

羟氯喹联合他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎的疗效观察

邢 飞, 廖 薇*, 江 平, 徐 薇

襄阳市中心医院 皮肤科, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 探究羟氯喹联合他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎的临床疗效。**方法** 选取2013年3月—2014年9月襄阳市中心医院皮肤科门诊收治的面部激素依赖性皮炎患者73例,随机分为对照组(36例)和治疗组(37例)。两组患者皆外用0.1%他克莫司软膏于患处,2次/d。对照组口服盐酸左西替利嗪片,5 mg/次,1次/d。治疗组口服硫酸羟氯喹片,0.2 g/次,2次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,同时比较两组的反跳发生率。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.56%、100.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组症状总评分均较治疗前显著下降,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的下降程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组反跳发生率分别为5.56%、0,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 羟氯喹联合他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎具有较好的临床疗效,且反跳发生率低,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 硫酸羟氯喹片; 盐酸左西替利嗪片; 他克莫司软膏; 面部激素依赖性皮炎; 反跳

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)08-0995-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.021

Clinical observation of hydroxychloroquine combined with Tacrolimus Ointment in treatment of facial hormone dependent dermatitis

XING Fei, LIAO Wei, JIANG Ping, XU Wei

Department of Dermatology, Xiangyang Centre Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of hydroxychloroquine combined with Tacrolimus Ointment in treatment of facial hormone dependent dermatitis. **Methods** Patients (73 cases) with facial hormone dependent dermatitis in dermatology outpatient service of Xiangyang Centre Hospital from March 2013 to September 2014 were randomly divided into control ($n = 36$) and treatment ($n = 37$) groups. Patients in two groups were external used 0.1% Tacrolimus Ointment in the affected area, twice daily. The patients in the control group were *po* administered with Levocetirizine Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 0.2 g/time, twice daily. Two groups were treated for four weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the bounce rate in two groups was compared. **Result** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 80.56% and 100.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, symptoms total score in two groups were significant reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the reducing degree in treatment group was better than that in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). The bounce rate in the control and treatment groups were 5.56% and 0, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydroxychloroquine combined with Tacrolimus Ointment has good clinical efficacy in treatment of facial hormone dependent dermatitis with low bounce rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; Levocetirizine Hydrochloride Tablets; Tacrolimus Ointment; facial hormone dependent dermatitis; bounce

面部激素依赖性皮炎是由于面部长期外用含糖皮质激素制剂,一旦停药导致原有皮肤病复发、加重,迫使患者加量使用糖皮质激素。很多患者的发病是使用了含激素的所谓“嫩肤、美白”化妆品后

收稿日期: 2015-04-15

作者简介: 邢 飞 (1969—), 男, 副主任医师, 研究方向是变态反应性皮肤病和性病。E-mail: dfmgao@163.com

*通信作者 廖 薇, 女, 副主任医师, 研究方向是变态反应性皮肤病的诊断和治疗。E-mail: 13972253398@163.com

产生依赖。面部激素依赖性皮炎的临床表现多样,主要为皮肤变薄、潮红伴毛细血管扩张、痤疮样皮炎、粉刺、丘疹及脓疱、色素沉着、皮肤老化、粗糙,甚至萎缩、毳毛增粗变长;自觉症状有灼热、瘙痒、疼痛及紧绷感。随着激素外用制剂的广泛使用,面部激素依赖性皮炎已成为皮肤科的常见疾病,严重影响着患者的容貌及身心健康。

目前针对激素依赖性皮炎的治疗方法主要有抗过敏药物如氯雷他定、左西替利嗪等;抗炎治疗如羟氯喹、吡喹美辛、雷公藤多苷、甘草酸苷等;其他治疗如四环素、米诺环素、替硝唑等。外用药物治疗如激素替代疗法包括他克莫司软膏、乙氧苯柳胺乳膏、氟芬那酸丁酯乳膏等,另外还有中医中药、物理治疗如强脉冲光等^[1]。现阶段临床最常用的治疗方法为盐酸左西替利嗪片联合他克莫司软膏,但反跳现象比较常见。襄阳市中心医院皮肤科于2013年3月—2014年9月采用羟氯喹联合他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎取得良好疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2013年3月—2014年9月襄阳市中心医院皮肤科门诊收治的面部激素依赖性皮炎患者73例,其中女71例,男2例,年龄18~60岁,平均年龄31.7岁,病程1.5月~3.2年,平均病程1.2年。

入选标准:年龄18~60岁;符合面部激素依赖性皮炎的诊断^[1];治疗前1周末系统应用抗组胺药或类固醇激素药物;口头知情同意。

排除标准:对羟氯喹或大环内酯类或他克莫司及其基质过敏者;面部伴有其他皮肤病患者;妊娠或哺乳期妇女;有眼部疾病或血液病患者;严重系统性疾病或肝肾功能受损者。

剔除标准:不耐受不良反应或终止治疗者;未按治疗方案者;疗程结束未进行疗效评估或失访者。

1.2 药物

硫酸羟氯喹片由上海中西制药有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号120908、121230、130705;盐酸左西替利嗪片由重庆华邦制药有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号2012021、2012045、2013037;0.1%他克莫司软膏由安斯泰来制药(中国)有限公司生产,规格0.1% (10 g:10 mg),10 g/支,产品批号03820。

1.3 分组和治疗方法

73例患者随机分为对照组(36例)和治疗组(37

例)。其中对照组女35例,男1例;年龄18~60岁,平均年龄32.1岁,病程2个月~3.2年,平均病程1.3年。治疗组女36例,男1例;年龄18~58岁,平均年龄31.4岁,病程1.5个月~3年,平均病程1.1年。两组患者性别组成、年龄、病程及治疗前皮损严重程度等方面比较差异无统计学意义,具可比性。

两组患者皆外用0.1%他克莫司软膏于患处,2次/d。对照组口服盐酸左西替利嗪片,5 mg/次,1次/d。治疗组口服硫酸羟氯喹片,0.2 g/次,2次/d。两组均连续治疗4周。治疗第1、2周要求两组患者复诊,在观察疗效的同时密切注意患者的不良反应以及不能耐受情况。两组患者均于治疗4周后评价疗效。

1.4 临床疗效及反跳判定标准^[2]

按照客观评价指标和主观评价指标进行症状评分。客观评价指标包括红斑、脱屑、丘疹、脓疱、毛细血管扩张、皮肤萎缩,程度以4分制,即无、轻、中、重分别记0~3分。主观评价指标包括灼热、瘙痒、疼痛、紧绷感,程度以4分制,即无症状者为0分,有症状者为1分,有症状能耐受者为2分,症状剧烈、影响生活及工作者为3分。

疗效指数>90%为痊愈;疗效指数60%~89%为显效;疗效指数20%~59%为进步;疗效指数<20%为无效。反跳标准:4周疗程结束后皮损积分较2周疗程时增加。

疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%

总有效率=(痊愈+显效)/总例数

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、头昏、眩晕、耳鸣、嗜睡、口干、腹痛、面部刺激等不良反应发生。

1.6 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件处理研究所得数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈27例,显效2例,总有效率80.56%;治疗组痊愈35例,显效2例,总有效率100.00%;两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	27	2	5	2	80.56
治疗	37	35	2	0	0	100.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组总积分比较

治疗后, 两组患者症状总评分均较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组总积分比较

Table 2 Comparison on scores between two groups

组别	症状总评分/分	
	治疗前	治疗后
对照	19.42 ± 2.64	6.97 ± 1.18*
治疗	19.52 ± 2.59	2.62 ± 0.98*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应及反跳现象比较

治疗过程中治疗组10例, 对照组13例出现面部刺激症状, 未予特殊处理, 嘱其以矿泉水或纯净水冷敷, 一周后症状自行缓解, 完成疗程, 无其他不良反应发生。

治疗组无反跳现象发生, 对照组有2例出现反跳, 发生率为5.56%, 治疗组的反跳发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

面部激素依赖性皮炎已成为继湿疹、银屑病、痤疮、荨麻疹之后的第5大门诊皮肤病^[3]。很多临床病例从病史询问, 发现其病因多由面部化妆品引起, 因此女性患者发病率远高于男性, 本次病例收集也印证了这一观点。但目前其发病机制尚不清楚, 有皮肤屏障功能受损、机体免疫功能失衡、皮肤微生物异常滋生等学说^[4]。既往的治疗有激素递减疗法、抗炎药物如氟芬那酸丁酯、乙氧苯柳胺等替代疗法以及中医药等治疗, 效果并不理想, 其中缺点之一就是疗程较长^[5]。近年来采用他克莫司软膏替代疗法取得了较为肯定的效果。此次研究结果显示, 治疗组效果显著优于对照组, 硫酸羟氯喹片联合0.1%他克莫司软膏外用不仅起效快而且反跳现象

发生率显著低于对照组。

他克莫司与T细胞的特异性胞浆内免疫亲和蛋白(FKBP-12)结合后, 抑制钙调磷酸酶, 从而抑制T细胞内钙依赖性信号传导途径, 阻止IL-2、IL-3、IL-4、IL-5以及其他细胞因子如GM-CSF、TNF- α 、INF- γ 的转录与合成, 同时还抑制IL-2受体的表达。体外研究发现他克莫司能够降低朗格罕氏细胞对T细胞的刺激活性, 抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞释放炎性介质^[6-8]。随着对硫酸羟氯喹片作用机制的深入研究, 其应用范围逐渐扩大, 目前认为其具有免疫抑制、抗炎、抗增生、减少紫外线诱发的反应以及抗高血脂、抗血栓作用。其中其抗炎作用是通过阻止单核细胞、T细胞释放IL-1、IL-6, 抑制磷酸酯酶A2稳定溶酶体膜, 抑制肥大细胞释放组胺以及降低中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞的趋化性而发挥作用^[9]。面部激素依赖性皮炎治疗成功的关键是让表皮细胞摆脱对激素的依赖以及皮肤屏障功能的恢复, 其中抑制面部皮肤的炎症反应是中心环节, 对炎性因子及炎症细胞的抑制是重要途径, 随着炎症反应的减轻, 皮肤的屏障功能得到恢复的机会, 同时逐渐失去对激素的依赖。羟氯喹在皮肤具有富集性, 其在皮肤的浓度是血液中的100~200倍^[10]。此次研究中治疗组疗效优于对照组主要的原因可能是他克莫司与硫酸羟氯喹片联合治疗加强了局部的抗炎作用。

综上所述, 羟氯喹联合他克莫司软膏治疗面部激素依赖性皮炎具有较好的临床疗效, 且反跳发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中国医师协会皮肤科分会美容专业组. 激素依赖性皮炎诊治指南[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(8): 549-550.
- [2] 徐贤挺, 林小敏, 许洁, 等. 0.1%他克莫司软膏不同疗程治疗面部激素依赖性皮炎的临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(12): 885-887.
- [3] 王玉玺, 王松岩, 王俊志. 皮质类固醇激素依赖性皮炎

- [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(9): 570-572.
- [4] 刘丹丹, 孙立. 激素依赖性皮炎的研究现状 [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(5): 832-836.
- [5] 吴妍静, 张理梅. 激素依赖性皮炎病因病机及防治研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(8): 488-489.
- [6] Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares J P, et al. A double blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo [J]. *Arch Dermatol*, 2003, 139(5): 581-585.
- [7] 汪科, 朱学骏. 局部免疫调节剂他克莫司、吡美莫司在皮肤科的应用 [J]. 药物不良反应杂志, 2005, 5: 345-348.
- [8] Nghiem P, Pearson G, Langley R G. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46(2): 228-241.
- [9] 王才惠, 段西凌. 羟氯喹在治疗皮肤病中的应用 [J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(4): 259-261.
- [10] 王侠生, 廖康煌. 杨国亮皮肤病学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 16.