

枸地氯雷他定联合 复方甘草酸苷治疗慢性荨麻疹疗效观察

蓝 野

(泗阳县疾控中心皮肤性病科, 江苏 泗阳 223700)

摘 要:目的 探讨枸地氯雷他定片联合复方甘草酸苷片治疗慢性荨麻疹的疗效;方法 70 例慢性荨麻疹患者随机分为两组, 试验组口服枸地氯雷他定片 8.8 mg, 复方甘草酸苷片 2 片, 对照组单用枸地氯雷他定片 8.8 mg。两组用药 4 周, 于治疗结束及治疗后 4 周观察疗效。结果 治疗前两组的症状总积分比较, 差异无统计学意义($t=0.19$, $P>0.05$)。治疗 4 周时实验组有效率为 90%, 对照组为 54.84%, 两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=10.80$, $P<0.01$)。两组分别有 3 例出现不适, 停药后不良反应消失。结论 枸地氯雷他定片联合复方甘草酸苷片治疗慢性荨麻疹可以提高慢性荨麻疹的治愈率, 亦可提高其远期疗效, 值得临床推广应用。

关键词:枸地氯雷他定; 复方甘草酸苷; 慢性荨麻疹

中图分类号: R 758.24 **文献标识码:** B **文章编号:** 1002-168X(2015)06-0057-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.06.022

笔者于 2013 年 5 月~2015 年 5 月, 使用枸地氯雷他定片联合复方甘草酸苷片治疗慢性荨

疹, 并与单独应用枸地氯雷他定片进行对照, 现将结果报道如下。

佳治法。也提示临床治疗痛经既要关注血脉瘀滞, 同时还须注意津留痰阻, 只有寒、痰、瘀同治, 气血津液同调, 方能消除这类反复顽固痛经。

方中肉桂散寒止痛, 活血通经; 小茴香温经散寒, 行气止痛; 当归、红花、丹参活血祛瘀, 为调经止痛之要药, 且当归、丹参又具养血活血之能; 川芎甘温, 气香升散, 为血中之气药, 能活血行气止痛; 延胡索活血散瘀, 理气止痛; 五灵脂甘苦性温, 行血散瘀, 活血止痛, 消积化痰; 益母草既能活血祛瘀调经, 又能利水消痰, 为痰瘀同治之佳品; 蒲黄辛甘微寒, 有活血化瘀之功, 又具利水消肿之能, 与五灵脂合用共成瘀水(痰)同消之调经止痛方; 茯苓甘淡, 为治痰化饮之主药, 也具活血化瘀之功; 木香温中行气, 以助痰除瘀消。诸药相合, 散寒以助化痰祛瘀, 祛瘀有助于痰消, 化痰亦有利于瘀除血活。现代医学认为原发性痛经是女性生殖器官非器质性疾病, 是由各种因素导致子宫内膜中生成和释放过多前列腺素(PGF_{2a}), 刺激子宫肌痉挛性收缩, 并使子宫血管缩窄, 血流减少, 局部组织缺血缺氧引起疼痛^[4], 这和中医学“胞脉瘀

滞”学说相同。该临床观察表明, 温化痰瘀法能显著改善血液流变性, 改善血液循环, 消除胞脉的瘀阻状态, 增强子宫及卵巢等内分泌腺的血液供应, 推测通过降低经期子宫内膜中前列腺素等致痛物质及改善胞宫气血津液运行而起到多靶点调控作用, 阻断了原发性痛经的发病机制, 切中病因病机, 从而达到瘀去痰除痛消之目的。较之西药的解痉止痛、前列腺素拮抗、钙通道阻滞等治疗, 有疗效可靠、近期和远期疗效满意、不良反应少等独特优势。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗痛经临床研究指导原则: 第 1 辑[S]. 1993: 263-266.
- [2] 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 93-97.
- [3] 朱文峰, 庄泽澄, 吴承玉. 中医诊断学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 154-167.
- [4] 张惜阴, 戴钟英, 于传鑫, 等. 实用妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 833-835.

(收稿日期: 2015-04-27 编辑: 王益平)

1 资料与方法

1.1 一般资料 70 例慢性荨麻疹患者均为本单位皮肤性病科门诊病例,男 29 例,女 41 例,平均年龄 31.5 岁(12 ~ 54 岁),平均病程 39 周(6 ~ 275 周),随机分为两组,治疗组 39 例、对照组 31 例,两组在性别、年龄、病程症状上经统计学处理无显著性差别。70 例慢性荨麻疹患者的诊断标准参照《皮肤性病学》中有关慢性荨麻疹的诊断标准拟定。入选标准:符合上述诊断标准,在 1 个月内未全身应用糖皮质激素和抗组胺药物,1 周内未外用糖皮质激素。未在哺乳期和妊娠期内,无严重的系统性疾病;排除其他特殊类型荨麻疹,如胆碱能性荨麻疹,药物性荨麻疹等。

1.2 治疗方法 治疗组口服枸地氯雷他定片(贝雪,扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司)8.8 mg,每日一次,复方甘草酸苷片(美能,日本米诺发源制药株式会社)2 片,每日 3 次;对照组单用枸地氯雷他定片 8.8 mg,每日一次,两组用药 4 周,于治疗结束及治疗后 4 周观察疗效。

1.3 疗效观察 分别在治疗前,治疗第 4 周末和停药后第 4 周末记录患者的瘙痒程度,风团大小和数目,持续时间和发作次数等指标,其症状严重程度按(0 ~ 3 分)4 级进行评分。评分标准参考文献。

1.4 疗效标准 记录症状积分下降指数(SS-RI), $SSRI = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$ 。SSRI>90%为痊愈;60%<SSRI<90%为显效;20%<SSRI<60%为有效,SSRI<20%为无效,有效率为痊愈加显效例数占总例数的百分比。

1.5 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后及停药后 4 周症状积分比较 治疗前两组的症状总积分比较,差异无统计学意义($t=0.19, P>0.05$)(表 1)。治疗 4 周时治疗组有效率为 90%,对照组为 54.84%。两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.80, P<0.01$)(表 2)。两组在停药后症状积分均有上升,在停药 4 周后,治疗组有效率为 84.61%,对照组有效率为 45.13%,两组有效率比较差异有统计学意义。

见表 3。

表 1 两组患者治疗前后及停药后
4 周症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 4 周	停药后 4 周
治疗组	5.69±1.72	1.07±1.46	1.37±1.43
对照组	5.62±1.59	1.90±1.68	2.12±1.63
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者治疗 4 周时疗效比较 (*n*)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	39	19	16	4	0	90.00
对照组	31	7	10	11	2	54.84

表 3 两组患者停药 4 周后疗效比较 [*n*(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	有效率
治疗组	15(38.46)	18(46.15)	5(12.82)	1(2.56)	84.61
对照组	5(16.13)	9(29)	11(35.48)	6(19.36)	45.13

2.2 不良反应 两组分别各有 2 例出现不适,主要表现为轻度嗜睡、口干、恶心和乏力,均未作特殊处理,均未影响疗效观察,停药后不良反应消失。

3 讨论

慢性荨麻疹是以反复发生风团伴剧烈瘙痒为特征的变态反应性疾病,病程较长^[1]。荨麻疹俗称“风疹块”,是由于皮肤和黏膜小血管扩张及渗透性增加而引起的一种局限性、一过性水肿反应;有 15% ~ 25% 的人一生中至少发作过一次荨麻疹,特发性荨麻疹患病率 0.5% ~ 1.5%。其特点是皮肤出现红色或白色风团,压之褪色,突然发作,发无定处,时隐时现;消退后不留痕迹。慢性荨麻疹是风团和瘙痒每天或几乎每天出现,持续至少 6 周^[2]。本病发病率高,瘙痒难忍,病情顽固,有的患者甚至用热水烫洗,用手搔抓,越抓越痒,造成恶习循环;甚至由于搔抓造成皮肤破损继发感染,严重影响了广大患者生产劳动与工作学习;荨麻疹病因复杂,环境中的理化因素均可能引发本病,如感染、食物、药物、温度变化、飘尘、花粉等;自身疾病,如特应性体质,自身免疫性病患者也易发病。

按发病机制,荨麻疹可分为免疫机制介导的和非免疫机制介导的荨麻疹^[3]。免疫机制者又分为变态反应性、补体介导和自身免疫性 3 种。变态反应性者多数为 I 型变态反应,由 IgE 介导。特异

性 IgE 与肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒,释放组胺等介质,使血管通透性增加,毛细血管扩张,平滑肌收缩,腺体分泌增加,产生皮肤黏膜、消化道、呼吸道等一系列症状;Ⅱ型变态反应性荨麻疹,多见于选择性 IgA 缺乏患者。Ⅲ型变态反应为荨麻疹型血管炎,常由于抗原较多,抗原抗体免疫复合物沉积于血管壁,激活补体,使肥大细胞和中性粒细胞释放组胺等炎性介质,引起血管壁通透性增加及水肿^[4]。

自身免疫性荨麻疹包括 2 种情况:①患者血液中含抗 IgE 的自身 IgG 抗体,可以与肥大细胞表面结合的 IgE 结合,诱发肥大细胞脱颗粒,引发风团;②患者血液中有 IgE 受体的自身 IgG 抗体,直接与高亲和力 IgE 受体结合,使肥大细胞脱颗粒。非变态反应荨麻疹多为组胺释放剂所致,多种药物,如阿托品、吗啡、奎宁、阿司匹林、毛果芸香碱、哌替啶、多粘菌素 B、可待因、吐温-80 及多种动物毒素等。还有某些食物如鱼、虾、肉、蛋、蘑菇、草莓、茄子、竹笋、李子、酵母、水杨酸、柠檬酸等食品添加剂等^[5]。与花生四烯酸代谢异常有关的荨麻疹如阿司匹林及其他非甾体类抗炎药引起的荨麻疹,可能与花生四烯酸代谢异常有关,不是变态反应^[6]。目前认为组胺是引起荨麻疹的主要炎症递质,其他如 5-羟色胺、激肽、乙酰胆碱、白三烯、前列腺素、血小板活化因子等炎症递质也发挥了重要作用。

要诊断荨麻疹首先要排除症状性荨麻疹,慢性荨麻疹需要进一步检查的指标包括外周血细胞计数、血液白细胞分类、肝功能、自身抗体检查及过敏原筛选试验(包括吸入物及接触物),疑为感染因素引起者可选择作末梢血异型淋巴细胞,血原虫、丝虫检查,尿液常规及培养,大便找虫卵或寄生虫,阴道涂片找霉菌或滴虫。鼻窦、齿、胸部、胃肠道和泌尿生殖道的 X 光摄片。直接皮肤划痕和皮内试验对疑为吸入变应原、皮肤真菌和念珠菌感染所致者有帮助。运动和热水浴诱发广泛的小风团是胆碱能性荨麻疹,光、热水试验可分别用于诊断日光性荨麻疹和热荨麻疹,可疑病因为食物变应原者可作各种食物排除试验,必要时结合实验室检查,如血沉、抗核抗体与血清补体测定,皮肤活检对有补体活化参与所致的荨麻疹诊断有

帮助。梅毒血清反应,以及测定冷球蛋白、冷纤维蛋白原,冷溶血素和冰块试验对冷荨麻疹诊断有帮助,以帮助查找病因。还要注意有些风团反应不是一个单独的疾病,而是另外一个基础病的症状。这些疾病包括:自身免疫病,如系统性红斑狼疮;肿瘤,如霍奇金淋巴瘤;血液病,如白血病、真性红细胞增多症;Loeffler 综合征;感染;大疱病;过敏性紫癜等^[7],还有的荨麻疹目前机制不明。

抗组胺药是治疗慢性特应性荨麻疹的首选药物^[8],枸地氯雷他定在欧共体已获准治疗慢性特发性荨麻疹,枸地氯雷他定在体内快速转化为地氯雷他定,地氯雷他定是高选择性阻断 H_1 受体,抑制各炎症介质的释放,如 IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、前列腺素 D_2 、白三烯、胰酶诱导的趋化因子等;同时,它还可抑制细胞黏附分子的表达,减少红细胞趋化及超氧化物^[9]。动物实验表明,该药半衰期为 27 h,其抑制组胺诱导的豚鼠结肠收缩作用较氯雷他定强 10 倍,抑制组胺诱导的小鼠足浮肿作用较氯雷他定强 4 倍。

临床慢性荨麻疹患者,必要时根据发病规律提前给药,待风团控制一段时间后如:一个月左右,撤药。如果有耐药性,可以逐渐加量或者经常换用不同的药物,以提高疗效。比较顽固者可合并应用 H_2 受体拮抗剂,如西米替丁、雷尼替丁等。如仍无效,可考虑换用三环类抗抑郁药多塞平、卡巴克洛等。对抗组胺药物无效时可考虑为荨麻疹性血管炎,还有如下几种特殊临床类型的荨麻疹,蛋白胍性荨麻疹、血清病型荨麻疹、皮肤划痕症、延迟性皮肤划痕症、延迟性压力性荨麻疹、冷荨麻疹、胆碱能性荨麻疹、热荨麻疹、遗传性家族性荨麻疹综合征等。

枸地氯雷他定片是一种新型抗组胺药,它作为一种增效、长效的口服抗组胺药。起效快、作用强,枸地氯雷他定片为非镇静性的高效、作用持久的三环类抗组胺药,为选择性外周 H_1 受体拮抗剂,可缓解过敏反应引起的各种症状^[10]。另外,体外研究结果,枸地氯雷他定可抑制组胺从肥大细胞释放。动物研究提示,枸地氯雷他定不易通过血脑屏障。本研究表明枸地氯雷他定片联合复方甘草酸苷片治疗慢性荨麻疹 4 周时的总有效率为 90%,停药 4 周后总有效率 84.61%,枸地氯雷

他定片安全性好,无心脏毒性,不影响胃肠功能。本研究中少数患者出现的副作用主要是轻度的嗜睡、口干、恶心和乏力等,但不影响治疗,停药后不良反应消失,迄今罕有过敏性反应及心悸、转氨酶升高及胆红素增加的报道。应用该药不影响生活和工作,服药次数少,患者依从性好;因口服该药吸收好,生物利用度高,不受饮食影响,其代谢不影响细胞色素 P450,因此可同时应用阿奇霉素、氟西丁、酮康唑等药物。医师接诊荨麻疹患者,应全面了解病史,详细检查患者,同时做皮肤划痕试验,及早了解患者是否同时伴有人工划痕症,以避免不必要的延误。

复方甘草酸苷片的主要成分为甘草酸,已有多个研究^[11-15]报道了它有抗变态反应,抗炎症和免疫调节作用。其抗炎作用主要是通过选择性地抑制与花生四烯酸发生反应的代谢酶的活性完成的,这使得前列腺素,白三烯等炎性介质无法产生。总之,慢性荨麻疹的病因、病情,治疗的疗程、疗效、剂量要全面分析、把握、总结,拿出科学治疗方法,要因病因人合理用药,慢性荨麻疹治疗原则为去除病因,抗过敏和对症治疗。笔者应用枸地氯雷他定联合复方甘草酸苷治疗慢性荨麻疹,增强了抗过敏疗效,有独特的临床应用价值,研究结果提示联合用药在其治疗第 4 周时和停药后 4 周的有效率相比较对照组都有明显提高,且两者差异有统计学意义,表明两药联合应用,可以提高慢性荨麻疹的治愈率,亦可提高其远期疗效,值得临床应用。

参考文献

- [1] 张学军. 皮肤性病学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:115-118.
- [2] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001:613-618.

- [3] 王玉涛. 美能治疗慢性荨麻疹的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(2):31.
- [4] 雷希春. 依匹斯汀联合复方甘草酸苷治疗慢性荨麻疹的疗效[J]. 中国保健营养, 2013, 23(6):54.
- [5] 郝飞. 甘草酸国外研究的进展[N]. 中华医学论坛报, 2001, 27(1):13.
- [6] 孙建方, 胡兹嘉, 刘训荃, 等. 仙特敏治疗 38 例荨麻疹临床疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 1995, 28(2):130.
- [7] 张学军. 皮肤性病学高级教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:211-213.
- [8] 刘进进, 张雄. 地氯雷他定联合胎盘多肽注射液治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2012, (11):36.
- [9] 张宝军, 周武强, 章晓丰, 等. 玉屏风胶囊联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2008, 27(4):214-215.
- [10] 张江安, 于建斌, 王宏瑾, 等. 盐酸依匹斯汀每日/隔日疗法治疗慢性荨麻疹临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1):62-63.
- [11] Benavides J, Schoemaker H, Dana C, et al. In vivo and in vitro interaction of the novel selective histamine H1 receptor antagonist mizolastine with H1 receptors in the rodent [J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(5):551-558.
- [12] Tasaka K. Epinastine: an update of its pharmacology, metabolism, clinical efficacy and tolerability in the treatment of allergic diseases[J]. Drugs Today, 2000, 36(11):735-757.
- [13] Odom RB, James WD, Berger TC. 安德鲁斯皮肤病学[M]. 9 版. 北京:科学出版社, 2001:160-161.
- [14] Fraunfelder FW. Epinastine hydrochloride for atopic disease[J]. Drugs Today, 2004, 40(8):677-683.
- [15] Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema[J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37(5):631-650.

(收稿日期:2015-05-15 编辑:王益平)

人类最高的品德是《曲礼》开头第三句话:“积而能散……临财毋苟得,临难毋苟免。很毋求胜人,分毋求多。”富裕了就散财施善于困穷之人,遇到发财的机会不要輕易攫取,要想到危险。遇到不要苟且逃避,即敢于担当。与人争执时不要一味求胜,在分配财物时不要多占。克制私欲,是中国文化的重要原则。