

二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病的临床价值与用药安全性分析

梁俊明, 谭妙华, 陈桂珍

(江门市新会区皮肤医院皮肤科, 广东 江门 529149)

【摘要】目的 探讨二丁酰环磷腺苷+阿维 A 胶囊治疗银屑病的临床效果及安全性, 为临床治疗该疾病提供依据。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2022 年 3 月江门市新会区皮肤医院收治的 150 例银屑病患者作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为参照组 (75 例, 采用阿维 A 胶囊进行治疗) 和研究组 (75 例, 在阿维 A 胶囊的用药基础上, 联合二丁酰环磷腺苷药物治疗), 两组患者均治疗 2 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分、皮肤病生活质量指数 (DLQI) 评分、血浆环磷腺苷 (cAMP)、磷酸鸟苷 (cGMP) 水平、cAMP/cGMP 比值, 以及不良反应发生情况。**结果** 研究组患者临床总有效率相较于参照组显著升高; 与治疗前比, 两组患者治疗后 PASI、DLQI 评分及血浆 cGMP 水平均显著降低, 且研究组显著低于参照组; 两组患者治疗后血浆 cAMP 水平、cAMP/cGMP 比值均显著升高, 研究组较参照组显著升高 (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** 二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病患者疗效更佳, 可将患者的用药效果显著提升, 调节表皮细胞的增殖和分化, 减轻皮损程度, 改善患者生活质量, 并且不会导致不良反应增加。

【关键词】 银屑病; 二丁酰环磷腺苷; 阿维 A 胶囊; 环磷腺苷; 磷酸鸟苷

【中图分类号】 R751

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0051.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.017

银屑病作为红斑鳞屑性皮肤病的一种, 其发病同免疫反应异常、遗传背景相关, 主要表现以边界清楚的斑块与红色丘疹为主, 表面存在银白色鳞屑覆盖, 皮肤损害可表现为全身性也可表现为局限性, 对患者生活、社交产生严重影响。以往的临床治疗中, 阿维 A 药物获得广泛应用, 其具有抗炎、抗增生、抗角质化及免疫调节作用, 主要用于角化过度疾病的治疗; 但其不良反应较多, 导致患者无法长期用药, 单一应用获得的效果有限^[1]。二丁酰环磷腺苷能够使表皮或血浆的环磷腺苷 (cAMP) 的浓度升高, 从而使皮损处的鳞屑消退, 在阿维 A 药物的基础上, 配合应用二丁酰环磷腺苷, 可抑制表皮角质的形成, 防止细胞过度增生, 并促进细胞正常的分化, 可将治疗效果显著提高^[2]。本研究旨在探讨对银屑病患者采用二丁酰环磷腺苷+阿维 A 胶囊治疗的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2020 年 4 月至 2022 年 3 月江门市新会区皮肤医院收治的 150 例银屑病患者分为两组, 各 75 例。参照组中男、女患者分别为 40、35 例; 病程 3 个月~18 年, 平均 (5.29 ± 0.12) 年; 年龄 25~85 岁, 平均 (41.15 ± 5.19) 岁。研究组中男、女患者

分别为 42、33 例; 病程 3 个月~19 年, 平均 (5.33 ± 0.17) 年; 年龄 26~89 岁, 平均 (40.33 ± 5.27) 岁。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。纳入标准: 符合《中国银屑病生物治疗专家共识 (2019)》^[3] 中的相关标准者; 在入院前 1 个月, 未进行生物制剂、免疫抑制剂、维 A 酸类药物及全身糖皮质激素治疗者; 患者受累体表面积不小于 30%, 或者银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分^[4] 不小于 12 分者等。排除标准: 伴有未控制、进行性及严重性系统疾病者; 存在重要脏器功能障碍者; 有严重光敏史者; 妊娠期妇女等。患者均签署知情同意书, 本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 参照组患者采用阿维 A 胶囊 (Actavis Group PTC ehf, 注册证号 HJ20140215, 规格: 10 mg/粒) 进行治疗, 20~30 mg/d, 口服。另外采用卤米松软膏 (Bright Future Pharmaceuticals Factory, 注册证号 HC20181019, 规格: 10 g/支) 进行外用治疗, 2 次/d。研究组患者在参照组的用药基础上, 添加二丁酰环磷腺苷药物治疗。阿维 A 胶囊用药方法同参照组, 同时联合注射用二丁酰环磷腺苷钙 (上海上药第一生化药业有限公司, 国药准字 H31022649, 规格: 20 mg/支) 进行治疗, 将 40 mg 二丁

基金项目: 江门市卫生健康局科学技术研究项目 (编号: 20A048)

作者简介: 梁俊明, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 皮肤病的诊疗。

酰环磷腺苷钙与 250 mL 的 5% 葡萄糖注射液混合均匀后静脉滴注,1 次/d。两组均进行为期 2 周的治疗。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《皮肤病诊疗手册》^[5]进行评估,依据治疗后 PASI 评分评定结果,治愈:红斑、丘疹及瘙痒等症状消失,评分下降程度>90%;显效:红斑、丘疹及瘙痒等症状显著改善,60%≤评分下降程度≤90%;有效:红斑、丘疹及瘙痒等症状有所改善,30%<评分下降程度<60%;无效:红斑、丘疹及瘙痒等症状无改善,评分下降程度≤30%。总有效率=治愈率+显效率+有效率。②PASI 评分和皮肤病生活质量指数(DLQI)评分^[6]。PASI 评分 0~72 分,分值越高,皮损面积越大,皮损越严重;DLQI 评分 0~30 分,分值越低,生活质量越高。④血浆环磷腺苷(cAMP)、磷酸鸟苷(cGMP)水平及 cAMP/cGMP 比值。治疗前后采集患者 3 mL 空腹静脉血,抗凝、离心(3 500 r/min,10 min)后取血浆,利用放射免疫分析法测定 cAMP、cGMP 水平,并计算 cAMP/cGMP 比值。④不良反应。统计患者发生口唇脱屑与口干、胃部不适、血脂升高的情况。

1.4 统计学方法 以 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;PASI、DLQI 评分、cAMP、cGMP 水平及 cAMP/cGMP 比值等计量资料经 K-S 检验均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 研究组患者临床总有效率显著高于参照组,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	治愈	显效	有效	无效	总有效
参照组	75	15(20.00)	30(40.00)	18(24.00)	12(16.00)	63(84.00)
研究组	75	45(60.00)	20(26.67)	8(10.67)	2(2.67)	73(97.33)
χ^2 值						7.878
P 值						<0.05

2.2 两组患者 PASI、DLQI 评分比较 与治疗前比,两组患者治疗后 PASI、DLQI 评分均显著降低,研究组显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见

表 2。

表 2 两组患者 PASI、DLQI 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PASI 评分		DLQI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	75	18.49±1.15	9.41±1.25*	18.29±3.56	12.82±3.09*
研究组	75	18.45±1.42	7.49±2.19*	18.59±3.52	9.55±2.69*
t 值		0.190	6.594	0.519	6.912
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。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。

2.3 两组患者 cAMP、cGMP 水平及 cAMP/cGMP 比值比较 与治疗前比,两组患者治疗后血浆 cAMP 水平、cAMP/cGMP 比值均显著升高,研究组显著高于参照组;血浆 cGMP 水平均显著降低,研究组显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者胃部不适、口唇脱屑与口干、血脂升高总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	胃部不适	口唇脱屑与口干	血脂升高	总发生
参照组	75	0(0.00)	3(4.00)	0(0.00)	3(4.00)
研究组	75	1(1.33)	2(2.67)	1(1.33)	4(5.33)
χ^2 值					0.000
P 值					>0.05

3 讨论

银屑病不仅有皮肤损害,还会并发心血管疾病、抑郁症、骨质疏松等,使患者生活质量降低。银屑病的治疗方法包括药物治疗、光化学疗法及心理治疗等,药物治疗主要有内服或外用维 A 酸、抗菌素、维生素、皮质类固醇激素等药物,其中阿维 A 胶囊可对表皮角质形成细胞的增殖与分化进行调节,并对中性粒细胞趋化产生抑制作用,使银屑病患者角化不全的表皮进行正常分化^[7];但单用阿维 A 胶囊对病情的缓解速度较慢,疗程较长,且长期应用可出现光照过敏、鼻炎、结膜炎、关节痛及血脂异常等不良反应,因此临床上常采用联合用药方式,以提高临床疗效,

表 3 两组患者 cAMP、cGMP 水平及 cAMP/cGMP 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	cAMP(pm ol/mL)		cGMP(pm ol/mL)		cAMP/cGMP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	75	9.66±1.43	11.29±1.85*	8.22±2.35	6.63±1.66*	1.06±0.21	1.89±0.65*
研究组	75	9.19±2.25	16.25±2.06*	8.19±2.25	5.05±1.31*	1.09±0.23	3.23±0.99*
t 值		1.527	15.514	0.080	6.471	0.834	9.799
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。cAMP:环磷腺苷;cGMP:磷酸鸟苷。

缩短治疗周期^[8-9]。

二丁酰环磷腺苷属于化学合成的 cAMP 衍生物,是蛋白激酶激活剂,对细胞具有较强的渗透性,能够阻止患者机体内磷酸二酯酶的降解,具有药物作用时间长、见效快的优点^[10];同时二丁酰环磷腺苷能够对患者表皮细胞的异常分化和增殖产生抑制作用,减少皮损处的鳞屑,使皮损恢复正常,并减轻患者瘙痒等临床症状^[11]。本次研究发现,治疗后,研究组患者 PASI、DLQI 评分相较于对照组均显著降低,临床总有效率相较于对照组显著升高,表明二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病可明显提高临床疗效,促进患者临床症状缓解,并改善其生活质量,疗效确切。

研究显示,银屑病的发生与花生四烯酸密切相关,其在体内的主要代谢产物白三烯在银屑病患者皮损处含量明显升高;另外银屑病的发病是由 cAMP 的调节作用异常导致的,cAMP 能够在细胞内调节生理机能和物质代谢,机体中花生四烯酸水平升高,则会使患者皮损处的 cAMP 水平降低及 cGMP 水平升高,而 cAMP 可对表皮细胞的分裂和增殖产生抑制作用,cGMP 则对表皮细胞的增殖和分化产生促进作用,cAMP/cGMP 比值降低则会使患者皮损表皮细胞增殖过度 and 焦化不全^[12]。二丁酰环磷腺苷具有较强的亲脂性,易于透过细胞膜,阻止机体降解磷酸二酯酶,使患者表皮内 cAMP 水平升高,对 cAMP/cGMP 比值进行调节,抑制皮损处的表皮细胞增殖和异常分化,并使皮损处的鳞屑消退;同时,可减少皮损处炎症细胞的浸润,抑制表皮细胞分裂,防止细胞过度增生,改善皮损症状^[13-14]。

本研究中,观察两组患者治疗后血浆 cAMP、cGMP 水平,研究组 cAMP 与 cAMP/cGMP 均显著升高,cGMP 水平显著降低,表明二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病可调节患者皮损处细胞的增殖和分化,缓解患者的临床症状。本次研究中,研究组患者在首次用药期间,表现出胃部不适的患者 1 例,通过调慢输注速度,合理给予对症干预后,症状转为正常,再次用药,未出现不良反应情况;出现口唇脱屑及口干患者 2 例;对照组患者出现口唇脱屑及口干患者 3 例,均未对正常生活产生影响,对两组患者的不良反应总发生率进行比较,差异无统计学意义,表明二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病不会增加患者用药的不良反应,具有较高的安全性。两种药物联合使用可显著提高临床治疗效果,使治疗周期缩短,避免了因长期用药而导致的不良反应的发生,同时通过对药物输注速度的调整及对症干预,使患者对药物的适应度提高,因此两组患者不良反应均相对较少。

综上,二丁酰环磷腺苷联合阿维 A 胶囊治疗银屑病患

者的疗效更佳,可将患者的用药效果显著提升,调节表皮细胞的增殖和分化,减轻皮损程度,改善患者生活质量,并且不会导致不良反应增加,建议临床推广。

参考文献

- [1] 张东生.阿维 A 胶囊联合复方甘草酸苷胶囊治疗寻常型银屑病患者效果[J].中国民康医学,2021,33(3): 50-52.
- [2] 徐劲,乔丽,刘玮.复方甘草酸苷联合二丁酰环磷腺苷钙治疗寻常型银屑病疗效及安全性评价[J].中国药业,2016,25(16): 51-54.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会.中国银屑病生物治疗专家共识(2019)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(12): 863-871.
- [4] 万国忠.在寻常型银屑病中 HBD-2、MMP-9 及 TNF- α 的表达与 PASI 评分的正相关关系[J].基因组学与应用生物学,2017,36(12): 5000-5006.
- [5] 肖国仕,高积慧,陈露霞,等.皮肤病诊疗手册[M].郑州:河南科学技术出版社,2019: 186-189.
- [6] 钱轶雯,郭敏骅,蔡茂庆,等.归芪治白汤联合外擦白灵酊对肝郁气滞型白癜风患者中医症状、DLQI 评分及不良反应影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(12): 154-157.
- [7] 贾宝珍,郭书萍,刘宏业.阿维 A 胶囊联合喜炎平治疗斑块型银屑病的临床观察及血清肿瘤坏死因子- α 检测[J].中国药物与临床,2016,16(2): 181-183.
- [8] 李姝文,张建峰.银屑胶囊联合阿维 A 在寻常型银屑病患者中的疗效探讨[J].世界复合医学,2021,7(8): 190-193.
- [9] 刘雪梅,刘向东,孙月.清营汤加味联合阿维 A 治疗中、重度斑块状银屑病患者疗效及免疫调节作用[J].实用医学杂志,2017,33(5): 816-819.
- [10] 王俊芳.二丁酰环磷腺苷钙联合复方甘草酸苷配合窄谱中波紫外线治疗仪治疗寻常银屑病的临床研究[J].医药论坛杂志,2017,38(6): 157-159.
- [11] 杨月,刘海文,宋仁广.二丁酰环磷腺苷钙治疗银屑病不良反应/事件发生情况及影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(9): 1042-1046.
- [12] 杨月,张振宇.二丁酰环磷腺苷钙联合维生素 C 治疗重度寻常型银屑病疗效分析及安全性评价[J].东南国防医药,2021,23(6): 604-609.
- [13] 王福军,刘慧焕,郭美俊,等.二丁酰环磷腺苷钙治疗寻常型银屑病的临床观察[J].中国社区医师,2016,32(33): 87-88.
- [14] 阴亚坤,赵滨,李冬芹,等.二丁酰环磷腺苷钙联合阿维 A 治疗重度斑块状银屑病的临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(3): 266-268.