

308 nm 准分子光治疗斑秃的研究进展

汪书豪^{1,2}, 王永^{2*}

(1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院皮肤性病科, 青海 西宁 810001)

【摘要】斑秃以非瘢痕性脱发及突发性脱发为主要特征, 传统免疫疗法能够取得一定的治疗效果, 但是长期应用安全性较差; 紫外线光疗属于临床治疗皮肤病的常用物理疗法, 其中 308 nm 准分子光属于紫外光, 不仅光纯度高, 同时作为中波紫外光可通过滤片阻断短波紫外光, 在皮肤病的临床治疗中发挥了重要的作用, 且具有治疗见效快、疗程短与安全性高等特点。现就斑秃的病因病机、斑秃临床常用治疗手段及 308 nm 准分子光治疗的机制和原理进行总结分析, 以期临床对 308 nm 准分子光的应用提供依据。

【关键词】斑秃; 308 nm 准分子光; 免疫因素; 物理治疗

【中图分类号】R758.71

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.07.0135.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.044

斑秃属于临床多发性、非瘢痕性、脱发性疾病, 以突发性斑片状脱发为主要临床表现, 症状包括卵圆形或者圆形非瘢痕性毛发脱失斑, 患者病情严重程度存在较大差异, 病情严重者可进展为普秃或者全秃。临床上针对斑秃的治疗方式较多, 如口服免疫抑制剂、补骨脂素及富血小板血浆局部注射等, 但传统疗法治疗周期长, 且适用性有限, 无法应用于普秃、全秃及大面积皮损患者中, 而疾病本身易反复发作, 长期用药患者依从性不佳, 反复注射也增加了患者治疗的疼痛和不便^[1]。目前临床联合使用物理疗法治疗皮肤病取得了较好的效果, 也为斑秃的治疗提供了广阔的前景, 且物理疗法安全性好, 可重复性强, 易于控制, 常见的有冷冻治疗、光化学疗法及 308 nm 准分子激光和准分子光、二氧化碳 (CO₂) 点阵激光等^[2]。308 nm 准分子光属于单频中波紫外光, 具有较强的穿透力, 可达到真皮层并对斑秃部位毛囊发挥作用, 诱导毛囊周围 T 淋巴细胞凋亡, 同时还能够下调白细胞介素 -8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 及干扰素 - γ (IFN- γ) 等细胞因子合成与分泌, 在斑秃治疗方面效果确切^[3]。因此, 现就斑秃的发病机制、临床常用治疗手段及 308 nm 准分子光治疗的作用机制、安全性等方面进行综述, 以期斑秃的治疗提供参考。

1 斑秃的病因病机

斑秃是一种由 T 淋巴细胞介导的较为常见的炎症性皮肤病, 其特征是突发性及非瘢痕性脱发, 该疾病发病机制尚未完全阐明。临床目前认为, 斑秃的致病因素可能与遗传因素、精神因素、免疫因素等有关。

1.1 遗传因素 斑秃在人群中多为散发, 且具有明显的家族聚集性。有研究对比比利时和德国的 206 例斑秃患者的一级亲属 (1 029 名) 和二级亲属 (2 625 名) 进行调查, 患者一级亲属中父母、同代及子女的发病风险分别为 7.8%、7.1%、5.7%, 二级亲属发病风险略高于普通人群, 且先证者 (在对某个遗传性状进行家系调查时, 其家系中第一个被确诊者) 和一级亲属的发病年龄明显相近^[4]。有研究调查了 226 例中国儿童斑秃患者, 统计结果显示, 其一级、二级和三级亲属的患病率分别为 2.87%、0.4%、0.13%, 发病遗传度分别为 51.20%、46.25%、25.65%, 因此认为遗传在该疾病的发病中影响较大^[5]。

1.2 精神因素 斑秃患者受到精神因素的影响, 大脑皮层兴奋抑制功能失调, 并出现内分泌系统功能和免疫系统功能紊乱, 影响了毛发、毛囊正常生长^[6]。斑秃患者在抑郁、焦虑等不良情绪下, 会使机体内 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降, 自然杀伤细胞 (NK 细胞) 数量减少, 降低 T 淋巴细胞和单核细胞的活性, 导致细胞免疫功能低下, 影响头皮毛囊的分子结构组成, 使毛囊周围大量淋巴细胞浸润, 导致毛囊生长期营养不良, 提前进入退行期, 从而引起疾病的发生。

1.3 免疫因素 斑秃患者皮损组织学检查结果显示, 毛囊周围有大量 CD4⁺、CD8⁺ 等 T 淋巴细胞浸润, 活化后可分泌白细胞介素 -1 β (IL-1 β)、IFN- γ 等细胞因子, 其中 IL-1 β 对毛发生长可产生抑制作用, 对毛发正常生长周期产生干扰, 使其过早向终止期转化^[7]。斑秃患者外周血存在辅助性 T 淋巴细胞 1 (Th1)/辅助性 T 淋巴细胞 2 (Th2) 细胞分化失衡, Th1 细胞居优势, 因而皮损毛囊周

作者简介: 汪书豪, 2021 级在读硕士生, 住院医师, 研究方向: 皮肤病与性病学。

通信作者: 王永, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 皮肤病与性病学。E-mail: 318wy@163.com

围 IFN- γ 大量表达,介导毛囊部位的局部炎症反应,从而导致毛发生长调控紊乱,引起脱发。

2 斑秃临床常用治疗手段

目前针对斑秃患者有许多可供选择的治疗方法,以下从药物治疗、心理治疗及物理治疗3个方面分别进行阐述。

2.1 药物治疗 药物治疗包括糖皮质激素类、他克莫司、局部外用米诺地尔、接触致敏剂等,在局限性片状斑秃患者的治疗中被广泛应用。

2.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素主要通过抑制免疫系统和抗炎作用,促使局部毛发再生,具有见效快、疗效好等特点,但局部应用可能会导致毛囊疾患、皮肤萎缩等,系统应用可引发血压、血糖升高、感染加重等不良反应^[8]。

2.1.2 他克莫司 他克莫司为免疫抑制性大环内酯类药物,具有较强的免疫调节作用,可抑制T淋巴细胞的活化,但临床单独外用的效果并不理想,推测可能与他克莫司的分子量大、药物不易渗透皮下等特点有关。

2.1.3 局部外用米诺地尔 局部外用米诺地尔能够刺激毛囊生长,加快毛发再生,还能够降低T淋巴细胞炎症浸润与炎症反应,抑制脱发并可对毛囊生长期发挥维持作用,能够有效延长毛囊上皮存活时间,但治疗周期较长且易复发。

2.1.4 接触致敏剂 接触致敏剂通过诱发局部迟发型变态反应,抑制局部免疫反应和炎症因子的活化与释放,使休止期毛囊再次进入生长期,其中应用较多的是二苯基环丙烯酮;文献数据显示,其治疗脱发的有效率多在53.75%左右,且对于脱发面积小、病程短的重症斑秃患者疗效较好^[9]。但是临床需要注意治疗期间可能出现的不良反应,例如瘙痒、湿疹、红斑等,及时干预以减轻不良反应对患者造成的影响。

2.2 心理治疗 斑秃患者普遍存在睡眠障碍,不良心理情绪突出,这可能与机体炎症反应诱导的神经递质分泌紊乱有关。相关研究显示,相对于普通人群,斑秃患者的负性情绪更为突出,发生不良情绪的概率更高,这些不良情绪会对个人、社会和工作造成负面影响,因此在斑秃的治疗过程中应特别注重心理干预^[10]。临床可通过长期、循序渐进地对斑秃患者进行心理干预,了解患者不良心理情绪的原因,针对性地进行健康教育和心理指导提升患者的疾病认知,鼓励患者正面面对情绪,引导患者积极乐观面对疾病和生活。

2.3 物理治疗 常见物理治疗有冷冻治疗、光化学疗法、CO₂点阵激光及308 nm的准分子激光和准分子光等。

2.3.1 冷冻治疗 冷冻治疗是利用低温液氮冷冻来使脱发区局部反复受到寒冷的刺激,这种刺激会通过神经进行传

导,因而可以调整神经系统的功能,而且还会反射作用于植物神经,促使患病部位皮肤血管的舒缩,使得毛囊的血液供应得以增加,这对于毛发的生长能起到很好的促进作用^[11]。

2.3.2 光化学疗法 该治疗方案是使用光敏剂在紫外线的照射下,使表皮内发生光化反应,引起血管扩张,加快毛囊周围的血液循环,激发局部组织细胞的活力,加速毛囊组织的修复,从而促进毛发的生长,但治疗后极易复发,往往需维持治疗,且易出现光毒性反应、皮肤光老化、光敏性皮炎等情况。

2.3.3 CO₂点阵激光 CO₂点阵激光能形成显微热损伤柱,产生的创伤可以诱导细胞生长因子的表达,启动皮肤的损伤后修复机制,在治疗凹陷性浅表瘢痕显示出较好的治疗效果,但CO₂点阵激光不能促使斑秃脱发区内毛发的生长,而能通过大量细孔的形成,以利于药物的渗透和吸收。

2.3.4 308 nm 准分子激光 308 nm 准分子激光是由氯原子、氩原子发生解离而出现的308 nm脉冲激光,其波长低于中波紫外线,在斑秃治疗中,可以对皮损区T淋巴细胞发挥细胞毒作用,抑制细胞因子的产生或诱导免疫调节作用等。

2.3.5 308 nm 准分子光 相较于308 nm 准分子激光,308 nm 准分子光虽然具有相似的作用,但是其主要采用非激光处理方式,且能够迅速对目标组织发射出比窄谱中波紫外线高出近10倍的能量。

2.4 其他治疗 克立硼罗属于以硼为基础的磷酸二酯酶-4抑制剂,在炎症性线状表皮痣、脂溢性皮炎、白癜风、银屑病及特发性皮炎等病症治疗中均有着广泛的应用,且效果理想,原因可能在于磷酸二酯酶-4抑制剂能够对应用区域直接发挥作用,可有效抑制炎症反应,能够在保证用药效果的情况下降低胃肠道反应发生率^[12]。张帆等^[13]研究中为斑秃患者应用克立硼罗软膏,持续用药1个月后患者出现约40%的新生头发,色泽乌黑,持续用药2个月后患者斑秃部位毛发再生且毛发色泽、粗细与分布密度等均与周围正常毛发无异。

3 308 nm 准分子光治疗斑秃

308 nm 准分子光治疗系统发光源是在高频电场作用下由氯原子与氩原子组成的分子,氯原子可接受一个来自于氩气的电子,被激活后氩原子与氯原子处于不稳定结合状态并生成单频准分子光,308 nm因波长较短无法穿透至被炎症因子影响的毛囊细胞,但是可对T淋巴细胞凋亡发挥诱导作用,从而取得治疗效果。

3.1 308 nm 准分子光的作用机制 308 nm 准分子光诱导毛发再生的作用机制包含诱导T淋巴细胞凋亡、抑制细

胞因子的产生及影响抗原表达细胞等 3 个方面。

3.1.1 诱导 T 淋巴细胞凋亡 308 nm 准分子激光可诱导 T 淋巴细胞凋亡,紫外线照射至皮损部位时被内源性生物基因吸收并发生光化学反应,使得皮肤出现生物学改变,同时其还可直接作用于皮损处浸润的 T 淋巴细胞,从而加快 T 淋巴细胞凋亡,进而抑制其对毛囊的免疫反应,促进毛发生长与色素合成,而且随着照射时间延长,皮损部位大量 T 淋巴细胞被清除^[14]。MOON 等^[15]应用 308 nm 准分子光对斑秃动物模型进行治疗,病理学评估结果表明,治疗后滤泡周围 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞浸润明显减少。

3.1.2 抑制细胞因子的产生 308 nm 准分子光能够对细胞因子的产生发挥抑制作用,斑秃患者接受 308 nm 准分子光治疗后 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子水平降低时,皮损部位细胞因子数量即可恢复至正常水平,上述细胞因子下调对改善斑秃症状及毛发再生能够发挥积极作用。308 nm 准分子光还能够缩短角质形成周期,从而能够对角质形成细胞分泌的 TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6) 及其他细胞因子功能产生影响。

3.1.3 影响抗原表达细胞 人体皮肤中主要的抗原递呈细胞为朗格汉斯细胞,308 nm 波长被认为是紫外光,能抑制 Langerhans 细胞表面的主要组织相容性复合物-II 类分子的转录、表达和腺苷三磷酸酶活性;同时还能抑制细胞间黏附分子-1、刺激分子 B7-1 (CD80⁺)、B7-2 (CD86⁺) 的表达,导致朗格汉斯细胞和 T 淋巴细胞之间的相互作用受损^[16]。邵佳等^[17]的研究中,对照组患者应用 5% 米诺地尔酊外用治疗,用量为 1 mL/次,1 次/d,按摩至皮肤完全吸收;观察组患者在对照组的基础上联合应用 308 nm 准分子光治疗,治疗频率为 2 次/周,根据患者皮肤反应对照射剂量进行调整;研究结果表明,治疗后观察组患者临床总有效率显著高于对照组,国际通用脱发严重程度工具 (SALT) 评分显著低于对照组,可见予以斑秃患者 308 nm 准分子光治疗,能有效降低患者脱发程度,显著提升临床总有效率,临床治疗价值较高。

3.2 308 nm 准分子光的安全性 308 nm 准分子光疗效比较高,患者治疗后不良反应主要表现为自限性或者急性光毒反应。308 nm 准分子光有助于促进斑秃部位毛发再生,且斑秃复发率较低,能够取得确切的治疗效果,治疗后出现不良反应的发生率较低,常见不良反应包括短暂瘙痒、红斑及疼痛等。郑雅男等^[18]研究中,对照组斑秃患者采用复方甘草酸苷与紫外线照射治疗,观察组斑秃患者应用 308 nm 准分子光与复方甘草酸苷治疗,治疗后观察组患者显效时间显著短于对照组,不良反应总发生率显著低于

对照组,提示联合两种方法治疗斑秃,可进一步缩短临床症状缓解时间,且可在保证临床治疗效果的同时减少不良反应,安全性较好。

现阶段,国内外均无关于长期应用 308 nm 准分子光治疗而致癌的报道,与传统光疗相比,308 nm 准分子光疗累积剂量相对更低,不会增加不良反应的发生,患者治疗依从性较高^[19]。长期慢性紫外线照射可导致 DNA 突变概率升高,使得癌基因被激活,或者免疫抑制导致 T 淋巴细胞凋亡及 NK 细胞活性下降,继而造成机体免疫监视功能下降^[20],但是目前临床尚无关于 308 nm 准分子光引发皮肤肿瘤的相关报道,长期治疗的致癌性仍需进一步观察和验证。

4 小结与展望

临床治疗斑秃的方法较多,系统用药及局部治疗等均可取得一定的疗效,药物治疗容易诱发不良反应,相比于其他疗法,308 nm 准分子光治疗更加安全和方便,患者的治疗依从性更高,而且与传统紫外线疗法相比,308 nm 准分子光疗法所需的累积照射剂量更少,在斑秃、白癜风及银屑病等皮肤疾病治疗中应用日益广泛。但是由于 308 nm 准分子光临床应用时间较短,其治疗作用机制、生物学效应及应用安全性等仍需进行深入研究和分析。

参考文献

- [1] 宫泽琨,卞亚伟.斑秃治疗研究进展[J].中国中西医结合皮肤病学杂志,2021,20(3): 321-325.
- [2] MLACKER S, ALDAHAN A S, SIMMONS B J, et al. A review on laser and light-based therapies for alopecia areata[J]. J Cosmet Laser Ther, 2017, 19(2): 93-99.
- [3] 许洁,周翘楚,佟冬青,等.308 nm 准分子光治疗儿童斑秃疗效观察及对血清中炎症因子的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(10): 777-779.
- [4] BLAUMEISER B, GOOT I V D, FIMMERS R, et al. Familial aggregation of alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(4): 627-632.
- [5] XIAO F L, YANG S, LIU J B, et al. The Epidemiology of childhood alopecia areata in China: A study of 226 patients[J]. Pediatr Dermatol, 2006, 23(1): 13-18.
- [6] 魏文国,曾三武.斑秃发病机制最新研究进展[J].国际生物医学工程杂志,2021,44(2): 168-172.
- [7] KOSSARD S, SHERIFF T, MURRELL D. T-Cell-Driven fibroinflammation inducing follicular dedifferentiation in alopecia areata and IgG4-modified disease[J]. Am J Dermatopath, 2021, 43(12): 955-961.

沙库巴曲缬沙坦在急性心肌梗死介入术后合并心力衰竭患者中的效果观察

王军¹, 李文^{2*}

(1. 淮安市洪泽区人民医院心内科; 2. 淮安市洪泽区人民医院药剂科, 江苏 淮安 223100)

【摘要】目的 探讨沙库巴曲缬沙坦应用于急性心肌梗死经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗术后合并心力衰竭患者的临床效果, 以及对患者生活质量的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 3 月淮安市洪泽区人民医院收治的 62 例急性心肌梗死 PCI 治疗后合并心力衰竭患者, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 31 例。两组患者均实施常规抗心力衰竭治疗, 包括阿司匹林联合氢氯吡格雷或替格瑞洛双联抗血小板、他汀类药物调脂、硝酸酯类药物扩张冠状动脉等, 对照组患者同时联合缬沙坦胶囊, 观察组患者同时联合应用沙库巴曲缬沙坦钠片。两组患者均持续治疗随访观察 6 个月。比较两组患者治疗前及治疗后 3、6 个月的心功能指标、生活质量评分及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后 3、6 个月, 两组患者血清氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平逐渐降低, 左室舒张末期容积 (LVEDD) 逐渐缩短, 左室射血分数 (LVEF) 逐渐升高, 6 min 步行试验 (6 MWT) 距离逐渐延长, 世界卫生组织生存质量测定量表简表 (WHOQOL-BREF) 评分逐渐升高, 与对照组比, 观察组患者治疗后 3、6 个月血清 NT-proBNP 水平显著降低, LVEDD 显著缩短, LVEF 和 WHOQOL-BREF 评分均显著升高, 6 MWT 显著延长 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗期间均未出现肝肾功能损害、高钾血症、严重心律失常等相关药品不良反应, 观察组低血压发生率为 6.45%, 较对照组 3.23% 高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 在急性心肌梗死 PCI 术后合并心力衰竭的患者的临床治疗中, 相较于缬沙坦, 应用沙库巴曲缬沙坦更有助于改善患者的临床症状, 逆转心室重构, 提高心功能和生活质量, 且未显著增加药物的不良反应, 应用安全性良好。

【关键词】 急性心肌梗死; 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 经皮冠状动脉介入; 心功能; 生活质量

【中图分类号】 R542.2+2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.07.0138.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.045

作者简介: 王军, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 心内科。

通信作者: 李文, 大学本科, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: 19845297@qq.com

- [8] 孙丹, 杨晓红, 何慧英, 等. 生发 I 号联合局部注射糖皮质激素治疗斑秃患者秃眉的临床观察 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(5): 84-86, 100.
- [9] 赵莹, 晁青, 陈海莲. 接触致敏剂治疗重型斑秃疗效及作用机制 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2014, 26(2): 22-24.
- [10] 葛维维, 陈再明, 汪勇, 等. 常规治疗联合心理治疗对斑秃患者的疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2021, 23(11): 1604-1606.
- [11] 尹琳, 段云涛, 茶胤. 复方甘草酸苷片联合冷冻疗法治疗斑秃的疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2015, 23(21): 106-107.
- [12] 唐波, 傅裕康, 盛文兵, 等. PDE-4 抑制剂的研究进展 [J]. 化学试剂, 2015, 37(9): 803-808.
- [13] 张帆, 糜自豪, 孙勇虎. 外用磷酸二酯酶 4 抑制剂软膏治疗斑秃一例附文献复习 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(4): 217-219.
- [14] 许洁, 周翹楚, 佟冬青, 等. 308 nm 准分子光治疗儿童斑秃疗效观察及对血清中炎症因子的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(10): 777-779.
- [15] MOON J H, BANG C Y, KANG M J, et al. Therapeutic effect of 308-nm excimer laser on alopecia areata in an animal model [J]. Ann Dermatol, 2019, 31(4): 463-466.
- [16] 顿耿, 焦运慧, 张文文, 等. 热应激联合 308 nm 准分子光对白癫风疗效及 T 细胞亚群的影响 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(5): 325-329.
- [17] 邵佳, 顾科峰, 章莉, 等. 308 nm 准分子光联合 5% 米诺地尔酊治疗斑秃疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(1): 54-55.
- [18] 郑雅男, 汤榕, 肖珍珍. 308 nm 准分子光对比 UVB 紫外线治疗斑秃的临床疗效 [J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(14): 105-106, 157.
- [19] HAMZAWI N. Evaluation of the efficacy and safety of 308-nm monochromatic excimer lamp in the treatment of resistant alopecia areata [J]. Int J Trichology, 2019, 11(5): 199-206.
- [20] KIANFAR N, DASDAR S, MAHMOUDI H, et al. Comparison of the efficacy and safety of 308-nm excimer laser with intralesional corticosteroids for the treatment of alopecia areata: A randomized controlled study [J]. Laser Surg Med, 2022, 54(4): 502-510.