

· 临床研究 ·

他扎罗汀对寻常型银屑病患者血清 TNF- α 及 VEGF 水平的影响

丁小洁, 陈燕, 熊心猜, 于春水, 徐国林, 邓利丽

(川北医学院附属医院皮肤科, 四川南充 637000)

摘要:目的 研究外用他扎罗汀对银屑病患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血管内皮生长因子(VEGF)的调节作用,探讨他扎罗汀治疗银屑病的机制。**方法** 应用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 34 例银屑病患者经他扎罗汀治疗前、后外周血清中 TNF- α 和 VEGF 水平。**结果** 银屑病患者他扎罗汀治疗前的血清 TNF- α 、VEGF 水平均高于治疗后($P < 0.01$)及对照组($P < 0.01$)。治疗前、后血清 TNF- α 、VEGF 水平与 PASI 分值均呈显著线性正相关。**结论** 他扎罗汀通过下调 TNF- α 和 VEGF 的表达,从而抑制皮损处的炎症反应和血管生成,可能是其治疗银屑病的机制之一。

关键词:他扎罗汀;寻常型银屑病;肿瘤坏死因子- α ;血管内皮生长因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.041

中图分类号:R758.63

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2638-02

Effects of topical Tazarotene on serum level of TNF- α and VEGF in patients with psoriasis vulgaris

DING Xiao-jie, CHEN Yan, XIONG Xin-cai, et al.

(Department of Dermatology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the regulating action of tazarotene on TNF- α and VEGF in psoriasis and its mechanism in the treatment of psoriasis. **Methods** Serum level of TNF- α and VEGF was measured by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) before and after treatment with tazarotene in 34 patients with psoriasis vulgaris. **Results** The serum levels of TNF- α and VEGF before treatment with tazarotene was significantly higher than that after treatment($P < 0.01$) and in normal controls($P < 0.01$). The serum level of TNF- α and VEGF before and after treatment had a significantly linear positive correlation with PASI scores. **Conclusion** It might be one of the mechanisms of tazarotene on topical treatment of psoriasis that Tazarotene inhibites inflammatory reaction and angiogenesis via down-regulating the expression of TNF- α and VEGF in psoriasis.

Key words: tazarotene; psoriasis vulgaris; tumor necrosis factor- α ; vascular endothelial growth factor

他扎罗汀是具有受体选择性的第 3 代芳香维 A 酸类药物,治疗银屑病取得了良好的临床效果^[1-2]。作者通过检测他扎罗汀治疗前、后银屑病患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化,探讨他扎罗汀治疗银屑病的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 银屑病组:为 2008 年 3 月至 2009 年 6 月到本院皮肤科门诊就诊的患者,并且能按照要求接受观察。根据银屑病的诊断标准,均具有典型临床表现,并确诊为寻常型银屑病。入选前 2 个月内未接受系统使用皮质类固醇激素、维 A 酸类药物、免疫抑制剂(甲氨蝶呤等)及补骨脂素加长波紫外线照射(PUVA)治疗,2 周内未接受局部皮质类固醇激素治疗,也未接受其他抗银屑病治疗。肝、肾功能均正常。共收集患者 34 例,其中男 23 例,女 11 例。年龄 20~66 岁,平均 43 岁。病程 1~411 个月,平均 101 个月。入选后的银屑病患者予以 0.05% 他扎罗汀凝胶外用于皮损,连续治疗 8 周。治疗前、后银屑病患者病情严重程度按照 PASI 积分法评分。对照组为健康志愿者,无慢性疾病史及过敏性疾病史,共 20 例,其中男 12 例,女 8 例,年龄 18~63 岁,平均 34 岁。

1.2 主要试剂及仪器 TNF- α 及 VEGF ELISA 试剂盒均购于深圳晶美生物技术公司,全自动酶标读数仪为 Bio-Rad550 型(日本)。

1.3 实验方法 所有患者在治疗前、后及对照组均清晨空腹抽取静脉血,离心收集血清, -70℃ 保存备用。TNF- α 及 VEGF 的检测分别按 ELISA 试剂盒操作说明书进行双抗体夹心法 ELISA 测定。

1.4 统计学方法 所有实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 SPSS13.0 统计软件包分析,治疗前、后两组间使用配对 t 检验分析,银屑病组与对照组使用成组 U 检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;银屑病组治疗前、后 TNF- α 、VEGF 分别与 PASI 积分作直线相关性分析。

2 结果

2.1 治疗前、后血清 TNF- α 及 VEGF 的变化 34 例银屑病患者治疗前血清 TNF- α 及 VEGF 浓度与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),治疗前、后血清 TNF- α 及 VEGF 浓度比较差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组治疗前、后血清 TNF- α 和 VEGF 的水平 (pg/mL)

组别	TNF- α	VEGF
对照组	6.90 \pm 2.01	114.98 \pm 20.29
银屑病组治疗前	15.46 \pm 6.02	185.00 \pm 47.71
银屑病组治疗后	11.17 \pm 4.92* [#]	129.32 \pm 51.19 Δ [▲]

与治疗前比较, #: $P < 0.01$, ▲: $P < 0.01$; 与对照组比较, *: $P < 0.01$, △: $P < 0.01$ 。

2.2 治疗前、后血清 TNF- α 及 VEGF 浓度与 PASI 积分的相关性分析 34 例银屑病患者治疗前、后血清 TNF- α 浓度与其对应的 PASI 分值呈线性正相关($P=0.01, r=0.61; P=0.01, r=0.66$)。治疗前、后血清 VEGF 浓度与其对应的 PASI 评分也呈线性正相关($P=0.01, r=0.74; P=0.01, r=0.44$)，见表 2。

表 2 治疗前、后血清 TNF- α 、VEGF 与 PASI 的关系

时间	TNF- α 范围(pg/mL)	VEGF 范围(pg/mL)	PASI 范围
治疗前	8.00~41.00	74.00~289.00	8.20~18.00
治疗后	4.50~22.00	62.00~250.00	0.00~11.20

3 讨 论

银屑病的发病机制至今仍不清楚，其主要组织病理特征是炎症细胞浸润、角质形成细胞过度增生、新生血管形成。TNF- α 是一种促炎症细胞因子，广泛存在于银屑病患者皮损表皮及真皮血管周围浸润的炎性细胞中，其水平与银屑病的严重程度呈正相关。它通过促进血管内皮细胞和角质形成细胞表达细胞间黏附因子-1，提供了中性粒细胞与淋巴细胞的黏附位点，增强了炎症细胞的趋化性，协助炎症细胞穿透血管壁，导致炎症细胞的浸润与活化。新生血管形成是银屑病的另一重要病理特征，VEGF 是目前发现的作用最强的促血管生成因子，VEGF 通过诱导真皮微血管通透性增高及对炎症细胞、内皮细胞的化学趋化作用和血管生成作用，可以加重银屑病皮损处的炎症反应，促进银屑病的病理过程。Datmer 等^[3]发现银屑病皮损处微血管和表皮角质形成细胞中 VEGF mRNA 及蛋白表达水平均增加，而健康者皮肤中几乎没有 VEGF mRNA 表达。Xia 等^[4]将 VEGF 转基因至小鼠皮肤后发生银屑病样改变。

目前认为他扎罗汀治疗银屑病的机制包括调节细胞分化异常、抗增殖及抗炎症作用。张宪旗等^[5]通过体外实验发现他扎罗汀可显著抑制角质形成细胞 VEGF 表达，并呈剂量依赖性。临床应用他扎罗汀乳膏疗效好，不良反应少^[6]。本研究发

现，患者经过局部外用他扎罗汀后血清 TNF- α 、VEGF 水平均明显降低，临床症状也明显好转；治疗前、后 TNF- α 和 VEGF 血清水平均与 PASI 分值呈线性正相关，银屑病患者病情越重，PASI 评分越高，血清 TNF- α 和 VEGF 水平越高，反之亦然。本研究结果提示，他扎罗汀治疗银屑病的机制之一可能与抑制 TNF- α 的释放及 VEGF 的分泌有关，通过减轻银屑病皮损的炎症反应及改善皮损处的血管扩张、增生等病理改变，从而达到治疗作用。

参考文献：

- [1] Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment[J]. Arch Dermatol, 1999, 107(6):595.
- [2] 韩纲文, 俞宝田, 李惠, 等. 他扎罗汀与钙泊三醇软膏随机对照治疗寻常性斑块性银屑病多中心临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(6):419.
- [3] Datmer M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis[J]. J Exp Med, 1994, 180(3):1141.
- [4] Xia YP, Li B, Hylton D, et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis[J]. Blood, 2003, 102(1):161.
- [5] 张宪旗, 冯捷, 李建国, 等. 他扎罗汀抑制角质形成细胞血管内皮生长因子的表达[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(3):162.
- [6] 张洁, 刁庆春, 闫国富, 等. 他扎罗汀乳膏治疗寻常型斑块性银屑病的疗效和安全性观察[J]. 重庆医学, 2008, 37(12):1293.

(收稿日期:2010-02-21 修回日期:2010-04-11)

告 示

为进一步扩大《重庆医学》杂志的学术影响力，加快稿件周转期，更好地满足广大读、作者需要，经重庆市新闻出版局、重庆市卫生局同意，从 2011 年起，《重庆医学》杂志由现在的半月刊改为旬刊，页码定为 104 页，分别在每月的 10 日、20 日、30 日出版。调整后，《重庆医学》办刊宗旨、办刊方针、主管和主办单位保持不变。

《重庆医学》改为旬刊后，页码在原有基础上增加了 8 页，内容上三旬刊每期分别以大内科、大外科、综合稿件为区别。

《重庆医学》编辑部

二〇一〇年八月二十七日