

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.026

雷公藤多苷片对慢性特发性荨麻疹患者血清内皮抑素及 TSP-1 的影响

周美联¹, 卢明辉¹, 刘纪朋¹, 刘丽丽¹, 尹保会¹, 高顺强²

(1. 河北省定州市人民医院皮肤科 073000; 2. 河北医科大学附属第四医院皮肤科, 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨雷公藤多苷片对慢性特发性荨麻疹患者血清内皮抑素及凝血酶敏感蛋白-1(TSP-1)的影响。方法 将 118 例慢性特发性荨麻疹患者分为观察组和对照组, 每组各 59 例。对照组采用地氯雷他定片治疗。观察组在对照组治疗的基础上, 采用雷公藤多苷片治疗。评估患者的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间等临床症状改善情况。检测两组患者治疗前后血清内皮抑素、TSP-1 水平。结果 观察组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间、症状总评分(TSS)较治疗前均明显降低; 观察组的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间、TSS 明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的内皮抑素、TSP-1 较治疗前均明显升高; 观察组的内皮抑素、TSP-1 明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 雷公藤多苷片能明显降低慢性特发性荨麻疹患者血清内皮抑素、TSP-1 水平, 值得临床推广。

关键词:雷公藤多苷片; 慢性特发性荨麻疹; 内皮抑素; 凝血酶敏感蛋白-1

中图分类号: R758.24

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-0973-03

Effects of tripterygium wilfordii tablet on serum levels of endostatin and TSP-1 in patients with chronic idiopathic urticaria

ZHOU Meilian¹, LU Minghui¹, LIU Jipeng¹, LIU Lili¹, YIN Baohui¹, GAO Shunqiang²

(1. Department of Dermatology, People's Hospital of Dingzhou, Dingzhou, Hebei 073000 China;

2. Department of Dermatology, The Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of tripterygium wilfordii tablet on serum endostatin and thrombin sensitive protein-1(TSP-1) in patients with chronic idiopathic urticaria. **Methods** A total of 118 patients with chronic idiopathic urticaria were divided into observation group and control group, 59 cases in each group. The control group was treated with desloratadine tablets only, the observation group was treated with tripterygium wilfordii tablet combined with desloratadine tablets. Wheal size, wheal number, attack frequency, degree of itching and duration of clinical symptoms between two groups were evaluated. The levels of serum endostatin and TSP-1 in the two groups were measured before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, difference was statistically significant($P < 0.05$). After treatment, both groups' wheal size, wheal number, attack frequency, duration, degree of itching and TSS scores were significantly lower than before; and all the indexes of the observation group were significantly lower than the control group($P < 0.05$). The levels of endostatin and TSP-1 in the two groups were significantly higher than those before treatment. The levels of endostatin and TSP-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Tripterygium wilfordii tablet can significantly decrease the levels of serum endostatin and TSP-1 in patients with chronic idiopathic urticaria, it is worthy of popularization in clinic.

Key words: tripterygium wilfordii tablets; chronic idiopathic urticaria; endostatin; thrombin sensitive protein-1

抗组胺治疗是临床治疗慢性特发性荨麻疹的主要手段, 其主要作用机制为抗组胺药物能与 H1 受体具有高度亲和力, 能抑制组胺、5-羟色胺的释放, 阻断局部过敏反应^[1]。临床实践发现, 慢性特发性荨麻疹

采用常规抗组胺治疗, 仅从病理过程角度进行纠正, 对患者免疫功能无明显影响, 故临床疗效并不理想^[2]。雷公藤多苷片是近年来研制出的中药制剂, 具有舒经通络、祛风消肿的功效。现代药理研究表明,

雷公藤多苷片还具有抗炎、免疫抑制作用,适合于免疫性病变的治疗^[3]。本研究对 59 例慢性特发性荨麻疹患者在抗组胺治疗的基础上,采用雷公藤多苷片治疗,取得了较好的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2016 年 12 月河北省定州市人民医院收治的 118 例慢性特发性荨麻疹患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 59 例。观察组男 37 例,女 22 例;年龄 20~61 岁,平均(37.18±6.27)岁;病程 2~11 个月,平均(6.75±1.32)个月。对照组男 39 例,女 20 例;年龄 21~60 岁,平均(37.09±6.31)岁;病程 2~10 个月,平均(6.64±1.38)个月。两组患者的年龄、病程、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考《中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)》中慢性荨麻疹的诊断标准^[4],(1)风团大小不同,伴有每日不同程度的瘙痒;(2)病程≥6 周;(3)间歇性发作,每次发作持续时间≥6 周,反复发作数月或数年。慢性特发性荨麻疹病因不明确,临床表现的部位以皮肤为主,无严重全身症状。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)就诊时可见不同程度的风团、红晕、伴有瘙痒;(2)全部患者自愿参考本研究,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)近 30 d 内有抗组胺药物、抗菌药物、糖皮质激素相关治疗史;(2)合并心、肝、肾、肺、免疫系统、造血功能、神经功能等严重病变者;(3)伴有其他急慢性感染者;(4)物理刺激性荨麻疹、胆碱能性荨麻疹、明确病因的荨麻疹等其他类型的荨麻疹;(5)过敏体质者;(6)依从性差,无法完成整个疗程者;(7)妊娠、哺乳期女性。

1.4 治疗方法 对照组口服地氯雷他定片(Merck Sharp & Dohme Limited,规格:5 mg,生产批号:20150921),每日 1 次,每次 5 mg,连续口服 8 周。观察组在对照组治疗的基础上,口服雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司,规格:10 mg,生产批号:

20151006),每日 3 次,每次 20 mg,连续治疗 8 周。

1.5 疗效标准^[4] 根据患者的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间共 5 项内容,按 4 级评分法分布记为 0、1、2、3 分,5 项内容总和为症状总评分(TSS)。按照尼莫地平法,疗效指数=(治疗前 TSS-治疗后 TSS)/治疗前 TSS×100%。拟定:(1)痊愈,临床主要症状基本消失,疗效指数>90%;(2)显效,临床主要症状明显改善,疗效指数 60%~90%;(3)有效,临床主要症状好转,疗效指数 20%~<60%;(4)无效,临床主要症状无改善,疗效指数<20%。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 观察指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,运用酶联免疫吸附试验检测血清内皮抑素及凝血酶敏感蛋白-1(TSP-1)水平。

1.7 统计学处理 全部数据录入 SPSS19.0 软件处理分析,计数资料以例或百分率表示,组间对比行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,经方差齐性分析方差齐,且符合正态分布,组间对比采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对样本 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组痊愈 28 例,显效 19 例,有效 8 例,无效 4 例;对照组痊愈 21 例,显效 15 例,有效 10 例,无效 13 例。观察组的总有效率(93.22%)明显高于对照组(77.97%),差异有统计学意义($\chi^2=5.567, P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后临床症状及 TSS 比较 两组治疗前的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间及 TSS 组间对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间、TSS 较治疗前均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间、TSS 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后临床症状及 TSS 对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	风团大小(cm)	风团数目(个)	发作次数(次)	瘙痒程度	持续时间(min)	TSS(分)
观察组	59	治疗前	2.30±0.62	2.41±0.58	1.71±0.47	2.59±0.60	1.51±0.42	11.83±2.52
		治疗后	0.81±0.24 ^{ab}	0.93±0.21 ^{ab}	0.69±0.18 ^{ab}	0.96±0.21 ^{ab}	0.63±0.13 ^{ab}	4.31±0.89 ^{ab}
对照组	59	治疗前	2.28±0.65	2.39±0.60	1.69±0.49	2.57±0.62	1.49±0.43	11.74±2.58
		治疗后	1.29±0.32 ^a	1.37±0.34 ^a	1.10±0.27 ^a	1.40±0.29 ^a	1.05±0.22 ^a	6.01±1.18 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后内皮抑素、TSP-1 对比 两组患者治疗前内皮抑素、TSP-1 组间对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者内皮抑素、

TSP-1 较治疗前均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组内皮抑素、TSP-1 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后内皮抑素、TSP-1 对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	内皮抑素(pg/mL)	TSP-1(μ g/mL)
观察组	59	治疗前	219.73 \pm 32.41	50.93 \pm 14.67
		治疗后	386.49 \pm 55.65 ^{ab}	124.73 \pm 22.40 ^{ab}
对照组	59	治疗前	212.94 \pm 33.02	49.84 \pm 15.03
		治疗后	310.57 \pm 49.45 ^a	93.98 \pm 24.19 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨 论

慢性特发性荨麻疹的发病机制目前尚未完全明了,与感染、变态反应、自身免疫反应等关系密切。肥大细胞在慢性特发性荨麻疹的发病中具有中心作用,活化后可促进白三烯、前列腺素、白三烯等多种炎症介质的释放,导致血管通透性增加,进一步促进炎症介质浸润,导致局部血管水肿^[5]。地氯雷他定片属于第 2 代抗组胺药物,能选择性与 H1 受体结合,抑制组胺、5-羟色胺等炎症介质释放,减轻局部的过敏反应^[6]。雷公藤多苷片是由中药雷公藤中提取的脂溶性药物,被称为中草药激素,主要的有效成分包括生物碱、二萜内酯、三萜等,具有抗炎、免疫抑制、抗凝、抗肿瘤等功效,广泛用于干燥综合征、过敏性紫癜、肾性蛋白尿、慢性荨麻疹等的治疗^[7]。本研究结果显示,两组患者治疗后风团大小、风团数目、发作次数、瘙痒程度、持续时间明显改善,而观察组改善的程度明显优于对照组。结果表明,雷公藤多苷片能明显减轻慢性特发性荨麻疹的临床症状。雷公藤多苷片能调节患者的细胞免疫及体液免疫功能,促使 Th1/Th2 平衡^[8]。徐慧^[9]研究表明,雷公藤多苷片能明显改善慢性特发性荨麻疹患者的免疫功能,提高治疗效果。

血管内皮生长因子(VEGF)是重要的促血管生成的细胞因子,主要是由血管内皮细胞产生,能促进新生血管生成,改善血管通透性,保持血管结构和功能的完整性。有研究结果显示,VEGF 与部分皮肤病关系密切^[10]。在慢性荨麻疹患者血清中 VEGF 水平明显升高,其可能通过改变血管的通透性,引起风团、瘙痒等症状。机体中 VEGF 的活性与细胞外基质的降解产物纤维蛋白、胶原有关。内皮抑素是种胶原蛋白水解产物,属于血管生成抑制剂,能特异性地抑制内皮细胞在碱性成纤维细胞因子、VEGF 诱导下的增殖,阻止内皮细胞迁移,同时诱导内皮细胞凋亡^[11]。内皮抑素能抑制 VEGF 对血管通透性的作用,减轻血管水肿及炎性反应浸润程度。TSP-1 在血液、心脏、肺、脑等组织中大量分布,与新血管形成、炎性反应的发生和发展关系密切。TSP-1 直接作用于血管新生的各个环节,抑制血管内皮细胞的增殖及迁移,还能诱导内皮细胞凋亡。基础研究结果显示,TSP-1 能抑制 VEGF 与内皮细胞表面受体结合,间接改善血管的通透性,阻止新血管生成^[12]。慢性特发性荨麻疹患者血清中内皮抑素、TSP-1 水平明显高于健康人群^[13]。内皮抑素、TSP-1 参与慢性荨麻疹的发病过程,促进

内皮抑素、TSP-1 的分泌,有助于抑制慢性荨麻疹患者新血管的形成,改善血管的通透性,提高临床治疗效果。本研究结果显示,观察组治疗后内皮抑素、TSP-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示,雷公藤多苷片能有效提高慢性特发性荨麻疹患者血清中内皮抑素、TSP-1 的水平,进一步改善血管的通透性,这可能也是雷公藤多苷片能明显提高临床疗效的作用机制之一。

综上所述,雷公藤多苷片能明显降低慢性特发性荨麻疹患者血清内皮抑素、TSP-1 水平,治疗效果明显,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 黄珍,刘万红,侯占英.抗组胺药慢性荨麻疹患者甲状腺自身抗体检测结果分析[J].海南医学,2015,8(14):2075-2077.
- [2] 竺佳,黄巧玲,胡玉平.白芍总苷联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国现代应用药学,2016,33(11):1463-1468.
- [3] 温雯婷,黄晶晶,王鹏丽,等.雷公藤多苷片联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹系统评价[J].中国中医药信息杂志,2016,23(10):46-50.
- [4] 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(2014 版)[J].中国实用乡村医生杂志,2015,49(17):45-47.
- [5] 王朵勤,徐金华.慢性荨麻疹发病机制研究进展[J].中国医师杂志,2017,19(1):25-28.
- [6] 丁黎,杨景煜,郝雁杰,等.地氯雷他定片与匹多莫德片联合治疗慢性荨麻疹的临床疗效及对血清 IL-2 及 IL-4 水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(26):5169-5171.
- [7] 古力达丽哈·波帝,沙娅,冶玉萍,等.雷公藤多苷片联合白芍总苷胶囊治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2014,18(5):414-416.
- [8] 冯群,孙蓉.雷公藤多苷片抗炎作用及伴随肝毒性研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(6):713-716.
- [9] 徐慧.雷公藤多苷片联合白芍总苷胶囊治疗慢性特发性荨麻疹的临床疗效[J].航空航天医学杂志,2017,12(3):338-339.
- [10] 张淑芝,李晓萌,郑耀武.皮肤组织特异性 VEGF 基因抑制表达载体的构建[J].畜牧与兽医,2015,47(11):84-87.
- [11] 叶庆,秦叔逵,殷晓进,等.重组人血管内皮抑素对血管新生的影响研究[J].临床肿瘤学杂志,2014,8(12):1062-1068.
- [12] 杨文德,潘运龙.TSP-1 抗肿瘤血管生成的临床研究现状[J].广东医学,2016,37(24):3772-3775.
- [13] 张珍,姜娜,邵兴华,等.血小板反应蛋白 1 通过活化转化生长因子 $\beta 1$ 促进内皮细胞间皮间叶转化[J].上海医学,2015,12(7):590-595.