

重组人表皮生长因子凝胶联合他克莫司对激素依赖性面部皮炎的疗效

侯国升¹, 刘新庭¹, 唐菲²

1. 湖北省黄石市爱康医院 皮肤美容科, 湖北 黄石 435000
2. 湖北省鄂东医疗集团黄石市中心医院药学部, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 观察重组人表皮生长因子(rhEGF)凝胶联合他克莫司软膏外用对激素依赖性皮炎(HDD)的临床疗效和安全性。**方法** 选取2014年3月—2016年1月湖北省黄石市爱康医院皮肤科诊治的面部HDD患者108例,随机分为他克莫司软膏对照组和rhEGF凝胶联合他克莫司软膏治疗组,每组54例。对照组外敷他克莫司软膏,2次/d,治疗组在对照组基础上加用rhEGF凝胶,2次/d。连续治疗4周,比较两组临床疗效、复发率和不良反应。**结果** 治疗前两组表皮含水量、表皮油脂含量和表皮经皮水分丢失(TEWL)值无显著差异;治疗后两组表皮含水量和表皮油脂含量显著升高($P < 0.05$ 、 0.01),TEWL值显著减低($P < 0.05$ 、 0.01),但治疗组对表皮含水量和表皮油脂含量的升高作用和对TEWL值的减低作用显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗组有效率为90.7%,显著高于对照组的72.2%($P < 0.05$)。随访6个月,治疗组复发率为11.1%,显著低于对照组的26.0%($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为3.7%,对照组的5.6%,两组比较无显著性差异。**结论** rhEGF凝胶联合他克莫司软膏治疗面部HDD,临床疗效显著、使用安全。

关键词: 重组人表皮生长因子(rhEGF)凝胶; 他克莫司软膏; 激素依赖性皮炎(HDD)

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)06-1012-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.018

Clinical efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor Gel combined with tacrolimus on facial hormone dependent dermatitis

HOU Guo-sheng¹, LIU Xin-ting¹, TANG Fei²

1. Department of Dermatology, Huangshi Aikang Hospital in Hubei Province, Huangshi 435000, China
2. Department of Pharmacy, Huangshi center Hospital in Hubei Province, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To detect the clinical efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) Gel combined with tacrolimus on facial hormone dependent dermatitis (HDD) and security. **Methods** Totally 108 facial HDD patients from Huangshi Aikang Hospital in Hubei province were enrolled, randomly divided into two groups. The control group ($n = 54$) was treated with tacrolimus (twice daily), the treatment group was treated with rhEGF Gel and tacrolimus (twice daily) for 4 weeks. The clinical efficacy, recurrence rate, and adverse reactions were compared. **Results** There was no significant difference of skin moisture content, skin oil content, and TEWL values between the two groups before treatment. The increasing of skin moisture and skin oil content and decreasing of TEWL values in observation group was better than that in control group after treatment ($P < 0.05$). The clinical efficacy was 90.7% in observation group, which was better than that of 72.2% in control group ($P < 0.05$). The recurrence rate in observation group was 11.1%, which was significantly lower than that of 26.0% in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 3.7% in the observation group and 5.6% in the control group. There was no significant difference of adverse reaction rates between the two groups. **Conclusion** rhEGF Gel combined with tacrolimus showed significantly clinical efficacy and safety in treatment of facial HDD.

Key words: Recombinant Human Epidermal Growth Factor Gel; tacrolimus; facial hormone dependent dermatitis

面部激素依赖性皮炎(hormone dependent dermatitis, HDD)是常见的门诊皮肤病,局部长期反复外用激素制剂和含有激素的不合格化妆品形

成依赖性,其发病机制十分复杂,目前仍未阐明,因此临床上虽然对本病的治疗手段很多,但都不是特异性根治方法^[1]。该病造成患者面部皮肤出现潮

收稿日期: 2016-08-16

作者简介: 侯国升, 主治医师, 研究方向为皮肤美容专业。Tel: (0714)6236162 E-mail: tangfei555@163.com

红,反复发生红斑、丘疹、皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张,停用激素治疗后皮损反复或加重,带来极大痛苦,严重影响其身心健康^[2]。重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)可促进皮肤创面组织修复过程^[3]。张秀丽等^[4]使用 rhEGF 凝胶使 HDD 患者皮肤功能获得改善。他克莫司(tacrolimus)是一种免疫调节剂,对皮肤损伤可以发挥保护作用^[5]。李敬波^[6]的研究显示他克莫司可改善面部皮炎患者的临床疗效。本研究初步探讨了 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏外用对面部 HDD 的临床疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 病例资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 1 月黄石市爱康医院皮肤科门诊收治的面部 HDD 患者 108 例,其中

男 38 例,女 70 例,年龄 19~48 岁、平均(35.9±7.4)岁,病程 1~6 月,平均(4.11±0.76)月。诊断参照中国医师协会皮肤科分会美容专业组制定的《激素依赖性皮炎诊治指南》^[7]。

排除标准:心、脑、肝、肺、肾等严重的器质性疾病患者,伴有湿疹、银屑病、痤疮、荨麻疹、酒渣鼻、脂溢性皮炎等其他皮肤病患者,1 个月内曾使用激素、免疫抑制剂及抗过敏药物治疗者,妊娠及哺乳期妇女。使用数字法随机分为他克莫司软膏对照组和 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏治疗组,每组 54 例。两组患者性别、年龄、病程、皮炎严重指数评分(EASI)、皮损面积方面的差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。所有操作均符合本院伦理委员会的规定,并获得患者知情同意和签署知情同意书。

表 1 两组临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinic data in two groups

组别	n/例	性别(男/女)	平均年龄/岁	平均病程/月	EASI/分	皮损面积/cm ²
对照	54	20/34	35.8±7.3	4.13±0.79	12.17±1.52	184.25±23.14
治疗	54	18/36	36.1±7.6	4.08±0.75	12.14±1.56	179.46±22.78

1.2 治疗方法

对照组停用激素,清洁面部皮肤后,轻轻擦匀他克莫司软膏[安斯泰来制药(中国)有限公司产品,产品批号 20131207,规格 0.1%]至完全覆盖患处,2 次/d。治疗组在对照组基础上,加用 rhEGF 凝胶[桂林华诺威基因药业有限公司产品,产品批号 20131120,规格 50 μg:5g/支],2 次/d。疗程均为 4 周。疗程结束后门诊复诊 6 个月,治疗好转的患者病情又加重的记为复发,统计复发率。

1.3 临床检测指标

患者初次就诊和疗程结束后在左颧骨最高点处,使用日本 Sclar 公司水分笔测量表皮含水量;德国 Courega Khazaka 公司 Submeter 仪测量表皮油脂含量;德国 Courega Khazaka 公司 Tewameter TM 仪测量表皮经皮水分丢失(TEWL)值。

1.4 临床疗效评价^[7]

患者初次就诊和疗程结束后进行皮炎 EASI 评分。症状评分:瘙痒、灼热感、疼痛感、紧绷感,每一项分为无、轻、中、重,分别记为 0、1、2、3 分;体征评分:红斑、水疱、丘疹、鳞屑、表皮剥脱、毛细血管扩张,每一项分为无、轻、中、重,

分别记为 0、1、2、3 分。痊愈:EASI 减少 100%;显效:EASI 减少 60%~99%;好转:EASI 减少 20%~59%;无效:EASI 减少<20%,或病变加重。

EASI=症状评分+体征评分

有效率=(痊愈+显效)/总例数

1.5 不良反应

观察两组治疗期间的药物不良反应,并计算两组的不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组间比较并采用 *t* 检验,多组均数比较使用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床检测指标的变化

治疗前两组表皮含水量、表皮油脂含量和 TEWL 值无显著差异,治疗后两组表皮含水量和表皮油脂含量均显著升高($P < 0.05$ 、 0.01),TEWL 值显著减低($P < 0.05$ 、 0.01),但治疗组对表皮含水量和表皮油脂含量的升高作用和对 TEWL 值的减低作用显著优于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组临床疗效的比较

对照组痊愈 7 例, 显效 32 例, 好转 11 例, 治疗有效率为 72.2%; 治疗组痊愈 13 例, 显效 36 例, 好转 5 例, 治疗有效率为 90.7%, 统计分析显示治疗组临床疗效显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 两组复发率的比较

两组疗程结束后, 随访 6 个月, 治疗组随访 54 例, 复发 6 例, 复发率为 11.1% (6/54), 对照组随访 50 例, 复发 13 例, 复发率为 26.0% (13/50), 治疗组复发率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后临床检测指标的比较

Table 2 Comparison of clinic detection before and after treatment in two groups

组别	n/例	观察时间	表皮含水量/%	表皮油脂含量/(μcm^{-2})	TEWL 值/($\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)
对照	54	治疗前	18.63±3.62	78.42±12.31	31.42±5.36
		治疗后	24.74±4.75*	97.37±14.82*	23.56±4.07*
治疗	54	治疗前	18.74±3.68	77.83±12.52	31.37±5.28
		治疗后	31.26±5.33** [▲]	116.78±16.49** [▲]	18.72±3.15** [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at same time

表 3 两组临床疗效的比较

Table 3 Comparison of clinic efficacy before and after treatment in two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	54	7	32	11	4	72.2
治疗	54	13*	36	5*	0*	90.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组临床不良反应的比较

治疗期间, 治疗组出现灼热感 1 例、皮肤瘙痒 1 例, 不良反应发生率为 3.7% (2/54); 对照组发现干燥 1 例、灼热感 1 例、皮肤瘙痒 1 例, 不良反应发生率为 5.6% (3/54), 两组不良反应发生率比较无显著性差异。两组发生不良反应的患者均未影响治疗, 均在停药后自行恢复。

3 讨论

3.1 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏外用治疗面部 HDD 的可行性分析

HDD 是外用激素长期、反复不当使用引起的皮炎, 近年来由于的含激素化妆品的不合理广泛使用, 面部 HDD 的发病日益增多^[8]。他克莫司软膏则为外用免疫调节剂, 可通过抑制组胺释放来抑制炎症的反应, 体外还可使 P53 增加, 促进表皮细胞凋亡, 从而抑制细胞过度增殖, 而且他克莫司对胶原合成没有抑制作用, 因此不会诱发激素类药物的皮肤萎缩等不良反应^[9], 临床已观察到他克莫司软膏在面部 HDD 的治疗中可以取得一定的疗效^[10]。

面部 HDD 相关研究观察到表皮脂质双分子层结构破坏, 角质形成细胞层数减少, 角质层完整性

以及内聚力异常导致皮肤抗微生物屏障、渗透屏障功能受损, 因此恢复皮肤屏障对治疗面部 HDD 具有重要意义^[11]。rhEGF 是一种促进细胞增殖的基因重组产品, 其通过细胞表面的表皮生长因子表皮生长因子 (EGF) 受体激活细胞增殖所需要的酪氨酸激酶系统, 增加表皮细胞数量和表皮层厚度, 恢复皮肤的屏障^[12]。Kang 等^[13]的研究发现使用 rhEGF 可以治疗放射导致的皮肤损伤。因此本研究在前人的基础上尝试了 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏外用对面部 HDD 的临床治疗作用, 并分析了联合治疗的安全性。

3.2 rhEGF 凝胶增加了他克莫司软膏对面部 HDD 的临床疗效

表皮含水量、表皮油脂含量和 TEWL 值可以反映出皮肤的物理性屏障功能^[14]。本研究显示治疗后治疗组对表皮含水量、表皮油脂含量和 TEWL 值的改善作用显著优于对照组, 说明加用 rhEGF 凝胶后增强了他克莫司软膏对皮肤屏障功能的修复作用。本研究观察到局部他克莫司软膏单用治疗时临床有效率为 72.2%, 加用 rhEGF 凝胶后有效率可以显著提高到 90.7%, 进一步证实了 rhEGF 凝胶在面部

HDD 治疗中的作用。

临床治疗停药后的复发也是面部 HDD 治疗的一大难题^[15], 研究显示其与皮肤屏障功能未能很好修复相关。本研究疗程结束后随访 6 个月, 观察到治疗组复发率显著低于对照组, 说明 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏治疗面部 HDD 远期疗效显著。

药物的安全性也是阻碍临床使用的一个障碍。本研究发现两组不良反应发生率低, 均可完成治疗过程, 同时联合用药的不良反应发生率并未显著增加, 说明 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏治疗面部 HDD 是一种安全的方案。但是未设置 rhEGF 凝胶的单药治疗, 是本文设计上的一个缺陷, 而且 rhEGF 凝胶价格较高, 约 60 元人民币 1 支, 也会相应增加治疗的成本。因此建议, 联合治疗可结合患者的经济情况选用, 或者在他克莫司单药治疗无效后再选用 rhEGF 凝胶联合用药。

综上所述 rhEGF 凝胶联合他克莫司软膏治疗面部 HDD, 临床疗效显著、使用安全, 在他克莫司单药治疗无效时值得临床使用。

参考文献

- [1] 陈富祺, 郭祖安. 面部糖皮质激素依赖性皮炎西医治疗研究进展 [J]. 中国美容医学, 2014, 23(5): 424-427.
- [2] Kim H O, Yang Y S, Ko H C, *et al.* Maintenance therapy of facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment [J]. *Ann Dermatol*, 2015, 7(5): 523-530.
- [3] 丁克云, 黄丽丽, 潘永正. 点阵超脉冲 CO₂ 激光联合重组人表皮生长因子凝胶治疗痤疮萎缩性瘢痕的临床观察 [J]. 中国激光医学杂志, 2016, 25(3): 144-147.
- [4] 张秀丽, 张理涛. rhEGF 凝胶对面部激素依赖性皮炎皮肤功能改善的临床研究 [J]. 天津医药, 2016, 44(5): 629-631.
- [5] Dogra P M, Chatterjee M, Neema S. Tacrolimus for treatment of toxic epidermal necrolysis [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015, 81(6): 642-644.
- [6] 李敬波. 他克莫司软膏用于治疗面部皮炎疗效评价 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(6): 971-973.
- [7] 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.
- [8] 起 珏, 何 黎. 糖皮质激素依赖性皮炎诊疗现状 [J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(11): 705-707.
- [9] Ott H, Baron J M, Heise R, *et al.* Tacrolimus modulates dendritic cell activation in the sensitization phase of allergic contact dermatitis [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010, 23(1): 53-59.
- [10] 郑小帆, 黄英举. 激素依赖性皮炎研究新进展 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(13): 1973-1976.
- [11] 卢晓龙. 皮肤屏障修复乳治疗激素依赖性皮炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2014, 13(4): 227-229.
- [12] Park G H, Rhee do Y, Moon H R, *et al.* Effect of an epidermal growth factor-containing cream on postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched 532-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment [J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41(1): 131-135.
- [13] Kang H C, Ahn S D, Choi D H, *et al.* The safety and efficacy of EGF-based cream for the prevention of radiotherapy-induced skin injury: results from a multicenter observational study [J]. *Radiat Oncol J*, 2014, 32(3): 156-162.
- [14] Ohba F, Matsuki S, Imayama S, *et al.* Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: An investigator-blinded, vehicle-controlled study [J]. *J Dermatolog Treat*, 2016, 27(5): 467-472.
- [15] Fang Y P, Yang S H, Lee C H, *et al.* What is the discrepancy between drug permeation into/across intact and diseased skins atopic dermatitis as a model [J]. *Int J Pharm*, 2016, 497(1/2): 277-286.