

脾氨肽口服液联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹的临床研究

张 辉¹, 马小娜¹, 刘 波²

1. 延安大学附属医院 皮肤科, 陕西 延安 716000

2. 延安市中医医院, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 探讨脾氨肽口服液联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹的临床疗效。**方法** 选取延安大学附属医院 2016 年 5 月—2017 年 5 月收治的慢性荨麻疹患者 121 例, 随机分成对照组 (60 例) 和治疗组 (61 例)。对照组患者口服盐酸依匹斯汀片, 2 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上口服脾氨肽口服液, 10 mL/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状积分、血清炎症指标和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组的临床总有效率为 83.33%, 显著低于治疗组的 96.72%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者瘙痒、风团数量、风团大小症状积分均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者症状积分降低的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白介素 (IL)-4、IL-10 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平显著性降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者各指标均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 6.56%, 明显低于对照组患者的 21.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 脾氨肽口服液联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹临床疗效显著, 同时能够显著改善炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸依匹斯汀片; 脾氨肽口服液; 慢性荨麻疹; 临床疗效; 症状积分; C 反应蛋白; 不良反应

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1734-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.031

Clinical study on Spleen Amino-peptide Oral Solution combined with epinastine in treatment of chronic urticaria

ZHANG Hui¹, MA Xiao-na¹, LIU Bo²

1. Department of Dermatology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Yan'an Hospital of TCM, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Spleen Amino-peptide Oral Solution combined with epinastine in treatment of chronic urticaria. **Methods** Patients (121 cases) with chronic urticaria in Yan'an University Affiliated Hospital from May 2016 to May 2017 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Epinastine Hydrochloride Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Spleen Amino-peptide Oral Solution on the basis of the control group, 10 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom scores, serum inflammatory markers and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.33%, which was significantly lower than that (96.72%) in the treatment group, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.01$). After treatment, the symptom scores of pruritus, numbers and size of wheal in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-4, IL-10 and CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these inflammatory markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reaction in the treatment group was 6.56%, which were significantly lower than 21.67% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Spleen Amino-peptide Oral Solution combined with epinastine has significant effect in treatment of chronic urticaria, which can significantly improve the inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Epinastine Hydrochloride Tablets; Spleen Amino-peptide Oral Solution; chronic urticaria; clinical efficacy; symptom scores; CRP; adverse reaction

收稿日期: 2017-06-09

作者简介: 张 辉 (1980—), 男, 主治医师, 研究方向为常见皮肤疾病治疗。Tel: 18809113300 E-mail: zh3300@163.com

荨麻疹是临床皮肤科的常见疾病,该病以反复发作的风团、皮肤瘙痒为主要临床症状,若不及时进行有效治疗,可迁延不愈,形成慢性荨麻疹^[1]。慢性荨麻疹是指病情持续6周以上,且每周发作的次数 ≥ 2 次的荨麻疹,严重影响患者生活质量^[2]。慢性荨麻疹的发病机制并不明确,但多数研究表明其与患者自身免疫系统缺陷、凝血因子异常等因素有关^[3]。临床上治疗慢性荨麻疹主要依靠药物,包括抗组胺药物、糖皮质激素、单克隆抗体、环孢素A以及免疫蛋白制剂等^[4]。依匹斯汀是临床上常用的组胺H₁受体拮抗剂,对于鼻炎、荨麻疹等过敏性疾病有很好的治疗作用,且难以透过血脑屏障,不影响中枢神经系统^[5]。脾氨肽是一种免疫调节剂,其主要成分为健康猪或牛脾脏制成的含有多肽氨基酸和多核苷酸混合物的药物,具有增强细胞免疫力的作用,对于过敏性疾病均具有很好的辅助治疗作用^[6]。本文对脾氨肽口服液联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹进行了探讨,为以后临床治疗慢性荨麻疹提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取延安大学附属医院皮肤科2016年5月—2017年5月收治的121例慢性荨麻疹患者作为研究对象,所有入选患者均符合《中国荨麻疹诊疗指南2014版》中的诊断标准^[7],且患者及其家属均自愿签署知情同意书。其中男73例,女48例;年龄18岁~64岁,平均年龄(34.89 $\pm$ 12.10)岁;病程3个月~9年,平均病程(4.87 $\pm$ 2.04)年。

排除标准:(1)患者属于急性荨麻疹;(2)患者合并有严重的肝肾功能不全;(3)患者1周内使用过抗组胺药物或者1个月内使用过糖皮质激素;(4)患者及其家属不配合临床研究。

1.2 药物

盐酸依匹斯汀片由北京朗依制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号20160208;脾氨肽口服液由北京第一生物化学药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号150716。

1.3 分组及治疗方法

随机将121例患者分成对照组(60例)和治疗组(61例),其中对照组患者男36例,女24例;年龄18~62岁,平均年龄(34.83 $\pm$ 12.23)岁;病程3个月~9年,平均病程(4.96 $\pm$ 2.15)年。治疗组男37例,女24例;年龄19~64岁,平均年龄

(34.98 $\pm$ 12.07)岁;病程3个月~9年,平均病程(4.76 $\pm$ 1.99)年。两组患者性别、年龄和病程等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸依匹斯汀片,2片/次,1次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服脾氨肽口服液,10 mL/次,1次/d。两组患者均治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[7]

痊愈:患者治疗后临床症状评分下降90%以上;显效:患者治疗后临床症状评分下降在60%~90%;有效:患者治疗后临床症状评分下降在20%~59%;无效:患者治疗后临床症状评分下降在20%以内。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状积分^[8] 瘙痒:0分患者未感瘙痒;1分患者轻度瘙痒,但不影响患者的正常生活;2分患者中度瘙痒,可忍受,但对生活有一定的影响;3分患者重度瘙痒,不能忍受,对生活造成了明显影响。风团数目:0分患者未见风团;1分患者可见1~10个风团;2分患者可见11~25个风团;3分患者可见 >25 个风团。风团大小:0分患者未见风团;1分患者风团直径 ≤ 1.5 cm;2分患者风团直径在1.5~2.5 cm;3分患者风团直径 >2.5 cm。

1.5.2 炎症指标 IL-4、IL-10和C反应蛋白(CRP)分别采用IL-4试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)、IL-10试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)和CRP试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)进行检测。

1.6 不良反应

对治疗期间发生的不良反应进行统计并分析。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对相关数据进行分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效之间的比较

治疗后,对照组痊愈15例,显效21例,有效14例,无效10例,总有效率为83.33%;治疗组痊愈22例,显效24例,有效13例,无效2例,总有效率为96.72%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者临床症状积分比较

治疗后,两组瘙痒、风团数量、风团大小症状积分均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意

义 ($P<0.05$); 且治疗组症状积分降低的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清炎症指标比较

治疗后, 两组 IL-4、IL-10 和 CRP 水平与治疗前相比均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者各指标均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),

见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者均出现了不适症状, 包括头晕头痛、呼吸困难、肝功能异常和白细胞升高, 且治疗组患者不良反应发生率为 6.56%, 明显低于对照组患者的 21.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	15	21	14	10	83.33
治疗	61	22	24	13	2	96.72*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组患者临床症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	瘙痒积分/分		风团数量积分/分		风团大小积分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	2.57±0.76	1.73±0.59*	2.59±0.64	1.86±0.66*	2.69±0.77	1.63±0.54*
治疗	61	2.61±0.73	0.68±0.33*▲	2.55±0.62	0.56±0.25*▲	2.73±0.81	0.75±0.44*▲

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

表 3 两组患者血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	9.97±1.18	6.34±0.63*	49.33±6.68	36.49±4.19*	12.98±2.13	8.17±0.97*
治疗	61	10.01±1.16	2.98±0.33*▲	50.69±6.64	24.58±3.18*▲	13.12±2.07	3.57±0.54*▲

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

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕头痛/例	呼吸困难/例	肝功能异常/例	白细胞升高/例	发生率/%
对照	60	4	4	3	2	21.67
治疗	61	2	1	1	0	6.56*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

慢性荨麻疹是以反复发作的全身性风团、麻疹为主要临床症状的皮肤性疾病, 其症状时重时轻, 严重影响患者的身心健康。本文采用脾氨肽口服液

联合依匹斯汀对慢性荨麻疹进行治疗, 以期找到荨麻疹的优势治疗方案。盐酸依匹斯汀是一种临床上常用的选择性组胺 H₁ 受体拮抗剂, 能够与 H₁ 受体高强度的结合, 同时还能够抑制白三烯受体和肥大

细胞释放多种炎症因子,因此可对抗变态反应的作用^[9]。另外,依匹斯汀血脑屏障通过较低,对中枢神经系统的副作用较小,不良反应少。脾氨肽口服液包含多种氨基酸和细胞免疫调节因子,可以将部分细胞免疫特异性转化给受体细胞,非特异性地增强患者免疫功能,从而发挥抗炎、抗感染的作用^[10]。

本次研究中,使用盐酸依匹斯汀片治疗的对照组临床总有效率为83.33%,显著低于治疗组患者的96.72%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);同时治疗后两组患者瘙痒、风团数量、风团大小症状积分均明显降低,且使用依匹斯汀片联合脾氨肽治疗的治疗组患者症状积分降低的更为明显($P<0.05$)。以上结果表明,脾氨肽口服溶液可以显著增强依匹斯汀片治疗慢性荨麻疹的临床疗效,这可能与两者之间的药物协同作用有关。

临床研究发现,慢性荨麻疹发生发展的核心因素与Th1/Th2细胞因子的失衡有很大关系,当患者病情进展时,Th2亚群可占据优势,如此便可导致IL-4、IL-10等细胞因子水平的增加,进而诱导IgM向IgE转化而加重患者体内的过敏反应^[11]。慢性荨麻疹患者体内普遍存在全身性的炎症反应,其体内炎症因子TNF- α 、白细胞介素水平均可显著升高,进而刺激患者肝脏合成C反应蛋白、降钙素等相关因子^[12]。本研究对患者治疗前后体内的血清炎症指标水平进行分析发现,治疗后两组患者IL-4、IL-10以及CRP水平与治疗前相比均显著降低,且治疗后治疗组患者各指标改善情况均明显优于对照组患者($P<0.05$)。说明依匹斯汀片联合脾氨肽治疗慢性荨麻疹可显著改善患者体内的炎症反应,从根本上缓解慢性荨麻疹。另外本文对两组患者的不良反应进行统计分析,治疗组患者不良反应发生率要明显低于对照组患者($P<0.05$),这也就从侧面说明依匹斯汀片联合脾氨肽治疗慢性荨麻疹的安全性相对于

单独采用依匹斯汀片更高。

综上所述,脾氨肽口服液联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹疗效显著,同时能够显著改善患者体内的炎性反应,可作为慢性荨麻疹的推广治疗方式。

参考文献

- [1] 钟 华,郝 飞. 荨麻疹的病理生理与临床 [J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(10): 652-654.
- [2] 王朵勤,徐金华. 2016年慢性荨麻疹临床进展回顾 [J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(1): 16-18.
- [3] 李 巍. 慢性荨麻疹的发病机制与临床的联系 [J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(1): 13.
- [4] 陆 莉,万 屏. 慢性荨麻疹的治疗进展 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(8): 1125-1127.
- [5] Pradhan S, Abhishek K, Mah F. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(9): 1135-1140.
- [6] 荣光辉,陶 璇,刘 青,等. 中西药结合治疗慢性荨麻疹临床观察及对其生活质量的影响 [C]. 2012 全国中西医结合皮肤性病学术会议论文集. 南京: 中国中西医结合学会, 2012: 193.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会. 中国荨麻疹诊疗指南(2014版) [J]. 中华皮肤科杂志. 2014, 47(7): 514-516.
- [8] 赵 辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2008: 613-618.
- [9] Fraunfelder F W. Epinastine hydrochloride for atopic disease [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(8): 677-683.
- [10] 桑 晶,朱社敏,康 桦,等. 白细胞黏附抑制试验作为脾氨肽口服冻干粉的生物活力测定方法的研究 [J]. 中国药品标准, 2015, 16(2): 120-122.
- [11] 种玲玲,袁永革,徐益明. 慢性荨麻疹发作期与缓解期患者血清IL-4、IL-10、IL-25、IFN- γ 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(45): 81-82.
- [12] Toubi E, Grattan C, Zuberbier T. Diagnostic dilemmas in chronic urticarial [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(Suppl3): 12-15.