

中国皮肤科学探索不断取得新突破

——2013年皮肤科学最新进展和展望

□ 中华医学会皮肤性病学分会主任委员 张建中



张建中 教授

2013年,我国皮肤科学高水平、原创性科研成果持续涌现,取得了许多标志性成果。例如,山东张福仁课题组发现氨苯砜(DDS)药物不耐受的易感基因HLA-B*1030,发表于国际著名医学杂志 *New England Journal of Medicine*; 北京大学张建中课题组在国际上首先报告了“特应性皮炎样移植植物抗宿主病(GVHD)”,发表于国际著名皮肤科学杂志 *Journal of American*

制定和修订了多种重要皮肤病诊疗指南

2013年,中华医学会皮肤性病学分会组织我国皮肤科专家制定或修订了一系列重要皮肤病诊疗指南,已经修订完成的指南包括《中国特应性皮炎诊疗指南》《中国皮肤型红斑狼疮诊疗指南》《中国荨麻疹诊疗指南》《中国银屑病诊疗指南》《中国雄激素性秃发诊疗指南》等。其他一些指南,如《人类乳头瘤病毒皮肤感染诊疗指南》《带状疱疹诊疗指南》等也在制定或修订中。

我国与欧美日韩等发达国家相比,在湿疹和特应性皮炎诊断方面有明显差异。为了与国际接轨,中华医学会皮肤性病学分会发起了湿疹与特应性皮炎临床

取得多项受国际瞩目的科研成果

Academy of Dermatology, 受到国际同行的关注;安徽医科大学张学军团队用全基因组外显子测序发现了多个新的银屑病易感基因和常见罕见变异位点,发表于 *Nature Genetics*; 北京大学杨勇课题组在红斑性肢痛症和角化性皮肤病发病机制方面的研究又有新的发现,成果发表于 *American Journal of Human Genetics*; 云南何黎课题组进行了重型痤疮全基因组关联分析的研究,发现了重型痤疮的新易感位点及易感基因,发表

研究流行病学研究项目和制定了《特应性皮炎诊疗指南》。该指南推荐应用Williams诊断标准,在治疗方面推荐分级治疗,并强调了维持治疗的重要性。

修订《中国荨麻疹诊疗指南》是为了与最新国际荨麻疹的诊疗理念和方法接轨。我国皮肤科医生参加了国际最新荨麻疹诊疗指南的制定,并且我国皮肤科专家提出的建议被采纳。新版《中国荨麻疹诊疗指南》采纳了国际一致的治疗理念和方法,即:首选非镇静抗组胺药;常规剂量无效时,首先增加同种抗组胺药的剂量2~4倍;抗组胺药物治疗无效时,增加免疫抑制剂或生物制剂,不再推荐

成功举办“皮肤病规范化诊疗基层大讲堂”活动

我国皮肤科学的特点之一是发展不平衡,北京、上海等中心城市的皮肤病诊疗水平已经基本接近发达国家水平,而基层医院皮肤科的诊疗水平则大部分处

于较低水平。为了提高基层皮肤科医生的诊治水平,规范基层皮肤科医生的诊疗行为,中华医学会皮肤性病学分会于2013年发起和组织实施了“皮肤病

于 *Nature Communications*; 中南大学陆前进团队在表观遗传学方面的研究又有新的发现,论文发表于 *JAMA, Journal of Autoimmunity*; 中国医科大学高兴华团队在温热治疗人乳头瘤病毒(HPV)感染性皮肤病方面取得了多项原创性成果……

这些成果的取得是我们多年来坚持临床与科研紧密结合、坚持科研大协作的结果,同时这些成果的取得也使我国皮肤科学在国际上的影响越来越大,在国际皮肤科学领域中的地位越来越高。

H₂受体拮抗剂。

新修订的《中国银屑病诊疗指南》除了传统的按照体表面积估计疾病严重程度外,增加了生活质量指数的影响。对不同严重程度、不同人群的治疗选择进行了细化,强调了外用治疗的基础作用和紫外线光疗的重要性。由于生物制剂的应用是银屑病领域的标志性进步,新修订的指南将生物制剂的应用作为重点进行了介绍。

新制定的《中国皮肤型红斑狼疮诊疗指南》强调了皮肤表现对红斑狼疮早期诊断和早期治疗的重要性,介绍了常见的皮肤型红斑狼疮亚型,在治疗方面提出阶梯疗法的概念。

规范化诊疗基层大讲堂”继续医学教育项目(简称“基层大讲堂”)。全国各地专家热烈响应,深入基层,为基层医生宣讲中华医学会制定的各种皮肤

皮肤科医生从中受益,我们将2013年中华医学会皮肤性病学分会的工作成绩、指南修订状况以及皮肤科学领域的重要研究成果和进展概述如下。

病诊疗指南,传播皮肤科新知识、新理念、新技术,会诊疑难病例,指导基层医生的医疗实践,受到全国医生的热烈欢迎。

几种重要皮肤病的治疗进展

(1) 银屑病

近年来,银屑病的治疗手段有了很大的进展,特别是生物制剂及小分子药物的开发和应用取得了很大的进展。

复方制剂 一项卡泊三醇和丙酸倍他米松复方凝胶的II期临床试验表明,该复方制剂的疗效优于卡泊三醇凝胶和单纯凝胶介质,也优于单纯丙酸倍他米松凝胶,这种凝胶制剂有良好的安全性和耐受性。

钙调磷酸酶抑制剂 最新研究显示,钙调磷酸酶抑制剂可有效治疗面部和屈侧部位的银屑病。一项多中心随机双盲对照研究证明,外用他克莫司软膏8周后,65.2%患者皮损消失或明显好转;另一项研究表明,他克莫司治疗面部和屈侧银屑病,66.7%患者有显著改善,而对照组为36.8%。另一种钙调磷酸酶抑制剂——吡美莫司也可有效治疗间擦部位和面部银屑病。在一项双盲、随机、安慰剂对照研究中,吡美莫司的有效率为82%,对照组仅为41%。

新的小分子药物 小分子药物是银屑病治疗的一个标志性进展,2013年新开发的和进行临床试验的药物超过10种。

CT327:是一种TrkA激酶抑制剂(K-252a的聚乙二醇衍生物),目前已经完成I期和II期临床研究,正在进行II期临床深入研究,进一步评估不同浓度CT327软膏的有效性和安全性。另一项研究观察到,在异体移植模型中应用K252a(高效神

迎。全年共举办讲座150余场,培训医生1万多人,显著提高了基层医生的诊疗水平,收到了良好成效。

经生长因子(NGF)受体阻断剂),可改善银屑病的临床症状和组织病理学改变。

托法替尼(tofacitinib):是Janus激酶(JAK)激酶抑制剂,主要抑制JAK1和JAK3,已经被应用于预防移植排斥反应、类风湿关节炎等,近来开始用于治疗银屑病。II期临床试验显示,口服托法替尼具有良好的安全性和有效性。目前正在针对银屑病的III期临床研究,该药物的国内临床研究已经启动。国外研究表明,托法替尼10 mg每日2次的治疗方法与依那西普50 mg每周2次的治疗方法疗效相似。

其他JAK3抑制剂:包括ASP-015K、INCB018424都在进行临床试验,后者是一种具有pan-JAK抑制活性的小分子,可以抑制JAK信号途径的炎性细胞因子的产生,如白介素(IL)-12、IL-23和IL-17。选择性抑制JAK不仅可以抑制角质形成细胞增殖,还可以抑制炎症反应,最终使银屑病皮损变薄、红斑缩小、鳞屑减少。

MEK1/MEK1抑制剂:E6201是一种MEK1/MEK1抑制剂,具有抑制白细胞和角质形成细胞分泌炎性细胞因子的功能,从而发挥强大的抗炎作用。E6201在体外抑制淋巴细胞活化和增生,还可以通过抑制活化的角质形成细胞分泌IL-8来抑制中性粒细胞的移行,抑制表皮增生。多项针对皮炎模型的

试验发现,外用E6201乳膏或软膏可以有效减缓急性水肿形成,减少小鼠皮肤中的中性粒细胞浸润。一项多中心II期研究评估了慢性斑块型银屑病预标记的皮损处外用E6201的有效性和安全性的研究正在进行中。治疗时间为8周,随后的4周不给予任何治疗措施。

磷酸二酯酶抑制剂: AN2728可以抑制磷酸二酯酶(PDE4)的活化和细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-12、IL-23的分泌;已有3个I期临床试验和5个II期临床试验证明外用AN2728治疗银屑病皮损是有效和安全的。M518101是一种细胞因子受体阻滞剂—磷酸二酯酶抑制剂,两个II期临床

(2) 湿疹/特应性皮炎

2013年,国际上有关湿疹/特应性皮炎的进展也瞩目。

我国特应性皮炎发病率变迁 湿疹/特应性皮炎是最常见的皮肤病,随着工业化进程的推进,我国特应性皮炎(AD)的发病率在20年中成倍增长。流行病学调查显示,我国儿童AD患病率1989年为0.46%(7~12岁),2002年为2.78%(1~7岁),2012年达8.3%(3~6岁)。我国成人AD患病率尚缺如。可预期,在未来10年及更长时间,我国AD发病率将进一步上升。

湿疹和特应性皮炎诊断的中外差异 在湿疹和特应性皮炎的诊断方面,国内外存在明显差异,在欧美日韩等国家被诊断为特应性皮炎的患者在我国大部分

试验正在进行中。

STAT抑制剂: STAT蛋白参与许多细胞过程的信号传导,包括细胞的生长、存活,炎症反应和细胞分化等。其中,STAT1/2主要调节免疫细胞的反应,传递I型干扰素的刺激信号。STA-21是一种小分子Stat3抑制剂,可通过下调c-Myc和细胞周期蛋白D1的表达抑制角质形成细胞的增生。一项小规模非随机对照试验证实,STA-21的疗效令人满意。

生物制剂 目前已获得批准的治疗银屑病及银屑病关节炎的生物制剂,包括干扰T细胞功能的生物制剂(阿法西普和依法利珠单抗);抑制TNF- α 的单克隆抗体(英利

昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗)及抑制TNF- α 的可溶性受体(依那西普);IL-12和IL-23的p40亚基的单克隆抗体乌斯奴单抗(ustekinumab)和布雷奴单抗(briakinumab)(ABT-874);作用于IL-23的p19亚基的拮抗剂(SCH900222)和IL-23受体拮抗剂(APG2305);作用于IL-17的亚型IL-17A的单克隆抗体secukinumab和Ixekizumab(LY2439821),抑制IL-17受体的抗体brodalumab(AMG827)。这些生物制剂具有疗效高、见效快的特点,不过价格昂贵,大部分药物未被列入医保范围,临床应用范围大受限制。

型,不同亚型的治疗策略和预后有明显不同。
外用治疗问题与进展 糖皮质激素加保湿润肤剂长期以来是特应性皮炎的标准疗法,我国《特应性皮炎诊疗指南》也将外用糖皮质激素作为一线用药推荐,消除患者“激素恐惧”是皮肤科医生长期的任务。近年来,钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司和吡美莫司)已经越来越多地应用于临床,0.1%的他克莫司疗效相当于强效糖皮质激素,而吡美莫司相当于中弱效糖皮质激素。钙调磷酸酶抑制剂主要用于面颈部及皮肤皱褶处等柔嫩部位,长期使用的不良反应较激素少很多,因此可作为特应性皮炎的维持及预防用药。新近完成的一项我国皮肤科医生诊疗行为调

查显示,我国皮肤科医生中85%能熟练运用基础治疗,这是一个了不起的进步。
生物制剂的应用 这也是特应性皮炎治疗进展之一,针对IgE和嗜酸性粒细胞的单克隆抗体成为关注的焦点。奥马珠单抗是针对IgE的单克隆抗体,美泊利单抗是针对IL-5的单克隆抗体。临床试验表明,这两种抗体在治疗特应性皮炎中可分别不同程度地降低血IgE和嗜酸性粒细胞水平,但在临床疗效方面,尚未取得理想的结果。总之,生物制剂虽然有着非常广阔的前途,仍需要进一步研究。

查显示,我国皮肤科医生中85%能熟练运用基础治疗,这是一个了不起的进步。

生物制剂的应用 这也是特应性皮炎治疗进展之一,针对IgE和嗜酸性粒细胞的单克隆抗体成为关注的焦点。奥马珠单抗是针对IgE的单克隆抗体,美泊

(3) 白癜风

白癜风是常见皮肤病和重要皮肤病,治疗方面进展很快。

308 nm准分子激光和准分子光 308 nm准分子激光是白癜风光疗的突破性进展,它的能量是窄谱中波紫外线的10倍以上,疗效可达窄谱中波紫外线的15倍,安全性好,不良反应小。308 nm准分子光的原理是将氯化氙灯发出的光线通过特定的滤片后发射的波长在308 \pm 2 nm的光,与准分子激光相比,308 nm准分子光光斑面积更大,价格更便宜,对于面积较大、顽固的白癜风皮损是不错的选择。有研究表明两种光疗方法的疗效相当,308 nm准分子激光起效更快。

钙调磷酸酶抑制剂 外用强效激素仍然是白癜风的一线治疗,不过越来越多的临床研究证实,钙调磷酸酶抑制剂治疗白癜风疗效确切,其作用机制主要是抑制局部的异常免疫反应,使残存的黑素细胞得以生长增殖,还可以促进促进黑素细胞生长的细胞因子的产生。Udompataikul等用0.1%他克莫司软膏治疗42例白癜风患者(成人、儿童各占一半),治

疗6个月后,有效率为76.09%,其中局限型有效率为94.12%。节段型和肢端型有效率分别为76.92%和56.25%,儿童患者的疗效好于成人。

联合疗法 (1)紫外线与钙调磷酸酶抑制剂联合疗法对于散发型、局限型、肢端型、节段型白癜风疗效显著,值得推广应用。(2)红外线联合中波紫外线(UVB)治疗也受到越来越多的关注,UVB联合热处理可增加黑素细胞HSP72的表达,促进黑素细胞的分化,UVB联合红外线治疗白癜风可提高疗效和降低UVB单一治疗的风险。也有卡泊三醇与308 nm准分子光及窄谱UVB联合治疗的报告。

新型光敏剂 传统的光敏剂主要为补骨脂素,近期又发现了新的光敏剂,如卡泊三醇、苯丙氨酸、凯林(呋喃色酮)等。这些光敏剂效果好,不良反应少。

抗氧化剂 氧化损伤是白癜风发病的重要机制之一,近期局部外用或口服抗氧化剂在治疗白癜风方面也得到了重视,如硫辛酸片等,但是疗效尚待进一步研究。

中华医学会第20次全国皮肤性病学术年会将于5月29日—6月1日在杭州举行

会议预告

为促进我国皮肤性病学科发展,中华医学会皮肤性病学会决定,中华医学会第20次全国皮肤性病学术年会(CSD)暨国际皮肤病遗传学论坛、国际特应性皮炎研究论坛、国际银屑病研究论坛、国际感染-免疫-肿瘤研究论坛,将于2014年5月29日—6月1日在风光秀丽的西子湖畔——浙江省人民大会堂召开。

本次会议的主题是“皮肤科学,追求卓越”。大会集国际会议和国内会议于一体,“立足临床、关注基础、规范治疗、面向国际”,将从多角度、全方位、新模式上呈现皮肤科学新理念、新技术和新进展。除了继续开展中华医学会皮肤性病学会年度学术奖、年度SCI奖、优秀研究生奖等一系列分会的品牌学术活动外,本次年会还将安排大量贴近临床、关注热点、紧跟国际的专题分会场。会议将邀请国内外著名专家进行专题报告,包括国际皮肤科联盟主席Walfram Sterry, JID主编Babara等十几位国际著名皮肤科专家。这必将是我国皮肤科学界的又一学术盛宴。

本次会议属中华医学会一类学术会议,所有参会代表将获得国家级I类继续教育学分;目前会议的筹备工作正在顺利进行,学术内容采用全国征集和定向约稿两种方式。欢迎全国从事皮肤性病及相关学科的同道踊跃投稿,并出席会议。

征文主题: 包括有关皮肤性病各领域的基础研究、临床研究、病例报告等。

凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文,不予受理。

征文要求: 年会投稿需提交500~800字中文摘要一份,摘要正文格式必须包括目的、方法、结果和结论4个部分;国际性会议的论文需提交250~500字的英文摘要,具体要求参见大会网站。截稿日期为2014年3月10日。

投稿方式: 本次大会只接收网上投稿的论文,不接受邮箱投稿和纸质投稿;请登陆大会网站<http://www.NaNaCsd.org>进行投稿和注册,也可在中华医学会皮肤性病学会官方网站<http://csd.cma.org.cn>查询会议链接信息。

联系人:

钟宁(女士)中华医学会学术会部

电话: 010-85158158

邮箱: cmazhongning@163.com

王世惠(女士)注册投稿技术咨询

手机: 15201156887

任韵清(女士)浙江大学医学院附属第二医院皮肤科

手机: 13506812699

邮箱: yqren1018@163.com