

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.017  
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0099-04

临床研究·论著

## 环孢素A治疗特应性皮炎的疗效观察

王丽<sup>1</sup>, 陈子兰<sup>1</sup>, 陈庆东<sup>2</sup>, 王薇<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院 皮肤科, 海南 海口 570208;  
2. 东方市人民医院 皮肤科, 海南 东方 572600)

**摘要:** **目的** 评价环孢素A治疗特应性皮炎的疗效和安全性。**方法** 选取2016年1月—2018年12月中南大学湘雅医学院附属海口医院皮肤科收治的64例特应性皮炎患者, 随机分为治疗组和对照组, 每组32例。对照组口服依巴斯汀片20 mg/d联合医用凡士林外用; 治疗组口服环孢素A 3 mg/(kg·d)联合医用凡士林外用。采用酶联免疫吸附试验检测血清总免疫球蛋白E(TIgE)水平; 比较两组患者在治疗后第4周、第8周的临床总有效率、SCORAD积分、TIgE水平; 比较两组患者的不良反应, 评价其疗效及安全性。**结果** 治疗后第4周, 治疗组SCORAD积分低于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗组血清TIgE低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后第8周, 治疗组有效率高与对照组( $P < 0.05$ ), 治疗组的SCORAD积分低于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗组血清TIgE低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 环孢素A治疗特应性皮炎的有效率优于依巴斯汀。环孢素A能迅速控制病情, 3 mg/(kg·d)的使用剂量用药安全, 不良反应少。

**关键词:** 特应性皮炎; 环孢素A; 依巴斯汀; 疗效; 安全性

**中图分类号:** R751

**文献标识码:** A

## Therapeutic effect of cyclosporine A in treatment of atopic dermatitis

Li Wang<sup>1</sup>, Zi-lan Chen<sup>1</sup>, Qing-dong Chen<sup>2</sup>, Wei Wang<sup>1</sup>

(1. Department of Dermatology, Haikou Hospital Affiliated to Central South University Xiangya Hospital, Haikou, Hainan 570208, China; 2. Department of Dermatology, Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan 572600, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect and safety of cyclosporine A in the treatment of patients with atopic dermatitis. **Methods** A total of 64 patients were randomly divided into two groups, each of 32 cases. The control group was treated with ebastine tablet 20 mg once daily and vaseline for external use. The treatment group was treated with cyclosporine A 3 mg/kg once daily and vaseline for external use. The two groups patients were treated for 8 weeks. The clinical curative effect and SCORAD scores and total IgE value in serum in 4th and 8th week were observed. All the adverse reactions were recorded. **Results** After 4 weeks of treatment, the SCORAD score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The serum TIgE of the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The above differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 8 weeks of treatment, the effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The SCORAD score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The serum TIgE of the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The effect of cyclosporine A is better than ebastine in the treatment of patients with atopic dermatitis. The disease was quickly controlled with cyclosporine A.

收稿日期: 2020-12-08

Less adverse reactions and more safety with cyclosporine A 3 mg/kg once daily occurred in the research.

**Keywords:** dermatitis, atopic; cyclosporine a; ebastine; effective rate; safety

特应性皮炎是一种以慢性湿疹性皮肤肿块为临床特征的皮肤疾病,与遗传有关,病程较长且反复发作。患者表现为皮肤干燥脱屑、瘙痒剧烈和慢性皮炎,常伴有睡眠不足和心理问题,患者的生活质量下降<sup>[1-2]</sup>。特应性皮炎的发病机制尚未完全阐明,可能与皮肤屏障功能缺陷、遗传易感性、免疫功能紊乱和微生物定植有关<sup>[3-4]</sup>,其中,免疫功能紊乱引起免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平升高和嗜酸性粒细胞增多。常规治疗以重建皮肤屏障、局部抗炎治疗如外用糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂、口服抗组胺药及免疫调节剂,酌情抗感染治疗以及光疗等。但是对于部分病情严重者,常规治疗效果欠佳<sup>[5]</sup>。环孢素A(cyclosporin A, CsA)是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,可通过抑制T淋巴细胞的活化来发挥免疫抑制作用,广泛用于对常规局部治疗无效的重度特应性皮炎患者。本研究旨在观察CsA治疗特应性皮炎患者的有效性和安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年1月—2018年12月中南大学湘雅医学院附属海口医院皮肤科收治的特应性皮炎患者64例作为研究对象。随机分为治疗组和对照组,每组32例。纳入标准:①采用Williams诊断标准,确诊为特应性皮炎<sup>[6]</sup>;②严重程度分级采用SCORAD标准(欧洲特应性皮炎特别工作组制订)<sup>[7]</sup>;③患者签署知情同意书,同意参加该项研究;④3个月内无口服免疫调节剂、抗组胺药及糖皮质激素等药物。排除标准:①伴有严重系统疾病者,包括心血管系统,肝脏或肾脏疾病,全身感染尤其是结核、肝炎,恶性肿瘤等;②妊娠及哺乳期患者。对照组男性16例,女性16例,年龄18.2~45.3岁,平均(29.6±9.3)岁。治疗组男性17例,女性15例,年龄18.3~44.9岁,平均(30.5±8.1)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗前,两组SCORAD评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 药物

CsA(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG公司,规格25 mg×50片/盒);依巴斯汀片(杭州澳医保灵药业有限公司,规格10 mg×10片/盒),医用凡士林(山东利尔康医疗科技股份有限公司)。

### 1.3 方法

比较两组患者治疗前、治疗后第4周、治疗后第8周的SCORAD评分、相关血液指标、临床总有效率,完成对药物安全性的评测。

**1.3.1 治疗方法** 治疗组选用CsA 3 mg/(kg·d)口服,同时配以联合医用凡士林进行外部治疗;对照组采取依巴斯汀片20 mg/d口服,同时配以医用凡士林进行外部治疗。治疗过程之中,疗程合计8周,每日口服药和外用药均用药1次。

**1.3.2 酶联免疫吸附试验检测总免疫球蛋白E(TIgE)水平** 在治疗前、治疗后第4周、治疗后第8周分别收取患者肘部静脉血2 ml, 3 000 r/min离心5 min,取上清液。实验严格按照酶联免疫吸附试验试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)说明书操作。将25 μl标准品与待测血清加入到每个反应孔之中,实验共70孔,空白孔1孔,标准品5孔,治疗组32孔,对照组32孔,温育15 min后,将100 μl酶结合物加入其中,静置20 min,分别加入50 μl滴显色液A和50 μl滴显色液B,避光静置15 min,之后再加入终止液50 μl,最后,在酶标仪450 nm波长处读取吸光度值,根据标准曲线和每个样本的吸光度值计算其水平。

**1.3.3 疗效评价标准** ①SCORAD评分:根据患者皮损严重程度(a)和皮肤病变范围(b)等客观体征评价项目及睡眠受影响程度和瘙痒(c)等主观症状进行SCORAD评分。SCORAD评分=7a/2+b/5+c。分别于治疗前、后采用SCORAD评分标准为依据进行评估。②疗效判定标准按4级疗效标准评定(尼莫地平法):皮损消退率=(治疗前SCORAD分值-治疗后SCORAD分值)/治疗前SCORAD分值×100%。其中,皮损消退率≥90%为基本痊愈;皮损消退率为60%~<90%为显效;皮损消退率20%~<60%为有效;皮损消退率<20%为无效。总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用重复测量设计的方差分析; 计数资料以构成比 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前、后 SCORAD 评分比较

两组治疗前、治疗后第 4 周、治疗后第 8 周 SCORAD 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 SCORAD 评分有差异 ( $F = 13.250, P = 0.000$ ); ②两组静息状态下的 SCORAD 评分有差异 ( $F = 68.380, P = 0.000$ ), 治疗后治疗组较对照组的 SCORAD 评分低; ③两组的 SCORAD 评分变化趋势有差异 ( $F = 11.210, P = 0.000$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 SCORAD 评分比较 ( $n = 32, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周
治疗组	60.25 $\pm$ 9.56	31.23 $\pm$ 8.06	19.45 $\pm$ 10.58
对照组	59.63 $\pm$ 10.23	45.05 $\pm$ 9.16	39.32 $\pm$ 9.53

### 2.2 两组临床总有效率比较

两组临床总有效率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.030, P = 0.008$ ), 治疗组高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床总有效率比较 ( $n = 32$ )

组别	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效例 (%)
治疗组	5	16	10	1	31(96.87)
对照组	1	6	15	10	22(68.75)

### 2.3 两组患者治疗前后 TIgE 比较

两组治疗前、治疗后第 4 周、治疗后第 8 周 TIgE 比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 TIgE 有差异 ( $F = 23.350, P = 0.000$ ); ②两组静息状态下的 TIgE 有差异 ( $F = 152.580, P = 0.000$ ), 治疗组较对照组低; ③两组的 TIgE 变化趋势有差异 ( $F = 19.350, P = 0.000$ )。见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间每 2 周复查一次血压、每 4 周复查血常规、生化全套等指标。治疗组 1 例血压升高, 1 例胃肠道不适, 对症处理后, 临床症状均消

失。对照组 1 例口干, 1 例轻度嗜睡。所有出现不良反应的患者症状较为轻微, 不影响继续治疗。

表 3 两组患者治疗前后 TIgE 比较 ( $n = 32, u/ml, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
治疗组	1 264.34 $\pm$ 675.51	401.43 $\pm$ 95.63	106.72 $\pm$ 68.37
对照组	1 302.63 $\pm$ 693.23	747.05 $\pm$ 120.16	351.32 $\pm$ 89.53

## 3 讨论

特应性皮炎是一种慢性瘙痒性炎症性皮肤病, 可影响多达 25% 儿童和 2% ~ 3% 成人。特应性皮炎以 TH2 型免疫反应为主导, 表现为血清 TIgE 升高及白细胞介素-4(IL-4)产物上调和  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 产物下调<sup>[8]</sup>。通过之间的相互作用, TIgE 与肥大细胞进一步促进了组胺的释放, 以及趋化因子的表达等过程<sup>[9-10]</sup>。TIgE 在特应性皮炎患者的血清中多呈现异常升高的状态, 可以通过检测患者血液中的 TIgE 水平来评估其临床疗效。由于特应性皮炎患者的病情严重程度、合并症及发病年龄变异很大, 在治疗中应根据患者的具体情况制定个体化治疗方案。多数特应性皮炎患者借助常规的治疗手段, 诸如保湿剂的使用、糖皮质激素外用、诱发因素避免及使用钙调神经磷酸酶抑制剂等方式进一步缓解临床症状<sup>[11]</sup>, 与此同时, 针对出现广泛皮损, 抵抗治疗的中、重度特应性皮炎患者, 需要进一步采用药物进行系统性治疗。

依巴斯汀是第 2 代抗组胺药物, 药物本身及其代谢产物均不能通过血脑屏障, 因此仅有轻微的镇静作用。依巴斯汀具有迅速而长效的组胺抑制作用, 还能拮抗白三烯, 口干、头晕、嗜睡等不良反应的发生率  $< 10\%$ <sup>[12-13]</sup>。本研究采用依巴斯汀联合凡士林的治疗方法, 8 周后有效率为 68.75%, SCORAD 总分下调 34.06%, TIgE 由治疗前 (1 302.63  $\pm$  693.23) u/ml 降至治疗后 (351.32  $\pm$  89.53) u/ml。但仍有相当一部分临床症状较严重患者没有得到明显改善。

CsA 是一种强效免疫抑制剂, 能抑制 T 淋巴细胞活化和肥大细胞产生炎症因子, 并能扭转特应性皮炎患者 TH1/TH2 的失衡。相关文献报道显示, CsA 针对于肥大细胞的活性同样存在一定抑制作用, 与此同时, 还能够针对肥大细胞与皮肤周围神经纤维之间的相互作用进行影响<sup>[14-15]</sup>。SCHMITT 等<sup>[16]</sup>的

一项 Meta 分析共纳入 15 项研究,包括 602 例特应性皮炎患者。这些特应性皮炎患者使用 CsA 治疗后病情均有所改善,治疗 2 周后,低剂量组(3 mg/kg)疾病严重程度下降 22%,高剂量组( $\geq 4$  mg/kg)下降 40%,治疗 6~8 周后,相对有效率为 55%。CZECH 等<sup>[17]</sup>研究 CsA 在严重特应性皮炎患者中独立于体重的给药方案。106 例严重特应性皮炎成年患者随机接受每天 150 mg/d(低)或 300 mg/d(高)CsA 的起始剂量治疗,两个治疗组在 2 周后均皮损减少、瘙痒减轻、睡眠改善、生活质量提高,但高剂量组更有效;大部分患者皮损减轻过半,上述“非体重计算给药法”短期治疗严重特应性皮炎患者是可行的。300 mg/d 的起始剂量比 150 mg/d 更有效,但 150 mg/d 的剂量更适合于起始治疗,因其有良好的肾脏耐受性。本研究采用 3 mg/(kg·d)CsA 联合凡士林的治疗方案,8 周后有效率为 68.75%,SCORAD 总分下降,TIgE 水平下降。

大多数特应性皮炎患者对 CsA 耐受性良好。常见的不良反应包括肾毒性,血压、血脂、尿酸升高,电解质异常等,且与用药剂量和持续时间相关。随着用药时间的延长,各种机会感染和恶性肿瘤的风险增加。因此,不建议 CsA 在特应性皮炎患者中持续长期治疗,通常持续用药 9~12 个月。不应将光疗与 CsA 联用,会增加皮肤恶性肿瘤的风险<sup>[18]</sup>。用药期间,应当针对性地开展患者复查,每 2~4 周针对患者的血压、生化全套以及血常规等指标进行复查,在条件允许的情况之下还能够针对性进行血药浓度的检测。本研究的 CsA 用量为 3 mg/(kg·d),用药剂量较小,且患者数量有限,不良反应发生较少、较轻微,1 例为血压升高、1 例为胃肠道不适。

综上所述,3 mg/(kg·d)CsA 治疗特应性皮炎总有效率优于普通抗组胺药依巴斯汀,对顽固型患者能迅速控制病情,不良反应发生较少。一旦达到并维持或接近清除状态,应逐渐减少或停止使用 CsA,并通过润肤剂,局部用药和/或光疗维持。

#### 参考文献:

- [1] BIEBER T. Atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1483-1494.
- [2] ELIAS P M, HATANO Y, WILLIAMS M L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1337-1343.
- [3] 白晓云. 婴儿湿疹临床表现与治疗的相关研究进展[J]. 广东化

工, 2019, 46(20): 67-69.

- [4] LIU P, ZHAO Y, MU Z L, et al. Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis[J]. *中华医学杂志(英文版)*, 2016, 129(7): 757-762.
- [5] KATAYAMA I, KOHNO Y, AKIYAMA K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(3): 377-398.
- [6] 顾恒, 陈祥生, 陈崑, 等. 特应性皮炎诊断标准的评价[J]. *中华皮肤科杂志*, 2000, 33(4): 222-226.
- [7] 吴志华. 现代皮肤病性病[M]. 广州: 广东人民出版社, 2000: 117-124.
- [8] MU Z L, ZHAO Y, LIU X J, et al. Molecular biology of atopic dermatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 47(2): 193-218.
- [9] MALLOY C A, YOUSEF E. Determination of severity of atopic dermatitis: role of eosinophilic cationic protein (ECP)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 123(2): s39.
- [10] 薛慧, 李军娜, 张焕珍, 等. 398 例特应性皮炎患儿血清 IgE 检测结果分析[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(9): 1315-1317.
- [11] AKDIS C A, AKDIS M, BIEBER T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European academy of allergology and clinical immunology/ American academy of allergy, asthma and immunology/ PRACTALL consensus report[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1): 152-169.
- [12] 尹晓慧. 依巴斯汀治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005, 21(12): 1005.
- [13] 陈绍谦, 蔡川川, 郑明振. 依巴斯汀和左西替利嗪治疗慢性特发性荨麻疹的临床对照研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2006, 22(1): 47-49.
- [14] 张志清, 智丽敏. 环孢素 A 新制剂研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(9): 643-646.
- [15] ARCHER T M, BOOTHE D M, LANGSTON V C, et al. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature[J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(1): 1-20.
- [16] SCHMITT J, SCHMITT N, MEURER M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21: 606-619.
- [17] CZECH W, BRAUTIGAM M, WEIDINGER G, et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporin microemulsion is effective in severe Atopic dermatitis and improves the quality of life[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42(4): 653-659.
- [18] WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, et al., Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(6): 850-878.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王丽, 陈子兰, 陈庆东, 等. 环孢素 A 治疗特应性皮炎的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 99-102.

Cite this article as: WANG L, CHEN Z L, CHEN Q D, et al. Therapeutic effect of cyclosporine A in treatment of atopic dermatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 99-102.