

扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性手部湿疹的临床研究

李真树, 易梅, 陈勇, 杜梦斐 (广东省湛江中心人民医院皮肤科, 广东湛江 524045)

摘要: **目的** 探讨扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性手部湿疹(HE)的应用价值。**方法** 110例中度急性HE患者随机分为对照组和观察组,对照组患者给予扶严宁治疗,观察组患者给予扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗,治疗14 d。采用湿疹面积及严重程度评分、视觉模拟评分法(VAS)与皮肤病生活质量指数(DLQI)评分表评价比较2组患者的疗效、瘙痒程度和生活质量。酶联免疫吸附法检测并对比两组的Th1细胞[白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和Th2细胞[白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)]的水平。**结果** 与对照组相比,观察组治疗14 d后的IL-2和TNF- α 质量浓度明显升高,IL-4和IL-5的质量浓度则明显降低($P<0.01$ 或 0.05)。观察组治疗14 d后的VAS评分和DLQI评分均明显低于对照组($P<0.01$)。**结论** 采用扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性HE可纠正Th1/Th2细胞亚群分化失衡,减轻瘙痒程度和提高患者生活质量。

关键词: 中度急性手部湿疹; 扶严宁; 富马酸卢帕他定; 临床研究

中图分类号: R 752

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0488-04

Clinical study of triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream plus lupatadine fumarate in the treatment of moderate acute hand eczema

LI Zhenshu, YI Mei, CHEN Yong, DU Mengfei (Department of dermatology, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524045, China)

Abstract: **Objective** To investigate the triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream plus lupatadine fumarate in the treatment of moderate acute hand eczema (HE). **Methods** A total of 110 patients with moderate acute HE were randomly treated with triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream (control group) or triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream plus lupatadine fumarate (observation group) for 14 days. Curative effect, degree of itching, and quality of life were determined by Eczema area and severity index, Visual Analogue Score (VAS), dermatology life quality index (DLQI) scoring table. The levels of Th1 cells (IL-2, TNF- α) and Th2 cells (IL-4, IL-5) in two groups were detected by enzyme linked immunosorbent assay, respectively. **Results** Compared with the control group, the observation group showed significantly higher concentrations of IL-2 and TNF- α after 14 days of treatment, while the concentrations of IL-4 and IL-5 were significantly lower ($P<0.01$ or 0.05). The VAS score and DLQI score of the observation group after 14 days of treatment were significantly lower than those of the control group ($P<0.01$). **Conclusion** The treatment of moderate acute HE with triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream plus lupatadine fumarate can correct the imbalance of Th1/Th2 cell subpopulation differentiation, reduce itching severity, and improve patient quality of life.

Key words: moderate acute hand eczema; triamcinolone acetonide acetate and econazole nitrate cream; lupatadine fumarate; clinical study

中度急性手部湿疹(Hand eczema, HE)是临床常见的皮肤病,近年来发病率呈逐年增高趋势,可严重影响患者的生活质量,如何提高临床疗效是目前皮肤科亟须解决的难题之一^[1]。采用中效糖皮质激素和抗组胺药物治疗中度急性HE是《中国手部湿疹诊疗专家共识(2021版)》推荐的治疗措施^[2]。扶严宁(醋酸

曲安奈德益康唑乳膏)是一种同时含有中效糖皮质激素醋酸曲安奈德和硝酸益康唑的复方制剂。第二代抗组胺药物富马酸卢帕他定也是《抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识》中推荐的药物之一^[3]。然而,采用扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性HE的效果如何目前报道较少。本研究通过探

收稿日期: 2024-06-25

基金项目: 湛江市科技计划项目(2021B01151)

作者简介: 李真树,男,本科,主治医师, E-mail: Lizhenshu@163.com

讨扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性HE的临床价值,以期为中度急性HE的医治等提供新依据和思路。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2023年5月至2024年5月110例中度急性HE患者作为研究对象。纳入标准:(1)中度急性HE诊断符合《中国手部湿疹诊疗专家共识(2021版)》中的诊断标准^[2];(2)对本研究使用的药物无禁忌和无过敏者;(3)患者均同意签署知情同意书。排除标准:(1)患者年龄<18岁;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)患有任何可能影响试验结果评价的全身性疾病或其他活动性皮肤疾病(如银屑病等)者;(4)精神病患者;(5)近2周内使用过本研究使用的药物或可以影响本研究结果的药物(如类固醇皮质激素、抗组胺药物等);(6)依从性差者。采用随机数字表法把中度急性HE患者分为观察组和对照组,每组55例。2组的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究得到湛江中心人民医院医学伦理委员会的批准(伦理编号IIT-2023-011-01)。

1.2 方法

两组患者在试验期间禁用其他治疗湿疹的中西药物。对照组给予外用扶严宁(扬子江药业集团有限公司,国药准字:H20020126)涂于患处,每天早晚各1次。观察组给予外用扶严宁联合富马酸卢帕他定(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字H20130047)治疗,1次/d,每次10 mg,在每晚睡觉前口服;扶严宁用法与对照组相同。两组的疗程均为14 d。

1.3 评价指标

在治疗第14天后,采用湿疹面积及严重程度评分(Eczema area and severity index, EASI)评价比较2组

的疗效。在治疗前和治疗第14天时,采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Score, VAS)、皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)评分表分别评价比较2组患者的瘙痒程度和生活质量,同时分别采集2组患者清晨空腹静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测对比两组血清的Th1细胞因子[白介素-2(Interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]和Th2细胞因子[白介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白介素-5(Interleukin-5, IL-5)]的水平。疗效评价标准:(1)痊愈:EASI评分改善幅度>95.0%;(2)显效:61.0% $\leq$ EASI评分改善幅度 $\leq$ 95.0%;(3)有效:20.0% $\leq$ EASI评分改善幅度 $\leq$ 60.0%;(4)无效:EASI评分改善幅度<20.0%^[4]。VAS的评分为0~10分,分数越大瘙痒越严重^[5]。DLQI的评分为0~30分,分数越高对生活质量影响越大^[6]。IL-2、TNF- α 、IL-4、IL-5检测试剂盒购自湖南亚辉龙生物科技有限公司。IL-2、IL-4、IL-5的生产批号是20230401。TNF- α 的生产批号是231023-05。

1.4 统计学处理

统计软件为SPSS 24.0。等级资料采用频数和百分率表示,采用秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)分析数据。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验分析数据。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的Th1/Th2细胞因子比较

与对照组相比,观察组治疗14 d后的IL-2和TNF- α 质量浓度明显升高,IL-4和IL-5质量浓度则明显降低($P<0.01$ 或 0.05),见表2。

2.2 两组的VAS评分和DLQI评分比较

观察组治疗14 d后的VAS评分和DLQI评分均明显低于对照组($P<0.01$),见表3。

表1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/例	年龄/岁	本次病程/d	过敏史/例	复发/例	接触性职业/例	手部湿疹严重指数评分/分
对照组	55	20	39.6 $\pm$ 9.7	20.8 $\pm$ 7.3	42	27	22	21.6 $\pm$ 3.5
观察组	55	24	42.5 $\pm$ 10.9	22.4 $\pm$ 8.7	47	32	26	22.4 $\pm$ 2.7

两组比较均 $P>0.05$

表2 两组Th1/Th2细胞因子的比较

($\bar{x}\pm s$, ng/L, $n=55$)

组别	IL-2		TNF- α		IL-4		IL-5	
	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
对照组	40.1 $\pm$ 5.4	42.5 $\pm$ 4.7 ^a	39.5 $\pm$ 6.2	46.1 $\pm$ 7.4 ^a	45.2 $\pm$ 8.5	38.4 $\pm$ 7.3 ^a	69.3 $\pm$ 9.1	58.7 $\pm$ 8.4 ^a
观察组	38.6 $\pm$ 4.2	45.8 $\pm$ 6.0 ^{ac}	38.8 $\pm$ 5.6	49.4 $\pm$ 6.7 ^{ab}	46.6 $\pm$ 7.7	34.0 $\pm$ 6.9 ^{ac}	71.4 $\pm$ 8.5	54.2 $\pm$ 7.6 ^{ac}

与治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组比较:^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

表3 两组VAS评分和DLQI评分的比较
($\bar{x} \pm s$, 分, $n=55$)

组别	VAS评分		DLQI评分	
	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
对照组	5.6 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 0.9 ^a	9.5 $\pm$ 1.4	3.6 $\pm$ 1.2 ^a
观察组	5.9 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.8 ^{ab}	9.7 $\pm$ 1.1	3.0 $\pm$ 1.0 ^{ab}

与治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组比较: ^b $P<0.05$

2.3 两组疗效比较

两组的疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表4。

表4 两组疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效
对照组	55	36 (65.5)	6 (10.9)	8 (14.5)	5 (9.1)
观察组	55	42 (76.4)	8 (14.5)	4 (7.3)	1 (1.8)

两组比较均 $P>0.05$

3 讨论

两组的无效率均不超过10.0%, 提示两组均有显著疗效, 分析原因可能是: 扶严宁主要成分醋酸曲安奈德具有抗炎、降低血管通透性、抗过敏等作用, 而硝酸益康唑对皮肤癣菌、霉菌、酵母菌、某些革兰阳性菌(例如金黄色葡萄球菌)均具抑制或者杀灭的效果, 在两种药物协同作用下, 除了可有效改善中度急性HE患者红斑、丘疹、水疱、水肿等症状, 还可以防止破溃等效果^[2,7-8]。然而, 两组的疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示抗组胺药物富马酸卢帕他定对HE整体疗效的改善程度有限, 分析原因可能与富马酸卢帕他定等抗组胺药物仅在红肿等方面的效果比较明显, 而急性HE的疗效评价涉及多个指标(例如红斑、丘疹、水疱、水肿等)有关^[3,9]。

HE患者常存在Th1/Th2细胞亚群分化失衡的问题^[10], 常表现为Th1细胞亚群(例如IL-2、TNF- α)功能相对受到抑制, 而Th2细胞亚群(例如IL-4、IL-5)功能相对亢进^[11]。与对照组相比, 两组治疗14 d后的IL-2和TNF- α 质量浓度明显升高, IL-4和IL-5质量浓度则明显降低, 提示两组Th1/Th2细胞分化失衡的问题均得到纠正, 原因可能是扶严宁中的醋酸曲安奈德具有抗变态反应、抗炎作用、提高内皮细胞和溶酶体膜稳定性等药理作用, 从而抑制粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞的分泌和迁移, 最后改善Th1/Th2细胞亚群分化失衡的程度^[12-13]。与对照组相比, 观察组治疗14 d后的IL-2和TNF- α 质量浓度明显高, IL-4和IL-5质量浓度则明显低, 提示外用扶严宁联合富马酸卢帕他定在纠正Th1/Th2细胞亚群分化失衡方面更有效, 由于富马酸卢帕他定为二代抗组胺药物, 具有长效、非镇

静、双通道抗变态反应等特点, 可拮抗H1受体和拮抗血小板活化因子活性, 从而抑制组胺介导的炎症反应, 进而有效调节机体免疫, 最后起到纠正Th1/Th2细胞亚群分化失衡的作用^[14], 因此在扶严宁和富马酸卢帕他定协同作用下, 可以进一步纠正中度急性HE患者Th1/Th2细胞亚群的分化失衡。

瘙痒是影响中度急性HE患者生活质量最为关键的因素, 瘙痒导致的搔抓也是导致HE迁延难愈的主要原因之一, 因为皮肤物理屏障被暴力搔抓破坏后, 常可导致金黄色葡萄球菌等病原微生物定植和感染, 而病原微生物常可分泌多种超抗原性毒素, 从而激活巨噬细胞和T淋巴细胞, 最后加重HE的炎症反应, 使中度急性HE病情加重, 患者常出现“瘙痒→搔抓→皮肤破损加重→瘙痒→再搔抓”的恶性循环, 因此有效地控制瘙痒是治疗中度急性HE的关键^[15]。目前研究表明, 肥大细胞或者病原微生物释放的组胺和炎症因子是瘙痒的主要诱因^[16]。两组治疗14 d后的VAS评分均明显低于治疗前, 提示两组的瘙痒感均有明显改善, 分析原因可能是扶严宁中的醋酸曲安奈德均有抗炎、抑制组胺等作用, 而硝酸益康唑的抗病原微生物(例如金黄色葡萄球菌等)作用也可以降低病原微生物释放组胺和炎症因子的浓度, 因此在两种药物的协调作用下具有明显的止痒效果^[17]。观察组治疗14 d后的VAS评分明显低于对照组, 分析原因可能如下: (1) Th2细胞释放的细胞因子可导致IgE、嗜酸性粒细胞、组胺分泌增多, 从而加重中度急性HE患者的瘙痒程度^[16], 而观察组治疗14 d后的Th2细胞(IL-4、IL-5)浓度明显低于对照组, 因此观察组的瘙痒程度相对低。(2) 富马酸卢帕他定可抑制中性粒细胞、肥大细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞、细胞因子的移动和释放, 从而减轻患者的瘙痒感^[3]。两组治疗14 d后的DLQI评分均明显低于治疗前, 但观察组治疗14 d后的VAS评分明显低于对照组, 提示两组患者的生活质量均有明显改善, 但观察组改善的程度更高, 这可能与两组均有疗效, 同时Th1/Th2细胞亚群分化失衡均得到明显的纠正, 瘙痒感也明显减轻, 但观察组的Th1/Th2细胞因子失衡纠正程度及瘙痒感减轻程度更高有关。

综上所述, 采用扶严宁联合富马酸卢帕他定治疗中度急性HE可纠正Th1/Th2细胞亚群分化失衡, 减轻瘙痒程度和提高患者生活质量。

参考文献:

- [1] AGNER T, ELSNER P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020,

- 34(Suppl 1): 4-12.
- [2] 中国医师协会皮肤科医师分会科学委员会, 中国医师协会皮肤科医师分会变态反应性疾病专业委员会, 中国“手部湿疹科研协作组”. 中国手部湿疹诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(1): 19-26.
- [3] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组, 北京中西医结合学会环境与健康专业委员会皮炎学组, 中国中药协会皮肤病药物研究专业委员会湿疹学组. 抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 709-712.
- [4] 王俊民, 韩海成, 李卓雅, 等. 复方黄柏液联合盐酸司他斯汀片对急性面部湿疹患者 Th1/Th2 类指标的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(10): 1428-1430.
- [5] LEE Y I, LEE S G, KIM J, et al. Proteoglycan combined with hyaluronic acid and hydrolyzed collagen restores the skin barrier in mild atopic dermatitis and dry, eczema-prone skin: a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10189-10199.
- [6] TANG G, CHANG Y, WU H, et al. Efficacy and safety of fractional CO(2) laser combined with halometasone cream for treatment of moderate-to-severe chronic hand eczema: a prospective, single-center, parallel-group, open-label randomized trial[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(8): 1789-1799.
- [7] 赵龙珠, 肖晶晶, 杨立强, 等. 醋酸曲安奈德益康唑乳膏治疗外耳道炎性反应的疗效[J]. 武警医学, 2020, 31(9): 786-788.
- [8] 吴仕党, 彭秀兰, 吴丽媚. 外用聚维酮碘加酒精与益康唑治疗真菌性外耳道炎的疗效比较[J]. 广东医科大学学报, 2023, 41(3): 301-303.
- [9] LI L, LIU R, PENG C, et al. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines[J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(7): 993-1004.
- [10] ZHANG H, LI Z, SUN Y, et al. Mechanisms of action of Shizhenqing granules for eczema treatment: network pharmacology analysis and experimental validation[J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27603.
- [11] CHEE A, BRANCA L, JEKER F, et al. When life is an itch: what harms, helps, and heals from the patients' perspective? Differences and similarities among skin diseases[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(4): e13606.
- [12] ALLEN R C, ANGST D C, HALL A R. Resistance gene carriage predicts growth of natural and clinical *Escherichia coli* isolates in the absence of antibiotics[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85(4): 2111-2118.
- [13] 李家荔. 孟鲁司特钠辅助治疗变应性鼻炎的效果及对 Th1/Th2 细胞因子水平的影响[J]. 吉林医学, 2022, 43(1): 229-231.
- [14] 谭凌玲, 许芸, 王凯. 富马酸卢帕他定片对慢性自发性荨麻疹患者 T 淋巴细胞及 Th1/Th2 失衡的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(2): 81-83.
- [15] KAMPHUIS E, LOMAN L, HAN H L, et al. Experiences from daily practice of upadacitinib treatment on atopic dermatitis with a focus on hand eczema: results from the BioDay registry[J]. *Contact Dermatitis*, 2023, 88(5): 351-362.
- [16] SIMPSON E L, SILVERBERG J I, WORM M, et al. Dupilumab treatment improves signs, symptoms, quality of life, and work productivity in patients with atopic hand and foot dermatitis: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 90(6): 1190-1199.
- [17] 于庆. 复方氟米松软膏与醋酸曲安奈德尿素软膏治疗湿疹皮炎的临床效果比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(8): 129-139.

(责任编辑: 李阳飞)