

复方甘草酸苷湿敷治疗面部糖皮质激素 依赖性皮炎 90 例临床观察

杜晓航^{1*} 刘继峰¹ 宋秀祖¹ 郭 波² 单筠筠¹ 许爱娥¹

(1. 杭州市第三人民医院, 浙江省杭州市西湖大道 38 号, 310009;

2. 浙江省桐乡市人民医院)

基金项目: 杭州市科学技术局资助项目(20100733Q10)

* 通讯作者: duxiaohang@126.com, (0571)87827181

[摘要] 目的 观察复方甘草酸苷湿敷治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎的临床疗效和对皮肤屏障功能及角质层的修复作用。方法 将 150 例患者随机分为治疗组 90 例和对照组 60 例。治疗组给予复方甘草酸苷溶液湿敷(无纺布面膜纸)每天 2 次, 每次 20 min, 对照组给予他克莫司乳膏, 每天 2 次外用。治疗前后记录临床症状评分、皮肤多功能生理功能测试仪测定患者皮肤经皮水分丢失(TEWL)、共聚焦激光显微镜测定患者角质层厚度。结果 两组临床症状评分、TEWL 及角质层厚度在治疗后 4 周、8 周、停药 4 周时分别与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后 4 周、8 周时对照组临床症状评分较治疗组下降更快($P < 0.01$); 停药 4 周后, 治疗组临床症状评分明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗后 4 周治疗组 TEWL 下降程度优于对照组($P < 0.01$), 停药 4 周治疗组下降程度优于对照组($P < 0.01$)。停药后 4 周, 治疗组角质层增厚程度优于对照组($P < 0.01$)。治疗 4 周、8 周时对照组总有效率高于同期治疗组($P < 0.05$); 停药后 4 周治疗组总有效率高于同期对照组($P < 0.05$)。结论 复方甘草酸苷湿敷治疗面部糖皮质激素性皮炎具有很好的临床疗效, 具有修复皮肤屏障功能的作用, 并能促进角质层厚度的恢复。

[关键词] 糖皮质激素; 皮炎; 复方甘草酸苷; 经皮水分丢失; 皮肤屏障功能; 角质层

Clinical Observation on Wet Compress of Compound Glycyrrhizin Solution for 90 Cases of Facial Corticosteroid Addictive Dermatitis

DU Xiaohang¹, LIU Jifeng¹, SONG Xiuzu¹, GUO Bo², SHAN Junjun¹, XU Aie¹

(1. The Third People's Hospital of Hangzhou, Zhejiang Province 310009; 2. The People's Hospital of Tongxiang City, Zhejiang Province)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of wet compress of Compound Glycyrrhizin Solution for facial corticosteroid addictive dermatitis (FCAD) and its repairing effect on the barrier function of skin and stratum corneum. **Methods** Totally 150 cases of FCAD were randomized into the treatment group and control group, with 90 and 60 in each. The treatment group was given wet compress of Compound Glycyrrhizin Solution with Non-woven mask paper 20 min each time and twice daily. The control group was given tacrolimus ointment twice daily. The symptom scores were observed and recorded. The transepidermal water loss (TEWL) was detected by multi-function skin physiology analyzer. The thickness of stratum corneum was detected by confocal laser scanning microscopy before and after treatment. **Results** The symptom scores, TEWL and thickness of stratum corneum were significantly improved after 4-week and 8-week treatment and 4-week drug withdrawal in both groups ($P < 0.01$). Comparing with the treatment group, the symptom scores in the control group were significantly decreased after 4-week and 8-week treatment ($P < 0.01$). The symptom scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group after 4-week drug withdrawal ($P < 0.01$). The TEWL was significantly decreased in both groups after 4-week and 8-week treatment, especially in the treatment group after 4-week treatment ($P < 0.01$) and after 4-week drug withdrawal ($P < 0.01$). Comparing with the control group, the stratum corneum was significantly thicker in the treatment group after 4-week drug withdrawal ($P < 0.01$). The total effective rate of the control group was significantly higher than that of the treatment group after 4-week and 8-week treatment ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group after 4-week drug withdrawal ($P < 0.05$). **Conclusion** The wet compress of Compound Glycyrrhizin Solution is effective for FCAD. It can repair the skin barrier function and recover the stratum corneum.

Keywords glucocorticoids; dermatitis; Compound Glycyrrhizin; transepidermal water loss; skin barrier function; confocal laser scanning microscopy; stratum corneum

面部糖皮质激素依赖性皮炎是由于面部长期间不当或滥用糖皮质激素外用制剂或含有糖皮质激素成分的化妆品等引起的疾病,表现为面部皮肤潮红、丘疹、萎缩、变薄、毛细血管扩张、脱屑、痤疮样及酒渣鼻样皮疹,伴灼热、疼痛、瘙痒、干燥、紧绷感等,患者多为中青年女性^[1],目前已经成为皮肤科门诊第五大疾病^[2],严重影响患者的身心健康和生活质量。我们外用复方甘草酸苷湿敷治疗 90 例慢性迁延期的患者,同时对患者的皮肤屏障功能、角质层的厚度进行研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照文献^[2-3]:①同一部位长期外用糖皮质激素制剂史;②出现激素依赖现象(即停药后反跳,原有疾病或皮损复发或加重,重复使用后症状减轻);③客观体征:面部皮肤红斑、潮红肿胀、丘疹、脓疱、色素沉着、毛细血管扩张、表皮变薄、发亮、萎缩、脱屑;④主观症状:瘙痒、灼热、干燥、紧绷。具有①和②,且③和④中各 1 个症状以上即可确诊。

1.2 中医辨证标准

中医辨证标准参照文献^[4],属于阴虚毒恋证。临床表现为疹色暗红或淡红、皮肤萎缩、血丝隐隐、皮肤干燥,易再次过敏,舌红苔少,脉细数。

1.3 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准;年龄 18~65 岁;性别不限。

1.4 排除标准

伴有肝、肾、心脑血管疾病、肿瘤、血液病等疾病和精神病者;妊娠和哺乳期妇女;面部真菌感染者。

1.5 一般资料

150 例均为 2010 年 5 月至 2013 年 5 月杭州市第三人民医院皮肤科门诊患者,按照随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 90 例,男 7 例,女 83 例;年龄 18~65 岁,平均 (37.36 ± 11.12) 岁;病程 4 个月~20 年,平均 (3.65 ± 2.77) 年。对照组 60 例,男 4 例,女 56 例;年龄 21~63 岁,平均 (35.11 ± 7.96) 岁;病程 4 个月~16 年,平均 (4.03 ± 3.19) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:用复方甘草酸苷注射液[每支 20 ml,含甘草酸苷 40 mg、甘氨酸 400 mg、盐酸半胱氨酸

25 mg。日本米诺发源制药株式会社制造,卫材(中国)药业有限公司分装,产品批号:00560,分装批号:00560A]2 支加入纯净水中至 500 ml,每次取 50 ml 溶液进行湿敷(无纺布面膜纸),每天 2 次,每次 20 min。

对照组:外用他克莫司乳膏(阿斯泰来制药中国有限公司,批号:034490,每支 10 g),每天 2 次。

两组均以 4 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 临床症状评分 观察两组治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周及停药 4 周的主观症状(瘙痒、灼热、干燥)、客观症状(红斑、丘疹、毛细血管扩张)评分^[5]。

①瘙痒程度:剧烈瘙痒,严重影响睡眠工作学习生活计 3 分;阵发性瘙痒,时轻时重,影响睡眠工作学习生活计 2 分;偶尔瘙痒,不影响睡眠工作学习生活计 1 分;无瘙痒计 0 分。②灼热:重度计 3 分;中度计 2 分;轻度计 1 分;无计 0 分。③干燥:重度计 3 分;中度计 2 分;轻度计 1 分;无计 0 分。④红斑:深红计 3 分;明显发红计 2 分;淡红计 1 分;无红斑计 0 分。⑤丘疹:大于 100 个计 3 分;50~100 个计 2 分;50 个以下计 1 分;无丘疹计 0 分。⑥毛细血管扩张范围(面积): $> 10 \text{ cm}^2$ 计 3 分; $5 \sim 10 \text{ cm}^2$ 计 2 分; $< 5 \text{ cm}^2$ 计 1 分;无计 0 分。

2.2.2 皮肤经皮水分丢失(TEWL) 采用皮肤多功能生理功能测试仪(德国 CK 公司,MPA9 型)测定,选择不通风、无阳光直射、室温控制在 20~25℃、相对湿度 40%条件下进行测试。

2.2.3 双侧面颊角质层厚度 采用共聚焦激光显微镜(美国 Lucid Inc 公司,型号:VivaScope 1500)测定。

2.2.4 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]拟定,分别计算患者治疗前后临床症状积分值,疗效指数 $(n) = (\text{治疗前积分值} - \text{治疗后积分值}) / \text{治疗前积分值}$ 。治愈: $n \geq 0.8$,显效: $n \geq 0.5$ 但 < 0.8 ,好转: $n \geq 0.3$ 但 < 0.5 ;无效: $n < 0.3$ 。总有效率以治愈加显效计。

2.2.5 不良反应 观察治疗过程中皮肤刺痛、红斑及瘙痒等情况。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

治疗组无病例脱落,对照组脱落 6 例,均因不能坚持治疗中途退出。

表 1 两组患者治疗前后不同时间临床症状评分、TEWL、角质层厚度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	临床症状评分(分)	TEWL(g·h ⁻¹ ·m ⁻²)	角质层厚度(μm)
治疗组	治疗前	90	12.25±1.27	38.62±8.79	9.24±1.08
	治疗 4 周后	90	5.99±0.97*△	28.90±6.65*△	9.76±1.02*
	治疗 8 周后	90	3.72±1.22*△	23.96±1.50*	10.82±1.94*
	停药 4 周	90	3.43±0.57*△	21.97±7.59*△	11.74±1.30*△
对照组	治疗前	60	12.58±1.12	39.67±8.25	9.29±1.25
	治疗 4 周后	54	4.54±1.51*	24.69±2.42*	9.95±1.12*
	治疗 8 周后	54	3.28±0.66*	24.13±2.90*	10.89±0.91*
	停药 4 周	54	10.16±1.72*	27.73±6.33*	10.13±1.16*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同时时间点比较,△ $P<0.01$

3.1 两组患者治疗前后临床症状评分、TEWL、角质层厚度比较

表 1 示,治疗前两组患者临床症状评分、TEWL 及角质层厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组临床症状评分、TEWL 及角质层厚度在治疗后 4 周、8 周、停药 4 周时分别与本组治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后 4 周、8 周时对照组临床症状评分较治疗组下降更快($P<0.01$);停药 4 周后,治疗组临床评分明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后 4 周对照组 TEWL 下降程度优于治疗组($P<0.01$),治疗后 8 周两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),停药 4 周治疗组下降程度优于对照组($P<0.01$)。治疗后 4 周、8 周时两组角质层厚度均有增加,但差异无统计学意义($P>0.05$),停药后 4 周,治疗组角质层增厚程度优于对照组($P<0.01$)。

3.2 两组患者临床疗效比较

表 2 示,治疗后 4 周、8 周时对照组总有效率均高于同期治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。停药后 4 周治疗组总有效率高于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗后不同时间临床疗效比较

组别	时间	例数	治愈(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组	治疗 4 周后	90	5	26	47	12	34.44
	治疗 8 周后	90	23	42	21	4	72.22
	停药 4 周	90	20	39	24	7	65.56
对照组	治疗 4 周后	54	19	17	12	6	66.67
	治疗 8 周后	54	36	11	6	1	87.04
	停药 4 周	54	5	10	20	19	27.78

3.3 不良反应

治疗组患者未出现明显的不良反应。对照组有 6 例患者在用药第 1 周内出现刺激反应,表现为皮肤刺痛,红斑及瘙痒加重等,停用他克莫司,并予冷

喷治疗后刺激反应消退。

4 讨论

面部糖皮质激素依赖性皮炎属中医学“中药毒”范畴^[3-5],治疗较为棘手,我们既往研究采用中医药内治方法取得了一定的临床疗效^[3,5],但在恢复期,因患者的皮肤屏障功能及角质层的厚度未修复完全,对外界的刺激没有抵抗力,稍有不慎就会就会反复出现红斑、丘疹、瘙痒、干燥、脱屑、毛细血管扩张加重等。近年来,外用钙调神经磷酸酶抑制剂他克莫司^[6-7]治疗该病取得了一定疗效,但停药后皮疹易复发,且该类药物为免疫抑制剂,长期使用具有潜在的安全风险。目前缺少安全有效的治疗该病的外用药物,探索和开发安全有效、疗效持久且副作用少的外用药物非常重要。

面部糖皮质激素依赖性皮炎病发于面部外表,外治使药物直达病所,直接发挥药效,冷湿敷是中医药治疗该病的常用外治方法^[8]。本研究中的患者均属“中药毒”阴虚毒恋证,激素药毒属药性温燥之品^[9],久恋于面部,积久灼阴导致阴虚,使皮肤干燥,病情反复迁延发作,解去药毒是治疗的关键。《本草图经》:“甘草能解百毒,为众药之要”,甘草具有解百毒、缓急、缓和药性等功效。复方甘草酸苷中主要成分甘草酸苷是甘草的提取物,现代药理研究发现其结构与皮质类固醇激素相似,具有抗炎、抗变态反应作用^[10]、免疫调节作用^[11],并可减轻局部炎症反应、渗出、水肿等症状。国内有文献报道^[12-15]复方甘草酸苷治疗皮炎、湿疹等皮肤病取得了较好疗效。面部糖皮质激素依赖性皮炎的发病机制之一是局部使用糖皮质激素引起皮肤屏障功能破坏,经皮失水增加而刺激 T 细胞,分泌白细胞介素 4 作用于 B 细胞,产生 IgE,使肥大细胞脱颗粒产生炎症介质,导致皮损的发生^[16]。我们以往的研究发现,复方甘草酸苷可通过促进角质形成细胞 AQP3 的表达,进而

发挥修复皮肤屏障功能的作用^[17]。

本研究发现,复方甘草酸苷湿敷治疗相对他克莫司起效慢,但疗效更持久,停药后不易复发。复方甘草酸苷湿敷治疗面部激素依赖性皮炎具有较好的临床疗效,可降低 TEWL 值,修复皮肤屏障功能,并能促进角质层厚度的恢复,且疗效可靠持久、刺激性少、安全性高、使用方便,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 陆洪光. 面部糖皮质激素依赖性皮炎[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(10): 682-684.
- [2] 王玉玺, 王松岩, 王俊志. 皮质类固醇激素依赖性皮炎[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(9): 570-572.
- [3] 杜晓航, 宋为民, 许爱娥. 清热解毒养阴法治疗面部糖皮质激素性皮炎[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11): 2457-2458.
- [4] 韩长元, 宋为民, 陈书悦. 面部糖皮质激素依赖性皮炎中西医结合辨证治疗的思路和体会[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 46-47.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 95.
- [6] 潘炜华, 刘晓刚, 温海. 他克莫司软膏治疗激素依赖性皮炎的疗效观察[J]. 中国美容医学, 2007, 16(1): 78-79.
- [7] 郝飞, 钟华. 他克莫司软膏治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2007, 36(1): 54-

56.

- [8] 彭红领, 王雪红. 面部激素依赖性皮炎的中医治疗概述[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(36): 4594-4595.
- [9] 丛慧, 刘晓, 车庭荣, 等. 中药治疗激素依赖性皮炎临床观察[J]. 山西中医, 2002, 18(1): 13.
- [10] 宋方闻, 白永敏, 陈玉祥, 等. 美能(B-甘草酸复方制剂)的分子构型及临床疗效[J]. 中国药房, 2003, 14(5): 304.
- [11] Baltina LA. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine[J]. Curr Med Chem, 2003, 10(2): 155.
- [12] 陈建秀, 许建杰. 复方甘草甜素的临床应用[J]. 四川医学, 2005, 26(4): 468-469.
- [13] 杨继芳. 复方甘草甜素在皮肤科的临床应用[J]. 中国医药研究, 2005, 3(2): 141-142.
- [14] 吴绍熙, 郭宁如, 周维仙. 甘草甜素治疗进行性银屑病初探[J]. 临床皮肤科杂志, 1994, 23(1): 9.
- [15] 尤立平, 白彦平, 刘永生, 等. 复方甘草甜素治疗亚急性、慢性湿疹疗效观察[J]. 中国药房, 2003, 14(1): 37.
- [16] 虞瑞尧. 皮肤屏障功能与润肤保湿霜[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2003, 10(3): 222-224.
- [17] 郭波, 宋为民, 胡玲玲. 复方甘草酸苷对 HaCaT 细胞表达 AQP3 的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(4): 219-221.

(收稿日期: 2013-05-29; 修回日期: 2013-07-10)

[编辑: 叶晨]

2013 年国家中医药继续教育项目基层医生手穴诊疗培训班通知

为发掘民族瑰宝、弘扬中医精粹,满足广大基层医生对中医特色诊疗的需求,世界针灸学会联合会世针针灸交流中心将于 2013 年 11 月 21 日-24 日在北京举办国家中医药继续教育项目“基层医生手穴诊疗培训班”。由中国人体健康科技促进会医药科技专业委员会副主任委员、中国老年教授协会医药专业委员会手诊分会副会长、江苏省常州市手穴诊疗研究所所长刘浩兴主讲“望诊、触诊、压诊”的手穴诊疗方法。

1. 该法以中医整体观念为基石,融西医组织解剖理论,结合中医“四诊”察病智慧与经络腧穴治病经验,创造性的将中医整体理论运用于手诊,可概知家族遗传性疾病和自身健康状况,鉴别诊断多种疑难病症,方法独特,在临床有较高的实用价值。该手诊方法直观明了、易学易用,为广大医务工作者诊病寻根、治病求本、治未病提供了新思路、新方法,尤其适用于基层。

2. 学费 1200 元(含培训费、资料费等,同一地区同时 4 人以上参加,学费每人 1000 元)。学期 3 天,交通、食宿费用自理,会务组可协助安排食宿事宜。学习经考核合格颁发结业证书和国家 I 类继续教育学分 12 分。欲学习者请于 11 月 15 日前报名,并附身份证复印件(通讯地址、单位、邮政编码、联系电话、邮箱等)。

3. 回执地址与联系方式

①北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室《世界中医药》杂志社。邮编:100101。邮箱:13901318403@139.com。手机:13901318403。电话/传真:(010)58239066。联系人:王炳岐、徐晖、赵和爱。

②北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层,世界针灸学会联合会世针针灸交流中心。邮编:100061。电话:(010)87190518。邮箱:info@wfas-acu.org。手机:13051608026。联系人:邓爱英。

4. 培训地点与住宿:培训地点:世界针灸学会联合会世针针灸交流中心 701 会议室;住宿地点:绿景苑宾馆(距世界针灸交流中心 100 米)90 元/床/天。乘车路线:从西客站乘 52 路、从北京站乘 52、29、674 路、从北京南站乘特 12 路外环或乘 84 路。乘飞机者从首都机场乘机场大巴到三元桥乘地铁 10 号线在双井下车(出 A 口)至双井桥西坐 715 路到广渠门内下车。凡乘以上各路公交车者均到广渠门站下车,向西到“夕照寺大街东玖大厦 B 座 701 室”报到。