

脾氨肽口服冻干粉联合膦甲酸钠治疗带状疱疹的临床研究

刘国刚, 李长芬, 汪华英, 杨浩*

资阳市第一人民医院 皮肤科, 四川 资阳 641300

摘要: **目的** 探讨脾氨肽口服冻干粉联合膦甲酸钠治疗带状疱疹的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 10 月—2022 年 10 月资阳市第一人民医院收治的 96 例带状疱疹患者, 随机分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组患者静脉静点膦甲酸钠氯化钠注射液, 250 mL/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服脾氨肽口服冻干粉, 4 mg/次, 1 次/d。两组用药 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 视觉模拟疼痛 (VAS) 评分, 血清炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)、 β -内啡肽 (β -EP) 和血浆 P 物质 (SP) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率 (97.92%) 明显高于对照组 (81.25%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 3、7 d, 两组疼痛 VAS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-6、SP 水平均明显低于治疗前, 而 IFN- γ 、 β -EP 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、SP、IFN- γ 和 β -EP 水平均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应发生率为 6.25%, 明显低于对照组 (14.58%, $P < 0.05$)。**结论** 膦甲酸钠联合脾氨肽口服冻干粉治疗带状疱疹患者疗效确切, 可有效降低疼痛, 机体炎性反应改善良好, 且安全有效。

关键词: 脾氨肽口服冻干粉; 膦甲酸钠氯化钠注射液; 带状疱疹; 视觉模拟疼痛; β -内啡肽; 血浆 P 物质

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1665-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.017

Clinical study on Spleen Amino peptide Oral Lyophilized Powder combined with foscarnet sodium in treatment of herpes zoster

LIU Guo-gang, LI Chang-fen, WANG Hua-ying, YANG Hao

Department of Dermatology, Ziyang First People's Hospital, Ziyang 641300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Spleen Amino peptide Oral Lyophilized Powder combined with foscarnet sodium in treatment of herpes zoster. **Methods** Patients (96 cases) with herpes zoster in Ziyang First People's Hospital from October 2020 to October 2022 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Foscarnet Sodium and Sodium Chloride Injection, 250 mL/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Spleen Amino peptide Oral Lyophilized Powder on the basis of the control group, 4 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the relief time of symptom, the VAS scores the levels of IL-6, SP, IFN- γ and β -EP, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (97.92%) was significantly higher than that of the control group (81.25%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptoms in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). On the 3rd and 7th day after treatment, the VAS score of pain in both groups was significantly lower than that before treatment, and the pain score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and SP in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of IFN- γ and β -EP were higher, and which in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group (6.25%) was significantly lower than that in the control group (14.58%, $P < 0.05$). **Conclusion** Spleen Amino peptide Oral Lyophilized Powder combined with foscarnet sodium in treatment of herpes zoster is effective in treatment of patients with herpes zoster, and can effectively reduce pain and improve organic inflammatory response, which is safe and effective.

Key words: Spleen Amino peptide Oral Lyophilized Powder; Foscarnet Sodium and Sodium Chloride Injection; herpes zoster; VAS; β -EP; SP

收稿日期: 2023-02-03

基金项目: 资阳市科技计划项目 (Zykjjs20-2018-14)

作者简介: 刘国刚, 主治医师, 研究方向为皮肤肿瘤、免疫性皮肤病。E-mail: liuguogang321@163.com

*通信作者: 杨浩, 主治医师, 研究方向为炎性与变态反应性疾病。E-mail: 690163625@qq.com

带状疱疹是皮肤科常见的急性感染性疾病, 指因患者细胞防御能力降低而感染水痘-带状疱疹病毒^[1]。其诱因多以久病体虚、过度劳累、免疫抑制剂、精神压力大等发生^[2]。当机体在免疫力低下时, 病毒经再激活并大量复制, 从而发病, 其特点为沿神经节水疱、红斑、单侧性, 并有神经痛明显^[3]。近些年, 该病的发病率趋势升高, 病程较长, 对患者的身心健康受影响较严重^[4]。脾氨肽口服冻干粉能提高单核吞噬细胞功能, 促进干扰素等细胞因子的释放, 上调免疫球蛋白的表达, 从而提高机体免疫功能^[5]。膦甲酸钠属于广谱非核苷类抗病毒药, 能阻断病毒复制, 具有更强的抗病毒作用^[6]。为此, 本研究采用脾氨肽口服冻干粉与膦甲酸钠联合治疗带状疱疹, 观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 10 月—2022 年 10 月资阳市第一人民医院收治的 96 例带状疱疹患者为研究对象, 其中男 51 例, 女 45 例; 年龄 20~76 岁, 平均年龄 (48.02 ± 1.57) 岁; 病程 2~11 d, 平均病程 (6.51 ± 0.71) d; 出疹部位: 四肢 23 例, 腰腹 46 例, 胸背 27 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 纳入患者均符合带状疱疹的诊断标准^[7]; (2) 1 周内未使用过任何抗病毒药物; (3) 患者签订知情同意书。

排除标准: (1) 合并心、肝、肾等严重疾病者; (2) 药物过敏史; (3) 妊娠及哺乳妇女; (4) 患有免疫性疾病者; (5) 精神性疾病。

1.3 药物

膦甲酸钠氯化钠注射液由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 250 mL: 3.0 g, 产品批号 202009023、202205017。脾氨肽口服冻干粉由大连百利天华制药有限公司生产, 规格 2 mg/支 (以多肽计), 产品批号 202007006、202208025。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例), 其中对照组患者男 26 例, 女 22 例; 年龄 20~74 岁, 平均年龄 (47.57 ± 1.56) 岁; 病程 2~9.5 d, 平均病程 (6.73 ± 0.69) d; 出疹部位: 四肢 12 例, 腰腹 24 例, 胸背 12 例。治疗组患者男 25 例, 女 23 例; 年龄 22~76 岁, 平均年龄 (48.16 ± 1.58) 岁; 病程 3.5~11 d, 平均病程 (6.81 ± 0.74) d;

出疹部位: 四肢 11 例, 腰腹 22 例, 胸背 15 例。两组年龄、性别、病程、出疹部位相比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉静点膦甲酸钠氯化钠注射液, 250 mL/次, 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服脾氨肽口服冻干粉, 4 mg/次, 1 次/d。两组用药 7 d 观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[8]

显效: 皮疹及疼痛基本消失, 破损皮肤部基本愈合; 有效: 皮疹范围缩小, 疼痛有所缓解, 破损部结痂; 无效: 皮疹未见减少, 疼痛无缓解, 破损皮肤加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状改善情况 使用 2 种药物治疗期间, 患者本人及家属记录出现的发热、乏力、食欲不振、发疹部疼痛等情况, 同时记录相应症状改善时间, 并告知同一名医师进行分析。

1.6.2 疼痛评价 在治疗前后, 评估患者发疹部位疼痛严重程度, 采用视觉模拟疼痛 (VAS) 评分^[9]评价, 使用标有 0~10 的数字标尺评定, 其中无痛 0 分, 轻度疼痛 1~3 分, 中度疼痛 4~6 分, 重度疼痛 7~10 分, 评分数值越高表示疼痛越严重。

1.6.3 血清学水平 清晨采集患者空腹静脉血 5 mL, 使用离心机分出血清 (10 min), 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)、 β -内啡肽 (β -EP)、血浆 P 物质 (SP) 水平, 所有测试均严格参照试剂盒说明执行。

1.7 不良反应

治疗期间, 比较因药物引发的不良反应情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计数资料以百分比表示, 用 χ^2 检验; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床有效率为 97.92%, 明显高于对照组 (81.25%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者临床症状中发热、乏力、食欲不振、发疹部疼痛等症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组疼痛评价比较

治疗 3 d、7 d 后, 两组疼痛 VAS 评分均较治疗

前明显降低 ($P<0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组 IL-6、SP 水平均明显低于治疗前, 而 IFN- γ 、 β -EP 水平均高于治疗前 ($P<0.05$); 且

治疗组 IL-6、SP、IFN- γ 和 β -EP 水平均明显好于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率 (6.25%) 明显低于对照组不良发生率 (14.58%, $P<0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	26	13	9	81.25
治疗	48	40	7	1	97.92*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发热改善时间/d	乏力改善时间/d	食欲不振改善时间/d	发疹部疼痛改善时间/d
对照	48	5.49 $\pm$ 0.64	5.57 $\pm$ 0.36	6.38 $\pm$ 0.27	5.32 $\pm$ 0.16
治疗	48	3.88 $\pm$ 0.91*	4.19 $\pm$ 0.54*	4.20 $\pm$ 0.41*	3.54 $\pm$ 0.24*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		
		治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
对照	48	8.32 $\pm$ 0.77	4.56 $\pm$ 0.62*	3.81 $\pm$ 0.40*
治疗	48	8.41 $\pm$ 0.69	3.25 $\pm$ 0.41* Δ	1.09 $\pm$ 0.23* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组同期比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs the same group before treatment; * $P<0.05$; $\Delta P<0.05$ vs control group in the same period

表 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	β -EP/(pg·mL ⁻¹)	SP/(pg·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	52.13 $\pm$ 5.70	36.51 $\pm$ 5.73	7.46 $\pm$ 0.74	8.34 $\pm$ 1.78
		治疗后	33.81 $\pm$ 3.59*	47.29 $\pm$ 6.19*	11.30 $\pm$ 0.91*	6.22 $\pm$ 0.96*
治疗	48	治疗前	52.22 $\pm$ 5.64	36.42 $\pm$ 5.68	7.55 $\pm$ 0.68	8.42 $\pm$ 1.69
		治疗后	17.74 $\pm$ 2.49* Δ	69.27 $\pm$ 7.25* Δ	14.58 $\pm$ 1.12* Δ	4.27 $\pm$ 0.35* 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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	头痛/例	皮疹/例	发生率/%
对照	48	2	1	2	2	14.58
治疗	48	1	0	1	1	6.25*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

带状疱疹是由水痘带状疱疹病毒, 侵犯神经节及皮肤, 引起的病毒性皮肤病^[10]。以神经疼痛, 皮肤呈簇样水疱为主症, 皮损多为单侧, 多表现为躯干的环状或条形损害^[11]。随着病程的延长, 受侵犯的神经和皮肤损伤可形成后遗神经痛, 持续时间较长, 严重影响患者生活质量及睡眠情况^[12]。有研究证实, 神经中潜伏的水痘-带状疱疹病毒被激活, 侵犯神经, 导致神经纤维发生炎症, 神经元产生病理性兴奋, 使患者痛觉敏感增加^[13]。目前对带状疱疹的发病原因、发病机制有明确了解和认识, 对该病治疗采用全身和局部相结合疗法, 治疗以抗病毒、增强机体免疫能力、止痛为主^[14]。脾氨肽口服冻干粉属于免疫调节剂, 其是多核苷酸和多肽类复合物, 含有多种免疫调节因子和氨基酸因子^[15]。其具有特定细胞免疫转移给受体能力, 可增强单核细胞与含有免疫球蛋白作用, 促进干扰素和淋巴因子的释放功能, 从而达到抑制病毒复制的效果^[16]。膦甲酸钠对水痘-带状疱疹病毒有明显的抑制作用, 能对病毒 DNA 聚合酶的位点, 起到选择性阻断, 进而抑制疱疹病毒的复制, 致使整体机能得到恢复^[17]。

本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后的发热、乏力、食欲不振、发疹部疼痛等症状改善时间均较低。说明脾氨肽口服冻干粉与膦甲酸钠一同治疗, 可明显纠正患者身体症状情况, 发挥协同作用, 体证得以有效改善和复原。本研究结果显示, 治疗 3、7 d 后, 两组疼痛 VAS 评分均较治疗前降低, 治疗组低于对照组; 治疗组治疗后 IL-6、SP 水平均低于对照组; 治疗组治疗后 IFN- γ 、 β -EP 水平均高于对照组。说明 2 种药物脾氨肽口服冻干粉与膦甲酸钠可发挥协同治疗目的, 对抑制疱疹病毒复制情况有效, 并能降低炎症因子的表达, 改善局部血液循环, 促进新陈代谢, 减少或消除致痛物质对神经末梢的刺激, 缓解痉挛, 产生镇痛效应。其中 IL-6 水平升高能促使炎症细胞因子诱导聚集, 从而造成神经系统损伤, 引起慢性疼痛。SP 是神经调节肽, 其表达升高使机体神经元兴奋性提高, 引起神经致痛效果^[18]。IFN- γ 具有调节细胞免疫的能力, 其水平降低能促使机体细胞免疫应答异常, 加重炎症反应。 β -EP 属于神经递质, 其水平表达减弱

可将机体痛觉阈值紊乱, 以致加重病情^[19]。

综上所述, 脾氨肽口服冻干粉联合膦甲酸钠治疗带状疱疹疗效确切, 可有效降低疼痛, 改善机体炎性反应, 且安全有效, 值得临床借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高地, 李明. 带状疱疹后神经痛及其防治 [J]. 国外医学: 皮肤性病学分册, 2002(3): 182-184.
- [2] 李娟, 索罗丹, 赵丹, 等. 带状疱疹的流行病学研究进展 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(5): 416-418.
- [3] Wang X L, Zhang X, Yu Z, et al. Long-term outcomes of varicella zoster virus infection-related myelitis in 10 immunocompetent patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 36-40.
- [4] 许卫平, 龚炯. 带状疱疹后神经痛相关因素临床分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2003, 17(4): 245-246.
- [5] 陈丽莉, 何磊, 齐海花, 等. 神经妥乐平联合脾氨肽治疗带状疱疹疗效观察 [J]. 河北医学, 2017, 23(3): 513-516.
- [6] 田分. 观察膦甲酸钠治疗带状疱疹的临床疗效 [J]. 药品评价, 2018, 15(12): 443-446.
- [7] 范道君. 带状疱疹的诊断和治疗 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2018, 12(9): 801-805.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 179-182.
- [9] 成爱华, 王东海, 韩应盛. 现代皮肤病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2011: 368-375.
- [10] 翟志超, 刘思同, 李慧莹, 等. 带状疱疹后神经痛治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(1): 406-409.
- [11] 周世荣. 带状疱疹后遗神经痛的发病机制及治疗进展 [J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(4): 357-359.
- [12] Buckingham E M, Jarosinski K W, Jackson W, et al. Exocytosis of varicella-zoster virus virions involves a convergence of endosomal and autophagy pathways [J]. *J Virol*, 2016, 90(19): 8673-8685.
- [13] 林志森, 杨勇, 李若瑜. 带状疱疹及后遗神经痛 [J]. 临床皮肤科杂志, 2010, 39(6): 392-395.
- [14] 王松, 陈家骅. 带状疱疹后神经痛的诊疗现状及进展 [J]. 安徽医药, 2009, 13(1): 660-663.
- [15] 化怡纯, 王婧. 脾氨肽口服冻干粉在免疫功能失衡患者中的应用进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 352-354.
- [16] 黄静芳, 郑秋凌, 李起竖, 等. 脾氨肽口服冻干粉中活性多肽的分离及鉴定 [J]. 中南药学, 2019, 17(5): 681-686.
- [17] 刘晓红, 宋来涛, 杨惠, 等. 膦甲酸钠治疗带状疱疹疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2010, 26(3): 223-224.
- [18] 陈大伟, 谢鹏, 邹德智, 等. 带状疱疹后遗神经痛患者血清 IL-6 水平与神经损伤的关系 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12(3): 334-336.
- [19] 段西凌, 董巍, 邱练芬, 等. 带状疱疹患者免疫功能测定 [J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(9): 169-172.

[责任编辑 金玉洁]