

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.024

镇心安神法治疗特应性皮炎多中心随机对照研究*

迟慧彦¹, 黄尧洲¹, 李贻奎¹, 陈少君¹, 余远遥¹, 姚春海¹, 赵一丁¹, 文海泉², 王萍³,
马琳⁴, 顾超颖⁵, 郎娜^{1△}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 中南大学附属湘雅二医院, 湖南长沙 410008; 3. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 4. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 5. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

摘要:目的 探讨镇心安神法治疗特应性皮炎(AD)的临床疗效。方法 选取作者所在5家医院收治的AD患者210例,随机分为试验组和对照组,各105例。试验组患者按辨证分型予中药镇心安神法治疗;对照组患者予氯雷他定片口服及丁酸氢化可的松乳膏外用。两组均持续治疗8周。结果 试验组脱落9例,对照组脱落8例、剔除1例。试验组总有效率为88.54%,与对照组的83.33%无显著差异($P>0.05$);两组患者病变范围、皮疹严重程度、瘙痒指数与影响睡眠程度、特应性皮炎指数(SCORAD)评分、生活质量评分均无显著差异($P>0.05$);试验组复发率为22.22%,显著低于对照组的54.17%($P<0.05$);两组均未出现与药物相关的严重不良反应($P>0.05$)。结论 镇心安神法治疗AD,具有较好的近期和远期疗效,且能降低复发率。

关键词:特应性皮炎;多中心随机对照试验;镇心安神法;近期疗效;远期疗效

中图分类号:R969.4;R971+.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0087-04

Efficacy of the Suppress-the-Heart-and-Calm-the-Mind Method in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Multi-Center Randomized Controlled Trial

CHI Huiyan¹, HUANG Yaoyzhou¹, LI Yikui¹, CHEN Shaojun¹, SHE Yuanyao¹, YAO Chunhai¹, ZHAO Yiding¹, WEN Haiquan², WANG Ping³,
MA Lin⁴, GU Chaoying⁵, LANG Na¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, China 100091; 2. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, China 410008; 3. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, China 100010; 4. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100045; 5. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 200040)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of the suppress-the-heart-and-calm-the-mind method in the treatment of atopic dermatitis(AD). **Methods** A total of 210 patients with AD admitted to the five hospitals where the authors worked were selected and randomly divided into the experimental group and the control group, 105 cases in each group. The patients in the experimental group were treated with the suppress-the-heart-and-calm-the-mind method with traditional Chinese medicine according to syndrome differentiation, while the patients in the control group were given Loratadine Tablets orally and Hydrocortisone Butyrate Cream externally. Both groups were continuously treated for eight weeks. **Results** There were nine drop-off cases in the experimental group, eight drop-off cases and one eliminated case in the control group. The total effective rate of the experimental group was 88.54%, which had no significant difference from 83.33% of the control group ($P>0.05$). There was no significant difference in lesion range, rash severity, pruritus index, sleep affected degree, Scoring Atopic Dermatitis(SCORAD) score, and quality of life score between the two groups ($P>0.05$). The recurrence rate of the experimental group was 22.22%, which was significantly lower than 54.17% of the control group ($P<0.05$). No serious adverse drug-related reactions occurred in the two groups. **Conclusion** Suppress-the-heart-and-calm-the-mind method in the treatment of AD has a good short-term and long-term efficacy, and it can reduce the recurrence rate.

Key words: atopic dermatitis; multi-center randomized controlled trial; suppress-the-heart-and-calm-the-mind method; short-term efficacy; long-term efficacy

特应性皮炎(AD)又称异位性皮炎、特应性湿疹,属皮肤科常见的具有遗传倾向性的过敏性皮肤病^[1]。其主要临床表现为反复发作的皮损,伴有剧烈瘙痒,其发病机制尚未完全阐明,为皮肤科常见的难治性疾病。本研究中探讨了镇心安神法治疗AD的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:依据 Hanifin 和 Rajka 诊断标准,符合 AD 西医诊断^[2];符合《中医病证诊断疗效标准》中医四弯风辨证分型标准^[3](属风湿蕴肤型和血虚风燥型)。

*基金项目:国家科技支撑计划项目[国中医药科技中医便函[2013]85号]。

第一作者:迟慧彦,女,博士研究生,副主任医师,研究方向中西医结合皮肤病学,(电子信箱)chihuiyan@163.com。

△通信作者:郎娜,女,硕士研究生,主任医师,研究方向中医皮肤病学,(电子信箱)langna96@126.com。

纳入标准:年龄 7~60 岁;依从性较好,可按临床研究要求,遵从用药规定;治疗前的血、尿、便常规及肝、肾功能检查结果均正常。本研究经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准,患者或其监护人签署知情同意书。

排除标准:对试验拟用药物过敏;试验前 2 周内接受过糖皮质激素、免疫抑制剂、光疗、细胞生长类抑制剂等系统性治疗;患有恶性肿瘤(如淋巴瘤)或其他免疫抑制性疾病;患有可能会干扰本研究评估结果的其他皮肤病;妊娠期或哺乳期。

中止试验及脱落、剔除标准:不遵医嘱用药或在试验期内合用其他相关药物;因不良反应或疗效欠佳而终止治疗;不做疗效分析,但纳入试验不良反应分析。

病例选择与分组:选取笔者所在 5 家医院收治的 AD 患者 210 例,按照分层、区组的随机化原则和随机数字表法分为试验组和对照组,各 105 例。入组采用多中心临床研究中的随机网络申请随机编码方案,其中随机数字表的产生、分配、保管由第三方机构——中国中医科学院基础研究所临床疗效评价中心负责。两组患者试验前的年龄、性别、病程、皮损面积积分、皮疹的严重程度积分、瘙痒指数和影响患者睡眠程度积分及特应性皮炎指数(SCORAD)总积分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

试验组患者按辨证分型予中医镇心安神法内外合治。风湿蕴肤型予中药饮片 1 号方(组方为生龙骨、煅牡蛎、连皮茯苓、淡竹叶)内服加冷湿敷;血虚风燥型予中药饮片 2 号方(组方为生龙骨、煅牡蛎、骨碎补、地肤子)内服加冷湿敷。所有中药材均购于河北省保定市安国药材中草药基地,使用道地药材。制订中药的饮片加工及配送、煎煮、内服、外用的相关标准操作程序。冷湿敷的方法:将无菌纱布折至 4~6 层,约等于皮损大小,然后将纱布浸于药液湿润拿出,轻握或拧至纱布不滴水为度,覆盖外敷于皮损处。早晚各敷 1 次,每次 15~20 min。

对照组患者予氯雷他定片(拜耳医药<上海>有限公司,国药准字 H10970410,规格为每片 10 mg)口服,成人及 12 岁以上儿童每日 10 mg,7~12 岁儿童每日 5 mg;给予丁酸氢化可的松乳膏(天津金耀药业有限公司,国药准字 H10940095,规格为每支 0.1%)外涂,每日 2 次,皮损缓解后改为润肤剂外涂,每日 2 次。两组均持续治疗 8 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

近期疗效判定^[4]:以欧洲特应性皮炎研究专组(ETFAD)的 SCORAD^[5]评估,包括客观体征,如皮损的病变范围(A)及皮损的严重程度(B);主观症状,如瘙痒指数和影响睡眠程度(C)。治疗第 0,1,4,8 周(记作访

视点 1,2,3,4)各评估 1 次。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈,疗效指数降幅 $\geq 95\%$;显效,疗效指数降幅 $\geq 60\%$ 且 $<95\%$;进步,疗效指数降幅 $\geq 20\%$ 且 $<60\%$;无效,疗效指数降幅 $<20\%$ 。总有效=痊愈+显效+进步。

远期疗效判定:痊愈及显效患者在治疗结束后均随访 3 个月,记录首次复发时间、复发率。

安全性:血、尿、大便常规,肝功能,肾功能,试验前后各检查 1 次;不良事件发生率,临床全过程监测。

1.4 统计学处理

采用 SAS 7.12 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验及确切概率法检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,正态分布行 t 检验和方差分析,偏态分布行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验组脱落 9 例,对照组脱落 8 例、剔除 1 例。两组脱落的原因主要为患者不愿继续参加试验(11 例)、失访(5 例)、不良事件(1 例);剔除原因为违背试验方案。结果见表 1 至表 4。试验组 2 例服药后胃部有不适感,嘱饭后温服后症状缓解;对照组 5 例轻微嗜睡症状,未影响治疗过程。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(1.90%比 4.76%, $P>0.05$)。

3 讨论

AD,中医又名“四弯风”“奶癣”“湿疮”等,主要表现为反复发作的湿疹样皮炎,伴有顽固性瘙痒,病程较长,且患者常伴有烦躁不安、睡眠障碍^[6-7]。搔抓、皮肤干燥、睡眠障碍、精神紧张会加重皮炎,造成恶性循环^[8]。本课题组负责人黄尧洲教授为北京市名老中医,对 AD

表 1 两组患者近期疗效比较[例(%), $n=96$]

Tab. 1 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case(%), $n=96$]

组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效
试验组	4(4.17)	50(52.08)	31(32.29)	11(11.46)	85(88.54)
对照组	3(3.12)	45(46.88)	32(33.33)	16(16.67)	80(83.33)

表 2 两组患者症状、体征、生活质量比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=96$)

Tab. 2 Comparison of symptoms, signs and quality of life between the two groups($\bar{X} \pm s$, point, $n=96$)

组别	病变范围	皮损严重程度	瘙痒指数与影响睡眠程度	SCORAD 评分	生活质量评分
试验组 治疗前	23.71 $\pm$ 17.53	8.90 $\pm$ 2.40	9.56 $\pm$ 4.10	38.44 $\pm$ 12.87	11.27 $\pm$ 6.16
试验组 治疗后	12.74 $\pm$ 13.81	3.80 $\pm$ 2.23	4.25 $\pm$ 3.32	20.11 $\pm$ 12.20	5.15 $\pm$ 5.07
P 值	0.000 6	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0
对照组 治疗前	26.43 $\pm$ 17.81	8.98 $\pm$ 2.18	9.88 $\pm$ 4.35	39.59 $\pm$ 12.05	11.24 $\pm$ 5.81
对照组 治疗后	15.69 $\pm$ 14.18	4.35 $\pm$ 2.75	4.81 $\pm$ 3.78	24.19 $\pm$ 14.76	5.59 $\pm$ 5.02
P 值	0.000 3	0.000 1	0.000 1	0.000 0	0.000 0
两组治疗后 P 值	0.051	0.187	0.285	0.119	0.481

表3 两组患者各时点 SCORAD 总分情况(分, $n=96$)

Tab. 3 Comparison of total SCORAD score between the two groups at each time point(point, $n=96$)

时点	组别	均值	标准差	最小值	中位值	最大值	t 值	P 值
访视点1	试验组	38.321	12.766	16.60	37.90	68.70		
	对照组	39.642	12.052	14.40	39.30	72.40		
访视点2	试验组	29.675	12.946	3.90	26.16	67.00	10.47	<0.0001
	对照组	28.297	13.041	4.10	27.10	61.80	10.71	<0.0001
访视点3	试验组	24.338	11.291	6.70	22.79	54.60	14.12	<0.0001
	对照组	26.502	13.400	0	24.61	67.51	12.27	<0.0001
访视点4	试验组	20.110	12.198	1.00	16.76	69.62	14.72	<0.0001
	对照组	23.238	14.756	0	21.82	63.50	13.24	<0.0001

表4 两组患者远期疗效比较

Tab. 4 Comparison of the long-term efficacy between the two groups

组别	复发[例(%)]	未复发[例(%)]	复发时间($\bar{x} \pm s, d$)
试验组($n=54$)	12(22.22)*	42(77.78)*	39.65 $\pm$ 8.37*
对照组($n=48$)	26(54.17)	22(45.83)	13.18 $\pm$ 4.96

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

Note: Compared with those in the control group, * $P<0.05$.

的治疗有独到而丰富的临床经验,根据AD的临床特点结合《黄帝内经·素问·至真要大论》中所云“诸痛痒疮,皆属于心”,黄教授将AD的主要病因病机归纳为心神失调,并以此为依据创立了“镇心安神法”治疗此病。

现代医学认为,瘙痒感属神经兴奋范畴,可导致心神不宁,而中医理论认为“心藏神、主神志”,故使用镇心安神法来治疗。生龙骨与煅牡蛎为方中主药,生龙骨味甘可补益,性微寒可清热,入心经可养心血,具有镇心安神、收湿敛疮、平肝潜阳等功效;煅牡蛎具有镇静安神、清热除湿、软坚化痰等功效;二者合用可起到镇心安神、清心热、祛湿敛疮之功效。生龙骨及煅牡蛎中含有超过80%的钙剂,主要成分为磷酸钙、碳酸钙等^[9],钙盐在血液中可明显降低毛细血管通透性、减少渗出、控制皮肤炎症及水肿,从而减轻皮肤过敏症状。同时,细胞内外的 Ca^{2+} 浓度梯度的变化对皮炎表皮细胞的增生、分化和细胞间的连接及皮肤表皮屏障功能的形成均有正向影响^[10-11],因此龙骨、牡蛎在防治AD中,不能起到非特异性脱敏作用,而且由于其具有镇心安神作用,还可改善AD患者的睡眠质量及精神焦虑,减少搔抓次数。镇心安神法中考虑到AD等瘙痒性皮肤病的发生、发展常与心绪心情烦扰、心火旺盛而导致血热有密切关系,因此会产生或加重皮肤的红色斑疹。中医理论认为,心主血脉而行于营卫,“营卫稽留于经脉之中,则血泣而不行……壅遏而不行故热。”《诸病源候论》中也明确提出,“浸淫疮,是心家有风热,发于肌肤”,故在本方中使用淡竹叶以清泻心火,并引火下行,以清血热、祛湿热。方中

地肤子的主要成分有三萜皂苷及15%的脂肪油等物质,内服具有利湿清热、止痒祛风功效,外用具有抗炎消肿、止痒、保湿及滋润皮肤等作用^[12]。方中茯苓可健脾渗湿、宁心安神、利水消肿,其主要成分 β -茯苓聚糖还可激活T淋巴细胞和B淋巴细胞,提高巨噬细胞的吞噬能力,增加小鼠脾脏的抗体细胞数,调节免疫和改善患者体质^[13-14]。骨碎补可补肾强骨、活血止痛,其主要成分为双氢黄酮苷,具有较好的镇静止痛作用^[15],同时还能促进成骨细胞对钙剂的吸收,提高体内血钙水平^[16],增强龙骨牡蛎的作用。

综上所述,镇心安神法治疗特应性皮炎,具有较好的近期和远期疗效,且能降低复发率。

参考文献

- [1] WILLIAMS H, ROBERTSON C, STEWART A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international Study of Asthma and allergies in Childhood[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(1 pt1): 123-138.
- [2] HANIFIN J, RAJKA G. Diagnostic features of atopic dermatitis[J]. Acta Derm Venereol (Stockh), 1980, 92: 44-47.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 2004: 6, 28, 147.
- [4] ANGELOVA - FISCHER I, BAUER A, HIPLER UC. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis[J]. Dermatology, 1993, 186(1): 23-31.
- [5] STALDER JF, TAIDEB A, ATHERTON DJ. Generic and disease specific measures in assessing health status and quality of life[J]. Eur J Dermatol, 2002, 106(2): 319-324.
- [6] WANG X, SHI XD, LI LF, et al. Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(11): e6317.
- [7] MANSOURI Y, GUTTMANYASSKY E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers Through Broad and Targeted Therapeutics[J]. J Clin Med Res, 2015, 4(5): 858-873.
- [8] OTSUKA A, RERKNIMITR P, KABASHIMA K, et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 246-262.
- [9] 张 晗, 张 磊, 刘 洋. 龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1839-1840.
- [10] TU CL, CRUMRINE DA, MAN MQ, et al. Ablation of the calcium-sensing receptor in keratinocytes impairs epidermal differentiation and barrier function[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(10): 2350-2359.
- [11] OKADA T, INOUE R, YAMAZAKI K, et al. Molecular and functional characterization of a novel mouse transient receptor potential protein homologue TRP7. Ca^{2+} permeable cation channel that is constitutively activated and enhanced by stimulation of Gprotein coupled receptor[J]. J Biol Chem, 2016, 27