g,3 次/日。治疗方案、疗效及不良反应由诊治医师详细填写、登记。

1.3 疗效判定及糖皮质激素不良反应观察 疗效判定:每月复诊时观察疗效,疗效以复色面积占皮损总面积的百分比为准,基线为纳入观察前皮损面积。出现新皮损为发展,无变化为稳定,复色为好转。好转以复色面积分为≤25%、26%~50%、51%~75%、76%~100%4 个等级。复色≥50%者统称为显效,显效率=(显效例数/总例数)×100%,总有效率=【好转例数+稳定例数)/总例数】×100%。不良反应观察:使用糖皮质激素治疗 1 个月复诊时由专科医生进行体检、询问并登记。常见的不良反应如体重增加、食欲增加、痤疮、反酸胃痛、马拉色菌毛囊炎、心慌、骨痛、失眠、膨胀纹等分等级统一制表记录,其他未列入的不良反应直接记录,最后统计频数。不良反应等级标准如下:体重增加,无:<1 kg,轻:增加 1~2 kg,中:2~4 kg,重:≥5 kg;痤疮,无:0 或原基础上未增加,轻:新发或增多<5 个,中:增多 6~10 个,重:>10 个或化脓≥5 个;马拉色菌毛囊炎,无:0 或原基础上未增加,轻:新发或增多<5 个,中:增多 6-10 个,重:>10 个或化脓>5 个;膨胀纹,无:0 或原基础上未增加,轻:新发或增多<5 条,中:增多 6~10 条,重:>10 条;食欲增加、反酸胃痛、失眠、骨痛及心慌等主观症状按照药品不良反应严重程度分级法分为轻、中、重度 3 个等级,患者较易忍受或引起轻微不适但不影响日常生活,则为轻度不良反应;引起不适,影响日常生活但能耐受,则为中度不良反应;影响生活且较难耐受需停药者则为重度不良反应。

1.4 统计学方法 计数资料使用卡方检验,双向有序等级资料使用秩和检验。数据由专业人员录入,数据统计、分析使用 SPSS 13 统计软件完成,绘图使用 graphpadprism5 软件完成。$P<0.05$,为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 糖皮质激素治疗进展期白癜风患者 292 例 1 个月及 3 个月时总有效率分别为 86.3%和 89.3%。甲泼尼龙组及得宝松组疗效见表 1,治疗 1 个月时两组总有效率分别为 89.2%和 80.4%,治疗 3 个月时总有效率分别为 93.0%和 82.2%,甲泼尼龙组疗效优于得宝松组(1 个月 $\chi^2=8.96$,3 个月 $\chi^2=10.88$,均 $P<0.05$)。甲泼尼龙治疗 185 例快速进展期白癜风患者疗效分级分析见表 2,治疗 1 个月、3 个月时总有效率分别为 89.2%和 93%,总显效率分别为 3.2%和 16.8%,1 个月、3 个月总有效率无统计学差异($\chi^2=1.63$,$P>0.05$),3 个月显效率高于 1 个月($\chi^2=18.77$,$P<0.05$),通过等级资料的秩和检验表明 3 个月时好转患者的复色程度大于 1 个月(Mann-Whitney $U=7597$,$P<0.05$)。总体糖皮质激素治疗不同年龄、不同病期、节段型与非节段型组间疗效无统计学差异。

表 1 甲泼尼龙与得宝松治疗白癜风疗效比较

药物	例数	1 个月			3 个月		
		好转(%)	稳定(%)	发展(%)	好转(%)	稳定(%)	发展(%)
甲泼尼龙	185	132(71.5)	33(17.7)	20(10.8)	159(86.0)	13(7.0)	13(7.0)
得宝松	107	78(72.9)	8(7.5)	21(19.6)	86(80.4)	2(1.9)	19(17.7)

表 2 甲泼尼龙治疗 185 例快速进展期白癜风 1 个月、3 个月后疗效 例(%)

时间	稳定	好转*				发展	显效率*	总有效率
		≤25%	26%~50%	51%~75%	76%~100%			
1 个月*	33(17.8)	108(58.4)	18(9.7)	4(2.1)	2(1.1)	20(10.8)	6(3.2)	165(89.2)
3 个月*	13(7.0)	89(48.1)	39(21.1)	13(7.0)	18(9.7)	13(7.0)	31(16.8)	172(93.0)

注:* 两组比较 $P<0.05$

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 糖皮质激素不良反应 糖皮质激素不良反应发生一种或一种以上者共有220例，总发生率为75.3%，甲泼尼龙组总发生率为82.7%，得宝松组总发生率为62.6%，甲泼尼龙组显著高于得宝松组（$\chi^2=14.57$，$P<0.05$）。甲泼尼龙及得宝松组不同不良反应发生情况见图1。分析发现不同性别组间马拉色菌毛囊炎发生率男性高于女性（$\chi^2=18.16$，$P<0.05$），心慌发生率女性高于男性（$\chi^2=12.24$，$P<0.05$），失眠发生率女性高于男性（$\chi^2=8.25$，$P<0.05$），其他不良反应不同性别间差别无统计学意义。不良反应分级统计见表3，严重程度均以轻中度为主，未有因不能耐受糖皮质激素不良反应而停药或退出治疗的患者。其他门诊制表外不良反应发生率见表4，发生率较高的有恶心、肌肉痉挛等。

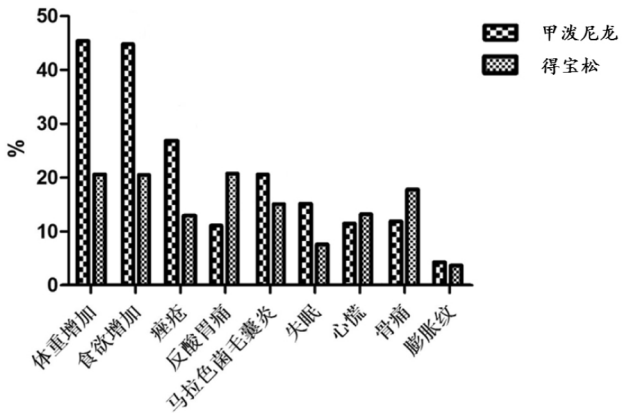

图1 甲泼尼龙与得宝松治疗白癜风不良反应发生率比较

表3 甲泼尼龙与得宝松治疗白癜风不良反应分级统计 例

项目	无	轻	中	重	总发生率(%)
体重增加	174	60	37	21	40.4
食欲增加	187	64	41	0	36.0
痤疮	228	38	18	8	21.9
反酸胃痛	238	50	4	0	18.5
马拉色菌毛囊炎	252	18	16	6	13.7
心慌	257	32	3	0	12.0
骨痛	251	34	7	0	14.0
失眠	256	22	14	0	12.3
膨胀纹	279	8	4	1	4.5

3 讨论

以往研究认为全身应用糖皮质激素可以有效阻止进展期白癜风的病情进展，但是对于稳定期白癜风无效[5-7]。怎样才能最大限度的发挥糖皮质激素的治疗作用，减少其不良反应。概括起来有以下两种：每周连用两日疗法：1993年Pasricha等使用倍他米松5 mg口服每周连用两日疗法治疗进展期白癜风，治疗1~3个月后总有效率89%，2~4个月后总有效率80%，显效率7%[8]。2001年Radakovic-Fijan等使用地塞米松5 mg口服每周连用两日疗法治疗进展期白癜风，治疗4个月后有效率88%，显效率6.9%[9]。小剂量每月减半疗法：1994年许爱娥等使用中药联合小剂量泼尼松治疗进展期白癜风总有效率达86%，显效率50.4%。1999年Kim等报道进展期白癜风患者口服小剂量糖皮质激素（0.3 mg/kg·d，泼尼松龙），2个月后每月减半，至4个月后，总有效率87.7%，好转率70.4%[10]。近年来，我们对于小剂量每月减半疗法进行了改良，将糖皮质激素剂量前3天加倍，取得了较好疗效，治疗进展期白癜风1个月、3个月总有效率分别为89.2%和93.0%，显效率分别为3.2%和16.8%，均高于国外疗法。得宝松肌注疗法1个月及3个月后总有效率分别为80.4%、82.2%，略低于国外疗法，1个月及3个月显效率分别为3.7%、14.0%，略高于国外疗法。因甲泼尼龙组和得宝松组入组患者的病情情况缺乏均衡性，故此研究仍具有一定局限性，但考虑到甲泼尼龙组患者皮损面积、VIDA评分大于得宝松组，并能取得优于得宝松组的疗效，故我们认为小剂量甲泼尼龙前3天加倍每月减半的疗法优于得宝松肌注疗法。小剂量甲泼尼龙前3天加倍每月减半疗法药物调整频繁，用药时间长，次数多，如果不能按期调整剂量可能产生严重不良反应，对患者的依从性要求较高，不如得宝松肌注简便快捷。所以对于VIDA评分为3分或4分，皮损面积小于1%、依从性较差的患者得宝松肌注疗法可能为更好的选择。

表4 甲泼尼龙与得宝松治疗白癜风的少见不良反应

项目	频数	发生率(%)
恶心	8	2.7
肌肉痉挛	6	2.1
食欲下降	5	1.7
多汗	2	0.6
面红	2	0.6
腹胀	2	0.6
满月脸	1	0.3
浮肿	1	0.3
月经周期缩短	1	0.3
血压升高	1	0.3
头昏	1	0.3
尿急	1	0.3
手颤	1	0.3
面部毳毛生长	1	0.3
记忆力减退	1	0.3

以往研究发现糖皮质激素治疗进展期白癜风可迅速控制病情发展，但是不良反应明显。以往研究缺少大样本的分析，无不良反应的发生率统计。另外对于不良反应记录仅有频数，未分等级统计，难以分析不良反应的严重程度。国外文献报道体重增加、失眠、精神兴奋、痤疮、月经不调、多毛6种是其主要不

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

良反应,总发生率达 69.0%[6]。本研究统计了糖皮质激素 9 种常见的不良反应的严重程度和 15 种少见的不良反应发生的频数,较以往文献报道全面。292 例患者中发生 1 种或 1 种以上不良反应者共有 220 例,总发生率 75.3%。甲泼尼龙组总发生率 82.7%,高于文献报道,得宝松组总发生率为 62.6%,较文献报道略低。以上不良反应以轻中度为主,无严重不良反应发生,未有患者因不良反应不能耐受而中断治疗。

甲泼尼龙组不良反应发生率前三位为体重增加、食欲增加、痤疮;得宝松组不良反应发生率前三位为体重增加、食欲增加、反酸胃痛;体重增加、食欲增加这两种最常见的不良反应可以通过患者加强锻炼和节制饮食得到良好的控制。针对反酸胃痛、恶心等胃肠道刺激症状,临床可以联用抑酸剂和胃黏膜保护剂;骨痛、肌肉痉挛考虑为系统应用糖皮质激素导致低钙血症引起,可补充钙剂缓解症状。男性马拉色菌毛囊炎程度重于女性,女性心慌、失眠程度重于男性。临床上可以根据以上结果对患者进行针对性的健康宣教,使其对不良反应有正确的认识,保证良好的依从性。

我们选择甲泼尼龙片主要原因为,甲泼尼龙片 4 mg 与泼尼松龙片 5 mg 等效,但甲泼尼龙片使用中无需补钾,虽价格较高,但用药总量少。小剂量甲泼尼龙片前 3 天加倍疗法的缺点是需要患者严格按照医嘱服药及减量,否则会影响疗效或发生不良反应。得宝松肌注疗法方便快捷,次月可重复使用,疗效亦可,不良反应较小。

以往我们采用口服白净颗粒治疗白癜风获得一定效果,但对于快速进展期白癜风的控制时间颇长。本研究表明小剂量甲泼尼龙片前 3 天加倍疗法治疗进展期白癜风可迅速控制病情发展,为其他发挥作用缓慢的药物赢得时间。虽然此疗法不良反应发生率较高,但以轻、中度为主。故推荐 VIDA 评分 4 分患者行口服小剂量甲泼尼龙治疗,建议不超过 3 个月;对 VIDA 评分 3 分或 4 分,皮损面积小于 1%、依从性较差的患者可以使用简便易行的得宝松肌注方法;对 VIDA 评分<3 分的患者应避免系统使用糖皮质激素。

参 考 文 献

[1] 肖茜,肖月园,谭强,等.中药白净颗粒治疗白癜风的临床体会[J].中国美容医学,2012,21(8):1368-1369.

[2] Taïeb A, Picardo M. Vitiligo[J]. New England Journal of Medicine,2009,360(2):160-169.

[3] Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the european dermatology forum consensus[J]. Br Journal Dermatol,2013,168(1):5-19.

[4] 许爱娥,常建民,杜鹃.白癜风治疗共识[J].中华皮肤科杂志,2009,42(9):9.

[5] Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease[J]. Int J Dermatol,1993,32(10): 753-757.

[6] Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, et al. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol,2001,44(5):814-817.

[7] Rath N, Kar HK, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol,2008,74(4):357-360.

[8] Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients[J]. Int J Dermatol,1999,38(7):546-550.

(收稿:2016-09-07 修回:2016-10-26)

· 临床研究 ·

(上接第 389 页)

注射,药物直接作用于皮损发挥免疫抑制、抗炎、抗增生等作用,相对于外用糖皮质激素有吸收好的特点,相对于口服糖皮质激素有全身吸收少的特点,因此治疗局限型环状肉芽肿具有起效快,不良反应小等特点[5,6]。随访 6 个月,所有患者均未发生严重不良反应,部分患者轻微不良反应随着时间延长逐渐恢复正常。治疗组痊愈患者有 1 例复发。综上所述,曲安奈德皮损内注射治疗局限型环状肉芽肿安全有效,具有起效快,操作简单,花费低等优点,值得临床选用。

参 考 文 献

[1] 王侠生,廖康煌.杨国亮皮肤病学[M].上海:上海科学技术出版社,2005.631-632.

[2] Ma HJ, Zhu WY, Yue XZ. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2006,20(2):186-189.

[3] 陈昆,顾恒,鞠梅,等.环状肉芽肿 43 例分析[J].中华皮肤科杂志,2004,37(7):422-424.

[4] Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti - tumor necrosis factor therapy[J]. Ann Rheum Dis,2008,67(4):567-570.

[5] Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare[J]. Am Fam Physician,2006,74(10):1729-1734.

[6] 林蕾,许素玲,林秉奖,等.卤美松软膏治疗局限性环状肉芽肿[J].中国麻风皮肤病杂志,2005,27(8):597.

(收稿:2015-07-06)

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net