

本文引用:冯瑞瑶,李小鹏,席建元,谢汶芳,彭丹.解毒除湿颗粒治疗大疱性类天疱疮湿热毒蕴证的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):112-116.

解毒除湿颗粒治疗大疱性类天疱疮 湿热毒蕴证的临床观察

冯瑞瑶,李小鹏*,席建元,谢汶芳,彭丹
(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

〔摘要〕目的 评价解毒除湿颗粒治疗湿热毒蕴型大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)的临床疗效,为BP提供一种新的、安全有效的治疗方法。**方法** 将60例BP患者随机分为治疗组与对照组各30例,治疗组予以解毒除湿颗粒联合醋酸泼尼松治疗,对照组予以醋酸泼尼松治疗,2个疗程(8周)结束后,比较两组患者治疗前后大疱性类天疱疮疾病面积指数评分(bullous pemphigoid disease area index, BPD AI)、各单项指标评分等改善情况及不良反应,以判定临床疗效及安全性。**结果** 治疗组总有效率82.76%,对照组总有效率58.62%,治疗组的疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组及对照组皮肤评分、瘙痒程度、BPD AI及激素用量均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组下降更显著($P<0.05$);但两组皮肤损害评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 解毒除湿颗粒联合醋酸泼尼松治疗湿热毒蕴型BP,能改善BPD AI,其中对于皮肤评分、瘙痒程度改善较明显,且激素减量优于单用醋酸泼尼松,未见明显毒副作用,安全可靠。

〔关键词〕 大疱性类天疱疮;湿热毒蕴证;解毒除湿颗粒;面积指数评分;皮肤评分;瘙痒程度评分

〔中图分类号〕 R275.1;R753.1

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.01.026

Clinical Efficacy of Jiedu Chushi Granule in Treating Bullous Pemphigoid with Dampness-Heat Toxin Amassment

FENG Ruiyao, LI Xiaopeng*, XI Jianyuan, XIE Wenfang, PENG Dan

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To evaluate the clinical efficacy of Jiedu Chushi Granule in the treatment of bullous pemphigoid (BP) with dampness-heat toxin amassment, and to establish a new safe and effective treatment for BP. **Methods** Sixty patients with BP were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each group. The treatment group received Jiedu Chushi Granule combined with prednisone acetate, and the control group was treated with prednisone acetate alone. After two courses of treatment (8 weeks), the improvements in Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPD AI) score and each index score as well as adverse reactions were compared between the two groups to assess the clinical efficacy and safety of the treatment. **Results** After treatment, the treatment group had a significantly higher overall response rate than the control group (82.76% vs 58.62%, $P<0.05$). Both groups showed significant reductions in skin score, pruritus score, BPD AI score, and dose of glucocorticoid after treatment ($P<0.05$), and the treatment group had significantly greater reductions ($P<0.05$). However, there was no significant difference in skin lesion score between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Jiedu Chushi Granule combined with prednisone acetate can improve BPD AI score, as well as skin score and pruritus score in particular, in the treatment of BP with dampness-heat toxin amassment, and the combination therapy has a reduced dose of glucocorticoid compared with prednisone acetate alone. It is safe and reliable with no obvious toxic and side effects.

〔Keywords〕 bullous pemphigoid; dampness-heat toxin amassment; Jiedu Chushi Granule; area index score; skin score; pruritus score

〔收稿日期〕 2018-03-18

〔作者简介〕 冯瑞瑶,女,硕士,医师,研究方向:中西医结合治疗大疱性皮肤病。

〔通讯作者〕 *李小鹏,男,主治医师, E-mail:lixiaopeng139@126.com。

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)是一种多发于老年人的获得性自身免疫性皮肤病,其皮损特点为红斑和正常皮肤上的紧张性大疱、尼氏征阴性、糜烂面易愈合并伴有瘙痒、黏膜损害少而轻微;病理变化为表皮下水疱,真皮浅层较多嗜酸性粒细胞浸润。该病在老年人中发病率高,偶可见青年或儿童发病。对于BP的治疗,由于其发病因素复杂且尚不明确,西医主要是采取糖皮质激素或免疫抑制剂,不良反应较多。我科使用解毒除湿颗粒联合小剂量醋酸泼尼松治疗湿热毒蕴型轻度BP疗效确切,减少了糖皮质激素用量,提高了临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 (1)西医诊断参照《中国临床皮肤病学》^[1]拟定:①在红斑上或正常皮肤上出现半球形、紧张性大疱,或有血疱;②尼氏征阴性;③大疱疱液澄清或浑浊,疱壁较厚,不易破裂,破后糜烂面很少扩展,且容易愈合,愈合后留有色素沉着。疾病严重程度的判定^[2]:参照大疱性类天疱疮疾病面积指数评分,本研究评判标准为:轻度0~90分。(2)中医诊断参照《中医皮肤性病学》等^[3-5]拟定,中医辨证属湿热毒蕴证者,症见:发病急骤,水疱新起不断,疱壁紧张,潮红明显,糜烂面鲜红,或上覆脓液,灼热痒痛,舌质红,苔黄腻,脉弦滑或数。(3)年龄45~75岁;(4)对实验表示知情同意者。

1.1.2 排除标准 (1)有过敏史或过敏性疾病者;(2)因其他疾病而导致瘙痒者;(3)有高血压、糖尿病或其他严重的内科疾病者;(4)某些药物引起的类天疱疮;(5)有糖皮质激素使用禁忌者。

1.2 一般资料

所观察病例均为2014年11月至2016年11月在湖南中医药大学第一附属医院、湘雅附二医院皮肤科门诊就诊的患者,诊断为轻度BP湿热毒蕴型的患者60例,随机分为治疗组与对照组各30例。在研究过程中,治疗组及对照组各脱落1例。治疗组29例,其中男性17例,女性12例,年龄(61.07±6.33)岁,病程(4.90±2.34)月;对照组男性16例,女

性13例,年龄(60.33±6.14)岁,病程(4.97±2.27)月,两组性别、年龄及病程差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

治疗组予以解毒除湿颗粒(金银花15g,生地黄10g,连翘10g,白术10g,苍术10g,黄芩10g,栀子10g,土茯苓10g,黄芪10g,甘草6g。由湖南中医药大学第一附属医院药剂科提供)口服,每日1剂,用温水冲至约200mL左右,早晚餐后分服;同时口服醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司生产,规格:5mg,国药准字H12020123),晨起8:00顿服,20mg/d起(视病情调整)。对照组予以醋酸泼尼松片口服,服药方法同治疗组。一旦水疱、大疱得到控制(连续3d,每天新发水疱数<3个),待患者疾病获得控制后,根据患者病情,将口服泼尼松的日剂量每2周减少1/2,如病情复发则恢复原来泼尼松剂量,如果治疗2周仍无法达到疾病控制,则将泼尼松日剂量翻倍。同时嘱患者保护皮肤创面和预防继发感染,保持创面的干燥,保证高蛋白饮食,配合护胃、补钙、补钾维持电解质平衡等对症治疗。每周复诊1次,4周为1疗程,观察2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 大疱性类天疱疮疾病面积指数评分(bullous pemphigoid disease area index, BPDAl)^[6] BPDAl评分(总分0~372分)包括皮肤评分(0~240分)、黏膜评分(0~120分)、损害评分(0~12分),单独另有主观瘙痒程度评分(0~30分),分值越高代表病情越严重。由于类天疱疮很少累及黏膜部位,且本研究选择的是轻度患者,故研究团队仅选用皮肤评分、损害评分及主观瘙痒程度评分三项作为疾病严重程度评分(总分0~282分)。(1)皮肤评分:反映皮肤上疾病的活动度。根据皮损的类型分为水疱或破裂水疱、红斑或丘疹两部分,每部分0~120分,分别记分最后相加。共检查头部、颈部、胸部、左臂、右臂、双手、腹部、生殖器会阴、背部/臀部、左腿、右腿、双足12个身体区域,每个区域根据相应的病损活动度记分(0、1、2、3、5、10分)。(2)损害评分:是对上述12个部位评估是否有已愈合皮损的炎症后色素沉着或红斑,若无则计为0分,有则计为1分。(3)主观瘙痒程度评

分^[7]:瘙痒是大疱性类天疱疮的主要主观症状,也是发病或复发的一个重要先兆。该评分由患者对过去24 h、1周、1个月的瘙痒程度记分,3项各占10分,相加得到总分(0~30)。评分前要排除其他引起瘙痒的因素,如:干皮病、皮炎、肝肾功能不全、皮肤螨虫,仅考虑BP引起的瘙痒。记分方式为使用视觉模拟评分法,0分为无瘙痒,10分为最严重的瘙痒,根据瘙痒程度不同分为3个等级:1~3分代表轻度瘙痒,4~6分代表中度瘙痒,7分以上重度瘙痒。

1.4.2 激素减量情况分析 分别记录患者开始治疗时、2、4、6、8周时的激素用量情况。

1.4.3 安全性指标 (1)生命体征:体温、呼吸、血压、脉搏;(2)实验室指标:血常规、心电图、肝肾功能、电解质;(3)不良反应:如实记录用药后出现的任何不良反应事件及合并用药情况。

1.5 疗效判定标准

参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[8]中相关标准制定。疗效指数=(治疗前BPDAI总分-治疗后BPDAI总分)/治疗前BPDAI总分×100%。痊愈:疗效指数≥95%;显效:疗效指数60%~94%;好转:疗效指数30%~59%;无效:疗效指数<30%。

总有效率=痊愈率+显效率。

1.6 统计学处理

采用SPSS 21.0统计分析软件进行数据分析。计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, t 检验;计数资料用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率82.76%,对照组为58.62%,两组疗效比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	好转	无效	总有效率/%
治疗组	29	2	22	5	0	82.76
对照组	29	0	17	11	1	58.62

注:与对照组比较, $\chi^2=4.077, P<0.05$

2.2 两组治疗前后BPDAI比较

治疗前治疗组和对照组BPDAI比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组BPDAI较治疗前明

显下降($P<0.05$),且治疗组下降更显著($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后BPDAI比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	29	60.00±7.27	15.90±5.23	28.11	<0.05
对照组	29	60.27±4.30	26.63±6.76	22.56	<0.05
<i>t</i> 值		0.172	6.815		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

2.3 两组治疗前后皮肤评分比较

治疗前治疗组和对照组皮肤评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组皮肤评分较治疗前明显下降($P<0.05$),且治疗组下降更显著($P<0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后皮肤评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	29	29.20±4.39	5.20±2.44	23.43	<0.05
对照组	29	29.07±4.23	9.67±4.61	16.83	<0.05
<i>t</i> 值		0.115	5.63		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

2.4 两组治疗前后瘙痒程度比较

治疗前治疗组和对照组瘙痒程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组瘙痒程度评分较治疗前明显下降($P<0.05$),且治疗组下降更显著($P<0.05$)。见表4。

表4 两组治疗前后瘙痒程度评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	29	23.93±2.15	4.43±2.10	34.02	<0.05
对照组	29	24.20±1.13	9.33±2.86	25.23	<0.05
<i>t</i> 值		0.813	7.39		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

2.5 两组治疗前后皮肤损害评分比较

治疗前治疗组和对照组皮肤损害评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组皮肤损害评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

2.6 两组治疗前后激素用量比较

治疗前治疗组和对照组激素平均用量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组激素用量较治疗前明显减少($P<0.05$),且治疗组减少更显著($P<0.05$)。见表6。

表 5 两组治疗前后皮肤损害评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	29	6.87±0.73	6.27±0.51	0.562	>0.05
对照组	29	7.00±0.59	6.90±0.55	0.667	>0.05
t 值		0.737	0.687		
P 值		>0.05	>0.05		

表 6 两组治疗前后激素用量比较($\bar{x}\pm s$,mg)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	29	20.33±1.27	4.33±3.14	27.13	<0.05
对照组	29	20.17±0.91	7.83±3.13	20.67	<0.05
t 值		0.508	4.54		
P 值		>0.05	<0.05		

2.7 不良反应

在治疗过程中,治疗组有 1 例出现血压升高,1 例出现血糖升高,未停药的情况下,嘱患者低盐、低糖饮食,复查血糖恢复正常;对照组有 7 例患者出现血压升高,6 例出现血糖升高,3 例出现血钾降低。在未停药的情况下,饮食调理无效后,分别予以药物对症治疗,再次复查,相关指标均回复正常。58 例患者的其余相关指标均未见明显异常。

3 讨论

BP 是一种获得性自身免疫性皮肤病,好发于老年人,偶尔可见儿童与青少年发病。西医学该病的具体发病原因尚未明确。目前国内外研究 BP 的主要研究方向集中于其抗原的作用。MeyerLJ 等^[9]研究表明类天疱疮抗原与抗体的结合可以导致表皮下水疱的形成,因为两者的结合可以激活补体、过敏毒素 C3a 和 C5a 形成,伴随着肥大细胞脱颗粒而释放出嗜酸性细胞趋化因子,可以将嗜酸性细胞吸引并黏附到基底膜上,在此释放出溶酶体酶,可以导致基底细胞膜半桥粒和锚丝等断裂消失。糖皮质激素是治疗 BP 的首选药,糖皮质激素类型很多,在能口服给药的患者治疗中,口服药首选泼尼松,治疗上应遵循早期、足量、规律的原则,使用剂量需要根据病情的变化而调整,在控制病情后可逐渐减量维持,平均服药时间为 2 年。病情严重的患者可在应用糖皮质激素的基础上加用其他免疫类药物,如免疫抑制剂、免疫调节剂、外用糖皮质激素、免疫球蛋白等药物。由

于病程长,长期应用糖皮质激素易并发感染、高血压、高血糖和骨质疏松等不良反应,BP 患者可能最终不是死于疾病本身,而是死于药物的不良反应。

中医学将 BP 归属于“火赤疮”范畴,认为其发生、发展的根本原因即正气不足,阴阳失调,皮肤病的发生也是基于此。各种内因外因导致人体营卫不和,风、湿、热、毒在肌肤腠理郁结,脏腑气血运行不畅,各经络的闭塞不通,邪无出处,从而发为各种皮肤疾患。在对前人经验的总结及长期的临床经验的积累中,本研究发现 BP 的发病与心火、脾湿、热毒等有关,脾虚生湿为其基本病机,而后或因感受外邪化热或五志过极从而化热,郁于皮肤,发为红斑、水疱等。“湿”和“热毒”贯穿整个病程当中,根据辨证大致分为湿热毒蕴、脾虚湿蕴、阴虚毒恋 3 个证型,临床中又以湿热毒蕴最为常见。故以清热除湿、泻火解毒作为 BP 总的治疗原则,并根据疾病过程中出现的病情变化灵活加减。解毒除湿颗粒是本院皮肤科长期临床应用治疗 BP 之基础方,临床收效良好,对于病情的控制、激素的减量起到良好的辅助作用,由于不良反应少、无明显毒副作用,BP 患者的依从性也较好。方中重用金银花以清热解毒,为君药;连翘清热解毒透邪,并善清心而散上焦之热,还可泻火解毒,被前人称为“疮家圣药”,生地黄配合金银花清解血中毒热,苍术燥湿,三药共为臣药;黄芩、生栀子苦寒,清心泻热兼能燥湿,土茯苓解毒利湿,善治疮毒,白术健脾益气燥湿,配伍黄芪既顾脾虚之本,又能托毒生肌,共为佐药;甘草调和诸药兼能解毒。加减化裁:热重者加生石膏;湿重者加薏苡仁、萆薢、车前子;心火旺者加淡竹叶、灯芯草;血热者加白茅根、牡丹皮;脾虚者加大黄芪用量,加党参、茯苓;阴虚者加麦冬、沙参、黄精;痒甚者加白鲜皮、苦参、蝉蜕;兼有血瘀之象者加赤芍、牡丹皮;夜寐欠安者加珍珠母。全方以清热解毒为主,配合苦寒燥湿之品,旨在祛除湿热毒邪,直达病灶;同时考虑到本病好发于老年人,适当加入黄芪补气,以助机体正气驱邪,配伍白术健脾。全方共奏清热除湿、泻火解毒之功。现代药理学研究表明,金银花^[10]、连翘^[11]、白术^[12]、黄芩^[13]、栀子^[14]、土茯苓^[15]具有抗炎、抗菌的作用;生地黄^[16]、苍

术^[17]、黄芪^[18]、土茯苓^[15]具有调节免疫的作用,这与西医治疗 BP 的总原则是一致的。

本研究结果显示:解毒除湿颗粒联合小剂量醋酸泼尼松片剂治疗湿热毒蕴型轻度 BP 疗效明显优于单用醋酸泼尼松片剂,能明显改善患者的皮肤评分、瘙痒程度,能减少醋酸泼尼松片剂的用量,未见明显毒副作用,安全可靠。但由于研究时间有限,缺乏多中心、大样本数据,未进行随访、复发率及中度、重度 BP 患者的研究,且单从患者皮损及症状着手,缺乏血清学检测等方面的支持,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 赵 辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2010:844.
- [2] 李 莉,崔红宙,崔 楠,等.新型支被架在大疱性类天疱疮病人外用糖皮质激素治疗中的应用[J].护理研究,2016,30(12):4341-4343.
- [3] 瞿 幸.中医皮肤病学[M].北京:中国中医药出版社,2009:216-221.
- [4] 赵炳南,张志礼.简明中医皮肤病学[M].北京:中国中医药出版社,2014:209-211.
- [5] 杨志波,范瑞强,邓丙戌.中医皮肤病学[M].北京:中国中医药出版社,2010:154-158.
- [6] MURRELL D F, DANIEL B S, JOLY P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts[J]. J Am Acad Dermatol, 2012,66(3):479-485.
- [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] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:299.
- [9] LOO W J, BURROWS N P. Management of autoimmune skin disorders in the elderly[J]. Drugs Aging, 2004, 21(12):767-777.
- [10] 王亚丹,杨建波,戴 忠,等.中药金银花的研究进展[J].药物分析杂志,2014,34(11):1928-1935.
- [11] 胡 静,马 琳,张 坚,等.连翘的研究进展[J].中南药学,2012,10(10):760-764.
- [12] 彭 腾,李鸿翔,邓 赟,等.白术内酯类成分及其药理作用研究进展[J].中国药房,2012,23(39):3732-3734.
- [13] 云宝仪,周 磊,谢鲲鹏等.黄芩素抑菌活性及其机制的初步研究[J].药学报,2012,47(12):1587-1592.
- [14] 孟祥乐,李红伟,李 颜,等.栀子化学成分及其药理作用研究进展[J].中国新药杂志,2011,20(11):959-967.
- [15] 王建平,张海燕,傅旭春.土茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J].海峡药学,2013,25(1):42-44.
- [16] 王 朴.生地黄的现代药理研究与临床应用[J].中国中医药现代远程教育,2008,6(8):986.
- [17] 于 艳,袁 媛,贾天柱,等.苍术炮制前后化学成分及药理作用研究近况[J].时珍国医国药,2016,27(1):189-191.
- [18] 张 蕾,高文远,满淑丽.黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(21):3203-3207.

(本文编辑 马 薇)