

· 临床经验 ·

当归饮子联合西替利嗪治疗慢性荨麻疹患者的
疗效及对免疫炎症因子的影响王棚芮^{1,2} 傅文斌¹ 孙弋淇¹ 黄安清¹ 杨超¹ 郭静²

慢性荨麻疹 (chronic urticaria, CU) 是一种以四肢及躯干反复出现的红斑、风团, 伴剧烈瘙痒的变态反应相关的皮肤病, 是由皮肤、黏膜小血管扩张和通透性增加导致的局限水肿反应。

CU 的病因尚未完全明确, 目前多认为免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的 I 型变态反应和组胺的释放与其发生密切相关, 且 T 辅助 (T helper, Th) 淋巴细胞失衡在 CU 发病机制中的作用逐渐引起学者重视^[1]。因此, 现代医学治疗 CU 多采用抗组胺药及激素类药物, 一旦停药, 皮疹、瘙痒反复出现, 且长时间服药可能出现不良反应^[2]。盐酸西替利嗪属于 H1 受体选择性拮抗剂, 可通过抑制 H1 受体活性产生抗过敏作用, 是临床常用的 CU 治疗药物, 但长期使用存在不良反应^[3]。CU 在中医学中属“瘾疹”的范畴, 有学者认为若素体本虚, 卫外不固, 虚邪贼风趁虚侵扰, 营卫交争可导致患者病情反复难愈, 血虚风燥证为 CU 常见证型^[4]。本团队既往发现, 当归饮子可通过调控细胞自噬、降低抑制血清炎性、免疫介质等途径, 调节 CU 动物模型的免疫功能^[5-7]。笔者将当归饮子与西替利嗪联合应用治疗血虚风燥证 CU, 观察其临床疗效及复发情况, 并通过比较治疗前后 IgE、IL-4、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2 等免疫、炎症相关因子的含量变化, 探讨 CU 发病的可能机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 CU 诊断标准 参照《中国荨麻疹治疗指

南》^[8] 中 CU 的诊断标准。

1.2 中医辨证分型标准 符合《中医病证诊断疗效标准》^[9] 血虚风燥证辨证分型标准。

2 纳入标准 (1) 符合 CU 诊断及中医血虚风燥证分型标准; (2) 年龄 18~60 岁; (3) 近 1 个月内未服用免疫抑制剂、糖皮质激素、抗组胺药物、抗胆碱能药物等; (4) 患者知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 物理性、药物性荨麻疹; (2) 妊娠或哺乳期女性; (3) 合并造血系统, 心、脑、肾功能障碍疾病; (4) 有精神疾病者; (5) 拒绝服用中药者。

4 一般资料 112 例为 2018 年 1 月—2020 年 4 月期间就诊于四川省人民医院中医外科和成都中医药大学附属医院皮肤科 CU 患者, 按就诊顺序拆开装有计算机事先产生的随机分配序列的信封, 根据信封内的编号分配入相应的观察组和对照组, 每组各 56 例。对照组男性 23 例, 女性 33 例; 年龄 27~58 岁, 平均 (33.5 ± 7.1) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (4.1 ± 1.3) 年。观察组男性 25 例, 女性 31 例; 年龄 26~54 岁, 平均 (34.4 ± 6.2) 岁, 病程 1~7 年, 平均 (3.7 ± 1.2) 年。两组患者治疗前性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经过四川省人民医院伦理委员会 (No. 2018015) 和成都中医药大学附属医院伦理委员会审批 (No. 201805)。

5 治疗方法 对照组口服盐酸西替利嗪片 (西可韦, 每片 10 mg, 苏州东瑞制药, 批号: 180046), 每次 10 mg, 每晚 1 次, 连续 4 周。观察组在对照组治疗基础上加用当归饮子治疗 (免煎颗粒由四川新绿色药业生产提供, 处方: 当归 20 g 川芎 15 g 白芍 15 g 生地黄 15 g 荆芥 12 g 防风 15 g 生黄芪 20 g 鸡血藤 15 g 刺蒺藜 9 g 制何首乌 10 g 炙甘草 6 g), 100 mL 温水冲服, 每天 3 次, 每周 7 天, 连续 4 周。嘱两组患者在观察期间饮食清淡, 忌食海鲜及蛋白制品。避免受风、寒刺激, 接触水温以 25~38 °C 为宜。

6 观察指标及检测方法

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82074443); 国家自然科学基金面上项目 (No. 81873310); 四川省科学技术厅科技计划应用研究项目 (No. 2018JY0660)

作者单位: 1. 四川省人民医院中医外科 (成都 610000); 2. 成都中医药大学附属医院皮肤科 (成都 610000)

通讯作者: 郭静, Tel: 028-87769902, E-mail: 623216874@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20210321. 147

6.1 症状及体征评分 治疗前及治疗结束后 3 天内参照《中药新药临床研究指导原则》^[10], 评分以患者自觉症状、体征为依据, 主要包括患者风团数量、大小、发生次数、持续时间及瘙痒程度, 各条目根据症状从无、轻、中、重度分别计 0~3 分, 积分之和即为症状及体征评分。评分越高, 表示症状越重。

6.2 荨麻疹活动性评分 (urticaria activity score, UAS) 治疗前及治疗结束后 3 天内进行, 评价内容包括瘙痒和风团 2 个条目, 每个条目包含 4 个选项, 按程度轻重计 0~3 分, 积分之和即为 UAS^[11]。分数越高, 表示 CU 活动性越强。

6.3 临床疗效及复发率 根据患者治疗前后症状及体征评分计算症状评分下降指数 (symptom score decline index, SSRI), $SSRI = [(治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分] \times 100\%$ 。根据 SSRI 分级标准评价治疗效果^[11], 治愈: $SSRI > 90\%$; 显效: $SSRI 61\% \sim 90\%$; 好转: $SSRI 20\% \sim 60\%$; 无效: $SSRI < 20\%$ 。有效率 (%) = (治愈 + 显效 + 好转) / 总例数 $\times 100\%$ 。治疗结束 3 个月后通过电话随访, 观察患者复发情况, 复发率 (%) = (复发例数 / 有效例数) $\times 100\%$ 。

6.4 血清 IgE、IL-2、IFN- γ 、IL-4 含量检测 患者于治疗前 1 天及治疗结束 3 天内抽晨起空腹静脉血 6 mL, 以 3 000 r/min, 离心 20 min, 吸取上层血清保存 -80 °C 冰箱内备检。采用全自动酶标仪检测血清 IgE、IL-2、IFN- γ 、IL-4 含量变化。检测试剂盒由上海森雄科技公司提供 (货号: SX01852、SX01858、SX01871、SX01896)。

7 统计学方法 使用 SPSS 20.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立 t 检验, 两组内治疗前后比较, 采用配对 t 检验; 计数资料以绝对数和相对数 (%) 表示, 两组比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 1 脱落情况 2 组治疗期间均无脱落病例。
- 2 两组症状及体征评分比较 (表 1) 两组患者

治疗后症状及体征评分较治疗前均降低 ($P < 0.05$), 且观察组降低程度较对照组更明显 ($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后 UAS 及 SSRI 比较 (表 2) 两组治疗后 UAS、SSRI 较治疗前均降低, 且观察组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 UAS 及 SSRI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	UAS (分)	SSRI (%)
观察	56	治疗前	4.67 $\pm$ 0.62	11.97 $\pm$ 2.41
		治疗后	1.58 $\pm$ 0.43* [△]	4.87 $\pm$ 0.53* [△]
对照	56	治疗前	4.70 $\pm$ 0.65	12.10 $\pm$ 2.54
		治疗后	2.37 $\pm$ 0.51*	6.81 $\pm$ 0.70*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

4 两组临床疗效及复发率比较 观察组中治愈 24 例, 显效 20 例, 好转 7 例, 无效 5 例; 对照组治愈 16 例, 显效 19 例, 好转 9 例, 无效 12 例; 观察组治疗有效率为 91.07% (51/56), 高于对照组 [78.57% (44/56)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.31$, $P < 0.01$); 观察组复发率为 13.73% (7/51), 低于对照组 [38.64% (17/44)], 差异亦有统计学意义 ($\chi^2 = 16.21$, $P < 0.01$)。

5 两组治疗前后血清 IgE、IL-2、IFN- γ 、IL-4 含量比较 (表 3) 治疗后两组血清 IgE、IL-4 含量降低 ($P < 0.05$); 观察组血清 IFN- γ 、IL-2 含量升高 ($P < 0.05$), 对照组治疗后血清 IFN- γ 、IL-2 含量较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$), 且观察组血清 IFN- γ 、IL-2 含量高于对照组, 血清 IgE、IL-4 含量低于对照组 ($P < 0.05$)。

6 不良反应比较 观察组出现胃肠道不适 2 例, 嗜睡 1 例, 对照组出现嗜睡和胃肠道不适各 1 例。均未做特殊处理。

讨 论

CU 属中医学“瘾疹”“游风”等的范畴,《证治准绳》曰“夫邪热客于皮肤, 遇风寒所伤则起瘾疹, 热多则色赤, 风多则色白, 甚者痒痛, 搔之则成疮”^[11], 说明本病发病多与风邪相关, 且易夹杂寒、热等他邪

表 1 两组治疗前后症状及体征评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	风团数量	风团大小	风团发生次数	风团持续时间	瘙痒程度
观察	56	治疗前	2.51 $\pm$ 0.53	2.39 $\pm$ 0.60	2.56 $\pm$ 0.40	2.34 $\pm$ 0.51	2.31 $\pm$ 0.41
		治疗后	1.60 $\pm$ 0.52* [△]	0.92 $\pm$ 0.30* [△]	1.41 $\pm$ 0.67* [△]	0.44 $\pm$ 0.34* [△]	0.57 $\pm$ 0.25* [△]
对照	56	治疗前	2.53 $\pm$ 0.55	2.42 $\pm$ 0.57	2.50 $\pm$ 0.43	2.40 $\pm$ 0.47	2.34 $\pm$ 0.44
		治疗后	1.94 $\pm$ 0.57*	1.21 $\pm$ 0.41*	1.85 $\pm$ 0.53*	0.89 $\pm$ 0.37*	0.97 $\pm$ 0.32*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后血清 IgE、IL-2、IFN- γ 、IL-4 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgE (g/L)	IL-2 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IL-4 (ng/L)
观察	56	治疗前	157.24 $\pm$ 61.21	26.43 $\pm$ 8.49	12.49 $\pm$ 4.83	7.85 $\pm$ 2.15
		治疗后	30.87 $\pm$ 7.54 ^{*Δ}	37.14 $\pm$ 8.57 ^{*Δ}	13.16 $\pm$ 5.57 ^{*Δ}	3.04 $\pm$ 0.71 ^{*Δ}
对照	56	治疗前	149.38 $\pm$ 70.49	25.71 $\pm$ 7.91	12.17 $\pm$ 4.21	7.19 $\pm$ 2.02
		治疗后	64.54 $\pm$ 11.46 [*]	27.76 $\pm$ 7.54	17.49 $\pm$ 6.51	4.57 $\pm$ 1.01 [*]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

致病。荨麻疹致病因素复杂,目前多认为与饮食、药物、昆虫叮咬、感染、遗传、内科疾病等导致的免疫紊乱有密切关系^[13]。西医治疗多以抗组胺药为主,对急性发作的荨麻疹见效迅速,但当急性荨麻疹因失治、误治后形成 CU,使用抗组胺药效果欠佳,且反复发作,患者往往寻求中医药治疗。血虚风燥证为 CU 常见中医临床证型,治疗当以养血固表、消风止痒为主^[4]。

当归饮子出自《重订严氏济生方》^[14],其主“内蕴风热,皮肤疮疥”。方中蒺藜、荆芥、防风祛风散邪,黄芪补脾固卫,当归、川芎、白芍、生地黄属四物汤,可养血活血,制首乌养血润肤,全方祛风散邪、和营养血,动静结合,补而不滞。王乔新等^[15]发现当归饮子联合依巴斯汀片可上调皮肤瘙痒症患者血清补体 3、4 水平,抑制炎症介质释放,从而缓解患者风团、瘙痒等症状。

近年研究发现, CU 发病与 Th1/Th2 平衡有重要关系^[16]。Th1 和 Th2 属于 Th 细胞的两个亚型,其中, Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 等介导细胞免疫, Th2 分泌 IL-4 等主要介导体液免疫,可促进 B 细胞活化,产生 IgE,参与速发型过敏反应。因此, IL-2、IFN- γ 、IL-4 的含量可反映 Th1 和 Th2 的功能状态^[17]。本次研究发现,两组 CU 患者治疗前 IL-2、IFN- γ 含量均明显减低,而 IL-4 水平较高增高,经治疗后观察组 IL-2、IFN- γ 水平增高, IL-4 水平明显降低,说明 CU 患者治疗前存在 Th1/Th2 比例失衡,而药物治疗作用与调节 Th1/Th2 失衡有关,这与安国芝等^[18]的报道一致。CU 患者治疗前 IL-2 水平下降, IL-4 水平增高,说明此时 Th1 细胞被抑制, Th2 细胞功能亢进,后者产生的 IL-4 可诱导淋巴细胞合成 IgE,介导过敏反应发生。IL-4 可以增加 IgE 的 Fc 段低亲和力受体的表达,释放可溶性 CD3/IgE 结合因子,而 Th1 分泌的 IFN- γ 对 IL-4 的功能有抑制作用,此为 CU 患者 Th1/Th2 失衡导致荨麻疹加重的机制。杜跃健等^[19]发现当归饮子可降低气血亏虚型 CU 患者血清 IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的含量,减少患者风团、红斑以及瘙痒程度。

IgE 为介导 I 型过敏反应的主要抗体, Kessel A 等^[20]认为 CU 患者血清 IgE 含量与荨麻疹的严重程度和持续时间呈正相关。肥大细胞脱颗粒是荨麻疹发作的始动环节,而肥大细胞、嗜碱性粒细胞稳定性与表面的高亲和力 IgE 受体 (high affinity IgE receptor, Fc ϵ R I) 结合的饱和度相关,当血清中的 IgE, 抗 Fc ϵ R I 或游离 Fc ϵ R I 升高时导致饱和度的变化可诱导细胞释放组胺等介质,产生风团、红斑等^[21]。何泽生等^[22]比较 CU、急性荨麻疹 (acute urticaria, AU) 患者及健康人血清 IgE 水平发现, CU 患者 IgE 水平明显低于 AU 患者,但高于健康人组,说明 IgE 介导激发嗜碱性粒细胞、肥大细胞释放组胺时 AU 所需 IgE 水平高于 CU,可能是因为 CU 患者肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面 Fc ϵ R I 饱和度升高导致细胞处于致敏状态,比一般状态下易受到激发释放介质引起皮肤症状,这就是 CU 患者常常反复发作的原因。在本次研究中,两组患者治疗后 IgE 均下降,且观察组治疗后血清 IgE 含量低于对照组,说明当归饮子联合西替利嗪可降低患者血清 IgE 含量增强肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面稳定性,减少组胺释放。在动物实验中,当归饮子高、中、低剂量组均可降低小鼠血清 IgE 含量以及血管壁组织 IL-4 表达^[23]。李焕铭等^[24]发现中药当归饮子可显著降低 CU 患者血清 IgE 含量,这与本次观察结果相符。

西替利嗪属于第 2 代 H1 受体拮抗剂,具有良好的抗组胺效果,以及抑制炎症介质释放的作用,属于 CU 治疗的常用药物。笔者在临床实践中发现,部分 CU 患者使用抗组胺药物后起效较快,但停药后皮疹、瘙痒等容易复发,多数患者可能需连续用药 2 周以上,这可能是因为仅 45%~60% 的患者对抗组胺药敏感^[25]。因此,在使用西替利嗪治疗 CU 时,在患者皮肤症状减轻后应维持原剂量治疗 10 天以上至 1~2 个月,或结合中药治疗缩短用药时间,减少复发。

因条件所限,本次研究仅选取两家医院患者纳入研究,今后仍需扩大样本量及研究中心进行统一标准的长时间临床观察验证结论。

参 考 文 献

- [1] 刘军连, 王晓菲, 徐冰心, 等. 自身免疫性慢性荨麻疹患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测和比例分析 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33 (1): 96-99.
- [2] 严可心, 肖汀. 慢性难治性荨麻疹的药物治疗 [J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49 (10): 631-633.
- [3] 吴卉. 长期服用西替利嗪致肠梗阻一例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 47 (7): 469.
- [4] 许红实, 张焱. 从肺主皮毛辨证分型辨治荨麻疹 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31 (8): 49-50.
- [5] 徐风, 李代乾, 张美恒, 等. 基于自噬途径探讨当归饮子缓解 CU 模型小鼠过敏反应的效应机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (12): 56-63.
- [6] 郭敏, 彭丽, 郭静. 当归饮子对慢性荨麻疹小鼠外周血清 IL-17、IL-23 水平的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (9): 4121-4123.
- [7] 王栩芮, 周策, 钟振东, 等. 当归饮子加减方对气血两虚模型小鼠迟发型超敏反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (3): 345-347.
- [8] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南 [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47 (7): 514-516.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 148.
- [10] 郑筱萸主编. 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: 126-128.
- [11] Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. The urticaria activity score—validity, reliability, and responsiveness [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6 (4): 1185-1190.
- [12] 明·王肯堂. 证治准绳 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 151-152.
- [13] 苏文星, 唐敏慧, 王娟娟, 等. 慢性自身免疫性荨麻疹的研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36 (6): 374-377.
- [14] 宋·严用和. 重订严氏济生方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 220.
- [15] 王乔新, 刘凤云, 李春生. 当归饮子联合依巴斯汀片治疗血虚风燥型老年性皮肤瘙痒症患者临床评价 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32 (12): 1438-1441.
- [16] 宿斌, 熊志飞, 赵炳, 等. 慢性自发性荨麻疹患者血清维生素 D、脱氢表雄酮硫酸酯水平与 Th1/Th2 细胞因子及免疫球蛋白的关系分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 (4): 435-439.
- [17] 刘凤英, 胡建峰, 蒋彬. 慢性荨麻疹患者 T 细胞亚群、白细胞介素、免疫球蛋白与补体的检测及临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28 (1): 76-78.
- [18] 安国芝, 何泽生, 孟昭影, 等. 盐酸非索非那定联合卡介菌多糖核酸对 CIU 患者血清总 IgE 及 Th1/Th2 的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28 (6): 575-578.
- [19] 杜跃健, 肖慧霞. 当归饮子治疗气血亏虚型慢性荨麻疹的临床疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39 (8): 18-19.
- [20] Kessel A, Helou W, Bamberger E, et al. Elevated serum total IgE—a potential marker for severe chronic urticaria [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 153 (3): 288-293.
- [21] Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc (epsilon) RIalpha autoantibodies? [J]. FASEB J, 2001, 15 (12): 2268-2274.
- [22] 何泽生, 安国芝, 赵海春, 等. 慢性特发性荨麻疹患者外周血总的相关性 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27 (3): 246-249.
- [23] 郭静, 艾儒棣, 朱晓燕, 等. 当归饮子对复合型慢性荨麻疹致敏小鼠模型细胞因子的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29 (2): 159-161.
- [24] 李焕铭. 中药当归饮子治疗慢性荨麻疹疗效及安全性分析 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35 (9): 24.
- [25] 张倩雯, 梁碧华, 李润祥, 等. 慢性自发性荨麻疹发病机制及其治疗的研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22 (4): 332-335.

(收稿: 2020-11-30 在线: 2021-05-17)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶