

加倍剂量左西替利嗪治疗慢性自发性荨麻疹的疗效观察及三磷酸肌醇血清含量的检测[△]

李朝阳*,孙仁山#,李菁,宋君,伍津津,杨涛,唐辉,唐书谦,李凤,杨永强(第三军医大学大坪医院野战外科研究所皮肤科,重庆 400042)

中图分类号 R986;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1674-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.14

摘要 目的:探讨加倍剂量的左西替利嗪治疗慢性自发性荨麻疹的疗效及三磷酸肌醇(IP3)在慢性自发性荨麻疹(CSU)发病中的作用。方法:选取对常规抗组胺药物效果不佳的CSU患者15例,给予3倍剂量左西替利嗪(15 mg, qd),通过治疗前和治疗7 d后荨麻疹活动性评分(UAS)观察其临床应用效果;采用酶联免疫吸附法检测治疗前和治疗7 d后血清中IP3的含量,并与15例正常人血清IP3含量作对照。结果:15例患者治疗7 d的有效率达100%,4例患者临床症状完全消失。慢性自发性荨麻疹患者治疗前、治疗7 d后及对照组血清中的IP3浓度分别为(43.54±41.97)、(18.40±17.53)、(1.31±0.92)pg/ml;3组血清IP3含量之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于慢性自发性荨麻疹,3倍剂量左西替利嗪疗效显著,未见明显副作用。IP3与疾病的严重程度呈正相关,参与CSU的发病机制。

关键词 慢性自发性荨麻疹;左西替利嗪;三磷酸肌醇;加倍剂量

Efficacy Observation of Triple Dose of Levocetirizine in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria and Determination of Serum Concentration of Inositol Triphosphate

LI Zhao-yang, SUN Ren-shan, LI Jing, SONG Jun, WU Jin-jin, YANG Tao, TANG Hui, TANG Shu-qian, LI Feng, YANG Yong-qiang (Dept. of Dermatology, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of triple dose of levocetirizine for chronic spontaneous urticaria (CSU), and to explore the effects of inositol triphosphate (IP3) during the pathogenesis of CSU. METHODS: 15 cases of CSU were given 3-fold dose of levocetirizine 15 mg, qd, for 7 days after conventional antihistamine therapy failure. Clinical efficacy of levocetirizine was observed by using UAS before treatment and 7 day after treatment. The contents of IP3 in serum were determined by ELISA before treatment and 7 days after treatment, and compared with those of 15 healthy volunteers. RESULTS: The effective rate of levocetirizine therapy was 100% after 7-day treatment. Among these patients, 4 cases were completely recovered. The serum concentration of IP3 in CSU patients were (43.54±41.97) pg/ml before treatment and (18.40±17.53) pg/mL after 7-day treatment; that of control group was (1.31±0.92) pg/mL. The average serum concentration of IP3 had statistical significance among 3 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: 3-folds dose of levocetirizine is significantly effective for CSU and had no significant side effect. The level of IP3 is correlated positively with CSU activity. It is showed that IP3 may take a very important role in the pathogenesis of CSU.

KEYWORDS Chronic spontaneous urticaria; Levocetirizine; Inositol triphosphate; Triple dose

慢性自发性荨麻疹(CSU)是皮肤科常见过敏性疾病,其发病机制目前仍不清楚。三磷酸肌醇(IP3)作为常见细胞信号途径第二信使,广泛存在于生物体细胞内,参与各种细胞活性反应。既往有研究显示,在肥大细胞RBL-2H3中,过敏原与该高亲和力IgE受体(FcεR1)结合后导致受体γ亚单位酪氨酸磷酸

化,从而活化级联信号分子,包括磷脂酶C(PLC), PLC水解磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)生成IP3和二酰甘油^[1-4], IP3与特异性受体IP3R结合可导致细胞内Ca²⁺水平增高,引起肥大细胞脱颗粒和组胺释放,导致过敏反应的发生^[2]。但是关于IP3与CSU发病机制的关系,目前尚未见报道。由于其发病机制不明,目前临床主要采用抗组胺药对症治疗。在门诊工作中,常有CSU患者多次使用不同抗组胺药疗效欠佳。最新荨麻疹治

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30972647)

* 硕士研究生。研究方向:皮肤病理生理学。E-mail: lizhaoyang20603@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:皮肤病理生理学。电话:023-68757593。E-mail: pharsunr@126.com

疗指南中提出:使用推荐标准剂量的第二代抗组胺药治疗荨麻疹,如果2周后症状仍持续存在,剂量应当增加至4倍^[5-6]。由于亚洲与欧洲人群的相对差异,本研究中给予口服第二代抗组胺药左西替利嗪常规剂量的3倍(15 mg),观察疗效及药物副作用;同时通过检测CSU患者在治疗前及治疗7 d后血清IP3含量变化,并与正常人血清IP3含量作对比,探讨IP3在CSU发病机制中的意义。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)临床确诊为CSU^[6];(2)就诊前反复使用氯雷他定、咪唑斯汀或依巴斯汀等多种抗组胺药,效果不佳;(3)根据荨麻疹活动性评分(Urticaria activity score, UAS)^[6],患者就诊日及就诊前1日UAS之和记为UAS2a, UAS2a≥10分;(4)所有患者1个月内未用糖皮质激素,无其他基础疾病及家族遗传性疾病。

1.2 研究对象

15例患者为2013年5-10月我科门诊就诊并满足以上纳入标准。15例CSU患者中,男性3例,女性12例;年龄20~59岁,平均年龄37.80岁;发病时间2个月~10年余。选取年龄、性别具可比性的正常对照15例,均为我院健康体检者,男性6例,女性9例;年龄18~47岁,平均年龄29.27岁。本研究方案得到第三军医大学大坪医院医学伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.3 治疗方案及标本采集

CSU组于就诊日采集外周静脉血2 ml,然后给予每日15 mg左西替利嗪,联合芦丁10 mg、tid和维生素C 0.2 g、tid,口服治疗7 d。将第7、8天的UAS评分之和记为UAS2b,并采集外周静脉血2 ml。对照组同样采集外周静脉血2 ml。所有血样本一经采集后均置于室温下2 h,血清析出后于离心机中1 500 r/min(离心半径10.4 cm)离心5 min,得上层血清,置于-80℃保存,备用。

1.4 疗效判断标准^[7]

疗效指数(%)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。痊愈:疗效指数>90%;显效:60%<疗效指数≤90%;进步:症状、体征改善,20%<疗效指数≤60%;无效:症状、体征无改善,疗效指数≤20%。有效率=痊愈率+显效率。CSU的UAS评分标准见表1。

表1 CSU的UAS评分标准

Tab 1 UAS criteria of CSU

评分	风团	瘙痒
0	无	无
1	轻度(24 h风团数<20个)	轻度(轻微瘙痒,心情不受影响)
2	中度(24 h风团数20~50个)	中度(瘙痒明显,影响心情,不影响日常活动及睡眠)
3	重度(24 h风团数>50个)	重度(瘙痒十分明显,无法正常活动及睡眠)

注:总分为0~6分

note: sum of score is 0-6

1.5 血清中IP3的测定

采用武汉华美生物工程有限公司的人IP3酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,按照试剂说明书,用ELISA方法,于相应板孔中加样本液及标准系列后,按照先后顺序加入酶结合物、抗体、显色液,待检测液反应后终止实验并显色,然后于450 nm读取吸光度(OD)值。使用Curve Export 1.3(Logistic四参数法)软件拟合曲线后得到各实验样本的血清中IP3含量。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行配对样本*t*检验、独立样本*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 左西替利嗪加倍剂量治疗CSU疗效

给予CSU组左西替利嗪15 mg、qd口服治疗,7 d后15例患者中有7例患者达到痊愈标准,其中4例患者临床症状完全消失,无瘙痒和红斑风团,余3例患者仅偶发轻微瘙痒,无明显红斑风团。显效8例,临床症状和体征得到明显改善,包括4例(第3、6、8、13号患者因长期交替使用常规剂量的咪唑斯汀、氯雷他定等抗组胺药效果不佳)顽固性CSU患者;8例中有3例患者仍有轻度风团伴轻度瘙痒,余5例患者无新生风团皮损,仅存在轻度瘙痒。有效率达100%,3倍剂量左西替利嗪治疗CSU的疗效见表2。

表2 3倍剂量左西替利嗪治疗CSU的疗效

Tab 2 Curative efficacy of 3-fold dose of levocetirizine on CSU

序号	性别	年龄,岁	UAS2a	UAS2b	疗效指数, %	治疗前IP3, pg/ml	治疗7 d后IP3, pg/ml
1	女	44	11	0	100	6.357 7	7.519 713
2	女	35	12	1	91.67	20.960 4	4.565 412
3	女	59	12	1	91.67	4.930 8	2.651 217
4	女	31	11	3	72.73	14.191 9	11.401 1
5	女	18	10	0	100	17.242 8	11.266 13
6	女	44	11	2	81.82	7.003 23	6.721 911
7	男	37	12	1	91.67	84.629 6	52.792 15
8	女	32	11	2	81.82	17.775 4	15.893 66
9	男	38	11	2	81.82	111.300	37.455
10	男	32	10	2	80.00	190.157	56.624 52
11	女	24	11	2	81.82	22.456 5	9.745 187
12	女	70	12	0	100	129.472	28.844 99
13	女	48	12	2	83.33	102.313	18.328 71
14	女	20	11	2	81.82	19.414 7	4.089 904
15	女	43	10	0	100	16.166 6	8.139 676

2.2 CSU患者血清IP3检测结果

血清中IP3含量CSU组治疗前和治疗7 d后比较差异有统计学意义(*P*<0.05),在治疗7 d后明显下降。对照组血清IP3与CSU组治疗前后血清IP3比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),对照组血清IP3低于CSU组治疗前后的血清IP3。CSU组和对照组的血清IP3检测结果见表3。

表3 CSU组患者和对照组的血清IP3检测结果

Tab 3 Determination of serum concentrations of IP3 in CSU group and control group

分组	例数	IP3浓度($\bar{x} \pm s$), pg/ml	UAS平均值	<i>t</i>	<i>P</i>
CSU组治疗前	15	43.54±41.97	11.13	<i>t</i> ₁ =2.945	0.011
CSU组治疗7 d后	15	18.40±17.53	1.33	<i>t</i> ₂ =-3.896	0.002
对照组	15	1.31±0.92		<i>t</i> ₃ =-3.772	0.002

注:CSU治疗前后比较(*t*₁):*P*<0.05;对照组与CSU组治疗7 d后比较(*t*₂):*P*<0.05;对照组与CSU组治疗前比较(*t*₃):*P*<0.05

note: before vs. after therapy (*t*₁):*P*<0.05; control group vs. CSU group after 7-day therap (*t*₂):*P*<0.05; control group vs. CSU group before therapy (*t*₃):*P*<0.05

CSU组入院时红斑风团及瘙痒症状显著,UAS2a平均值为11.13,为疾病发作期,IP3浓度均值高达(43.54±41.97)pg/ml。高剂量左西替利嗪治疗7 d后患者皮肤红斑风团及瘙痒症状基本消失,UAS2b平均值降为1.33,即恢复期IP3浓度均值降为(18.40±17.53)pg/ml。可见发作期IP3浓度为恢复期2

倍以上,图1为CSU组发作期及恢复期血清中IP3含量变化,其中13例患者血清IP3含量在治疗后的恢复期较治疗前发作期均明显下降。

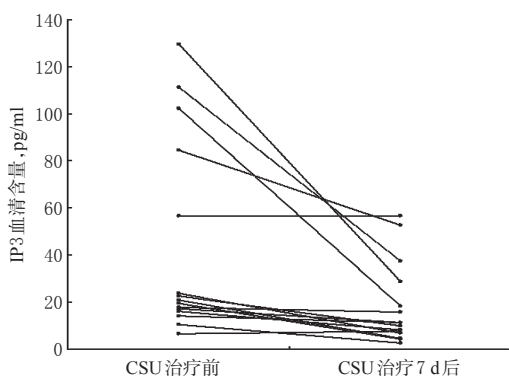


图1 CSU组患者血清IP3含量变化

Fig 1 The changes of serum concentration of IP3 in CSU group

3 讨论

最新欧洲荨麻疹治疗指南及荨麻疹共识会提出:对于荨麻疹治疗,推荐标准剂量的第二代抗组胺药,若效果不佳可将剂量增至4倍,且加倍剂量的使用并未相应地增加不良反应的发生^[5-6,8]。既往文献报道了多种高剂量抗组胺药治疗荨麻疹的疗效观察。Kameyoshi Y等^[9]曾对21例顽固性CSU患者给予每日20 mg西替利嗪,不但取得良好效果,而且可以提高患者生活质量。Siebenhaar F等^[10]比较了每日5、20 mg地氯雷他定对获得性寒冷性荨麻疹的疗效,结果显示增加抗组胺药剂量不但稳定肥大细胞并下调炎症信号,且加倍剂量并未增加嗜睡副作用。最近一项临床试验指出,左西替利嗪作为常用第二代抗组胺药,相比西替利嗪效果显著,且不良反应发生率^[11]。故本试验使用3倍常规剂量的左西替利嗪治疗CSU患者,结果显示,7 d后治疗有效率达100%,患者均未出现明显不良反应,说明左西替利嗪的3倍剂量对于不易控制的CSU患者有较好的疗效。值得注意的是,目前所有试验中,例数较少,且为非说明书用药,需进一步扩大样本进行临床研究。用药前需进行医患沟通及相关知情同意说明。

关于CSU发病机制的探索,文献报道其与免疫、遗传、自身抗体等多种因素有关^[12-13]。IP3作为第二信使参与多种细胞的信号转导,目前尚无IP3与荨麻疹关系的报道。IP3是通过PLC-IP3依赖的信号转导途径,参与肥大细胞脱颗粒过程。曾有文献证实肝素是IP3受体的特异性阻滞剂,可以抑制不同细胞内IP3介导的钙释放,包括血管和支气管平滑肌。吸入肝素后可抑制过敏原引起的肥大细胞脱颗粒,阻止过敏原引起的支气管高敏反应和皮肤反应发生^[14]。本试验检测CSU发作期和恢复期血清中IP3含量变化,发现发作期时CSU患者血清中IP3在恢复期显著降低,且即使是处于恢复期的患者,其血清IP3仍显著高于正常人群。说明IP3与CSU的发病关系密切,其在血清的含量与CSU的活动程度密切相关,为IP3在CSU发病中发挥重要作用提供了试验依据。IP3作为第二信使参与荨麻疹发病中信号转导过程,从而完成肥大细胞脱颗粒和组胺的释放。IP3既是最常见的第二信使,又是PLC代谢的中间产物,CSU是否存在IP3的产生和代谢通路异常,从而参与CSU的发病机制,是值得我们进一步研究的工作。

参考文献

- [1] Lee HS, Park CS, Lee YM, et al. Antigen-induced Ca²⁺ mobilization in RBL-2H3 cells: role of I(1,4,5)P₃ and S1P and necessity of I(1,4,5)P₃ production [J]. *Cell Calcium*, 2005, 38(6):581.
- [2] Oppong E, Flink N, Cato AC. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in mast cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 380(1/2):119.
- [3] Parravicini V, Gadina M, Kovarova M, et al. Fyn kinase initiates complementary signals required for IgE-dependent mast cell degranulation[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(8):741.
- [4] Melendez AJ, Khaw AK. Dichotomy of Ca²⁺ signals triggered by different phospholipid pathways in antigen stimulation of human mast cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(19):17255.
- [5] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria [J]. *Allergy*, 2009, 64(10):1417.
- [6] Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticarial[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, 11(10):972.
- [7] 何泽生,安国芝,冯冬梅,等.雷公藤多苷治疗自体血清皮肤试验阳性的慢性特发性荨麻疹[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2013, 27(7):661.
- [8] Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up dosing? [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2013, 23(3):141.
- [9] Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, et al. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(4):803.
- [10] Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(3):672.
- [11] 唐海玲.左西替利嗪和西替利嗪治疗慢性荨麻疹的疗效比较[J]. *吉林医学*, 2013, 34(25):5133.
- [12] 李朝阳,孙仁山.咪唑斯汀在过敏性相关疾病临床应用的文献分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(2):131.
- [13] 孙仁山,刘荣卿.自身免疫性慢性荨麻疹的检测方法及治疗进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2000, 29(3):187.
- [14] Jerzyńska J, Stelmach I, Kuna P. The role of heparin in allergic inflammation[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2000, 8(47):341.

(收稿日期:2014-01-02 修回日期:2014-03-04)