

他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗 特应性皮炎患者的临床研究

殷 勇

(屏山仁爱精神病医院皮肤科, 四川 宜宾 645353)

摘要: **目的** 探讨他克莫司软膏联合氯雷他定片对特应性皮炎患者免疫功能的影响与安全性。**方法** 按照随机数字表法将屏山仁爱精神病医院 2019 年 8 月至 2020 年 11 月收治的 140 例特应性皮炎患者分为对照组 (70 例, 给予氯雷他定片治疗) 和研究组 (70 例, 给予氯雷他定片联合他克莫司软膏治疗), 两组患者均连续治疗 3 周, 并于治疗后随访 6 个月。比较两组患者治疗 3 周后临床疗效, 治疗前、治疗 3 周后特应性皮炎积分 (SCORAD) 评分、血清白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-4 (IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平, 以及治疗后 6 个月复发率、不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 周后, 研究组患者临床总有效率较对照组升高; 与治疗前比, 治疗 3 周后两组患者皮损程度、睡眠和瘙痒程度、临床表现评分、SCORAD 总分及血清 IL-13、IL-4、IL-17 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组; 与治疗前比, 治疗 3 周后两组患者血清 IFN- γ 、IL-2 水平均显著升高, 且研究组显著高于对照组; 治疗后 6 个月研究组患者复发率显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 他克莫司软膏联合氯雷他定片在特应性皮炎患者的治疗中, 可通过升高患者血清 IFN- γ 、IL-2 水平, 降低血清 IL-13、IL-4、IL-17 水平, 从而调控并改善患者免疫功能, 降低复发率, 提高临床疗效, 且安全性良好。

关键词: 特应性皮炎; 他克莫司软膏; 氯雷他定片; 免疫功能

中图分类号: R758

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.21.0042.03

特应性皮炎是一种临床较为常见的皮肤病, 其主要是以皮肤干燥、瘙痒等症状为临床表现, 且具有病情进展较慢、复发率高等特点, 可随着病情进展, 出现传染性软疣、细菌感染等并发症, 严重影响患者的生活质量。现阶段, 临床治疗特应性皮炎主要采用氯雷他定片, 其可缓解患者皮肤干燥、瘙痒等症状, 控制病情进展, 但单独使用该药物治疗效果欠佳^[1]。他克莫司软膏是一种大环内酯类免疫抑制剂, 其主要通过抑制钙调磷酸酶活性而发挥治疗效果, 具有局部免疫调节、抗炎和止痒的作用, 且长期使用不会对用药部位产生不良影响, 临床多应用于面部激素依赖性皮炎、白癜风等疾病的治疗^[2]。基于此, 本研究旨在探讨他克莫司软膏联合氯雷他定片对特应性皮炎患者免疫功能的影响与安全性, 现将研究结果作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将屏山仁爱精神病医院

2019 年 8 月至 2020 年 11 月收治的 140 例特应性皮炎患者分为对照组 (70 例) 和研究组 (70 例)。对照组中男、女患者分别为 38、32 例; 年龄 18~48 岁, 平均 (32.15±5.34) 岁; 病程 6 个月~5 年, 平均 (3.32±1.24) 年; 体质指数 (BMI) 18~26 kg/m², 平均 (22.16±1.12) kg/m²; 疾病严重程度: 中度 40 例, 重度 30 例。研究组中男、女患者分别为 39、31 例; 年龄 18~50 岁, 平均 (32.54±5.85) 岁; 病程 6 个月~6 年, 平均 (3.42±1.15) 年; BMI 18~27 kg/m², 平均 (22.22±1.15) kg/m²; 疾病严重程度: 中度 41 例, 重度 29 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《中国特应性皮炎诊疗指南 (2014 版)》^[3] 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准, 且经临床检查确诊者; 伴有皮肤干燥、瘙痒等症状者; 病程 ≥ 6 个月者; 无其他局部皮肤组织病变者等。排除标准: 系统性感染性疾

作者简介: 殷勇, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 皮肤科疾病的诊治。

- [8] 喻正浩, 张瑞, 黄卉, 等. 经鼻高流量湿化氧疗应用于慢性阻塞性肺疾病合并 2 型呼吸衰竭患者气管插管拔管后的疗效和安全性: 随机对照研究 [J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(9): 989-994.
- [9] 王建军, 姜宏英, 李勃. 经鼻高流量湿化氧疗与无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重伴 II 型呼吸衰竭的随机对照研究 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(10): 945-948.

- [10] 柏林. 不同吸入氧浓度无创机械通气对老年慢性阻塞性肺疾病并 II 型呼吸衰竭患者影响的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 73-76.
- [11] 郭力源, 李朝红, 王钿钿. 经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并 II 型呼吸衰竭的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1337-1340.

病者；合并肝、肾等功能严重异常者；依从性差者；对本研究所用药物过敏者；免疫性疾病者；近期接受免疫调节剂或激素治疗者；妊娠或哺乳期者等。本研究在屏山仁爱精神病医院医学伦理委员会审核批准下实施，患者或家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者氯雷他定片[万全万特制药(厦门)有限公司,国药准字H20050233,规格:10 mg/片]口服治疗,10 mg/次,1次/d。研究组患者在对照组的基础上采用他克莫司软膏[山东瑞安药业有限公司,国药准字H20203525,规格:0.03%(10 g:3 mg)]治疗,取适量涂于患处,轻揉擦匀完全覆盖患处,2次/d。两组患者均连续治疗3周,并于治疗后随访6个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。于治疗3周后,使用特应性皮炎积分(SCORAD)^[4]评分计算疗效指数,SCORAD疗效指数=(治疗3周后SCORAD总分-治疗前SCORAD总分)÷治疗前SCORAD总分×100%,并评估两组患者临床疗效,其中痊愈:治疗3周后患者SCORAD疗效指数>90%,显效:治疗3周后患者SCORAD疗效指数为61%~90%,有效:治疗3周后患者SCORAD疗效指数为21%~60%,无效:治疗3周后患者SCORAD疗效指数<21%。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。②SCORAD评分。于治疗前、治疗3周后使用SCORAD评分评估两组患者的皮损情况,包括A:皮损程度,皮损占1%面积计1分;B:临床表现(干燥、丘疹、红斑、表皮剥落、渗出糜烂、浸润),按严重程度分别计0、1、2、3分;C:睡眠和瘙痒程度,采用视觉模拟评分法^[5]评估,分值范围为0~10分。SCORAD总分=A/5+7B/2+C,得分越高表明患者的皮损情况越严重。③血清白细胞介素-13(IL-13)、白细胞介素-4(IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-17(IL-17)水平。于治疗前及治疗3周后,采集两组患者外周静脉血5 mL,进行离心操作(3 000 r/min,10 min)后取血清,采用酶联免疫吸附实验法进行检测。④复发率、不良反应发生情况。统计两组患者治疗后6个月复发率与不良反应(皮肤灼烧、皮肤瘙痒)发生情况。其中复发率=复发例数/总有效例数×100%。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分

析,SCORAD评分、血清IL-13、IL-4、IFN- γ 、IL-2及IL-17水平为计量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;临床疗效、复发率、不良反应发生率为计数资料,以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗3周后,相较于对照组患者的临床总有效率(78.57%),研究组患者的总有效率(97.14%)显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 70 | 24(34.29) | 13(18.57) | 18(25.71) | 15(21.43) | 55(78.57) |
| 研究组 | 70 | 36(51.43) | 25(35.71) | 7(10.00) | 2(2.86) | 68(97.14) |
| χ^2 值 | | | | | | 11.315 |
| P 值 | | | | | | <0.05 |

2.2 SCORAD评分 与治疗前比,治疗3周后两组患者皮损程度、睡眠和瘙痒程度、临床表现评分及总分均显著降低,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 炎症因子 与治疗前比,治疗3周后两组患者血清IFN- γ 、IL-2水平均显著升高,且研究组显著高于对照组;两组患者血清IL-13、IL-4、IL-17水平均显著降低,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 复发率、不良反应 治疗后6个月,研究组患者的复发率(14.71%)显著低于对照组(38.18%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者复发率与不良反应发生率比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 复发情况 | | 不良反应 | | |
|------------|----|-----------|-----------|---------|---------|----------|
| | | 复发 | 未复发 | 皮肤灼烧 | 皮肤瘙痒 | 总发生 |
| 对照组 | 70 | 21(38.18) | 34(61.82) | 4(5.71) | 4(5.71) | 8(11.43) |
| 研究组 | 70 | 10(14.71) | 58(85.29) | 5(7.14) | 4(5.71) | 9(12.86) |
| χ^2 值 | | 8.889 | | | | 0.067 |
| P 值 | | <0.05 | | | | >0.05 |

3 讨论

特应性皮炎主要是因遗传、环境、免疫异常等因素导致机体出现湿疹样的皮损且瘙痒难耐,并以炎症性损伤为

表2 两组患者SCORAD评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 例数 | 皮损程度 | | 睡眠和瘙痒程度 | | 临床表现 | | 总分 | |
|-------|----|------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗3周后 | 治疗前 | 治疗3周后 | 治疗前 | 治疗3周后 | 治疗前 | 治疗3周后 |
| 对照组 | 70 | 45.55±5.24 | 26.44±2.35* | 8.25±1.51 | 5.55±1.24* | 10.14±1.31 | 7.65±1.34* | 58.36±8.46 | 36.36±4.85* |
| 研究组 | 70 | 45.24±5.22 | 20.95±2.31* | 8.12±1.56 | 4.42±1.21* | 10.25±1.30 | 4.12±1.35* | 56.65±8.75 | 22.38±3.58* |
| t 值 | | 0.351 | 13.939 | 0.501 | 5.457 | 0.499 | 15.527 | 1.175 | 19.403 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。SCORAD:特应性皮炎积分。

表 3 两组患者血清炎性因子指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-13(ng/mL) | | IL-4(ng/mL) | | IFN- γ (ng/mL) | | IL-2(ng/mL) | | IL-17(ng/L) | |
|------------|----|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 3 周后 | 治疗前 | 治疗 3 周后 | 治疗前 | 治疗 3 周后 | 治疗前 | 治疗 3 周后 | 治疗前 | 治疗 3 周后 |
| 对照组 | 70 | 206.85 \pm 11.83 | 192.58 \pm 10.84* | 7.94 \pm 0.55 | 5.85 \pm 0.66* | 9.52 \pm 1.67 | 12.45 \pm 1.85* | 1.96 \pm 0.28 | 2.62 \pm 0.37* | 33.34 \pm 3.75 | 29.34 \pm 3.67* |
| 研究组 | 70 | 208.84 \pm 10.81 | 148.94 \pm 10.92* | 7.95 \pm 0.52 | 2.45 \pm 0.65* | 9.54 \pm 1.75 | 17.45 \pm 1.62* | 1.99 \pm 0.23 | 5.34 \pm 0.68* | 33.57 \pm 3.65 | 23.64 \pm 2.85* |
| <i>t</i> 值 | | 1.039 | 23.729 | 0.111 | 30.709 | 0.069 | 17.012 | 0.693 | 29.397 | 0.368 | 10.263 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注：与治疗前比，**P*<0.05。IL-13：白细胞介素-13；IL-4：白细胞介素-4；IFN- γ ：干扰素- γ ；IL-2：白细胞介素-2；IL-17：白细胞介素-17。

体征的一种疾病。特应性皮炎具有病程长、难治愈等特点，且近年来，该病的发病率呈逐年升高趋势，已成为临床重点关注的问题。目前，临床上多采用氯雷他定片治疗特应性皮炎，其属于一种三环类抗组胺药，主要通过竞争性地抑制 H1-受体与组胺结合，从而减轻组胺所导致的炎症反应、过敏症状，控制患者病情进展，但部分患者使用该药物治疗后疾病易复发，且会出现头痛、胃肠道不适等不良反应^[6]。

他克莫司软膏属于一种非糖皮质激素制剂，其主要通过结合细胞胞浆内的钙调蛋白，发挥抑制酶活性的作用，进而阻碍相关细胞因子释放以减轻患者病情，促进患者恢复，降低复发率^[7]。此外，他克莫司软膏主要是通过外用方式，直接作用于皮肤，具有见效快、作用强等特点，且不会与胶原结合损伤皮肤，具有较高的安全性^[8]。本研究结果显示，治疗 3 周后研究组患者临床总有效率显著高于对照组，皮损程度、睡眠和瘙痒程度、临床表现评分及 SCORAD 总评分、治疗后 6 个月复发率显著均低于对照组，两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，表明采用他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎患者，可有效缓解临床症状，降低复发率，提高临床疗效，且安全性良好。

临床研究显示，特应性皮炎的发病机制与患者免疫功能异常，Th1 与 Th2 细胞失衡相关，其中 Th2 细胞产生的血清 IL-4 可导致 B 细胞增殖，使 IgE 大量产生，并抑制 Th1 生成 IFN- γ ，从而导致 Th1 与 Th2 细胞失衡；Th1 细胞可分泌 IL-2，从而使 T 细胞的杀伤力增强；血清 IL-13 可与血清 IL-4 相互作用，使失衡状况加重；血清 IL-17 可刺激机体相关炎性细胞分泌炎性因子，激活炎症反应，与炎性疾病及自身免疫性疾病相关；血清 IFN- γ 由单核细胞和淋巴细胞产生，具有分化、调节免疫功能的作用^[9-10]。本研究结果显示，治疗 3 周后研究组患者血清 IFN- γ 、IL-2 水平显著高于对照组，血清 IL-13、IL-4、IL-17 水平显著低于对照组，表明采用他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎患者，可通过升高血清 IFN- γ 、IL-2 水平，降低血清 IL-13、IL-4、IL-17 水平，从而调控并改善患者

免疫功能，进一步提高治疗效果。

综上，他克莫司软膏联合氯雷他定片在特应性皮炎患者的治疗中，可通过升高血清 IFN- γ 、IL-2 水平，降低血清 IL-13、IL-4、IL-17 水平，改善患者免疫功能，降低疾病复发率，提高临床疗效，且安全性良好，值得临床应用。

参考文献

- [1] 刘文芳, 赵子申, 张海洋. 透明质酸修护生物膜联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 139-143.
- [2] 陈仕胜, 高宇, 喻苏婷, 等. 不同浓度他克莫司软膏治疗特应性皮炎疗效及对患者炎性因子水平影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(1): 14-16, 49.
- [3] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南 (2014 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 511-514.
- [4] 吕慧青, 华红, 郑玮清, 等. 加味滋阴除湿汤治疗小儿特应性皮炎疗效观察及对 SCORAD 评分与血清总 IgE 的影响 [J]. 现代中医临床, 2016, 23(6): 36-38.
- [5] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2014, 8(2): 273.
- [6] 侯占英, 刘芳, 黄珍, 等. 他克莫司软膏外用联合氯雷他定片口服治疗特应性皮炎 40 例 [J]. 海南医学, 2015, 26(12): 1844-1845.
- [7] 付曼妮, 解翠林, 石炯, 等. 他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床疗效及机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2127-2130.
- [8] 陈小凡. 他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床效果观察 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(15): 3-6.
- [9] 李妍, 徐薇, 程海艳, 等. 白介素 4、10、12、13、IFN- γ 、TGF- β 在不同时期特应性皮炎病人血清中的变化 [J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(5): 635-639.
- [10] 王相华, 李冬芹, 张金凤, 等. Th1/Th2/Th17/Treg 平衡在特应性皮炎中的变化规律 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(5): 503-506.