

胸腺肽辅助治疗慢性湿疹的临床观察

蔡玲琴^{1*}, 陈科星², 徐奇红³[1.台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院皮肤性病科, 浙江台州 318050; 2.台州市路桥区中医院内科, 台州 318050; 3.台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院冷冻室, 浙江台州 318050]

中图分类号 R614.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4109-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.25

摘要 目的:观察胸腺肽辅助治疗慢性湿疹的临床疗效及安全性,从外周血T淋巴细胞亚群变化探讨该药的治疗机制。方法:将160例慢性湿疹患者按随机数字表法分成观察组和对照组,各80例。两组患者均给予咪唑斯汀、地奈德乳膏等常规治疗;观察组患者加用胸腺肽肠溶片20 mg, po, tid;对照组患者给予与胸腺肽肠溶片外观一致的安慰剂治疗。两组患者疗程均为4周。比较两组患者T淋巴细胞亚群的变化、临床疗效和不良反应发生情况,以及随访1年的复发率。结果:观察组患者的有效率(91.25%)显著高于对照组(77.50%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高,CD8⁺较治疗前显著降低,且观察组患者的CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间CD8⁺比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但随访期间观察组患者的复发率(31.51%)显著低于对照组(64.52%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:胸腺肽可通过改善T淋巴细胞亚群来提高慢性湿疹患者的临床疗效、降低复发率,且用药安全。

关键词 胸腺肽;慢性湿疹;T淋巴细胞亚群;临床疗效;复发

Clinical Observation of Thymosin in Adjunctive Treatment of Chronic Eczema

CAI Lingqin¹, CHEN Kexing², XU Qihong³[1.Dept. of Dermatology&STD, Luqiao Hospital of Taizhou Enze Medical Center (Group), Zhejiang Taizhou 318050, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Luqiao District Hospital of TCM, Zhejiang Taizhou 318050, China; 3. Dept. of Freezer Compartment, Luqiao Hospital of Taizhou Enze Medical Center (Group), Zhejiang Taizhou 318050, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of thymosin in adjunctive treatment of chronic eczema, and to investigate its mechanism from the change of peripheral T lymphocyte subsets. METHODS: 160 patients with chronic eczema were randomly divided into observation group and control group, with 80 cases in each group. Both group received conventional therapy as mizolastine, Desonide cream. Observation group additionally received Thymosin enteric-coated tablet 20 mg, po, tid; control group was given placebo the appearance of which was same with Thymosin enteric-coated tablet. Treatment course lasted for 4 weeks. The change of T lymphocyte subsets, clinical efficacy and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. Recurrence rate of both groups were followed up for 1 year. RESULTS: The effective rate of observation group (91.25%) was significantly higher than that of control group (77.50%), with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of 2 groups were significantly increased, while CD8⁺ was decreased significantly; CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of observation group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$), but there was no statistical significance in CD8⁺ between 2 groups ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). Recurrence rate of observation group (31.51%) was significantly lower than that of control group (64.52%) during follow-up period, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: In summary, thymosin can improve clinical efficacy and reduce recurrence rate by regulating T lymphocyte subsets with good safety.

KEYWORDS Thymosin; Chronic eczema; T lymphocyte subsets; Clinical efficacy; Recurrence

- [13] 谭子方,王惠成,朱思佳.地西洋注射剂致死亡1例[J].药物警戒,2007,4(4):246.
- [14] Kilicdag H, Daglioglu K, Erdogan S, et al. The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89(5):355.
- [15] 霍琼香,丁健,戴启麟,等.左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的自身对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2010,4(6):37.
- [16] 徐敏,方琪,董万利,等.左乙拉西坦添加治疗癫痫部分性

- 发作的临床疗效及安全性[J].安徽医学,2012,33(8):993.
- [17] 冯俊杰,杨素红,林越仙,等.热性惊厥患儿血清神经元特异性烯醇化酶检测分析[J].中国妇幼保健,2012,27(29):4574.
- [18] 漆敏,程春瑞.S-100蛋白和神经元特异性烯醇化酶对昏迷脑损伤住院死亡的预测价值[J].重庆医学,2012,41(25):2600.
- [19] 张静,杨俊卿,周岐新,等.黄连总碱对铝过负荷致大鼠脑损伤学习记忆功能障碍的保护作用研究[J].中国药房,2007,18(27):2091.

* 主治医师。研究方向:临床常见皮肤病诊治。电话:0576-82518676。E-mail:cailqin@enzemed.com

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-01-13)
(编辑:胡晓霖)

湿疹是由于复杂的内外因素激发而引起的一种皮肤炎症反应,具有容易复发、难以根治的特点^[1]。近年来的研究发现,T淋巴细胞亚群的数量和功能异常在湿疹的发病过程中起重要作用,主要表现为CD4⁺T细胞下降、CD8⁺T细胞升高^[2]。胸腺肽是由胸腺组织分泌的一种能刺激淋巴细胞合成和成熟的多肽激素,参与诱导T淋巴细胞分化、成熟,具有调节机体免疫平衡的作用^[3]。据报道,胸腺肽联合抗组胺药物可提高对湿疹的临床疗效^[4],但目前尚缺乏胸腺肽治疗湿疹相关机制的研究。由上述内容,笔者推测胸腺肽可能通过调节T淋巴细胞亚群而达到提高湿疹疗效的作用。为此,本研究以慢性湿疹患者为研究对象,观察其经胸腺肽治疗前后T淋巴细胞亚群的变化,为临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《湿疹诊疗指南(2011年)》中诊断标准^[5]的患者;②病程1年以上;③近4周内未使用过糖皮质激素、抗组胺药物或其他系统性治疗慢性湿疹的药物;④患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①对本研究所用药物过敏者;②有全身感染的表现,或皮损局部有细菌或真菌感染者;③有内分泌疾病、肾功能不全、心脑血管疾病和肿瘤者;④妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择2013年2月—2014年2月在台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院皮肤科诊断为慢性湿疹的160例患者为研究对象,按照随机数字表法分成观察组和对照组,各80例。观察组中男性46例,女性34例;年龄39~66岁,平均(52.57±13.32)岁;病程14~39个月,平均(26.66±12.53)个月;湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分为(23.67±2.46)分。对照组中男性42例,女性38例;年龄38~67岁,平均(53.02±13.86)岁;病程14~41个月,平均(26.43±12.26)个月;EASI评分为(23.54±2.33)分。两组患者的性别、年龄、病程、EASI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予抗组胺药物咪唑斯汀缓释片(华润三九医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20061294,批号:A20121223,规格:10 mg/10 mg,po,qd+地奈德乳膏(重庆华邦制药有限公司,批准文号:国药准字H20060725,批号:T20120915,规格:0.05%)局部外用,bid。在此基础上,观察组患者给予胸腺肽肠溶片(黑龙江迪龙制药有限公司,批准文号:国药准字H20058365,批号:F20121124,规格:20 mg)20 mg,po,tid;对照组患者给予与胸腺肽肠溶片外观一致的安慰剂治疗。两组患者疗程均为4周。

1.4 观察指标与疗效评价

1.4.1 T淋巴细胞亚群 包括CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞及其比值。患者清晨空腹采血2 ml,以离心半径为8 cm、转速为2 500 r/min离心10 min,分离血清,-80℃冰箱贮存备用。采用间接免疫荧光法进行检测,试剂盒由北京科瑞美科技有限公司提供(批号:114528),具体步骤参照说明书操作。

1.4.2 临床疗效 采用EASI评分^[6]评价湿疹病情。EASI评分

按临床表现分为4项,即:红斑(E)、硬肿(水肿)/丘疹(I)、表皮剥脱(E_x)、苔藓化(L),每一临床表现的严重程度以0~3分计,0=无,1=轻,2=中,3=重,各临床表现分值之间可记半级分,即0.5。皮损面积占各部位面积的比例分值为0~6,即:0为无皮损,1为<10%,2为10%~19%,3为20%~49%,4为50%~69%,5为70%~89%,6为90%~100%。具体方法见表1。

表1 EASI评分方法

Tab 1 EASI scoring method

躯干部位	EASI分值
头/颈	(E+I+Ex+L)×面积×0.1
上肢	(E+I+Ex+L)×面积×0.2
躯干	(E+I+Ex+L)×面积×0.3
下肢	(E+I+Ex+L)×面积×0.4

疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。治愈:疗效指数≥95%;显效:疗效指数为60%~94%;有效:疗效指数为20%~59%;无效:疗效指数≤20%。总有效=治愈+显效+有效。

1.4.3 不良反应 观察治疗期间两组患者嗜睡、头晕、乏力、恶心等不良反应的发生情况。

1.4.4 复发率 随访1年,比较两组患者随访期间的复发率。

1.5 统计学方法

应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的有效率(91.25%)显著高于对照组(77.50%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups[case (%)]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	80	30(37.50)	27(33.75)	16(20.00)	7(8.75)	73(91.25)
对照组	80	21(26.25)	26(32.50)	15(18.75)	18(22.50)	62(77.50)
χ^2						5.736
P						0.017

2.2 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较

治疗前,两组患者的CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后的CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高,CD8⁺较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但组间CD8⁺比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}±s$)

Tab 3 Comparison of T lymphocyte subsets between 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	<i>n</i>	时期	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	80	治疗前	27.85±4.83	30.36±4.52	0.91±0.09
		治疗后	40.42±5.77**	26.54±4.14*	1.49±0.22**
对照组	80	治疗前	28.13±4.69	30.15±4.39	0.93±0.11
		治疗后	33.58±5.43*	26.48±4.22*	1.25±0.16*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者的不良反应发生率(21.25%)与对照组(16.25%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	嗜睡	头晕	乏力	恶心	合计
观察组	80	6(7.50)	5(6.25)	4(5.00)	2(2.50)	17(21.25)
对照组	80	4(5.00)	3(3.75)	3(3.75)	3(3.75)	13(16.25)

2.4 两组患者复发率比较

随访1年期间,观察组和对照组分别有7和18例患者脱访。在剩余的患者中,观察组的复发率(31.51%)显著低于对照组(64.52%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者复发率比较

Tab 5 Comparison of recurrence rate between 2 groups

组别	n	复发,例	未复发,例	复发率,%
观察组	73	23	50	31.51
对照组	62	40	22	64.52
χ^2				14.677
P				<0.001

3 讨论

本研究发现,观察组患者的临床有效率(91.25%)显著高于对照组(77.50%),与哈丽达巴等^[4]研究结果相似,提示胸腺肽可提高慢性湿疹患者的临床疗效。然而,既往研究并未探讨胸腺肽改善湿疹患者疗效的具体机制。T淋巴细胞是机体免疫系统内功能最重要的一大细胞群,各个T淋巴细胞亚群相互作用,维持着机体正常的免疫功能,而不同的T淋巴细胞亚群的细胞数量和功能发生异常时,可导致机体免疫紊乱,产生病理性变化。CD4⁺和CD8⁺是两个重要的T淋巴细胞亚群。正常状态下,CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群保持着平衡状态,常规的免疫应答过程有赖于这两种T淋巴细胞亚群的相互协作和相互制约^[6]。湿疹患者T淋巴细胞亚群的数量及功能异常,表现为失衡的状态,即CD4⁺下降、CD8⁺升高^[2],故本研究从T淋巴细胞亚群角度入手,发现治疗后观察组患者的CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组,提示胸腺肽可能通过提高慢性湿疹患者的CD4⁺水平而改善临床疗效。张敏等^[7]对干燥综合征患者进行研究发现,胸腺肽也可改变干燥综合征患者T淋巴细胞亚群水平,本研究与其结果相似,可为胸腺肽治疗慢性湿疹提供理论依据。

反复发作为慢性湿疹的一大特征,也是困扰临床工作者和患者的难题^[8]。湿疹复发的可能原因有:(1)湿疹发病的原因多且复杂。湿疹由多种内外因子相互作用而成,它不但是一种变态反应性疾病,而且是如内分泌系统、消化系统、神经精神系统等多种系统疾病的体表临床表现。(2)滥用激素。有些患者为追求短期疗效,不恰当地使用激素,致使病情反复,一次比一次严重。(3)治疗不坚持、不彻底。有些患者在治疗一段时间后,临床症状基本消失,就认为已痊愈而私自停止治疗,实际上临床症状消失并不代表各系统功能均调理正常,这是一个需要遵守医嘱坚持治疗的过程。本研究随访1年,发现

观察组患者的复发率(31.51%)显著低于对照组(64.52%),提示胸腺肽可有效降低慢性湿疹患者的复发率,原因可能为:(1)胸腺肽可提高CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平,从而调整患者的免疫功能;(2)感染是湿疹复发的重要原因^[9],而胸腺肽可提高机体免疫力,降低感染几率^[10]。因此,临床对反复发作的慢性湿疹患者可加用胸腺肽来降低复发率。

从药品不良反应来看,观察组患者的不良反应发生率(21.25%)与对照组(16.25%)相似,主要为抗组胺药的副作用,说明其安全性较好。既往很多研究^[7,10-11]也证实了胸腺肽使用安全。

综上所述,胸腺肽可通过改善T淋巴细胞亚群来提高慢性湿疹患者的临床疗效、降低复发率,且用药安全。然而,本研究为单中心研究,随访时间只有1年,尚需多中心、大样本研究证实本结论。

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组.湿疹诊疗指南:2011年[J].中华皮肤科杂志,2011,44(1):5.
- [2] 杨敏,郝洪军,张春媚,等.老年湿疹患者T辅助细胞相关细胞因子水平分析[J].中华老年医学杂志,2012,31(4):316.
- [3] 任先杰.胸腺肽 α_1 辅助治疗多重耐药铜绿假单胞菌肺炎的临床观察[J].临床肺科杂志,2015,20(7):1287.
- [4] 哈丽达巴,马春雷,魏清琴,等.左西替利嗪、氯雷他定联合胸腺肽治疗慢性湿疹疗效观察[J].皮肤病与性病,2011,33(2):65.
- [5] 赵辨.湿疹面积及严重程度指数评分法[J].中华皮肤科杂志,2004,37(1):3.
- [6] 金鑫,金超,周艳瑾,等.右美托咪定对老年患者髓关节置换术后认知功能障碍及围术期T淋巴细胞亚群的影响[J].中国药房,2016,27(2):242.
- [7] 张敏,管海宏,董震,等.胸腺肽对原发性干燥综合征患者T淋巴细胞亚群的影响[J].医学研究生学报,2010,33(11):1187.
- [8] 秦小玲.复方酮康唑乳膏联用玉屏风颗粒降低外耳湿疹复发率[J].中国基层医药,2015,22(1):32.
- [9] 韦海鹏,钟永军.无继发感染的泛发型湿疹患者皮肤菌群感染及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(21):4912.
- [10] 乔丹,王智煜,文孝婷,等.胸腺肽 α_1 降低老年肺癌患者化疗期间感染风险及对预后的影响[J].中国肿瘤,2015,24(8):696.
- [11] 王晨靖,魏寿兰,刘颖,等.胸腺肽联合血必净对老年肺部感染合并脓毒症患者的免疫调节作用[J].中国急救医学,2014,34(11):961.

(收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-06-03)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅