

本文引用:李小鹏,席建元,谢汶芳,彭丹,冯瑞瑶.乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏治疗结节性痒疹的临床疗效及对 TNF- α 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6):750-753.

乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏治疗 结节性痒疹的临床疗效及对 TNF- α 表达的影响

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

[摘要] **目的** 观察中药乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏治疗结节性痒疹的临床疗效和安全性及对血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达的影响。**方法** 将 65 例结节性痒疹患者随机分为对照组 32 例与治疗组 33 例,对照组予以卡泊三醇倍他米松软膏外用,治疗组在对照组的基础上加用中药乌紫解毒颗粒口服,治疗 4 周后对两组的临床疗效进行比较,并检测两组患者治疗前后血清 TNF- α 的表达水平。**结果** 对照组总有效率 62.5%,治疗组总有效率 84.8%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组的皮损积分、瘙痒程度均低于对照组($P<0.05$);两组患者血清 TNF- α 的表达水平较正常组(健康体检者)明显升高($P<0.05$),治疗组治疗后 TNF- α 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),且低于对照组($P<0.05$);两组患者均未见明显不良反应发生。**结论** 中药乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏治疗结节性痒疹临床疗效确切,安全可靠,且能降低血清 TNF- α 的表达水平。

[关键词] 结节性痒疹;乌紫解毒颗粒;卡泊三醇倍他米松软膏;肿瘤坏死因子- α ;中医药疗法

[中图分类号]R275.1;R752.1

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.06.017

Clinical Efficacy of Wuzi Jiedu Granules Combined With Calcipotriol Betamethasone Ointment in Treating Prurigo Nodularis and Its Effects on TNF- α Expression

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

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

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Wuzi Jiedu Granules, combined with calcipotriol betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis and its effects on TNF- α expression in serum. **Methods** A total of 65 patients with prurigo nodularis were divided into control group ($n=32$) and treatment group ($n=33$) randomly. The control group was given calcipotriol betamethasone ointment externally, and the treatment group was given the Wuzi Jiedu Granules orally on the basis of the treatment in the control group. After 4 weeks of treatment, the clinical efficacy of the 2 groups were compared, and the expression levels of serum TNF- α in the 2 groups before and after treatment were detected. **Results** After the treatment, the total effective rate of the control group was 62.50%, and that of the treatment group was 84.84%, with statistically significant difference ($P<0.05$). After the treatment, the skin lesion score and degree of pruritus in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The expression levels of serum TNF- α of the patients were significantly higher than that of the normal group ($P<0.05$). And after the treatment, the TNF- α level in the treatment group was significantly lower than that before the treatment ($P<0.05$) and that in the control group ($P<0.05$). No obvious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** Wuzi Jiedu Granules combined with calcipotriol betamethasone ointment for the treatment of nodular pruritus is effective, safe and reliable, and can reduce the expression level of TNF- α in serum.

[Keywords] prurigo nodularis; Wuzi Jiedu Granules; calcipotriol betamethasone ointment; TNF- α ; TCM therapy

[收稿日期]2018-10-05

[作者简介]李小鹏,男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗瘙痒性皮肤病。

[通讯作者]*席建元,男,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:xijianyuan2010@126.com。

结节性痒疹是皮肤科临床常见的慢性、炎症性、瘙痒性皮肤病,以皮肤结节损害、剧烈瘙痒为其临床特征。病因不清,病程较长,数月或数年不愈,常因剧烈瘙痒而严重影响患者的工作和生活。我科临床上使用中药乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏治疗结节性痒疹取得较好疗效,且能降低血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《中国临床皮肤病学》^[1]相关标准:(1)半球形结节,数目不等,黄豆至蚕豆大小,顶端角化明显,成疣状外观,表面粗糙,红褐色或黑褐色,散在孤立,触之有坚实感;(2)剧烈瘙痒;(3)可出现表皮剥脱、出血、血痂、色素沉着或增厚,苔藓样变。

1.1.2 中医证候诊断标准 参考《中医病证诊断标准》^[2]中湿热毒蕴证诊断标准:皮疹呈半球形隆起,色红或灰褐,散在孤立,触之坚实,剧痒时作,舌质红,苔薄白,脉滑。

1.1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准;(2)符合中医证候诊断标准;(3)年龄18~70岁;(4)1个月内未口服糖皮质激素或免疫抑制剂;(5)皮损无明显感染;(6)知情同意。

1.1.4 排除标准 (1)对治疗药物过敏者;(2)妊娠和哺乳期妇女;(3)有严重的内科疾病患者;(4)有卡泊三醇倍他米松软膏使用禁忌的患者。

1.2 一般资料

所有的病例资料收集均来自于2016~2017年在湖南中医药大学第一附属医院门诊就诊的患者,年龄18~70岁,随机分为治疗组与对照组。其中治疗组33例,男性12例,女性21例;年龄(38.72 \pm 6.64)岁;病程(5.81 \pm 2.76)月。对照组32例,男性10例,女性22例;年龄(37.86 \pm 7.01)岁;病程(5.97 \pm 2.43)月。两组皮疹均分布于躯干和四肢。两组在性别、年龄、病程及皮疹分布方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

对照组予以卡泊三醇倍他米松软膏外用(规格:15 g/支,生产厂家:爱尔兰利奥制药有限公司,批准文号:进口药品注册证号H20160204)均匀涂抹于患处,每日1次。治疗组在对照组的基础上加用中药乌紫解毒颗粒(乌梅10 g,紫草10 g,莪术10 g,土茯苓15 g,牡丹皮10 g,白鲜皮10 g,防风10 g,苦参

6 g,僵蚕10 g,乌梢蛇10 g,皂角刺10 g,土贝母15 g,白术10 g,甘草6 g。生产厂家:广东一方制药有限公司,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200 mL左右,早晚餐后分2次服。治疗期间嘱患者清淡饮食,避免搔抓刺激及热水烫洗,避免过度暴露于日光下,同时嘱患者每周复诊1次,4周为1个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 皮损评分 由于结节性痒疹目前尚无明确的评分标准,参考国内外相关报道^[3-4],以患者客观皮损积分,包括结节大小(最大直径)、结节个数、结节厚度及主观瘙痒程度为主要评分标准。(1)结节大小(最大直径):无结节为0分,直径<1.0 cm为1分,1.0 cm<直径<2.0 cm为2分,直径>2.0 cm为3分;(2)结节个数;无结节为0分,1~10个为1分,11~20个为2分,多于20个为3分;(3)结节厚度:不高起皮肤为0分,厚度<1 mm为1分,1 mm<厚度<2 mm为2分,厚度>2 mm为3分。(4)瘙痒程度评分:患者的瘙痒程度参照疼痛的视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)进行评分。具体评分方法如下:将一条长为10 cm的标尺的一面标记成10个平均单位,从最左端至最右端分别以“0~10”代表瘙痒程度进行标记,最左端“0”分代表无瘙痒症状,最右端“10”分代表极其瘙痒。使用标尺时,将标尺的瘙痒评定方法告知患者,让患者在标尺中自我进行瘙痒评价,并在标尺中指出代表自身瘙痒程度的具体位置。

1.4.2 血清TNF- α 测定 采集体检科32例健康者(作为正常组)及两组患者治疗前后静脉血5 mL,离心收集血清,-70 $^{\circ}$ C保存,采用双抗夹心ELISA法测定血清中TNF- α 水平,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司生产,操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.5 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中相关标准制定。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 \times 100%,痊愈:疗效指数>90%;显效:疗效指数60%~90%;有效:疗效指数30%~60%;无效:疗效指数<30%。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效病例)/病例总数 \times 100%

1.6 统计学处理

用SPSS 19.0软件数据统计分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, t 检验;计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 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 84.8%, 对照组总有效率 62.5%, 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	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	33	10	13	5	5	84.8*
对照组	32	5	7	8	12	62.5

注:与对照组比较, $\chi^2=4.201$, * $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后皮损积分比较

两组患者治疗前皮损积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组皮损积分较治疗前均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后皮损积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	33	6.28±2.37	2.30±1.25*
对照组	32	6.14±2.03	3.63±1.76*
t 值		0.44	3.60
P 值		0.66	0.00

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后 VAS 评分比较

两组患者治疗前 VAS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 VAS 评分较治疗前均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	33	7.31±2.41	2.30±1.42*
对照组	32	7.06±2.48	3.83±1.80*
t 值		0.40	3.81
P 值		0.69	0.00

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.4 两组治疗前后血清 TNF- α 水平比较

治疗前治疗组和对照组血清 TNF- α 表达水平明显高于正常组 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 TNF- α 表达水平明显下降 ($P < 0.05$), 且低于对照组 ($P < 0.05$), 而对照组治疗后无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 随访

治疗完成 1 月后对两组痊愈和显效患者进行随访, 治疗组 23 例患者中有 5 例出现复发, 复发率为 21.73%; 对照组 12 例患者中有 7 例出现复发, 复发

表 4 两组治疗前后血清 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	33	48.12±5.86 [#]	25.22±3.63* [△]
对照组	32	45.89±5.17 [#]	44.70±6.10
正常组	32	6.75±0.87	

注:与正常组比较, [#] $P < 0.05$; 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$

率为 58.33%。两组复发率比较, $\chi^2=4.69$, $P=0.03 < 0.05$, 差异具有统计学意义。

2.6 不良反应

在治疗过程中, 治疗组有 2 例患者出现胃部不适感, 2 例出现大便变稀、大便次数增多, 1 例出现皮肤瘙痒加重症状, 嘱患者清淡饮食, 中药饭后 1 h 温服或少量多次口服后无明显不适, 未终止治疗。治疗组和对照组各有 1 例患者首次使用卡泊三醇倍他米松软膏后出现皮肤刺激感, 使用多次后逐渐消失。

3 讨论

结节性痒疹是皮肤科临床上常见顽固性皮肤病之一, 中医学称为“顽湿聚结”“马疥”, 多见于成年女性, 好发于四肢伸侧。结节性痒疹常伴有剧烈瘙痒, 常因反复的搔抓刺激出现皮肤肥厚、色素沉着和溃疡, 给患者的心理和生活带来了很大影响。

西医学对结节性痒疹病因及发病机制尚未阐明, 通常认为本病主要是因为长期摩擦或搔抓引起, 可能与蚊虫叮咬、精神障碍或内分泌失调等因素有关, 或者是一些系统疾病的皮肤表现, 如甲状腺功能亢进、淋巴瘤、胃肠道恶性肿瘤等。目前西医对结节性痒疹的主要治疗方法包括皮质类固醇激素外用或封包治疗, 或皮损内注射曲安奈德或得宝松, 口服抗组胺药物、沙利度胺、环孢素等及冷冻、紫外线和 308 nm 准分子激光等物理治疗。TNF- α 具有广泛的生物学活性, 参与炎症反应和免疫应答。有研究表明结节性痒疹患者 TNF- α 表达水平升高^[6-7], 可能与过敏性皮肤病中肥大细胞释放 TNF- α 增多, 通过成纤维细胞和角质细胞上的 TNFR2 诱导神经生长因子释放, 最终引起表皮神经延长, 这与结节性痒疹的发病机制密切相关^[8]。

卡泊三醇倍他米松软膏是一种新型的外用复方制剂, 每克软膏中含有卡泊三醇 50 μg 和倍他米松 0.5 mg, 具有起效迅速, 持久缓解, 用药方便, 双重功效等特点。卡泊三醇软膏主要用于斑块状银屑病, 具有抗炎递质^[9], 免疫抑制, 抑制皮肤角质形成细胞过度增殖, 诱导其分化和促进其凋亡^[10], 在炎症、角化、浸润/肥厚体征改善上效果显著。有报道卡泊三

醇软膏能够有效地治疗慢性湿疹、神经性皮炎等肥厚性皮肤病^[11]。倍他米松是一种强效糖皮质激素,具有良好的抗炎、抗表皮增生、抗过敏、收缩血管及止痒等作用,通过与受体结合,改变与致病相关蛋白质的合成,或作用于免疫细胞及溶酶体,调节炎症反应^[12]。卡泊三醇软膏能够改善角化、浸润/肥厚的作用,能使角化肥厚的皮损变薄,消退加快,亦能增加倍他米松的吸收,具协同作用。有学者联合使用卤米松软膏和卡泊三醇软膏治疗结节性痒疹,其研究结果表明联合使用卤米松软膏和卡泊三醇软膏明显优于单用卤米松软膏^[13]。

中医学认为“顽湿聚结”“马疥”多由湿蕴中焦、脾胃失和、外邪侵袭,致风湿热毒搏结,阻于膜理,或蚊虫叮咬,导致湿热毒邪聚结,经气不行,血瘀阻络,痒甚日久化结节,或忧思欲怒,冲任不调,营血不足,筋脉失于通利,淤血阻滞,结而不散,皮肤失养所致。故治疗上以除湿解毒、疏风止痒、活血化瘀、软坚散结为原则。乌紫解毒颗粒是我科临床上治疗结节性痒疹的经验方,由国医大师禩国维教授皮肤解毒汤加减而成。方中乌梅润燥生津,又治偏枯不仁、死肌、恶肉为君药;配以紫草、牡丹皮清热凉血、透解血分热毒,苦参、土茯苓清热祛湿,专祛肌肤筋骨间湿毒,僵蚕、乌梢蛇、白鲜皮、防风搜风通络止痒,莪术、皂角刺、土贝母破血化瘀、软坚散结为臣药;白术顾护中焦,防耗伤正气为佐药;甘草调和诸药为使药。全方共奏除湿解毒、疏风止痒、软坚散结之功。结节性痒疹组织病理检查表现为真皮非特异性炎性浸润和细胞明显增生,而现代药理学研究表明,方中乌梅治疗荨麻疹、湿疹、哮喘、过敏性紫癜肾炎等变态反应性疾病有较好疗效^[14];僵蚕^[15]、土贝母^[16]、皂角刺^[17]、莪术^[18]、土茯苓^[19]均具有抗肿瘤、抑制增生、诱导细胞凋亡的作用;紫草、防风、苦参具有抑菌、抗炎、抗过敏的作用。这提示乌紫解毒汤可能通过以上作用抗炎、抑制细胞增生、加速细胞凋亡从而达到治疗结节性痒疹的目的。

本研究发现卡泊三醇倍他米松软膏治疗结节性痒疹疗效确切,但停药后易于复发,提示后期的维持或减量治疗的必要性,以减少复发率。中药乌紫解毒颗粒联合卡泊三醇倍他米松软膏能够有效地改善患者的皮损积分、瘙痒程度及减少复发率,这与中药乌紫解毒颗粒能够降低患者血清 TNF- α 表达水平有关,为结节性痒疹的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 赵 辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏凤凰科学技术出版社,2009:844.
- [2] 国家中医药管理局.中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:278.
- [3] MAZZA M, GUERRIERO G, MARANO G, et al. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013,1(38):16-18.
- [4] 张大雷.咪唑斯汀联合 30%尿素霜外用治疗结节性痒疹疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2005,19(2):126-127.
- [5] 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.
- [6] 陈嵘祯,廖 家,林映萍,等.结节性痒疹患者血清中食物不耐受 sIgG、IgG 亚型和 TNF- α 水平测定[J].广东医学院学报,2008,26(6):597-598,603.
- [7] 周 敏,万慧颖,陈 金,等.沙利度胺对结节性痒疹患者血清 TNF- α 、IL-12 的影响[J].皮肤性病诊疗学杂志,2014,21(6):447-449,469.
- [8] ETTEHADI P, GREAVES M W, WALLACH D, et al. Elevated tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriasis skin lesions[J]. Clinical Experimental Immunology, 1994,96(1):146-151.
- [9] MILDE P, HAUSER U, SIMON T, et al. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin[J]. Journal of Investigative Dermatology, 1991,97(2):230-232.
- [10] MANGGAU M, KIM D S, RUWISCH L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human keratinocytes from apoptosis by the formation of sphingosine-1-phosphate[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2001,117(5):1241-1249.
- [11] 张丽丽,周爱民.卡泊三醇软膏联合氟芬那酸丁酯软膏治疗神经性皮炎和慢性湿疹疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(6):565-568.
- [12] VAN DER VELDEN H M, PASCH M C, VAN ERP P E, et al. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol / betamethasone dipropionate versus both monotherapies an immunohistochemical study[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2010,21:13-22.
- [13] 李定超,蒋 靖,邱 璐.中药痒疹方联合卡泊三醇软膏及卤米松乳膏治疗结节性痒疹 29 例临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2015,29(2):190-192.
- [14] 常永卓.乌梅在变态反应性疾病中的应用[J].中国中医药现代远程教育,2008,6(4):321.
- [15] 徐 冲,商思阳,刘 梅,等.僵蚕化学成分和药理活性的研究进展[J].中国药房,2014,39(25):3732-3734.
- [16] 金鹏飞,郑春辉,裴月潮.中药土贝母研究进展[J].沈阳药科大学学报,2003,20(2):152-156.
- [17] 杨晓峪,李振麟,濮社班,等.皂角刺化学成分及药理作用研究进展[J].中国野生植物资源,2015,34(3):38-41.
- [18] 赵志梅,张立杰,夏 天,等.莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J].药物评价研究,2017,40(1):119-124.
- [19] 邱光清,许连好,林洁娜,等.土茯苓皂苷的抗肿瘤作用研究[J].中药药理与临床,2001,17(5):14-15.