· 药物与临床 ·

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

李妍 李明 徐薇 李邻峰

首都医科大学附属北京友谊医院皮肤性病科, 北京 100050

通信作者: 李邻峰, Email: zoonli@sina.com

【摘要】 目的 评价 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏单独或与 0.005% 卡泊三醇软膏联合治疗轻中度斑块状银屑病的短期疗效和安全性。**方法** 2020 年 10 月至 2021 年 1 月, 于北京友谊医院对 30 例轻中度斑块状银屑病患者采用随机、开放、自身对照临床研究, 一侧肢体皮损处早上外用 0.005% 卡泊三醇软膏、晚上外用 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏 (联合用药组), 对侧肢体皮损处每日外用 2 次 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏 (丙酸氟替卡松组), 疗程 4 周。分别于治疗前、治疗 1、2、4 周随访, 采集静态临床医生整体评估 (sPGA)、银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 等临床指标, 并记录不良事件。采用重复测量的方差分析、多变量方差分析、Mann-Whitney *U* 秩和检验和独立样本 *t* 检验进行疗效和安全性评价。**结果** 治疗前, 两组 sPGA 评分、PASI 评分差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗 1 周, 丙酸氟替卡松组 sPGA (1.10 ± 0.31) 分、PASI 评分 (1.05 ± 0.51) 分显著低于联合用药组 [sPGA (1.73 ± 0.45) 分, PASI 评分 (1.38 ± 0.69) 分, $F = 40.74, 4.38$, 均 $P < 0.05$]; 治疗 2、4 周, 联合用药组 sPGA 为 (0.83 ± 0.46)、(0.23 ± 0.43) 分, PASI 评分为 (0.53 ± 0.47)、(0.23 ± 0.50) 分, 均显著低于丙酸氟替卡松组 ($F = 4.88, 56.14, 15.21, 26.36$, 均 $P < 0.05$)。治疗 1 周, 丙酸氟替卡松组浸润/肥厚严重程度评分显著低于联合用药组 ($U = 165.00, P < 0.05$); 治疗 2、4 周, 联合用药组红斑、鳞屑严重程度评分均显著低于丙酸氟替卡松组 ($U = 540.00, 765.00, 825.00, 795.00$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 单用 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏治疗银屑病起效快, 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏与 0.005% 卡泊三醇软膏联合用药治疗 2、4 周效果更好, 两种方法安全性均可。

【关键词】 银屑病; 糖皮质激素类; 胆骨化醇; 治疗结果; 丙酸氟替卡松; 卡泊三醇

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR2100041678

DOI: 10.35541/cjd.20210246

Efficacy of fluticasone propionate cream alone or in combination with calcipotriol ointment in the treatment of mild to moderate plaque psoriasis: a randomized self-controlled study

Li Yan, Li Ming, Xu Wei, Li Linfeng

Department of Dermatology and Venereology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Li Linfeng, Email: zoonli@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate short-term efficacy and safety of fluticasone propionate 0.05% cream alone or in combination with calcipotriol 0.005% ointment in the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. **Methods** From October 2020 to January 2021, a randomized, open-labeled, self-controlled clinical trial was conducted among 30 patients with mild to moderate plaque psoriasis in Beijing Friendship Hospital. Skin lesions on the extremity of one side were topically treated with calcipotriol 0.005% ointment in the morning and fluticasone propionate 0.05% cream in the evening (combination group), and lesions on the contralateral extremity were topically treated with fluticasone propionate 0.05% cream twice a day (fluticasone propionate group). The treatment lasted 4 weeks. Before and 1, 2, 4 weeks after the start of treatment, the patients were followed up, clinical indices including static physician's global assessment (sPGA) and psoriasis area and severity index (PASI) were evaluated, and adverse events were recorded. Efficacy and safety were evaluated by using repeated measures analysis of variance, multivariate analysis of variance, Mann-Whitney rank sum test and two-independent-sample *t* test. **Results** Before the treatment, there was no significant difference in sPGA or PASI score between the combination group and fluticasone propionate group (both $P > 0.05$). After 1-week treatment, the fluticasone propionate group showed significantly decreased sPGA (1.10 ± 0.31 points) and PASI scores (1.05 ± 0.51 points) compared with the combination group (1.73 ± 0.45 points, 1.38 ± 0.69 points, $F = 40.74, 4.38$, respectively, both $P <$

0.05); after 2- and 4-week treatment, the combination group showed significantly decreased sPGA (0.83 ± 0.46 points, 0.23 ± 0.43 points, respectively) and PASI scores (0.53 ± 0.47 points, 0.23 ± 0.50 points, respectively) compared with the fluticasone propionate group (sPGA: 1.03 ± 0.18 points, 0.97 ± 0.32 points, $F = 4.88$, 56.14 , respectively, both $P < 0.05$; PASI: 1.03 ± 0.51 points, 0.92 ± 0.54 points, $F = 15.20$, 26.36 , respectively, both $P < 0.05$). After 1-week treatment, the infiltration/hypertrophy severity score was significantly lower in the fluticasone propionate group than in the combination group ($U = 165.00$, $P < 0.05$); after 2- and 4-week treatment, the erythema and scaling severity scores were significantly lower in the combination group than in the fluticasone propionate group (erythema: $U = 540.00$, 765.00 , respectively, both $P < 0.05$; scaling: $U = 825.00$, 795.00 , respectively, both $P < 0.05$). **Conclusion** Fluticasone propionate 0.05% cream alone exhibited a rapid onset of efficacy in the treatment of psoriasis, while fluticasone propionate 0.05% cream combined with calcipotriol 0.005% ointment was more effective after 2- and 4-week treatment, and both regimens showed a favorable safety profile.

[Key words] Psoriasis; Glucocorticoids; Cholecalciferol; Treatment outcome; Fluticasone propionate; Calcipotriol

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2100041678

DOI: 10.35541/cjd.20210246

轻度或中度斑块状银屑病多以外用药治疗为主^[1-2],目前一线外用药物主要有糖皮质激素、维生素 D3 衍生物、维 A 酸类、钙调磷酸酶抑制剂等^[3]。外用糖皮质激素起效快,但停药易反跳,且长期应用可出现皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着等不良反应。卡泊三醇属于维生素 D3 衍生物,不足之处是起效相对慢以及用药局部刺激性,限制了其在面部及间擦部位的使用。目前临床上多将卡泊三醇软膏与糖皮质激素类乳膏联合应用,并采用序贯疗法治疗银屑病^[4]。本研究观察 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏单用或联合 0.005% 卡泊三醇软膏治疗轻中度斑块状银屑病的短期疗效及安全性,以期为临床治疗方案的选择提供参考。

一、对象

2020 年 10 月至 2021 年 1 月于首都医科大学附属北京友谊医院收集就诊的 30 例银屑病患者。入选标准:①年龄 18 ~ 65 岁,性别不限;②临床诊断符合寻常型银屑病,皮损处于稳定期,主要集中于双侧肢体部位,且有明显斑块状特征,双侧对称;③靶皮损直径 > 2 cm;④银屑病面积与严重程度指数评分(psoriasis area and severity index, PASI) ≤ 10 分,静态临床医生整体评估(static physician's global assessment, sPGA) 1 ~ 2 分,受累面积 $\leq 10\%$ 体表面积。排除标准:点滴状银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病;皮损局部合并细菌、真菌或病毒及其他病原体感染征象,或伴渗出、糜烂或溃疡;伴严重肝肾疾病、心血管疾病、血液系统疾病、自身免疫病、严重感染、糖尿病、精神病等;伴恶性肿瘤或其他可能影响正确评估疗效的严重疾病;近 8 周系统使用生物制剂;近 4 周系统使用治疗银屑病的药物(包括但不限于甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素、吗替麦考酚酯、他克莫司、维 A 酸、糖皮质激素)、光疗及中草药;近 2 周局部使用可能影响银屑病评估的外用制剂(包括但不限于糖皮质激素、维生素 D3 衍生物、本维莫德、钙调磷酸酶抑制剂、水杨酸、煤焦油);妊娠、哺乳期妇女;特殊部位银屑病,如头皮、面颈部、外生殖器、皮肤皱褶部位等;对研究用药物过敏;研究者认为不宜入选的其他原因。本研究通过北京友谊医院生命伦理委员会批准(批准号:2020-P2-080-01),所有受试者均

签署知情同意书。

二、研究方法

(一)研究设计:本研究为随机、开放、自身对照的临床研究。由生物统计学专业人员在计算机上用 SAS 统计软件模拟产生随机数字表,每例受试者严格按入选时间顺序得到随机数字,经随机分组,受试者一侧肢体皮损处早上外用 0.005% 卡泊三醇软膏(商品名澳夫清,澳美制药厂生产,批号 6201006),晚上外用 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏(商品名奥贝爽,澳美制药厂生产,批号 6201022,联合用药组);对侧肢体皮损处外用 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏(丙酸氟替卡松组),早晚各 1 次。0.05% 丙酸氟替卡松乳膏每次用量按照指尖单位原则计算,每次按摩 5 min 直至完全吸收,连用 4 周。分别于第 0、1、2、4 周随访,评价疗效并记录不良事件。

(二)疗效评价标准

1. sPGA:记录患者用药前后各访视点靶皮损整体情况,包括红斑(E)、浸润/肥厚(I)、鳞屑(D)3 项指标的评分,将 3 项评分之和除以 3,得到最终 sPGA 分值^[5]。

2. PASI:记录患者用药前后各访视点单侧肢体皮损受累面积(A)和红斑(E)、浸润/肥厚(厚度,I)、鳞屑(D)4 个指标的评分,统计 PASI 分值^[5-7]。PASI 评分 = (E 上肢 + I 上肢 + D 上肢) $\times$ A 上肢 $\times 0.2$ + (E 下肢 + I 下肢 + D 下肢) $\times$ A 下肢 $\times 0.4$ 。

(三)安全性评估

每次随访时记录不良事件,同时对其严重程度按轻、中、重度评价。记录对不良事件采取的措施及转归。按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关评估不良事件与药物的相关性,前三者记为药物相关性不良反应。

(四)统计学方法

应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料若符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;若不服从正态分布或方差不齐,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 秩和检验;不同时间点重复测量同一指标的组间比较,如果不服从球形分布假设,采用重复测量的方差分析和多变量方差分析;如果满足球形分布假设,采用单因素方差分析。计数资

料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

三、结果

(一) 一般情况

30 例患者中,男 19 例,女 11 例,年龄 26 ~ 64 (43.97 ± 11.99) 岁,病程 1 ~ 30 (9.85 ± 8.42) 年。联合用药组、丙酸氟替卡松组基线 PASI、sPGA 差异均无统计学意义 (均 $P = 0.326$),见表 1。

(二) 疗效评估

1. sPGA 评分比较:见表 1。重复测量的方差分析显示,各时间点 sPGA 评分差异有统计学意义 ($F = 0.01$, $P < 0.001$),且时间和分组有交互作用。时间因素(0 周、1 周、2 周、4 周)的作用随分组的不同而不同 ($F = 45.66$, $P < 0.001$)。多变量方差分析显示,联合用药组治疗后第 1 周 sPGA 评分显著高于丙酸氟替卡松组,治疗 2、4 周时均显著低于丙酸氟替卡松组 ($P < 0.05$ 或 0.001)。见图 1。

2. PASI 评分比较:见表 1。重复测量的方差分析显示,各时间点 PASI 评分差异有统计学意义 ($F = 49.57$, $P < 0.001$),且时间和分组有交互作用。时间因素(0 周、1 周、2 周、4 周)的作用随分组的不同而不同 ($F = 27.68$, $P <$

0.001)。多变量方差分析显示,联合用药组治疗后第 1 周 PASI 评分显著高于丙酸氟替卡松组,治疗后 2、4 周均显著低于丙酸氟替卡松组 (均 $P < 0.001$)。

3. 两组不同皮损严重程度评分比较:见表 2。重复测量的方差分析显示,两组各时间点红斑、浸润/肥厚、鳞屑严重程度评分差异均有统计学意义 (红斑: $F = 41.18$, $P < 0.001$; 浸润/肥厚: $F = 73.62$, $P < 0.001$; 鳞屑: $F = 47.70$, $P < 0.001$),且时间和分组有交互作用,时间因素(0 周、1 周、2 周)的作用随分组的不同而不同 (红斑: $F = 29.35$, $P < 0.001$; 浸润/肥厚: $F = 25.50$, $P < 0.001$; 鳞屑: $F = 47.70$, $P < 0.001$)。Mann-Whitney U 秩和检验显示,第 1 周两组浸润/肥厚严重程度评分差异有统计学意义 ($P < 0.001$);第 2、4 周,两组红斑、鳞屑严重程度评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.001)。

(三) 安全性评估:联合用药组 1 例发生药物相关不良反应,表现为用药部位瘙痒、灼热感等局部刺激反应,累及部位为前臂,程度为轻度,持续时间为数分钟,未予特殊处理自行缓解,连续用药 3 d 后此症状未出现。两组均无严重不良事件发生。

表 1 斑块状银屑病患者采用丙酸氟替卡松单独或联合卡泊三醇治疗前后静态临床医生整体评估、银屑病面积和严重程度指数比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	静态临床医生整体评估				银屑病面积和严重程度指数			
		0 周	1 周	2 周	4 周	0 周	1 周	2 周	4 周
联合用药组	30	1.77 ± 0.43	1.73 ± 0.45	0.83 ± 0.46	0.23 ± 0.43	1.41 ± 0.71	1.38 ± 0.69	0.53 ± 0.47	0.23 ± 0.50
丙酸氟替卡松组	30	1.73 ± 0.45	1.10 ± 0.31	1.03 ± 0.18	0.97 ± 0.32	1.39 ± 0.72	1.05 ± 0.51	1.03 ± 0.51	0.92 ± 0.54
F 值		1.00	40.74	4.88	56.14	1.00	4.38	15.21	26.36
P 值		0.326	< 0.001	0.031	< 0.001	0.326	0.041	< 0.001	< 0.001

表 2 斑块状银屑病患者采用丙酸氟替卡松单独或联合卡泊三醇治疗前后不同皮损严重程度评分比较 [分, $M(Q_1, Q_3)$]

皮损	联合用药组 (30 例)				丙酸氟替卡松组 (30 例)				U 值 ^a			
	0 周	1 周	2 周	4 周	0 周	1 周	2 周	4 周	0 周	1 周	2 周	4 周
红斑	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.25)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	450.0	450.0	540.0 ^b	765.0 ^c
浸润/肥厚	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	450.0	165.0 ^c	480.0	495.0
鳞屑	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	435.0	450.0	825.0 ^c	795.0 ^c

注:^a为不同时间点不同皮损评分在两组间比较的结果;^b $P < 0.05$; ^c $P < 0.01$

图 1 银屑病患者单用丙酸氟替卡松或联合卡泊三醇治疗前后疗效对比 右前臂皮损单独外用丙酸氟替卡松;左前臂皮损联合使用丙酸氟替卡松和卡泊三醇。第 1 周时,右前臂皮损较左前臂变薄;第 2、4 周时,左前臂皮损较右前臂颜色变淡、鳞屑减少

四、讨论

本研究采用自身对照研究,选取双侧肢体皮损对称分布的轻中度斑块状银屑病患者,双侧肢体基线 sPGA 和 PASI 评分差异无统计学意义,一侧肢体皮损处外用 0.005% 卡泊三醇软膏和 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏,对侧肢体皮损处外用 0.05% 丙酸氟替卡松乳膏。两组 sPGA 和 PASI 评分均随着用药时间延长而逐渐下降,明显低于用药前,时间因素对上述两项指标的下降起到明显作用,并且这种时间因素的作用随分组不同而不同。我们认为,无论是丙酸氟替卡松乳膏单用,还是与卡泊三醇软膏联合使用,均起效迅速^[4,8-9],可在 1 周起效。

治疗 1 周时,丙酸氟替卡松组 sPGA 和 PASI 评分显著低于联合用药组。丙酸氟替卡松乳膏作为糖皮质激素外用对于轻中度斑块状银屑病患者皮损起效更为迅速。此时,丙酸氟替卡松组 PASI 评分下降值显著高于联合用药组。我们认为,治疗初期单独外用糖皮质激素较与卡泊三醇软膏联合改善皮损更明显,疗效更好。治疗 2、4 周时,联合用药组 sPGA 和 PASI 评分均显著低于丙酸氟替卡松组,PASI 评分下降值显著高于丙酸氟替卡松组;治疗 4 周时两组上述指标的差异均进一步扩大。提示糖皮质激素乳膏联合卡泊三醇软膏外用 2 周以上,与单用糖皮质激素相比,皮损改善更明显,疗效更好;连续使用 4 周,疗效更佳^[10]。

随着治疗的进行,两组红斑、浸润/肥厚、鳞屑严重程度评分逐渐下降,两种治疗方法对不同皮损严重程度的改善均有作用。时间因素对上述指标的影响随分组不同而不同。治疗 1 周时,丙酸氟替卡松组浸润/肥厚评分显著低于联合用药组。丙酸氟替卡松是人工合成的含氟强效糖皮质激素,具有良好抗炎、抗表皮增生等作用,因此对改善皮损的浸润/肥厚更为显著,起效更快^[8]。治疗 2、4 周时,联合用药组浸润/肥厚评分均低于丙酸氟替卡松组,且二者差异在逐渐扩大,但组间差异没有统计学意义,考虑可能与入组标准为轻中度银屑病且观察周期短相关。治疗 2、4 周时,联合用药组红斑、鳞屑评分均显著低于丙酸氟替卡松组,丙酸氟替卡松乳膏与卡泊三醇软膏联合外用 2 周以上对红斑、鳞屑的改善更显著。卡泊三醇可抑制银屑病表皮过度增生,同时诱导表皮正常角化,促使皮损炎症消退,疗效持久,因此对于红斑、鳞屑的改善更有效,但起效较糖皮质激素慢,故将二者联合使用可有效改善不同皮损的严重程度^[11]。本研究中,仅 1 例联合治疗组出现局部刺激反应,继续用药可耐受,症状消失。两组安全性均好。

总之,联合使用丙酸氟替卡松和卡泊三醇既利用了糖皮质激素外用起效快、刺激性小的优点,又利用了维生素 D3 衍生物长期有效、不良反应少的优点^[12]。0.05% 丙酸氟替卡松乳膏单用每日 2 次治疗银屑病起效快于其联用 0.005% 卡泊三醇软膏,1 周皮损明显变薄,但治疗 2、4 周时疗效不如每日各 1 次外用,此时更推荐联合用药。该研究非多中心、双盲设计,且观察周期较短,存在一定局限性和

不足。

利益冲突 本研究所用药品及资金由香港澳美制药厂有限公司提供,但公司未参与具体研究实施及结果分析。所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李妍:设计实验、实施研究、撰写文章;李明:实施研究、采集数据、统计分析;徐薇:实施研究、采集数据;李邻峰:酝酿和设计实验、实施研究、撰写文章

参 考 文 献

- [1] 陈浩, 杨海珍, 顾军, 等. 0.05%/0.05% 他扎罗汀倍他米松乳膏治疗轻中度寻常型银屑病多中心疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(5):335-339. doi: 10.35541/cjd.20190701.
- [2] 陈浩, 杨海珍, 顾军, 等. 不同浓度配比的他扎罗汀倍他米松乳膏治疗寻常型银屑病的疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(5):330-334. doi: 10.35541/cjd.20191144.
- [3] 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. doi: 10.35541/cjd.20190847.
- [4] 周自广, 梁丹宇. 卡泊三醇联合丙酸氟替卡松序贯疗法治疗稳定期斑块状银屑病的效果研究[J]. 河南医学研究, 2016,25(9):1609-1610. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2016.09.041.
- [5] Chow C, Simpson MJ, Luger TA, et al. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 1 of 2): change during therapy in psoriasis area and severity index, static physician's global assessment and lattice system physician's global assessment [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015,29(7):1406-1414. doi: 10.1111/jdv.13132.
- [6] Menter A, Cather JC, Jarratt M, et al. Efficacy of secukinumab on moderate-to-severe plaque psoriasis affecting different body regions: a pooled analysis of four phase 3 studies [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2016,6(4):639-647. doi: 10.1007/s13555-016-0140-7.
- [7] Zorko MS, Štrukelj B, Švajger U, et al. Efficacy of a polyphenolic extract from silver fir (Abies alba) bark on psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Pharmazie, 2018,73(1):56-60. doi: 10.1691/ph.2018.7741.
- [8] Roeder A, Schaller M, Schäfer-Korting M, et al. Safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2005,18(1):3-11. doi: 10.1159/000081680.
- [9] 吴波, 余振东, 刘颜. 丙酸氟替卡松乳膏治疗寻常性银屑病临床观察[J]. 中国基层医药, 2009,16(4):618-619. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2009.04.024.
- [10] Koo K, Jeon C, Bhutani T. Beyond monotherapy: a systematic review on creative strategies in topical therapy of psoriasis [J]. J Dermatolog Treat, 2017,28(8):702-708. doi: 10.1080/09546634.2017.1328098.
- [11] Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes [J]. J Am Acad Dermatol, 2006,55(4):637-641. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.026.
- [12] Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020,19(4):489-498. doi: 10.1080/14740338.2020.1722640.

(收稿日期:2021-03-24)
(网络首发日期:2022-02-07)
(本文编辑:尚淑贤)