doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.033

他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床疗效及机制研究 *

付曼妮[1] 解翠林[1△] 石 娴[1] 邹爱玲[1] 石 年[1] 张 珊[2]

（1 鄂东医疗集团黄石市中心医院（湖北理工学院附属医院）皮肤科 湖北 黄石 435000；
2 湖北中医学院附属医院 皮肤科 湖北 武汉 430061）

摘要 目的：研究他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎患者的临床疗效及可能机制。**方法：**选取 2014 年 9 月至 2016 年 7 月于我院就诊的特应性皮炎患者共计 82 例纳入研究，所有患者随机分成观察组(n=41)和对照组(n=41)。对照组患者采取氯雷他定片治疗，观察组患者在此基础上应用他克莫司软膏治疗。观察并比较两组患者的临床治疗效果、SCORAD 评分情况、复发情况以及血清白细胞介素 -4（IL-4）、白细胞介素 -3（IL-13）、干扰素（IFN-γ）及白细胞介素 -7（IL-17）水平的变化和不良反应的发生情况。**结果：**观察组患者治疗后的临床总有效率明显高于对照组(P<0.05)。两组患者皮损严重程度、皮肤病变范围、瘙痒和睡眠程度的评分以及总积分较治疗前明显下降，且观察组低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。两组患者治疗后血清 IL-4、IL-13 以及 IL-17 水平均较治疗前显著下降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（P<0.05）；两组患者治疗后血清 IFN-γ 较治疗前明显升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。观察组复发率显著低于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论：**他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎能够有效提高其临床疗效，可能与其降低血清 IL-4、IL-13、IL-17 水平及提高 IFN-γ 水平，进而改善患者的免疫功能有。

关键词：他克莫司软膏；氯雷他定片；特应性皮炎；白细胞介素 -13；白细胞介素 -4；白细胞介素 -17；γ 干扰素

中图分类号：R758.29 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2017）11-2127-04

Clinical Effects of Tacrolimus Ointment combined with Loratadine on Patients with Atopic Dermatitis and its Mechanisms*

FU Man-ni[1], XIE Cui-lin[1△], SHI Xian[1], ZOU Ai-ling[1], SHI Nian[1], ZHANG Shan[2]

(1 Department of Dermatology, Huangshi Central Hospital Hubei Medical Group (the Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Hubei, Huangshi, 435000, China; 2 Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Wuhan, 430061, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of tacrolimus ointment and loratadine on serum levels of IL-4, IL-13, IFN-γ and IL-17 in patients with atopic dermatitis. **Methods:** 82 cases with atopic dermatitis who were treated in our hospital from September 2014 to July 2016 were selected and randomly divided into the observation group (n=41) and the control group (n=41). The patients in the control group were treated with loratadine, while the patients in the observation group were treated with tacrolimus ointment combined with loratadine. Then the serum levels of IL-4, IL-13, IFN-γ and IL-17, and the clinical effect, SCORAD score and adverse reactions in the two groups were observed and compared. **Results:** The effective rate in the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The scores of skin lesions, the range of skin lesions, the degree of itching and sleep in the two groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05). The serum levels of IL-4, IL-13 and IL-17 in the two groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05); The serum levels of IFN-γ was significantly higher than before treatment, and the observation group was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05). The recurrence rate and relapse rate in the observation group were significantly lower than those of the control group (P<0.05). **Conclusion:** Tacrolimus ointment combined with loratadine can effectively improve the clinical efficacy of patients with atopic dermatitis, which can reduce the atopic dermatitis SCORAD score, improve sleep and itching and other related clinical symptoms, and it is suggested that the mechanism may be the regulation of serum levels of IL-4, IL-13, IFN-γ and IL-17.

Key words: Tacrolimus ointment; Loratadine tablets; Atopic dermatitis; IL-13; IL-4; IL-17; IFN-γ

Chinese Library Classification(CLC): R758.29 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2127-04

* 基金项目：湖北省自然科学基础研究计划项目(2010JM4002)

作者简介：付曼妮（1980-），女，本科，主治医师，研究方向：皮肤性病学，电话：15871162850

△ 通讯作者：解翠林（1981-），女，本科，主治医师，研究方向：皮肤性病学，电话：13986589183

(收稿日期：2016-10-12 接受日期：2016-10-28)

前言

特应性皮炎又被称为异位性皮炎，临床上属于一种和遗传过敏体质有密切关系的炎症性、复发性皮肤病[1]。目前，特应性皮炎在我国的发病率逐年上升[2]，临床上治疗该病的药物包括抗生素、抗组胺药、糖皮质激素以及润肤剂等，但长期应用糖皮质激素可能会引发患者机体色素沉着、皮肤萎缩以及相关继发性感染等一系列不良反应[3,4]。他克莫司作为一种大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂已被证实为安全有效的外用治疗皮炎的药物[5,6]。因此，本研究主要探讨了他克莫司软膏联合氯雷他定片对特应性皮炎患者临床疗效和血清 IL-4、IL-13、IFN-γ 及 IL-17 水平的影响，以期为特应性皮炎的预防和治疗提供更多的参考依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 9 月至 2016 年 7 月于我院就诊的特应性皮炎患者 82 例，按照随机数字表法分为观察组和对照组，各 41 例。观察组男性 24 例，女性 17 例，年龄 21~58 岁，平均年龄(32.4± 2.6)岁；病程 8 个月 ~11 年，平均病程(3.5± 2.1)年；SCORAD 积分(77.1± 13.9)分；病情中度者 29 例，重度者 12 例。对照组男性 26 例，女性 15 例，年龄 22~59 岁，平均年龄(33.7± 2.9)岁；病程 7 个月 ~12 年，平均病程(3.9± 2.3)年；SCORAD 积分(77.5± 12.9)分；病情中度者 27 例，重度者 14 例。纳入标准[7]：① 符合 Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis 的 Hanifin and Rajka 诊断标准者；② 严重程度达中、重程度，病程超过 6 个月者；③ 年龄在 18 岁以上者。排除标准：① 近 1 个月内使用过(内服或外用)皮质类胆固醇激素者；② 合并严重心、肝、肾等疾病者；③ 合并系统性感染性疾病或者免疫系统疾病者；④ 对所纳入研究药物有过敏或有过敏史者。整个研究患者签署知情同意书，同时获得本院伦理委员会批准后实施。两组患者在基本资料方面的比较无明显的差异(P>0.05)。

1.2 治疗方法

对照组患者单纯采取氯雷他定片(生产厂商：海南新世通制药有限公司；生产批号：20110522；规格：10 mg× 14 片 / 盒)口服治疗，每日 1 次，每次摄入 10 mg，连续用药至相关临床体征和症状消失，并在此基础上再加用一周。观察组患者在此基础上应用他克莫司软膏 (生产厂商：Astellas Toyama Co., Ltd. Toyama Plant；生产批号：20110819；规格：10 g*1 支 / 盒)治疗，其浓度为 0.03%，用药方法为取本品涂于患者患处，轻揉擦匀并完全覆盖患处，每日两次，连续用药至相关临床体征和症状消失，并在此基础上再加用一周。两组患者治疗过程中均禁用抗过敏药物和相关外用药剂，治疗后随访 6 个月。

1.3 观察指标

通过对患者治疗前后的 SCORAD 评分情况、IL-4、IL-13、IFN-γ 及 IL-17 水平变化情况、复发情况进行比较，进而分析两组患者的临床治疗效果。同时，观察患者治疗后的皮肤状况、瘙痒和皮损情况，并且嘱咐患者每周复诊一次。血清学指标检测：两组患者于治疗前后分别空腹采集静脉血，离心分离血清后备用。采用 ELISA 法进行 IL-4、IL-13、IFN-γ 及 IL-17 水平检测，其检测操作步骤严格按照说明书进行。皮损情况：采取特应性皮炎 SCORAD 评分于治疗前和治疗后分别对患者皮损严重情况(A)、睡眠和瘙痒程度(B)以及皮肤病变范围(C)进行评分。其计算公式为 7A/2+B+C/5。其评分总分为 103 分，中度为 25~50 分，中度为 51~103 分。安全性评价：观察并记录两组患者于治疗期间不良反应发生率，并进行药物安全性分析。

1.4 疗效评判

疗效评价方法[8]：SCORAD 疗效指数。计算公式为治疗后评分和治疗前评分之差与治疗前评分之比的百分数。痊愈：治疗后患者经计算其 SCORAD 疗效指数 >90%；显效：治疗后患者经计算其 SCORAD 疗效指数 >60%；有效：治疗后患者经计算其 SCORAD 疗效指数 >20%；无效：治疗后患者经计算其 SCORAD 疗效指数 <20%。

1.5 统计学处理

本次实验数据处理选择 SPSS11.5 软件包进行，计量资料采取($\bar{x}$± s)来表示，组间比较应用 t 检验，计数资料组间比较采用 x^2 检验，等级资料的比较采用秩和检验，以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，观察组患者的临床总有效率显著高于对照组，差异存在统计学意义(P<0.05)，见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the curative effect between two groups after treatment [n(%)]

Groups	n	Recovery	Markedly	Effective	Invalid	Effective rate(%)
Observation group	41	15	10	15	1	97.56
Control group	41	8	9	18	6	85.37*

Note: Compared with the observation group, *P<0.05.

2.2 两组患者治疗前后 SCORAD 评分比较

治疗后，两组患者的皮损严重程度、皮肤病变范围、瘙痒和睡眠程度的评分以及总积分均较治疗前明显下降，差异存在统计学意义(P<0.05)；且观察组患者瘙痒和睡眠程度的评分以及总评分均显著低于对照组，差异存在统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.3 两组患者复发情况比较

治疗后，观察组患者的复发率显著低于对照组，两组比较差异存在统计学意义(P<0.05)，见表 3。

2.4 两组患者安全性评价

对照组中有 4 例患者出现烧灼感、2 例患者伴有皮肤刺激和瘙痒，总发生率为 14.63%(6/41)；观察组中伴有烧灼感的患者仅为 2.44%(1/41)，两组患者的并发症发生率比较差异无明

显统计学意义(P>0.05)。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-4、IL-13、IFN-γ 及 IL-17 水平比较

治疗后,两组患者血清 IL-4、IL-17 以及 IL-13 水平均较治疗前显著降低,但 IFN-γ 水平与治疗前相比明显上升(P<0.05);同时,观察组患者治疗后血清 IL-4、IL-13 以及 IL-17 水平较对照组更低,但 IFN-γ 则更高(P<0.05),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后 SCORAD 评分比较

Table 2 Comparison of the score of SCORAD between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm$ s, score)

Groups	n	Time	Skin lesions	Severity	Itching and Sleep	Total points
Control group	41	Before treatment	49.1± 9.9	12.5± 3.5	14.2± 3.2	76.3± 13.9
		After treatment	24.8± 6.1*	6.1± 2.4*	7.4± 2.1*	39.2± 8.1*
Observation group	41	Before treatment	50.2± 11.6	12.3± 3.4	15.2± 3.5	78.1± 15.4
		After treatment	22.6± 5.4*	5.5± 2.2*	5.1± 1.6*#	33.6± 7.3*#

Note: Compared with those before treatment, *P<0.05; Compared with the control group, #P<0.05.

表 3 两组患者复发情况比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the relapse rate between two groups after treatment [n(%)]

Groups	n	Recrudesce	No recurrence	Relapse rate(%)
Observation group	41	5	36	12.20
Control group	41	13	28	

Note: Compared with the observation group, *P<0.05.

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-4、IL-13、IFN-γ 及 IL-17 水平比较

Table 4 Comparison of the serum IL-4, IL-13, IFN-γ and IL-17 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm$ s,ng/L)

Groups	n	Time	IL-13	IL-14	IL-17	IFN-γ
Control group	41	Before treatment	36.43± 4.18	16.14± 2.26	34.35± 1.54	11.72± 1.84
		After treatment	31.71± 2.65*	14.42± 2.14*	30.43± 3.24*	13.17± 2.14*
Observation group	41	Before treatment	35.83± 4.01	15.94± 2.16	35.14± 3.16	11.82± 2.03
		After treatment	27.35± 3.25*#	10.15± 1.95*#	24.51± 4.25*#	14.71± 2.26*#

Note: Compared with those before treatment, *P<0.05; Compared with the control group, #P<0.05.

3 讨论

特应性皮炎是一种慢性皮肤病,极其容易复发,临床表现为患者机体出现湿疹样的皮损且瘙痒难耐,属于较为常见的过敏性、复杂性皮肤病。该病的发病机制主要与患者免疫功能异常、Th1 和 Th2 的细胞活性失衡等密切相关[9,10]。Th2 细胞所产生的 IL-4 则会诱导 B 细胞增殖,生成 IgE,同时还能抑制 Th1 生成 IFN-γ,更加加重其失衡。IL-13 也能诱导 B 细胞增殖,促进 IgE 的分泌,与 IL-4 相互作用[11]。白细胞介素(IL-4)是由抗原或丝裂原刺激的 cd4+t 细胞产生的,与 IL-3、IL-5 一样,位于第 5 号染色体上。IL-4 与 IL-3 协同可维持和促进肥大细胞的增殖,在某些起敏反应性疾病发生中具有一定的意义[12]。IL-17 细胞因子家族为固有免疫和适应性免疫之间的 " 对话 " 和协调提供了新的途径。IL-17 可诱导大量靶细胞产生多种促炎细胞因子和趋化因子,与多种炎性疾病和自身免疫性疾病密切相关[13]。干扰素是一组具有多种功能的活性蛋白质(主要是糖蛋白),是一种由单核细胞和淋巴细胞产生的细胞因子,在同种细胞上具有广谱的抗病毒、影响细胞生长,以及分化、调节免疫功能等多种生物活性[14]。近年来研究表明特应性皮炎患者外周血中有 Th17 细胞,其效应因子 IL-17 能够诱导促炎因子分泌,加重患者病情严重程度[15]。相关研究表明,他克莫司作为一种外用的非糖皮激素制剂,在机体内可有效和细胞胞浆内的相关结合蛋白结合而生成复合物,同时也能和钙调蛋白结合发挥其抑制酶活性的作用,最终达到抑制生成引发特应性皮炎的相关细胞因子[16]。本研究结果显示,联合应用他克莫司治疗后,患者血清 IL-4、IL-13 以及 IL-17 水平均较治疗前显著下降,而 IFN-γ 则较治疗前明显升高,说明该药物能够有效促进 IFN-γ 生成,减少 IgE 的分泌和促炎因子分泌,保证血清 IL-4、IL-13、IFN-γ 以及 IL-17 水平稳定。

目前临床对特应性皮炎主要采取免疫抑制剂及润肤剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、抗组胺药物、糖皮质激素、紫外线照射等方法治疗,主要目的在于减少复发和缓解瘙痒等临床症状,但长期应用糖皮质激素可能会导致患者用药部位皮肤出现相应的萎缩和毛细血管出现扩张等危险[17]。由于外用他克莫司不会导致其与胶原合成时产生相关的抑制作用,因此患者在用药时不用担心长期使用会对用药部位产生不良影响。近年来研究应用他克莫司代替糖皮质激素治疗特应性皮炎不仅疗效显著,而且并发症显著减少[18-20]。本研究结果显示,患者在联合外用他克莫司后,临床有效率达 97.56%,显著高于未用药的患者,长期应用不仅不会导致患者用药部位的皮肤出现萎缩变薄等不良反应,且其治疗效果较佳。同时,他克莫司组患者治疗后 SCORAD 评分评分明显更低,提示药物能够改善患者睡眠和瘙痒

程度。

总之,他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎能够有效提高其临床疗效,可能与其降低血清 IL-4、IL-13、IL-17 水平及提高 IFN-γ 水平,进而改善患者的免疫功能有关。

参 考 文 献(References)

[1] Baek JH, Park CW, Choi KM, et al. The Atopic Dermatitis Antecubital Severity score: validity, reliability, and sensitivity to change in patients with atopic dermatitis [J]. International journal of dermatology, 2015, 54(12): 1382-1389

[2] Shin S, Shin JY, Lee H, et al. Spreading of pre-existing segmental vitiligo after immunotherapy with house dust mite in a patient with atopic dermatitis[J].Clinical and experimental dermatology, 2015, 40 (8): 920-921

[3] Kim HO, Yang YS, Ko HC, et al. Maintenance Therapy of Facial Seborrheic Dermatitis with 0.1% Tacrolimus Ointment[J]. Annals of dermatology, 2015, 27(5): 523-530

[4] Tan ES, Tan AS, Tey HL. Effective treatment of scrotal lichen simplex chronicus with 0.1% tacrolimus ointment: an observational study[J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29(7): 1448-1449

[5] Hartmann A, Löhberg L, Keikavoussi P, et al. Treatment of generalised vitiligo with tacrolimus 0.1% ointment vs. UVB intense pulsed light phototherapy: a pilot study [J].Acta dermato-venereologica, 2014, 94 (5): 585-587

[6] Wu Bo, Jiang Chao. Clinical study of tacrolimus in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 30(9): 770-772

[7] Kalkan G, Markoç F, Bas Y. An alternative treatment model: the combination therapy of narrow band ultraviolet B phototherapy and tacrolimus ointment 0.1% in biphasic amyloidosis [J]. JPMA, 2014, 64(5): 579-582

[8] Müller GG, José NK, de Castro RS. Topical tacrolimus 0.03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis: a randomized double-masked study[J]. Eye & contact lens, 2014, 40(2): 79-83

[9] Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis [J]. American journal of ophthalmology, 2014, 157(2): 280-286

[10] Kymionis GD, Klados NE, Kontadakis GA, et al. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis with topical tacrolimus 0.03% ointment[J]. Cornea, 2013, 32(11): 1499-1501

[11] Park J, Kim JI, Kim DW, et al. Persistent generalized lichen nitidus successfully treated with 0.03% tacrolimus ointment [J]. European journal of dermatology, 2013, 23(6): 918-919

[12] Yoshimura K, Nakano S, Tsuruta D, et al. Successful treatment with 308-nm monochromatic excimer light and subsequent tacrolimus 0.03% ointment in refractory plasma cell cheilitis [J]. The Journal of dermatology, 2013, 40(6): 471-474

[13] Kymionis GD, Kankariya VP, Kontadakis GA. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis[J]. Cornea, 2012, 31(8): 950-952

[14] Sakarya Y, Sakarya R. Treatment of refractory atopic blepharoconjunctivitis with topical tacrolimus 0.03% dermatologic ointment[J]. Journal of ocular pharmacology and therapeutics, 2012, 28(1): 94-96

[15] Noli C, Della Valle MF, Miolo A, et al. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study[J]. Veterinary dermatology, 2015, 26(6): 432-e101

[16] Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults [J]. The Journal of investigative dermatology, 2015, 135(12): 3183-3186

[17] Kim H, Rather IA, Kim H, et al. A Double-Blind, Placebo Controlled-Trial of a Probiotic Strain Lactobacillus sakei Probio-65 for the Prevention of Canine Atopic Dermatitis[J]. Journal of microbiology and biotechnology, 2015, 25(11): 1966-1969

[18] Szegedi K, Lutter R, Res PC, et al. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29(11): 2136-2144

[19] Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis[J]. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2013, 6(2): 44

[20] Bacon R A, Mizoguchi H, Schwartz J R. Assessing therapeutic effectiveness of scalp treatments for dandruff and seborrheic dermatitis, part 1: a reliable and relevant method based on the adherent scalp flaking score (ASFS)[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2014, 25(3): 232-236