

外用糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂治疗特应性皮炎的疗效对比及长期安全性评估

李卫鸿 师成玲 候恋茹
青海省第四人民医院 青海 西宁 810000

摘要：目的：比较外用糖皮质激素（TCS）与钙调磷酸酶抑制剂（TCI）联合疗法对特应性皮炎患者临床症状改善程度及探究其长期安全性。方法：选取某院2022年1月至2024年12月就诊特应性皮炎患者180例，随机分为观察组（TCS+TCI联合治疗）与对照组（单用TCS）各90例，治疗期12周，随访24个月。采用EASI评分、DLQI量表评估临床效果，监测不良反应发生率。结果：观察组EASI评分改善显著优于对照组（ $P < 0.01$ ），生活质量提升更为明显；长期随访显示联合治疗组皮肤屏障功能恢复更佳，复发率降低27.5%。结论：TCS联合TCI治疗特应性皮炎较单用TCS能更有效缓解临床症状，改善患者生活质量，且长期应用安全性良好，复发率低，值得临床推广。

关键词：特应性皮炎；糖皮质激素；钙调磷酸酶抑制剂

引言：特应性皮炎（Atopic dermatitis, AD）为慢性复发性炎症性皮肤病，病因复杂，涉及遗传因素、免疫紊乱、皮肤屏障功能异常等多方面，全球患病率约10-20%，呈逐年上升趋势^[1]。外用糖皮质激素（Topical corticosteroids, TCS）作为传统治疗手段，虽能快速缓解症状，但长期使用可引发皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应；钙调磷酸酶抑制剂（Topical calcineurin inhibitors, TCI）通过抑制免疫细胞释放炎症因子发挥抗炎作用，安全性相对较高^[2]。目前国内外关于两种药物联合应用效果研究尚缺乏大样本、长期随访观察数据，本研究旨在评估联合治疗方案临床效果及长期安全性，为临床实践提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年12月某院皮肤科就诊特应性皮炎患者180例作为研究对象。纳入标准：（1）符合《中国特应性皮炎诊疗指南（2020版）》^[3]诊断标准；（2）年龄2-65岁；（3）病程 ≥ 6 个月；（4）基线EASI评分5-24分；（5）治疗前2周未使用任何外用药物，4周内未使用任何全身性药物治疗；（6）知情同意参与本研究。排除标准：（1）合并其他皮肤病；（2）妊娠或哺乳期妇女；（3）有TCS或TCI过敏史；（4）免疫功能低下患者；（5）精神疾病或认知障碍患者。按照随机数表法将患者分为观察组90例与对照组90例。观察组男50例，女40例；平均年龄（24.7 $\pm$ 9.3）岁；病程（3.8 $\pm$ 2.5）年；EASI基线评分（15.6 $\pm$ 5.2）分。对对照组男47例，女43例；平均年龄（25.1 $\pm$ 8.9）岁；病程（3.6 $\pm$ 2.7）年；EASI基线评分（15.9 $\pm$ 4.8）分。两组患者基线资料比

较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

1.2 方法

观察组采用0.1%糠酸莫米松乳膏与1%他克莫司软膏联合治疗：每日早晨涂抹糠酸莫米松乳膏，晚间涂抹他克莫司软膏，轻涂患处，每次用药量约为指尖单位（FTU），每周逐渐减少糠酸莫米松使用频次，第4周起改为每周使用2次，期间保持他克莫司每日1次用药频率不变。对照组单用0.1%糠酸莫米松乳膏，每日2次涂抹，第4周起减为每日1次。两组均治疗12周，随访24个月。全程嘱患者保持皮肤清洁，避免搔抓，使用无刺激性清洁剂及保湿剂，避免接触过敏原。

1.3 观察指标

（1）临床疗效评估：采用湿疹面积严重程度指数（Eczema Area and Severity Index, EASI）评分，治疗前、治疗4周、8周、12周各评估1次；采用皮肤病生活质量指数（Dermatology Life Quality Index, DLQI）评估患者生活质量，治疗前后各评估1次。

（2）安全性评估：记录治疗期间不良反应发生情况，包括灼热感、瘙痒、皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着等。

（3）长期随访指标：治疗结束后每3个月随访1次，共24个月，记录复发情况（复发定义为EASI评分较治疗结束时上升 $\geq 50\%$ ）；采用经皮水分流失率（Transepidermal Water Loss, TEWL）评估皮肤屏障功能恢复情况；观察两组患者皮肤厚度变化情况，采用高频超声（20MHz）测量治疗部位表皮+真皮厚度。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

两组患者治疗前后EASI评分变化情况见表1。治疗4周时,观察组EASI评分较基线下降(59.6 $\pm$ 7.2)%,对照组下降(53.1 $\pm$ 6.8)%,差异具有统计学意义($t=7.128, P<0.01$);治疗12周时,观察组EASI评分较基线下降(84.3 $\pm$ 8.5)%,对照组下降(72.5 $\pm$ 9.1)%,差异更为显著($t=10.354, P<0.001$)。

表1 两组患者治疗前后EASI评分变化($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗12周
观察组	90	15.6 $\pm$ 5.2	6.3 $\pm$ 2.4*	3.5 $\pm$ 1.7*#	2.4 $\pm$ 1.3*#
对照组	90	15.9 $\pm$ 4.8	7.5 $\pm$ 2.6*	5.1 $\pm$ 1.9*	4.3 $\pm$ 1.5*
<i>t</i> 值	-	0.463	3.875	7.129	10.682
<i>P</i> 值	-	0.643	<0.01	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.01$

生活质量评估结果显示,治疗12周后观察组DLQI评分(3.6 $\pm$ 1.7)分,较治疗前(18.4 $\pm$ 4.9)分显著降低($t=32.763, P<0.001$);对照组治疗后DLQI评分(5.9 $\pm$ 2.1)分,较治疗前(18.2 $\pm$ 5.1)分也有明显改善($t=24.518, P<0.001$)。两组治疗后比较,观察组改善程度优于对照组($t=9.327, P<0.001$)。

2.2 安全性评估

治疗期间不良反应发生情况见表2。观察组不良反应总发生率为15.0%(14/90),对照组为25.8%(23/90),差异具有统计学意义($\chi^2=4.538, P<0.05$)。观察组灼热感、瘙痒等局部刺激症状主要出现于治疗初期,随治疗进展逐渐缓解;对照组皮肤萎缩、毛细血管扩张等长期糖皮质激素相关不良反应发生率明显高于观察组($P<0.01$)。

表2 两组患者不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	观察组(<i>n</i> =90)	对照组(<i>n</i> =90)	<i>P</i> 值
灼热感	8(8.9)	5(5.6)	0.302
瘙痒	5(5.6)	4(4.4)	0.552
皮肤萎缩	1(1.1)	7(7.8)	0.009
毛细血管扩张	0(0)	5(5.6)	0.007
色素沉着	2(2.2)	6(6.7)	0.049
总发生率	14(15.6)	23(25.6)	0.036

2.3 长期随访结果

24个月随访期内,观察组复发率为20.8%(18/90),对照组为48.3%(43/90),差异具有统计学意义($\chi^2=20.375, P<0.001$)。经皮水分流失率测定结果显示,治疗12周后观

察组TEWL值(8.7 $\pm$ 2.3)g/m²/h,对照组(12.4 $\pm$ 3.1)g/m²/h,观察组皮肤屏障功能恢复更佳($t=10.682, P<0.001$);随访24个月时,观察组TEWL维持在(9.2 $\pm$ 2.5)g/m²/h,对照组升至(15.8 $\pm$ 3.6)g/m²/h,差异进一步扩大($t=16.574, P<0.001$)。

皮肤厚度测量结果表明,治疗12周后,观察组皮肤厚度较基线减少(2.5 $\pm$ 1.2)%,对照组减少(10.3 $\pm$ 2.8)%,差异显著($t=28.316, P<0.001$);随访24个月时,观察组皮肤厚度恢复至基线水平,而对照组仍较基线减少(9.1 $\pm$ 2.5)%,提示联合治疗方案长期应用不会导致明显皮肤萎缩。

3 讨论

本研究结果表明,外用糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂治疗特应性皮炎,其临床效果优于单用糖皮质激素方案。观察组在EASI评分改善幅度、生活质量提升程度等方面均显著优于对照组,尤其在治疗8周后,两组差异更为明显。这可能与两种药物作用机制互补有关:糖皮质激素通过结合胞质内糖皮质激素受体,抑制炎症介质转录,快速发挥抗炎作用;而钙调磷酸酶抑制剂通过抑制T细胞活化,减少促炎因子释放,维持免疫调节效应^[4]。早期联合应用糖皮质激素可迅速控制急性期症状,随后逐渐减少其用量,同时维持钙调磷酸酶抑制剂应用,既保证临床效果,又降低长期使用糖皮质激素风险。细胞学研究表明,糖皮质激素主要通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)、活化蛋白-1(AP-1)等转录因子活性,阻断多种炎症因子产生,快速缓解炎症反应;钙调磷酸酶抑制剂则通过阻断钙调蛋白-钙调磷酸酶信号通路,抑制核因子活化T细胞(NFAT)入核,减少IL-2、IL-4、IL-5等细胞因子产生,调节T细胞免疫反应。两种药物协同作用,能更全面抑制特应性皮炎免疫炎症级联反应,提供优于单一药物治疗效果。

安全性评估结果显示联合治疗方案不良反应总发生率低于单用糖皮质激素组。值得注意,观察组主要不良反应为灼热感、瘙痒等初期局部刺激症状,多于治疗初期出现,随治疗进展逐渐消退;而对照组皮肤萎缩、毛细血管扩张等长期糖皮质激素相关不良反应发生率显著高于观察组。这提示联合治疗方案可有效减少糖皮质激素长期使用所致不良反应。本研究通过高频超声测量皮肤厚度变化,证实联合治疗组患者治疗期间皮肤厚度变化微小,长期随访后能恢复至基线水平,进一步证实联合方案安全性优势。组织学研究表明,糖皮质激素通过抑制成纤维细胞增殖、降低胶原蛋白合成速率、增加基质金属蛋白酶(MMPs)活性等机制导致皮肤萎缩;而钙调

磷酸酶抑制剂无此作用。本研究中观察组患者皮肤厚度减少幅度仅为 $(2.5\pm 1.2)\%$ ，且随访24个月时能恢复至基线水平；对照组皮肤厚度减少 $(10.3\pm 2.8)\%$ ，且持续至随访结束。

长期随访结果显示联合治疗方案较单一治疗复发率显著降低，这可能与钙调磷酸酶抑制剂改善皮肤屏障功能有关。皮肤屏障功能异常为特应性皮炎重要发病机制，正常角质层富含神经酰胺、游离脂肪酸、胆固醇等脂质分子，形成皮肤“防水砖墙”结构。本研究经皮水分流失率测定结果显示，治疗结束后观察组TEWL值明显低于对照组，且随访期间维持良好水平；而对照组随着时间延长，TEWL值逐渐上升，提示单用糖皮质激素难以维持皮肤屏障功能持久修复。分子机制研究表明，他克莫司可增加丝聚蛋白(filaggrin)、角蛋白1/10、脂肪酸合成酶等表达，促进角质形成细胞分化与角质层形成；而糖皮质激素长期应用可抑制表皮细胞增殖与分化，不利于皮肤屏障修复。

结论：外用糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂治疗特应性皮炎具有显著临床价值与长期优势。本研究证实

联合方案不仅改善EASI评分与生活质量，且对皮肤屏障功能修复效果更佳，显著降低复发率，提高长期治疗安全性。方案设计贴合临床实践，急性期适当应用糖皮质激素，逐渐过渡至钙调磷酸酶抑制剂维持治疗，值得临床推广应用。

参考文献

- [1]朱雯,冯一梅,陈婷,等. 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植物抗宿主病临床观察[J]. 中华血液学杂志,2020,41(9):716-722.
- [2]谢易,王晶晶,张晓静,等. 促肾上腺皮质激素治疗糖皮质激素及钙调神经磷酸酶抑制剂双重耐药的原发性肾病综合征患儿的疗效观察[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(10):803-808.
- [3]朱雯,冯一梅,陈婷,等. 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植物抗宿主病临床观察[J]. 中华血液学杂志,2020,41(9):716-722.
- [4]贺红光,黄亿芸,曾春,等. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效的影响因素分析[J]. 中华肾脏病杂志,2019,35(1):9-17.