

· 药物与临床 ·

他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹的临床研究

王秋枫¹, 李 丽², 夏汝山¹, 江彬彬¹, 杨维玲¹ (1. 第二炮兵总医院皮肤科, 北京 100088 2. 第二炮兵总医院医务部, 北京 100088)

[摘要] 目的 评价 0.1% 他克莫司软膏治疗成人慢性手部湿疹的疗效和安全性。方法 86例慢性手部湿疹患者按就诊顺序进入试验组和对照组, 分别接受 0.1% 他克莫司软膏 (试验组) 或丁酸氢化可的松乳膏 (对照组) 治疗; 每日 2 次, 疗程为 4 周; 于治疗前及治疗后每周随访 1 次, 疗效评估使用标准的手部湿疹评分系统 (JHS), 患者作视觉尺度 VAS 瘙痒症状测试及皮炎改善程度的自我评估, 并记录不良反应。结果 经过 4 周的治疗后, 试验组和对照组的有效率分别为 83.7% 和 46.5%, 试验组的有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组的 JHS 明显下降, 与患者自我评价符合, 同对照组 JHS 相比, 差异有统计学意义。试验组 9 例局部出现不同程度灼热、瘙痒等不适感, 均于 2~3 d 后消失; 对照组 3 例出现一过性皮肤发红、刺痛, 停药后消失。结论 0.1% 他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹安全且效果良好。

[关键词] 手部湿疹; 他克莫司软膏; 丁酸氢化可的松乳膏

[中图分类号] R986 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2010)04-0288-03

Clinical study of tacrolimus ointment in the treatment of chronic hand eczema

WANG Qi-feng¹, LI Li², XIA Ru-shan¹, JIANG Bin-bin¹, YANG Wei-ling¹ (1. Department of Dermatology, General Hospital of PLA Second Artillery Beijing 100088, China 2. Medical Department General Hospital of PLA Second Artillery Beijing 100088, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of chronic hand eczema in patients. **Methods** A total of 86 patients with chronic hand eczema applied 0.1% tacrolimus ointment or hydrocortisone butyrate cream twice daily for 4 weeks. Efficacy was evaluated by the use of a standardized hand score (JHS). **Results** The clinical efficacy rates of 0.1% tacrolimus and hydrocortisone butyrate group in patients were 83.7% and 46.5%, 0.1% tacrolimus was significantly more effective than control group in patients with chronic hand eczema ($P < 0.05$). The hand eczema score in 0.1% tacrolimus ointment group declined significantly compared with control group. The common but temporary side effects in tacrolimus ointment group included skin itching and burning on the application site. **Conclusions** The results show that 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of chronic hand eczema in patients is effective and safe.

[Keywords] hand eczema; tacrolimus ointment; hydrocortisone butyrate cream

手部湿疹是皮肤科常见的一种湿疹皮炎类疾病。病因复杂, 多与变态反应有关; 治疗较为棘手, 尤其是慢性手部湿疹, 其病程反复迁延, 皮肤屏障功能已遭到破坏, 对传统的治疗方法 (如外用激素、UV 照射) 多不敏感。0.1% 他克莫司软膏是一种新型的外用抗炎药物, 已成功地用于特应性皮炎、银屑病等炎症性疾病的治疗。鉴于他克莫司有确切的抗炎作用, 同时可促进皮肤胶原的合成和皮肤屏障的恢复, 故理论上该药不仅可代替激素类制剂的抗炎作用, 避免了因长期外用激素引起的皮肤萎缩和毛细血管扩张等不良反应, 而且在一定程度上改善因长期外用激素所致的皮肤屏障破坏^[1]。为此, 笔者于 2009-1~2010-4 采用 0.1% 他克莫司乳膏治疗慢性

湿疹 43 例, 并与丁酸氢化可的松乳膏进行对照, 现将结果报告如下。

1 病例选择

研究对象为 2009 年 1 月至 2010 年 4 月本科门诊拟诊为慢性手部湿疹的患者。入组标准: ①根据病史及临床表现诊断为慢性手部湿疹; ②年龄 18~65 岁, 男女不限; ③育龄女性入选前妊娠试验阴性; ④签署知情同意书。排除标准: ①近 2 周内局部使用激素药物或给予 UV 照射; ②近 4 周内口服激素、免疫抑制剂及维甲酸类药物; ③对大环内酯类或软膏中任何成分过敏史者; ④妊娠或哺乳期妇女。剔除标准: ①患者希望退出治疗; ②疗效不佳; ③违反方案; ④患者失访。

2 治疗与评价方法

[作者简介] 王秋枫 (1971-), 女, 主治医师, 硕士。E-mail: budingfw@163.com.

试验组: 0.1% 他克莫司软膏 (商品名: 普特彼, 批号为 C14861, 安斯泰来公司); 对照组: 丁酸氢化可的松乳膏 (商品名: 尤卓尔, 批号为 10021441, 天津药业集团)。早晨在皮损部位涂抹软膏, 晚上于患处涂抹软膏并封包 6 h 或以上; 间隔 10~14 h, 疗程为 4 周。每周随访, 进行疗效评估、药物不良反应记录, 并判断是否与试验药物有关。同时进行患者

自我评价。治疗前后均行实验室检查。

2.1 疗效评估

2.1.1 疗效评价 痊愈: 总体改善 $\geq 90\%$; 显效: $90\% > \text{改善} \geq 60\%$; 进步: $60\% > \text{改善} \geq 20\%$; 无效: 改善 $< 20\%$ 。有效 = 显效 + 痊愈。

2.1.2 总体总评分 标准的手部湿疹评分系统 - JenaH and Eczema Score (JHS)^[2], 见表 1。

表 1 手部湿疹评分标准

面积分数		临床体征得分						
分值	受累面积 (%)	分值	水疱 /cm ² (V)	红斑 (E)	鳞屑 (S)	渗出 (I)	苔癣化 (L)	皲裂 (F)
1	0~20	0.25	-	-	轻度	-	轻度	-
2	21~40	0.5	-	-	中度	-	中度	-
3	41~60	1	<2	轻度	重度	现有	重度	微细
4	61~80	2	2~8	中度	-	-	-	宽
8	51~100	3	>8	重度	-	-	-	-

注: 标准总分 = (V + E + S + I + L + F) × 受累面积 (%)

2.1.3 患者自我评估 每周随访时, 患者按大幅度改善、改善、轻微改善、没有改变、轻微变差、变差、大幅变差七级标准评价手部湿疹总的改善情况; 患者视觉尺度 (VAS) 瘙痒症状评分自我评估使用 10 cm 视觉模拟尺评价: 0 cm = 无瘙痒, 10 cm = 极度瘙痒。基线/第 1 天及治疗结束时, 患者完成评估。

2.1.4 实验室检查 基线期和用药 4 周结束时, 检测血、尿常规、血 IgE、ALT、AST、BUN、Cr

2.2 药物不良反应观察 按有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级评定临床反应及化验异常与试验药物之间的关系, 以前 3 项计为药物不良反应。

2.3 统计学方法 计数资料以例数和百分数表示, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 SAS10.0 软件包进行数据处理和统计分析, 其中计

数资料的显著性检验用 χ^2 检验, 计量资料的显著性检验用 *t* 检验。

3 结果

3.1 一般资料 本中心随机入组慢性手部湿疹患者共 86 例, 其中: 0.1% 他克莫司软膏组、丁酸氢化可的松乳膏组各 43 例。两组基线期患者病史、病情严重程度及 JHS 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对基线期实验室指标进行比较 (包括血常规、尿常规、血生化、总 IgE), 两组间差异均无统计学意义。

3.2 疗效分析

3.2.1 疗效评价 临床疗效见表 2。治疗结束时, 他克莫司软膏治疗组有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两种药物治疗慢性手部湿疹的疗效比较 (例数, %)

组别	例数	有效 (痊愈 + 显效)	痊愈	显效	进步	无效
他克莫司软膏组	43	36 (83.7)	20 (46.5)	16 (37.2)	7 (16.3)	0 (0)
丁酸氢化可的松乳膏组	43	20 (46.5)	6 (14.0)	14 (32.6)	21 (48.8)	2 (4.7)

3.2.2 临床指标 慢性手部湿疹患者试验前后临床相关指标见表 3。患者用他克莫司软膏和丁酸氢化可的

松乳膏治疗后, JHS 评分均有下降, 治疗结束时他克莫司软膏组的评分下降值大于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两种药物治疗慢性手部湿疹 JHS 评分比较

组别	治疗前	治疗后			
		1周	2周	3周	4周
他克莫司软膏组	6.77 ± 6.49	5.63 ± 4.19	3.07 ± 2.15	2.36 ± 2.29	1.66 ± 1.60
丁酸氢化可的松乳膏组	6.80 ± 6.45	6.60 ± 4.29	5.49 ± 4.11	5.26 ± 2.17	4.88 ± 2.06

3.2.3 患者对疗效整体评估 治疗结束时, 试验组达到“大幅改善”的患者比例为 51.2%, 对照组为

22.7%; 试验组达到“改善以上”者为 84.1%, 对照组为 45.5%。试验组优于对照组 ($P < 0.05$)。试验

组与对照组差别在第 1周即出现。

3.2.4 患者对瘙痒症状评分 直观模拟尺法评分试验组于治疗后第 1、2、3、4周时明显下降, 平均治疗前后差值为 4.62 ± 2.2 与对照组的 2.3 ± 1.6 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3.3 安全性 治疗组外用他克莫司后, 9例局部出现不同程度灼热、瘙痒等不适感, 无需特殊处理, 均于 2~3 d后消失; 对照组外用丁酸氢化可的松软膏后, 3例出现一过性皮肤发红、刺痛, 停药后消失。所有实验室检测指标平均值治疗前后比较, 差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

4 讨论

手部湿疹在普通成年人中的患病率是 10%, 好发于既往有特应性皮炎和接触性过敏反应的患者, 以及从事“潮湿工作的人员”增加了病假率和失业率, 加重了社会经济负担^[3]。外用糖皮质激素制剂是治疗手部湿疹常用的方法, 但长期应用易导致皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张、色素沉着等不良反应, 并且慢性手部湿疹由于皮肤的屏障功能已遭到破坏, 大多数对传统的治疗方法不敏感^[1]。患者迫切需要一种有效的、非皮质类固醇激素的外用制剂。

Schlimann等^[2]的先导性研究显示, 他克莫司软膏可作为慢性职业性手部皮炎的有效治疗选择, 从而减少外用皮质类固醇的使用; KrejciManwaring等^[4]的研究显示, 他克莫司软膏可以明显改善手部湿疹的鳞屑和苔藓化, 并且有延缓复发的趋势。国内一项他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹的临床观察中, 显示他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹具有良好的疗效和安全性^[5]。

本试验结果显示, 0.1% 他克莫司软膏组与丁酸氢化可的松乳膏组有效率分别为 83.7% 和 46.5%, 两者相比差异均有高度统计学意义 ($P < 0.05$)。

0.1% 他克莫司软膏在缓解手部湿疹瘙痒症状和各项主要体征、降低皮损受累面积方面均明显优于丁酸氢化可的松乳膏组, 一般均在治疗后 1~2周内即显出明显疗效。医生和患者对治疗的总体评估亦显示 0.1% 他克莫司软膏均优于丁酸氢化可的松乳膏组 ($P < 0.05$)。

安全性分析表明, 0.1% 他克莫司软膏常见的不良反应为局部刺激, 如瘙痒和皮肤烧灼感, 但多为轻度到中度, 持续时间短, 一般发生在治疗早期, 一般不需作特殊处理或停药, 即可自行缓解。总之, 试验结果表明, 0.1% 他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹, 疗效肯定, 安全性好。

【参考文献】

- [1] Kyllonen H, Remitz A, Mandelin M, *et al* Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis [J]. *Br J Dermatol* 2004, 150(6): 1174
- [2] Schlimann S, Kellerer D, Bauer A, *et al* Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis [J]. *Contact Dermatitis* 2008, 58(5): 299.
- [3] Meding B, Jarvholm B Hand eczema in Swedish adults changes in prevalence between 1983 and 1996 [J]. *J Invest Dermatol* 2002, 118(4): 719.
- [4] Krejci M, Anwaring J, McCarty MA, Canacho F, *et al* Topical tacrolimus 0.1% improves symptoms of hand dermatitis in patients treated with a prednisone taper [J]. *J Drugs Dermatol* 2008, 7(7): 643.
- [5] 王秋枫, 张昊, 夏汝山, 等. 他克莫司软膏治疗慢性手部湿疹临床观察 [J]. *华北国防医药*, 2009, 21(6): 22.
- [6] Thaci D, Steinhilber K, Ebeling ME, *et al* Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe and effective [J]. *Dermatology* 2003, 207(1): 37.

[收稿日期] 2010-06-10

[修回日期] 2010-07-19

(上接第 257页)

- [5] Wong PC, Price WA, Chiu AT, *et al* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174, an active metabolite of DuP 753, an orally active antihypertensive agent [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 255(1): 211.
- [6] Munafò A, Christin Y, Nussberger J, *et al* Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist [J]. *Clin Pharmacol Ther* 1992, 51(5): 513.
- [7] Stearns RA, Chakravarty HK, Chen R, *et al* Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members [J]. *Drug Metab Dispos* 1995, 23(2): 207.
- [8] Wu MY, Ma XJ, Yang C. Effects of losartan, a new AT1 receptor

blocker, on blood pressure and end-organ damage in hypertensive animals [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(3): 307.

- [9] Liu AJ, Ma XJ, Shen FM, *et al* Arterial baroreflex: a novel target for preventing stroke in rat hypertension [J]. *Stroke* 2007, 38(6): 1916.
- [10] Liu AJ, Ling G, Wu J, *et al* Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion [J]. *Life Sci* 2008, 83(11-12): 388.
- [11] Goodfriend T I, Elliott M E, CartK J Angiotensin receptors and their antagonists [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(25): 1649.
- [12] 张万年, 现代药物设计学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 680.

[收稿日期] 2009-12-22

[修回日期] 2010-01-19