

与阑尾是腹膜假黏液瘤的原发病灶的理论较一致。因此,笔者认为一旦可疑腹膜假黏液瘤,超声医生应该重视阑尾的探查。

总之,如果超声医生能熟悉腹膜假黏液瘤的典型声像图特征,通过术前超声检查是能够提示该病的,对于评估临床分级也有一定帮助。腹腔发现活动性小的腹腔积液、肝脾周围压迹、腹盆腔包块并伴有阑尾疾病,应高度警惕腹膜假黏液瘤,若无肝脾周围压迹,腹盆腔有包块,要考虑高级别腹膜假黏液瘤的可能性。

参考文献

- 1 Qu ZB, Liu LX. Management of pseudomyxoma peritonei[J]. World Gastroenterol, 2006, 12(38): 6124 - 6127
- 2 Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, *et al.* Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study [J]. Eur Surg Oncol, 2008, 34(2): 196 - 201
- 3 廖昕,程勇. 腹膜假性黏液瘤的临床病理与影像表现[J]. 分析放射学实践, 2006, 21(4): 380 - 383
- 4 陈焕文,程中. 综述: 腹膜假性黏液瘤的现在认识[J]. 华西医学, 2003, 18(1), 121

- 5 Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, *et al.* Patient with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis[J]. Cancer, 2001, 92(1): 85
- 6 王欢,汪进良. 39 例腹膜假黏液瘤生存预后分析[J]. 中国现代手术学杂志, 2013, 17(1): 13 - 17
- 7 Que Y, Tao C, Wang X, *et al.* Pseudomyxoma peritonei: some different sonographic findings[J]. Abdom Imaging, 2012, 37(5): 843 - 848
- 8 Li Y, Guo A, Tang J, *et al.* Role of preoperative sonography in the diagnosis and pathologic staging of pseudomyxoma peritonei[J]. Ultrasound Med, 2013, 32(9): 1565 - 1570
- 9 Mukherjee A, Parvaiz A, Cecil TD, *et al.* Peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence[J]. Eur Gynaecol Oncol, 2004, 25(4): 411 - 414
- 10 Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(10): 1261 - 1268
- 11 Demetrashvili Z, Chkhaidze M, Khutsishvili K, *et al.* Mucocoele of the appendix: case report and review of literature[J]. Int Surg, 2012, 97(3): 266 - 269 (收稿日期: 2015 - 07 - 10)
(修回日期: 2015 - 09 - 07)

盘状红斑狼疮患者维生素 D 水平改变及补充维生素 D 的治疗效果

朱 林 郑招云 张炳权

摘 要 目的 探讨盘状红斑狼疮(DLE)患者维生素 D 水平的改变,以及补充维生素 D 治疗 DLE 的效果。**方法** 以 50 例 DLE 患者和性别、年龄相匹配的健康查体者 50 例为研究对象,检测维生素 D 水平。将维生素 D 水平缺乏或不足的患者随机分为治疗组 and 对照组,分别给予维生素 D 和安慰剂 3 个月。记录两组患者的基线和干预后 CLASI 评分、TNF- α 和 IL-2 水平。**结果** DLE 患者 25(OH)D 水平显著低于健康查体者。经 3 个月的干预后,治疗组 25(OH)D、TNF- α 、IL-2 和 CLASI 活动度评分与干预前、对照组干预后相比差异有统计学意义。**结论** DLE 患者多存在维生素 D 不足或缺乏,补充维生素 D 能够降低疾病活动度。

关键词 盘状红斑狼疮 维生素 D 皮肤型红斑狼疮疾病面积和严重程度指数

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.045

Change of Vitamin D Level in Patients with Discoid Lupus Erythematosus and the Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation. Zhu Lin, Zheng Zhaoyun, Zhang Bingquan. Department of Dermatology, Longwan District People's Hospital, Zhejiang 325024, China

Abstract Objective To explore the change of vitamin D level in patients with discoid lupus erythematosus (DLE) and the therapeutic effect of vitamin D supplementation. **Methods** Fifty cases of DLE patients and 50 cases of age - and sex - matched healthy subjects were included. Vitamin D levels were detected in all subjects. Patients who were lack or insufficient in vitamin D levels were randomly divided into treatment group and control group, and they were given vitamin D and placebo for three months, respectively. CLASI score, TNF- α and IL-2 levels at baseline and post - intervention were recorded in 2 groups of patients. **Results** Compared to healthy

people, DLE patients had a significantly lower 25 (OH) D level. The level of 25 (OH) D, TNF- α , IL-2 and CLASI activity score after 3 months of intervention in the treatment group were significantly different than before intervention and the control group after intervention. **Conclusion** DLE patients often show vitamin D deficiency or lack, and vitamin D supplementation can reduce disease activity.

Key words Discoid lupus erythematosus; Vitamin D; Cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index

盘状红斑狼疮 (discoid lupus erythematosus, DLE) 是一种慢性皮肤黏膜结缔组织疾病, 是皮肤型红斑狼疮 (cutaneous lupus erythematosus, CLE) 中最常见的一种类型。DLE 病因涉及免疫学改变、遗传、紫外线照射等多种因素, 目前倾向于是一种自身免疫性疾病。人体维生素 D 主要来源于皮肤, 由于 DLE 患者需要避光, 其维生素 D 水平可能会受到影响。国内外研究提示, 维生素 D 水平与某些自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 活动度和严重程度关系密切^[1-3]。近年还有应用维生素 D 治疗自身免疫性疾病如多发性硬化、关节病型银屑病的报道, 并取得较好的效果^[4,5]。目前有关 DLE 患者维生素 D 水平和维生素 D 治疗 DLE 的研究极少, 因此, 本研究旨在探讨 DLE 患者维生素 D 水平的改变, 以及补充维生素 D 治疗 DLE 的效果, 有助于进一步提高疗效, 减少常规药物的毒性不良反应。

资料与方法

1. 研究对象: 以 2013 年 6 月~2014 年 12 月期间在笔者医院皮肤科门诊诊治的 50 例 DLE 患者和性别、年龄相匹配的健康查体者 50 例为研究对象。DLE 纳入标准: ①符合 DLE 的诊断标准, 年龄 ≥ 18 岁; ②无严重肝肾疾病、无其他自身免疫疾病和其他严重皮肤疾病; ③在过去 3 个月内未应用维生素 D 患者; ④签署知情同意书者^[6]。研究经笔者医院伦理委员会批准。

2. 研究方法: (1) 一般临床资料评估: 所有参与者应用自行设计的表格记录患者的一般临床资料, 包括性别、年龄、遮光剂使用、户外活动时间, DLE 患者还需记录光敏性、疾病类型 (泛发型和局限型)、病程和当前治疗药物。(2) 实验室检查: 所有参与者抽空腹静脉血送检验科用全自动生化分析仪测量 25 (OH) D、钙。根据美国内分泌学会, 维生素 D 缺乏定义为血清 25 (OH) D $< 20\text{ng/ml}$, 维生素 D 不足定义为 25 (OH) D 水平处于 $20 \sim 29\text{ng/ml}$, 维生素 D 充足定义为 25 (OH) D $\geq 30\text{ng/ml}$ ^[7]。对于 DLE 患者应用 ELISA 法检测炎症指标 TNF- α 和 IL-2。(3) CLASI 的基线评估: 所有 DLE 患者在皮肤科门诊由同一

研究者应用皮肤型红斑狼疮疾病面积和严重程度指数 (cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index, CLASI) 评估临床病情。CLASI 是一种可用于临床试验的皮肤型红斑狼疮病情衡量工具, 该测量工具包括相对独立的两部分内容: 活动性评分 (CLASI activity score) 和损毁评分 (CLASI damage score)。活动度评分从红斑、鳞屑两个方面对头颅、耳朵、鼻 (包括颧部) 等 13 个部位皮肤进行评价, 另外还要参考有无黏膜改变、脱发, 总分 0~70, 得分越高提示活动性越高; 损毁度评分从色素沉着、瘢痕/萎缩两个方面对上述 13 个部位皮肤进行评价, 总分 0~70, 得分越高提示越严重^[8]。(4) 补充维生素 D 和安慰剂: 将 DLE 组中维生素 D 缺乏或不足的患者随机分为治疗组和对照组, 两组患者均继续服用原来药物。治疗组口服罗盖全 (骨化三醇, 罗氏公司生产, 批号 B1148, 规格为 0.25 微克/粒) $0.25\mu\text{g}$, 对照组口服安慰剂, 两组的剂型完全一样, 每天早晨服用 1 次, 为期 3 个月。两组患者在服用过程中均监测 25 (OH) D 和血钙, 监测时间为治疗后 1 个月和 3 个月。(5) 效果评价: 干预结束后再次对治疗组和对照组的患者进行 CLASI 评估, 由同一研究者完成, 并且不知患者的分组; 抽空腹静脉血测量 TNF- α 和 IL-2。

3. 统计学方法: 数据整理者不知患者的用药状态。两独立样本之间进行 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 采用重复测量的方差分析或 Friedman 秩和检验比较干预前后 CLASI 和实验室指标。使用 SPSS 16.0 做统计分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 维生素 D 不足或缺乏的发生情况: DLE 组与健康查体组的户外活动时间、使用遮光剂、25 (OH) D 水平存在显著差异, DLE 组中维生素缺乏和不足的患者显著高于健康对照组 (表 1)。

2. 治疗组和对照组的一般临床特点: 将 44 例维生素缺乏或不足的患者随机分为治疗组 22 例和对照组 22 例, 两组之间维生素 D 水平、CLASI 评分、TNF- α 和 IL-2 水平以及其他一般情况差异均无统计学

表 1 DLE 组和健康对照组维生素 D 水平比较				
变量	DLE 组 (n = 50)	健康查体组 (n = 50)	t (u 或 χ^2)	P
性别 [n(%)]			0.421	0.517
男性	14(28.0)	17(34.0)		
女性	36(72.0)	33(66.0)		
年龄(岁)	33.6 ± 10.5	35.2 ± 11.7	1.028	0.316
户外活动时间(h/d)	0.5(0 ~ 2)	2(0.5 ~ 6)	2.196	0.028
使用遮光剂[n(%)]			20.774	0.000
通常	28(56.0)	8(16.0)		
偶尔	14(28.0)	16(32.0)		
从不	8(16.0)	26(52.0)		
血钙(mmol/L)	2.35 ± 0.23	2.41 ± 0.27	0.813	0.427
血 25(OH)D(ng/ml)	22.9 ± 7.3	34.5 ± 9.5	7.835	0.000
25(OH)D[n(%)]			32.933	0.000
缺乏	5(10.0)	1(2.0)		
不足	39(78.0)	15(30.0)		
充足	6(12.0)	34(68.0)		

表 2 治疗组和对照组基线比较				
变量	治疗组 (n = 22)	对照组 (n = 22)	t (u 或 χ^2)	P
性别[n(%)]			0.121	0.728
男性	6(27.3)	5(20.0)		
女性	16(72.7)	17(80.0)		
年龄(岁)	34.2 ± 11.8	33.2 ± 10.2	0.638	0.542
户外活动时间(h/d)	0.5(0 ~ 2)	0.5(0 ~ 1.5)	0.485	0.628
使用遮光剂[n(%)]			0.386	0.824
通常	11(50.0)	13(25.0)		
偶尔	7(31.8)	6(33.0)		
从不	4(18.2)	3(42.0)		
光敏度[n(%)]			0.376	0.540
有	12(54.5)	14(55.0)		
无	10(45.5)	8(55.0)		
疾病类型[n(%)]	0.611	0.434		
局限型	17(77.3)	19(55.0)		
泛发型	5(22.7)	3(55.0)		
病程(月)	26(1 ~ 72)	28(2 ~ 84)	0.514	0.607
治疗药物[n(%)]				
外用激素	21(95.5)	22(100.0)	1.023	0.312
羟氯喹	21(95.5)	20(90.9)	0.358	0.550
他克莫司	11(50.0)	8(36.4)	0.834	0.361
沙利度胺	5(23.8)	6(27.3)	0.121	0.728
口服激素或免疫抑制剂	5(23.8)	4(18.2)	0.140	0.709
血钙(mmol/L)	2.39 ± 0.26	2.34 ± 0.28	0.528	0.614
血 25(OH)D(ng/ml)	23.2 ± 5.5	22.3 ± 7.6	0.734	0.448
TNF- α (ng/L)	57.1 ± 32.4	55.2 ± 33.6	0.485	0.776
IL-2(ng/ml)	2.95 ± 1.22	2.83 ± 1.35	0.662	0.537
CLASI 活动度评分	4(1 ~ 15)	4(1 ~ 13)	0.289	0.773
CLASI 损毁度评分	2(0 ~ 8)	2(0 ~ 10)	0.254	0.799

意义(表 2)。

3. 补充维生素 D 的疗效评价:经 3 个月的干预后,治疗组 25(OH)D、TNF- α 、IL-2 和 CLASI 活动度评分与干预前、对照组干预后相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),而血钙、CLASI 损毁度评分差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 干预前后效果评价				
变量	治疗组(n = 22)		对照组(n = 22)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
25(OH)D(ng/ml)	23.2 ± 5.5	28.6 ± 5.6 ^{*#}	22.3 ± 7.6	22.6 ± 8.2
血钙(mmol/L)	2.39 ± 0.26	2.43 ± 0.18	2.34 ± 0.28	2.37 ± 0.28
TNF- α (ng/L)	57.1 ± 32.4	42.5 ± 25.3 ^{*#}	55.2 ± 33.6	49.4 ± 27.4
IL-2(ng/ml)	2.95 ± 1.22	2.34 ± 1.13 ^{*#}	2.83 ± 1.35	2.66 ± 1.26
CLASI 活动度评分	4(1 ~ 15)	2(0 ~ 10) ^{*#}	4(1 ~ 13)	3(0 ~ 12)
CLASI 损毁度评分	2(0 ~ 8)	2(0 ~ 7)	2(0 ~ 10)	2(0 ~ 10)

与治疗组干预前相比,^{*} $P < 0.05$;与对照组干预后相比,[#] $P < 0.05$

讨 论

本研究发现,DLE 患者中 25(OH)D 不足或缺乏的发生率非常高,其水平显著低于健康人群。红斑狼疮为一病谱性疾病,一端为皮肤型红斑狼疮,病变主要限于皮肤;另一端为系统性红斑狼疮,病变可累及多系统和多脏器。国内研究发现,SLE 患者体内维生素 D 水平下降,且与病情活动度及肾损害明显相关,在 SLE 的发生、发展中有重要作用^[1,2]。目前有关 DLE 患者的维生素 D 水平的报道极少,本研究结果

与前面 SLE 的研究结果相似。在其他自身免疫性疾病也发现存在维生素 D 水平异常。美国一项长达 6 年、涉及近 2000 人的研究发现,血清维生素 D 和 1 型糖尿病的发生率之间存在相关性^[9]。Tamer 等^[10]在一项研究中对慢性淋巴细胞性甲状腺炎及健康人群的血清 25(OH)D 进行了检测,结果显示慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者维生素 D 缺乏率为 92%,健康人群为 63%,提示维生素 D 缺乏与慢性淋巴细胞性甲状腺炎相关。本研究虽然难以确定维生素 D 缺乏在

DLE 患者中确切的病理意义和其与 DLE 之间的因果关系,但是本研究结果发现,与对照组相比,DLE 组户外活动时间显著减少,而应用遮光剂者显著增多,提示 DLE 患者的维生素 D 缺乏可能与日光照射减少有关。

本研究的一个主要结果是,补充维生素 D 能够降低 CLASI 活动度评分,即能够显著降低疾病活动度。在有关 SLE 的研究中发现,补充维生素 D 能够降低疾病活动性,改善肾功能^[3,11,12]。在其他自身免疫性疾病中也有相似的研究结果。一项随机对照实验发现,多发性硬化患者补充维生素 D 至体内血清 25(OH)D 浓度超过 100nmol/L 时能抑制体内异常 T 细胞活性^[4]。Gaál 等^[5]应用 1- α -羟基维生素 D₃ 对关节病型银屑病患者治疗 3~6 个月后,发现疾病活动度降低,并可短期抑制 I 型免疫反应;国内也有应用维生素 D 治疗类风湿关节炎的报道^[13]。

维生素 D 改善 DLE 病情的机制可能与调节免疫、抑制炎症反应有关。基础研究发现,人体内几乎所有的组织和细胞中均存在维生素 D 受体的表达,其中包括免疫系统的各种淋巴细胞,维生素 D 可以通过其受体影响固有免疫细胞、T、B 淋巴细胞和抗原递呈细胞的功能^[14,15]。体外实验表明,1,25(OH)₂D₃ 及其类似物能够抑制系统性红斑狼疮的树突状细胞成熟,使其不能激活 T 细胞,导致自身免疫反应不能继续,从而减轻炎症反应、阻碍疾病进展^[16]。本研究检测了维生素 D 干预前后的炎症因子 TNF- α 、IL-2 的水平,发现干预后水平显著低于干预前,提示维生素 D 降低疾病活动度与炎症缓解有关,在炎症因子水平印证了这一观点。

本研究的优点在于,这是国内较早应用 CLASI 评估补充维生素 D 对 DLE 患者病情影响的研究,并且是一个随机、对照实验。本研究的缺点在于,纳入分析患者的样本量较小,并且无法揭示维生素 D 缺乏与 DLE 之间的因果关系,也没有在更深的层面揭示维生素 D 改善病情的机制,这是笔者今后的研究方向。

总之,本研究结果表明,DLE 患者多存在维生素 D 不足或缺乏,补充维生素 D 能够降低疾病活动度。

参考文献

- 1 黄志芳,李新伦,李红霞,等. 维生素 D 缺乏与系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2014,31(10):677-679
- 2 张永锋,郑毅. 初发系统性红斑狼疮患者血清 25-羟基维生素 D 和

- 维生素 D 抗体水平变化及意义[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(10):661-664
- 3 Petri M, Bello KJ, Fang H, *et al.* Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(7): 1865-1871
- 4 Kimball S, Vieth R, Dosch HM, *et al.* Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): 2826-2834
- 5 Gaál J, Lakos G, Szodoray P, *et al.* Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2009, 89(2): 140-144
- 6 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 皮肤型红斑狼疮诊疗指南(2012)[J]. 临床皮肤科杂志,2012,41(6):390-392
- 7 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930
- 8 Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, *et al.* The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive Instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(2): 173-180
- 9 Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, *et al.* Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(12): 3224-3227
- 10 Tamer G, Arik S, Tamer I, *et al.* Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 891-896
- 11 Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(3): 265-272
- 12 Terrier B, Derian N, Schoindre Y, *et al.* Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5): R221
- 13 孙明姝,王吉波. 维生素 D 在类风湿性关节炎治疗中的作用[J]. 临床荟萃,2004,19(16):930-931
- 14 Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: An update[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(5): 453-463
- 15 袁北芳,任立红. 维生素 D 及其受体的免疫调节作用研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2014,37(1):52-56
- 16 Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, *et al.* Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC[J]. *Clin Immunol*, 2001, 99(1):82-93

(收稿日期:2015-04-24)

(修回日期:2015-06-12)