

复方甘草酸苷联合枸地氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹的临床研究

伍 婕

赤峰市医院 皮肤科, 内蒙古 赤峰 024000

摘要:目的 探讨复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定片治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效。方法 选取2015年1月—2016年3月赤峰市医院皮肤科收治的慢性特发性荨麻疹患者124例,随机分为对照组和治疗组,每组各62例。对照组口服枸地氯雷他定片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上餐后口服复方甘草酸苷片,50 mg/次,3次/d。两组患者均连续治疗28 d。观察两组的临床疗效,比较两组的症状评分、细胞因子和抗体免疫球蛋白E(IgE)。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.81%、91.94%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组瘙痒程度、风团数量、风团直径、持续时间、发作次数、总评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-12(IL-12)、 γ -干扰素(IFN- γ)水平显著升高,而白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-8(IL-8)、IgE水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定片治疗慢性特发性荨麻疹具有较好的临床疗效,能改善临床症状,升高IL-2、IL-12、IFN- γ 水平,降低IL-4、IL-8、IgE水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方甘草酸苷片; 枸地氯雷他定片; 慢性特发性荨麻疹; 细胞因子; 免疫球蛋白E

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)04-0693-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.033

Clinical study on compound glycyrrhizin combined with desloratadine citrate disodium in treatment of chronic idiopathic urticaria

WU Jie

Department of Dermatology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Glycyrrhizin Tablets combined with Desloratadine Citrate Disodium Tablets in treatment of chronic idiopathic urticaria. **Methods** Patients (124 cases) with chronic idiopathic urticaria in Department of Dermatology of Chifeng Municipal Hospital from January 2015 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 62 cases. Patients in the control group were *po* administered with Desloratadine Citrate Disodium Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Glycyrrhizin Tablets on the basis of the control group after meal, 50 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and symptom scores, cytokines, and antibody IgE in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.81% and 91.94%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pruritus, wheal number, wheal diameter, duration, seizure frequency, and total score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-2, IL-12, and IFN- γ levels in two groups were significantly increased, but IL-4, IL-8, and IgE levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Glycyrrhizin Tablets combined with Desloratadine Citrate Disodium Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic idiopathic urticaria, can improve clinical symptoms, can increase

收稿日期: 2016-12-30

作者简介: 伍 婕 (1970—), 女, 内蒙古赤峰人, 副主任医师, 本科, 研究方向为皮肤性病临床及医学美容。

Tel: 18047660168 E-mail: wujie165432@sina.com

the levels of IL-2, IL-12, and IFN- γ , and decrease the levels of IL-4, IL-8, and IgE, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Glycyrrhizin Tablets; Desloratadine Citrate Disodium Tablets; chronic idiopathic urticaria; cytokines; IgE

慢性特发性荨麻疹是临床常见的皮肤黏膜过敏性疾病,系指病程大于6周的荨麻疹。慢性特发性荨麻疹患者发病病因和机制不明,发病率高,临床表现为反复出现风团、红斑、并伴有瘙痒。枸地氯雷他定是种新型抗组胺药物,临床常用于缓解慢性特发性荨麻疹患者的临床症状^[1]。复方甘草酸苷是具有良好的抗炎作用,还能调节机体免疫功能^[2]。本研究对62例慢性特发性荨麻疹患者采用复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定片治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2016年3月赤峰市医院皮肤科收治的慢性特发性荨麻疹患者124例为研究对象。其中男66例,女58例,年龄24~73岁,病程1个月~3年。全部患者符合《临床皮肤病学》2008版制订的慢性特发性荨麻疹诊断标准^[3]。患者自愿签署了知情同意书。

1.2 排除标准

患者患有心、肝、肺、肾严重疾病;病史不足6周者;依从性差者;有其他免疫相关性疾病或近期使用过糖皮质激素和免疫抑制剂者。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各62例。对照组男32例,女30例;年龄25~73岁,平均 (47.10 ± 10.59) 岁;病程2个月~3年,平均 (1.75 ± 0.42) 年。治疗组男34例,女28例;年龄24~70岁,平均 (46.52 ± 11.34) 岁;病程1个月~3年,平均 (1.84 ± 0.39) 年。两组患者的性别、年龄、病程方面对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服枸地氯雷他定片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司生产,规格8.8 mg/片,产品批号20141209),1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上餐后口服复方甘草酸苷片[卫材(中国)药业有限公司分包装,规格25 mg/片,产品批号20141102],50 mg/次,3次/d。两组患者均连续治疗28 d。

1.4 临床疗效评价标准

分别对患者治疗后进行病情跟踪,由专业医生

对受试者进行治疗症状评分^[4]。对主要指标瘙痒程度、风团数量、风团直径、持续时间、发作次数按照0~3级评分,评分分值越大表明病情越严重。

参考《中医病证诊断疗效标准》中相关疗效标准拟定^[5],按照治疗指数将疗效分为4级标准,分别为治愈(100%)、显效(60%~100%)、好转(20%~60%)、无效(<20%)。

治疗指数 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分

总有效率 = (治愈 + 显效) / 总例数

1.5 观察指标

于治疗前后采用全自动生化仪检测相关指标。白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)的检测采用放射免疫分析法,细胞因子 γ -干扰素(IFN- γ)的检测采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法,外周血免疫球蛋白E(IgE)水平采用双抗体夹心ELISA法进行检测,检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗过程中,观察并记录两组患者不良反应的发生情况,包括口干、头晕、恶心呕吐、嗜睡、水肿等。

1.7 统计学分析

数据统计运用SPSS 19.0统计软件,计数资料行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈18例,显效19例,好转10例,总有效率为75.81%;治疗组治愈33例,显效20例,好转4例,总有效率为91.94%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组症状评分比较

治疗后,两组瘙痒程度、风团数量、风团直径、持续时间、发作次数、总评分均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组细胞因子和抗体 IgE 比较

治疗后, 两组 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平均显著升高, 而 IL-4、IL-8 和 IgE 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治

疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两组 IL-6、IL-10 水平治疗前后比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	18	19	10	15	75.81
治疗	62	33	20	4	5	91.94*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)Table 2 Comparison on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	观察时间	症状评分/分					
		瘙痒程度	风团数量	风团直径	持续时间	发作次数	总评分
对照	治疗前	2.60 $\pm$ 0.53	2.39 $\pm$ 0.63	2.29 $\pm$ 0.65	1.49 $\pm$ 0.41	1.69 $\pm$ 0.54	11.68 $\pm$ 2.75
	治疗后	1.43 $\pm$ 0.37*	1.38 $\pm$ 0.36*	1.30 $\pm$ 0.37*	1.12 $\pm$ 0.30*	1.15 $\pm$ 0.32*	7.38 $\pm$ 1.49*
治疗	治疗前	2.64 $\pm$ 0.51	2.42 $\pm$ 0.61	2.32 $\pm$ 0.61	1.53 $\pm$ 0.40	1.76 $\pm$ 0.52	11.73 $\pm$ 2.61
	治疗后	0.97 $\pm$ 0.26* Δ	0.85 $\pm$ 0.24* Δ	0.74 $\pm$ 0.23* Δ	0.71 $\pm$ 0.20* Δ	0.63 $\pm$ 0.17* Δ	4.29 $\pm$ 0.99* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组细胞因子和抗体 IgE 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)Table 3 Comparison on cytokines and antibody IgE between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 62$)

组别	观察时间	IL-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-4/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	5.19 $\pm$ 1.26	5.32 $\pm$ 0.79	10.79 $\pm$ 1.53	2.29 $\pm$ 0.67
	治疗后	6.37 $\pm$ 1.42*	4.06 $\pm$ 0.84*	10.75 $\pm$ 1.36	1.95 $\pm$ 0.57*
治疗	治疗前	5.20 $\pm$ 1.24	5.37 $\pm$ 0.92	10.85 $\pm$ 1.47	2.35 $\pm$ 0.74
	治疗后	7.30 $\pm$ 1.65* Δ	3.28 $\pm$ 0.77* Δ	10.74 $\pm$ 1.05	1.56 $\pm$ 0.59* Δ
组别	观察时间	IL-10/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-12/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IFN- γ /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgE/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	19.52 $\pm$ 5.07	2.28 $\pm$ 0.72	29.13 $\pm$ 7.30	129.57 $\pm$ 40.82
	治疗后	19.27 $\pm$ 5.26	3.14 $\pm$ 0.57*	34.27 $\pm$ 8.14*	60.25 $\pm$ 18.37*
治疗	治疗前	19.47 $\pm$ 5.10	2.25 $\pm$ 0.69	29.06 $\pm$ 7.10	130.46 $\pm$ 41.89
	治疗后	19.08 $\pm$ 5.11	3.98 $\pm$ 0.63* Δ	39.86 $\pm$ 8.35* Δ	42.76 $\pm$ 14.58* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生口干 2 例, 头晕 3 例, 恶心呕吐 1 例, 嗜睡 2 例, 不良反应发生率为 12.90%; 治疗组发生口干 1 例, 头晕 1 例, 嗜睡 1 例, 水肿 1 例, 不良反应发生率为 6.45%, 两组不

良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性特发性荨麻疹是一种顽固性皮肤病, 发病率约为 0.1%, 其发病机制复杂, 病程长 (> 6 周), 病因复杂, 极易复发, 难以控制。发病特征表现为

皮下组织血管扩张和水肿, 临床反复出现风团、红斑并伴有瘙痒, 给患者带来诸多痛苦^[6]。有研究认为慢性特发性荨麻疹发病机制以 IgE 相关的 I 型超敏反应和非免疫性组胺的释放为主。组胺的释放加剧了血管通透性从而使毛细血管扩张、平滑肌收缩, 皮肤黏膜发生水肿、充血, 渗出物对皮肤具有刺激作用, 产生瘙痒感^[7]。研究表明, 过敏原与细胞表面 IgE 特异性结合形成过敏原-抗体复合物, 该复合物激活肥大细胞、嗜碱性细胞, 释放组胺、激肽等一系列炎性因子, 引发一系列临床症状^[8]。另外, T 辅助细胞亚群 (Th1/Th2) 功能失调也与荨麻疹密切相关, Th1/Th2 细胞的失衡使患者机体的免疫系统紊乱。因此, 抑制 Th1/Th2 细胞的失衡、降低 IgE 的滴定度是从机制上对荨麻疹患者进行治疗的研究方向。

枸地氯雷他定是一种新型抗组胺药物, 起效快, 能选择性拮抗外周 H₁ 受体, 阻断 H₁ 受体与组胺的结合^[9], 并且能使肥大细胞稳定, 抑制脱颗粒、炎症递质的分泌, 发挥较强的抗变态反应活性。异常的免疫反应成为抗组胺治疗慢性特发性荨麻疹的靶位, 但临床实践发现, 单纯的抗组胺药物治疗慢性特发性荨麻疹的疗效欠佳, 临床常采用抗组胺药物联合其他药物以提高慢性特发性荨麻疹的疗效^[10]。复方甘草酸苷的主要成分为甘草酸, 能抑制多种炎症递质的释放, 增强巨噬细胞功能, 促使 IFN- γ 的产生, 调节并改善免疫功能; 同时还能激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴通路, 促使糖皮质激素分泌, 发挥良好的抗炎作用^[11]。本研究结果显示, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 复方甘草酸苷能显著提高枸地氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效, 这与段慈群^[12]研究结果相似。

慢性特发性荨麻疹发病机制以 IgE 相关的 I 型超敏反应和非免疫性的组胺释放为主。T 辅助淋巴细胞亚群在超敏反应皮肤病中起着重要的作用。Th1 型辅助淋巴细胞分泌的细胞因子以 IL-2、IL-12、IFN- γ 为主; Th2 型辅助淋巴细胞分泌的细胞因子以 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 为主^[13]。Th1/Th2 型细胞在体内维持动态平衡。IL-12 能刺激细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和自然杀伤细胞 (NK) 活性, IL-12 和 IFN- γ 能促进 Th1 型免疫应答, IL-4 则能促进已有的 Th1 型免疫应答向 Th2 型免疫应答转化。IFN- γ 与 IL-4 相互制约, 通过抑制体内 IgE 生成抑制 I 型超敏反应的发生。IL-6、IL-10 是 Th2 细胞分泌的免

疫抑制性下调因子, 能抑制 Th1 型超敏反应。病理研究结果显示, 慢性特发性荨麻疹患者存在严重的 Th1/Th2 失衡, Th1 细胞功能受到严重抑制^[14]。本研究结果显示, 两组治疗后 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平均显著升高, IL-4、IL-6 水平均显著降低。结果提示, 纠正 Th1/Th2 平衡有助于改善慢性特发性荨麻疹患者临床症状, 发挥治疗效果。研究结果还发现, 治疗组炎症介质指标改善程度显著优于对照组。结果表明复方甘草酸苷片与枸地氯雷他定片联合使用具有协同作用。

慢性特发性荨麻疹患者血清主要存在功能性抗 IgE 抗体、抗高亲和力 IgE 受体自身抗体, 是激活肥大细胞的主要物质。慢性特发性荨麻疹患者总 IgE 水平显著高于正常人群。患者血清 IgE 作为介导 I 型超敏反应的主要抗体, 在超敏反应相关疾病中起着重要的作用, 降低血清 IgE 水平有利于恢复 Th1/Th2 细胞平衡^[6]。复方甘草酸苷能特异性降低慢性特发性荨麻疹患者的外周血清 IgE 水平, 调控 Th1/Th2 细胞平衡, 患者机体的免疫失衡逐渐恢复正常^[15]。本研究结果显示, 两组治疗后 IgE 水平均显著降低, 而治疗组 IgE 水平降低程度优于对照组。结果表明, 复方甘草酸苷能进一步降低血清 IgE 水平, 促使免疫系统恢复平衡, 增强患者自身免疫功能, 这可能是复方甘草酸苷治疗慢性特发性荨麻疹的作用机制。

综上所述, 复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定片治疗慢性特发性荨麻疹具有较好的临床疗效, 能改善临床症状, 升高 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平, 降低 IL-4、IL-8、IgE 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 曹春育, 帅茂圣, 吴 卉, 等. 枸地氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹 100 例临床疗效观察 [J]. 皮肤病与性病, 2012, 34(4): 224.
- [2] 王华照. 慢性特发性荨麻疹应用复方甘草酸苷与咪唑斯汀的临床价值分析 [J]. 河南医学研究, 2013, 22(2): 266-267.
- [3] James W D. 安德鲁斯临床皮肤病学 [M]. 第 10 版. 北京: 科学出版社, 2004: 154-161.
- [4] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria [J]. *Allergy*, 2009, 64(10): 1417-1426.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南

- 京: 南京大学出版社, 1994: 147-148.
- [6] 孙丽伟, 康尔恂, 李 杰, 等. 慢性特发性荨麻疹免疫机制研究进展 [J]. 国际皮肤性病学杂志, 2012, 38(5): 301-303.
- [7] 门守保. 慢性特发性荨麻疹患者血清 IL-2、4、6、8、10、12 及 IFN- γ 的检测及临床意义 [J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(5): 255-257.
- [8] 王玉萍, 李 莉. 肥大细胞及其活化相关抗体在自身免疫病中的作用研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(6): 466-470.
- [9] 王宗明, 杨雄波. 枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效和安全性的临床研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(12): 1401-1403.
- [10] 林中方, 何 斌, 熊 超. 枸地氯雷他定片联合匹多莫德分散片治疗慢性荨麻疹的疗效及对 T 细胞亚群的影响 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(15): 2490-2492.
- [11] 张 颖, 王智颖. 复方甘草酸苷的临床应用及其不良反应 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(17): 160.
- [12] 段慈群. 枸地氯雷他定联合复方甘草酸苷治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 中国处方药, 2013, 11(6): 34-35.
- [13] 陈奇权, 郝 飞. 荨麻疹外周血细胞因子表达模式研究进展 [J]. 国际皮肤性病学杂志, 2016, 42(2): 106-109.
- [14] 张倩雯, 梁碧华, 李润祥, 等. 慢性自发性荨麻疹发病机制及其治疗的研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(4): 332-335.
- [15] 张灵鹏. 复方甘草酸苷对慢性荨麻疹患者外周血 T 细胞亚群等的影响 [J]. 中国药业, 2010, 19(3): 15-16.