Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(10), 967-971
Published Online October 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.14102754

Hans汉斯

吡美莫司乳膏维持治疗特应性皮炎的临床研究

孙明强

沈阳市第七人民医院皮肤科，辽宁 沈阳

收稿日期：2024年9月18日；录用日期：2024年10月11日；发布日期：2024年10月21日

摘　要

目的：评价吡美莫司在特应性皮炎维持治疗中的作用。方法：74例AD病变缓解的患者随机接受1%吡美莫司乳膏或润肤剂4周的治疗。在研究结束时测量所有随机患者的湿疹面积和严重程度指数，评估复发率。结果：在研究结束时，复发患者吡美莫司乳膏治疗组中占24.3% (9/37)，而在润肤剂组中占62.2% (23/37)，差异有统计学意义。两组间均无不良反应发生。结论：局部外用吡美莫司能够抑制皮肤炎症浸润复发，可有效维持AD缓解，安全性较好。

关键词

特应性皮炎，吡美莫司乳膏，维持治疗，安全性

Clinical Study on Maintenance Treatment of Atopic Dermatitis with Pimecrolimus Cream

Mingqiang Sun

Dermatology Department of Shenyang Seventh People's Hospital, Shenyang Liaoning

Received: Sep. 18th, 2024; accepted: Oct. 11th, 2024; published: Oct. 21st, 2024

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of pimecrolimus in maintenance therapy for atopic dermatitis. Method: 74 patients with relieved AD were randomly treated with 1% pimecrolimus cream or moisturizer for 4 weeks. Measure the eczema area and severity index of all randomized patients at the end of the study to evaluate the recurrence rate. Result: At the end of the study, 24.3% (9/37) of recurrent patients were treated with pimecrolimus cream, while 62.2% (23/37) were treated with moisturizer, with a statistically significant difference. No adverse reactions occurred between the two groups. Conclusion: Topical application of pimecrolimus can inhibit the infiltration and recurrence of skin inflammation, effectively maintain AD remission, and have fewer adverse reactions.

文章引用: 孙明强. 吡美莫司乳膏维持治疗特应性皮炎的临床研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 967-971.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102754

Keywords

Atopic Dermatitis, Pyrrolimus Cream, Maintenance Therapy, Security

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)，又被称为“特应性湿疹”、“异位性湿疹”，是一种慢性瘙痒性炎症性皮肤病，多于婴幼儿时期发病，并迁延至儿童和成人，以缓解期和复发期交替出现为主要特征[2]。AD 病程慢性持续，发病率较高，治疗的目标是减轻皮损严重程度，缩小皮损面积，缓解症状，减少病情复发，提高患者生活质量[2]。对 AD 的长期管理、减少复发正逐渐成为临床研究的重要关注点[3]。目前可用于间歇性治疗活动性 AD 病变的抗炎药物包括中弱效的外用皮质类固醇和外用钙调磷酸酶抑制剂。由于对长期治疗的潜在副作用的担忧，局部皮质类固醇通常不被用作长期治疗。然而，AD 患者的非病变或病变后皮肤表现出不同程度的亚临床炎症[4]，需要在早期治疗以防止复发。

本研究中，我们探讨了 1%吡美莫司乳膏用于 AD 活动性皮肤病变经治疗缓解后预防复发的效果与安全性，报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

首先在筛选期，轻中度活动性 AD 病变患者接受局部 1%吡美莫司乳膏及润肤剂治疗以诱导疾病缓解，观察期将筛选期缓解的患者随机分配为两组，分别给予 1%吡美莫司乳膏或润肤剂，以防止局部疾病复发，进行为期 4 周的观察。

2.2. 临床资料

选取 2024 年 1 月~2024 年 4 月沈阳市第七人民医院诊治的轻中度 AD 患者 80 例，经给予 1%吡美莫司乳膏及润肤剂治疗的筛选期后，纳入观察期研究的患者为 74 例。

2.3. 选择标准

纳入标准：符合《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》相关诊断标准，AD 病史至少 1 年；年龄 >18 岁；筛查时，在 5 天内出现轻度或中度 AD 的急性发作；采用研究者整体评估(IGA)和湿疹面积及严重程度指数(EASI)来确定 AD 的严重程度，确诊为轻度或中度 AD 需要 IGA 评分为 2 或 3 分，在每个患者中，至少 10 cm^2 的 AD 病变区域，出现在双侧手臂或腿部，局部 EASI 评分为 1~8，被确定为评估的目标部位，并用皮肤标记物标定。排除标准：治疗区域并发其他皮肤疾病；活动性皮肤感染；既往明确的吡美莫司局部治疗效果不理想者；目前已知或怀疑对 AD 有影响的局部治疗；近 4 周内应用任何已知或怀疑对 AD 有影响的全身治疗；已知的研究药物过敏史。

2.4. 治疗方法

在筛选期，AD 患者将 1%吡美莫司乳膏(江苏知原药业有限公司生产)涂抹在皮疹部位，每天两次，

同时使用润肤剂，直到病变局部 EASI < 1。此时进入观察期，局部 EASI < 1 的患者被随机分配为两组进行接续治疗，随机化的方法为随机数字表。治疗组使用 1%吡美莫司乳膏，每天两次，持续 4 周，对照组使用原润肤剂，持续 4 周。研究期间禁用的治疗方法均为已知或怀疑对治疗 AD 有效的局部和全身药物(如他克莫司、糖皮质激素、抗组胺药)和光疗法。治疗组不再使用润肤剂。如有必要，允许使用口服和局部抗生素治疗。

2.5. 评估方法

采用 IGA 和 EASI 评分系统对全身和靶部位 AD 的严重程度进行评分。临床疗效评估：AD 总体严重程度评估采用整体 IGA，评分为 6 分，从 0 (正常)到 5 (非常严重)。目标部位 AD 严重程度的变化是通过局部 EASI 来确定的，临床特征包括红斑、渗出/丘疹、表皮剥脱和苔藓样变，根据严重程度以 0~3 分打分。复发的定义为局部 EASI 评分 ＞2 分。在研究结束时评估复发率及两组整体 EASI 评分。

安全性和耐受性评价：治疗安全性和耐受性评价包括监测和记录所有严重和非严重不良事件及其严重程度与治疗的关系。

2.6. 统计学方法

对研究期间 IGA 评分和 EASI 的变化进行描述性分析，选择 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以频数/百分率(%)表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确性检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者特征

在筛选期我们入组的 80 例患者中，在接受了 1%吡美莫司与润肤剂治疗后，74 名患者进入观察期治疗，被随机分配到 1%吡美莫司乳膏组或润肤剂组治疗 4 周。

在观察基线期，随机接受 1%吡美莫司乳膏或润肤剂治疗的患者的人口学特征及目标部位的局部平均 EASI 具有可比性(表 1)。

Table 1. Baseline demographic characteristics and EASI score
表 1. 基线期人口学特征及 EASI 评分

患者特征	治疗组	对照组	P 值
年龄	36.23 ± 9.15	34.67 ± 8.75	P > 0.05
性别(男：女)	22:15	20:17	P > 0.05
病程	5.84 ± 6.46	6.39 ± 5.73	P > 0.05
EASI 评分	0.78 ± 0.14	0.77 ± 0.15	P > 0.05

3.2. 治疗结果比较

在观察期结束时，复发的患者，在使用吡美莫司乳膏治疗组中占 24.3% (9/37)，在润肤剂组中占 62.2% (23/37)，差异有统计学意义(P < 0.05)。在研究结束时，与吡美莫司组相比，润肤剂组的总体平均局部 EASI 评分更高，在观察期间，润肤剂组的停药率(43.2%)高于吡美莫司组(10.8%)，且均因治疗效果不理想而过早停药。因此，吡美莫司组完成研究的患者(88.2%)多于润肤剂组(57.6%) (表 2)。

Table 2. Comparison of treatment results during the observation period
表 2. 观察期治疗前后结果比较

	治疗组(37)		对照组(37)		P 值
复发患者(%)	9 (24.3)		23 (62.2)		P < 0.05
停药患者(%)	4 (10.8)		14 (43.2)		P < 0.05
EASI 评分	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
	0.78 ± 0.14	1.05 ± 0.47	0.77 ± 0.15	3.58 ± 1.54	P < 0.05

3.3. 安全性和耐受性评估

在观察期中，未观察到与临床相关性或可疑相关的不良事件。

4. 讨论

特应性皮炎(AD)是一种常见的慢性复发的炎症性疾病[5]。其主要临床表现为多形性皮疹以及剧烈瘙痒，严重影响患者生活质量的同时，也增加了患者的经济负担。AD 患病率逐年增加，全国大规模流行病学调查显示，我国 AD 患病率近些年来呈显著增加的趋势。临床上，AD 治疗主要以缓解临床症状，减轻患者痛苦，提升患者生活质量，降低疾病复发率为目的，治疗方法多根据病情严重程度进行适当改变。绝大多数轻、中度 AD 患者病情均可采用钙调神经磷酸酶抑制剂或糖皮质类固醇等常规药物进行控制并缓解[6]，但是，AD 患者的皮损控制后，仍有随时急性发作的可能，有研究提示中重度 AD 患者平均每 3 天就会有 1 次急性发作，而如何有效的控制 AD 的反复发作，成为了一个急待解决的问题。在现有的治疗方案当中，系统性治疗，包括生物制剂或小分子药物，本身多用于中重度的 AD 治疗当中，在维持治疗中患者的依从性也很差，同样，糖皮质激素，即使是中弱效的，无论是长期应用的不良反应还是患者依从性上，并不适合维持治疗，因此，外用钙调神经磷酸酶抑制剂以及保湿修复皮肤屏障成为了维持治疗的首先选择。

在我们的研究中，针对轻中度急性发作的 AD 患者，筛选期我们给予 1%的吡美莫司乳膏与润肤剂的联合治疗，92.5% (74/80)的患者皮损得到了有效控制，进入到了后续的观察期治疗，说明吡美莫司联合屏障修复可以有效地缓解 AD 的轻中度发作。而在观察期中，应用吡美莫司治疗相较于润肤剂治疗的患者，有更好维持缓解，更少的复发，更多的治疗的依从性，安全性也不弱于润肤剂组。说明吡美莫司维持治疗要优于单纯的润肤治疗。其原因应该与 AD 患者皮损控制后，其仍处于持续性潜在炎症状态，而不仅仅是屏障破坏的待修复[7]。

AD 发病机制一方面与环境原因和皮肤屏障基因缺陷造成皮肤屏障功能障碍，外部环境中的微生物、抗原、过敏原等通过皮肤渗透至内环境，导致免疫反应被触发相关[8]。另一方面与 Th2 型辅助性 T 细胞因受 IgE 介导而活化造成免疫失衡，多种炎性细胞因子产生，使皮肤屏障进一步受损有关。两个方面互相影响，造成皮肤屏障功能缺陷和皮肤对环境刺激物的过度反应。皮损部位的免疫病理呈现炎症浸润的特征，并且与病变的持续时间相关[9]。有研究报道了 AD 患者病变和病变后皮肤中炎症细胞数量的个体内变化，与健康皮肤相比，外用糖皮质激素治疗后，T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞的数量减少[10]，另有研究发现，在 AD 缓解后，继续应用吡美莫司维持治疗患者皮肤中单核－巨噬细胞的平均数量继续减少，而仅接受乳膏基质的患者皮肤中单核－巨噬细胞的平均数量增加[11]。吡美莫司被证明可以抑制 T 淋巴细胞内信号通路的激活，从而减少促炎细胞因子的产生[12]。这些促炎因子通过上调内皮细胞粘附分子的表达，促进白细胞从外周血中聚集，并延长单核细胞和嗜酸性粒细胞迁移到真皮后的存活时

间。同时，吡美莫司可以增加皮肤水合，维持正常皮肤屏障功能，减少染料的渗透，修复脂质双分子层及层状体[13]，从而能够从抗炎及修复皮肤屏障两个方面对 AD 产生治疗作用，并能有效的减少复发。润肤剂具有一定的修复皮肤屏障的作用，但并不能降低皮肤局部炎症因子的产生以及白细胞的聚集，所以，维持 AD 缓解的作用较弱。

综上所述，1%吡美莫司乳膏不仅仅治疗轻中度 AD 效果显著，并且在 AD 的维持缓解治疗中，能够有效减少复发，其作用要优于单纯的保湿修复皮肤屏障，不良反应与润肤剂相似。不过，AD 的主动维持治疗具体需要多长时间，是否需要根据皮损局部炎症因子情况来进行调整治疗，还需要进一步研究来获得。

参考文献

[1] Weidinger, S. and Novak, N. (2016) Atopic Dermatitis. *The Lancet*, **387**, 1109-1122. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00149-x

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 特应性皮炎基层诊疗指南(2022 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2022, 21(7): 609-619.

[3] 申晨, 陶娟. 特应性皮炎长期控制的评估演变与达标治疗[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(5): 442-445.

[4] Hamid, Q., Boguniewicz, M. and Leung, D.Y. (1994) Differential *in Situ* Cytokine Gene Expression in Acute versus Chronic Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Investigation*, **94**, 870-876. https://doi.org/10.1172/jci117408

[5] Bieber, T. (2008) Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, **358**, 1483-1494. https://doi.org/10.1056/nejmra074081

[6] Mihm, M.C., Soter, N.A., Dvorak, H.F. and Austen, K.F. (1976) The Structure of Normal Skin and the Morphology of Atopic Eczema. *Journal of Investigative Dermatology*, **67**, 305-312. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12514346

[7] Abuabara, K., Margolis, D.J. and Langan, S.M. (2017) The Long-Term Course of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics*, **35**, 291-297. https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.003

[8] Li, H., Zhang, Z., Zhang, H., Guo, Y. and Yao, Z. (2021) Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **61**, 324-338. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3

[9] Leung, D.Y.M., Boguniewicz, M., Howell, M.D., Nomura, I. and Hamid, Q.A. (2004) New Insights into Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Investigation*, **113**, 651-657. https://doi.org/10.1172/jci200421060

[10] Hoetzenecker, W., Ecker, R., Kopp, T., Stuetz, A., Stingl, G. and Elbe-Bürger, A. (2005) Pimecrolimus Leads to an Apoptosis-Induced Depletion of T Cells but Not Langerhans Cells in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **115**, 1276-1283. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.011

[11] Bangert, C., Strober, B.E., Cork, M., Ortonne, J., Luger, T., Bieber, T., *et al*. (2010) Clinical and Cytological Effects of Pimecrolimus Cream 1% after Resolution of Active Atopic Dermatitis Lesions by Topical Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatology*, **222**, 36-48. https://doi.org/10.1159/000321711

[12] Stuetz, A., Baumann, K., Grassberger, M., Wolff, K. and Meingassner, J.G. (2006) Discovery of Topical Calcineurin Inhibitors and Pharmacological Profile of Pimecrolimus. *International Archives of Allergy and Immunology*, **141**, 199-212. https://doi.org/10.1159/000095289

[13] Jensen, J., Pfeiffer, S., Witt, M., Bräutigam, M., Neumann, C., Weichenthal, M., *et al*. (2009) Different Effects of Pimecrolimus and Betamethasone on the Skin Barrier in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **124**, R19-R28. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.015