

CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的疗效与安全性Meta分析

沈 旭

湖北中医药大学, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月30日

摘 要

目的: 系统评价CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的疗效和安全性。方法: 在Cochrane Library、PubMed、Embase、CNKI、VIP、Wanfang data、CBM检索, 得到CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风相关文献, 按制定标准筛选后, 用Revman5.3软件分析。结果: 共9篇随机对照试验, 含694例白癜风患者, 以有效率为疗效指标。Meta分析结果为RR = 1.30, 95% CI (1.21, 1.40), Z = 7.17, P < 0.00001, 表示CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的有效率高于单用他克莫司; 不良反应发生率无明显差异。结论: CO₂点阵激光联合他克莫司与单用他克莫司相比治疗白癜风效果更好, 且安全性佳, 无显著不良反应。

关键词

白癜风, 点阵激光, 他克莫司, Meta分析

Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of CO₂ Fractional Laser Combined with Tacrolimus in the Treatment of Vitiligo

Xu Shen

Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 30th, 2022

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of CO₂ fractional laser combined with tacrolimus in the treatment of vitiligo. **Methods:** Literature related to the treatment of vitiligo with

CO₂ fractional laser combined with tacrolimus were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, VIP, Wanfang data and CBM. After screening according to the established standards, Revman5.3 software was used for analysis. Results: There were 9 randomized controlled trials involving 694 patients with vitiligo. The effective rate was taken as the curative effect index. The results of meta-analysis were RR = 1.30, 95% CI (1.21, 1.40), Z = 7.17, P < 0.00001, indicating that CO₂ fractional laser combined with tacrolimus was more effective than tacrolimus alone in the treatment of vitiligo. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions. Conclusion: CO₂ fractional laser combined with tacrolimus has better efficacy and safety than tacrolimus alone in the treatment of vitiligo, with no significant adverse reactions.

Keywords

Vitiligo, Fractional Laser, Tacrolimus, Meta-Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

白癜风是一种获得性皮肤病，其临床特征为表皮黑素细胞功能的丧失所致的渐进性白斑。在世界人口中，该病的患病率约为 0.5%~1% [1]。虽然白癜风不会对身体健康造成影响，但因脱色斑常出现在面颈、肢端等部位影响美观，往往会使患者有较重的社会交往负担与精神心理压力，影响生活质量[2]。目前白癜风的治疗仍存在难治性，因此探索新的疗法依旧是白癜风治疗的研究热点。近年来，CO₂ 点阵激光逐渐被用于治疗白癜风，常与他克莫司联用，但其疗效及安全性仍存在争议[3]。本研究对常用数据库检索后获取的 CO₂ 点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的相关文章进行筛选后行 meta 分析，系统评估其疗效及安全性，为临床治疗方案的选择提供指导依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索

中文检索词：白癜风、CO₂ 点阵激光、他克莫司等；英文检索词：vitiligo、fractional laser、tacrolimus 等。将检索词逻辑组合在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、CBM、PubMed、Embase、Cochrane library 数据库中搜索。检索时间为建库至 2022 年 2 月。

2.2. 方法

2.2.1. 文献纳入与排除标准

纳入标准：① 研究类型：临床随机对照试验；② 研究对象：临床诊断为白癜风的患者，分期分型不限；③ 干预措施：试验组采用 CO₂ 点阵激光，联合他克莫司；对照组单用他克莫司；④ 结局指标：总有效率与不良反应率。有效率(%) = (复色面积 ≥ 10% 的例数/总例数) × 100%。排除标准：① 不满足纳入标准的论文；② 无法提取相应数据；③ 会议论文、病例报告或文章有缺失。

2.2.2. 文献筛选与资料提取

按标准筛选文献并提取相应数据，由两人独立完成，交叉核对后若有分歧讨论解决。提取数据含文献发表年份、标题、第一作者、随机方法、病例基本情况、样本数及分组情况、治疗方案、观察指标等。

2.2.3. 文献质量评价

按照 Cochrane 的偏倚风险评估工具进行评价, 评价标准含: 随机分配方法、有无分配隐藏、实验者及受试者及结局评估有无盲法、结果是否完整、结局指标是否报告不全及其他偏倚。用改良 Jadad 量表评分, ≥ 4 分为高质量。

2.3. 统计学分析

用 Revman5.3 软件统计分析。先进行异质性检验, 根据 Revman 计算的 I^2 值和 P 值确定异质性。如果 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50$, 说明无异质性, 选固定效应模型分析; 反之则异质性较大, 分析出现异质性原因后判断是否选随机效应模型。提取的数据为二分类变量, 可用相对危险度(RR)及 95%可信区间(CI)表示。系统评价结果用森林图表示, 发表偏倚用漏斗图表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

检索得到文献 95 篇, 按纳入与排除标准筛选, 最终纳入 9 篇随机对照试验, 共 694 例白癜风患者, 具体流程见图 1。

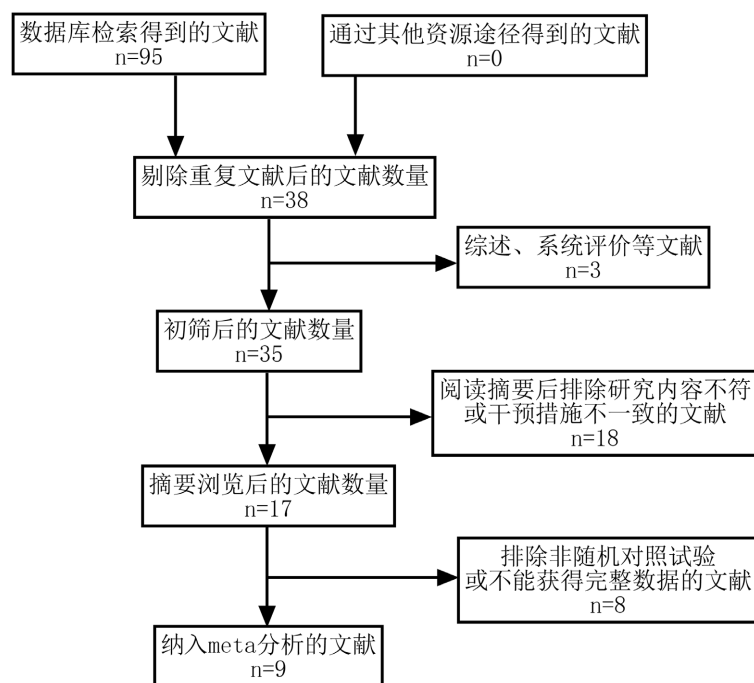


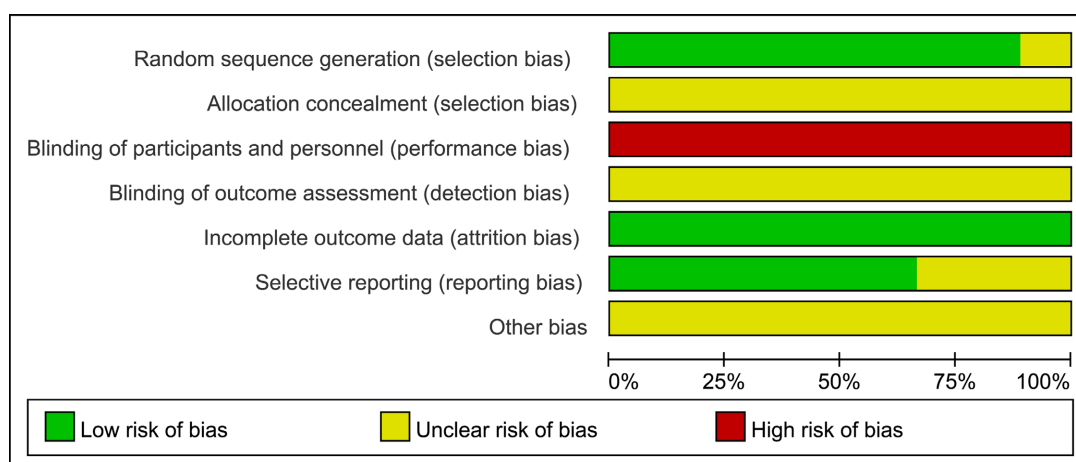
Figure 1. Flow chart of literature screening
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入对象的基本特征及文献质量分析

共纳入 9 篇文章[4]-[12], 所有研究均为在中国境内进行的随机对照试验。纳入的 9 篇文献中, 有 7 篇研究[5]-[10] [12]选用计算机随机数字表法, 1 篇研究[11]选择系统抽样法, 1 篇[4]只提到“随机”。所有研究结果指标无脱落, 分配隐藏、是否采用盲法及其他偏倚则无说明。文献的基本信息及 Jadad 评分见表 1, 偏倚风险评估为图 2。

Table 1. Basic information of included literature**表 1.** 纳入文献基本信息

文献	年龄(岁)	病程(年)	总样本量(例)	干预措施	Jadad 评分
Wei Chen 2018 [4]	T: 平均 25 C: 平均 28.1	-	45	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	3
刘真真 2020 [5]	T: 37.31 ± 4.10 C: 35.21 ± 3.13	T: 10.48 ± 1.62 C: 10.31 ± 1.79	104	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
孙一峰 2021 [6]	T: 31.57 ± 12.24 C: 32.23 ± 11.68	T: 5.17 ± 2.13 C: 5.23 ± 2.39	60	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
孙晔 2019 [7]	T: 53.04 ± 5.21 C: 52.35 ± 5.36	-	76	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
封爱国 2020 [8]	T: 39.6 ± 1.5 C: 39.7 ± 1.3	T: 3.9 ± 0.5 C: 3.8 ± 0.6	74	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
张娟 2021 [9]	T: 39.14 ± 4.16 C: 39.15 ± 4.18	T: 2.14 ± 0.23 C: 2.15 ± 0.25	97	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
母奇双 2021 [10]	T: 36.2 ± 2.9 C: 36.9 ± 3.2	-	66	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
舒加庆 2018 [11]	T: 39.71 ± 1.68 C: 39.67 ± 1.67	T: 5.24 ± 0.50 C: 5.11 ± 0.47	82	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4
陈培元 2018 [12]	T: 36.24 ± 2.70 C: 36.34 ± 2.13	T: 1.51 ± 0.29 C: 1.51 ± 0.29	90	CO ₂ 点阵激光 + 他克莫司	4

**Figure 2.** Risk assessment of overall bias**图 2.** 总体偏倚风险评估

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 有效率

所有纳入研究经异质性检验, $P = 0.31 > 0.1$, $I^2 = 15\%$, 表明各研究间无异质性, 可用固定效应模型分析。Meta 分析得到 $RR = 1.30$, 95% CI (1.21, 1.40), $Z = 7.17$, $P < 0.00001$, 提示对比 CO₂ 点阵激光联合他克莫司与单用他克莫司, 前者有效率更高。见图 3。

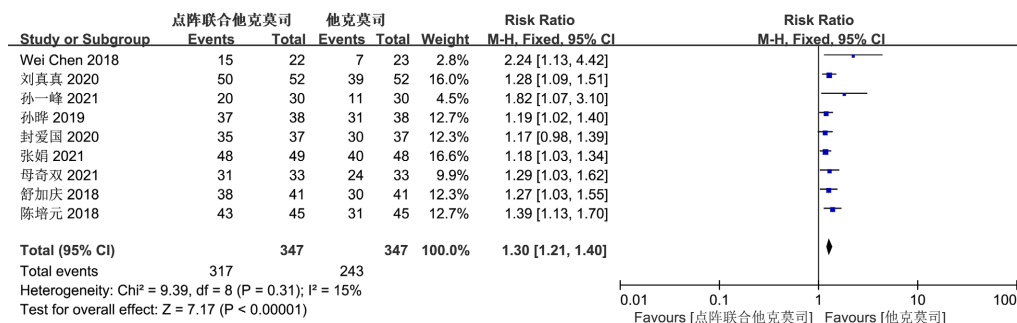


Figure 3. Forest plots of effective rate of CO₂ fractional laser combined with tacrolimus in the treatment of vitiligo
图 3. CO₂ 点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的有效率森林图

3.3.2. 不良反应率

8 篇研究[5]-[12]说明了不良反应情况，进行异质性检验， $P = 0.43 > 0.1$ ， $I^2 = 0$ ，提示各研究间无异质性，采用固定效应模型。Meta 分析结果为 $RR = 0.93$ ，95% CI (0.58, 1.51)， $Z = 0.28$ ， $P = 0.78 > 0.05$ ，可见 CO₂ 点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的不良反应率与单用他克莫司无明显差异。见图 4。

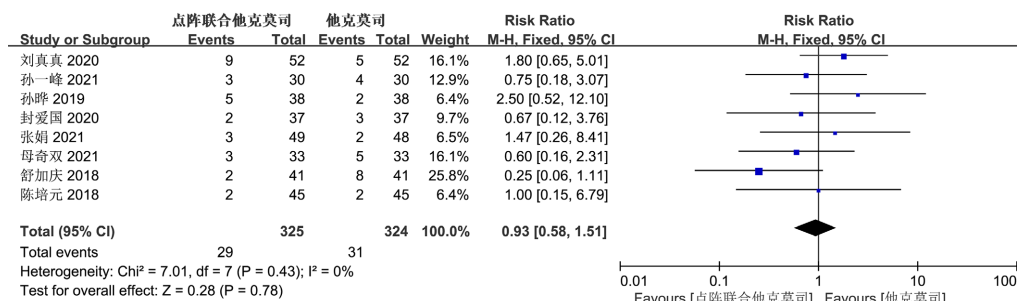


Figure 4. Forest plots of adverse reactions of CO₂ fractional laser combined with tacrolimus in the treatment of vitiligo
图 4. CO₂ 点阵激光联合他克莫司治疗白癜风的不良反应森林图

3.3.3. 发表偏倚性

以 RR 为横轴，log[RR]为纵轴，漏斗图可见散点未对称分布，可能存在发表偏倚。见图 5。

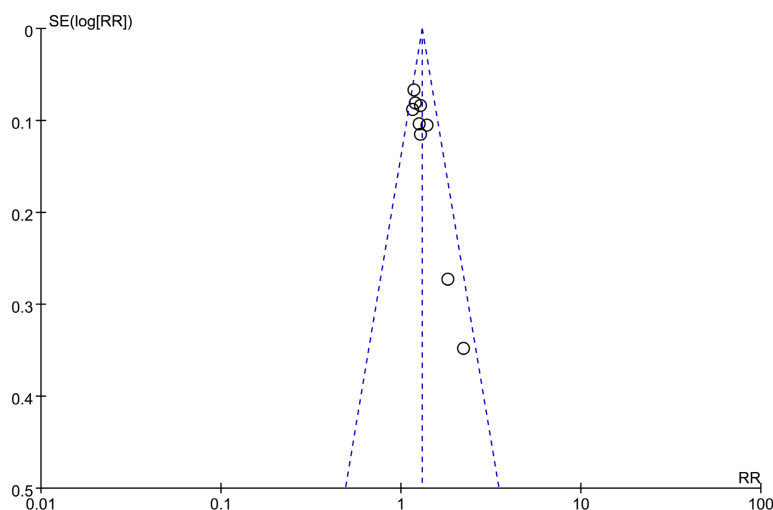


Figure 5. Funnel plots of publication bias
图 5. 发表偏倚漏斗图

4. 讨论

白癜风在治疗过程中常会面临操作困难或副作用较大等问题,同时其病情变化是不可预测的,多半需要长期治疗及维持治疗,因此白癜风的治疗仍面临挑战。目前白癜风的常规治疗可归为:药物治疗(局部、系统)、光疗和外科方法,如自体培养黑素细胞或表皮悬浮移植[13]。作为外用的免疫调节药物,他克莫司可使钙调磷酸酶丧失活性而抑制T淋巴细胞活化,降低多种促炎因子如IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、TNF- α 等的水平;刺激角质形成细胞产生SCF及增强MMPs的活性,来促进黑素细胞增殖及移动;还可能提高酪氨酸酶的活性和表达而增加黑素生成[14][15]。CO₂点阵激光可在操作部位形成微热损伤区域,即“微治疗区”(MTZ)。微治疗区间尚有正常组织,操作后能快速恢复,另一方面局部表皮屏障的破坏可增强某些局部药物的吸收[16]。其促进白斑复色可能机制为:刺激基底层黑素细胞的生长、增殖,增加黑素合成;能刺激皮损周围正常皮肤的毛囊部黑素细胞活化、迁移;治疗后局部微环境变化,改善局部的营养供应及血供,从而促进复色[17]。但具体机制尚未明确。将二者联合用于治疗白癜风,可以在抑制局部免疫反应的同时促进黑素细胞的生长、增殖与迁移,达到控制局部炎症、促进复色的协同作用,从而提高白癜风疗效。

随着CO₂点阵激光被逐渐运用到白癜风的治疗当中,国内近几年也出现了对CO₂点阵激光联合他克莫司治疗的探索,但尚缺循证医学方面的证据。本研究通过meta分析表明,CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风与单用他克莫司相比较,临床疗效更佳,同时不会增加不良反应的发生率。因此我们可以得出结论:CO₂点阵激光联合他克莫司治疗白癜风有效且安全性高。

但本研究也存在不足:纳入的虽然都为随机对照试验,但存在实验设计不够严谨(盲法、分配隐藏等)的不足,且缺乏国外研究数据,总体文献质量不高;白癜风的分型、分期及皮损部位等都可能对复色效果造成影响,大部分文献均未有说明,可能会降低本次分析的可信度;纳入文献的样本量偏小,且评价指标较少,仍期待有临床多中心、大样本的研究数据用于分析,以获得更有力的证据。

参考文献

- [1] Migayron, L., Boniface, K. and Seneschal, J. (2020) Vitiligo, from Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatologic Therapy (Heidelb)*, **10**, 1185-1198. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00447-y>
- [2] Hamidzadeh, N., Ranjbar, S., Ghanizadeh, A., et al. (2020) Evaluating Prevalence of Depression, Anxiety and Hopelessness in Patients with Vitiligo on an Iranian Population. *Health and Quality of Life Outcomes*, **18**, 20. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-1278-7>
- [3] Chiu, Y., Perng, C. and Ma, H. (2018) Fractional CO₂ Laser Contributes to the Treatment of Non-Segmental Vitiligo as an Adjunct Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Lasers in Medical Science*, **33**, 1549. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2516-7>
- [4] Chen, W., Zhou, Y., Huang, F.R., et al. (2018) Preliminary Study on the Treatment of Vitiligo with Carbon Dioxide Fractional Laser Together with Tacrolimus. *Lasers in Surgery and Medicine*, **50**, 829-836. <https://doi.org/10.1002/lsm.22821>
- [5] 刘真真. 二氧化碳点阵激光联合他克莫司软膏治疗局限型白癜风的效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(18): 31-33.
- [6] 孙一峰, 马红燕, 叶佳文, 等. CO₂点阵激光联合他克莫司软膏治疗白癜风的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(18): 43-45.
- [7] 孙晔. 他克莫司软膏联合二氧化碳点阵激光治疗白癜风临床效果评价[J]. 中国保健营养, 2019, 29(2): 83-84.
- [8] 封爱国. CO₂点阵激光与他克莫司软膏联合治疗白癜风有效性及安全性分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(34): 189-190.
- [9] 张娟. 超脉冲CO₂点阵激光联合他克莫司软膏治疗白癜风效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(6): 104-105.
- [10] 母奇双. 超脉冲二氧化碳点阵激光联合他克莫司软膏治疗局限型白癜风的效果评估[J]. 健康必读, 2021(13): 280.

-
- [11] 舒加庆. 他克莫司软膏联合二氧化碳点阵激光治疗白癜风临床观察及药学分析[J]. 药品评价, 2018, 15(23): 49-51.
- [12] 陈培元. CO₂点阵激光联合他克莫司软膏治疗白癜风的疗效观察[J]. 中国医刊, 2018, 53(4): 433-435.
- [13] Rokni, G., Golpour, M., Gorji, A., *et al.* (2017) Effectiveness and Safety of Topical Tacrolimus in Treatment of Vitiligo. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, **8**, 29-33.
<https://doi.org/10.4103/2231-4040.197388>
- [14] 尚智伟, 冯海瑕, 崔丽莎, 等. 他克莫司软膏外涂联合308nm准分子激光照射治疗白癜风的效果及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(21): 90-91.
- [15] Shah, S., Sakhiya, J., Deshpande, P., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of the Combination of 308-nm Monochromatic Excimer Light and Topical 0.1% Tacrolimus Ointment in Segmental Vitiligo: An Open-Label Study. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **13**, E69-E75.
- [16] Wen, X., Hamblin, M.R., Xian, Y., *et al.* (2019) A Preliminary Study of Fractional CO₂ Laser Added to Topical Tacrolimus Combined with 308 nm Excimer Lamp for Refractory Vitiligo. *Dermatologic Therapy*, **32**, e12747.
<https://doi.org/10.1111/dth.12747>
- [17] 刘涛, 丁街生, 李志武, 等. 超脉冲CO₂点阵激光联合外用药物治疗顽固性白癜风的疗效评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(11): 657-659.