

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.010

文章编号: 1005-8982 (2020) 19-0059-04

## 益赛普对寻常型银屑病血小板活性的影响

柴衡, 栗玉珍

(哈尔滨医科大学附属第二医院 皮肤性病科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:目的** 评价益赛普治疗寻常型斑块状银屑病的疗效, 分析益赛普治疗前后患者血小板计数 (PLT)、平均血小板体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW) 的变化, 探讨 MPV 和银屑病面积与严重性指数 (PASI) 评分的相关性。**方法** 寻常性银屑病患者采用益赛普治疗 24 周, 治疗前、中、后均予血常规检查和评估 PASI, 比较其变化。采用 Pearson 法分析 MPV 与 PASI 的相关性。**结果** 经益赛普治疗后, 治疗前后的 PLT、MPV、PDW 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MPV 与 PASI 呈正相关 ( $r = 0.147, P = 0.030$ )。**结论** 益赛普治疗寻常型银屑病有效, MPV 可作为临床上评估银屑病皮损严重程度及治疗效果的参考指标。

**关键词:** 银屑病; 平均血小板容积; 血小板分布宽度; 益赛普

**中图分类号:** R758.63

**文献标识码:** A

## Clinical analysis of etanercept improves platelet activity in patients with psoriasis vulgaris

Heng Chai, Yu-zhen Li

(Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis vulgaris, to analyze the changes of PLT, MPV, PDW levels before and after treatment, and to investigate the correlation between the average platelet volume (MPV) and PASI score of patients with psoriasis vulgaris. **Methods** The experimental group had been received treatment of etanercept for 24 weeks. Before, during and after treatment, blood tests and PASI score were carried out, and the results of the three times were compared. The correlation between MPV and PASI was analyzed by Pearson method. **Results** After treatment of etanercept, the levels of PLT, MPV and PDW were significantly different with those before treatment ( $P < 0.05$ ). The change of MPV and PASI showed a positive correlation ( $r = 0.147, P = 0.030$ ). **Conclusion** Etanercept is effective in the treatment of psoriasis vulgaris. MPV level can be considered as a clinical assessment index for the severity and treatment efficacy of psoriatic lesions.

**Keywords:** psoriasis; mean platelet volume; platelet distribution width; etanercept

银屑病是一种由全身炎症和免疫介导的慢性皮肤疾病, 目前多认为其发病与 T 细胞调节紊乱, 特别是 Th1 细胞的过度活化及功能异常有关。已证明银屑病和银屑病关节炎可增加心血管疾病的病死率和发病率<sup>[1]</sup>。其中血小板活化被认为是发生血栓和炎症性疾病病理生理机制的纽带<sup>[2]</sup>。平均血小板体积 (mean

platelet volume, MPV) 和血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 已被广泛研究, 而 MPV 是血小板功能和活化的指标<sup>[3]</sup>。近年来国内外利用生物制剂治疗银屑病, 已取得较好的效果。益赛普 (重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白) 可与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 三聚体以

收稿日期: 2020-04-08

[通信作者] 栗玉珍, E-mail: liyuzhenchina@126.com

1 : 1 的比例竞争性地结合, 调节炎症反应过程, 达到控制炎症、阻断病情进展的作用。

本研究通过观察益赛普治疗中重度寻常型银屑病患者后血常规中血小板一些参数的变化, 比较治疗前后银屑病面积与严重性指数 (psoriasis area and severity index, PASI), 治疗前和治疗后不同时间点血小板计数 (platelet count, PLT)、MPV 及 PDW 的变化, 探讨 MPV 与 PASI 之间的关系, 为判断银屑病严重程度提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 3 月—2015 年 12 月就诊于哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科门诊的中重度寻常型银屑病患者 32 例为病例组。其中, 男性 26 例, 女性 6 例; 年龄: 18 ~ 75 岁, 平均 (49 ± 7.7) 岁。对照组为该院体检中心健康者 25 例。其中, 男性 14 例, 女性 11 例; 年龄: 18 ~ 75 岁, 平均 (46 ± 8.1) 岁; 除外自身免疫性疾病或其他各种严重的慢性系统性疾病, 两组性别构成比、年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

纳入标准: ①寻常型斑块状银屑病患者皮损典型, 符合银屑病诊断标准<sup>[4]</sup>, 病程 ≥ 6 个月; ②皮损严重程度: PASI > 10; ③接受过至少 1 种系统性规范治疗; ④检测前 4 周内未接受对免疫系统功能有影响的药物治疗, 如免疫抑制剂、糖皮质激素制剂、阿维 A 等, 6 个月内未接受过生物制剂治疗, 如英吉利单抗、依那西普等; ⑤患者在用药期间及结束后的 6 个月内采取有效避孕措施; ⑥体重指数 (BMI) ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>。排除标准: ①过敏体质或已知对益赛普过敏者; ②有其他活动性皮肤疾病者; ③活动性肺结核病患者; ④有肝疾患及造血功能障碍者。⑤妊娠及哺乳期者。

### 1.2 给药方式

给予病例组益赛普 (重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白注射剂, 上海中信国健药业有限公司, 批准文号: 国药准字 S20050058, S20050059) 皮下注射, 注射量为 50 mg, 1 次 / 周, 共 24 周。

### 1.3 方法

于治疗前、治疗第 6 周末、第 12 周末及第 24 周末, 分别评估并记录病例组 PASI, 同时在清晨采集所有患者空腹静脉血, 行血常规检测, 记录 PLT、MPV、PDW。提取对照组血常规中 PLT、MPV、PDW 数据。

疗效判定标准: 计算治疗前及治疗第 6、12 及 24 周末病例组 PASI, 判断疗效。PASI = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。PASI 改善 < 50% 为无效<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用单因素方差分析, 进一步两两比较用配对  $t$  检验; 相关性分析采用 Pearson 法;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 益赛普治疗寻常性斑块型银屑病的疗效

病例组治疗前皮损表现为境界清楚、形状大小不一的红斑, 周围有炎性红晕, 有浸润增厚, 表面覆盖多层银白色鳞屑, 鳞屑易于刮脱, 刮净后淡红发亮的半透明薄膜, 刮破薄膜可见小出血点; 治疗第 6 周末 PASI (43.09 ± 19.42) %, 皮损开始变薄, 颜色略变淡, 鳞屑有所减少; 治疗第 12 周末 PASI (77.39 ± 14.52) %, 皮损明显消退, 大部分皮疹变平, 颜色明显变淡, 无明显鳞屑; 治疗第 24 周末 PASI (86.29 ± 14.82) %, 皮损几乎完全消退, 遗留少量淡褐色色素沉着。典型病例: 治疗前患者右小腿可见大量红斑丘疹, 部分融合呈斑块, 周围见炎症红晕, 浸润增厚, 明显鳞屑 (见图 1A); 治疗第 6 周末患者右小腿原有皮损明显变薄, 鳞屑减少 (见图 1B); 治疗第 12 周末右小腿皮损基本消退, 颜色变淡, 无明显鳞屑 (见图 1C); 治疗第 24 周末右小腿皮损完全消退, 遗留少量褐色色素沉着 (见图 1D)。病例组患者治疗期间未见明显新发皮疹且药物不良反应较少。

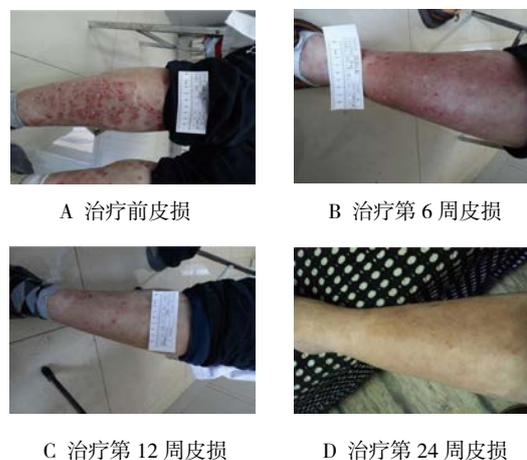


图 1 典型病例

## 2.2 两组治疗前 PLT、MPV、PDW 水平比较

治疗前, 病例组 MPV ( $10.08 \pm 1.05$ ) fI 高于对照组 ( $9.46 \pm 0.31$ ) fI, 差异有统计学意义 ( $t=3.231, P=0.021$ ), 病例组 PDW ( $15.21 \pm 2.25$ ) % 高于对照组 ( $10.75 \pm 1.23$ ) %, 差异有统计学意义 ( $t=9.552, P=0.001$ ), 而 PLT ( $230.13 \pm 55.80$ )  $\times 10^9/L$  低于对照组 ( $255.8 \pm 41.35$ )  $\times 10^9/L$ , 差异有统计学意义 ( $t=9.552, P=0.019$ )。

## 2.3 益赛普治疗前后病例组 PLT、MPV、PDW 水平比较

病例组经益赛普治疗前后 PLT、MPV、PDW 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。治疗第 6 周末 PLT 水平与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但治疗第 12 周末和第 24 周末与治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗第 6 周末、第 12 周末及第 24 周末 MPV 水平, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 均低于治疗前; 治疗第 6 周末、第 12 周末及第 24 周末 PDW 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 2.4 病例组 MPV 值的变化与 PASI 的相关性

经 Pearson 相关分析, 病例组 MPV 值的变化与 PASI 呈正相关 ( $r=0.147, P=0.030$ )。见图 2。

表 1 病例组不同时间点血小板相关指标比较  
( $n=32, \bar{x} \pm s$ )

时间	PLT/ ( $\times 10^9/L$ )	MPV/fI	PDW/%
治疗前	$230.13 \pm 55.80$	$10.08 \pm 1.05$	$15.21 \pm 2.25$
治疗第 6 周末	$211.94 \pm 46.63^\dagger$	$9.00 \pm 1.49^\dagger$	$14.60 \pm 2.40$
治疗第 12 周末	$211.61 \pm 47.18$	$9.01 \pm 1.27^\dagger$	$14.72 \pm 2.27$
治疗第 24 周末	$214.34 \pm 35.83$	$8.52 \pm 0.94^\dagger$	$14.39 \pm 2.52$
F 值	11.227	16.021	11.227
P 值	0.001	0.000	0.001

注:  $^\dagger$  与治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

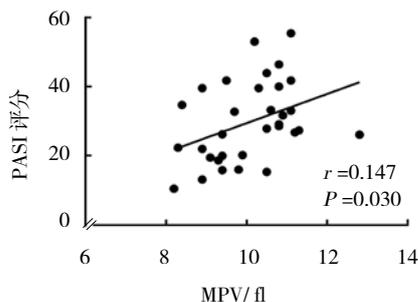


图 2 MPV 与 PASI 的相关性

## 3 讨论

血小板激活后可释放大量分泌性分子, 如趋化因子、促炎因子和细胞因子样因子<sup>[6]</sup>, 其中, TNF- $\alpha$  是极为重要的促炎症因子, 可加剧炎症反应, 同时促进血小板活化因子 (PAF) 释放<sup>[7]</sup>。研究表明, 银屑病患者可发生血小板活化现象, 实验结果确认活化的血小板在银屑病的发病过程中起重要作用<sup>[8]</sup>。根据 TNF- $\alpha$  对血小板活化因子的作用, 可推测银屑病的高 MPV 水平可能是 TNF- $\alpha$  诱导血小板活化的关键环节。有研究表明, 使用益赛普治疗银屑病, 可降低银屑病患者代谢综合征的发生率<sup>[9]</sup>。

本研究结果表明, 病例组患者 MPV 和 PDW 水平高于对照组, 益赛普治疗寻常型银屑病有效, 且治疗后患者 MPV 水平下降。同时 MPV 水平与 PASI 呈正相关, 即皮损面积评分越大, MPV 值越高。但本研究中病例组患者 PLT 水平低于对照组, 应用益赛普治疗前后变化无差异, 未表现出与 PASI 评分的相关性, 与既往研究结果并不一致。HAYASHI 等<sup>[10]</sup>报道, 皮损被清除时血小板聚集的能力会降低, 与本研究的结果一致。本文发现患者经益赛普治疗第 12 周末及用药结束后, 皮损明显消退, MPV 水平下降, PASI 和 MPV 的变化表现有相关性。正如前言所述, 已有研究显示相对于健康人群, 银屑病患者 MPV 值较健康人群升高, 并与 PASI 评分呈正相关<sup>[10-13]</sup>; 并且有研究观察 12 例银屑病患者经不同的有效治疗使病情改善后, MPV 值均有所下降, 且 MPV 的变化和 PASI 的变化有相关性<sup>[2]</sup>。以上结果提示 MPV 与银屑病相关, 且 MPV 水平与 PASI 呈正相关。MPV 可作为临床上评估银屑病皮损严重程度及治疗效果的参考指标。

血小板活化与动脉粥样硬化、增加斑块的形成和易损斑块破裂有关<sup>[12]</sup>。CHANDRASHEKAR 等<sup>[12]</sup>的研究结果提示银屑病患者较健康人患心血管疾病的风险升高。本研究结果表明, 寻常型银屑病患者存在明显的小血小板活化情况, 但病情严重程度的加重是否会增加银屑病患者发生心血管疾病的风险仍需要进一步研究。抗肿瘤坏死因子治疗中重度寻常型银屑病可缓解患者病情, 但能否降低银屑病患者发生心血管疾病的风险仍需要更广泛的研究。

## 参考文献:

- [1] DAVIDOVICI B B, SATTAR N, JÖRG P C, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links

- between skin disease and co-morbid conditions[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010, 130(7): 1785-1796.
- [2] KIM D S, LEE J, KIM S H, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2015, 56(3): 712-718.
- [3] JENNINGS L K. Role of platelets in atherothrombosis[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2009, 103(3): 4A-10A.
- [4] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010, 1008-1018.
- [5] SOY M, YILDIZ M, UYANIK M S, et al. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (Aortic) pulse-wave velocity measurement[J]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2009, 62(1): 96-99.
- [6] MEEUWIS K AP, de HULLU J A, MASSUGER LFAG, et al. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease[J]. *Acta Dermato Venereologica*, 2011, 91(1): 5-11.
- [7] CAPO A, DI NICOLA M, AURIEMMA M, et al. Mean platelet volume variation after biologic therapy in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *European Journal of Dermatology*, 2014, 24(1): 133-135.
- [8] 张方如. 银屑病患者血液学检验指标变化特点及其临床诊治价值探讨 [J]. 文摘版: 医药卫生, 2015(5): 285.
- [9] 鹿洪艳, 吕成志, 宋顺鹏. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗前后银屑病患者血清脂联素水平的变化 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2017(6): 17-20.
- [10] HAYASHI S, SHIMIZU I, MIYAUCHI H, et al. Increased platelet aggregation in psoriasis[J]. *Acta Dermato Venereologica*, 1984, 65(3): 258-262.
- [11] CHU S G, BECKER R C, BERGER P B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8(1): 148-156.
- [12] CHANDRASHEKAR L, RAJAPPA M, REVATHY G, et al. Is enhanced platelet activation the missing link leading to increased cardiovascular risk in psoriasis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 446: 181-185.
- [13] LEADER A, PEREG D, LISHNER M. Are platelet volume indices of clinical use? a multidisciplinary review[J]. *Annals of Medicine*, 2012, 44(8): 805-816.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 柴衡, 栗玉珍. 益赛普对寻常型银屑病血小板活性的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(19): 59-62.