

中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)

中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会

通信作者: 张学军, Email: ayzxj@vip.sina.com

【摘要】 银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病, 典型临床表现为鳞屑性红斑或斑块, 局限或广泛分布, 无传染性, 治疗困难, 常罹患终身。银屑病的病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素, 通过以 T 淋巴细胞介导为主、多种免疫细胞共同参与的免疫反应引起角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞与软骨细胞发生炎症。中医认为多属血分热毒炽盛, 营血亏耗, 瘀血阻滞, 化燥生风, 肌肤失养。银屑病是不可治愈性疾病, 目前可使用的治疗药物及方法甚多, 选择适合患者的治疗药物和方法, 对控制病情, 维持长期疗效十分重要。指南的目的就是为了逐渐规范治疗方法, 提高治疗效能, 尽可能减少不良反应的发生。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定, 轻度以外用治疗为主, 中重度可使用系统治疗, 对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。银屑病的治疗目的以控制症状、改善患者生活质量为主。银屑病药物及治疗方法不断发展, 新的成果不断涌现, 更新指南的目的是及时将国际国内研究的新的成果及时介绍给国内医师, 与全球进展保持同步发展。本指南在前两版中国银屑病诊疗指南的基础上进行补充和修订, 以进一步规范中国银屑病诊断与治疗, 提高诊疗效率, 改善患者生活质量。

【关键词】 银屑病; 诊断; 治疗; 指南

DOI: 10.35541/cjd.20190847

Guideline for the diagnosis and treatment of psoriasis in China (2018 complete edition)

Committee on Psoriasis, Chinese Society of Dermatology

Corresponding author: Zhang Xuejun, Email: ayzxj@vip.sina.com

【Abstract】 Psoriasis is an immune-mediated chronic, recurrent, inflammatory, systemic disease induced by the combination of heredity and environment. Psoriasis is a non-communicable disease, its typical clinical manifestations are limited or widely distributed scaly erythema or plaques. Its treatment is difficult, and patients usually need lifelong treatment. The etiology of psoriasis involves heredity, immunity, environment and other factors, which may induce excessive proliferation of keratinocytes or inflammation of joint synovial cells and chondrocytes via the immune response mainly mediated by T lymphocytes and various immune cells. In the theory of traditional Chinese medicine (TCM), it is believed that psoriasis is mostly caused by hot toxic blood, loss of nutritional ingredient in blood, blood perfusion stasis, dry wicked wind in the body and skin system imbalance. Psoriasis is an incurable disease, and many drugs and regimens are available for its treatment at present. Choosing appropriate drugs and regimens is very important for patients with psoriasis to control disease progression and maintain long-term efficacy. The purpose of guidelines is to gradually standardize treatment, improve treatment effectiveness, and to minimize adverse effects as far as possible. Treatment protocols of psoriasis should be determined based on patient's symptoms. Patients with mild psoriasis can be mainly treated with externally applied agents, those with moderate to severe psoriasis can be treated with systemic medications, and targeted biological agents can be appropriately chosen for those resistant to traditional systemic treatment. The main aim of psoriasis treatment is to control symptoms and improve the quality of life. With continuing development of novel drugs and regimens for psoriasis, we update guidelines to timely introduce new international and national achievements to domestic physicians, so as to keep pace with global progress in this field. Compared with

本文所用缩写 ACR: 美国风湿病学院评分; APC: 抗原提呈细胞; BB-UVB: 宽谱中波紫外线; BSA: 体表受累面积; DLQI: 皮肤病生活质量指数; DMARD: 抗风湿病药物; GPP: 泛发性脓疱型银屑病; HPA 轴: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; HbsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; HRQoL: 银屑病患者健康相关生存质量; IFN- γ : 干扰素 γ ; IGA: 调查员的整体评估; IGRA: 抗原特异性干扰素 γ 释放试验; IL: 白细胞介素; IVIG: 静脉输注免疫球蛋白; NAPS: 甲银屑病严重程度指数; NB-UVB: 窄谱中波紫外线; NSAID: 非甾体类抗炎药; PASI: 银屑病皮损面积和严重程度指数; PGA: 医师对病情整体评分; PPD: 结核菌素纯蛋白衍生物试验; PPP: 掌跖脓疱病; PsAQoL: 银屑病关节炎生存质量量表; PUVA: 光化学疗法; RCM: 皮肤共聚焦显微镜; re-PUVA: 维 A 酸-光化学疗法; re-UVA: 维 A 酸-长波紫外线; TNF: 肿瘤坏死因子; T-Spot: T 细胞斑点检测; UVA: 长波紫外线; UVB: 中波紫外线; VAS: 视觉模拟评估

the previous two editions of guidelines for diagnosis and treatment of psoriasis in China, some contents are supplemented and revised in this edition, which will further facilitate standardization of diagnosis and treatment of psoriasis in China, increase the efficiency of diagnosis and treatment, and improve the quality of life of patients.

【Key words】 Psoriasis; Diagnosis; Treatment; Guidelines

DOI: 10.35541/cjd.20190847

第一章 概述

一、银屑病的定义

银屑病是免疫介导的慢性、复发性、炎症性皮肤病,典型皮损临床表现为鳞屑性红斑或斑块,局限或广泛分布。银屑病可以合并其他系统异常,如伴内脏及关节损害。中、重度银屑病患者罹患代谢综合征和动脉粥样硬化性心血管疾病的风险增加。

二、银屑病的流行病学特征

1984 年流行病学调查显示,中国银屑病患者率为 0.123%^[1]。银屑病患者率在中国各地有一定差异,2008 年中国 6 省市银屑病流行病学调查结果为 0.47%^[2],2017 年西南 4 省市银屑病流行病学调查结果为 0.5%^[3]。美国银屑病患者率 0.5% ~ 3.15%^[4],欧洲为 0.75% ~ 2.9%^[5]。银屑病可发生于任何年龄,男女患病率相近,约 2/3 的患者在 40 岁以前发病,大部分患者冬重夏轻。除遗传因素外,银屑病的发生还与环境因素如潮湿、外伤、饮酒、精神紧张等因素有关。银屑病还与肥胖、代谢综合征、心血管疾病、自身免疫性疾病等多种疾病相关^[6-8]。关节病型银屑病在我国银屑病患者中的发生率为 0.69% ~ 5.8%^[1-2,9],与其他亚洲国家类似(1% ~ 9%),但低于欧美国家(10% ~ 48%)^[10]。

三、本指南的编写背景

为减轻患者的痛苦,减轻国家和个人的经济负担,减少医源性伤害的发生,银屑病专业委员会在

中华医学会皮肤性病学分会领导下,遵循循证医学原则,参考国外部分银屑病治疗指南,结合我国的实际情况,在 2008 版指南和 2014 版共识的基础上制定本诊疗指南,以规范银屑病的诊断和治疗,适应临床需要,为患者提供最佳的医疗服务,从而最大程度地提高患者的生活质量。对中医成药治疗银屑病进行评价与规范也是本指南的目的。

目前评估银屑病严重程度的常用指标为银屑病面积与严重程度指数(PASI)和医生整体评价(PGA),皮肤病生活质量指数(DLQI)的评估也相当重要^[11]。银屑病尚无治愈方法,患者往往需终生治疗,所有的治疗方法须以提高生命质量为标准,不但应该有效,并且要确保长期使用过程中的安全性。采用标准化的手段评估银屑病的严重程度和疾病对生活质量的影 响,对银屑病的分类和评估手段达成共识,是编写本指南的指导方针。

四、本指南的适用范围及有关声明

本指南主要供皮肤科医生以及涉及银屑病诊疗相关学科医生使用。医学在不断发展当中,新的治疗药物或方法不断涌现。在指南编制中,编委最大程度考虑了该指南完成时与当前知识水平相应的信息。编委取舍相关知识的把握标准难以完全统一,仍难免存在一些不尽人意之处,敬请读者不吝指正。同时我们也鼓励读者不断学习该指南发表后出现的新知识。

第二章 病因、发病机制

银屑病的确切病因与发病机制尚未完全阐明^[12]。遗传背景、环境诱因、免疫应答异常等因素相互作用,最终导致角质形成细胞异常增殖和/或关节滑膜细胞与软骨细胞的炎症反应^[13]。

一、遗传因素

流行病学资料和遗传学研究均支持银屑病的

遗传倾向。31.26%银屑病患者有家族史,其中一级亲属和二级亲属的遗传度分别为 67.04% 和 46.59%。父母一方患银屑病时,其子女的发病率约为 16%;父母双方患银屑病时,其子女的发病率高达 50%^[2,14]。同卵双生和异卵双生之间发病一致性研究也支持遗传因素对银屑病发病的影响。迄今为止,已发现的银屑病易感位点有 PSORS1-15(其

中 PSORS9 为中国汉族人群所特有),已被确认的银屑病易感基因有白细胞介素(IL)-12B、IL-23R、LCE3B/3C/3D、IL-23A、IL-17A、TNFAIP3 等 80 多个^[13,15]。

二、环境因素

环境因素在诱发或加重银屑病、或使病情迁延不愈中起着重要作用,包括感染、精神紧张、不良嗜好(如吸烟、酗酒)、创伤、某些药物反应等。点滴状银屑病发病常与咽部急性链球菌感染有关,抗感染治疗后可使病情好转、皮损减轻或消退^[16]。精神紧张(如应激、睡眠障碍、过度劳累)可致银屑病发生、加重或复发,采用心理暗示疗法可缓解病情^[17-18]。创伤(如手术、烫伤、灼伤或皮擦伤)可使受伤局部

发生同形反应而诱发银屑病^[19]。

三、免疫因素

T 淋巴细胞异常活化、在表皮或真皮层浸润为银屑病的重要病理生理特征,表明免疫系统参与该病的发生和发展过程。新近研究表明,树突细胞及其他抗原提呈细胞(APC)产生 IL-23,诱导 CD4⁺辅助性 T 淋巴细胞——Th17 细胞分化增殖,分化成熟的 Th17 细胞可分泌 IL-17、IL-21、IL-22 等多种 Th17 类细胞因子,刺激角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞的炎症反应^[20]。因此 Th17 细胞及 IL-23/IL-17 轴在银屑病发病机制中可能处于关键环节,并成为新的治疗靶点^[21]。

第三章 银屑病诊断与分型

一、诊断

诊断主要依据皮损特点,同时还要结合病史资料,包括发病情况、演变及消长规律、伴随症状、治疗反应等,既往史和家族史具有重要参考价值,必要时还须借助皮肤镜、影像技术等辅助检查帮助确诊,皮肤组织病理表现对于银屑病确诊有重要的诊断价值。

二、鉴别诊断

斑块状银屑病表现不典型时需要与特应性皮炎、慢性苔藓样糠疹、扁平苔藓、玫瑰糠疹、毛发红糠疹、二期梅毒、蕈样肉芽肿等疾病鉴别。头皮和面部受累者需注意与脂溢性皮炎、头癣鉴别,指趾甲受累者需与甲真菌病、甲扁平苔藓等鉴别,生殖器部位银屑病需要与性传播疾病相鉴别。局限性脓疱型银屑病需要与湿疹、手足癣、掌跖角皮症等疾病鉴别。泛发性脓疱型银屑病则应注意与急性泛发性发疹性脓疱病、角层下脓疱性皮肤病、IgA 天疱疮、Reiter 病、婴儿肢端脓疱病、药物反应等鉴别。关节病型银屑病需与类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、Reiter 病、骨关节炎等鉴别,是否有银屑病皮损表现或银屑病既往史和家族史是重要的鉴别诊断依据。少数病例关节炎表现发生在皮损出现之前,诊断困难。红皮病型银屑病需与其他原因的红皮病鉴别,主要鉴别点包括银屑病病史或家族史、发病诱因、伴随的皮疹等临床表现、治疗反应等。

三、辅助诊断

(一)组织病理:角化过度、角化不全,在早期皮损中角质层内或角质层下可见由中性粒细胞构成的 Munro 微脓肿。颗粒层变薄或消失,棘层增厚,表皮突延长,其末端常较宽,可与邻近的表皮嵴相结合。表皮内一般无海绵形成,但在真皮乳头顶部的棘层可见显著的细胞间水肿。真皮乳头上延成杵状,其顶端棘层变薄,该处常无颗粒层细胞。真皮上部有轻度到中度炎症细胞浸润。真皮乳头顶部血管扭曲扩张,管壁轻度增厚,血管周围可见组织细胞、淋巴细胞、中性粒细胞。

(二)皮肤镜:可见红色背景上均匀分布的点状血管,并可见白色鳞屑。不同的放大倍数下可见不同的血管模式,如发卡状血管、环状血管或球状血管,其中发卡状血管和环状血管是银屑病皮损的特异性血管,因真皮乳头上棘层变薄,当皮肤镜与扩张血管存在夹角时,表现为环状血管或发卡状血管,角度垂直时,表现为点状或球状血管^[22-26]。

(三)皮肤共聚焦显微镜(RCM):角化过度、角化不全表现为角质层内折光不均匀的颗粒,分布较均匀。Munro 微脓肿表现为角质层分叶核炎症细胞浸润,动态扫描时具有闪烁感或流动感,该结构对银屑病的诊断具有较高的特异性及敏感性,且角化不全、Munro 微脓肿是银屑病的客观诊断指征。银屑病样增生表现为紧挨的环形表皮突包绕真皮乳头,大小较均一,分布较密集,真皮乳头内毛细血

管扭曲扩张,血管数目增多(1个视野内至少2个真皮乳头均可见2个以上血管有诊断意义)。银屑病样增生、真皮乳头血管扭曲扩张易受扫描深度和作者主观因素的影响^[27-30]。

(四)皮肤B超:银屑病斑块皮损的高频超声图像显示出三层结构,①对应角质层局部过度角化和角化不全的高回声带;②对应延长的表皮突和真皮乳头水肿改变的低回声带;③对应真皮网状层改变显示高回声带。银屑病的严重程度与表皮突和真皮乳头之间的低回声带相关。银屑病皮损高频超声检测图像无显著特异性,暂不作为银屑病的直接诊断及分期手段,临床上主要用于疗效评价^[31-32]。

四、银屑病的分型

银屑病的分型主要包括寻常型、脓疱型、红皮病型及关节病型银屑病和银屑病共病。

(一)寻常型银屑病:分为点滴状和斑块状银屑病。

1. 点滴状银屑病:多发生于30岁以下的个体,发疹前2~3周有溶血性链球菌引起的上呼吸道感染病史,皮疹初发呈向心性分布,多位于躯干和四肢近端,临床表现为1~10 mm大小境界清晰的红色丘疹、斑丘疹,色泽潮红,覆以少许鳞屑。点滴状银屑病多有自限性,但也有一定比例的个体可能发展为慢性斑块状银屑病。点滴状银屑病可能是银屑病的首发表现,也可能是斑块状银屑病的急性加重。

2. 斑块状银屑病:约占银屑病的80%~90%,是银屑病最常见的表现形式。斑块状银屑病表现为界限清楚的红色斑块,直径1到数厘米不等,数量不一,可少量散在分布,也可多发,小斑块融合成大斑块,甚至覆盖全身。皮疹通常好发于头皮、躯干、臀部和四肢伸侧面,斑块表面通常干燥,脱屑明显,轻刮表面鳞屑,犹如蜡滴,称为蜡滴现象;刮去表面白色鳞屑后,可露出一层淡红发亮的半透明薄膜,称为薄膜现象;再继续刮除薄膜,可见小出血点,称点状出血现象(Auspitz征)。部分斑块状银屑病也可单独发于头皮,由于头皮皮损鳞屑较厚,常超出发际,皮损处毛发由于厚积的鳞屑紧缩而成束状,犹如毛笔,称为“束状发”。

(二)脓疱型银屑病:又分为泛发性和局限性两型。

1. 泛发性脓疱型银屑病(generalized pustular psoriasis, GPP):有5个临床类型,急性GPP、妊娠期

GPP、婴幼儿脓疱型银屑病、环状脓疱性银屑病及GPP的局限型。急性GPP又称von Zumbusch型,是一种少见的重度银屑病,是由遗传与环境因素共同诱发的、活跃的、不稳定的疾病状态,可由急性感染、治疗不当等因素诱发。成人GPP发病前多数有寻常型银屑病病史,而儿童GPP发病前多无寻常型银屑病病史。临床表现为红斑基础上急性发作的多发无菌性脓疱,针尖至粟粒大小,分布密集广泛,可累及甲、手掌、足跖,数小时后,脓疱融合形成大片脓糊,同时伴有发热、肌痛、白细胞增多等中毒症状。一般1~2周后脓疱干燥结痂,病情自然缓解,但可反复呈周期性发作。可伴有地图舌、沟状舌、皱襞舌等。

2. 局限性脓疱型银屑病:通常局限于手掌及足跖,伴或不伴有经典的斑块状皮损。连续性肢端皮炎和掌跖脓疱病(palmoplantar pustular psoriasis, PPP)是局限性脓疱型银屑病的两个特殊类型。

连续性肢端皮炎好发于指、趾部,以无菌性脓疱为特征。脓疱常初发于手指、足趾末端指节伸侧面,逐渐蔓延至手足的近端,甚至泛发全身。常伴有甲病变,甲床和甲基质处脓疱形成导致甲变形、萎缩、剥离。晚期可能会发生远端指趾骨溶解现象。

掌跖脓疱病是一种发生于掌跖部的慢性、炎症性、复发性疾病,以红斑基础上周期性发生簇集性无菌性小脓疱,伴角化、脱屑为临床特征,常对称分布,手掌皮损以大、小鱼际处为主,跖部好发于足弓,远端较少受累。

(三)红皮病型银屑病:是一种少见的重症银屑病,多由银屑病在急性期某些因素刺激或治疗不当诱发,少数由银屑病急性加重演变而来。临床表现为全身弥漫性潮红、浸润肿胀并伴有大量糠状鳞屑,红斑几乎覆盖整个体表。因皮肤表面大量角蛋白脱失导致体温调节功能改变,患者常伴有全身症状如发热、畏寒等不适,并伴表浅淋巴结肿大、低蛋白血症等。

(四)关节病型银屑病:又称银屑病关节炎。除皮损外可出现关节病变,多数病例关节症状继发于皮损后出现,但也有少数病例关节症状先于皮损出现,或与皮损同时发生。关节损害可轻可重,且与皮损无直接相关性。关节炎症从中轴关节病到外周关节病均可见,包括滑膜和邻近软组织炎症、附着点炎、指趾炎、新骨形成及严重骨溶解等,部分可同时合并出现。受累关节可表现为肿胀、疼痛、晨

僵及关节活动受限等,严重者呈进行性进展。病程迁延,易复发,晚期可出现关节强直,导致残疾。甲改变是关节病型银屑病的典型特征,常表现为点状凹陷、甲剥离、甲下角化过度等,点状凹陷是关节病型银屑病远端指间关节受累的特征性表现。关节病型银屑病通常无特异性的血清学检测指标,影像学改变可能于疾病早期发生,高频超声及磁共振检查有助于早期诊断。X线改变出现较晚,常表现为关节侵蚀、关节间隙变窄、软骨消失、骨溶解等。通常将关节病型银屑病分为五类,不同类型间可相互转化,合并存在。

1. 对称性多关节型:病变以近端指(趾)间关节为主,也可累及远端指(趾)间关节及大关节如腕、肘、膝和踝关节等。

2. 非对称性少关节型或单关节型:多数为此类型,单个关节或少数关节受累,可以累及远端或近端指(趾)间关节等小关节,伴有指(趾)端滑膜炎和腱鞘炎,受累指(趾)可呈现典型的腊肠指(趾);也可累及膝、踝、髌、腕等大关节,通常分布不对称,随着病程进展也可发展为对称性多关节受累。

3. 远端指间关节型:病变累及远端指间关节,通常伴有甲损害。

4. 脊柱关节病型:多发于男性,以脊柱和骶髂关节病变为主,影像学表现为韧带骨赘形成,严重时脊柱融合,骶髂关节模糊,关节间隙狭窄甚至融合。

5. 残毁型:是关节病型银屑病的严重类型。多累及指(趾)、掌、跖骨等,受累骨可发生骨溶解,关节强直、畸形,常伴发热、骶髂关节炎等。

(五)银屑病共病:1961年Reed等^[33]发现,在银屑病关节炎患者中心脏病包括冠心病、心肌梗死的发病率升高,1987年已经有银屑病并发糖尿病的报道。除了皮肤症状外,中重度银屑病患者可合并其他相关疾病如代谢综合征、心血管疾病等。目前称为银屑病共病(comorbidity)^[34-35],认为银屑病是一种系统性炎症性疾病。随着研究的深入,银屑病共病从最初合并糖尿病、心血管疾病、肥胖、关节炎,到逐渐认识到合并自身免疫性疾病、心理疾病及一些肝肾疾病的风险增加^[36-41]。

1. 高血压:银屑病或严重银屑病更容易发生严重高血压及难以控制的高血压;严重银屑病合并高血压可以加重心血管疾病风险,使用高血压药物控制血压可以降低心血管事件的风险^[42-43]。对于40岁以上银屑病患者,高血压危险明显增加,需每年

筛查。

2. 心血管疾病:研究发现,银屑病患者冠状动脉疾病^[44-45]、心肌梗死^[46]发病率明显升高,同时证明心肌梗死及心血管疾病危险因素(如糖尿病、高血压、高血脂和抽烟等)与银屑病相关^[47]。其他危险因素如肥胖、吸烟、血脂、高血压、年龄、糖尿病和胰岛素抵抗、高同型半胱氨酸血症、抑郁症的发生高于普通人群或其他皮肤疾病患者。

治疗及其相互影响:接受甲氨蝶呤治疗的银屑病患者联合应用叶酸,可降低血管疾病的发病率。使用肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂的患者心血管疾病的发病率较低^[47-48]。

3. 肥胖:肥胖或超重的银屑病患者发生代谢综合征或心血管疾病的风险明显增加,也是心血管疾病、代谢综合征发生的危险因素。在银屑病患者中肥胖的发病率更高,特别是重度银屑病^[49-50]。另一组研究发现,35岁以下的银屑病患者比65岁以上的患者容易肥胖^[51]。接受减肥干预的银屑病患者达到PASI75的比例高于对照组^[52-54]。超重可能干扰银屑病患者药物治疗,如阿维A、甲氨蝶呤、环孢素及一些生物制剂的疗效和增加其不良反应等^[40,55]。

4. 代谢综合征:是一组代谢紊乱如中心性肥胖、高血压、胰岛素抵抗和血脂异常同时出现的综合征,其他心血管疾病危险因素通常伴随代谢综合征同时发生,包括凝血增加倾向、微量蛋白尿、高尿酸血症、血液中的炎症标志物增加(如C反应蛋白或IL-6)^[39],未来出现心血管疾病的风险将成倍增加。研究发现,代谢综合征在成人及早发银屑病人群中的发病都更高^[56]。

参考美国心脏病协会^[57]的诊断标准,满足以下诊断标准的3条及以上可诊断代谢综合征:①腰围:男>102 cm,女>88 cm;②血清甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L或接受相应治疗;③高密度脂蛋白(HDL):男<1.03 mmol/L,女<1.29 mmol/L或特异治疗;④血压: $> 130/85$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或药物治疗的高血压;⑤空腹血糖: ≥ 6.1 mmol/L或已诊断的2型糖尿病。中国2型糖尿病防治指南(2013年版)中的标准,具备以下 ≥ 3 项者诊断为代谢综合征:①向心性(腹型)肥胖:腰围男 ≥ 90 cm,女 ≥ 85 cm;②空腹甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L;③空腹HDL<1.04 mmol/L;④高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg和/或确诊为高血压并治疗者;⑤高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L和/

或已确诊为糖尿病并治疗者。

代谢综合征的主要控制目标是减少心血管疾病的风险,生活方式调整作为代谢综合征的一线治疗,包括控制体重达到体质指数(BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$; 增加运动:每天保持中等轻度锻炼 30 min 及健康的饮食习惯。

5. 其他:银屑病与精神情绪障碍(如抑郁症)、皮肤肿瘤(如接受 PUVA 治疗患者鳞状细胞癌的风险^[58])、自身免疫性疾病、抽烟、嗜酒、其他(如口腔黏膜及颞下颌关节、牙周炎^[59]、阻塞性睡眠呼吸暂停^[60]、慢性阻塞性肺病^[61]、骨质疏松^[62]、帕金森病、乳糜泻勃起功能障碍^[63]等)及严重感染的风险亦存在相关性。

目前大多数皮肤科医生忽视银屑病患者心血管疾病^[63]、自身免疫性疾病等银屑病共病。对于银屑病共病应强调早治疗。近年提出包括心血管危

险因素在内的银屑病共病的综合管理方法,建议轻度银屑病患者应当每年筛查,重度银屑病患者每半年筛查 1 次^[64-65]。

五、银屑病严重程度分级

在制定合理的治疗方案前,需要评估银屑病的严重程度,包括受累范围、部位、皮损的严重程度、对生活质量的影 响等各方面。目前临床上通用的临床评分量表包括:PASI、PGA、患者对病情整体评估(视觉模拟评估 VAS)、甲银屑病严重程度指数(NAPSI)、DLQI、银屑病关节炎生存质量量表(PsAQoL)等。

临床上简单界定银屑病严重程度的方法称为 10 分制规则,体表受累面积(BSA) $\geq 10\%$ (10 只手掌的面积),或 PASI ≥ 10 , 或 DLQI ≥ 10 即为重度银屑病。见表 1。

表 1 临床界定银屑病严重程度的方法

轻度	中度	重度
疾病不改变患者的生活质量	疾病改变患者的生活质量	疾病严重影响患者的生活质量
患者能将疾病的影响最小化,不需要治疗	患者期望治疗能够提高生活质量	对有最小不良反应的治疗措施效果不佳
治疗措施没有已知的严重不良反应(如外用糖皮质激素)	治疗措施不良反应最小(尽管治疗不便、价格昂贵、耗时、疗效不完全,但患者认为对其近期和远期的健康状态均无影响)	患者情愿接受有影响生命状态不良反应的治疗以缓解或治愈疾病
BSA $< 3\%$, PASI < 3 , DLQI < 6	BSA $3\% \sim 10\%$, PASI $3 \sim 10$, DLQI $6 \sim 10$	BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 10 , DLQI ≥ 10 ——疾病的部位(如面部、手足、指甲、生殖器) ——关节病/关节炎

注:BSA, 体表受累面积;PASI, 银屑病皮损面积和严重程度指数;DLQI, 皮肤病生活质量指数

第四章 治疗

治疗目的:控制及稳定病情,减缓发展进程,减轻红斑、鳞屑、斑块增厚等皮损加重及瘙痒等症状。尽量避免复发及诱发加重的因素,减少治疗的近期与远期不良反应。控制与银屑病相关的并发症,提高患者生活质量。本病治疗只能达到近期疗效,不能防止复发,因此治疗过程中与患者沟通并对患者病情进行评估是治疗的重要环节。

治疗原则:①规范,强调使用目前皮肤科学界公认的治疗药物和方法;②安全,各种治疗方法均应以确保患者的安全为首要,不能为追求近期疗效而忽略严重不良反应发生的可能;③个体化,在选择治疗方案时,要全面考虑银屑病患者的病情、需求、耐受性、经济承受能力、既往治疗史及药物的不良反应等,综合制定合理的治疗方案。

一、治疗方案

临床上处理不同类型及不同部位银屑病的治疗路径可参考图 1~6。治疗方案的选择旨在有效控制疾病,降低药物不良反应,提高患者依从性。在此原则下,各种治疗方法的序贯治疗、联合治疗及替换治疗形成银屑病治疗的有效手段。

(一)序贯疗法:初始尽可能用有效和快速的治疗,然后再改用安全的药物维持。方法包括:①皮损清除期,用强有力和作用快的药物如环孢素,常用最大的有效量;②过渡期,用耐受性好、安全的药物维持,如阿维 A,此时将强有力的药物逐渐减量;③维持期,仅用维持药物,必要时可加用光化学疗法(PUVA) 或 UVB 照射^[66]。

(二)联合疗法:将 2 种或 2 种以上的药物(或方

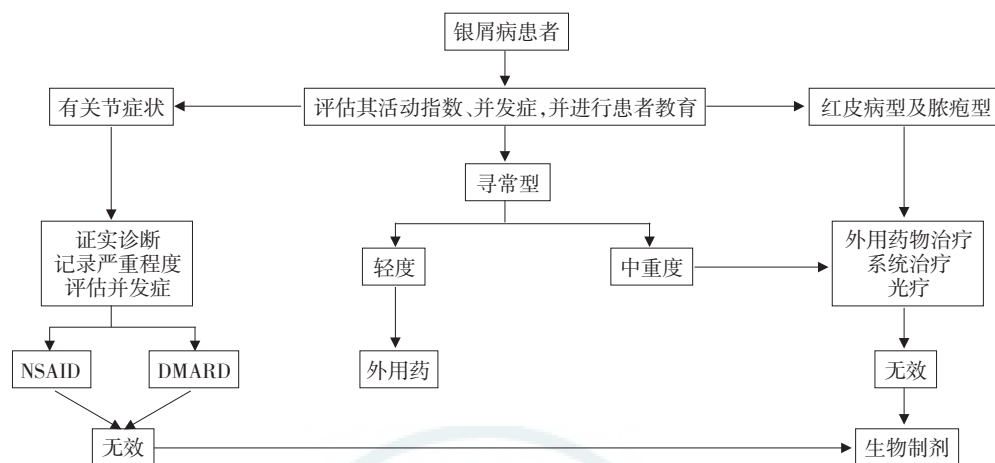


图1 银屑病的诊疗路径 NSAID:非甾体类抗炎药;DMARD:抗风湿病药物

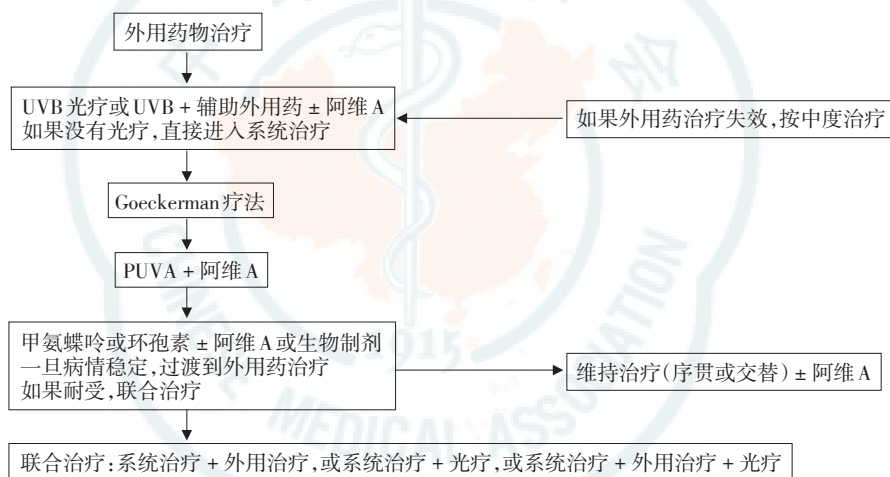


图2 成人斑块状银屑病的治疗模式 PUVA:光化学疗法;UVB:中波紫外线

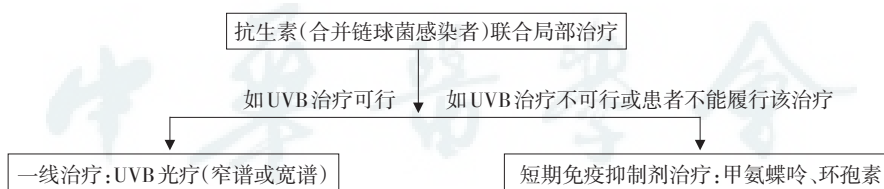


图3 点滴状银屑病治疗模式 UVB:中波紫外线

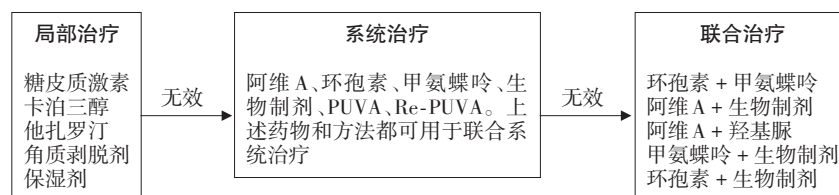


图4 掌跖脓疱性银屑病的治疗模式 PUVA:光化学疗法;Re-PUVA:维 A 酸-光化学疗法

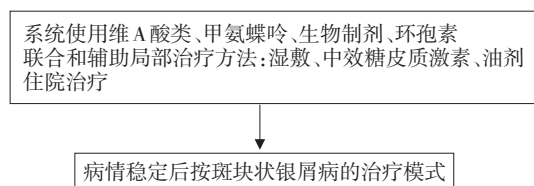


图5 泛发性脓疱型银屑病和红皮病型银屑病的治疗模式

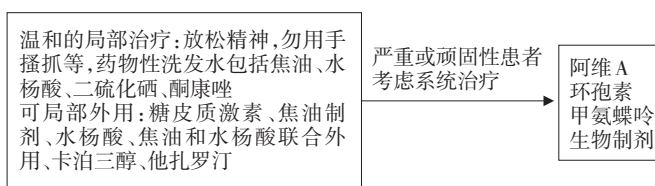


图6 头皮银屑病的治疗模式

法)同时应用。具有协同或补充作用,并使每种药物均应用最小剂量,以减少不良反应。①传统系统药物(阿维A、甲氨蝶呤、环孢素)和光疗联合;②传统系统药物之间联合,值得注意的是大部分传统药物的联合使用均对肝肾有损伤,故只有单用不满意时才考虑两者联用;③传统系统用药与生物制剂联合(如阿达木单抗、依那西普单抗、英夫利西单抗以及乌司奴单抗),其中阿维A与依那西普联用安全性较好,并可增强疗效;环孢素与生物制剂联用可增加对机体的免疫抑制作用;甲氨蝶呤与阿达木单抗及英夫利西单抗联用时,可以减少抗抗体产生,从而提高单抗的最低药物浓度,比单用依那西普疗效更好^[67-68];④生物制剂联合使用,任何两种生物制剂联用均可增加对机体的免疫抑制作用,务必谨慎使用;⑤系统用药与局部用药联合。

(三)交替疗法:患者先用一种药物(或方法)单一治疗,以后转换成另一种药物(或方法)单一治疗,以减少各种药物总的累积剂量,防止不良反应的发生。常用窄谱UVB加焦油、PUVA、甲氨蝶呤、阿维A、环孢素及生物制剂等交替治疗。静止期斑块状银屑病无需改变疗法,当皮损类型改变、皮损面积增大时则需转换另一种治疗方法^[69]。

二、局部治疗药物

外用药物适用于绝大多数银屑病患者,并且是首选治疗方法。治疗时需根据皮损的特点和患者的需求选择不同剂型的外用药物。

(一)外用药物治疗银屑病的原则:根据患者年龄和病史、银屑病的类型和病程、皮损的严重度和部位,为患者制定安全、有效、可行的个体化治疗方案。

(二)治疗方案的选择:轻度局限性银屑病,可单独采取外用药物治疗;中、重度银屑病,除外用药物外还可联合物理疗法和系统疗法。结合对生活质量的影响程度,如双手掌皮损虽仅累及2% BSA,但明显影响生活质量可考虑系统药物治疗^[70]。

1. 轻度寻常型银屑病的外用药物治疗原则:进

行期点滴状银屑病宜选用润肤剂,不宜用刺激性强的外用药物,以免加重病情,必要时外用中弱效糖皮质激素制剂。静止期斑块状银屑病,可选择作用较强的药物尽早控制病情,及时酌情减量和维持治疗。轻度斑块状银屑病可单独外用药物治疗,若疗效不佳,可遵循联合、轮换、序贯的策略。联合治疗包括:多数外用药物联合外用,如糖皮质激素与维生素D3衍生物、糖皮质激素与维A酸类、糖皮质激素与水杨酸等;中西药物联合外涂:中药软膏和维A酸类,中药软膏和糖皮质激素类。轮换治疗,序贯治疗等治疗方法^[71]。

2. 中重度寻常型银屑病的外用药物治疗原则:中度银屑病在外用药物治疗基础上,可联合紫外线光疗和/或系统药物治疗。重度银屑病则以系统药物和/或紫外线光疗为主,外用药物为辅。

(三)目前常用的外用药物:

1. 润肤剂:治疗方案中,润肤剂作为局部外用药物治疗的基础用药。通过增加药物渗透性,提高局部外用糖皮质激素的疗效。急性期、进行期寻常型和红皮病型银屑病,润肤剂作为治疗的基础外用制剂。

2. 维生素D3衍生物:主要通过抑制表皮增殖,促进角质分化和免疫调节而发挥作用(表2)。适用于静止期斑块状银屑病。与糖皮质激素相比,该类药物作用持续时间更长^[72]。维生素D3衍生物与糖皮质激素联合、交替使用,可增加疗效,降低不良反应^[73-74]。

3. 维A酸类药:可用于体表面积小于20%、躯干和四肢部位的静止期斑块状银屑病。临床常用的维A酸类他扎罗汀具有较好的疗效(表3)。维A酸类药最好与外用糖皮质激素联合,可以减少刺激,增强疗效。维A酸类联合UVB光疗时,可提高疗效,减少光疗的剂量。他扎罗汀常见的不良反应是刺激性皮炎和光敏感^[75]。

4. 糖皮质激素:外用糖皮质激素的疗效与糖皮质激素的活性、浓度和剂型等有关。通常将糖皮质激素分4级(表4):超强效、强效、中效和弱效^[76]。

使用超强效糖皮质激素的时限通常在 2~4 周,原则上在取得明显疗效后逐渐减量,不主张长期连续使用。一般红皮病型和脓疱型银屑病宜选用弱效或中效糖皮质激素;寻常型银屑病可选用中效或强效糖皮质激素;面部、腋窝、阴囊等部位及儿童可选用中低效非氟化糖皮质激素;掌跖银屑病可用超强或强效类糖皮质激素。外用糖皮质激素可采用间

歇、联合、轮换和序贯的治疗策略,以期避免长期或持续外用引起的不良反应,如皮肤萎缩、毛细血管扩张、萎缩纹、紫癜、多毛等(表 5)。使用强效糖皮质激素可能会导致白内障、青光眼等并发症^[77],弱效糖皮质激素致眼部并发症尚未见报道。

5. 外用复方制剂:为了减少单方制剂使用对皮肤产生的不良反应,提高治疗效能,根据药物的不

表 2 外用维生素 D3 衍生物治疗银屑病的建议

治疗指征	斑块状银屑病
初始剂量	每天 2 次,最大使用面积 < 30%BSA
维持治疗	每日 2 次,最高剂量 100 g/周,间歇使用不超过 1 年
持续时间	6 周
预期起效时间	开始用药后 1~2 周
有效性	30%~50% 的患者在用药 4~6 周后出现显著改善
药物不良反应	对皮肤的刺激(红、痒、灼痛)
禁忌证	可逆性血清钙升高,用量 > 100 g/周的患者更可能发生;引起光敏性,但可与 UVB 光疗联合
药物相互作用	药物提高钙的水平(噻嗪类利尿药);外用水杨酸制剂(失活)
孕妇使用分级	C
儿童用药	年龄 2~14 岁,最高用量 50 g/周

注:BSA,体表受累面积;UVB,中波紫外线

表 3 外用他扎罗汀治疗银屑病的建议

治疗指征	斑块状银屑病
初始剂量	1 次/d
有效性	分别使用 0.1%、0.05% 软膏每日 1 次,疗程 12 周:分别有 63%、50% 的患者取得较好的疗效,赋形剂组为 31%;有 50%、51% 的患者皮损消失或减少,赋形剂组为 25%
药物不良反应	最常见的是刺激反应,包括皮损及皮损周围皮肤,光敏性
禁忌证	孕妇及哺乳期妇女禁用
药物相互作用	与外用糖皮质激素联合使用,疗效更好
孕妇使用分级	X
儿童用药	暂无 18 岁以下银屑病患者使用数据;可用于 12 岁以上的痤疮患者

表 4 外用糖皮质激素的分类

分类	名称
超强效	0.02%~0.05% 丙酸氯倍他索、0.1% 哈西奈德、0.1% 戊酸倍他米松、0.05% 卤米松、0.05 双醋二氟拉松
强效	0.025% 丙酸倍氯米松、0.1% 糠酸莫米松、0.025% 氟轻松、0.025% 哈西奈德、0.05% 戊酸倍他米松
中效	0.5% 醋酸泼尼松、0.05% 醋酸地塞米松、0.05% 丁氯倍他松、0.025%~0.1% 曲安奈德、1.0% 丁酸氢化可的松、0.025% 醋酸氟氢可的松、0.01% 氟轻松
弱效	1.0% 醋酸氢化可的松、0.25% 醋酸甲泼尼龙

表 5 外用糖皮质激素治疗银屑病的建议

治疗指征	寻常型银屑病
初始剂量	每日 1~2 次
维持治疗	起效后逐渐减少
持续时间	强效糖皮质激素使用时间 < 2 周,最大剂量 < 25 g/周
预期起效时间	开始用药后 1~2 周
药物不良反应	局部:皮肤萎缩、毛细血管扩张、皮纹、紫癜、接触性皮炎、酒渣鼻 全身:高效糖皮质激素和大面积(>30%体表面积)使用,引起下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制
禁忌证	皮肤感染、痤疮、口周皮炎
孕妇使用分级	C
儿童用药	推荐中效糖皮质激素。潜在风险:发育延迟,全身反应,颜面部使用需谨慎

同作用机制,研制了治疗银屑病的复方制剂,目前临床常用的有他扎罗汀倍他米松软膏、复方丙酸氯倍他索软膏(维 A 酸加丙酸氯倍他索)、卡泊三醇倍他米松软膏等复方制剂。复方制剂提高了临床治疗效能,使用更为方便,患者乐于接受(表 6)。该类制剂在银屑病治疗中的有效性及安全性已被证实。

6. 钙调磷酸酶抑制剂:可用于治疗面部和反向银屑病。他克莫司或吡美莫司可作为银屑病面部皮损的首选治疗(表 7)。该类药物可与糖皮质激素联合或序贯外用,发挥协同效应,且能减少糖皮质激素所致的皮肤萎缩。

7. 角质促成剂:常用药物有 2%~5%焦油或糠馏油、5%~10%黑豆馏油、3%水杨酸、3%~5%硫磺、0.1%~0.5%蒽林、5%鱼肝脂。煤焦油软膏可与 UVB 联合,对寻常型银屑病的疗效远优于单用煤焦油软膏或单用紫外线疗法。

8. 角质松解剂:5%~10%水杨酸、10%硫磺、20%尿素、5%~10%乳酸、0.1%维 A 酸等均具有角

质松解作用,适用于慢性斑块状银屑病。联合用药时,水杨酸的角质松解作用通常可增加其他外用药物的渗透性。角质松解剂治疗银屑病除常规外涂,尚可使用封包及联合其他药物。

9. 地蒽酚:为强还原剂,它可夺取组织氧使表皮细胞不能利用,抑制有丝分裂,减少 DNA 的合成,抑制细胞增殖。适合于治疗肥厚、苔藓化的斑块状银屑病。安全、经济,无全身不良反应,对皮肤有一定的刺激作用,尤其皱褶部位。有着色、污染衣物的问题。

10. 抗人 IL-8 单克隆抗体乳膏:抗人 IL-8 单克隆抗体乳膏是一种外用生物制剂,可中和 IL-8 的活性,抑制白细胞向炎症部位的真皮和表皮趋化,减轻皮损内炎症反应,2 次/d,疗程 8~12 周,对点滴状及斑块状银屑病有一定疗效,不良反应较轻。

11. 辣椒碱:是一种天然植物碱,可选择性抑制 P 物质,有抗炎作用。

外用药物之间的相互作用及稳定性是临床联合治疗是否有效的前提条件,维生素 D3 衍生物不

表 6 外用卡泊三醇倍他米松治疗银屑病的建议

治疗指征	斑块状银屑病
初始剂量	每日 1 次
维持剂量	每日 1 次,最大剂量:每日 15 g,每周 100 g
持续时间	4 周,在这期间,可在医师指导下根据需要重复使用
预期起效时间	开始用药后 4~8 周
有效性	一项临床试验显示:外用软膏治疗 1 周的患者,银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)平均评分减少 39.2%;治疗 4 周的患者,平均 PASI 评分减少 71.3%
药物不良反应	为期 52 周的临床实践研究表明:70%~80%的患者在使用卡泊三醇倍他米松软膏单药治疗至皮损基本清除后几乎没有发生严重不良事件 局部:常见的不良反应是皮肤瘙痒、皮疹和烧灼感、皮肤疼痛或刺激、皮炎、红斑、银屑病加重、毛囊炎及患处色素变化。脓疱型银屑病是一种罕见的不良反应 全身:很少有全身性影响,局部应用可能出现,由卡泊三醇引起高钙血症以及糖皮质激素引起肾上腺皮质抑制
禁忌证	哺乳期妇女禁止在乳房上使用
孕妇使用分级	C
儿童用药	不推荐低于 18 岁的儿童及青少年使用

表 7 外用他克莫司和吡美莫司治疗银屑病的建议

治疗指征	面部及反向银屑病
初始剂量	吡美莫司乳膏:初始剂量 2 次/d 他克莫司软膏:1~2 次/d(面部初始浓度为 0.03%,随后 0.1%)
维持治疗	剂量个体化
持续时间	无特定的持续时间
预期起效时间	开始用药后 2 周
有效性	斑块状银屑病一般无明显疗效 面部及反向银屑病:用 0.1%他克莫司软膏治疗 8 周,65%的患者皮损基本消退,安慰剂组有 31%的患者皮损消退;用 1%吡美莫司乳膏治疗 8 周,71%的患者皮损基本消退,安慰剂组有 21%的患者皮损基本消退
药物不良反应	最常见的是烧灼和瘙痒感;FDA 发出警告,有导致淋巴瘤的风险,但尚存争议
禁忌证	哺乳期禁用
药物相互作用	避免与光疗联合使用
孕妇使用分级	C
儿童用药	建议用于 >2 岁患者

宜和水杨酸或乳酸制剂混合外用,因可改变药物的 pH 值而使疗效降低。雷公藤内酯软膏不可与其他细胞毒类药同时使用,亦不宜与有刺激性的外用药联合使用。

(四)局部联合用药:联合治疗是指将不同作用机制的药物联合,获得协同疗效。

1. 糖皮质激素和维 A 酸类联合:可增加有效时间以及延长缓解期,减少两种药物的不良反应。采用联合治疗不必延长初始治疗的时间即可转入药物维持期,可减少糖皮质激素使用量。

2. 糖皮质激素和维生素 D3 衍生物联合:联合用药比单药治疗效果更好,不良反应更少。目前国内常将糖皮质激素与卡泊三醇联合序贯治疗寻常型银屑病。但也有部分糖皮质激素(如氢化可的松)不能同时和卡泊三醇联用,因为相互混合后,其药理的不相容可使药效减退。

3. 糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂联合:对于糖皮质激素长期治疗产生依赖性的皮损,钙调磷酸酶抑制剂外用仍然有效。对面部及生殖器部位应用糖皮质激素治疗的患者,可与钙调磷酸酶抑制剂联合/序贯外用。

4. 钙调磷酸酶抑制剂和水杨酸联合:联合治疗可增加药物的渗透力,提高疗效。

5. 糖皮质激素和水杨酸联合:可增加皮肤的通透性,增强外用糖皮质激素的疗效,减少糖皮质激素的不良反应,建议与中效或弱效糖皮质激素联合。

三、物理治疗

(一)光疗:长波紫外线(UVA)联合补骨脂素治疗银屑病,简称为 PUVA。临床用于银屑病治疗的紫外线为窄谱 UVB(NB-UVB)以及新发展的 308 nm 准分子激光和 308 nm 准分子光。

1. NB-UVB:波长 311 ~ 313 nm,是目前治疗银屑病的主要光疗法。疗效优于 BB-UVB,与 PUVA 的早期阶段相同,缓解期不如 PUVA,但安全性优于 PUVA。NB-UVB 可单独使用,亦可与其他外用制剂或内用药联合应用。

适用于中重度寻常型银屑病(包括点滴状、斑块状)、关节病型银屑病。红皮病型和脓疱型银屑病患者慎用。初始剂量以 0.5 ~ 0.7 MED 照射。也可根据患者的皮肤类型、治疗经验确定初始剂量,如 III 型、IV 型皮肤的初始剂量为 130 ~ 300 mJ/cm²。每周治疗 3 次,隔日 1 次。根据照射后的反应,递增前

次剂量的 10% ~ 20% 或固定剂量(0.05 J/cm² 或 0.1 J/cm²)。治疗后如无明显红斑,可递增治疗;出现轻度红斑,维持原剂量照射;出现中、重度红斑,待红斑消退,可继续治疗,但是照射剂量需减前次剂量的 10% ~ 20%;出现痛性红斑或水疱,应暂停治疗,并作对症处理。治疗 20 次左右,总有效率可达 80% 左右。皮疹消退超过 80% 时,可以减少至每周 2 次,维持 1 个月;每周 1 次,维持 1 个月;每 2 周 1 次,维持 2 次以上,剂量视患者接受照射后的反应和耐受情况减少 15% ~ 25%。总治疗时间需要 4 个月或更长时间。

NB-UVB 的不良反应主要有皮肤瘙痒、干燥、红斑、疼痛等。每次照射后外用润肤剂可预防皮肤干燥及瘙痒发生,如已出现皮肤干燥或瘙痒,涂抹润肤剂也可以缓解症状。剂量过大时可出现红斑、水肿,对症处理即可。出现水疱时,可酌情考虑口服糖皮质激素治疗。长期不良反应主要为光老化,至今为止尚无足够的证据表明 NB-UVB 会增加人皮肤肿瘤的发生。

2. PUVA:UVA 很少单独用于治疗银屑病,而是采用 PUVA。适用于中重度寻常型银屑病,局限性斑块状银屑病(宜外用补骨脂 + UVA),其他治疗无效或因不良反应较大不能继续的红皮病型、脓疱型银屑病,单纯 UVB 照射疗效不满意或对 UVB 高度敏感者。

目前常用的光敏剂有甲氧沙林(8-MOP),给药途径有 3 种,①口服:0.6 ~ 0.8 mg/kg, UVA 照射前 2 h 开始服用;②水浴:0.4 mg/L, 37 °C 浸泡 20 min 后照光;③局部外用 0.1% ~ 0.2% 8-MOP 乙醇溶液 0.5 ~ 1 h 后照射 UVA,外用光敏剂时切勿涂在正常皮肤上,以免引起光毒反应。

治疗前根据患者的皮肤类型或最小光毒剂量(MPD),以 0.75 MPD 为初始剂量,每周 3 次。观察上次治疗反应,如无红斑,增加 0.25 ~ 0.5 MPD;有红斑,但已消退,予以维持治疗;有红斑,且持续不退,则暂停治疗,直至红斑消退后再予以治疗。皮损控制之后开始减量,每周 1 次维持 1 个月,隔周 1 次维持 2 个月,最后进入每月 1 次的维持治疗。如患者在 12 ~ 20 d 内未接受光疗,再次光疗时剂量应递减 25% 以防止皮肤灼伤或出现光毒性反应;如果患者 21 ~ 27 d 内未接受光疗,剂量应递减 50%;如果光疗暂停 28 d 以上,应回到起始剂量重新开始。维持时间取决于疾病严重程度、皮肤类型和患者个人对治疗的要求等。通常 PUVA 的治疗至少

需要 6 个月以上,慢性、严重的银屑病可持续 1 年。80% 以上患者治疗 20~30 次后即可缓解,6~12 个月内可能有复发,如坚持每周 1 次至每 2 周 1 次的维持治疗可控制复发。若正在服用光敏感药物如阿维 A,建议起始剂量减少 25%。

绝对禁忌证为红斑狼疮、皮炎、妊娠、恶性黑色素瘤及易发生皮肤肿瘤的各种皮肤病患者。相对禁忌证为年龄小于 12 岁的患者、癌前病变、有神治疗及放射治疗史、使用免疫抑制剂、卟啉病、白内障、肝功能不全等。

3. 308 nm 准分子激光:308 nm 准分子激光为光斑输出,仅能作用于皮损部位,因而治疗更具专一性。适合皮损面积 < 10% 体表面积的限制性斑块状银屑病。对其他治疗方法不适合的皱折部位,如腋窝、乳房下、腹股沟、会阴部等,也可考虑用此法治疗。起始剂量一般为 3 MED,踝部等区域 2 MED,厚斑块区域 4 MED,每周治疗 1~2 次。如原剂量无明显反应,递增 1 MED,直至出现反应;如出现红斑反应,原剂量维持治疗;如出现水疱,则减 1 MED,水疱部位暂停 1 次;皮损变薄或出现色素沉着,开始减量,每次递减 1 MED。主要不良反应为局部皮肤红斑、色素沉着及皮肤瘙痒。如照射剂量过高,治疗局部可出现红斑、水疱等。

4. 308 nm 准分子光:适应证、治疗方法、不良反应同 308 nm 准分子激光。

(二)光疗联合疗法:NB-UVB 是目前临床治疗寻常型银屑病的一线疗法,应用最为广泛,如果单用 NB-UVB 照射疗效欠佳者,临床上常通过联合局部或系统用药来增加疗效,缩短病程,减少 NB-UVB 的累积量。

1. NB-UVB 联合系统药物治疗:

(1)维 A 酸类药物:目前常用的主要是阿维 A (acitretin)。研究发现,小剂量维 A 酸 + NB-UVB 比大剂量单一维 A 酸治疗效果更好,维 A 酸使增厚的角质层变薄,利于 NB-UVB 穿透,从而能减少照射累积量,两者间有很好的协同作用。常用两种方法:①在 NB-UVB 照射前,先口服维 A 酸类药物 ($0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 1~2 周;②小剂量维 A 酸 ($10 \sim 25 \text{ mg/d}$) + NB-UVB 照射。两种治疗方法疗效相似,但后者需要注意维 A 酸所致的延迟光敏反应,应在加用小剂量维 A 酸类药物 5~10 d 后,降低 NB-UVB 的照射剂量,如无异常反应,再逐渐增加至常规剂量。

(2)甲氨蝶呤:甲氨蝶呤与 NB-UVB 联合应用

未见明显不良反应,不仅能增加甲氨蝶呤的疗效,还能减少 UVB 的累积剂量,常用的有 3 种方法:①甲氨蝶呤控制炎症后开始 NB-UVB 照射;②在 NB-UVB 照射初期,短期口服甲氨蝶呤;③对 NB-UVB 治疗反应较差者,加用甲氨蝶呤,增加疗效,类似于维 A 酸,达到疗效后,停用甲氨蝶呤,单用 NB-UVB 维持治疗。由于甲氨蝶呤有光敏作用,治疗后 48~72 h 避免接受光疗,常用的方法是:周一、三、五 NB-UVB 照射,周五口服甲氨蝶呤。

(3)生物制剂:近年来银屑病的生物治疗取得了较大进展,尤其是对中重度银屑病有明显的疗效。对于一些重度常规治疗疗效欠佳的患者,可考虑生物制剂联合 NB-UVB 照射。

2. NB-UVB 联合局部药物:

(1)维生素 D3 衍生物:卡泊三醇和紫外线联合治疗不仅可以提高疗效,而且减少了紫外线的累积剂量。在联合治疗时,卡泊三醇应在照射后外用。

(2)维 A 酸类:维 A 酸类药物与 NB-UVB 联合治疗安全有效,可增加疗效,减少 NB-UVB 累积量。各种浓度的他扎罗汀均可以降低紫外线的红斑阈值。因有局部刺激症状,面部、眼周、外阴及皮肤皱褶部位应避免使用。

(3)糖皮质激素:在 NB-UVB 照射后使用糖皮质激素,不仅可以提高疗效,还可以减少光疗累积剂量,减少糖皮质激素的用量及不良反应。

(4)焦油:经典的 Goeckerman 疗法是指在焦油水浴后照射 UVB,再外用焦油制剂,此疗法中,焦油的浓度、涂药次数、保留时间对产生的疗效并无明显差异,有效率可达 95% 左右。

(5)地蒽酚:地蒽酚与紫外线联合治疗,临床应用较多的是 Ingram 疗法,即煤焦油水浴后照射 UVB,再外用 0.4% 地蒽酚软膏,此法也能提高疗效。对角质层特别厚的患者,地蒽酚可以和 3% 水杨酸混合,停留 30~60 min,顽固的皮损可以用高浓度封包,增加疗效,并减少 UVB 剂量。

3. NB-UVB 联合中药药浴:中药药浴联合照射 UVB,可显著增加治疗效果,而且不会增加患者肝脏负担,安全有效。

(三)洗浴疗法:

1. 温泉浴:利用含有矿物质的温泉水,通过全身或局部浸浴、擦浴及淋浴等方式,使机体接受温泉水的温度、压力、化学成分等各种理化因素刺激,从而起到治疗银屑病的目的。

2. 日光浴:包括全身和局部日光浴。全身日光

浴时要不断翻转身体,使全身各部分充分接受日光照射。局部日光浴则用布单遮挡某些部位而进行日光浴。

3. 海水浴:指在天然海水中浸泡、冲洗。若配合日光浴或沙浴对银屑病康复可起到很好的辅助作用。

4. 沙浴:即以沙子作为媒介,通过沙子的温热刺激与沙子重量对人体表皮产生压力性机械作用来达到治疗银屑病的一种自然疗法。沙浴既可在自然沙滩进行,也可在室内人造沙滩上实施。根据部位可分为全身和局部沙浴。严重器质性病变患者、妇女经期或孕期、老弱幼者,急性炎症、有出血倾向者均不宜沙浴。

四、系统治疗

(一)甲氨蝶呤:甲氨蝶呤具有抗炎、抗增殖和免疫调节作用,是目前治疗银屑病最有效的传统药物之一。甲氨蝶呤通过结合还原型叶酸载体蛋白(reduced folate carrier, RFC)在胃肠道迅速吸收后,在细胞内转化为多聚谷氨酸甲氨蝶呤发挥抗炎作用。甲氨蝶呤服用后 1~2 h 血浆中药物浓度达到高峰,其半衰期为 4~5 h。若单次给药剂量超过 25 mg,胃肠道 RFC 转运蛋白达到饱和,生物利用度随剂量增加而降低。注射后 0.5~1 h 内可达到血浆峰浓度。甲氨蝶呤大部分经肾代谢,60%~90% 以原形排出,15% 通过胆汁排泄。肾功能受损或同时使用可降低肾排泄率药物的患者应尽量避免使用甲氨蝶呤,若必须使用时,需减少剂量以减轻不良反应。

对各型银屑病均显示较好的疗效^[78],对于中重度斑块状银屑病、关节病型银屑病、红皮病型银屑病、泛发性脓疱型银屑病以及严重影响功能的银屑病,如手掌和足跖均显示良好的疗效,均为甲氨蝶呤的适应证。同时甲氨蝶呤可治疗严重的银屑病甲及周围型关节病型银屑病,在光疗、光化学疗法和传统系统治疗无效或治疗不便时尤为适用。选择适应证的依据为:BSA > 10%, PASI > 10,

DLQI > 10^[79]。甲氨蝶呤联合其他药物治疗银屑病的评价见表 8。

甲氨蝶呤的临床疗效与剂量相关,推荐起始剂量 2.5~7.5 mg/周,可单次口服或分 3 次口服(每 12 h 服药 1 次,每周连续服药 3 次),每 2~4 周增加 2.5 mg,逐渐增加剂量到 15~25 mg/周。皮下注射、肌肉注射或静脉注射,可以增加生物利用度,减轻胃肠道不良反应^[80]。推荐用达到最佳疗效的最低剂量,病情控制后至少维持 1~2 个月再逐渐减量,每 4 周减 2.5 mg,直到最小维持量。

使用甲氨蝶呤治疗的患者是否补充叶酸具有不同的看法^[81-82],不建议补充者认为,叶酸可能抵抗甲氨蝶呤的疗效,只需在发生胃肠道不良反应或早期骨髓抑制(平均红细胞体积升高)时补充或许有效。另一种观点认为,补充叶酸可以减少甲氨蝶呤的不良反应^[83],且不会降低疗效,并建议两种补充叶酸的方法,1 mg/d 连用 5 d 或 5 mg/12 h,1 周 3 次,从最后 1 次甲氨蝶呤服完 12 h 后开始服用^[84-85]。

建议进行完善的临床体检,以排除容易引起甲氨蝶呤不良反应的危险因素。检查项目包括:①治疗前必查项目:血常规、肝肾功能、肝纤维化(P3NP);②治疗前建议查项目:尿妊娠(育龄期妇女)、HIV、乙型肝炎(HBsAg)、丙型肝炎(HCV-ab)、T 细胞斑点检测;③定期复查项目:血常规、肝功能(ALT、AST、直接胆红素、总胆红素)治疗后前 3 个月每月查 1 次,以后每 2~3 个月复查 1 次,如出现异常,每 2 周复查 1 次,肝纤维化(P3NP)、肾功能、尿常规每 3 个月复查 1 次;④有肺部疾病病史或有临床症状体征的患者需做胸部 X 线检查;⑤关于结核,部分专家推荐应进行结核菌素纯蛋白衍生物试验(PPD)或其他筛查试验以排除潜伏结核,尤其对于有感染风险的患者。全球银屑病基本共识声明推荐,对于计划系统使用免疫抑制剂的银屑病患者进行结核筛查^[86]。

使用低剂量甲氨蝶呤相对安全,最常见的不良反应包括:胃肠道反应(恶心、乏力)、脱发(可逆性,停药后头发可再生长)、肝酶升高、骨髓抑制、消化

表 8 甲氨蝶呤联合其他药物治疗银屑病的评价

药物	联用评价
阿维 A	与低剂量阿维 A(10~20 mg/d)联用较安全;大剂量联用有增加肝脏毒性的风险
环孢素	增加免疫抑制、皮肤癌和肾脏毒性的风险,应密切监测肾功能,并适当调整甲氨蝶呤剂量
延胡索酸酯	增加免疫抑制的风险
依那西普	甲氨蝶呤联合依那西普较单用依那西普效果好
阿达木单抗/英夫利西单抗	在风湿病中已广泛运用;一般联合低剂量甲氨蝶呤(如 7.5~10 mg/周)足以减少抗药抗体的产生并能增加阿达木单抗/英夫利西单抗的药物水平

性溃疡等,偶尔可出现发热、寒战、抑郁、感染等,较少出现肾毒性、肝纤维化和肝硬化,较罕见出现肺纤维化、间质性肺炎、肺泡炎。通常不良反应取决于甲氨蝶呤的剂量和用法,如果出现不良反应,需要减量或停药,同时补充叶酸。

甲氨蝶呤最严重的不良反应是骨髓抑制,骨髓抑制的发生与甲氨蝶呤的错误使用及患者的个体易感性相关。主要表现为白细胞、红细胞、血小板下降,严重时可出现全血细胞下降、皮肤或内脏出血。平均红细胞体积升高,是叶酸消耗、骨髓抑制的早期迹象^[87]。危险因素包括:肾功能不全、老年人、未补充叶酸、甲氨蝶呤错误使用、药物的相互作用、低蛋白血症、大量饮酒等^[68,88]。全血细胞减少可以发生于甲氨蝶呤加量后的 4~6 周,故当药物加量后要密切监测^[89]。若出现骨髓抑制,需嘱咐患者注意休息,避免活动,防止损伤,减少出血的发生,必要时住院治疗,及时输血补充血小板等。甲氨蝶呤的禁忌证见表 9。

甲氨蝶呤所致的肝毒性和其积累剂量有关,甲氨蝶呤的积累剂量越大,发生肝毒性的危险性越高。甲氨蝶呤对银屑病患者长期治疗可引起肝纤维化和肝硬化,累积剂量超过 5 g 的患者中可占 25%^[90-91]。P3NP 是目前公认监测肝纤维化的血清学指标(敏感性 74%,特异性 77%)^[92-93]。肝活检病理改变分为 I~IV 级(表 10),病理改变为 I 级和 II 级的患者可以继续用药,III A 级患者可继续用药,6 个月后再次活检,病理改变为 III B 和 IV 级的患

者需停药。

甲氨蝶呤在孕妇分级为 X 级,可引起胎儿骨骼缺陷、神经系统异常和生长发育迟缓。对妊娠妇女可能引起胎儿生长发育异常,妊娠期及哺乳的女性患者应禁用甲氨蝶呤。如需生育,务必在停用甲氨蝶呤 3 个月之后方可妊娠。对于男性患者在小剂量甲氨蝶呤治疗期间对生育是否产生影响的认识存在争议。一般认为男性的生育也应在甲氨蝶呤停用 3 个月以上方可进行。未证实低剂量甲氨蝶呤具有致癌性。

甲氨蝶呤过量时会出现急性中毒的临床表现,包括骨髓抑制、黏膜溃疡(尤其是口腔黏膜),罕见皮肤松解坏死。后者也可见于急性进行期银屑病患者甲氨蝶呤加量太快时。相对过量常出现在甲氨蝶呤肾排出受阻或药物相互作用时。甲氨蝶呤过量应在 24~36 h 使用亚叶酸钙,静脉或口服用药 10 mg/m²,每 6 h 1 次。甲氨蝶呤的血清水平应在不良反应出现时及随后的 12~24 h 监测 1 次,血清浓度降低至 10~8 μg/L 时可停用亚叶酸钙,同时需要大量饮水、碱化尿液,防止甲氨蝶呤代谢物在肾小管沉积。

(二)环孢素(cyclosporine):是从土壤弯颈霉属菌中分离出来的含有 11 个氨基酸的环形多肽。1979 年,环孢素首次用于治疗类风湿性关节炎和银屑病关节炎,发现环孢素可以改善银屑病的症状^[94]。1997 年美国 FDA 批准环孢素用于治疗风湿性关节炎和银屑病。环孢素治疗银屑病的作用机制是调节 T 细胞亚群比例,抑制活性 T 细胞增殖,阻止其生成 IL-2,抑制角质形成细胞 DNA 的合成与增殖。环孢素可减少表皮和真皮内淋巴细胞和巨噬细胞的数量,并且抑制自然杀伤细胞、T 细胞和抗原提呈细胞的活性^[95-96]。环孢素也可以抑制角质形成细胞的分泌和增殖,抑制肥大细胞介质(组胺和前列腺素)的释放,并且抑制真皮毛细血管内皮细胞黏附分子的表达^[95-96]。

环孢素对各类型银屑病都有效,推荐用于

表 9 甲氨蝶呤的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
孕妇和哺乳期妇女	老年人,计划怀孕的男、女双方
活动性感染(如肝炎、结核、HIV 感染)	肝肾功能异常,有肝炎病史
活动性消化道溃疡	肥胖(体重指数 > 30)
严重肝功能异常	糖尿病
肝硬化、酗酒者	充血性心力衰竭患者
严重肺功能不全者	有恶性肿瘤病史者
严重贫血、白细胞或血小板减少症	胃炎、溃疡性肠炎
严重的免疫抑制或免疫缺陷	最近正在使用其他免疫抑制剂
对甲氨蝶呤过敏者	最近有活疫苗接种史

表 10 甲氨蝶呤治疗中肝活检分级及用药策略

肝活检分级	病理所见	推荐策略
I	正常;脂肪浸润(轻度);肝门炎症细胞浸润(轻度)	继续用药
II	脂肪浸润(中度到重度);肝门炎症细胞浸润(中/重度)	继续用药
III A	纤维化(轻度)	继续用药;6 个月后再次活检
III B	纤维化(中度到重度)	停药
IV	肝硬化	停药

治疗严重及其他疗法失败的中重度银屑病患者。对于儿童和青少年,只能在严重病例和其他药物治疗无效的情况下慎重使用。环孢素的绝对及相对禁忌证见表 11^[68,97-100]。

环孢素剂量 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 应逐渐减量以避免病情反弹。环孢素连续使用最多不超过 2 年^[95,68,99,101]。诱导阶段的推荐剂量为 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 4 周, 接着按每 2 周增加 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 直至最大剂量 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。剂量超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时可以获得较好的疗效, 但不良反应也相应增加^[102]。如果患者服用可以耐受的最大剂量超过 6 周后还没有满意的疗效则必须停药^[103]。症状控制后每 2 周减量 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 直至最低有效剂量维持治疗。环孢素停药后病情易反复, 常在 2 周至 2 个月内恢复到治疗前的程度, 故应小剂量长期维持治疗, 维持剂量是 $0.5 \sim 3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1. 间歇式短程疗法: 短期口服环孢素 (12 ~ 16 周) 至银屑病症状明显改善后停止用药。如果银屑病症状复发, 可再使用有效剂量治疗^[95,98,104-105]。停药后皮损复发, PASI 评分较治疗前减少低于 50%, 可以重新使用环孢素。慢性斑块状银屑病建议周末疗法, 即每个周末给予环孢素 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 周一至周五不用药, 连续治疗 24 周, 可明显延迟初次复发的时间, 轻中度患者的疗效较好^[106]。

表 11 环孢素的绝对及相对禁忌证^[68,97-100]

绝对禁忌证	相对禁忌证
不能控制的高血压	特应性皮炎伴皮肤感染
严重的肾功能障碍	曾接受可能致癌的治疗如放疗或 PUVA $> 1\,000 \text{ J/cm}^2$
严重的感染性疾病	严重感染或药物 (如 β 受体阻滞剂、锂、抗疟药) 诱发的银屑病
恶性肿瘤病史	原发和继发的免疫缺陷性疾病
严重的肝功能损害	糖尿病
患有恶性肿瘤 (不包括基底细胞癌)	肥胖
正在接受 PUVA 治疗	癌前病变
避免与活性疫苗免疫接种同时使用	> 65 岁的患者
	不能定期随访监测
	严重的光线性疾病
	正在进行放疗
	高尿酸血症
	高钾血症
	正在接受肾毒性药物治疗
	同时应用其他系统性免疫抑制剂
	正在应用或 4 周以内应用过维 A 酸类药物
	有药物或酒精成瘾倾向
	长期应用甲氨蝶呤者
	妊娠或哺乳期妇女
	活疫苗接种者
	癫痫

2. 救援疗法: 指对于一些重度银屑病患者短期使用环孢素治疗, 发挥治疗作用, 接着用其他药物替代治疗, 作为“救援”或“桥接”治疗, 是不同维持治疗开始之前的过渡治疗^[95]。主要用于红皮病型银屑病、泛发性脓疱型银屑病。环孢素“救援”疗法可联合甲氨蝶呤和生物制剂, 避免替代药物发挥作用前病情恶化^[95,107]。

3. 持续性长程疗法: 环孢素治疗银屑病临床症状明显好转或基本治愈后, 继续以最低剂量维持疗效^[102]。推荐维持治疗剂量是 $0.5 \sim 3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[106], 使用最小有效剂量达到临床症状明显改善。

4. 交替治疗: 为了减少环孢素持续用药时间和减少可能的不良反应, 推荐交替使用其他的系统药物治疗 (如阿维 A、延胡索酸酯、甲氨蝶呤、霉酚酸酯)^[95,98,108-109]。该疗法主要用于危重、难治病例, 如红皮病型银屑病、泛发性脓疱型银屑病等。其优点在于疗程短、起效快、疗效明显、不良反应小, 并保持了机体对其他治疗反应的敏感性^[95,98,104,110-111]。

5. 联合疗法: 对于重症银屑病, 环孢素也可与系统应用甲氨蝶呤、富马酸酯 (fumaric acid esters)、吗替麦考酚酯等联合应用^[112-115], 但环孢素及其他药物的剂量应减少, 以使其不良反应降到最低^[112-115], 不主张与维 A 酸类药物联合应用^[116]。环孢素可联合局部治疗如外用糖皮质激素制剂^[116-117]、地蒽酚^[118]、维生素 D3 衍生物 (卡泊三醇)^[95,119] 增加疗效。

6. 不良反应及处理方法: 环孢素不良反应包括多毛症 (24%)、高血压 (21%)、肾毒性 (17%)、胃肠激惹 (9%)、神经系统紊乱 (7%)^[120]。此外, 环孢素还可发生神经系统不良反应, 如头痛、震颤、癫痫发作、精神病、感觉异常、假脑瘤等^[121]。消化道不良反应如恶心、呕吐、腹泻、胃肠胀气等。皮肤病如多毛症、表皮囊肿、毛周角化症、毛囊炎以及皮脂腺增生症等。可发生感染, 可引起嗜睡、流感样症状、肌肉和关节疼痛等。大部分症状轻微并可自愈。环孢素连续治疗要考虑剂量和持续时间相关的高血压和肾功能不全等耐受性^[122], 按照治疗指南的剂量和监测措施, 高血压和肾功能损害发生的风险明显减少^[68,97,99], 停药后不良反应缓解^[95]。环孢素的不良反应通常为剂量依赖性, 减量后反应减轻。环孢素的重要不良反应及其相应的处理方法见表 12。

环孢素过量时应采取如下措施: ①监测环孢素血清水平; ②暂停应用环孢素; ③评价生命体征、肝肾功能、电解质; ④如果需要, 请其他专家会诊。

表 12 环孢素的重要不良反应及处理方法

不良反应	处理方法
血肌酐增高	①如增高 30%, 控制液体入量; ②如增高 30% ~ 50%, 环孢素减量至少 25%, 30 d 内复查, 如仍增高 30%, 需停药; ③如增高 50%, 环孢素减量至少 50%, 30 d 内复查, 如仍增高 30%, 需停药
高血压	给予钙通道阻滞剂降压, 如血压仍高, 环孢素减量 25%; 如环孢素减量仍不能使血压恢复正常, 需停药
低镁血症	①补充镁剂 200 mg/d; ②如无神经症状, 无需进一步处置
高钾血症	如发生高钾血症, 建议低钾饮食, 并保证充足的液体摄入 (2 ~ 3 L/d); 如效果不满意, 环孢素需减量 25%
高尿酸血症	低嘌呤饮食及充足的液体摄入 (2 ~ 3 L/d); 如无明显改善, 环孢素需减量 25%
肝酶及总胆红素增高	如高于正常值上限 2 倍, 环孢素需减量 25%; 30 d 内复查, 如仍高, 需停药
血脂增高	低胆固醇、低脂饮食; 如无改善, 考虑减量或停药
牙龈增生	注意口腔卫生; 视增生程度及进展情况减量或停用环孢素

环孢素用药前检查: 血压、血尿常规、尿妊娠试验、肝肾功能、血脂、血电解质、血尿酸。排除感染、皮肤肿瘤、慢性丙型肝炎、恶性肿瘤、结核^[95, 110]。

环孢素用药后定期复查: 血压、血肌酐、肝功能、电解质、尿酸、血脂。如果血肌酐升高超过正常 30%, 则应考虑减少剂量; 如无改善则应停药^[108]。接受环孢素治疗的患者持续血压升高 (2 次不同时间测量), 减少剂量 25% ~ 50%, 或开始使用抗高血压治疗, 血压仍然高, 环孢素就必须停药^[95, 97, 99, 108]。如果患者出现高血脂, 环孢素剂量减少或采取降脂治疗^[95]。

(三) 维 A 酸类: 阿维 A 的抗银屑病作用是通过调控角蛋白基因表达来影响银屑病的异常角化过程, 调控细胞分化与增殖, 抗炎, 抑制角质形成和抑制中性粒细胞趋化^[123]。通过下调细胞周期, 减慢增殖速度。促进角质形成细胞的终末分化, 减少角质层的厚度, 减少表皮层与真皮层的炎症反应^[124], 使红斑减轻, 斑块厚度减小。

口服阿维 A 生物利用度 20% ~ 90%, 摄入脂肪丰富的食物可增强生物利用度^[125]。口服后 1 ~ 4 h 内达到血浆峰值, 超过 99% 吸收的药物与血浆蛋白结合^[126]。阿维 A 一旦对靶细胞产生作用, 则在肝脏通过细胞色素 P450 系统转化成其极性代谢产物^[127-129]。

广泛适用于各种类型银屑病, 如斑块状银屑病、脓疱型银屑病。阿维 A 是脓疱型银屑病的一线用药, 尤其是掌跖脓疱型, 可用于持续性长程、交替、序贯疗法^[130-132]。阿维 A 不适用于治疗银屑病关节炎^[131]。

阿维 A 的绝对禁忌证: 妊娠妇女、哺乳期妇女、近期有怀孕计划的妇女或停药 2 年内无足够可靠避孕措施的患者、对阿维 A 或其任何成分过敏者、肝肾功能损害者、酒精中毒者、献血。相对禁忌证:

育龄期妇女、血脂异常且控制不佳者和同时接受四环素治疗的患者、轻度肝肾功能不全 (调整剂量)、药物相互作用 (增加毒性)、伴随器官毒性药物 (增加毒性)、活动性感染 (需评估阿维 A 毒性加重感染的可能性)、代谢综合征、依从性差或不符合适应证要求的患者、儿童或老年患者、酒精滥用者、由病毒感染或药物引起的肝炎、糖尿病、佩戴隐形眼镜者、胰腺炎病史、高脂血症 (特别是高甘油三酯血症)、使用药物控制高脂血症^[129, 133]。这些患者在服用阿维 A 期间应严密评估其风险效益比。

单药治疗的最佳剂量为 25 mg 和 50 mg/d^[134-135], 高剂量 (50 ~ 75 mg/d) 的临床疗效更高, 但经常出现不良反应, 导致需要减少剂量或停止治疗^[135-137]。联合治疗时, 建议剂量低于 25 mg/d。大多数维持治疗的剂量为 25 mg/d 和 50 mg/d。目前初始治疗高剂量 (0.75 ~ 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 推荐用于治疗脓疱型银屑病^[129]。

1. 联合疗法: 在联合治疗中, 两个或两个以上的药物可产生协同或互补作用, 使得其每种药物的使用剂量和不良反应降低^[138]。阿维 A 常与局部治疗、中药、其他系统用药及光疗联用。近年来发现, 阿维 A 与生物制剂联用可增强疗效和减少不良反应。

2. 交替疗法和序贯疗法: 当患者从一种用药交替到另一种以减少药物积累以及不良反应时, 常采用阿维 A 交替疗法。为了避免长期治疗带来的免疫抑制和药物累及器官特异性毒性, 序贯疗法已成为一种对银屑病长期治疗的使用方法。在慢性斑块状银屑病中, 可用维 A 酸-光化学疗法方案 (re-PUVA)。另一种序列疗法是维 A 酸-长波紫外线 (re-UVA) 联合治疗。

3. 间歇式疗法: 阿维 A 治疗突然中断并不会产生反弹效应导致皮损复发^[139], 这意味着阿维 A 治

表 13 阿维 A 的重要不良反应及处理方法

重要不良反应	处理方法
黏膜与皮肤不良反应	通常轻微、可逆,可外用润肤剂或糖皮质激素得到改善
畸形	育龄期妇女在治疗过程中避孕,至少避孕至停药后的 3 年。妊娠期间绝对禁忌
血脂代谢异常	改变饮食习惯,加强运动,必要时口服降血脂药物(如辛伐他汀、阿托伐他汀等)
肝炎	减少剂量,发生严重的急性肝炎时停止用药
骨骼肌肉反应	在密切监测骨骼肌肉疾病的相关症状和辅助检查下,通常可以避免

疗无论是作为单药治疗或联合治疗,都可以随时停药,适用于间歇疗法。

4. 不良反应及处理方法:阿维 A 的不良反应比较常见,但可以通过筛选患者、控制剂量及严密监测来达到不良反应的最小化。阿维 A 的不良反应与维生素 A 过量密切相关,这些不良反应通常是很轻微的并可逆转、自愈,极少不良反应严重到需要终止治疗。不良反应受剂量限制,剂量越高,发生频率越高。阿维 A 常见不良反应及处理方法见表 13。阿维 A 与其他食物药物之间的相互反应见表 14。

阿维 A 治疗第 4 周与第 8 周复查肝功能,第 8 周和第 16 周行血常规检查;第 4 周和第 16 周复查血脂。育龄期妇女需每月进行妊娠检测,治疗结束后女性至少 2 年内避孕,1 年内禁止献血。

(四) 硫唑嘌呤:是嘌呤类似物,体内约 90% 在硫氢基的作用下转变成 6-巯基嘌呤,其余 10% 从尿中排出。转化后的 6-巯基嘌呤约 50% 会在 24 h 代谢掉,但其治疗作用在血药浓度降低后仍能维持很长时间。6-巯基嘌呤是次黄嘌呤的拮抗剂,可以阻止 DNA 复制,影响细胞分化而发挥细胞毒性免疫抑制作用,其在体内转化过程较慢,一般数周至数月才能见效^[140]。

适用于关节病型银屑病^[141]。肝功能损伤者禁用,孕妇慎用。须在饭后以足量水吞服。一般起始剂量为 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在持续治疗期间,可根据临床反应和血液系统的耐受情况在此范围内作相应调整。当治疗效果明显时,药量可减至能保持疗效的最低剂量作为维持剂量。如果连续用药 3 个月病情无改善,应停药^[140-142]。

毒性反应与 6-巯基嘌呤相似,剂量大及用药时间长可见骨髓抑制,出现粒细胞减少,甚至再生障碍性贫血,一般在 6~10 d 后出现。也可有中毒性肝炎、胰腺炎、脱发、黏膜溃疡、腹膜出血、视网膜出血、肺水肿以及厌食、恶心、口腔炎等。可增加细菌、病毒和真菌感染的易感性。可能致畸胎。此外

表 14 阿维 A 常见药物相互作用

药物	相互反应
酒	阿维 A 转换成阿维 A 酯
甲氨蝶呤	联合用药时注意肝脏药物积累
维生素 A	维生素 A 过量
微量孕酮	减少药效
苯妥英钠	阿维 A 可降低其与蛋白结合
四环素类抗生素	颅内压增高
降血脂药物	肌肉毒性风险增加
咪唑类抗真菌药	肝脏毒性

尚可诱发癌瘤^[140-143]。肾功能不全患者应适当减量。药物过量时一般采用对症处理,严重者可考虑透析排出药物相互作用^[144-145],别嘌醇、奥昔嘌醇或 6-巯基嘌呤可抑制本品代谢,增加本品的疗效和毒性,故应将本品的剂量减少 3/4。

(五) 来氟米特:来氟米特是一种人工合成异唑类免疫调节剂,其治疗银屑病的作用机制尚不清楚。口服后在肠黏膜或血浆中迅速转化成活性代谢产物特立氟胺(A771726),可逆性抑制二氢乳酸脱氢酶活性,阻断嘧啶核苷酸合成,抑制细胞内核酸的合成,阻止细胞进入细胞周期 S 期,发挥抗增生作用。另外,对嘧啶合成的抑制也能影响 B 或 T 淋巴细胞的增殖,阻断 CD43 介导的 T 淋巴细胞的聚集^[146],降低局部 IL-2 的产生,并通过抑制 IL-2 与 T 淋巴细胞的应答,抑制 T 细胞内蛋白的酪氨酸磷酸化,影响活化 T 细胞增殖,从而发挥免疫抑制作用^[147-149]。同时,特立氟胺还可以通过阻断 TNF- α 活性基因的转录来降低核因子 κB 依赖基因的转录^[150-151],来氟米特能减少接受异体骨髓干细胞移植小鼠外周血 CD4⁺CD25⁺ T 调控细胞。Huang 等^[152]研究发现,特立氟胺能在蛋白水平抑制 CD147 的表达。适用于关节病型银屑病治疗的二线药物^[68]。

禁忌证包括对来氟米特过敏者;患有糖尿病、高血压、冠心病、消化性溃疡病以及肝、肾等系统性疾病者;免疫缺陷、未控制的感染、骨髓发育不良患者;妊娠或哺乳期妇女,或半年内计划妊娠者及不

避孕的绝经前女性;酗酒者。

初始剂量 50 mg/d, 3 d 后减至 20 mg/d。病情缓解后, 可 10 mg/d。

不良反应主要有瘙痒、剂量依赖性皮炎、可逆性脱发和氨基转移酶升高及胃肠道不良反应(最常见的有厌食、腹痛、腹泻、呕吐、胃炎及胃肠炎)^[153]。也有血象改变报道。有发生间质性肺炎、肺纤维化和肝衰竭, 严重者致死的报道。

尚未有儿童的疗效和安全性资料, 建议小于 18 岁者禁用。有肺部疾病、吸烟等危险因素患者要慎用^[154]。治疗 6 个月内每月定期检测血常规以及 ALT, 当 ALT 升高到正常值的 2 倍时应立即停药, 用药后每 6~8 周再复查 1 次^[155]。部分患者还会出现斑秃和肝损伤, 肝损伤一般出现在服药初期(6 个月内)^[153]。与甲氨蝶呤或其他免疫抑制剂联用, 可导致患者全血细胞减少、粒细胞减少或血小板减少。另外, 同时服用利福平能增加体内特立氟胺水平, 该代谢物有致畸作用, 男女双方只要有一方服用此药物, 双方均需充分避孕^[68, 155]。

(六) 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil):能特异性地抑制淋巴细胞嘌呤合成途径中次黄嘌呤核苷酸脱氢酶的活性, 具有强大的抑制淋巴细胞增殖的作用, 可通过抑制淋巴细胞表面黏附分子的形成发挥免疫抑制作用, 降低淋巴细胞在慢性炎症部位的聚集。

适用于中重度寻常型斑块状银屑病, 红皮病型、脓疱型、关节病型银屑病。

肝肾功能检查明显异常(ALT、AST、肌酐 2 倍于正常值)、妊娠或哺乳期妇女、严重感染性疾病、未治疗的恶性肿瘤、贫血、白细胞减少($< 3 \times 10^9/L$)和血小板减少($< 100 \times 10^9/L$)及吗替麦考酚酯过敏者禁用^[156-157]。

一般推荐剂量口服 0.5~1.0 g 每日 2 次, 或 0.5 g 每日 4 次。起始量可逐渐加量以增加患者的耐受性, 可每月增加 0.25 g/d, 最大剂量 4 g/d。可根据患者具体情况, 逐渐减少剂量, 进入维持期治疗, 维持剂量 0.5 g 每日 2 次^[158-162]。

不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、胃肠出血和肺水肿等^[162], 骨髓抑制包括白细胞减少、贫血, 机会性感染包括病毒、细菌及真菌感染、脓毒血症。增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤(特别是皮肤癌)发生的危险。发热、头痛、肌痛、失眠。

用药前应检测血常规、肝肾功能、妊娠试验。用药第 1 个月, 每周监测全血细胞计数, 第 2 个

月, 每 2 周监测, 之后可每月监测 1 次^[162]。

吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤避免同时使用, 两者都可能引起骨髓抑制。氟喹诺酮类、大环内酯类、青霉素、磺胺类抗生素、利福平等抑制肠肝循环, 从而降低吗替麦考酚酯的血浆浓度, 丙磺舒等可升高吗替麦考酚酯的血浆浓度。用药期间不应接种减毒活疫苗。

(七) 糖皮质激素:应用糖皮质激素治疗寻常型银屑病可能导致红皮病型或泛发性脓疱型银屑病^[163], 一般不系统应用糖皮质激素治疗银屑病, 只有皮肤科专科医生认为绝对必要时, 在严格监控下酌情使用。适用于难以控制的红皮病型银屑病, 其他药物无效或禁忌的泛发性脓疱型银屑病, 急性多发性关节病型银屑病, 可造成严重关节损害者。应用中剂量糖皮质激素, 如泼尼松每日 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服, 逐渐减量。

监测血糖、血压、电解质等。常见不良反应包括急性肾上腺功能不全, 假性脑瘤伴视神经乳头水肿, 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)抑制, 体液和电解质紊乱、感染、消化道溃疡、骨质疏松、肌病、行为异常、库欣综合征。

(八) 抗生素:临床研究显示, 上呼吸道链球菌感染能诱发和加重银屑病, 特别是急性点滴状银屑病、儿童银屑病, 通过控制感染, 可以达到治疗银屑病的目的^[164]。早期使用抗生素治疗具有一定的疗效^[165]。

1. 青霉素: 适用于急性点滴状银屑病的皮损改善。对于咽部培养阳性或 ASO 阳性的患者青霉素治疗效果更好^[166]。对青霉素或其他青霉素类药物过敏者禁用。

青霉素 V 250 mg 每 6 h 口服 1 次, 治疗 4 周。640~800 万 U/d 静脉滴注, 10~15 d 为 1 个疗程。短期应用抗生素对于慢性斑块状银屑病无效。

2. 大环内酯类抗生素: 体内外研究均发现, 大环内酯类抗生素具有抗炎和免疫调节作用, 可以抑制 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的作用, 其机制可能是通过抑制 NF- κ B 或活化蛋白-1 而实现^[167-168]。阿奇霉素可以抑制咪喹莫特诱导银屑病小鼠树突细胞 CD40 和 CD80 的表达, 降低皮损中树突细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞及 Th17 细胞的数量, 并且可以降低 TNF- α 、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-23p19、IL-17A、IL-17F、IL-22 及 IL-23 的分泌^[169]。适用于各种类型银屑病。儿童慎用, 孕妇禁忌。禁用于对红霉素及其他大环内酯类过敏的患者。禁止与特

非那丁、麦角胺合用,以免引起心脏不良反应。此外可抑制阿司咪唑、卡马西平、西沙必利、西地那非、苯妥因、三唑仑、茶碱、丙戊酸等通过 P450 酶代谢的药物,尤其是静脉给药时。肝功能损害患者如有指征应用时,需适当减量并定期复查肝功能。胃肠道反应明显,不要空腹服用。易引起局部刺激,不易静脉注射。口服阿奇霉素胶囊或静脉滴注阿奇霉素注射液 500 mg/d,疗程 1 周;口服红霉素 1 g/d 每日 2 次,疗程 1 周。

3. 利福平:具有一定的免疫抑制作用,可以抑制 T 淋巴细胞功能^[170]。利福平治疗银屑病的机制可能是其对 T 淋巴细胞的抑制作用^[171]。对各种类型的银屑病都有效,但应当用于治疗严重的和各种疗法失败、皮损炎症反应重的寻常型银屑病。

不良反应:消化道反应最为多见,可出现厌食、恶心、呕吐、上腹部不适、腹泻等胃肠道反应,发生率为 1.7%~4.0%,但均能耐受。肝毒性发生率约 1%。在疗程最初数周内,大多为无症状的血清氨基转移酶一过性升高,少数患者可出现肝肿大和黄疸,可自行恢复,衰老、酗酒、营养不良、原有肝病或其他因素造成肝功能异常者较易发生。剂量间歇疗法后偶可出现“流感样症候群”,发生频率与剂量大小及间歇时间有明显关系。偶可发生急性溶血或肾功能衰竭、白细胞减少、凝血酶原时间缩短、头痛、眩晕、视力障碍等。大小便、唾液、痰液、泪液等可呈橘红色。治疗剂量 25 mg/kg,早晨空腹口服,治疗 10~15 d。对利福平或利福霉素类抗菌药过敏者禁用。肝功能严重不全、胆道阻塞者和 3 个月以内孕妇禁用。

4. 甲砷霉素:甲砷霉素属于氯霉素类,抗菌谱及抗菌作用与氯霉素基本相似,同时具有较强的免疫抑制作用,其作用较氯霉素强 6 倍,可抑制免疫球蛋白合成和抗体生成。有报道利用甲砷霉素治疗寻常型银屑病、泛发性脓疱型银屑病、掌跖脓疱病取得良好效果,可能通过 IL-23/IL-17 通路发挥作用^[172-173]。

适用于脓疱型银屑病、重度寻常型银屑病。用法为口服给药 2.0 g/d。妊娠期,尤其是妊娠末期或分娩期,新生儿、早产儿禁用。

不良反应:可逆性骨髓抑制是本药最严重的不良反应,此反应与用药剂量及疗程有关,常见于血药浓度超过 25 mg/L 的患者。临床表现为贫血,并可伴白细胞和血小板减少等。发生再生障碍性贫血者罕见,其临床表现为出血倾向,并发淤点、淤斑

和鼻出血、高热、咽痛、黄疸等感染征象。肝毒性:原有肝病者用药后可能引起黄疸、肝脂肪浸润、甚至急性重型肝炎。可发生皮疹、日光性皮炎、血管神经性水肿、药物热等过敏反应。长期用药后可出现周围神经炎和视神经炎,表现为听力减退、失眠、幻视、谵妄等神经系统症状。也有长期用药后发生视神经萎缩而致盲的报道。食欲减退、恶心、呕吐、上腹不适和腹泻等胃肠道症状较为常见,其发生率约在 10% 以下。长期用药后可使体内菌群失调,引起二重感染。先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶不足的患者用药后可发生溶血性贫血,长期给药,可能抑制肠道菌群而使维生素 K 合成受阻,诱发出血倾向。

(九)生物制剂:近年来银屑病的生物治疗取得了较大的进展,一系列针对特异性靶点的生物制剂及小分子药物相继被研制出来,并显示出良好的疗效和安全性。FDA 已先后批准近 10 种生物制剂及小分子药物(如磷酸二酯酶 4 抑制剂阿普斯特)用于治疗银屑病。目前国内已被批准用于银屑病临床治疗或正在进行临床试验的生物制剂主要包括依那西普(etanercept)、英夫利西单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、乌司奴单抗(ustekinumab)以及司库奇尤单抗(secukinumab)等,此外还有小分子药物如托法替尼(tofacitinib)也已完成Ⅲ期临床试验。值得注意的是,生物制剂治疗临床应用的时间尚短,其长期的疗效及安全性仍需进一步观察。

1. 适应证:生物制剂可用于斑块状银屑病和关节病型银屑病的治疗。需要注意的是,临床医生在治疗前应权衡治疗的利弊,与患者进行充分的沟通并取得其知情同意。适用于中重度银屑病 PASI ≥ 10 分或 BSA ≥ 10% (无法进行 PASI 评分时),同时 DLQI ≥ 10; 特殊情况下,严重影响身心健康的特殊部位(如外生殖器及肢端暴露部位)未达到上述标准时也可适用。除符合以上条件外,还需同时符合下列至少 1 条:①采用标准系统性治疗后,发生严重不良反应的风险较高;②无法耐受标准系统性治疗;③标准系统性治疗疗效欠佳;④患有合并症无法使用标准系统性治疗;⑤病情危及生命^[66,174]。

有报道生物制剂治疗脓疱型及红皮病型银屑病有效,但缺乏大样本随机、双盲临床研究,根据临床可酌情使用。

2. 评估疗效和缓解标准:生物治疗早期,医生需对银屑病患者进行疗效评价。不同类型的银屑

病或生物制剂,疗效评价的时间及标准有所不同。寻常型斑块状银屑病经生物制剂治疗后有效的标准为:PASI 评分改善(Δ PASI)达到 75%;无效定义为: Δ PASI 未达到 50%。对于 Δ PASI 50%~<75% 的患者,应评估 DLQI,若 $DLQI \leq 5$ 分,可继续当前治疗方案; $DLQI > 5$ 分,需要调整治疗方案^[174]。关节病型银屑病治疗有效标准主要采用美国风湿病学院(ACR)评分 ACR20^[175]:①疼痛关节的数目减少达到 20%及以上;②肿胀关节数目减少达到 20%及以上;③下述 5 条至少 3 条改善达到 20%及以上:a. 患者对疼痛的评估;b. 患者对疾病活动程度的总体评估;c. 医生对疾病活动程度的总体评估;d. 健康评估问卷残疾指数;e. 急性期反应指标(例如红细胞沉降率、C 反应蛋白等)。

3. 治疗前筛查和治疗中监测项目:治疗前需筛查血常规、肝功能、C 反应蛋白、抗核抗体、妊娠试验以及感染相关指标如各种肝炎病毒标志物、HIV 抗体、结核筛查(PPD 试验和 X 线胸片),有条件应做 T-Spot 检查,必要时需进一步做胸部 CT 及 HBV-DNA 定量。

治疗开始后需定期询问病史和体检,监测药物过敏反应、妊娠试验、潜在或活动性结核、肝炎病毒复制情况和血常规、肝功能等实验室指标;注意监测恶性肿瘤。每半年复查临床实验室指标,若肝炎或结核等检测阳性,则应更频繁。

4. 停药标准建议:①出现药物相关严重不良反应,如包括活动性结核病在内的严重感染、心力衰竭、肿瘤、脱髓鞘综合征、狼疮样综合征等;②治疗失败(详参疗效评价标准);③达到临床缓解后的停药。

建议生物制剂治疗达标并保持至少 6 个月后再通过减少剂量(减少 20%~50%)或增加用药间隔进行优化治疗。优化过程中一旦病情复发,应重新调整生物制剂量或给药间隔,提高疗效。用药量应根据复发严重程度进行个体化治疗,轻度复发可返回到复发前的剂量,严重复发者按照说明书推荐量使用。

停用生物制剂的指征:①患者接受最小优化剂量;②最近 1 次减少剂量后,患者仍在治疗目标且持续 6~12 个月;③开始优化治疗后,无重要影像学进展证据,和/或无疾病活动性的证据^[176]。

5. 治疗转换和联合治疗:传统治疗向生物制剂转换,或者生物制剂相互转换,应以治疗目标为原则。对于 Δ PASI 未达到 50%;或 Δ PASI 50%~<

75%但 $DLQI > 5$ 分的患者,则需调整治疗方案。大多数情况下,常规治疗由于疗效欠佳或不耐受可直接转换为生物制剂。在病情稳定时,建议尽可能停止标准的系统治疗 4 周(甲氨蝶呤除外),如停药出现病情加重则治疗转换阶段也可联合应用系统治疗。一种生物制剂治疗失败后可转换成另一种生物制剂,但相互转换时,避免重叠应用,其间隔时间推荐为前一药物的 4 倍半衰期^[177]。目前有临床研究表明,生物制剂用药过程中也可联合光疗或系统治疗(如小剂量甲氨蝶呤)以增加或维持疗效,但应谨慎评估疗效与风险,并密切随访。

6. 禁忌证:①活动性感染(包括活动性结核病、肝炎病毒感染高度活动期、其他病毒感染的活动期、细菌感染等)及结核潜伏感染;②心功能分级为Ⅲ级或Ⅳ级的充血性心力衰竭;③恶性肿瘤,除皮肤基底细胞癌、已经治疗且至少有 10 年缓解期的肿瘤;④既往脱髓鞘综合征病史或多发性硬化症病史。

7. 注意事项:

(1)注射部位反应/输液反应:是生物制剂皮下注射常见的不良反应,建议每次更换注射部位,避免在皮损和皮肤敏感处注射。英夫利西单抗可能引起严重输液反应,输注过程和输液结束后 2 h 需严密监测,以保证紧急情况下可予吸氧、肾上腺素等急救处理。

(2)结核感染防治:为排除活动性结核病和结核潜伏感染者,需详细询问患者结核既往史,家族史及近期与结核患者的接触史,行 X 线胸片检查,如不确定,可行 CT 检查,以排除可疑病例。可用的辅助诊断方法还有 PPD 试验以及抗原特异性干扰素 γ (IFN- γ)释放试验,其中包括 Quantiferon-TB 或 T-spot 检查。活动性结核患者应首先接受标准抗结核治疗后,权衡利弊谨慎使用。既往有结核病史,已接受过标准抗结核治疗,目前无结核活动的患者,无需再进行预防性抗结核治疗,但需密切随访。潜伏结核感染患者如临床急需控制病情,应在结核标准治疗或者预防性治疗启动 1 个月后才可考虑生物制剂治疗。既往结核未经足量治疗或临床高度怀疑潜伏感染的患者,建议行预防性抗结核治疗。

(3)肝炎病毒感染防治:使用生物制剂前应明确 HBV、HCV 的感染状态和肝功能,对于肝炎病毒携带者,还应检查外周血病毒携带水平。急性病毒性肝炎患者禁用生物制剂;HBV 高度复制($> 10^4$ 拷

贝/ml)或肝功能异常(ALT或AST水平升高超过正常上限 ≥ 2 倍)的患者,不宜使用生物制剂;HBV轻度复制($10^3 \sim 10^4$ 拷贝/ml)且肝功能正常者,建议同时行抗病毒治疗;HbsAg阳性、HBV无复制且肝功能正常者,可应用生物制剂。HbsAg阳性患者应用生物制剂时,应每1~3个月监测肝功能、乙肝三系和外周血HBV DNA拷贝数,必要时请感染科会诊是否需要抗病毒治疗。

(4)其他机会性感染防治:机会性感染如李斯特菌病、球孢子菌病或组织胞浆菌病亦有报道,但发生率极低。生物制剂禁用于活动性感染患者。对发生严重细菌及机会性感染的患者,应立即停用生物制剂。

(5)恶性肿瘤:已缓解5年及以上的恶性肿瘤患者并确认目前无病情复发或转移,或存在癌前期病变的患者,应根据病情权衡利弊,谨慎使用生物制剂。对有肿瘤发生高风险及有实体瘤既往史患者,在使用生物制剂治疗过程中,应密切监测。

(6)其他系统疾病:既往或目前患有严重血液系统疾病(如全血细胞减少症、再生障碍性贫血)、有脱髓鞘疾病家族史或提示症状、心功能Ⅰ或Ⅱ级充血性心力衰竭的患者,应用生物制剂前应权衡利益与风险,治疗过程中需密切观察。

(7)妊娠:尽管目前有限的临床观察数据未显示生物制剂有胚胎毒性和致畸性,然而动物实验研究显示,部分生物制剂可通过胎盘屏障,并可通过乳汁排泄。目前尚未建立胎儿和婴儿使用生物制剂的安全性资料。因此,生物制剂治疗期间,应避免妊娠和哺乳。准备怀孕者,应停用生物制剂至少5个半衰期。如果在使用生物制剂过程中意外怀孕,建议立即停用药物。

(8)外科手术:正在使用生物制剂的患者如有手术适应证,应立即停药进行手术。择期手术患者应停用生物制剂至少5个半衰期后再行手术。如术后未发生感染,且伤口愈合良好,可重新使用生物制剂。

(9)疫苗接种:对正在接受生物制剂治疗的患者,可以接种灭活疫苗或重组疫苗,但不能接种活疫苗。如需接种活疫苗,接种时间最好在开始生物制剂治疗前的4周,或在停药后5个半衰期之后。

8. 国内已批准上市的生物制剂:目前国内经CFDA批准可用于治疗银屑病的生物制剂主要为TNF- α 拮抗剂,包括依那西普生物类似物(商品名:益赛普®、安佰诺®)、英夫利西单抗(商品名:类

克®)、阿达木单抗(商品名:修美乐®);IL-12/23抑制剂(乌司奴单抗)和IL-17A抑制剂(司库奇尤单抗、依奇珠单抗)。

(1)依那西普:是一种重组全人源可溶性TNF- α 受体蛋白,由人类TNF- α 受体P75胞外段的二聚体与IgG1的Fc段连接而成,能竞争性地与血中TNF- α 结合,阻断它和细胞表面TNF受体结合,降低其活性。推荐用法:25 mg每周2次或50 mg每周1次皮下注射。国外报道儿童(4~17岁)用药剂量为每周0.8 mg/kg^[178]。国内多项随机对照试验显示,治疗12周PASI75应答率在41%~76%^[179-181]。欧洲银屑病指南(2015)推荐其与传统系统性药物(如甲氨蝶呤和阿维A)联合使用,以增加疗效^[182]。一项为期5年评估依那西普长期治疗银屑病安全性的研究未发现其增加恶性肿瘤、非黑素瘤性皮肤肿瘤和严重感染的发生率^[183]。

(2)英夫利西单抗:是由鼠源性IgG的Fab段与人源性IgG的Fc段嵌合形成的TNF- α 的单克隆抗体,能与可溶性及跨膜的TNF- α 分子结合,阻断其与细胞表面的TNF- α 受体结合,使TNF- α 丧失生物学活性。推荐用法:静脉给药5 mg/kg,分别在0、2、6周给药,此后每8周给药1次。一般于给药2周后即可出现疗效,通常于第10周时达到最佳疗效。国外大规模多中心研究表明,治疗10周后,75.5%~80%的患者可获得PASI75改善,并且1年内持续治疗较间断性治疗可维持更佳疗效^[184-185]。国内的Ⅲ期临床数据^[186]显示,接受英夫利西单抗5 mg/kg治疗10周后,81%的患者可达到PASI75的疗效。英夫利西单抗常见的药物不良反应主要包括输液反应、上呼吸道感染等。少见的不良反应包括严重感染(如结核、乙肝病毒再激活、败血症)、恶性肿瘤(如肝脾T细胞淋巴瘤)、血清病、系统性红斑狼疮/狼疮样综合征、脱髓鞘性疾病、充血性心力衰竭等。

(3)阿达木单抗:是一种全人源化抗TNF- α 的IgG1单克隆抗体,可特异性地与可溶性及跨膜的TNF- α 分子结合,阻断TNF- α 的生物学活性。与英夫利西单抗相比,阿达木单抗免疫源性低,刺激机体产生中和性抗体的能力减弱。推荐用法:起始剂量80 mg皮下注射,第2周40 mg,以后每2周40 mg。治疗后2周即显效,一般于12~16周达到最佳疗效。国内的Ⅲ期临床试验结果显示,在12周时77.8%的患者达到PASI75的疗效^[187]。国外为期52周的一项Ⅲ期临床试验显示,在治疗16周时71%的患

者(814 例)达到 PASI75 的改善^[188],而随后的开放性研究表明,对于初始达到 PASI75 应答的患者,维持阿达木单抗治疗 3 年其疗效可稳定维持^[189]。阿达木单抗常见的不良反应为上呼吸道感染、鼻咽炎、注射部位反应(红斑瘙痒、出血、疼痛)、头痛和骨骼肌肉疼痛。此外,少见的严重不良反应包括严重感染(如结核)、乙肝复发、多种恶性肿瘤(如淋巴瘤)以及神经和血液系统反应、狼疮样综合征等。

(4) 乌司奴单抗:是 IL-12 和 IL-23 的共同亚单位 p40 的全人源化单克隆 IgG1 抗体,可阻断其与 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞以及抗原提呈细胞表面 IL-12R β 1 受体结合,从而阻断幼稚 T 淋巴细胞向 Th1 及 Th17 分化。2009 年 FDA 批准该药用于治疗中重度斑块状银屑病,推荐用法:第 0 和 4 周 45 mg (体重 ≤ 100 kg)或 90 mg (体重 > 100 kg)皮下注射,此后每 12 周重复用药 1 次,若疗效欠佳,可增加用药剂量或者每 8 周用药 1 次。国内Ⅲ期临床试验结果表明,治疗 12 周后,82.5% 的患者可达到 PASI75 的疗效^[190]。国外临床研究报告,乌司奴单抗 45 mg 或 90 mg 治疗 12 周时分别有 67.1% 和 66.4% 的患者达到 PASI75,且维持每 12 周治疗 1 次,疗效可维持至少 1 年^[191]。乌司奴单抗具有良好的长期安全性和耐受性,少数患者可能会出现注射部位红斑、瘙痒和刺激反应。感染、恶性肿瘤、心血管事件及血液系统改变也有报告。一项为期 5 年评估乌司奴单抗长期治疗银屑病安全性的研究表明,其无剂量相关或累积毒性,不良反应发生率与其他生物制剂类似^[192]。

(5) 司库奇尤单抗:是一种全人源化单克隆抗 IL-17A 细胞因子 IgG1 抗体,可在不影响机体其他免疫功能的基础上抑制 IL-17A 激活角质形成细胞与产生炎症反应,具有高度选择性。2015 年,美国和欧盟批准应用治疗中重度斑块状银屑病,目前国内正在进行Ⅲ期临床试验。推荐用法:0、1、2、3、4 周 300 mg 皮下注射,之后每月 1 次 300 mg 维持剂量,部分患者 150 mg 即可获得满意疗效。国外多项随机双盲对照的Ⅲ期临床试验结果表明,司库奇尤单抗疗效优于依那西普组和乌司奴单抗组^[193-195]。其中一项研究表明,300 mg 组在治疗 16 周时 93.1% 的患者达到 PASI75 改善,82.9% 的患者达到 IGA 评分“清除”或“几乎清除”^[194]。最常见不良反应是鼻咽炎、头痛、腹泻和上呼吸道感染。特殊的不良反应包括皮肤或黏膜的念珠菌感染、中性粒细胞减少。

(6) 依奇珠单抗(Ixekizumab):是另外一种靶向中和 IL-17A 的人源化 IgG4 单克隆抗体,同样可高度选择性抑制 IL-17A 激活角质形成细胞与产生炎症反应。依奇珠单抗于 2016 年被美国 FDA 获批用于治疗适合全身治疗的中度至重度斑块状银屑病成人患者。推荐剂量为在第 0 周皮下注射 160 mg (80 mg 注射 2 次),之后分别在第 2、4、6、8、10 和 12 周各注射 80 mg (注射 1 次),然后维持剂量为 80 mg (注射 1 次)每 4 周 1 次。众多随机双盲对照的全球Ⅲ期临床试验证实了依奇珠单抗的有效性,包括在与依那西普的头对头临床试验(UNCOVER-2 & UNCOVER-3)^[196]和与乌司奴单抗头对头临床试验(IXORA-S)^[197]中,依奇珠单抗均显示出了更好的皮损全面清除(包括 PASI100)能力,且起效速度更快^[196-197]。整体不良反应与同类 IL-17 抑制剂相似。

五、心理治疗

(一) 心理治疗的概念:心理治疗是指用心理学方法,通过语言或非语言因素,对患者进行训练、教育和治疗,以减轻或消除身体症状,改善心理精神状态,适应家庭、社会和工作环境。

(二) 心理治疗的依据:银屑病也是一种心身性疾病,心理因素在银屑病的诱发、发展及治疗中具有重要作用,对银屑病患者健康相关生存质量(health-related QoL, HRQoL)影响与其对癌症、心力衰竭、糖尿病和抑郁症 HRQoL 的影响相当^[198]。多数银屑病患者常表现为焦虑、紧张、抑郁、自卑等心理,银屑病反复、迁延的特点致部分患者对治疗失去信心,进而中断治疗,引起焦虑烦躁等心理反应进一步加重病情。另外银屑病本身是一种损容性疾病,易使患者产生自卑心理,严重影响患者的社会生活,甚至明显增加了银屑病患者自杀率及死亡率^[199]。因此心理治疗也是银屑病治疗中不可或缺的一部分。

(三) 治疗方法:主要分为以下四部分,①健康宣教:加强患者对于疾病本身的认识,指导患者规范、合理用药,加强与患者家属的沟通;②护理服务:优化医患关系,融入人文关怀,操作规范,协助患者服药擦药;③特定心理行为干预:根据患者的具体情况进行针对性的心理疏导及行为干预,包括放松训练(心情放松法、腹式呼吸、音乐疗法及肌肉放松法)、集体心理干预及生物反馈疗法;④系统性心理行为干预:通过医护人员的语言、表情、姿势、

行为及气质等来影响和改善患者的情绪,解除其顾虑和烦恼,从而增强战胜疾病的意志和信心,达到早日康复的目的^[200]。

六、各种类型银屑病的治疗方案

(一)点状银屑病:病情较轻,可能在数周或数月内自发缓解,不主张采用太激进的方法,主要以外用药物或光疗为主。

1. 外用药物治疗:①维生素 D3 衍生物,他卡西醇刺激性较小,患者耐受性好,更适用于治疗急性点状银屑病,可与弱效/中效糖皮质激素联合或单独应用,也可与 UVB 联合应用;②糖皮质激素,急性点状银屑病患者适合选用弱效或中效糖皮质激素如氢化可的松软膏、糠酸莫米松软膏等,也可与他卡西醇或 UVB 联合应用。

2. 光疗:NB-UVB 是优先选择的疗法,NB-UVB 比 BB-UVB 更有效。光疗联合保湿剂、糖皮质激素或维生素 D3 衍生物治疗效果更好。光疗潜在不良反应包括灼伤、瘙痒和皮肤过早老化。

3. 系统治疗:包括抗生素、中医中药、维 A 酸类、免疫抑制剂。生物制剂不推荐用于急性点状银屑病。由上呼吸道感染引起的急性点状银屑病可予抗生素治疗,如大环内酯类抗生素阿奇霉素、青霉素、头孢类抗生素等。对严重急性点状银屑病或上述治疗方法无效的患者可考虑短期应用阿维 A、环孢素、甲氨蝶呤或雷公藤制剂等系统药物。中成药如消银片、复方青黛丸等。

4. 扁桃体切除术:部分点状银屑病患者与链球菌感染相关,患者行扁桃体切除术可能改善银屑病病情,使银屑病缓解期延长和治疗效果改善^[201]。建议扁桃体切除术仅用于病情发作与扁桃体感染明确相关的特定顽固型点状银屑病患者,建议请耳鼻喉科专家会诊。

(二)斑块状银屑病:治疗涉及身体和心理两方面。本部分主要集中在药物治疗方面。

1. 轻度斑块状银屑病:以外用药物治疗为主,大多能有效控制病情。常用的外用制剂包括维生素 D3 衍生物、维 A 酸类药物、中效或强效糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂等。

(1)外用维生素 D3 衍生物:包括卡泊三醇、骨化三醇等外用,一般首选此类药物,虽临床起效较外用糖皮质激素慢,但不良反应相对较少,皮损消退后不易反弹。对于难治性顽固皮损,可联合糖皮质激素外用治疗,或采用序贯疗法。也可采用复方

制剂如卡泊三醇倍他米松软膏等。

(2)中强效糖皮质激素:糖皮质激素尤其是超强效糖皮质激素效果最好,但长期使用可导致皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应,停药后皮损极易复发。为减少不良反应,强效糖皮质激素连续使用一般不应超过 2 周,病情控制后降低用药频率,或使用其他外用制剂如卡泊三醇等代替。

(3)维 A 酸类药物:包括他扎罗汀等,此类药物起效较慢,易产生皮肤刺激症状,如灼热、皮肤刺痛等。为提高疗效、减少不良反应,可与糖皮质激素、维生素 D3 衍生物或其他外用制剂交替或联合使用。

(4)钙调磷酸酶抑制剂:用于面部或间擦部位,除他卡西醇外,可外用他克莫司或吡美莫司。

(5)多种药物交替或联合:对单一外用药物不良反应明显或效果不好的患者,可选择两种或多种药物交替或联合治疗,以提高疗效,降低不良反应。常见的联合用药方案包括:维生素 D3 衍生物 + 钙调磷酸酶抑制剂、糖皮质激素 + 维生素 D3 衍生物、糖皮质激素 + 维 A 酸类药物等。此外,应选用润肤剂、保湿剂,有助于患者表皮屏障功能修复,促进药物吸收,提高疗效,减少不良反应。

(6)局部光疗:是治疗顽固性病变的有效方法之一,可选用 NB-UVB 或 308 nm 光。

2. 中重度斑块状银屑病:大部分中重度患者需要系统治疗或光疗,旨在控制炎症,改善患者生活质量,促进皮损清除,减少复发。

(1)系统药物治疗:①维 A 酸类药物,临床上最常用的为阿维 A,疗效可,需较长时间持续用药,一般联合外用制剂如卡泊三醇等治疗;②甲氨蝶呤,采取间断性低剂量治疗方案,皮损清除后逐渐减少药物剂量至停用,防止病情反跳;③环孢素,本药起效快,通常 4 周内可观察到疗效,停药后较易复发;④雷公藤多苷:疗效与阿维 A 相似,可有效清除皮损^[202];⑤其他免疫抑制剂,当不能使用上述系统疗法时,可选用羟基脲、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤和他克莫司等;⑥生物制剂,生物制剂治疗银屑病起效快,具有很好的短期和长期疗效,且耐受性良好。随机临床试验报道,生物制剂疗效优于甲氨蝶呤。

以上系统治疗均可联合外用药物提高疗效,外用药物使用参照轻度斑块状银屑病的外用药使用,推荐联合应用卡泊三醇等。

(2)光疗:皮损广泛者可采用 UVB 光疗法,也可应用 PUVA。病情顽固患者可采用光联合疗法,

即系统治疗方法联合光疗及外用药治疗。

(三)反向银屑病:发生于腋窝、腹股沟、乳房下褶皱等皮肤薄嫩部位。易对外用药物产生不良刺激反应,因此在选择药物治疗时应注意不良反应^[203]。反向银屑病以局部治疗为主,必要时采用光疗,一般不采用系统治疗。

1. 外用药物:①维生素 D3 衍生物,推荐他卡西醇,药物刺激性小,患者耐受性好;②糖皮质激素,以弱中效糖皮质激素为主,一般连续用药时间不超过 2 周,可与他卡西醇联用或采用序贯治疗;③钙调磷酸酶抑制剂,0.03%、1%他克莫司和 1%吡美莫司均可应用。

2. 光疗:对于外用药物治疗效果不佳的反向银屑病可应用 NB-UVB 治疗,但有时因照射部位不能完全暴露而影响治疗。

(四)红皮病型银屑病:常需系统治疗,应同时评估患者整体情况及合并症等。

一线用药包括阿维 A、甲氨蝶呤、环孢素,生物制剂包括英夫利西单抗、依那西普等^[204]。环孢素及英夫利西单抗起效快^[205],阿维 A 和甲氨蝶呤起效较慢。所以,推荐病情重、不稳定患者使用环孢素或英夫利西单抗,病情较轻者可选用阿维 A、甲氨蝶呤。吗替麦考酚酯治疗红皮病型银屑病也有效,但临床经验有限。

一般不推荐大面积外用糖皮质激素或系统应用糖皮质激素,除非患者出现严重中毒症状并危及生命的情况。应用同时加用其他系统治疗药物,病情控制后糖皮质激素逐渐减量至停用,防止病情反跳甚至诱发脓疱型银屑病。

合并症治疗:红皮病患者常出现合并症如发热、低蛋白血症、水电解质紊乱、继发感染、肝功能异常,应注意监测全身状况,予营养支持、补液维持水电解质平衡、防治感染及保肝治疗。同时注意保护心、肾、中枢神经系统等重要脏器和系统。

外用治疗以润肤、保护为主,如外用无刺激的白凡士林。

(五)脓疱型银屑病:

1. 泛发性脓疱型银屑病:

系统治疗:阿维 A、甲氨蝶呤、环孢素和英夫利西单抗为成人期泛发性脓疱型银屑病的一线治疗药物^[206]。患者一般能良好耐受阿维 A,可以长期使用,急性病情控制后逐渐减量或小剂量维持治疗^[207]。对于需快速稳定并改善病情的严重急性患者,可选用起效更快的英夫利西单抗或环孢素作为

初始治疗药物,控制急性病情后即可改用阿维 A 或甲氨蝶呤维持治疗。依那西普、阿达木单抗和乌司奴单抗可用于泛发性脓疱型银屑病,但相关治疗经验有限^[208]。阿那白滞素作为 IL-1 单克隆抗体,对于治疗 IL-36 受体拮抗因子缺陷的泛发性脓疱型银屑病患者有效^[209]。雷公藤制剂、氨苯砜、羟基脲、吗替麦考酚酯等对该病有效^[210-212]。一般不推荐系统应用糖皮质激素,只有在病情特别严重危及生命,其他措施不能有效控制或有禁忌的情况下慎重选用;应用时推荐与阿维 A 或免疫抑制剂联合,取得满意疗效后糖皮质激素逐渐减量至停用。

外用治疗:注意皮损清洁,保护为主,无需特殊外用药物,脓疱未破时可采用炉甘石外用,脓疱破后待脓疱消退后外用刺激性小的润肤剂。皮损较局限的环状脓疱型银屑病可局部外用糖皮质激素。

并发症处理:泛发性脓疱型银屑病患者常伴有各种并发症,可危及患者生命,应密切注意,及时处理。重症患者常出现发热、水电解质紊乱、低钙血症等,皮损糜烂时易继发感染如脓毒症。应注意监测生命体征、给予基础支持治疗,及时纠正水电解质紊乱,及时发现治疗感染。病程长的患者宜予优质高蛋白饮食。伴有肝肾功能损害的患者应予护肝治疗,避免使用肾功能损害明显的药物。

妊娠期脓疱型银屑病(疱疹样脓疱病):需同时考虑病情需要和对胎儿的影响,大部分病例对 IVIG 或血浆输注反应好且较安全,必要时可应用糖皮质激素。此外,环孢素疗效肯定,虽其妊娠期安全性评级为 C 级,可酌情选用。生物制剂英夫利西单抗、依那西普和乌司奴单抗等 FDA 妊娠期安全性评级为 B 级,现有病例报道显示,英夫利西单抗起效快,疗效显著。

婴幼儿脓疱型银屑病:治疗证据有限。可选用阿维 A、环孢素、甲氨蝶呤、IVIG 及生物制剂如依那西普、英夫利西单抗。治疗应同时考虑疗效及安全性,1 岁以内婴儿可应用 IVIG,有观点认为 1 岁以上的儿童优先选择环孢素,安全性优于阿维 A 及甲氨蝶呤。儿童应用阿维 A 时应权衡利弊。

2. 局限性脓疱型银屑病:与泛发性脓疱型银屑病一样,除外局部疗法,全身性治疗也用于此类患者。

(1)连续性肢端皮炎:可外用糖皮质激素、他克莫司、卡泊三醇。选择超强效外用糖皮质激素(如卤倍他索或氯倍他索)作为初始治疗,也可外用维生素 D3 衍生物或他克莫司联合超强效外用糖皮质

激素治疗。PUVA 及 NB-UVB, 308 nm 光疗有效, 也通常联合外用药物。对于外用治疗效果不佳的患者采用全身性治疗包括口服阿维 A、甲氨蝶呤、环孢素、雷公藤制剂, 生物制剂如英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普等, 尚未比较过这些药物的疗效^[213]。

(2) 掌跖脓疱病: 日常护理应做到皮肤保湿、避免刺激。外用糖皮质激素可抑制脓疱的产生, 但疗效有限。也可选用维生素 D3 衍生物、维 A 酸类或糖皮质激素复合制剂, 如卡泊三醇倍他米松, 可减低单独外用糖皮质激素的不良反应。

系统治疗如口服阿维 A 及雷公藤制剂最为常用, 均有较好疗效, 但减量或停药病情易复发^[214-215]。二线用药环孢素对该病有效, 从小剂量开始应用, 若疗效不佳可逐渐增加剂量^[216]。其他药物包括甲氨蝶呤、氨苯砜、秋水仙碱、四环素等, 疗效尚不确切^[211, 217]。对严重顽固性患者应用 TNF- α 拮抗剂(英夫利西单抗、依那西普和阿达木单抗), 部分证据显示有效^[218]。

光疗适用于有系统治疗禁忌证如严重肝功能受损的患者, 但局部 UVA 的治疗效果尚存在争议, PUVA 有更好的疗效。

(六) 关节病型银屑病: 在制定治疗方案时, 应充分评估患者的关节损害类型及其严重程度。患者适当休息, 避免过度劳累和关节损伤, 鼓励适宜的关节功能锻炼。

1. 外周关节炎:

(1) 轻度关节炎: NSAID 可有效治疗轻度外周关节炎。轻度关节炎为疾病累及关节小于 4 个、无放射影像学损伤证据或功能损害程度很轻。这类患者初始治疗可选用萘普生、塞来昔布、双氯芬酸或布洛芬等 NSAID 类药物。

(2) 中至重度关节炎或轻度关节炎疗效不佳者: 对于无侵蚀性关节改变或显著功能受限的中重度外周关节炎或者经 NSAID 治疗后仍病情活动的轻度外周关节炎患者, 建议应用传统抗风湿病药物(disease modifying antirheumatic drug, DMARD) 治疗。首选甲氨蝶呤, 该药对关节炎及皮损均有效^[219-221]。二线药物包括来氟米特、环孢素及柳氮磺胺吡啶^[221-223]。来氟米特、柳氮磺胺吡啶对银屑病皮损无明显疗效。环孢素对关节病型银屑病关节及皮损均有效, 但其潜在的不良反应也限制了其长期应用。

对于多关节受累、存在侵蚀性疾病、功能严重

受限的严重外周关节炎患者, 建议尽早使用生物制剂(TNF- α 拮抗剂), 防止关节损害进展并使功能快速恢复^[219-220]。对于采用传统 DMARD 治疗 3 个月后受累关节数量没有明显减少或仍有 3 个以上关节存在压痛、肿胀的患者, 建议使用 TNF- α 拮抗剂。

使用 TNF- α 拮抗剂可与传统 DMARD(如甲氨蝶呤)联合, 以降低抗抗体产生而导致生物制剂疗效减弱的可能性, 后者一般能逐渐减停^[224]。通常情况下, TNF- α 拮抗剂患者需要长达 3 个月达到最佳疗效。对一种 TNF- α 拮抗剂治疗效果不佳时, 可换用另一种 TNF- α 拮抗剂。其他生物制剂如乌司奴单抗或司库奇尤单抗也能够延缓关节损害的进展并使功能更快恢复, 同时对皮损有效, 可用于 TNF- α 拮抗剂有禁忌者(如有明显心力衰竭或多发性硬化的患者)或者对两种 TNF- α 拮抗剂反应均不佳者^[21, 225]。

对于仅有 1 个或 2 个关节肿胀(单关节炎或寡关节炎)的患者, 报道可行关节穿刺和关节腔内糖皮质激素注射。不建议口服糖皮质激素治疗。

2. 中轴性疾病: 中轴性疾病即累及骶髂关节和脊柱的病变。

轻度中轴性疾病: 建议采用 NSAID 如塞来昔布、洛索洛芬等。

中至重度中轴性疾病: 对于存在中重度中轴症状(长期晨僵和剧烈疼痛干扰功能)且 NSAID 治疗效果欠佳的患者, 推荐采用 TNF- α 拮抗剂^[19-20]。对于存在中轴性症状且初始 TNF- α 拮抗剂治疗效果欠佳的患者, 改用另一种 TNF- α 拮抗剂, 若反应仍不充分, 再换为其他生物制剂如司库奇尤或乌司奴单抗。

3. 附着点炎: 针对其他临床表现的治疗通常也对附着点炎和指/趾炎有益。对于 NSAID、局部疗法及针对其他表现的治疗未能控制炎症的患者(尤其是因附着点炎存在功能受限的患者), 建议使用生物制剂(如 TNF- α 拮抗剂等)^[219-220]。

4. 指/趾炎: 指/趾炎经 NSAID 和传统 DMARD 治疗可能有效。如果病情较严重、累及多个指/趾或影响功能, 通常需要采用生物制剂治疗。

所有关节病型银屑病患者一般应避免给予口服糖皮质激素, 因为会增加发生红皮病或脓疱型银屑病的概率。雷公藤制剂、白芍总苷对关节病型银屑病有一定疗效^[226]。锻炼、理疗和技能训练等康复治疗也可适当选择, 如活动关节的柔韧运动(如柔韧体操、外周关节屈伸与侧弯运动), 有助于改善

关节活动和缓解肿痛。

七、特殊部位及特殊人群银屑病的治疗

(一)头皮银屑病:在银屑病患者中头皮受累者占 45%~80%^[227-228],是典型的首发部位^[228]。头皮银屑病可单独见于头皮,也可与身体其他部位的损害并存。高达 97% 的患者表示会影响日常生活,造成巨大的精神压力^[227]。70% 以上患者伴有不同程度的瘙痒。

1. 外用药物治疗:推荐 2%~10% 焦油洗发水。水杨酸洗发水由于角质松解作用,能够提高其他外用药物包括糖皮质激素的渗透性。糖皮质激素对各种头皮银屑病患者均有效,剂型可以为霜剂、洗剂、软膏、油剂、凝胶、泡沫、溶液、喷雾剂、洗发水。推荐中效至强效糖皮质激素外用于头皮银屑病。开始时可以每日 2 次给药,逐渐改为每日 1 次,达到最佳疗效的时间约为 2~3 周,通常应用不超过 4 周。

卡泊三醇等维生素 D3 衍生物外用常用于治疗头皮银屑病,其效果弱于强效糖皮质激素,达到最佳疗效的时间约为 8 周,但作为长期治疗耐受性好,风险小,在治疗头皮银屑病上,常与糖皮质激素联合使用。

糖皮质激素和维生素 D3 衍生物的复方制剂如含 0.005% 卡泊三醇及 0.05% 丙酸倍他米松的凝胶制剂用于治疗轻中度头皮银屑病,疗效、安全性、患者依从性均优于单方制剂,提高患者的生活质量^[229],对于血清钙无显著影响^[227]。

角质松解剂可以使过度角化的角质层细胞松解脱离。水杨酸制剂与糖皮质激素合用可增加后者的穿透性,提高疗效。水杨酸制剂使用需注意以下几点:①仅用于较厚头皮鳞屑最初几天的治疗;②因配伍禁忌不推荐与维生素 D3 衍生物一起使用;③儿童不推荐使用水杨酸制剂;④如与光疗合用,应在光疗后使用。蒽林可用于对其他治疗抵抗的头皮银屑病患者,推荐使用浓度 0.1%~3% 的霜剂,频率为每日 1 次,使用时将药物在头皮停留 20 min 至 1 h,或者第 1 天仅停留 5 min,以后每 2 天增加 5 min,直至产生轻度刺激。地蒽酚治疗后有较长的缓解期,不良反应为皮肤刺激、染色^[230]。

2. 光疗:由于头发的阻挡,传统的 UVB、PUVA、308 nm 光用于头皮银屑病受到限制。UVB 光疗梳可使 UVB 照射至头皮,提高疗效^[227]。

3. 系统治疗:如上述治疗无效,可考虑给予系

统治疗,如阿维 A、甲氨蝶呤、环孢素、生物制剂都可应用。

(二)甲银屑病:银屑病患者中约 50% 伴有甲损害^[231-232]。而关节病型银屑病的患者中超过 70% 同时伴有甲损害^[233-234]。甲银屑病可造成明显的疼痛及不适,影响患者生活及工作^[235]。治疗方法包括患者教育,避免持续、细微的创伤,如咬指甲或不恰当的修剪;告知患者由于甲生长速度缓慢,治疗起效时间通常需要 4~6 个月,许多治疗 1 年后才会达到最好的疗效。

局部治疗:①糖皮质激素,常用强效及超强效糖皮质激素(如丙酸氯倍他索),对甲母质受累所致甲损害效果优于甲床受累,每日外用 1~2 次;②维生素 D3 衍生物,如卡泊三醇,对甲床受累所致甲损害效果优于甲母质受累,可单用(2 次/d)或与糖皮质激素联合(1 次/d)外用;③维 A 酸类,0.1% 他扎罗汀乳膏对甲剥离和甲凹点疗效较好,需封包以加强疗效;④钙调磷酸酶抑制剂,0.1% 他克莫司软膏对银屑病所致甲床受累及甲母质受累都有效,初用时可以有局部的烧灼或瘙痒感;⑤地蒽酚:外用 0.4%~2.0% 地蒽酚软膏每日 1 次,30 min 后洗去,再外涂三乙醇胺(以预防皮肤和甲染色),对甲剥离和甲床角化效果好,而对甲纵嵴及甲横沟疗效欠佳。

皮损内注射药物治疗使用小剂量曲安奈德,选择近端甲皱襞部位注射。该方法在改善甲母质所致的甲损害疗效明显。不良反应包括短期的感觉异常、注射部位的慢性疼痛、血肿形成及较少见的甲板脱落。采用 Med-Jet MBX(一种无针的射流泵)进行皮损内注射较传统注射方式痛苦小^[236-237]。

物理治疗:PUVA 治疗银屑病甲损害有效。脉冲染料激光可用于治疗银屑病甲损害,6 J/cm² 和 9 J/cm²,每月治疗 1 次,主要不良反应为疼痛及瘀点。

当同时伴有较重的皮肤或关节损害时,系统治疗可能是一种好的选择。甲氨蝶呤对改善甲母质受累有一定的疗效,环孢素对改善甲床受累有一定的疗效,环孢素与卡泊三醇软膏 3 次/d 外用联合可提高疗效。维 A 酸类药物起效较慢,且对甲损害效果较弱,特别是对于甲床受累,PUVA 联合使用可提高疗效。

生物制剂对银屑病甲损害治疗的效果显著,推荐用于中至重度甲损害(5~10 个指或趾甲受累,受累甲伴有中至重度疼痛)、伴有皮肤和/或关节表

现及局部治疗失败的患者^[238]。

(三)生殖器部位银屑病:银屑病患者外阴受累发生率高达 38%^[239-240]。生殖器银屑病可单发,但大多在身体其他部位可见有银屑病皮肤损害。女性生殖器银屑病皮损多对称并且临床表现多样,从潮湿灰色斑块或光滑无鳞屑红斑,到与大阴唇外侧相连的鳞屑性斑片都有可能。男性生殖器银屑病可发生于阴囊及阴茎,龟头最常受累^[241],严重影响患者生活质量。

一般治疗使用温和的润肤剂,避免局部刺激^[242]。

局部药物治疗可选用弱、中效糖皮质激素(如氢化可的松霜)及中效或软性糖皮质激素(如糠酸莫米松和丁酸氢化可的松软膏)(一线治疗),治疗时间不应超过 2~4 周^[243]。钙调磷酸酶抑制剂如他克莫司或吡美莫司对外阴部位的银屑病有效^[243],可单用或与弱效糖皮质激素联合使用,降低长期使用糖皮质激素可能带来的皮肤萎缩等不良反应。焦油制剂以及维生素 D3 衍生物可能会刺激生殖器皮肤,通常与外用糖皮质激素联合使用,不用于单一治疗^[244]。外阴银屑病治疗不推荐光疗^[107]。如局部用药失败,同时伴有其他部位银屑病,也可考虑使用系统用药治疗。

(四)反向银屑病:主要发生在体表皱褶处,如腋窝、腹股沟、生殖器、脐窝、耳后、臀沟、乳房下、肘窝、胭窝等部位^[245]。治疗以局部药物治疗为主,必要时可应用物理治疗,一般不采用系统治疗。

皱褶部位温暖、潮湿、透气性差,应保持局部干爽,减少摩擦。生殖器、肛周部位的银屑病,应注意局部清洁卫生。

局部药物治疗可选用糖皮质激素:急性期首选弱至中效糖皮质激素外用,疗效确切,为治疗皱褶部位银屑病的一线用药。但考虑到长期外用糖皮质激素的不良反应,2~4 周后可替换成钙调磷酸酶抑制剂或维生素 D3 衍生物,不主张应用强效或超强效激素^[246-248]。钙调磷酸酶抑制剂可单独或联合糖皮质激素外用,每日 1~2 次涂于皮损,长期治疗选用钙调磷酸酶抑制剂(如他克莫司、吡美莫司),其有效性和安全性均高,为长期治疗皱褶部位银屑病的一线用药^[247-248]。维生素 D3 衍生物具有较高的安全性和有效性,每日 1~2 次涂于皮损处,可与糖皮质激素联合或单独外用,维持治疗可作为一线用药,骨化三醇刺激性小,优于卡泊三醇^[247-248]。2% 的焦油制剂能促进表皮角质层正常化,收缩血

管、减轻炎性渗出和炎性浸润,可与糖皮质激素联用,减少糖皮质激素的用量及不良反应,但应注意其局部刺激、过敏、光毒性反应等不良反应^[246-248]。局部使用润肤剂,如凡士林、甘油、矿物油或尿素等滋润皮肤、增强皮肤屏障功能^[247-248]。

对于以上疗法均抵抗的难治型反向银屑病,可采用 UVB 或 308 准分子激光治疗,可同时联合他克莫司^[246-247]。

系统治疗与寻常型银屑病相似,主要有甲氨蝶呤、环孢素、维 A 酸等,对于局限性、轻症病例不予系统治疗。合并其他类型银屑病,病情严重影响患者生活质量时可使用系统治疗^[248]。

(五)儿童银屑病:与成人相比,儿童斑块状银屑病通常皮损较小,鳞屑较薄,斑块较薄;点滴状银屑病和反向银屑病比成人多见,瘙痒相对常见。头皮受累常见,常常是皮损最初累及部位,2 岁以内的患儿常在尿布区。儿童银屑病患者代谢综合征显著高于正常人群。0.7%~2.0% 的儿童银屑病患者可有有关节炎,发病高峰在 9~12 岁。儿童红皮病型银屑病少见。儿童脓疱型银屑病多比成人轻,环状脓疱型银屑病相对多见。

消除诱发和加重因素,治疗咽部和肛周的链球菌感染,减少创伤避免同形反应,也可能诱发远隔部位的皮疹。抗疟药的使用或者口服糖皮质激素撤药等也是可能的诱发和加重因素应予关注。

对于轻度银屑患儿,通常只需局部治疗。推荐常规应用润肤剂。糖皮质激素是应用最为广泛的药物。钙调磷酸酶抑制剂多用于面部、生殖器和皱褶部位。维生素 D3 衍生物也常用于儿童轻中度银屑病的治疗,可单独使用,也可和糖皮质激素联合使用。卡泊三醇在欧洲被批准用于儿童银屑病的治疗,对于 6 岁以上儿童最大剂量不超过 50 g/周,12 岁以上儿童最大剂量不超过 75 g/周。焦油制剂可以用于儿童银屑病,但因为气味、颜色和光毒性而应用受限。角质松解剂如水杨酸可以用于有较厚的黏着性鳞屑的皮损,但因为存在系统吸收风险,禁用于 2 岁以下小儿。

光疗可以用于儿童顽固性银屑病、泛发性斑块状银屑病、点滴状银屑病和掌跖银屑病。在各种类型的光疗中,NB-UVB 应用最为广泛,疗效确切^[249-250]。对于局限性皮损,可以考虑使用准分子激光^[251]。

系统治疗目前没有国际公认的儿童银屑病标准化治疗方案。按照患儿年龄、银屑病的类型、疾

病严重度、银屑病的部位、对生活质量的影 响、精神心理负担、合并症、既往的治疗及疗效等综合考虑药物选择。常用的系统治疗药物包括维 A 酸、甲氨蝶呤、环孢素以及生物制剂。关节病型银屑病患者首选甲氨蝶呤或生物制剂^[252]。注意必须让家长了解所选的治疗方法可能出现的不良反应以及进行长期监测的必要性,注意检查患儿的疫苗记录,在治疗期间避免接种活疫苗。

阿维 A ($0.2 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服) 治疗过程中监测血脂和肝酶水平很重要,最初需要每月复查,以后每 3 个月复查 1 次。一般儿童对口服维 A 酸类比成人更耐受。但维 A 酸类可能导致骨骼早熟闭合,为降低风险,建议尽量使用小剂量,疗程不宜超过 12 ~ 18 个月。

甲氨蝶呤常用剂量为每周 15 mg/m^2 , 或每周 $0.1 \sim 0.4 \text{ mg/kg}$, 应测定基础全血计数、肝肾功能等,并在整个治疗期间进行监测。治疗 24 h 后补充叶酸能够提高耐受性和降低毒性。经过 2 ~ 3 个月的治疗,病情稳定后,可以逐渐减至最小维持量或停药。儿童使用时要注意有一些重要的与甲氨蝶呤相互作用的药物,如非甾体类消炎药、抗菌素复方磺胺甲噁唑片、抗惊厥药苯妥英钠等。

环孢素常用剂量为 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 应测定基础全血计数、肝肾功能、尿酸、电解质、血压等并在整个治疗期间进行监测。儿童所需的治疗剂量通常比成人高,注意肾毒性和高血压的不良反应和剂量密切相关。疗程不宜超过 12 ~ 24 个月。

生物制剂如依那西普在欧洲被批准用于治疗 6 岁以上的重度斑块状银屑病,阿达木在欧洲被批准用于治疗 4 岁以上的重度斑块状银屑病。一项在 4 ~ 18 岁斑块状银屑病患者中进行的国际多中心随机双盲三期临床试验结果显示,在 16 周时,与甲氨蝶呤相比,阿达木 PASI75 改善方面更优,二者安全性相当^[253]。乌司奴在欧洲被批准用于治疗 12 岁以上的重度斑块状银屑病^[254]。

(六) 孕妇银屑病: 银屑病合并妊娠时,55% 的病例病情会改善,特别在妊娠晚期改善最为明显^[255]。病情改善和雌激素与孕酮水平同时升高有关。但银屑病妇女孕前肥胖、吸烟、患抑郁症、多囊卵巢综合征、代谢综合征的比例增加,可能对妊娠结局造成不良影响,包括早产、低出生体重儿、小于胎龄儿、新生儿系统性红斑狼疮等。21% 的银屑病患者病情在孕期无明显变化,23% 病情会恶化^[255]。妊娠期泛发性脓疱型银屑病是一种特殊类型的银

屑病,病情危重,严重威胁母亲及胎儿的生命。银屑病妇女在妊娠期间应严密监测胎儿状况,及时采取干预措施以预防不良妊娠结局。

1. 局部治疗: 可选用润肤剂和保湿剂作为在妊娠及哺乳期最安全一线基础用药。糖皮质激素属于妊娠 C 级药物,认为外用糖皮质激素引起畸形、早产等的风险较小,小面积孕前至孕期全程使用弱效和中效糖皮质激素相对安全,但禁止大面积、强效糖皮质激素的使用^[256-261]。焦油制剂局部会导致多环芳烃化合物的吸收,而后者有潜在致畸作用,妊娠患者不推荐应用。地萘酚具有潜在致癌性,可能影响生育能力及对胎儿造成危害,故不推荐应用。维生素 D3 衍生物属于妊娠 C 级药物,尚缺乏安全性资料,不建议孕期尤其孕前期 3 个月局部外用^[262]。目前尚无妊娠妇女外用他克莫司和吡美莫司的临床资料,不建议使用。

2. 光疗: NB-UVB 是妊娠银屑病相对安全的二线治疗。建议妊娠银屑病患者进行长期治疗时常规补充叶酸并定期监测血清叶酸水平^[263]。光化学疗法中补骨脂素具有致突变作用,妊娠期银屑病患者禁用。

3. 系统治疗: 糖皮质激素为 C 类孕妇用药,很少系统应用治疗妊娠银屑病,仅在妊娠期泛发性脓疱型银屑病使用,应尽量避免在妊娠的头 3 个月应用。环孢素为 C 类孕妇用药,目前关于银屑病孕妇使用环孢素的报道很少,在鼠胚胎中可产生致畸性及胚胎毒性。生物制剂属于 B 类孕妇用药,在妊娠期及哺乳期使用建议如下: ① 在怀孕的前半期可以使用 TNF- α 拮抗剂^[264]; ② 怀孕期间 TNF- α 拮抗剂的长期使用可以根据银屑病疾病的严重程度的不同而被考虑; ③ 如果在整个怀孕期间需要使用生物制剂治疗,考虑使用塞妥珠单抗,因为其不会大量地穿过胎盘^[265],依那西普也可能是一个合理的选择,因为它的胎盘转移比阿达木单抗或英夫利西单抗更少^[254]; ④ 婴儿母亲经常用生物制剂进行治疗,婴儿在出生后 6 个月内不能接种活疫苗,会增加感染的风险; ⑤ 目前使用 TNF- α 拮抗剂治疗的母亲的母乳喂养通常被认为是安全的^[266-267]; ⑥ 银屑病是不良妊娠结果的一个风险因素,在怀孕期间对疾病的控制可以优化孕产妇和胎儿的健康。对于生物制剂的使用,应在充分权衡患者的受益及可能出现的风险后谨慎使用。

(七) 老年人银屑病: 老年银屑病患者容易伴发器官的进行性功能障碍,例如肾功能下降等。老年

人皮肤生理特点是皮脂腺分泌减少,皮肤干燥,皮肤屏障功能容易受损,皮肤逐渐萎缩变薄,对于药物耐受性减低。老年人的行动能力、自理能力等也会随着年龄增长而逐渐受限。经济能力和对于治疗的期望和用药依从性也有所差别。对老年人银屑病治疗方法的选择和用药,必须考虑到以上特点。

1. 局部治疗:是老年人银屑病的一线治疗。外用糖皮质激素对于老年人更容易出现皮肤不良反应,包括萎缩、毛细血管扩张、继发性皮肤感染、反跳现象和快速耐受等,应谨慎选择。对于变薄萎缩的皮肤部位特别是屈侧皮肤,应该避免使用产生刺激的外用药^[268]。卡泊三醇和倍他米松的复方制剂能够减少相关不良反应,提高疗效,且具有较好的用药方便性和依从性^[269]。

外用药物的疗效不够,且多种合并症和相关风险因素使老年银屑病患者不适合系统药物治疗,建议进行光疗。在密切观察随访的情况下,光疗在老年人群是有效和可靠的^[270]。老年患者在使用光疗设备时,在全仓光疗仪中需要更好的支撑或护栏以保持平衡。

2. 系统治疗:阿维 A 可用于老年银屑病患者,但应注意甘油三酯升高的风险,使用时应注意检测血脂,并密切监测肝酶。环孢素也可用于老年银屑病患者,由于老年人主要的药代动力学变化是肾功能下降,因此,环孢素应该谨慎使用。如果计划使用环孢素,则需排查高血压、肝肾功能不全、高脂血症、电解质损害、低白细胞、低血小板和低红细胞计数等。避免由于已有其他疾病使用环孢素而导致的过量使用^[268]。甲氨蝶呤治疗老年银屑病患者有效,但仍需慎重使用,且需要根据肌酐清除率调整甲氨蝶呤的给药剂量。

生物制剂及其他靶向小分子药物:生物制剂治疗的安全性及有效性在老年人和年轻人中无显著差异。对于具有较多合并症和合并用药的老年银屑病患者,生物制剂可能是更好的选择^[271]。由于老年银屑病患者感染的基线风险较高,因此在老年患者中更应注意排查感染风险。依那西普耐受性良好,可能是因为与其他生物制剂相比,依那西普的免疫抑制作用较弱^[272]。靶向小分子药物也正在成为老年银屑病有前景的选择。多种小分子抑制剂在老年银屑病患者中表现出疗效,但他们需要更大的头对头研究和上市后研究,以评估其在特定患者人群中的有效性和安全性。

八、银屑病的皮肤护理

银屑病的皮肤护理治疗是银屑病防治的重点。银屑病的“难治”在于复发,持之以恒的皮肤自我护理不仅能辅助治疗银屑病,更重要的是通过保护皮肤屏障预防银屑病复发。银屑病皮肤护理主要包括:皮肤清洁、保湿、外用药物治疗护理、皮肤封湿包护理和光疗后皮肤护理。

(一)皮肤清洁护理:

1. 皮肤污垢清除:皮肤污垢清除是指清除附着在皮肤表面的垢着物,主要是鳞屑,既影响汗腺分泌,又因为鳞屑是各种病原体的“培养基”,在妨碍皮肤和黏膜正常生理功能发挥的同时活化天然免疫系统,导致银屑病迁延、反复。头皮银屑病除需要勤清洗,剪短发外,可先使用适合于头皮的“糖皮质激素类搽剂”,一般 1~2 周明显改善,以后停用或减少使用次数,改用或联合使用非糖皮质激素类搽剂。

2. 选择合适的清洁剂:一般选择清水洗浴或使用皮肤清洁剂。降低皮肤干燥程度,促进皮肤水合作用。可选用既有保湿又有清洁作用的皮肤清洁剂。浸浴时使用浸浴添加剂后可以在皮肤上留下一层保护膜,提高保湿效果。

3. 清洁方式:以沐浴为主,水温 35℃~37℃为宜,时间不超过 15 min,最佳频率是 1 次/d,如果皮肤脱屑严重,可增加洗澡频率。避免用力搓揉,禁用粗糙的毛巾、尼龙球和过度擦搓。

(二)皮肤保湿护理:浴后即,光疗后即。一般每日 1 次,对特别干燥的皮肤可以每日 2 次。首选经过临床验证对银屑病有辅助治疗作用的产品,个人的舒适感及经济承受能力也是影响选择的重要因素。

(三)皮肤封包护理:体表治疗区域对涂敷药物的患处表面进行封闭式包裹(皮肤屏障修护剂),增加局部药物吸收,增强药物疗效。

(四)皮肤湿包护理:采用纱布敷料、双层绷带或棉质衣裤覆盖于治疗区域,内层为湿性敷料,外层为干性敷料。干性外层可以减少湿性内层的水分蒸发,延长内层的保湿和镇静作用。

(五)光疗皮肤护理:光疗前应仔细了解患者目前的用药,包括中药及保健品,排查有无光敏感药物,光疗前不宜涂抹任何外用药或保湿剂,以便光疗发挥最大效应;光疗中做好眼睛、面部等自我防护,男性应保护生殖器。光疗后立即使用皮肤屏障修护剂,减轻紫外线对皮肤屏障的损伤。

第五章 银屑病传统中医的诊断及治疗

一、病因病机

中医认为银屑病为内外因素共同作用的结果,其形成多属血分热毒炽盛,壅于肌表。病久营血亏耗,血行不畅,变生瘀血,或致生风化燥,肌肤失养。

伏邪于络为银屑病发病的基础:伏邪主要指先天、外感、内生、转化等邪气^[273]。银屑病未发时伏邪藏匿于脉络^[274],随着伏邪不断积聚或正气的变化,正邪相对平衡被打破,正气无力对抗和抑制伏邪,伏邪乘势而发,从而导致银屑病。

气滞血瘀为银屑病发病起始病机:气滞血瘀,瘀阻络脉,导致血瘀;瘀而化热,形成血热;瘀热壅盛而生毒,造成热毒;血热毒邪耗伤营血,夺津灼液,又血瘀阻络脉,化燥生风,又风燥久羁形成血燥;或致气机壅滞。

瘀热血毒为银屑病发病的核心病机:血瘀热化为瘀热,热盛生毒,然瘀热血毒常互为因果,致银屑病的发生、发展。同时,在银屑病发病中瘀热血毒互结,形成复合病因病机,在银屑病的发病中起到关键作用。

二、各种症候及临床特征

证型较多,但基本证型为血热证、血瘀证、血燥证、热毒炽盛证、湿热蕴结证、风湿痹阻证。各证型之间可互相转化、演变、兼夹,临床需灵活掌握运用。

(一)血热证:主要见于点滴状或斑块状银屑病进行期。

主症:皮损鲜红,新出皮疹不断增多或迅速扩大。

次症:心烦易怒,小便黄,舌质红或降,脉弦滑或数。

相关证型及类证鉴别:血热内蕴证、血热风盛证、风热血燥证。

(二)血瘀证:主要见于点滴状或斑块状银屑病静止期。

主症:皮损暗红;皮损肥厚浸润,经久不愈。

次症:肌肤甲错,面色黧黑或唇甲青紫;女性月经色暗,或夹有血块;舌质紫暗或有瘀点、瘀斑;脉涩或细缓。

相关证型及类证鉴别:瘀滞肌肤证、气滞血瘀证、血瘀肌肤证。

(三)血燥证:主要见于点滴状或斑块状银屑病

退行期及静止期。

主症:皮损淡红,鳞屑干燥。

次症:口干咽燥;舌质淡,舌苔少或薄白;脉细或细数。

相关证型及类证鉴别:血虚风燥证。

(四)热毒炽盛证:主要见于红皮病型或泛发性脓疱型银屑病。

主症:全身皮肤潮红肿胀,灼热,大量脱屑,或泛发密集小脓疱。

次症:壮热、畏寒、头痛、口干、便干、溲赤;舌红绛,苔黄腻或苔少;脉弦滑。

相关证型及类证鉴别:火毒炽盛证、毒热炽盛证。

(五)湿热蕴结证:主要见于局限性脓疱型或反向银屑病。

主症:皮损好发于掌跖或皱褶部位,局部脓疱,或潮红、浸渍、糜烂,自觉瘙痒。

次症:可伴有胸闷纳呆,神疲乏力;舌红或暗红,苔黄腻,脉滑数。

相关证型及类证鉴别:湿毒蕴阻证。

(六)风湿痹阻证:主要见于关节病型银屑病。

主症:关节红肿热痛,或晨僵、变形、活动功能障碍,主要侵犯手足小关节,严重者膝、踝、脊柱等大关节亦可受累,皮肤红斑、丘疹、鳞屑。

次症:瘙痒;舌质红,苔黄厚腻,脉滑数。

相关证型及类证鉴别:风湿阻络证、风湿寒痹证。

三、中医内治法基本治则及推荐方剂

(一)血热证:清热凉血解毒。推荐方剂:犀角地黄汤或凉血解毒汤^[275]。常用中药:水牛角、牡丹皮、生地黄、赤芍、土茯苓、生槐花、紫草、白鲜皮、赤芍等。

(二)血瘀证:活血化瘀解毒。推荐方剂:活血散瘀汤^[276]、桃红四物汤^[277]、活血散瘀消银汤^[278]。常用中药^[276]:紫草、赤芍、白芍、鸡血藤、牡丹皮、莪术、丹参、桃仁、红花、川芎、白花蛇舌草等。

(三)血燥证:养血润燥解毒。推荐方剂:养血解毒汤或当归饮子加减^[279]。常用中药^[280]:当归、生地黄、白鲜皮、土茯苓、生甘草、丹参、赤芍、牡丹皮、防风、白芍等。

(四)热毒炽盛证^[281]:泻火解毒。推荐方剂:犀

角地黄汤合黄连解毒汤加减。常用中药:水牛角、生地、玄参、黄连、黄芩、丹皮、赤芍、银花、紫草、旱莲草等。

(五) 湿热蕴结证^[281]:清热利湿解毒。推荐方剂:萆薢渗湿汤合五味消毒饮加减。常用中药:金银花、川萆薢、丹皮、黄柏、赤芍、土茯苓、鱼腥草、蒲公英、生地、玄参等。

(六) 风湿痹阻证^[281]:祛风燥湿,清热通络。推荐方剂:独活寄生汤加减。常用中药:独活、羌活、桑寄生、杜仲、川牛膝、秦艽、忍冬藤、鸡血藤、桑枝、土茯苓、防风、川芎、当归、赤芍等。

四、中成药外用剂

(一) 中药软膏及油膏:

1. 普连膏(组成:黄芩末 1 份、黄柏末 1 份、凡士林 8 份):适用于点滴状和斑块状银屑病,2 次/d 外用,疗程 4 周^[282]。

2. 湿润烧伤膏(组成:黄连、黄柏、黄芩、地龙、罂粟壳):适用于红斑泛发的点滴状、斑块状银屑病和红皮病型银屑病。清洁皮损后,外涂湿润烧伤膏,厚约 2 mm,每 4~6 h 换药 1 次,疗程 4 周^[283]。

3. 复方青黛膏(组成:青黛、黄柏、滑石、炉甘石、凡士林):适用于点滴状和斑块状银屑病,2 次/d 外用,疗程 4 周^[284]。

4. 复方青黛油膏(青黛、黄芩、黄柏、冰片和基质组成),1 次/d 外用,适用于斑块状银屑病,疗程 12 周。不良反应:可能会出现瘙痒^[285-286]。

(二) 中药油剂:

1. 青黛提取物油剂[青黛粉(含 3.15%靛蓝和 0.15%靛玉红)和橄榄油组成]:适用于银屑病指(趾)甲损害,2 次/d 外用,疗程 4 周^[287]。

2. 紫草油剂(紫草和芝麻油组成):适用于斑块状、红皮病型银屑病,2 次/d 外用,疗程 4 周^[288]。

(三) 中药外治法:

1. 涂擦疗法:适应证为点滴状和斑块状银屑病。皮损少而局限者,如皮损面积占全身面积的 10% 以下者,可选用外用涂擦,多使用软膏、油膏或霜剂,如普连膏、湿润烧伤膏、复方青黛膏、复方青黛油膏等具有清热解毒、凉血活血、润肤止痒的功效,利于清除皮损,控制症状,促进皮肤屏障修复。

2. 中药封包疗法:适应证为点滴状和斑块状银屑病静止期皮损较厚者,或各型银屑病皮损干燥脱屑者,或拒绝使用含有糖皮质激素类药膏的患者。

3. 中药药浴疗法:适应证为各型银屑病患者,急性病情慎用。水温调至 36℃~41℃,时间为 20~30 min,1 次/d。常用药物:血热证者可选用丹皮、蒲公英、败酱草、土茯苓、苦参、黄柏等;血瘀证可选用当归、桃仁、红花、丹参、三棱、莪术、王不留行等;血燥证可选用鸡血藤、当归、白鲜皮、川椒、徐长卿、透骨草等^[289]。

4. 中药熏蒸疗法^[290]:适应证为斑块状银屑病患者,急性病情不宜用,以免继发红皮病。治疗宜在饭后 1~2 h 内进行,空腹或饱餐后不宜操作。熏蒸前后适当补充水分,防止出汗过多引起虚脱。根据患者的耐受能力调节温度,一般为 38℃~45℃,熏蒸时间为 20 min。每周 2~3 次,10 次为 1 个疗程。

5. 中药溻渍疗法:适应证为点滴状和斑块状银屑病进行期。将灭菌纱布叠至 6~8 层厚度后浸于中药洗液中,使用时将其拧至不滴水为度,将其溻渍于皮损处,2 次/d,20 min/次。

6. 穴位注射疗法:适应证为各种类型的银屑病。常用穴位:血海、曲池、足三里、三阴交(每次注射只选一至两穴,取双侧)。常用药物:双黄连注射液^[291]、复方丹参注射液及自身静脉血^[291]。四肢部穴位注射剂量为 1~2 ml。一般每日或隔日 1 次,6~10 次为 1 疗程。反应强烈者,可隔 2~3 日 1 次,穴位可左右交替使用。每个疗程间可休息 3~5 日。

五、中医非药物治疗

(一) 火罐疗法:留罐法适用于点滴状、斑块状银屑病及关节病型银屑病;闪罐法适用于斑块状银屑病;走罐法适用于点滴状及斑块状银屑病静止期、退行期;刺络拔罐适用点滴状、斑块状银屑病静止期及退行期和关节病型银屑病。

(二) 针刺疗法:补益气血、祛风散寒、除湿止痒、活血化瘀。适用点滴状、斑块状银屑病静止期及退行期,关节病型银屑病。常用穴位:主穴,合谷、曲池、血海、三阴交;配穴,瘙痒且皮损多发生在四肢加风市,多发头皮加风池,多发躯干加风门,病情反复难愈加肺腧、膈腧、足三里等^[292]。

(三) 穴位埋线疗法:清热解毒、健脾祛湿、活血通络、调和气血。适用各种类型的银屑病。常用穴位:肺俞、心俞、肝俞、脾俞、肾俞、足三里、血海等穴,每次以 2~4 个穴位为宜。

(四) 火针疗法:适用于点滴状、斑块状银屑病

静止期及退行期和关节病型银屑病。长期口服阿司匹林等抗凝药者、血液系统疾病及凝血机制障碍者禁用。常用穴位:阿是穴。

(五)三棱针疗法:适用于点滴状、斑块状银屑病进行期及静止期,脓疱型银屑病,红皮病型银屑病。常用穴位:耳尖、大椎、陶道、肝俞、脾俞,每日选 1~2 个穴。斑块状银屑病,可选局部皮损阿是穴点刺。

(六)耳针疗法:适用各种类型的银屑病。常用穴位:肺、大肠、脾、胃、肾、内分泌、肝、神门或敏感点。常用穴位:指、腕、肘、锁骨、踝、膝等穴(根据疼痛部位选穴)。耳贴常用穴位:肺、心、肾上腺、内渗出、神门、耳穴、交感、皮质下、内分泌、肾、肝、脾等。

六、口服中成药

口服中成药治疗银屑病临床应用较为广泛,该类药物大部分药味组成较多,作用和缓,建议与其他方案联合应用。

(一)血热证:复方青黛胶囊、复方青黛丸、复方青黛片、消银颗粒、消银胶囊、八宝五胆药墨、消银片、银屑胶囊、克银丸、紫丹银屑胶囊。

(二)血瘀证:郁金银屑片、银屑胶囊。

(三)血燥证:消银颗粒、消银胶囊、消银片、紫丹银屑胶囊、银屑胶囊、苦丹丸。

(四)其他:

1. 雷公藤多苷:适用于点滴状、斑块状、关节病型银屑病^[293]。用量按体重计算,1~1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 3 次饭后服用。不良反应主要是性腺抑制、骨髓抑制(如白细胞或全血细胞减少症)及胃肠道反应(如纳差、恶心、呕吐、腹痛、腹泻),并有可逆性肝酶升高和血肌酐清除率下降等。有生育要求男女禁用。用药期间应定期监测血常规及肝功能^[293-294]。此外,还有研究报道患者服用雷公藤多苷片后出现皮肤干燥、红斑^[294]。

2. 复方甘草酸苷类:具有免疫调节、抗炎、抗过敏和保肝作用。可用于银屑病的辅助治疗,有糖皮质激素样作用,应用维 A 酸或甲氨蝶呤等免疫抑制剂时,配合服用可减少肝损^[293]。饭后口服,成人通常 1 次 2~3 片,小儿 1 次 1 片,每日 3 次。静脉滴注,成人通常每日 1 次,40~60 ml。不良反应有糖皮质激素样反应,可引起部分患者血压、血糖升高、或水钠潴留,胃溃疡或皮肤感染者慎用^[293,295]。

第六章 医学教育

一、根据患者的性格特点给予有针对性的银屑病医学教育

首先,应加强患者对银屑病的认识,银屑病是一种免疫介导的系统炎症性疾病,并无传染性,应教育患者建立自信,不应对患病感到自卑、抑郁。分析患者发病和加重的重要诱发因素,拟定合理的治疗方案,开展科普教育,使患者认识心理治疗的重要性。其次,应根据患者疾病严重程度进行对症治疗,不听信偏方、秘方、验方。医生根据患者的具体情况,病变类型、发病部位、皮损状况、经济承受能力等,双方作出最合适的选择,同时兼顾银屑病共病权衡利弊,选取最有利于疾病的治疗方案。此外,对不同的患者进行不同的健康管理,教育患者

养成良好的生活习惯,如戒烟、戒酒,尽量通过药物治疗和自身调理达到临床治愈目的。

二、银屑病相关知识:面向全社会的医学科普宣传教育

应当加强对全社会的医学科普宣传,告知大众银屑病是一种无传染性的炎症性疾病,对其正常生活、学习无特殊影响。对银屑病患者的态度应当一视同仁,消除患者的心理顾虑。家庭和全社会对银屑病患者要尊重、关怀、支持和鼓励,积极地参加各种文体活动,疾病控制后正常工作,融入正常的社会活动中,而不是歧视和排斥。此外,虽然银屑病有遗传因素的存在,但目前的研究并没有指出其遗传的必然性。

第七章 预防

精神心理因素、感染、物理创伤、治疗不当、不良生活习惯等都有可能加重或导致银屑病复发,因此预防也应因人而异,根据病因而异。

1. 首先要引导患者正确认识银屑病,正确治疗及适当锻炼,可以减少银屑病的复发及抑郁、自杀倾向等心理疾病的发生。

2. 预防感染:大量研究显示,银屑病与感染相关,其中链球菌感染不仅与急性点滴状、斑块状银屑病关系密切,与关节病型、脓疱型银屑病都有关。

3. 避免受潮着凉:中医学认为外感伏邪可诱发银屑病。患者应尽量避免大冷大热刺激皮肤,保持居住场所通风干燥。

4. 保护皮肤屏障功能:银屑病患者本身存在皮肤屏障明显受损,因此在治疗过程中建议患者每日涂抹润肤霜保护皮肤屏障,并将屏障功能的修复作为治疗银屑病必不可少的一部分。

5. 尽量避免物理性创伤:因处于进行期的银屑病皮损存在同形反应,因此应避免对皮肤的搔抓、磕碰、切割、烧烫等各种创伤。

6. 避免使用可能导致银屑病加重的药物:如 β

受体阻滞药、非甾体类抗炎药、抗疟药等。在银屑病治疗方面杜绝偏方,不急于求成,不盲目追求“根治”。

7. 保持健康的生活方式:工作和生活中学会劳逸结合,保持健康的饮食、运动、睡眠、卫生、排便习惯。

8. 银屑病共病的预防:应饮食控制、适当体育锻炼,定期进行体检等。制定一级和二级预防策略。一级预防针对风险群体、健康个体和无疾病症状的人群,这些群体可以受益于健康促进行为。二级预防始于疾病早期阶段,可用于早期发现疾病或阻止疾病进展。在这个阶段,病理过程已经开始,累及的个体通常没有明显的疾病症状。

第八章 银屑病相关问题及解答

1. 什么是银屑病?

现代临床医学将银屑病定义为一种具有遗传倾向、慢性、复发性、炎症性疾病,可累及多个系统。一般老百姓从中国传统医学的认识出发,把牛皮癣的“癣”与头癣、足癣之类传染性疾病的“癣”混为一谈,实际上银屑病不是“癣”。

2. 银屑病会遗传吗?

银屑病有一定的遗传概率,现在的研究也证明了银屑病的遗传性倾向,双生子研究显示,同卵双生子的发病一致率达到65%~70%,远较异卵双生子高(15%~20%)^[296-297]。张学军等^[298]在1 043个寻常型银屑病患者中开展遗传流行病学调查,发现有家族史的银屑病患者达31.26%,银屑病一级亲属和二级亲属的患病率分别为7.24%和0.95%,较之前流行病学调查中一般人群的患病率高。在遗传的基础上,也可能受到精神因素、皮肤外伤以及体内外环境因素等多种因素的作用而发病。具体到银屑病患者个体身上,发病原因又各不相同,甚至同一银屑病患者身上有多种诱发因素同时存在。

3. 银屑病会不会传染?

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,这种炎症不是由传染性致病因子,如病毒、细菌、真菌或寄生虫等直接引起,不会传染。从临床实践中追访调查近千名患者,没有发现夫妻之间传染的病例。

4. 银屑病与环境因素有关吗?

环境因素在诱发及加重银屑病中起重要作用,仅有遗传背景尚不足以引起发病。最易促发或加

重银屑病的环境因素是感染、精神紧张、应激事件、外伤手术、妊娠、肥胖、酗酒、吸烟和某些药物作用等。其中感染备受关注,如点滴状银屑病发病常与咽部急性链球菌感染有关。

5. 患了银屑病能怀孕吗?

虽然银屑病具有遗传因素,在银屑病发病中占有一定的比例,但并不是说银屑病患者所生的子女就一定会发生银屑病。夫妻一方或双方是银屑病是否可以怀孕应由夫妻双方决定,我国的法律没有规定,银屑病本身也不是法律规定不能怀孕的疾病范畴。

6. 银屑病为什么会有季节性?

银屑病冬重夏轻。冬季天气比较寒冷,皮肤干燥,人体内代谢下降,免疫功能和血液循环改变。患者不能及时适应天气变化导致免疫能力下降,再加上因天气寒冷而室外运动减少,室内空气不易流通,病菌易繁殖、传播,尤其呼吸道感染会导致银屑病病情加重。另外,紫外线照射对银屑病治疗有效,冬季因衣服遮挡使皮肤无法照射日光可能也是银屑病冬季加重的原因之一。

7. 银屑病为什么会脱屑?

正常人皮肤完成表皮基底细胞演变成最外层的角质层的全过程需要28 d左右,而银屑病病理生理的一个重要特点是表皮基底层角质形成细胞增殖加速,有丝分裂周期缩短为37.5 h,表皮更替时间也从28 d缩短为3~4 d。这样导致角质形成细胞过快通过表皮,使角质形成过多、过快,大量的角

质疏松地堆积于皮肤表面,形成明显脱屑。

8. 银屑病是皮肤癌症吗?

银屑病不是皮肤癌症。银屑病与皮肤癌是完全不同的两类疾病,皮肤癌是指皮肤组织恶变所导致的肿瘤;而银屑病是一种反复发作,难以根治的慢性炎症性疾病,给患者身心带来极大的痛苦。

9. 银屑病能根治吗?

目前银屑病尚不能根治,少部分患者经过有效治疗后可以不复发,达到临床治愈。而绝大多数患者经过缓解后又会复发。目前的医疗水平对各种银屑病均可有效予以控制,反复发作的银屑病只要治疗方法正确,总的病情趋势是逐渐减轻的。

10. 既然银屑病不能根治,那么关于该病的治疗,有何建议?

银屑病是一种多因素复杂性疾病,如同糖尿病、高血压一样,目前无法根治。银屑病压根就不存在所谓的“根”。临床上很多患者,几年甚至十几年病情没有反复是非常常见的。也有一些患者每年复发1次或者几次,通过规范的治疗大多数也可以将病情控制得很好。某些医疗机构宣传银屑病可以根治是极其不科学,也是非常不负责任的,误导了很多银屑病患者。因此,在面对“银屑病能否彻底去根”这一问题有以下几点建议:①银屑病虽然顽固但并非全都不能临床治愈,部分患者经过有效的治疗后可以不复发;②银屑病复发也并不可怕,目前的医疗水平对各种银屑病都能有效地予以控制;③反复发作的银屑病只要治疗原则正确,其总的病情趋势是逐渐减轻的;④不要轻信“包治除根”的说法,各种广告中很多“根治”永不复发的“特效药”或“特效疗法”没有经受规范临床试验,是不存在的;⑤到正规医院在专科医生的指导下规范治疗,不可胡乱用药;⑥极少数病情顽固患者久治不愈,可能与患者的不规范治疗有关。

11. 泡温泉对银屑病有好处吗?

泡温泉实际是矿泉浴,具有清洁皮肤、促进血液循环、改善新陈代谢、发汗等作用,温泉一般含有多种矿物质,有效成分多为硫磺,有些也含有放射性物质(如放射性氡),对银屑病有一定的辅助治疗作用。

12. 银屑病治疗都有哪些方法?

银屑病的治疗可以概括如下:寻找病因及一般性治疗:比如为链球菌上呼吸道感染或其他部位感染诱发的,可用抗生素治疗法控制;如为精神创伤诱发的,则应在治疗中使用心理疗法等。

一般治疗中包括对症处理,内服及外用药物合用或联用,但切勿滥治。寻常型银屑病要勤清洁,但对红皮病型者则不宜用力擦洗。

外用药物局部治疗:根据不同情况,选用外用制剂涂于皮损处,作用快、疗效显著。皮损不多的可以单独外涂药物即能收到良好效果。

(1)内用药物治疗:是通过口服或注射、静脉滴注让药物进入体内,以达到治疗银屑病的目的。比如抗生素疗法、维A酸疗法、免疫抑制疗法等。

(2)中医中药治疗:辨证施治物理疗法,如紫外线照射、日光浴、矿泉温泉浴等。

(3)光化学治疗:内服或外用光敏剂后照射紫外线,以引起光敏反应来治疗该病。

(4)生物反馈治疗:是心理治疗的一种行为治疗手段,通过训练调整体内不良心理、生理反应来治疗银屑病。

(5)生物制剂疗法:靶向治疗银屑病,常用生物制剂有依那西普、阿达木单抗、英夫利西单抗。司库奇尤单抗等。

13. 治疗银屑病最好的专家是谁?

所谓最好的专治银屑病的医院,最好的治疗专家等,绝不是在广告里,不是在铺天盖地宣传中。那些所谓“基因疗法”、“纯中医中药疗法”、“根治,永不复发疗法”等等,都是无稽之谈!

临床上我们遇到的病情加重、转型(从寻常型转化为红皮病,或脓疱型等)的患者,其中大部分是因为寻求“名医”所致。尤其是因病情重,需要住院治疗的患者,往往都有过多处就医的病史。

14. 银屑病需要忌口吗?

忌口应该视个体差异而定,一味忌口,将使人体丧失大量营养,不利病情好转。但是忌烟酒和辛辣刺激性食物是必要的。没有确切证据提示患者不能食用牛羊肉等。由于银屑病的具体发病机制尚未明确,因此不能排除少数患者的发病可能与食物有关,患者对某些食物过敏可能起到诱发银屑病的作用,应避免再次食用该食物。

15. 银屑病皮损消退后还需要服药巩固吗?

银屑病皮损消退后应继续巩固疗效。银屑病皮损消退后立即停止治疗,复发率较高。银屑病达到临床治愈,皮损消退,但其免疫、微循环、新陈代谢功能仍未完全恢复正常,一般需要至少2个月才能复原。所以在临床痊愈后,应再继续服用2~3个疗程进行巩固治疗,以减少复发。

第九章 银屑病专业组织

一、部分国际银屑病专业组织

1. International Psoriasis Council: 国际银屑病协会(IPC), 成立于 2004 年, 隶属于国际皮肤科学会联盟(ILDS), 是国际官方的银屑病协会组织。有 24 个国家的 100 多个国际成员, 是以皮肤科医生为主体的非营利性国际银屑病专业组织, 致力于银屑病领域如科学研究、教育、患者照护等方面进行交流, 推动世界范围对银屑病患者的关怀工作。网址: <http://www.psoriasis-council.org/>。

2. International Federation of Psoriasis Associations: 国际银屑病协会联合会(IFPA), 世界非赢利性银屑病协会组织, 成员由银屑病患者与皮肤科医生、研究人员组成, 其目的是提高和改善银屑病患者生活质量。网址: <http://www.ifpa-psy.org/>。

3. Skin Inflammation & Psoriasis International Network: 皮肤炎症和国际银屑病联盟(SPIN), 成立于 2004 年, 2016 年以前称为国际银屑病联盟(PIN), 2016 年后把慢性炎症性皮肤病纳入其中, 更名为 SPIN, 该组织以医生和患者为主体, 目前拥有来自 100 个国家的 4 700 个皮肤科医生及 330 个皮肤病中心, 43 个患者组织。SPIN 的目标是提高慢性炎症性皮肤病, 尤其是银屑病和特应性皮炎患者的医疗质量, 促进国际合作。网址: <http://www.spindermatology.org/>。

4. National Psoriasis Foundation: 美国国家银屑病基金会(NPF), 成立于 1966 年, 是一个非营利组织, 致力于治疗银屑病, 改善受影响人群的生活。银屑病基金会已发展成为 800 多万美国银屑病和银屑病关节炎患者的倡导组织。网址: <https://www.psoriasis.org/>。

5. The Asian Society for Psoriasis: 亚洲银屑病学会(ASP), 成立于 2018 年 12 月, 宗旨是“交流与合作(To Know Others and To Do Something Together)”。本着这一宗旨, 学会将组织一系列学术交流和青年医师培训活动, 并陆续开展区域银屑病流行病学调查、疗效与安全性研究、患者生活质量评估以及患者教育等工作, 期望把亚洲银屑病的基础研究和临床诊疗提升到一个新的水平。网址: <http://asp.umin.jp>。

二、部分国内银屑病专业组织

1. 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专委会:

成立于 2003 年, 隶属于中华医学会皮肤性病学分会, 分为银屑病学组和银屑病研究中心, 共有 75 位银屑病研究领域的专家学者, 是国内官方的银屑病组织。致力于推动我国银屑病防治事业发展, 普及银屑病科普教育, 通过“医患学术讨论会”, 介绍交流有关银屑病防治经验和信息, 造福我国数百万银屑病患者。银屑病学组的任务是通过研究、科普行动、教育宣传等提高银屑病综合防治水平。网址: <http://csd.cma.org.cn/contents/131/2028.html>。

2. 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病亚专业委员会: 2015 年 4 月成立, 共有 37 人, 专委会秉承医师协会“培训、提高、服务”的宗旨, 每年举办研讨会, 分别就银屑病、自身免疫性疱病、血管炎、脂膜炎、结缔组织疾病和糖皮质激素在皮肤科的应用等方面进行研讨。网址: <http://www.cda2005.com/sub-committee.html>。

3. 中国非公立医疗机构协会皮肤专业委员会银屑病学组: 2019 年 8 月成立, 宗旨是推进全国银屑病诊治的规范化进程, 联系专业民营医疗机构, 规范和提高广大医生诊治银屑病技能水平, 促进和提高我国银屑病的基础与临床研究, 更好地为我国银屑病患者提供优质高效的医疗服务, 改善和提高患者的生活质量。学组成立时间不长, 积极筹办全国银屑病专题会议, 银屑病科普教育及医患互动活动。网址: <http://www.cnmia.org/intro/intro.1987.aspx>。

《中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)》编写委员会:

主任委员: 张学军(安徽医科大学第一附属医院)

副主任委员: 郑捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、杨志波(湖南中医药大学第二附属医院)、郑敏(浙江大学医学院附属第二医院)、顾军(上海市长海医院)

委员(按姓名字母顺序排列): 陈翔(中南大学湘雅医院)、崔勇(中日友好医院)、范卫新(南京医科大学第一附属医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院)、李斌(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院)、刘红霞(新疆医科大学附属中医医院)、刘巧(江西中医药大学第二附属医院)、卢传坚(广东省中医院)、吕成志(大连市皮肤病医院)、马慧群(西安交通大学第二医院)、史玉玲(同济大学附属第十人民医院)、王刚(第四军医大学西京皮肤医院)、徐金华(复旦大学附属华山医院)、张安平(安徽医科大学第一附属医院)、张春雷(北京大学第三医院)、张福仁(山东省皮肤病性病防治研究所)、张建中(北京大学人民医院)、张锡宝(广州市皮肤病防治所)、周冬梅(首都医科大学附属北京中医医院)

秘书长:张锡宝(广州市皮肤病防治所)

秘书:张三泉(广州医科大学皮肤病研究所)、李欣(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、张耀华(复旦大学附属华山医院)、杨青(山东省皮肤病性病防治研究所)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全国银屑病流行病学调查组. 全国 1984 年银屑病流行病学调查报告[J]. 中华皮肤科杂志, 1986,19(5):253-261.
- [2] 丁晓岚, 王婷琳, 沈伏威, 等. 中国六省市银屑病流行病学调查[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010,24(7):598-601.
- [3] 王晓晖. 西南 4 省市银屑病流行病学调查研究[J]. 哈尔滨医药, 2017,37(5):426-427.
- [4] Helmick CG, Lee-Han H, Hirsch SC, et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 national health and nutrition examination surveys[J]. Am J Prev Med, 2014,47(1):37-45. doi: 10.1016/j.amepre.2014.02.012.
- [5] 赵娜, 吴卫志, 杨平. 银屑病流行病学研究进展[J]. 山东医药, 2013,53(39):95-97. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.39.039.
- [6] 庞春坤, 高婷婷. 中国人群银屑病发病危险因素的 Meta 分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013,29(4):235-238. doi: 10.3969/j.issn.1009-1157.2013.04.005.
- [7] 刘俊伶, 冯燕艳, 普雄明. 银屑病与代谢综合征的流行病学[J]. 实用皮肤病学杂志, 2014,(6):444-446,449. doi: 10.11786/syphbz.1674-1293.20140615.
- [8] 蔡云飞, 吴严, 高兴华. 中国银屑病患者合并代谢综合征患病率的 Meta 分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2016,15(7):639-642. doi: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.07.007.
- [9] Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011,25(12):1409-1414. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x.
- [10] Mease PJ, Helliwell PS. Atlas of psoriatic arthritis[M]. London: Springer, 2008.
- [11] Naldi L, Svensson A, Diepgen T, et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey[J]. J Invest Dermatol, 2003,120(5):738-741. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12145.x.
- [12] 张学军, 郑捷. 皮肤性病学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:133.
- [13] Ayala-Fontúnez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases[J]. Psoriasis (Auckl), 2016,6:7-32. doi: 10.2147/PTT.S64950.
- [14] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence[J]. J Invest Dermatol, 2013,133(2):377-385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- [15] Ran D, Cai M, Zhang X. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine[J]. Precision Clinical Medicine, 2019,2(2):120-130. doi: 10.1093/pccmedi/pbz011.
- [16] Winchell SA, Watts RA. Relaxation therapies in the treatment of psoriasis and possible pathophysiologic mechanisms[J]. J Am Acad Dermatol, 1988,18(1 Pt 1):101-104. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70015-8.
- [17] 杨雪琴, 张高明, 张力军. 生物反馈治疗银屑病的探讨[J]. 中华皮肤科杂志, 1993,26(2):119-120.
- [18] Mohla G, Brodell RT. Koebner phenomenon in psoriasis. A common response to skin trauma[J]. Postgrad Med, 1999,106(3):39-40. doi: 10.3810/pgm.1999.09.693.
- [19] Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment[J]. J Dermatol, 2018,45(3):264-272. doi: 10.1111/1346-8138.14139.
- [20] Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014,28(10):1298-1305. doi: 10.1111/jdv.12272.
- [21] Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis[J]. N Engl J Med, 2015,373(14):1329-1339. doi: 10.1056/NEJMoA1412679.
- [22] Lallas A, Kyrgidis A, Tzello TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea[J]. Br J Dermatol, 2012,166(6):1198-1205. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10868.x.
- [23] 徐晨琛, 刘洁, 陈典, 等. 皮肤镜在寻常型银屑病与慢性湿疹鉴别诊断中的意义[J]. 中华医学杂志, 2014,(36):2833-2837. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.36.008.
- [24] Kim GW, Jung HJ, Ko HC, et al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2011,164(3):652-656. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10180.x.
- [25] Errichetti E, Lacarrubba F, Micali G, et al. Differentiation of pityriasis lichenoides chronica from guttate psoriasis by dermoscopy[J]. Clin Exp Dermatol, 2015,40(7):804-806. doi: 10.1111/ced.12580.
- [26] Abdel-Azim NE, Ismail SA, Fathy E. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy[J]. Arch Dermatol Res, 2017,309(4):311-314. doi: 10.1007/s00403-017-1727-2.
- [27] González S, Rajadhyaksha M, Rubinstein G, et al. Characterization of psoriasis *in vivo* by reflectance confocal microscopy[J]. J Med, 1999,30(5-6):337-356.
- [28] Ardigo M, Cota C, Berardesca E, et al. Concordance between *in vivo* reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009,23(6):660-667. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03134.x.
- [29] Zhong LS, Wei ZP, Liu YQ. Sensitivity and specificity of Munro microabscess detected by reflectance confocal microscopy in the diagnosis of psoriasis vulgaris[J]. J Dermatol, 2012,39(3):282-283. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01366.x.
- [30] 钟连生, 金鑫, 权晨, 等. 皮肤三维 CT 在寻常性银屑病诊断中的应用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011,25(8):607-608.
- [31] Gupta AK, Turnbull DH, Harasiewicz KA, et al. The use of high-frequency ultrasound as a method of assessing the severity of a plaque of psoriasis[J]. Arch Dermatol, 1996,132(6):658-662.
- [32] El-Zawahry MB, Abdel El-Hameed El-Cheweikh HM, Abd-El-Rahman Ramadan S, et al. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of skin diseases[J]. Eur J Dermatol, 2007,17(6):469-475. doi: 10.1684/ejd.2007.0261.
- [33] Reed WB, Becker SW, Rohde R, et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study[J]. Arch Dermatol, 1961,83:541-548. doi: 10.1001/archderm.1961.01580100005001.
- [34] Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 1995,32(6):982-986. doi: 10.1016/0190-9622(95)91336-x.
- [35] Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice[J]. Hautarzt, 2012,63(3):202-213. doi: 10.1007/s00105-011-2230-x.
- [36] Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology[J]. J Am Acad Dermatol, 2017,76(3):377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- [37] Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions[J]. J Invest Dermatol, 2010,130(7):1785-1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
- [38] Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid

- diseases: implications for management[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017,76(3):393-403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.
- [39] Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015,13(7):674-690. doi: 10.1111/ddg.12643.
- [40] Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013,27(11):1387-1404. doi: 10.1111/jdv.12024.
- [41] Carvalho AV, Romiti R, Souza CD, et al. Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment [J]. *An Bras Dermatol*, 2016,91(6):781-789. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165080.
- [42] Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, et al. Hypertension is associated with increased age at the onset of psoriasis and a higher body mass index in psoriatic disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2019,38(8):2063-2068. doi: 10.1007/s10067-019-04519-z.
- [43] Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Ivanitsky LV, et al. Impact of interleukin-10 and interleukin-28 gene polymorphisms on the development and course of lupus nephritis [J]. *Ter Arkh*, 2015,87(6):40-44. doi: 10.17116/terarkh201587640-44.
- [44] Shen J, Wong KT, Cheng IT, et al. Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(7):1237-1244. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210390.
- [45] Picard D, Bénichou J, Sin C, et al. Increased prevalence of psoriasis in patients with coronary artery disease: results from a case-control study [J]. *Br J Dermatol*, 2014,171(3):580-587. doi: 10.1111/bjd.13155.
- [46] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis [J]. *JAMA*, 2006,296(14):1735-1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735.
- [47] Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017,76(1):81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042.
- [48] Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register [J]. *Arthritis Rheum*, 2007,56(9):2905-2912. doi: 10.1002/art.22809.
- [49] Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006,55(5):829-835. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040.
- [50] Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity [J]. *Dermatology*, 2016,232(6):633-639. doi: 10.1159/000455840.
- [51] Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study [J]. *Dermatology*, 2008,216(2):152-155. doi: 10.1159/000111512.
- [52] Upala S, Sanguankee A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015,39(8):1197-1202. doi: 10.1038/ijo.2015.64.
- [53] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease [J]. *J Endocrinol*, 2014,220(2):T47-T59. doi: 10.1530/JOE-13-0339.
- [54] Kruglikov IL, Wollina U. Local effects of adipose tissue in psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2017,7:17-25. doi: 10.2147/PTT.S122959.
- [55] Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, et al. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2009,34(2):140-144. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02791.x.
- [56] Gui XY, Yu XL, Jin HZ, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: a hospital-based cross-sectional study [J]. *J Diabetes Investig*, 2018,9(1):39-43. doi: 10.1111/jdi.12663.
- [57] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004,110(2):227-239. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
- [58] Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis [J]. *Arch Dermatol*, 1998,134(12):1582-1585. doi: 10.1001/archderm.134.12.1582.
- [59] Christophers E. Periodontitis and risk of psoriasis: another comorbidity [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017,31(5):757-758. doi: 10.1111/jdv.14249.
- [60] Papadavid E, Dalamaga M, Vlami K, et al. Psoriasis is associated with risk of obstructive sleep apnea independently from metabolic parameters and other comorbidities: a large hospital-based case-control study [J]. *Sleep Breath*, 2017,21(4):949-958. doi: 10.1007/s11325-017-1507-4.
- [61] Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012,26(1):59-65. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04009.x.
- [62] Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011,13(1):R16. doi: 10.1186/ar3240.
- [63] Molina-Leyva A, Jiménez-Moleón JJ, Naranjo-Sintes R, et al. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015,29(4):649-655. doi: 10.1111/jdv.12845.
- [64] Parsi KK, Brezinski EA, Lin TC, et al. Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors? A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012,67(3):357-362. doi: 10.1016/j.jaad.2011.09.006.
- [65] Alamdari HS, Gustafson CJ, Davis SA, et al. Psoriasis and cardiovascular screening rates in the United States [J]. *J Drugs Dermatol*, 2013,12(1):e14-e19.
- [66] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014,47(3):213-215. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.03.017.
- [67] Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2014,15(6):467-478. doi: 10.1007/s40257-014-0097-1.
- [68] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009,61(3):451-485. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
- [69] Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress [J]. *Cutis*, 2018,101(3S):10-12.
- [70] Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2009,10(Suppl 1):7-12. doi: 10.2165/0128071-200910001-00002.
- [71] Harcharik S, Emer J. Steroid-sparing properties of emollients in dermatology [J]. *Skin Therapy Lett*, 2014,19(1):5-10.
- [72] Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy [J]. *J Dermatolog Treat*, 2003,14(1):8-13.
- [73] 任发亮, 常宝珠, 陈旭, 等. 0.005%卡泊三醇软膏治疗寻常

- 型银屑病文献回顾[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2012,11(6):341-344. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2012.06.001.
- [74] Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000,43(5 Pt 1):821-828. doi: 10.1067/mjd.2000.107.940.
- [75] Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, et al. Update of the topical treatment of psoriasis [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2009, 100(3):190-200.
- [76] Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know [J]. *Australas J Dermatol*, 2015,56(3):164-169. doi: 10.1111/ajd.12292.
- [77] 于霖, 李虹, 刘克英. Goeckerman 疗法配合中药治疗银屑病临床疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004,18(1):31-31. doi: 10.3969/j.issn.1001-7089.2004.01.016.
- [78] Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *J Rheumatol*, 1998,25(1):36-43.
- [79] Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1993,28(3):466-469. doi: 10.1016/0190-9622(93)70069-6.
- [80] Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015,11(5):553-563. doi: 10.1586/1744666X.2015.1026894.
- [81] Fridlington JL, Tripple JW, Reichenberg JS, et al. Acute methotrexate toxicity seen as plaque psoriasis ulceration and necrosis: a diagnostic clue [J]. *Dermatol Online J*, 2011,17(11):2.
- [82] Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, et al. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015,15(1):1-11. doi: 10.1007/s40256-014-0094-z.
- [83] Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015,29(6):1128-1134. doi: 10.1111/jdv.12768.
- [84] Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010,49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
- [85] Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients[J]. *Autoimmun Rev*, 2014,13(11):1109-1113. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.027.
- [86] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, et al. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1982,6(1):46-51. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70005-2.
- [87] Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017,97(4):426-432. doi: 10.2340/00015555-2599.
- [88] Carretero G, Puig L, Dehesa L, et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2010,101(7):600-613. doi: 10.1016/j.ad.2010.04.002.
- [89] Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, et al. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom [J]. *Arch Dermatol*, 2003,139(11):1425-1429. doi: 10.1001/archderm.139.11.1425.
- [90] Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014,53(4):757-763. doi: 10.1093/rheumatology/ket390.
- [91] Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010,28(5 Suppl 61):S80-S84.
- [92] Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, et al. Methods report: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--update 2015--EDF in cooperation with EADV and IPC [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015,29(12):e1-e22. doi: 10.1111/jdv.13353.
- [93] Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005,52(2):316-340. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.043.
- [94] Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 1979,301(10):555. doi: 10.1056/NEJM19790906.3011016.
- [95] Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010,63(6):925-948. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.063.
- [96] Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2005,16(5-6):258-277.
- [97] Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement [J]. *Br J Dermatol*, 2004,150 Suppl 67:11-23. doi: 10.1111/j.0366-077X.2004.05949.x.
- [98] Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998,39(3):464-475. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70325-1.
- [99] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009,23 Suppl 2:1-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x.
- [100] Camp RD, Reitamo S, Friedmann PS, et al. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, April 1993 [J]. *Br J Dermatol*, 1993, 129(2):217-220.
- [101] Griffiths CE, Katsambas A, Dijkman BA, et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses [J]. *Br J Dermatol*, 2006,155 Suppl 2:1-16. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07343.x.
- [102] Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis [J]. *Health Technol Assess*, 2000,4(40):1-125.
- [103] Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2001,2(1):41-47. doi: 10.2165/00128071-200102010-00007.
- [104] Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group [J]. *Br J Dermatol*, 1999,141(2):283-291. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02977.x.
- [105] Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study [J]. *Br J Dermatol*, 1997,136(4):527-530.
- [106] Colombo D, Cassano N, Altomare G, et al. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, double-blind, multicenter study [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010,23(4):1143-1152. doi: 10.1177/

- 039463201002300418.
- [107] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy[J]. J Am Acad Dermatol, 2010,62(1):114-135. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.026.
 - [108] Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, et al. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference[J]. J Am Acad Dermatol, 2010,62(5):838-853. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.017.
 - [109] Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy[J]. J Am Acad Dermatol, 1993,28(3):454-459. doi: 10.1016/0190-9622(93)70067-4.
 - [110] Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2001,44(4):643-651. doi: 10.1067/mjd.2001.112400.
 - [111] Levell NJ, Shuster S, Munro CS, et al. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin[J]. Acta Derm Venereol, 1995,75(1):65-69. doi: 10.2340/00015555756569.
 - [112] Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis[J]. Clin Exp Dermatol, 2001,26(6):480-483. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00870.x.
 - [113] Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities[J]. Br J Dermatol, 2004,150(4):741-746. doi: 10.1111/j.0007-0963.2004.05739.x.
 - [114] Roenigk HH Jr. Acitretin combination therapy[J]. J Am Acad Dermatol, 1999,41(3 Pt 2):S18-S21. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70361-0.
 - [115] Clark CM, Kirby B, Morris AD, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis[J]. Br J Dermatol, 1999,141(2):279-282. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02976.x.
 - [116] Kuijpers AL, van Dooren - Greebe JV, van de Kerkhof PC. Failure of combination therapy with acitretin and cyclosporin A in 3 patients with erythrodermic psoriasis[J]. Dermatology, 1997,194(1):88-90. doi: 10.1159/000246070.
 - [117] Griffiths CE, Powles AV, McFadden J, et al. Long-term cyclosporin for psoriasis[J]. Br J Dermatol, 1989,120(2):253-260. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb07790.x.
 - [118] Gottlieb SL, Hefler NS, Gilleaudeau P, et al. Short-contact anthralin treatment augments therapeutic efficacy of cyclosporine in psoriasis: a clinical and pathologic study[J]. J Am Acad Dermatol, 1995,33(4):637-645. doi: 10.1016/0190-9622(95)91286-x.
 - [119] Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study[J]. J Am Acad Dermatol, 1994,31(1):68-74. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70138-5.
 - [120] Sarzi-Putini P, Cazzola M, Panni B, et al. Long-term safety and efficacy of low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis[J]. Rheumatol Int, 2002,21(6):234-238.
 - [121] Somech R, Doyle J. Pseudotumor cerebri after allogeneic bone marrow transplant associated with cyclosporine: a use for graft-versus-host disease prophylaxis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007,29(1):66-68. doi: 10.1097/MPH.0b013e318030ac3b.
 - [122] Higgins E, Munro C, Marks J, et al. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A[J]. Br J Dermatol, 1989,121(1):71-74. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01402.x.
 - [123] Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, et al. Current use and future potential role of retinoids in dermatology[J]. Drugs, 1997,53(3):358-388. doi: 10.2165/00003495-199753030-00003.
 - [124] Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine[J]. Clin Dermatol, 2008,26(5):438-447. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.11.006.
 - [125] McNamara PJ, Jewell RC, Jensen BK, et al. Food increases the bioavailability of acitretin[J]. J Clin Pharmacol, 1988,28(11):1051-1055. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03129.x.
 - [126] Brindley CJ. Overview of recent clinical pharmacokinetic studies with acitretin (Ro 10-1670, etretin)[J]. Dermatologica, 1989,178(2):79-87. doi: 10.1159/000248397.
 - [127] Berbis P. Retinoids: mechanisms of action[J]. Ann Dermatol Venereol, 2010,137 Suppl 3:S97-S103. doi: 10.1016/S0151-9638(10)70036-3.
 - [128] Webber IR, Back DJ. Effect of etretinate on cyclosporin metabolism *in vitro* [J]. Br J Dermatol, 1993,128(1):42-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00145.x.
 - [129] Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016,30 Suppl 2:1-18. doi: 10.1111/jdv.13542.
 - [130] Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan[J]. J Dermatol, 1999,26(3):141-149. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb03444.x.
 - [131] Paul C, Gallini A, Maza A, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011,25 Suppl 2:2-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03990.x.
 - [132] Sbidian E, Maza A, Montaudie H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011,25 Suppl 2:28-33. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03993.x.
 - [133] Orfanos CE. Treatment of psoriasis with retinoids: present status[J]. Cutis, 1999,64(5):347-353.
 - [134] Gollnick HP. Oral retinoids--efficacy and toxicity in psoriasis[J]. Br J Dermatol, 1996,135 Suppl 49:6-17. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb15661.x.
 - [135] Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies[J]. J Am Acad Dermatol, 1999,41(3 Pt 2):S13-S17. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70360-9.
 - [136] Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013,27(3):e305-e311. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04644.x.
 - [137] Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion[J]. J Am Acad Dermatol, 1988,18(4 Pt 1):655-662. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70086-9.
 - [138] Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 2004,50(3):416-430. doi: 10.1016/j.jaad.2002.12.002.
 - [139] Menter MA, See JA, Amend WJ, et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. Deer Valley, Utah, Oct. 7-9, 1994[J]. J Am Acad Dermatol, 1996,34(2 Pt 1):315-321. doi: 10.1016/s0190-9622(96)80148-4.
 - [140] Munro DD. Azathioprine in psoriasis[J]. Proc R Soc Med, 1973,66(8):747-748.

- [141] Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate - to - severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009,23(3):277-282. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03039.x.
- [142] Menkès CJ, Simon F, Delbarre F. Letter: Treatment of psoriatic polyarthritis by azathioprine [J]. *Nouv Presse Med*, 1975,4(8):585.
- [143] Du Vivier A, Munro DD, Verbov J. Treatment of psoriasis with azathioprine [J]. *Br Med J*, 1974,1(5897):49-51. doi: 10.1136/bmj.1.5897.49.
- [144] 中华医学学会风湿病学分会. 银屑病关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010,14(9):631-633. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.09.012.
- [145] Hacker SM, Ramos-Caro FA, Ford MJ, et al. Azathioprine: a forgotten alternative for treatment of severe psoriasis [J]. *Int J Dermatol*, 1992,31(12):873-874. doi: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03548.x.
- [146] Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin [J]. *Int J Dermatol*, 2008,47(1):83-86. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03333.x.
- [147] 吴实, 邓列华. 来氟米特在皮肤科的应用 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2012,19(6):396-398.
- [148] 姜红, 任耘, 罗粤. 新型免疫调节剂——来氟米特 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004,23(7):451-454.
- [149] Awad SS. Leflunomide is a possible deactivator for vitiligo, a pilot study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012,26(9):1173. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04311.x.
- [150] Lonsdale - Eccles AA, Haworth AE, McCrae FC, et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with leflunomide [J]. *Br J Dermatol*, 2009,161(2):470-472. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09227.x.
- [151] Jin D, Duan K, Zhang L, et al. The effects of leflunomide on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T regulatory cells in mice receiving allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Inflamm Res*, 2012,61(1):53-60. doi: 10.1007/s00011-011-0388-4.
- [152] Huang JL, Wu SY, Xie XJ, et al. Inhibiting effects of leflunomide metabolite on overexpression of CD147, MMP-2 and MMP-9 in PMA differentiated THP-1 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011,670(1):304-310. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.045.
- [153] Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2004,50(6):1939-1950. doi: 10.1002/art.20253.
- [154] Navarro R, Daudén E, Gallo E, et al. Alopecia areata during treatment of psoriasis with adalimumab and leflunomide: a case and review of the literature [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2012,25(2):107-110. doi: 10.1159/000335264.
- [155] Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing [J]. *Drug Saf*, 2009,32(12):1123-1134. doi: 10.2165/11316650-000000000-00000.
- [156] Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, et al. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil [J]. *Br J Dermatol*, 1998,138(1):179-181. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02048.x.
- [157] Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J, et al. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center, prospective, open-label clinical trial [J]. *J Cutan Med Surg*, 2003,7(3):193-197. doi: 10.1177/120347540300700302.
- [158] Grundmann - Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al. Treatment of chronic plaque - stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000,42(5 Pt 1):835-837. doi: 10.1067/mjd.2000.104890.
- [159] Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients [J]. *Br J Dermatol*, 2001,144(3):583-586. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04088.x.
- [160] Pedraz J, Daudén E, Delgado-Jiménez Y, et al. Sequential study on the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis with mycophenolate mofetil and cyclosporin [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006,20(6):702-706. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01577.x.
- [161] Ji YZ, Geng L, Ma XH, et al. Severe generalized pustular psoriasis treated with mycophenolate mofetil [J]. *J Dermatol*, 2011,38(6):603-605. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01019.x.
- [162] Halverstad CP, Lebwohl M. Nonstandard and off - label therapies for psoriasis [J]. *Clin Dermatol*, 2008,26(5):546-553. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.023.
- [163] Brenner M, Molin S, Ruebsam K, et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment [J]. *Br J Dermatol*, 2009,161(4):964-966. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09348.x.
- [164] Wilson AG, Clark I, Heard SR, et al. Immunoblotting of streptococcal antigens in guttate psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 1993,128(2):151-158. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb15144.x.
- [165] Koufakis T, Gabranis I. First presentation of guttate psoriasis triggered by acute tonsillitis [J]. *Pan Afr Med J*, 2014,17:273. doi: 10.11604/pamj.2014.17.273.421.
- [166] Walecka I, Olszewska M, Rakowska A, et al. Improvement of psoriasis after antibiotic therapy with cefuroxime axetil [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009,23(8):957-958. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03145.x.
- [167] Alzolibani AA, Zedan K. Macrolides in chronic inflammatory skin disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2012,2012:159354. doi: 10.1155/2012/159354.
- [168] Komine M, Tamaki K. An open trial of oral macrolide treatment for psoriasis vulgaris [J]. *J Dermatol*, 2000,27(8):508-512. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02217.x.
- [169] Huang SW, Chen YJ, Wang ST, et al. Azithromycin impairs TLR7 signaling in dendritic cells and improves the severity of imiquimod - induced psoriasis - like skin inflammation in mice [J]. *J Dermatol Sci*, 2016,84(1):59-70. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.007.
- [170] Tsankov N, Grozdev I. Rifampicin -- a mild immunosuppressive agent for psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2011,22(2):62-64. doi: 10.3109/09546630903496975.
- [171] Tsankov N, Grozdev I, Kkzandjieva J. Old drug -- new indication. Rifampicin in psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2006,17(1):18-23. doi: 10.1080/09546630500375643.
- [172] 赵飞, 李红文, 何秋波. 甲砒霉素对小儿泛发性脓疱型银屑病的临床观察 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2004,20(3):240-241.
- [173] 周凌, 伍津津, 吴先林, 等. 硫酸镁联合甲砒霉素治疗泛发性脓疱型银屑病的临床疗效观察 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2003,17(5):318-319.
- [174] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus [J]. *Arch Dermatol Res*, 2011,303(1):1-10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1.
- [175] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995,38(6):727-735. doi: 10.1002/art.1780380602.
- [176] González-Álvarez I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics

- optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2015,54(7):1200-1209. doi: 10.1093/rheumatology/keu461.
- [177] Mrowietz U, Kragballe K, Nast A, et al. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals--a report on an implementation meeting [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011,25 Suppl 3:1-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04033.x.
- [178] Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016,74(2):280-287.e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
- [179] 黄琼, 杨勤萍, 方棚, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗寻常性银屑病多中心、随机、双盲试验 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2007,40(11):655-658.
- [180] 李诚让, 杨雪源, 顾军, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中重度寻常性银屑病的多中心临床研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2015,(8):547-550. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.08.007.
- [181] Xie F, Wang R, Zhao ZG, et al. Safety and efficacy of etanercept monotherapy for moderate - to - severe plaque psoriasis: a prospective 12-week follow-up study [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017,37(6):943-947. doi: 10.1007/s11596-017-1832-7.
- [182] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--short version--EDF in cooperation with EADV and IPC [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015,29(12):2277-2294. doi: 10.1111/jdv.13354.
- [183] Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,72(1):115-122. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.050.
- [184] Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2005,366(9494):1367-1374. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6.
- [185] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007,56(1):31.e1-e15. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.017.
- [186] Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012,125(11):1845-1851.
- [187] Cai L, Gu J, Zheng J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017,31(1):89-95. doi: 10.1111/jdv.13746.
- [188] Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008,58(1):106-115. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010.
- [189] Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012,66(2):241-251. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.005.
- [190] Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS [J]. *J Drugs Dermatol*, 2013,12(2):166-174.
- [191] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) [J]. *Lancet*, 2008,371(9625):1665-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
- [192] Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate - to - severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(4):844-854. doi: 10.1111/bjd.12214.
- [193] Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate - to - severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017,76(1):60-69. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
- [194] Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,73(3):400-409. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013.
- [195] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials [J]. *N Engl J Med*, 2014,371(4):326-338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
- [196] Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015,386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8.
- [197] Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate - to - severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study [J]. *Br J Dermatol*, 2017,177(4):1014-1023. doi: 10.1111/bjd.15666.
- [198] Lesner K, Reich A, Szepietowski JC, et al. Determinants of psychosocial health in psoriatic patients: a multi-national study [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017,97(10):1182-1188. doi: 10.2340/00015555-2760.
- [199] 杨伟琴, 黄林婷, 鲁智勇, 等. 银屑病患者健康教育研究进展 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016,32(11):695-698.
- [200] 王爱燕, 崔艳霞, 张华梅, 等. 银屑病患者心理行为干预的研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2017,15(1):16-17.
- [201] Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review [J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(6):482-486. doi: 10.3109/09546634.2013.848258.
- [202] 张福仁, 田仁明, 马世尧, 等. 雷公藤治疗进行期寻常型银屑病的随机双盲研究 [J]. *临床皮肤科杂志*, 1999,28(1):32-33.
- [203] Khosravi H, Siegel MP, Van Voorhees AS, et al. Treatment of inverse/intertriginous psoriasis: updated guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *J Drugs Dermatol*, 2017,16(8):760-766.
- [204] Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010,62(4):655-662. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.048.
- [205] Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW, et al. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab [J]. *J Drugs Dermatol*, 2006,5(6):546-548.
- [206] Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012,67(2):279-288. doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.032.
- [207] Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan [J]. *J Dermatol*, 1999,26(3):141-149. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb03444.x.
- [208] Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, et al. Etanercept at

- different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series [J]. *Dermatology*, 2008,216(4):355-360. doi: 10.1159/000117706.
- [209] Viguier M, Guigue P, Pagès C, et al. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations [J]. *Ann Intern Med*, 2010,153(1):66-67. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00030.
- [210] 郑和义, 王宏伟, 王家璧, 等. 雷公藤治疗脓疱型银屑病 7 例 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 1998,12(3):162.
- [211] Sheu JS, Divito SJ, Enamandram M, et al. Dapsone therapy for pustular psoriasis: case series and review of the literature [J]. *Dermatology*, 2016,232(1):97-101. doi: 10.1159/000431171.
- [212] Ji YZ, Geng L, Ma XH, et al. Severe generalized pustular psoriasis treated with mycophenolate mofetil [J]. *J Dermatol*, 2011,38(6):603-605. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01019.x.
- [213] Sehgal VN, Verma P, Sharma S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options [J]. *Int J Dermatol*, 2011,50(10):1195-1211. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04993.x.
- [214] Lassus A, Geiger JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial [J]. *Br J Dermatol*, 1988,119(6):755-759. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03499.x.
- [215] 曲大为. 雷公藤多甙治疗掌跖脓疱病 23 例临床疗效观察 [J]. *北京医学*, 1997,19(3):150.
- [216] Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, et al. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*, 1993,29(10):1273-1279.
- [217] Thestrup-Pedersen K, Reymann F. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with colchicine. A double-blind cross-over trial [J]. *Acta Derm Venereol*, 1984,64(1):76-78.
- [218] Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2008,7(10):940-946.
- [219] Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- [220] Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016,68(5):1060-1071. doi: 10.1002/art.39573.
- [221] Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005,64(6):859-864. doi: 10.1136/ard.2004.024463.
- [222] Nash P, Thaçi D, Behrens F, et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study [J]. *Dermatology*, 2006, 212(3):238-249. doi: 10.1159/000091251.
- [223] Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study [J]. *Arthritis Rheum*, 1999,42(11):2325-2329. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C.
- [224] Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012,71(4):541-548. doi: 10.1136/ard.2011.152223.
- [225] Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010,26(10):2385-2392. doi: 10.1185/03007995.2010.515804.
- [226] 谷雪虹, 苗钢, 龙振华. 雷公藤多甙片治疗银屑病关节炎疗效分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2006,39(3):173. doi: 10.3760/j.issn.0412-4030.2006.03.023.
- [227] Blakely K, Gooderham M. Management of scalp psoriasis: current perspectives [J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2016,6:33-40. doi: 10.2147/PTT.S85330.
- [228] Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails [J]. *Dermatol Ther*, 2018,31(3):e12589. doi: 10.1111/dth.12589.
- [229] Rogalski C. Calcipotriol/betamethasone for the treatment of psoriasis: efficacy, safety, and patient acceptability [J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2015,5:97-107. doi: 10.2147/PTT.S63127.
- [230] Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2017,8(4):235-245. doi: 10.4103/2229-5178.209622.
- [231] Samman PD, Fenton DA. The nails in disease [M]. 5th ed, London: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994.
- [232] Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007,57(1):1-27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073.
- [233] Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2011,102(5):365-372. doi: 10.1016/j.ad.2011.02.007.
- [234] Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis - clinically important, potentially treatable and often overlooked [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004,43(6):790-794. doi: 10.1093/rheumatology/keh198.
- [235] de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients [J]. *Dermatology*, 1996,193(4):300-303. doi: 10.1159/000246274.
- [236] Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options [J]. *Drugs*, 2016,76(6):675-705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5.
- [237] Fernández-Guarino M, Harlo A, Sánchez-Ronco M, et al. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009,23(8):891-895. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03196.x.
- [238] Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, et al. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *JAMA Dermatol*, 2015,151(1):87-94. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.2983.
- [239] Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005,19 Suppl 3:2-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01329.x.
- [240] Meeuwis KA, de Hullu JA, de Jager ME, et al. Genital psoriasis: a questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010,24(12):1425-1430. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03663.x.
- [241] Czuczwar P, Stepniak A, Goren A, et al. Genital psoriasis: a hidden multidisciplinary problem - a review of literature [J]. *Ginek Pol*, 2016,87(10):717-721. doi: 10.5603/GP.2016.0074.
- [242] Edwards SK, Bates CM, Lewis F, et al. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions [J]. *Int J STD*

- AIDS, 2015,26(9):611-624. doi: 10.1177/0956462414554271.
- [243] Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease [J]. *Acta Derm Venereol*, 2011,91(1):5-11. doi: 10.2340/00015555-0988.
- [244] American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011,65(1):137-174. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.055.
- [245] Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011,12(2):143-146. doi: 10.2165/11532060-000000000-00000.
- [246] Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009,60(1):120-124. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.041.
- [247] Omland SH, Gniadecki R. Psoriasis inversa: a separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clin Dermatol*, 2015,33(4):456-461. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.007.
- [248] Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, et al. Inverse psoriasis involving genital skin folds: successful therapy with dapsone [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2012,2(1):15. doi: 10.1007/s13555-012-0015-5.
- [249] Beani JC, Jeanmougin M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2010,137(1):21-31. doi: 10.1016/j.annder.2009.12.004.
- [250] Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, et al. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011,25(6):727-729. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03832.x.
- [251] Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2010,29(2):115-120. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.006.
- [252] Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2017,390(10089):40-49. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3.
- [253] Rose K, Happle R. The effect of regulation on pediatric psoriasis drug approvals: the challenge of the european union pediatric investigation plans [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017,34(3):e154-e159. doi: 10.1111/pde.13097.
- [254] Kurizky PS, Ferreira Cde C, Nogueira LS, et al. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding [J]. *An Bras Dermatol*, 2015,90(3):367-375. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153113.
- [255] Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J, et al. Clinical course of psoriasis during pregnancy [J]. *Int J Dermatol*, 2003,42(7):518-520. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01760.x.
- [256] Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003,67(12):968-970. doi: 10.1002/bdra.10134.
- [257] Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, et al. Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002,81(3):234-239. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810308.x.
- [258] Mahé A, Perret JL, Ly F, et al. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007,101(2):183-187. doi: 10.1016/j.trstmh.2006.06.007.
- [259] Edwards MJ, Agho K, Attia J, et al. Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy [J]. *Am J Med Genet A*, 2003,120A(4):459-463. doi: 10.1002/ajmg.a.20130.
- [260] Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study [J]. *J Invest Dermatol*, 2011,131(4):884-891. doi: 10.1038/jid.2010.392.
- [261] Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007,197(6):585.e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046.
- [262] Uchiyama H, Suzuki T, Koike Y, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of calcipotriol (MC903): (3)--a teratogenicity study in rabbits by subcutaneous administration [J]. *J Toxicol Sci*, 1996,21 Suppl 2:425-438. doi: 10.2131/jts.21.supplementii_425.
- [263] El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, et al. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis [J]. *Lasers Med Sci*, 2011,26(4):481-485. doi: 10.1007/s10103-011-0895-0.
- [264] Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients [J]. *Joint Bone Spine*, 2016,83(3):341-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.004.
- [265] Förger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016,12(9):937-944. doi: 10.1080/1744666X.2016.1184973.
- [266] Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014,13(12):1699-1708. doi: 10.1517/14740338.2014.973399.
- [267] Clowse ME. The use of anti-TNF α medications for rheumatologic disease in pregnancy [J]. *Int J Womens Health*, 2010,2:199-209.
- [268] Balato N, Patruno C, Napolitano M, et al. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly [J]. *Drugs Aging*, 2014,31(4):233-238. doi: 10.1007/s40266-014-0156-6.
- [269] Parslew R, Traulsen J. Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris [J]. *Eur J Dermatol*, 2005,15(1):37-39.
- [270] Bulur I, Erdogan HK, Aksu AE, et al. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study [J]. *An Bras Dermatol*, 2018,93(1):33-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20185468.
- [271] Garber C, Plotnikova N, Au SC, et al. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2015,14(8):846-852.
- [272] Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017,18(18):1965-1973. doi: 10.1080/14656566.2017.1409205.
- [273] 卢毅. “伏邪”理论在临床中的应用 [J]. *中国中医急症*, 2014,23(7):1295,1298. doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.07.034.
- [274] 郭雯, 曹继伟, 郭建辉, 等. 从络病论治银屑病理论探讨 [J]. *中医临床研究*, 2014,(4):74-75. doi: 10.3969/j.issn.1674-7860.2014.04.038.
- [275] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017年版) [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2018,17(3):273-277. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2018.

- 03.028.
- [276] 赵炳南, 张志礼. 简明中医皮肤病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014:190-194.
- [277] 瞿幸. 中医皮肤性病[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 168.
- [278] 中华中医药学会皮肤科分会, 北京中医药学会皮肤病专业委员会, 北京中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 寻常型银屑病(白疕)中医药循证临床实践指南(2013版)[J]. 中医杂志, 2014,55(1):76-82. doi: 10.13288/j.11-2166/r.2014.01.021.
- [279] 范瑞强, 邓丙戌, 杨志波. 中医皮肤病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010:470-486.
- [280] 李冠汝, 郭昕炜, 孙丽蕴. 中医药治疗银屑病血燥证用药类别分析[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(2):499-501.
- [281] 范瑞强. 重症银屑病的中医治疗[J]. 江苏中医药, 2006,27(9):6. doi: 10.3969/j.issn.1672-397X.2006.09.003.
- [282] Li N, Zhao W, Xing J, et al. Chinese herbal Pulian ointment in treating psoriasis vulgaris of blood - heat syndrome: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2017,17(1):264. doi: 10.1186/s12906-017-1631-5.
- [283] 杨素清, 李玲玉. 中药汤剂联合湿润烧伤膏治疗红皮病型银屑病的临床观察[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2012,24(2):151-153. doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2012.02.015.
- [284] 陈丽红, 赵文杰. 复方青黛膏治疗寻常型银屑病60例[J]. 光明中医, 2014,(7):1413-1414. doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2014.07.028.
- [285] 林胤谷, 吴宜鸿, 杨荣季, 等. 复方青黛油膏治疗银屑病的临床疗效评估[J]. 成都中医药大学学报, 2006,29(2):13-16. doi: 10.3969/j.issn.1004-0668.2006.02.005.
- [286] Lin YK, Yen HR, Wong WR, et al. Successful treatment of pediatric psoriasis with Indigo naturalis composite ointment[J]. Pediatr Dermatol, 2006,23(5):507-510. doi: 10.1111/j. 1525-1470.2006.00295.x.
- [287] Lin YK, See LC, Huang YH, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer - blind, vehicle - controlled trial [J]. Phytomedicine, 2014,21(7):1015-1020. doi: 10.1016/j.phymed.2014.02.013.
- [288] 孙少馨, 瞿幸, 李玲玲, 等. 紫草油走罐治疗斑块型银屑病临床研究[J]. 现代中医临床, 2016,(1):29-32. doi: 10.3969/j.issn.2095-6606.2016.01.007.
- [289] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T21709.6-2008 针灸技术操作规范第6部分: 穴位注射[S]. 北京: 2008.
- [290] 张雷锋, 王飞宇. 中西医结合治疗银屑病150例疗效观察[J]. 长治医学院学报, 2008,22(3):229-230. doi: 10.3969/j.issn.1006-0588.2008.03.030.
- [291] 陈云龙, 林研研, 陈珊珊, 等. 自血穴位注射治疗寻常型银屑病多中心疗效观察及对外周血IL-8、TNF- α 的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2011,(3):48-50. doi: 10.3969/j.issn.1003-8450.2011.03.023.
- [292] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会特色疗法学组. 寻常型银屑病中医外治特色疗法专家共识(2017年)[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2017,16(6):547-550. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2017.06.027.
- [293] 广东省中医标准化技术委员会. DB44/T1423-2014 寻常型银屑病中西医结合诊疗指南[S]. 广州: 广东省质量技术监督局, 2014.
- [294] Lv M, Deng J, Tang N, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium Wilfordii* Hook F on psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018,2018:2623085. doi: 10.1155/2018/2623085.
- [295] Yu JJ, Zhang CS, Coyle ME, et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2017,33(2):279-287. doi: 10.1080/03007995.2016.1254605.
- [296] Brandrup F, Holm N, Grunnet N, et al. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution[J]. Acta Derm Venereol, 1982,62(3):229-236.
- [297] Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs[J]. Arch Dermatol, 1974,109(2):207-211.
- [298] Zhang X, Wang H, Te-Shao H, et al. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han[J]. Int J Dermatol, 2002, 41(10):663-669. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01596.x.

(收稿日期:2019-08-22)

(本文编辑:颜艳)

中华医学杂志