

outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3):176-183.

- [16] D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(12):1463-1471.
- [17] Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(10):1055-1063.
- [18] Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(19):1949-1955.
- [19] Prunier F, Angoulvant D, Saint Etienne C, et al. The RI-POST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic postconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(2):400.
- [20] Xie JJ, Liao XL, Chen WG, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients under-

going heart valve surgery: randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2012, 98(5):384-388.

- [21] Bautin AE, Galagudza MM, Datsenko SV, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on perioperative period in elective aortic valve replacement[J]. *Anesthesiol Reanimatol*, 2014(3):11-17.
- [22] Cao Z, Shen R, Zhang X, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on acute myocardial injury in patients undergoing valvuloplasty[J/OL]. *Ir J Med Sci*, 2016. [2016-10-31] <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11845-016-1521-8>.
- [23] Luo W, Zhu M, Huang R, et al. A comparison of cardiac post-conditioning and remote pre-conditioning in paediatric cardiac surgery[J]. *Cardiol Young*, 2011, 21(3):266-270.
- [24] Pepe S, Liaw NY, Hepponstall M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on phosphorylated protein signaling in children undergoing tetralogy of Fallot repair: a randomized controlled trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(3):e000095.
- [25] Cabrera-Fuentes HA, Niemann B, Grieshaber P, et al. RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(5):732-737.

(收稿日期:2017-04-22 修回日期:2017-06-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.043

光动力疗法治疗银屑病的光敏剂的研究进展

何秀娟 综述, 陈爱军[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

[关键词] 银屑病; 光动力疗法; 光敏剂

[中图分类号] R758.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)28-4008-03

银屑病是一种难治并易复发的炎症性皮肤病,影响世界人口的2%~3%^[1],其病因和发病机制至今仍不明确,有报道与遗传、免疫、炎症等方面有关。银屑病作为一种多系统疾病,可伴发其他疾病,如肥胖、高血脂、高血压、糖尿病^[2]、代谢综合征^[3]、皮肤癌和心血管疾病^[4]等。目前光疗法主要用于治疗中重度银屑病和脓疱型银屑病^[5],但长期紫外线照射可致皮肤老化和皮肤癌。光动力疗法(PDT)是一种无创伤的治疗方法,并逐渐用于治疗各种皮肤病,如银屑病,并取得了一定的疗效。根据国内外研究结果,笔者对银屑病的PDT作用机制和光敏剂的临床应用进行综述。

1 PDT作用机制

PDT的3大要素为光敏剂、光源和分子氧。PDT包括光敏剂的给药,随后特定波长的光照射。治疗包括两个阶段:(1)局部或系统用光敏剂后光敏剂的积累,特别是在代谢旺盛的细胞;(2)光照射感光组织,其中光的波长与光敏剂吸收光谱一

致。活化光敏剂转化能量到分子氧,生成大量活性氧,随后氧化损伤周围的线粒体、内质网、细胞膜等细胞器或生物分子,进而引起靶细胞死亡。其中细胞死亡的途径有凋亡和自嗜性死亡,以及坏死^[6-7]。这3种死亡途径可以单独存在,也可同时存在。治疗银屑病,其机制可能涉及抑制角质形成细胞的增殖、抑制细胞因子的分泌和促使银屑病皮损区T细胞的凋亡^[8]。

2 光敏剂

2.1 血卟啉衍生物(HpD) HpD是一种血卟啉的聚合物,含有单体、双体等成分,各成分均具有光敏效应。HpD的皮肤光敏性长,约4~6周。有研究表明HpD可选择性地集聚在银屑病病变组织内^[9]。Berns等^[9]治疗1例外阴上皮内瘤变合并银屑病的患者,静脉注射HpD(3 mg/kg),72 h后进行激光照射。银屑病治疗区被分成两个区域,分别接受20 J/cm²和40 J/cm²的630 nm红色激光。两个区域在照射后1周可见焦痂,照射后17 d显示广泛上皮再生,照射后56 d的皮损治愈。焦

痈形成提示组织破坏过深,因此,考虑光剂量 20 J/cm^2 和 40 J/cm^2 可能太高。然而,系统用 HpD 后持续光敏性限制了其使用。

2.2 锡原卟啉(Sn-Pp) Sn-Pp 是一种合成的血红素类似物,抑制血红素氧合酶,是血红素到胆红素分解代谢的速率限制酶。其中血红素氧合酶-1 的活化抑制氧化损伤和细胞凋亡,伴随炎症活动明显减少。Emttestam 等^[10]用 Sn-Pp 治疗 10 例银屑病患者,Sn-Pp 静脉注射,剂量为 $2 \mu\text{mol/kg}$,随后长波紫外线(UVA)照射 21 d。平均 UVA 开始剂量为 $5.6(\text{SD } 2.0) \text{ J/cm}^2$,平均 UVA 累积剂量是 $98.3(35.1) \text{ J/cm}^2$ 。银屑病斑块的严重程度如红斑、鳞屑和硬结的临床评分范围为 0~3。所有患者银屑病皮损改善,部分患者明显改善,临床评分从 7.9 下降到 3.6,临床随访 3 个月无复发。

2.3 5-氨基酮戊酸(ALA) ALA 作为一种前体药,具有结构简单、易于合成等特点。ALA 本身不是光敏剂,用药后转化成原卟啉 IX(PpIX),并优先分布于分化迅速的细胞,如银屑病的角质形成细胞,随后光照射产生光化学反应而起治疗作用。 $10\% \sim 20\%$ ALA 为最佳治疗浓度^[11]。Kim 等^[12]局部用 ALA 治疗难治性掌跖脓疱型银屑病患者,结果显示所有患者均有轻度到显著的改善,但银屑病皮损未完全清除。Kleinpennig 等^[13]用 PDT 治疗 7 例慢性斑块型银屑病患者。每个患者有 2 个类似的对照斑块;1 个斑块在 PDT 前用 10% 水杨酸预处理 1 周,而另 1 个斑块覆盖水状胶体密闭敷料 1 周。预处理后,2 个斑块局部用 10% ALA, $600 \sim 750 \text{ nm}$ 的光照射,疗程为每周 1 次,共 6 周。结果显示总的银屑病严重程度得分最终降为 37% 在水胶体敷料组($P < 0.01$)和 43% 在 10% 水杨酸组($P < 0.01$),然而组间差异无统计学意义。2012 年 Maytin 等^[14]评估维生素 D 联合 ALA-PDT 治疗 7 例慢性斑块型银屑病患者。结果显示,与对照斑块相比,维生素 D 预处理斑块的标准银屑病严重指数得分下降幅度更大和瘙痒严重程度改善更明显。有报道 ALA-PDT 对甲银屑病是无效的^[15]。Choi 等^[16]研究表明,临床反应的可变性和痛苦的不良反应使局部 ALA-PDT 不适合用于慢性斑块型银屑病治疗。同时,有文献表明 PDT 治疗局限性银屑病疗效差,不良反应比例高^[17]。这一结果由英国医生指导协会支持,该协会不支持 ALA-PDT 治疗银屑病^[18]。

2.4 甲基氨基酮戊酸(MAL) MAL 是一种具有高亲脂性和穿透性的 ALA 酯化产物。研究显示 MAL 穿透深度为 2 mm ,而 ALA 仅为 1 mm 。更大的亲脂性可能促进 PpIX 诱导的高水平光毒性效果增加^[11]。Fernandez-Guarino 等^[19]研究 PDT 和脉冲染料激光(PDL)疗效的开放实验。用 PDT 治疗时外用 MAL 并以 PDL 为光源(波长 595 nm ,能量 9 J/cm^2),疗程为每月一次,在基线、治疗 3 个月和治疗 6 个月用甲银屑病严重指数(NAPSI)评估。结果显示两种治疗中甲基质和甲床的 NAPSI 评分均下降,患者耐受性好。Calzavara-Pinton 等^[20]对 17 例银屑病患者外用 MAL,并用红光照射。结果显示,在所有患者中,4 例出现了明显的炎症反应;5 例有严重的疼痛和(或)烧灼感;6 例明显改善,但 1 例出现短暂的色素沉着。在 PDT 治疗银屑病,2 例皮损恶化,提示同形现象。所有患者在 (2.8 ± 0.7) 个月的随访期内有明显的复发。

2.5 维替泊芬 维替泊芬是一种苯并卟啉衍生物,清除快,不引起广泛的皮肤光敏性。肝脏是维替泊芬在血液循环中的主

要代谢器官,当肝脏功能障碍时,维替泊芬的代谢将延长,因此,肝功能重度障碍时,维替泊芬应注意调整用量。已证实维替泊芬对异常增殖细胞的杀伤作用强。Boehncke 等^[21]对慢性斑块型银屑病系统用光敏剂维替泊芬,随后用光照射(能量 60 J/cm^2 ,波长 $600 \sim 700 \text{ nm}$),疗程为每周 1 次,共 5 周。在 20 例患者中,5 例患者提前终止这项研究(血栓性静脉炎、缺乏依从性、感染各 1 例,2 例因维替泊芬外渗导致急性皮炎);在余下 15 例患者中,所有患者皮损的红斑和隆起均得到改善,治疗中无严重不良反应。

2.6 金丝桃素 金丝桃素是一种有效的蛋白激酶 C 抑制剂,从而扰乱细胞信号传导机制和诱导细胞凋亡,其最大激活波长为 590 nm 。有研究报告外用金丝桃素亲水性软膏的可见光最小光毒量为 4 J/cm^2 ,而在 8 J/cm^2 可观察到活跃的光毒性反应^[22]。金丝桃素可诱导 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞凋亡。Rook 等^[22]外用金丝桃素治疗 13 例慢性斑块型银屑病患者。每个患者选择类似斑块,用金丝桃素制剂或安慰剂。金丝桃素的 2 种剂型(液体或软膏)浓度为 0.05% 、 0.10% 和 0.25% 。用 $590 \sim 650 \text{ nm}$ 的可见光照射,照射时间不超过 15 min 。疗程为每周 2 次,共 6 周。如果皮损区有 50% 或更大的改善,患者对治疗有反应。结果显示,对比安慰剂,局部用 0.1% 金丝桃素有 36.4% 的反应率;局部用 0.25% 金丝桃素有 45.4% 的反应率。用 0.05% 金丝桃素与安慰剂相比无显著差异($P > 0.05$)。这也表明,液体金丝桃素(浓度为 $0.10\% \sim 0.25\%$)对银屑病非常有效,而膏状金丝桃素与安慰剂相比无显著意义($P > 0.05$)。治疗中部分患者出现轻到中度烧灼感。

2.7 亚甲蓝(MB) MB 是一种氯化物,其最大吸收峰值 664 nm 在可见光范围内。有报道 MB 光化学反应对淋巴细胞中细胞因子的分泌起抑制作用^[23]。Salah 等^[24]外用 0.1% MB 水凝胶治疗顽固性斑块型银屑病患者,并用发光二极管照射,波长为 670 nm ,能量为 5 J/cm^2 ,疗程为每周 2 次,直到皮损清除或最多治疗 12 周。每个患者在治疗前后进行皮肤活组织病理学研究。结果显示 16 例患者的皮损完全清除,皮肤的颜色、质地和柔软性表现正常,且无并发症的发生。在所有疗程结束时,组织病理学检查显示表皮近似正常。随访发现 2 例患者在 3~4 个月后复发。2011 年 Carrascosa 等^[25]研究再次证明局部 MB 对斑块型银屑病治疗有效。

3 展 望

PDT 是一种选择性破坏组织的光化学反应,已广泛用于临床研究。本文通过综述和分析 PDT 的机制及不同光敏剂对银屑病的疗效,探讨 PDT 治疗银屑病的光敏剂剂型、浓度等,对治疗不同类型银屑病具有一定的指导作用。文中 HpD 和 Sn-Pp 属于第一代光敏剂,虽然对银屑病有一定的疗效,但因光敏性长、成分复杂等缺点限制了其使用;ALA、MAL、维替泊芬、金丝桃素和 MB 属于第二代光敏剂,并取得了较好的效果,不良反应较少。其中,ALA-PDT 对斑块型银屑病和掌跖脓疱病有效,但对甲银屑病无效,且多项研究表明 ALA 因其疗效差,不良反应大而不适合治疗银屑病;MAL-PDT 对甲银屑病有效;维替泊芬、金丝桃素和 MB 均对慢性斑块性银屑病有效。但因不同光敏剂对不同类型银屑病的临床研究少,且病例数量少,上述结论的真实性仍需大样本的临床研究来进一步验证。部分光敏剂存在烧灼感、红斑或色素沉着等不良反应,甚至可导致同形现象。因此,在选择光敏剂时,应注意其不良反应。

总体来说,目前 PDT 对不同类型银屑病的临床研究在疗效、不良反应等方面尚存在诸多不足,尚需要在光敏剂研究、临床治疗方法等方面进行探索和研究,以便为不同类型银屑病的治疗提供更有有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Dubois Declercq S, Pouliot R. Promising new treatments for psoriasis [J]. *Scientific World Journal*, 2013 (7): 980419.
- [2] Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(2): 157-163.
- [3] Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006[J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(4): 419-424.
- [4] Griffiths CE, Barker JN. Psoriasis 1-pathogenesis and clinical features of psoriasis [J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 263-271.
- [5] 郑志忠. 中国银屑病治疗指南(2008 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2009, 42(3): 213-214.
- [6] Ji HT, Chien LT, Lin YH, et al. 5-ALA mediated photodynamic therapy induces autophagic cell death via AMP-activated protein kinase[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 91.
- [7] Andrzejak M, Price M, Kessel DH. Apoptotic and autophagic responses to photodynamic therapy in Iclc7 murine hepatoma cells[J]. *Autophagy*, 2011, 7(9): 979-984.
- [8] Kim YC, Lee ES, Chung PS, et al. Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis successfully treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30(6): 723-724.
- [9] Berns MW, Rettenmaier M, Mccullough J, et al. Response of psoriasis to red laser light(630 nm) following systemic injection of hematoporphyrin derivative[J]. *Lasers Surg Med*, 1984, 4(1): 73-77.
- [10] Emtestam L, Angelin B, Berglund L, et al. Tin-protoporphyrin and long-wave length ultraviolet-light in treatment of psoriasis[J]. *Lancet*, 1989, 1(8649): 1231-1233.
- [11] Issa MC, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation[J]. *An Bras Dermatol*, 2010, 85(4): 501-511.
- [12] Kim JY, Kang HY, Lee ES, et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for intractable palmoplantar psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2007, 34(1): 37-40.
- [13] Kleinpenning MM, Kanis JH, Smits T, et al. The effects of keratolytic pretreatment prior to fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with aminolevulinic acid-induced porphyrins in psoriasis[J]. *J Dermatological Treatment*, 2010, 21(4): 245-251.
- [14] Maytin EV, Honari G, Khachemoune A, et al. Vitamin D combined with aminolevulinic acid(ALA)-Mediated photodynamic therapy(PDT)for human psoriasis: a Proof-of-Principle study[J]. *Isr J Chem*, 2012, 52(8/9): 767-775.
- [15] Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options [J]. *Drugs*, 2016, 76(6): 675-705.
- [16] Choi YM, Adelzadeh L, Wu JJ. Photodynamic therapy for psoriasis[J]. *J Dermatological Treatment*, 2015, 26(3): 202-207.
- [17] Almutawa F, Thalib L, Hekman D, et al. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015, 31(1): 5-14.
- [18] Morton CA, Mckenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(6): 1245-1266.
- [19] Fernandez-Guarino M, Harto A, Sanchez-Ronco M, et al. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study [J]. *J European Academy Dermatol Venereol*, 2009, 23(8): 891-895.
- [20] Calzavara-Pinton PG, Rossi MT, Aronson E, et al. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 1: Inflammatory and aesthetic indications[J]. *Photochem Photobiolog Sci*, 2013, 12(1): 148-157.
- [21] Boehncke WH, Elshorst-Schmidt T, Kaufmann R. Systemic photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(2): 271-272.
- [22] Rook AH, Wood GS, Duvic M, et al. A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(6): 984-990.
- [23] 张博, 黄宇闻, 王莉, 等. 亚甲蓝光化学作用抑制淋巴细胞增殖及其细胞因子分泌活性的研究[J]. *中国输血杂志*, 2011, 24(5): 387-390.
- [24] Salah M, Samy N, Fadel M. Methylene blue mediated photodynamic therapy for resistant plaque psoriasis[J]. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8(1): 42-49.
- [25] Carrascosa JM, López-Esteban JL, Carretero G, et al. Narrowband UV-B, monochromatic excimer laser, and photodynamic therapy in psoriasis: a consensus statement of the Spanish psoriasis group[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2011, 102(3): 175-186.