

异甘草酸镁联合左西替利嗪治疗湿疹的临床研究

张志娟

天津市宁河区医院 皮肤科, 天津 301500

摘要: **目的** 探讨异甘草酸镁联合左西替利嗪治疗湿疹的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2017年12月天津市宁河区医院收治的142例湿疹患者,随机分为对照组和治疗组,每组各71例。对照组患者口服盐酸左西替利嗪片,5 mg/d,每晚睡前顿服。治疗组在对照组的基础上静脉滴注异甘草酸镁注射液,0.1 g加入10%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,比较两组的症状体征评分、血清细胞因子和外周血指标和皮肤病生活质量指数(DLQI)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为74.6%、90.1%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组临床症状、皮损面积、严重程度指数(EASI)及瘙痒程度评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗后治疗组上述症状体征评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。两组血清干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素(IL)-4浓度均显著降低,外周血辅助性T细胞1和2比率(Th1/Th2)、CD $^{4+}$ 和CD $^{8+}$ T细胞比值(CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$)均显著增加,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01);且治疗组上述指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组DLQI总分较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗后治疗组DLQI总分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 异甘草酸镁联合左西替利嗪治疗湿疹具有较好的临床疗效,可改善症状体征,抑制炎症反应,调控免疫状态,提高生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 异甘草酸镁注射液;盐酸左西替利嗪片;湿疹;干扰素- γ ;白细胞介素-4;Th1/Th2;CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1220-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.048

Clinical study on magnesium isoglycyrrhizinate combined with levocetirizine in treatment of eczema

ZHANG Zhi-juan

Department of Dermatology, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with levocetirizine in treatment of eczema. **Methods** Patients (142 cases) with eczema in Tianjin Ninghe District Hospital from January 2016 to December 2017 were divided into control and treatment groups, and each group had 71 cases. Patients in the control group were *po* administered with Levocetirizine Hydrochloride Tablets before going to bed, 5 mg/d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection, 0.1 g added into 10% glucose injection 250 mL, once daily, and they were treated for 2 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and symptoms and signs score, serum cell factor and peripheral blood index, and DLQI in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.6% and 90.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). Symptoms and signs score, psoriasis area, EASI, and itching degree score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). And the symptoms and signs score in the treatment group was significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). INF- γ and IL-4 in two groups were significantly decreased, but Th1/Th2 and CD $^{4+}$ /CD $^{8+}$ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$, 0.01). And the indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). DLQI total score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). And the DLQI total score in the treatment group was significantly lower than

收稿日期: 2018-01-22

作者简介: 张志娟(1971—),女,副主任医师,研究方向为皮肤病性病。E-mail: xzzjtj@sina.com

that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate combined with levocetirizine has good effect in treatment of eczema, can rapidly improve the symptoms and signs, inhibit the inflammatory reaction, regulate the immune status and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection; Levocetirizine Hydrochloride Tablets; eczema; INF- γ ; IL-4; Th1/Th2; CD⁴⁺/CD⁸⁺

湿疹属于皮肤科常见病,是一种变态反应性疾病。患者临床表现为丘疱疹、丘疹、红斑、皮损苔藓样变或干燥、渗出及抓痕等。本病具有易反复发作、皮损呈多形性、病因错综复杂、瘙痒剧烈等特点,对患者生活质量造成严重不良影响^[1]。湿疹病因复杂,难以根治。目前临床对于湿疹的治疗手段包括药物内用及外用疗法、物理疗法、一般防治等,其中仍以药物对症治疗为主。左西替利嗪为抗组胺药物,具有强大的抗变态反应、止痒、抗炎等药理作用,是当前治疗湿疹的首选药物^[2]。异甘草酸镁属于肝细胞保护剂,因其具有较强的抗生物氧化、解毒、抗炎、抗过敏等作用机制,现已逐渐用于治疗变态反应性疾病^[3]。因此,本研究采取异甘草酸镁注射液联合盐酸左西替利嗪片治疗湿疹,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年12月天津市宁河区医院收治的142例湿疹患者,均满足湿疹诊断标准^[4]。其中男73例,女69例;年龄18~60岁,平均年龄(41.5±6.4)岁;病程3个月~5年,平均病程(2.2±0.6)年;临床分期:急性期31例,亚急性期57例,慢性期54例。

入选标准:(1)病程≥3个月;(2)年龄18~60岁;(3)入组前1个月内未有抗组胺类药物、维生素、糖皮质激素、免疫调节剂、抗生素等相关药物使用史;(4)自愿受试,签订知情同意书;(5)依从性高,能积极配合治疗及有关检查;(6)发病部位不限。

排除标准:(1)合并心肺肝肾、内分泌系统、造血系统、免疫系统、呼吸系统疾病等疾病者;(2)哺乳或妊娠期女性;(3)皮损处有溃疡或糜烂者;(4)过敏体质或对本研究药物过敏者;(5)患有皮肤划痕症、荨麻疹、带状疱疹、手足癣等其他皮肤疾病者;(6)临床资料不全者;(7)伴有全身感染、肿瘤、认知功能障碍或精神病者。

1.2 药物

盐酸左西替利嗪片由重庆华邦制药有限公司提

供,规格5 mg/片,产品批号150915、160501;异甘草酸镁注射液由正大天晴药业集团股份有限公司提供,规格10 mL:50 mg,产品批号150821、160812。

1.3 分组及治疗方法

按照随机数字表法将142例患者随机分为对照组和治疗组,每组各71例。其中对照组男39例,女32例;年龄20~60岁,平均年龄(41.8±6.1)岁;病程3个月~5年,平均病程(2.4±0.4)年;临床分期:急性期14例,亚急性期31例,慢性期26例。治疗组男34例,女37例;年龄18~58岁,平均年龄(40.9±6.6)岁;病程4个月~5年,平均病程(2.1±0.7)年;临床分期:急性期17例,亚急性期26例,慢性期28例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸左西替利嗪片,5 mg/d,每晚睡前顿服。治疗组在对照组的基础上静脉滴注异甘草酸镁注射液,0.1 g加入10%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。两组均连续治疗2周。治疗期间避免可能致敏及刺激性食物(如酒类、浓茶、辣椒、咖啡等),避免自身可能的诱发因素(如饮食、工作环境等),切忌乱用药,避免各种外界刺激(如过度搔抓、热水烫洗)等。

1.4 疗效判定标准^[5]

治愈:瘙痒消失,皮疹消退,可遗留色素改变;好转:瘙痒减轻,炎症、皮疹明显消退;无效:以上症状体征未见缓解,或反而加重。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征评分^[6] 包括红斑(E)、丘疹/硬肿(I)、表皮剥脱(Ex)和苔藓化(L)4项,每一症状均按照严重程度(无、轻、中、重)分别记为0、1、2、3分,临床症状评分为各症状评分之和。

1.5.2 皮损面积评分^[6] 将患者单手手掌面积记为1%,皮损面积占各部位(包括头/颈、上肢、躯干、下肢)面积的比例为0、<10%、10%~19%、20%~49%、50%~69%、70%~89%、90%~100%,依次记为0~6分。

1.5.3 湿疹面积及严重度指数(EASI)评分^[6] 利

用公式 $[(E+I+Ex+L) \times \text{面积} \times \text{指数}]$ 计算,其中头/颈、上肢、躯干、下肢各部位指数分别为0.1、0.2、0.3、0.4, EASI评分为各部位得分相加。

1.5.4 瘙痒程度评分^[7]:运用视觉模拟评分法,以0~10分评估瘙痒程度的不同;其中0分为无瘙痒,10分为难以忍受、最为剧烈的瘙痒,评分越高说明瘙痒感越强烈。

1.5.5 血清细胞因子和免疫功能指标 采取酶联免疫法测定所有患者血清细胞因子干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素(IL)-4浓度;采用流式细胞术测定外周血辅助性T细胞1和2比率(Th1/Th2)、CD⁴⁺和CD⁸⁺ T细胞比值(CD⁴⁺/CD⁸⁺)。

1.5.6 皮肤病生活质量指数(DLQI)^[8] 包括治疗、家庭、运动、穿衣、心理、生理、日常生活、社交娱乐、工作学习、性生活;共10个问题,每个问题均按照无、有一点、比较明显、非常明显的4级影响程度,分别记为0~3分;DLQI总分0~30分,分值越高代表生活质量越差。

1.6 不良反应

治疗过程中详细记录每位患者由药物而致的腹痛、疲倦、嗜睡、呕吐等副作用。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 21.0处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用率表示,

比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈11例,好转42例,无效18例,总有效率为74.6%;治疗组治愈19例,好转45例,无效7例,总有效率为90.1%,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 两组症状体征评分比较

治疗后,两组临床症状、皮损面积、EASI及瘙痒程度评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗后治疗组上述症状体征评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

2.3 两组血清细胞因子和外周血指标比较

治疗后,两组血清INF- γ 、IL-4浓度均显著降低,外周血Th1/Th2、CD⁴⁺/CD⁸⁺均显著增加,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 、 0.01);且治疗组上述指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组DLQI总分比较

治疗后,两组DLQI总分较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗后治疗组DLQI总分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表4。

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	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	11	42	18	74.6
治疗	71	19	45	7	90.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组症状体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptoms and signs score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	临床症状评分	皮损面积评分	EASI 评分	瘙痒程度评分
对照	71	治疗前	8.42 $\pm$ 2.31	4.41 $\pm$ 0.74	7.57 $\pm$ 1.76	6.46 $\pm$ 1.53
		治疗后	4.53 $\pm$ 1.14**	2.25 $\pm$ 0.59**	3.13 $\pm$ 0.92**	3.37 $\pm$ 0.84**
治疗	71	治疗前	8.37 $\pm$ 2.35	4.37 $\pm$ 0.77	7.49 $\pm$ 1.82	6.29 $\pm$ 1.57
		治疗后	3.09 $\pm$ 0.76**▲▲	1.58 $\pm$ 0.36**▲▲	2.32 $\pm$ 0.75**▲▲	2.18 $\pm$ 0.62**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表3 两组血清细胞因子和外周血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum cell factor and peripheral blood index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	INF- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	Th1/Th2	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	71	治疗前	121.63 $\pm$ 17.44	93.24 $\pm$ 16.43	1.33 $\pm$ 0.42	1.36 $\pm$ 0.43
		治疗后	108.75 $\pm$ 14.69**	59.37 $\pm$ 12.77**	1.89 $\pm$ 0.51*	1.52 $\pm$ 0.48*
治疗	71	治疗前	119.52 $\pm$ 18.01	90.57 $\pm$ 16.85	1.30 $\pm$ 0.45	1.39 $\pm$ 0.40
		治疗后	95.40 $\pm$ 12.37*▲	45.73 $\pm$ 10.29*▲	2.17 $\pm$ 0.56*▲	1.67 $\pm$ 0.34*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ * $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组DLQI总分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on DLQI total score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	DLQI 总分	
	治疗前	治疗后
对照	17.56 $\pm$ 4.38	8.51 $\pm$ 2.30**
治疗	17.72 $\pm$ 4.31	6.47 $\pm$ 1.25**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现口干1例, 呕吐2例, 不良反应发生率为4.2%; 治疗组疲倦1例, 口干1例, 心悸1例, 呕吐1例, 不良反应发生率为5.6%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

湿疹的病因繁杂, 目前尚未完全明确。一般认为湿疹是内在及外在因素相互作用的结果, 其中内在因素包括内分泌功能失调、感染病灶、胃肠道功能性障碍、新陈代谢障碍、精神状态变化(如情绪改变、失眠、精神紧张、过度疲劳)、慢性消化系统疾病等, 外在因素有某些食物、人造纤维、肥皂、妆品、化学物质、动物皮毛、搔抓、干燥、寒冷、日光、植物、摩擦、多汗、炎热、紫外线等, 均可诱发或加重湿疹病情^[9]。现代医学认为湿疹的发病机制复杂, 主要与免疫功能、微生物定植及感染、基因多态性或变异、皮肤屏障缺陷、炎症介质释放、环境因素等密切相关^[10]。盐酸左西替利嗪片属于第2代H₁受体拮抗剂, 是目前临床治疗湿疹的一线药物, 其用于治疗湿疹的药理机制可能为: (1) 通过直接阻断组胺传递及抑制其活性的方式, 发挥抗变态反应的作用; (2) 还可通过削弱炎症细胞移动能力、减少P物质和血管活性肽等与变态反应相关介质的释放, 起到抗变态反应的效果; (3) 并通过下

调上皮细胞中细胞黏附因子(ICAM)-1的表达, 减少中性白细胞、嗜酸性细胞等炎症细胞数量, 抑制机体炎症反应; (4) 还能通过调节花生四烯酸代谢, 如促进前列腺素E₂(PGE₂)合成及分泌, 增强抗变态反应的作用^[11]。

异甘草酸镁注射液为第4代甘草酸制剂, 其活性成分为18 α -甘草酸, 具有起效快、不良反应少、抗炎活性强、亲脂性好、肝脏靶向性高等优势, 是临床各类肝损伤及肝炎治疗的常用药物。近年来随着研究的深入, 发现异甘草酸镁注射液除具有强大的改善肝功能、保护肝细胞膜、抗炎等作用外, 还具备抑制补体系统、抑制抗体生成、调节淋巴细胞数量及功能、抗变态反应、纠正细胞免疫异常、抗炎症(过敏)介质、降低机体敏感性等多种药理作用, 可用于治疗寻常性银屑病、带状疱疹等变态反应性皮肤病^[12]。

本研究中, 治疗后, 治疗组临床疗效的总有效率为90.1%, 明显高于对照组(74.6%), 同时治疗后治疗组的临床症状、皮损面积、EASI及瘙痒程度评分均较对照组显著降低($P < 0.01$); 说明采用异甘草酸镁注射液联合盐酸左西替利嗪片治疗湿疹在缓解患者症状体征上优势突出, 更有助于提升整体疗效。研究显示湿疹可对患者治疗、社交娱乐、心理、工作学习、穿衣等生活各方面造成严重影响^[13]。DLQI是一个适合16岁以上成人皮肤病患者评估其生活质量的专用自测简化量表, 具有较高的效度与信度, 可较为全面地评价患者的生活状态, 且简单易行^[8]。本研究中治疗后治疗组DLQI总分较对照组显著降低($P < 0.01$), 提示异甘草酸镁注射液联合盐酸左西替利嗪片对提升湿疹患者生活质量更有利。此外, 本研究中治疗组的不良反应率与对照组比较差异无统计学意义, 且均未见严重不良事件发生; 可见湿疹患者对异甘草酸镁注射液联合盐酸左西替利嗪片疗法的耐受性较高, 并不增加药物副作用。

有文献表明体内 Th1/Th2 比例失衡是诱发湿疹发生发展的重要机制,其中 Th1 和 Th2 细胞功能均处于亢进状态;INF- γ 属前炎症因子,当 Th1 细胞被过度激活时会大量产生 INF- γ ,进而引发及参与变态反应性炎症;IL-4 为 B 细胞活化的启动因子,由 Th2 细胞分泌,体内 IL-4 的量增加又可加速 Th2 细胞分化,同时 IL-4 还能促进 IgE 等抗体生成、刺激 B 细胞分化,继而加重湿疹病情^[14]。另外有报道称机体细胞免疫异常是湿疹病理生理过程中的关键环节,正常生理状态下 CD⁴⁺和 CD⁸⁺ T 细胞数量处于动态平衡,以维持正常的细胞免疫应答,而湿疹患者体内 CD⁴⁺/CD⁸⁺失衡,表现为 CD⁴⁺ T 细胞减少、CD⁸⁺ T 细胞增加,进而参与了湿疹病情的发展^[15]。本研究中治疗后治疗组血清 INF- γ 、IL-4 水平较对照组显著降低 ($P<0.05$),外周血 Th1/Th2、CD⁴⁺/CD⁸⁺均显著更高 ($P<0.05$)。

综上所述,异甘草酸镁注射液联合左西替利嗪治疗湿疹疗效显著,可迅速减轻患者症状体征,抑制炎症反应,调控免疫状态,提高生活质量,且安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邓丹琪,李玉秋,王艳云,等.十年住院湿疹病人临床资料分析[J].皮肤病与性病,2007,29(3):12-14.
- [2] 张 壹.盐酸左西替利嗪[J].中国新药杂志,2004,13(12):1420-1421.
- [3] 欧明洪.异甘草酸镁药理与临床研究进展[J].中国药业,2010,19(15):83-85.
- [4] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组.湿疹诊疗指南(2011年)[J].中华皮肤科杂志,2011,44(1):5-6.
- [5] 吴少祯,吴 敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:642.
- [6] 赵 辨.湿疹面积及严重程度指数评分法[J].中华皮肤科杂志,2004,37(1):3-4.
- [7] 唐苏为,谢韶琼.皮肤瘙痒程度评价方法进展[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(1):84-85.
- [8] Finlay A Y, Khan G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use[J]. Clin Exp Dermatol, 1994, 19(3): 210-216.
- [9] 刘瓦利,杨蓓蓓.湿疹与相关因素的关系[J].中国临床医生杂志,2011,39(2):16-18.
- [10] 郑 跃,赖 维.湿疹发病机制的研究进展[J].国际皮肤性病学杂志,2013,39(2):113-115.
- [11] 朱国星.盐酸西替利嗪片药理及临床应用体会[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(26):7.
- [12] 宋佳伟,邢 蓉.异甘草酸镁的药理与临床[J].中国新药与临床杂志,2012,31(10):578-582.
- [13] 刘宏胜,肖 晋,吴集龙,等.慢性湿疹患者心理状况和生活质量的调查分析[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(4):332-333.
- [14] 诸葛宝忠,任兴斌,季海生.湿疹患者外周血白介素4、干扰素 γ 和调节性T细胞的检测及临床意义[J].医学检验与临床,2009,20(6):38-40.
- [15] 后桂荣,曾 抗,周再高.湿疹患者T淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞的检测及意义[J].临床皮肤科杂志,2003,32(9):522.