

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.23.010

连苓方联合他克莫司软膏治疗青少年特应性皮炎 发作期心火脾虚证随机对照临床观察

范子怡¹, 孙占学[✉], 张慧丽², 李林仙¹, 马胜南¹, 雷胜屹¹, 张莉莉¹

1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京市朝阳区安定门外小关街51号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院

[摘要] **目的** 评价连苓方治疗青少年特应性皮炎(AD)发作期心火脾虚证的临床疗效及安全性。**方法** 将92例AD患儿随机分为治疗组和对照组, 每组46例。对照组患儿口服依巴斯汀片, 治疗组口服连苓方, 两组皆外用0.03%他克莫司软膏, 两组疗程均为4周。评价两组治疗前后特应性皮炎积分指数改善50%(SCORAD50)和特应性皮炎积分指数改善75%(SCORAD75)达标率、特应性皮炎积分指数(SCORAD)评分、视觉模拟评分法(VAS)评分、中医证候评分、皮肤病生活质量指数(CDLQI)评分、阿森斯失眠量表(AIS)评分, 记录治疗过程中两组的不良反应。**结果** 治疗组脱落4例, 对照组脱落5例, 采用意向性分析, 最终两组各46例纳入统计。两组治疗后SCORAD评分均低于本组治疗前, 且治疗组低于对照组($P<0.01$); 治疗组治疗后SCORAD50和SCORAD75的达标率分别为80.43%、47.83%, 显著高于对照组治疗后的63.04%、26.09%($P<0.05$); 两组治疗后VAS评分、中医证候评分、CDLQI评分、AIS评分均低于本组治疗前($P<0.01$), 且治疗后治疗组VAS评分、中医证候评分、CDLQI评分均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而AIS评分高于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组SCORAD评分中的红斑、丘疹/水肿、渗出/结痂、表皮剥脱、干燥均低于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 对照组患儿红斑、丘疹/水肿、渗出/结痂、干燥情况均低于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗后治疗组红斑、渗出/结痂、表皮剥脱评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组中医证候评分中的心烦、瘙痒、口干、纳差、大便不调评分均低于治疗前($P<0.01$), 对照组瘙痒、心烦、小便赤均低于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗后治疗组瘙痒、口干、纳差、大便不调、小便赤评分均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗过程中两组患儿均未发生不良反应。**结论** 连苓方联合他克莫司软膏可有效改善青少年AD发作期心火脾虚证的临床症状, 在减轻患儿皮损、瘙痒、缓解伴随的中医证候、提高生活质量方面具有良好疗效, 且安全性好。

[关键词] 特应性皮炎; 连苓方; 随机对照试验; 心火脾虚; 特应性皮炎积分指数

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种反复发作的慢性炎症性皮肤病, 主要临床症状为瘙痒、湿疹样皮损及皮肤干燥^[1]。本病多从儿童期开始发病, 并可持续至成年^[1], 严重影响患者睡眠质量、工作学习效率, 可导致患者自卑和社交困难, 增加患儿及家属的压力和焦虑感^[2], 已成为全球范

围内最常见的非致命性、难治性疾病之一^[3]。我们在长期的临床实践中观察到青少年AD发作期以心火脾虚证最为多见, 并基于此创立了治疗青少年AD的方剂——连苓方, 在实际临床中发现此方具有改善患儿皮损表现、缓解瘙痒症状、提高生活质量等优势^[4]。本研究旨在评估连苓方治疗青少年AD发作期心火脾虚证的临床疗效和安全性, 及该方对患儿生活质量和睡眠质量的影响, 为本方的临床应用提供依据。本研究经北京中医药大学东方医院临床研究伦理委员会审批(批件号JDF-IRB-2021052402)。

基金项目:北京市中医管理局北京市第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号);北京中医药大学“岐黄英才·名医培育计划”(Y2023A05);北京中医药大学第三附属医院“新药研发”培育项目(BZYSY-2022-XYF-08)

✉ 通讯作者:sunzhanxue@163.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准：参照威廉姆斯（Williams）诊断标准^[5]；主症：皮肤瘙痒。次症：1）屈侧受累史，包括肘窝、腘窝、踝前、颈部；2）哮喘或过敏性鼻炎史；3）近年来全身皮肤干燥史；4）有屈侧湿疹；5）2 岁前发病。符合主症加≥3 条次症即可确诊。

中医诊断标准：参照《特应性皮炎中医诊疗方案专家共识》^[6]心火脾虚证诊断标准。主症：皮损红斑、水肿或丘疱疹、水疱或有渗液。次症：瘙痒明显、烦躁不安、眠差、纳呆。舌脉：舌尖红、脉偏数。符合主症加至少 2 项次症，参考舌脉即可确诊。

病情严重程度：采用特应性皮炎积分指数（SCORAD）评分^[7]进行评估，轻度即 SCORAD 评分为 0~24 分、中度即 SCORAD 评分为 25~50 分、重度即 SCORAD 评分>50 分。

1.2 纳入标准

1）年龄≥12 岁且<18 岁；2）符合上述中医和西医诊断标准；3）初诊时 SCROAD 评分≤50 分；4）近 1 个月内未进行 AD 相关治疗，无系统应用类固醇皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂；5）患儿自愿参加本临床试验，监护人同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1）皮损合并其他皮肤病或严重感染；2）对已知连苓方药物成分过敏；3）近 1 个月内参加过其他药物临床试验。

1.4 脱落标准

因各种其他原因退出试验或失访者。

1.5 一般资料

本研究属于随机、平行、开放、阳性药物对照临床试验研究。按照治疗组和对照组 1：1 的比例，以 SCORAD 评分^[7]为主要结局指标， $\mu_1=6.81$ 分，标准差 $\sigma=2.67$ ，根据前期预实验结果， $\mu_2=8.54$ 分，采用差异性检验计算两组样本量，计算公式^[8]如下：

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times \sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2}$$

双侧检验，取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.2$ ， $Z_{0.05/2}=1.96$ ， $Z_{0.20}=0.84$ ，得出每组需要纳入患儿 38 例，考虑 20% 的脱落率，估算两组的样本量各需 46 例，共

计 92 例。

于 2020 年 3 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日在北京中医药大学东方医院纳入符合标准的患儿共计 92 例。采用简单随机法，使用 SPSS 20.0 软件由不参与试验过程、结果评估、数据分析的非课题组成员，按照 1：1 的比例确定随机数字的分组。将随机序列号装入密封不透光信封，患儿就诊时抽取并进行相应分组及治疗。本研究属于开放性试验，未设置盲法，评估症状时由同一研究者进行评分，以避免不同观察者因主观因素所致的偏倚。表 1 示，两组患儿一般资料比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），两组患儿年龄范围均为 12—17 岁；治疗组患儿病程范围为 1—11 年，对照组为 1—12 年，具有可比性。

表 1 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿基线资料比较

Table 1 Characteristics of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis in the two groups

项目	治疗组 (46 例)	对照组 (46 例)	χ^2/t /Z 值	P 值
性别/例(男/女)	25/21	22/24	0.391	0.532
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	165.52±8.34	164.50±7.01	0.636	0.526
身体质量指数 /kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	20.19±2.13	19.81±1.87	0.902	0.369
年龄/岁， $M(P_{25}, P_{75})$	15.00 (13.00, 16.25)	15.00 (14.00, 16.00)	-0.241	0.836
体重/kg， $M(P_{25}, P_{75})$	55.50 (47.00, 62.25)	52.00 (48.00, 61.25)	-0.688	0.491
病程/年， $M(P_{25}, P_{75})$	3.00 (1.75, 5.00)	4.00 (2.00, 6.00)	-1.669	0.095

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗：两组均予 0.03% 他克莫司软膏外涂，每日 2 次，在患处皮肤薄薄涂一层，轻轻擦匀，并完全覆盖，大约一食指腹大小的用量可以涂布 2 个手掌面积的皮损。告知患儿及家属涂药后出现灼热属于正常现象，坚持涂抹 3~5 天症状可自行缓解，若不能耐受可进行冷敷处理。疗程 4 周。

对照组：口服依巴斯汀片（开思亭，西班牙艾美罗医用药物工业有限公司，批号：H20140855），睡前服用 1 次，每次 10 mg。

治疗组：冲服连苓方颗粒（北京康仁堂药业有限公司）。连苓方由黄连 6 g、茯苓 20 g、金银花 10 g、灯心草 10 g、水牛角 20 g、生地黄 16 g、牡

丹皮 12 g、赤芍 12 g、薏苡仁 30 g、苍术 10 g、苦参 8 g、泽兰 10 g、白茅根 30 g、地肤子 10 g、甘草 6 g 组成。每日 1 剂，早晚饭后冲服。

所有患儿均进行健康宣教：忌食羊肉、海鲜、辣椒等腥发之物，保持心情愉悦，局部避免热水烫洗。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要结局指标 1) SCORAD 评分：由皮损范围、皮损的严重程度、主观症状 3 部分组成，总分为 0~103 分，分值越高表明 AD 越严重，于治疗前后进行评估以评价两组患儿 AD 改善情况。

2) SCORAD 评分改善 50% (SCORAD50) 达标率^[9-10]和 SCORAD 评分改善 75% (SCORAD75)^[10-11]达标率。采用 SCORAD 评分对患儿病情的严重程度进行评估，包括皮损范围、皮损严重程度、瘙痒和影响睡眠程度。SCORAD50 和 SCORAD75 的达标率指改善超过 50% 或 75% 的患儿的比例，即（治疗前 SCORAD 评分-治疗后 SCORAD 评分）/治疗前 SCORAD 评分×100% 的值超过 50% 和 75% 的人数占总人数的比值，于治疗后进行评估。

2.2.2 次要结局指标 1) SCORAD 皮损评分^[7]：对 SCORAD 评分中 6 种皮损临床特征进行观察，分别为：红斑、水肿/丘疹、渗出/结痂、表皮剥脱、苔藓样变和干燥。各条目均采用 4 级评分法，从低到高分别计 0、1、2、3 分，分数越高表明皮损症状越重。于治疗前后进行评估以评价两组患儿皮损的改善情况。

2) 视觉模拟评分法 (VAS) 评分^[12]：根据轻重程度用 0~10 分评价，数字越大，表示瘙痒程度越剧烈。于治疗前后进行评估以评价两组患儿瘙痒症状的改善情况。

3) 中医证候评分：参照《特应性皮炎中医诊疗方案专家共识》^[6] 心火脾虚证拟定，由 6 个条目组成：瘙痒、心烦、口干、纳差、大便不调、小便赤，各条目均采用 4 级评分法，从低到高分别计 0、1、2、3 分，总分范围为 0~18 分，其中瘙痒条目由 VAS 测量的数据换算，换算方式参考 VAS 分级标准^[12] 拟定：若 VAS 评分为 0 分，为无瘙痒计为 0 分；0 分<VAS 评分<4 分，为轻度计为 1 分；4 分≤VAS 评分<7 分，为中度计为 2 分；7 分≤VAS 评分≤10 分，为重度计为 3 分。各条目分数越高表明症状越重。于治疗前后进行评估以评价两组患儿中医证候的改善情况。

4) 皮肤病生活质量指数 (CDLQI) 评分^[13]：

各条目均采用 4 级评分法，从低到高分分别计为 0、1、2、3 分，共 10 个条目，总分值为 0~30 分，分值越高表明生活质量越低。于治疗前后进行评估以评价两组患儿生活质量的改善情况。

5) 阿森斯失眠量表 (AIS) 评分^[14]：该量表由 8 个问题组成，总分范围为 0~24 分，分数越高，代表失眠程度越严重，于治疗前后进行评估以评价两组患儿的睡眠改善情况。

2.2.3 安全性评价 观察两组患儿治疗后血常规及肝功能、肾功能有无异常，记录治疗过程的不良事件。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，组间比较采用两独立样本 *t* 检验，组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验；对于非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 描述，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验，组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。等级资料采用秩和检验，计数资料采用卡方检验，用例数 (率) [$n (%)$] 表示。均采用双侧检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

本研究采用意向性治疗分析，当某一观察时间点的疗效变量缺失时，采用最后 1 次观察数据进行填补。

3 结果

本研究治疗组脱落 4 例 (3 例未按医嘱服药，1 例因离京无法复诊退出试验)，对照组脱落 5 例 (2 例未按医嘱服药，2 例因未见明显疗效而退出试验，1 例失访)，依据意向性分析原则，最终将 92 例患儿均纳入分析，每组各 46 例。

3.1 两组患儿治疗前后 SCORAD 评分比较

表 2 示，两组患儿治疗前 SCORAD 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组 SCORAD 评分均较治疗前降低 ($P < 0.01$)，且治疗组 SCORAD 评分低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患儿治疗后 SCORAD50、SCORAD75 达标率比较

表 3 示，两组 SCORAD50 达标率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗组 SCORAD75 达标率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患儿治疗前后 SCORAD 皮损评分比较

表 4 示，两组患儿治疗前 SCORAD 皮损评分差

表 2 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后 SCORAD 评分比较

Table 2 Comparison of SCORAD scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]					
组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	46	35.0 (31.03, 38.03)	9.11 (4.13, 14.51)	-5.905	<0.001
对照组	46	34.9 (31.23, 38.58)	15.19 (7.33, 19.72)	-5.904	<0.001
Z 值		-0.367	-2.647		
P 值		0.714	0.008		

注：SCORAD，特应性皮炎积分指数。

表 3 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗后 SCORAD50、SCORAD75 达标率比较

Table 3 Comparison of SCORAD50 and SCORAD75 attainment rates after treatment in the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [例(%)]			
组别	例数	SCORAD50 达标率	SCORAD75 达标率
治疗组	46	37 (80.43)	22 (47.83)
对照组	46	29 (63.04)	12 (26.09)
χ^2 值		3.431	4.665
P 值		0.064	0.031

注：SCORAD50，特应性皮炎积分指数评分改善 50%；SCORAD75，特应性皮炎积分指数评分改善 75%。

异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，治疗组红斑、丘疹/水肿、渗出/结痂、表皮剥脱、干燥评分均较治疗前降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，但肥厚/苔藓样变差异无统计学意义 ($P>0.05$)；对照组

红斑、丘疹/水肿、渗出/结痂、干燥评分均较治疗前降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，但是在表皮剥脱、肥厚/苔藓样变方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组红斑、渗出/结痂、表皮剥脱评分低于对照组 ($P<0.05$)，而丘疹/水肿、肥厚/苔藓样变及干燥方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患儿治疗前后 VAS 评分比较

表 5 示，两组患儿治疗前 VAS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，两组 VAS 评分均较治疗前降低 ($P<0.01$)，且治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。

3.5 两组患儿治疗前后中医证候评分比较

表 6 示，两组患儿治疗前中医证候评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，两组中医证候评分均较治疗前降低 ($P<0.01$)，且治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。

表 4 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后 SCORAD 皮损评分比较

Table 4 Comparison of SCORAD skin lesion scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]									
组别	例数	红斑		Z 值	P 值	丘疹/水肿		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 0)	-5.894	<0.001	1 (1.00, 2.00)	0 (0, 0)	-5.698	<0.001
对照组	46	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 1.00)	-5.392	<0.001	1 (1.00, 2.00)	0 (0, 0)	-5.509	<0.001
Z 值		-0.180	-2.373			-0.286	-0.044		
P 值		0.857	0.018			0.775	0.965		
组别	例数	渗出/结痂		Z 值	P 值	表皮剥脱		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	1 (0, 1.00)	0 (0, 0)	-3.124	0.002	1 (0, 1.00)	0 (0, 1.00)	-2.271	0.023
对照组	46	1 (0, 1.00)	0 (0, 1.00)	-2.335	0.020	1 (0, 1.00)	1 (0, 1.00)	-0.973	0.330
Z 值		-0.788	-2.297			0.975	-2.159		
P 值		0.431	0.022			0.330	0.031		
组别	例数	肥厚/苔藓样变		Z 值	P 值	干燥		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	1 (1.00, 1.00)	1 (0, 1.00)	-1.941	0.052	1 (1.00, 2.00)	0 (0, 1.00)	-4.225	<0.001
对照组	46	1 (1.00, 1.00)	1 (0.75, 1.00)	-1.414	0.157	1 (1.00, 2.00)	0 (0, 1.00)	-3.991	<0.001
Z 值		-1.172	-1.308			-0.420	-1.525		
P 值		0.241	0.191			0.675	0.127		

注：SCORAD，特应性皮炎积分指数。

表5 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后VAS评分比较

Table 5 Comparison of VAS scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	46	8.00 (7.38, 9.00)	2.00 (1.00, 3.00)	-5.958	<0.001
对照组	46	8.00 (6.88, 9.00)	2.25 (1.87, 4.00)	-5.962	<0.001
Z 值		-0.958	-2.392		
P 值		0.338	0.017		

注：VAS，视觉模拟评分法。

表6 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后中医证候评分比较

Table 6 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	46	12.00 (10.00, 14.00)	2.00 (1.75, 3.00)	-5.914	<0.001
对照组	46	13.00 (10.00, 15.00)	8.00 (6.75, 11.00)	-5.933	<0.001
Z 值		-0.417	-7.324		
P 值		0.677	0.026		

3.6 两组患儿治疗前后中医证候各条目评分比较

表7示，两组患儿治疗前中医证候各条目评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，治疗组的瘙痒、心烦、口干、纳差、大便不调、小便赤评分均较治疗前降低 ($P<0.01$)；对照组瘙痒、心烦、小便赤评分均较治疗前降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，口干、纳差、大便不调与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后瘙

痒、口干、纳差、大便不调、小便赤评分均低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，两组心烦评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.7 两组患儿治疗前后CDLQI评分比较

表8示，两组患儿治疗前CDLQI评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组CDLQI评分均较治疗前降低 ($P<0.01$)，且治疗组低于对照组 ($P<0.01$)。

表7 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后中医证候各条目评分比较

Table 7 Comparison of each item score of traditional Chinese medicine symptom before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	瘙痒		Z 值	P 值	心烦		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	3 (3.00, 3.00)	1 (0.75, 1.00)	-6.321	<0.001	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 0)	-6.011	<0.001
对照组	46	3 (2.75, 3.00)	1 (1.00, 2.00)	-5.890	<0.001	2 (1.00, 3.00)	0 (0, 0)	-6.000	<0.001
Z 值		-0.247	-3.107			-0.881	-0.459		
P 值		0.805	0.002			0.378	0.646		
组别	例数	口干		Z 值	P 值	纳差		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 1.00)	-5.715	<0.001	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 0.25)	-5.688	<0.001
对照组	46	2 (1.00, 3.00)	2 (1.00, 3.00)	-1.890	0.059	2 (1.00, 2.00)	2 (1.00, 2.00)	-1.633	0.102
Z 值		0.674	-6.347			-0.500	-6.963		
P 值		0.500	<0.001			0.617	<0.001		
组别	例数	大便不调		Z 值	P 值	小便赤		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	46	2 (1.00, 2.00)	0 (0, 1.00)	-5.411	<0.001	2 (1.00, 3.00)	0 (0, 0.25)	-5.455	<0.001
对照组	46	2 (1.00, 3.00)	2 (1.00, 2.00)	-1.841	0.066	2 (1.00, 3.00)	2 (1.00, 2.00)	-2.000	0.046
Z 值		-0.184	-5.867			-0.762	-6.551		
P 值		0.854	<0.001			0.446	<0.001		

表 8 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后 CDLQI 评分比较

Table 8 Comparison of CDLQI scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	46	10.50 (9.00, 12.25)	4.00 (3.00, 5.00)	-5.936	<0.001
对照组	46	10.00 (9.00, 11.25)	5.00 (4.00, 6.00)	-5.947	<0.001
Z 值		0.846	-3.101		
P 值		0.397	<0.002		

注: CDLQI, 皮肤病生活质量指数。

表 9 两组青少年特应性皮炎发作期心火脾虚证患儿治疗前后 AIS 评分比较

Table 9 Comparison of AIS scores before and after treatment between the two groups of children with heart-fire and spleen-deficiency syndrome during the exacerbation stage of adolescent atopic dermatitis [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	46	16.00 (11.75, 19.25)	8.50 (7.00, 11.00)	-5.918	<0.001
对照组	46	15.50 (10.00, 17.00)	7.00 (6.00, 10.00)	-5.915	<0.001
Z 值		-1.462	-2.270		
P 值		0.144	0.023		

注: AIS, 阿森斯失眠量表。

3.8 两组患儿治疗前后 AIS 评分比较

表 9 示, 两组患儿治疗前 AIS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 AIS 评分均较治疗前降低 ($P<0.01$), 且治疗组高于对照组 ($P<0.05$)。

3.9 不良反应

在试验过程前后监测两组患儿的血常规、肝肾功能均无异常, 两组患儿均未发现不良反应。

4 讨论

AD 是全球皮肤病学者重点关注的疾病之一, 治疗棘手。青少年是 AD 的高发人群, 而他们正处于性格形成及成长的关键时期, 安全有效控制症状对患儿非常重要。目前轻中度患儿的治疗以外用糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂, 口服抗组胺药为主, 然而外用糖皮质激素存在局部血管扩张、皮肤萎缩、停药后复发等副作用, 部分患儿排斥激素, 导致临床可用药物受到限制^[15], 许多患儿及家属寻求中药治疗。

中医将该病称为“四弯风”“胎疮”“奶癣”。我们认为本病患儿素体脾虚, 又因日常生活饮食不节或偏嗜, 损伤脾胃, 以致脾胃虚弱, 水饮代谢失常, 湿邪内蕴, 肌肤失养。青少年乃阳盛之体, 功能亢奋, 本易产生火热病变; 又面临较大学业压力, 情绪焦灼, 气机容易郁结, 久而化火, 以致心火炽盛, 从而出现心火脾虚之证。火热与内湿相合, 蕴结于肌肤而发为红斑、丘疹、渗出、干燥、

瘙痒等系列症状。因此, 治疗当以清心健脾为法, 心火去、内湿解, 则脏腑调和, 疾病可除, 我们基于此理论并结合长期临床实践创立了连苓方^[4]。方中黄连味苦性寒, 可清心火, 为治火之主药; 茯苓味甘淡性平, 既可健脾以治本, 又可祛除水湿, 与黄连共为君药。水牛角、生地黄、薏苡仁、灯心草为臣药, 可加强清心凉血、健脾除湿之功而不伤阴。苦参、苍术、金银花、地肤子、白茅根、牡丹皮、赤芍、泽兰为佐药, 具有清热燥湿、祛风止痒、凉血利尿之效。甘草为使药。诸药合用, 共达清心健脾, 清热除湿之效。

既往研究^[16-17]显示, 清心健脾法可以有效缓解 AD 患者的症状, 降低 SCORAD 评分。然而关于中药治疗青少年 AD 的临床试验研究较少, 故本研究以青少年作为受试者。研究选择依巴斯汀片为对照药, 此药可以改善 AD 患儿瘙痒症状且相较其他药物其嗜睡的副作用更弱^[18], 对患儿学业影响较小。基础用药选择 0.03% 他克莫司替代糖皮质激素药物, 此药可以广泛涂抹于全部皮损, 不受部位限制^[19]。疗效评价采用 SCORAD 评分进行评价, 通过考察 SCORAD50 和 SCORAD75 达标率以评估疗效, 同时纳入 VAS 和 AIS 量表以评价治疗方案对患儿瘙痒和睡眠的改善情况, 纳入中医证候量表评估药物对患儿中医相关证候的影响, 生活质量量表评估药物对患儿生活质量的影响。

本研究结果显示, 采用连苓方治疗后患儿 SCORAD 评分、VAS 评分、中医证候评分、CDLQI

评分、AIS 评分均降低,均未发生不良反应,说明本药具有较好的临床疗效及安全性,这与学界关于中药治疗 AD 的系统性评价结果是一致的^[20-21]。治疗 4 周后,两组患儿 SCORAD50 达标率差异无统计学意义,而 SCORAD75 达标率治疗组显著高于对照组,说明连苓方可有效提高患儿 SCORAD 评分改善 75% 的几率。在改善 SCORAD 评分、VAS 评分及生活质量评分上,治疗组显著优于对照组,这与类似年龄段接受类似治疗方案(以他克莫司为基础药,以氯雷他定为对照药)的研究所报告的结论一致^[22]。本研究进一步评估了药物对不同皮损形态的改善效果,结果显示,相较于对照组药物,治疗组药物可更有效改善患儿红斑、渗出/结痂、表皮剥脱情况,方中水牛角、赤芍、牡丹皮具有清热凉血的功效,血热缓解,有利于红斑消退,茯苓、白术、薏苡仁具有健脾除湿的功效,脾气健旺,水液代谢正常,气血调和,则皮肤润泽,可改善患者脱屑、渗出症状。在改善中医证候评分方面,治疗组相较于对照组在缓解患儿瘙痒、口干、纳差、大便不调、小便赤方面有较好疗效,提示连苓方可以兼顾患儿心火旺盛、脾气虚弱引发的症状。此外,AIS 评分结果显示治疗组患儿失眠比对照组严重,考虑与依巴斯汀片会引起嗜睡反应有关^[18],连苓方虽然通过缓解瘙痒可以改善睡眠质量,但是组成中无相关安神药物,因此疗效不如对照组。

本研究纳入的 AD 严重程度为轻中度,证型为心火脾虚证,因此,对于重度和其他证型患儿是否有效有待进一步研究。此外,本研究因未采用盲法,疗效评价结果可能存在一定偏倚,未来将通过研制模拟剂,进行多中心研究,并采用盲法进行指标评价以提高研究可靠性。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤病性病学分会,等. 儿童特应性皮炎基层诊疗指南(2023 年)[J]. 中华全科医师杂志,2023,22(1):8-18.
- [2] DRUCKER AM, WANG AR, LI WQ, et al. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(1):26-30.
- [3] LAUGHTER MR, MAYMONE MBC, MASHAYEKHI S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017 [J]. Br J Dermatol, 2021, 184(2):304-309.
- [4] 范子怡,孙占学,张慧丽,等. 孙占学治疗特应性皮炎经验[J]. 中医药导报,2022,28(4):165-167.
- [5] WILLIAMS HC, BURNEY PG, HAY RJ, et al. The U. K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis [J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3):383-396.
- [6] 中华中医药学会皮肤科专业委员会. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志,2013,12(1):60-61.
- [7] STALDER JF, TAIEB A, ATHERTON DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. European task force on atopic dermatitis [J]. Dermatology, 1993, 186(1):23-31.
- [8] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药,2023,44(1):48-52.
- [9] BRUNNER PM, KHATTRI S, GARCET S, et al. A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1):169-178.
- [10] BRUIN WM, BIEDERMANN T, BISSONNETTE R, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies [J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101(2):14-20.
- [11] HARARI M, DREIHER J, CZARNOWICKI T, et al. SCORAD 75: a new metric for assessing treatment outcomes in atopic dermatitis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(12):1510-1515.
- [12] REICH A, HEISIG M, PHAN NQ, et al. Visual Analogue Scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus [J]. Acta Derm Venereol, 2012, 92(5):497-501.
- [13] LEWIS-JONES MS, FINLAY AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use [J]. Br J Dermatol, 1995, 132(6):942-950.
- [14] SOLDATOS CR, DIKEOS DG, PAPARRIGOPOULOS TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria [J]. J Psychosom Res, 2000, 48(6):555-560.
- [15] EL HACHEM M, GESUALDO F, RICCI G, et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey [J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1):22.
- [16] 廖勇梅,黎昌强,陈德宇,等. 培土清心方治疗特应性皮炎的疗效观察及对血清 NGF、SP 影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(12):2344-2346.
- [17] 黄业坚. 清心培土法治疗特应性皮炎的疗效及对患者免疫调节作用的研究 [D]. 广州:广州中医药大学,

- 2010.
- [18] WISEMAN LR, FAULDS D. Ebastine, a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders[J]. *Drugs*, 1996, 51(2): 260–277.
- [19] PENA J, ZAMEZA PA, PIXLEY JN, et al. A comparison of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(5): 1347–1359.
- [20] 王欣欣, 刘季平, 李思佳, 等. 中药治疗特应性皮炎疗效和安全性的系统评价[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24): 3054–3059.
- [21] TAN HY, ZHANG AL, CHEN DC, et al. Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(2): 295–304.
- [22] 李孜怡, 林欢儿, 万欣荣, 等. 镇肝清心熄风汤治疗特应性皮炎临床观察[J]. *河北中医*, 2024, 46(4): 570–573.

Lianling Formula (连苓方) Combined with Topical Tacrolimus for Atopic Dermatitis in Adolescents with Heart Fire and Spleen Deficiency Syndrome: A Randomized Controlled Trial

FAN Ziyi¹, SUN Zhanxue¹, ZHANG Huili², LI Linxian¹, MA Shengnan¹, LEI Shengyi¹, ZHANG Lili¹

1. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety of *Lianling Formula* (连苓方) in the treatment of adolescent atopic dermatitis (AD) exacerbation stage with heart fire and spleen deficiency syndrome.

Methods Ninety-two patients were randomly divided into a treatment group and a control group, with 46 cases in each group. Patients in the control group took oral ebastine tablets, and patients in the treatment group took *Lianling Formula* orally, and both groups used 0.03% topical tacrolimus for 4 weeks. Before and after treatment, the improvement of scoring atopic dermatitis index by 50% (SCORAD50) and 75% (SCORAD75), scoring atopic dermatitis index (SCORAD), visual analog scale (VAS), traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, the children's dermatology life quality index (CDLQI), Athens insomnia scale (AIS) score of both groups were evaluated, and the adverse reactions in both groups were recorded. **Results** Four cases in the treatment group and five cases in the control group were dropped, and intention-to-treat analysis was used. Finally 46 cases in each group were included in the statistics. The SCORAD scores after treatment were lower than those before treatment, and the scores in treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.01$); the attainment rates of SCORAD50 and SCORAD75 after treatment in the treatment group were 80.43% and 47.83%, which were significantly higher than those in the control group of 63.04% and 26.09%, respectively ($P < 0.05$). VAS scores, TCM symptom scores, CDLQI scores, and AIS scores were lower than those before treatment ($P < 0.01$), and VAS scores, TCM symptom scores, and CDLQI scores of the treatment group were lower than those of the control group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while AIS scores were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The erythema, papule/edema, oozing/crusting, epidermal peeling, and dryness in the SCORAD scores of the treatment group after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the erythema, papule/edema, oozing/crusting, and dryness of children in the control group were lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The scores of erythema, oozing/crusting, and epidermal peeling in the treatment group after treatment were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of vexation, itching, dry mouth, poor appetite and irregular bowel movements in terms of TCM symptoms in the treatment group after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the scores of itching, vexation, dark urine in the control group were lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The scores of itching, dry mouth, poor appetite, irregular bowel movements, and dark urine in the treatment group after treatment were all lower than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). No adverse reactions occurred in both groups of children during treatment. **Conclusion** *Lianling Formula* combined with topical tacrolimus can effectively improve the clinical symptoms of adolescent AD exacerbation with heart fire and spleen deficiency syndrome, and the formula is effective and safe in improving the children's skin lesions, reducing itching, relieving the accompanied TCM symptoms, and improving the quality of life.

Keywords atopic dermatitis; *Lianling Formula* (连苓方); randomized controlled trial; heart fire and spleen deficiency; scoring atopic dermatitis index

(收稿日期: 2024-05-25; 修回日期: 2024-09-30)

[编辑: 叶晨]