

地榆炭醇提物凝胶治疗穿戴医用防护装备所致血热型皮肤瘙痒症 28 例临床研究

王曼曼¹ 李 佳¹ 狄红杰¹ 顾 薇^{2,3} 陈 军^{2,3} 童黄锦⁴

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 江苏南京 210017;

2. 南京中医药大学江苏省中医外用开发与应用工程研究中心, 江苏南京 210023;

3. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210023; 4. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏南京 210028)

摘 要 目的:观察地榆炭醇提物凝胶治疗穿戴医用防护装备所致血热型皮肤瘙痒症的临床疗效。方法:将 57 位穿戴医用防护装备后出现血热型皮肤瘙痒症的医护人员随机分为治疗组 28 例和对照组 29 例。对照组使用炉甘石洗剂涂擦,治疗组予地榆炭醇提物凝胶外用,均每日使用 2 次,连续 7 d。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、Dou 氏瘙痒评分、瘙痒视觉模拟评分法(VAS)评分、皮肤病生活质量指数(DLQD)得分及血清白介素(IL)-6 及 IL-31 水平变化情况,疗程结束后比较 2 组患者中医证候疗效。结果:治疗组中医证候总有效率为 85.71%,显著高于对照组的 55.17% ($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者皮肤瘙痒、口渴身热、寐欠安、遇热瘙痒加重四项证候评分显著低于治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.05$),对照组患者皮肤瘙痒、口渴身热、寐欠安三项证候评分显著低于治疗前 ($P < 0.05$)。2 组患者 Dou 氏瘙痒评分、瘙痒 VAS 评分、DLQD 得分及血清 IL-6、IL-31 水平均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$),治疗组对上述指标的改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:地榆炭醇提物凝胶治疗穿戴医用防护装备所致血热型皮肤瘙痒症疗效确切,其可能通过调节 IL-6 及 IL-31 水平,降低炎症反应而缓解瘙痒,值得临床推广。

关键词 地榆炭;皮肤瘙痒症;血热证;穿戴医用防护装备;炎症因子

新型冠状病毒肺炎疫情对全球公共卫生系统构成了严重威胁。2021 年 7 月南京中医药大学第二附属医院部分医护人员赴一线参加防疫工作,其中约 34.50% 的工作人员出现因穿戴医用防护装备导致的皮肤瘙痒症,此数据与一项系统评价和荟萃分析结

果一致^[1]。瘙痒症状可因患者反复搔抓而继发多种皮肤问题,导致瘙痒加重,且影响患者睡眠质量和情绪。现代研究表明,地榆可用于治疗多种过敏性皮肤病^[2],具有显著且广谱的抗菌活性^[3-5]。有研究指出,地榆经炒炭炮制后抑菌功效显著增强^[6],且具有

- [11] CHEN L, HUANG X, WANG L, et al. Electroacupuncture reduces oocyte number and maintains vascular barrier against ovarian hyperstimulation syndrome by regulating CD200[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 648578.
- [12] 焦娇, 贾婷, 冯晓军, 等. 经皮穴位电刺激对卵巢反应不良不孕患者临床疗效观察 90 例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (8): 114.
- [13] 周莉, 夏有兵, 马翔, 等. 针灸序贯疗法对卵巢储备功能下降患者 IVF-ET 的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36 (1): 25.
- [14] 冯晓玲, 谷玥儒, 赵颜, 等. 针刺联合育阴丸对卵巢储备功能下降患者临床及超声下卵巢改变情况的观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37 (9): 1684.
- [15] 郭启云, 王欢欢, 刘颖, 等. 体外受精-胚胎移植患者治疗前焦虑、抑郁情绪对生育生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (24): 6249.

- [16] GRISENDI V, MASTELLARI E, LA MARCA A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of Poseidon classification[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 281.
- [17] 韦道勋, 李佩, 黄小珍. 抗苗勒氏管激素联合性激素在卵巢储备功能评估中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5 (26): 119.

第一作者:顾明慧(1989—),女,医学硕士,住院医师,研究方向为针刺辅助治疗生殖医学相关疾病。

通讯作者:唐旭,医学硕士,主治医师。
13405811100@163.com

收稿日期:2021-11-02

编辑:傅如海 蔡 强

快速止痒的作用。课题组前期研发的地榆炭醇提物凝胶(专利号:CN202110664985.8、202010570186.X)是用于治疗糖尿病等疾病导致皮肤瘙痒的有效药物^[6-7],我们将之运用于穿戴医用防护装备所致的血热型皮肤瘙痒症,疗效显著。本研究对比观察了地榆炭醇提物凝胶和炉甘石洗剂对因穿戴医用防护装备所致的血热型皮肤瘙痒症患者的干预作用,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2021年7月至8月南京中医药大学第二附属医院参加防疫工作后出现血热型皮肤瘙痒症的医护人员符合入组条件者且愿意参加本研究者共57人,随机分为治疗组与对照组。治疗组28例:男8例,女20例;平均年龄 (26.89 ± 2.38) 岁;平均病程 (3.00 ± 0.80) d。对照组29例:男8例,女21例;平均年龄 (27.25 ± 2.22) 岁;平均病程 (3.07 ± 0.78) d。2组患者性别比例、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经南京中医药大学第二附属医院伦理委员会审核通过(批件号:2021SEZ-029-01)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《2020年皮肤瘙痒症诊疗指南》^[8],是以瘙痒为特征且无法观察到皮疹的疾病。

1.2.2 中医诊断标准 瘙痒症(血热型)诊断标准参考《实用中西医皮肤性病学》^[9]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]制定。主症:皮肤瘙痒,口渴身热,寐欠安;次症:遇热瘙痒加重,小便色黄;舌脉:舌红、苔黄或燥,脉数。主症及次症各具备2项,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合中西医诊断标准;在穿戴医用防护用品后发病;近期末使用治疗皮肤瘙痒的药物,如抗组胺药物、激素类药物等;既往无导致瘙痒的皮肤疾病,如银屑病、神经性皮炎等;自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 由系统性疾病(如慢性肾脏病、糖尿病、肝病等)并发症致皮肤瘙痒者;急性重度皮肤瘙痒,伴见严重皮损者;药物或癍症所致的皮肤瘙痒者。

1.5 剔除及脱落标准 未按规定剂量及频次使用药物者;治疗期间出现严重不适者;治疗期间额外使用影响本研究结果的药物者。

2 治疗方法

2组医护工作者在脱去医用防护装备后,均进行常规清洗和消毒。

2.1 对照组 外涂炉甘石洗剂(江苏鹏鹞药业有限公司生产,批准文号:国药准字H32020539,批号:2008181),2次/d,连续使用7 d。

2.2 治疗组 外涂地榆炭醇提物凝胶(由南京中医药大学江苏省中医外用药开发与应用工程研究中心制备),2次/d,连续使用7 d。

2组医护工作者在接受治疗期间仍服从医院安排继续参与防疫工作,每批次工作时间均为6 h。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]制定分级量化表。主症(皮肤瘙痒、口渴身热、寐欠安)按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次症(遇热瘙痒加重、小便色黄)按有、无分别计2、0分。2组患者均于治疗前后进行评分,记录各单项积分及总积分。

3.1.2 Duo氏瘙痒评分 治疗前后采用Duo氏瘙痒评分法^[11]对2组患者皮肤瘙痒症状进行评价。(1)瘙痒程度评分:1分,瘙痒轻微无需搔抓;2分,瘙痒需要搔抓,但无皮肤抓伤;3分,搔抓伤皮肤后瘙痒仍持续无缓解;4分,搔抓破皮肤后瘙痒仍持续无缓解;5分,瘙痒对患者的睡眠、工作和生活造成严重影响。(2)瘙痒部位评分:1分,瘙痒部位少于2个;2分,瘙痒分散于多部位;3分,瘙痒部位全身性分布。(3)瘙痒频率评分:每出现4次短时间发作(< 10 min/次)或1次长时间发作(> 10 min/次)时计1分,最高计5分。(4)干扰睡眠情况评分:因皮肤瘙痒而觉醒1次计2分,最多计14分。上述各项得分相加计为最终评分。

3.1.3 瘙痒视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分 治疗前后采用VAS^[12]对2组患者的瘙痒程度进行评分,0分到10分代表瘙痒感从“无”到“剧烈”。

3.1.4 皮肤病生活质量指数(DLQD)得分 治疗前后采用DLQD量表^[13]对2组患者的生活质量进行评价,该量表由症状、日常活动、工作学习、治疗等10个问题组成,每个问题分为4级(0、1、2、3分),满分30分,分值越高,生活质量越差。

3.1.5 血清白介素(IL)-6、IL-31水平 治疗前后采用ELISA方法检测2组患者血清IL-6、IL-31水平,试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供,检测过程按照说明书操作。

3.2 中医证候疗效判定标准 疗程结束后根据2组患者中医证候总积分进行中医证候疗效判定。积分减

少率=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。痊愈:积分减少率为 100% ;显效:积分减少率 $\geq 70\%$, $<100\%$;有效:积分减少率 $\geq 35\%$, $<70\%$;无效:积分减少率 $<35\%$ 。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 数据均采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果 所有患者均按要求完成治疗,无脱落及剔除病例。

3.4.1 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者各项中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前后组内及治疗后组间比较结果见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	时间	皮肤瘙痒	口渴身热	寐欠安	遇热瘙痒加重	小便色黄
治疗组	28	治疗前	4.86 $\pm$ 0.99	5.00 $\pm$ 1.00	3.36 $\pm$ 0.93	1.64 $\pm$ 0.77	1.79 $\pm$ 0.62
		治疗后	1.21 $\pm$ 1.44 [#]	1.71 $\pm$ 1.38 [#]	0.64 $\pm$ 1.20 [#]	0.79 $\pm$ 0.98 [#]	1.29 $\pm$ 0.96
对照组	29	治疗前	4.71 $\pm$ 0.95	4.79 $\pm$ 0.97	3.21 $\pm$ 0.97	1.79 $\pm$ 0.61	1.71 $\pm$ 0.69
		治疗后	3.21 $\pm$ 1.43 [*]	3.00 $\pm$ 1.45 [*]	1.64 $\pm$ 1.63 [*]	1.43 $\pm$ 0.89	1.29 $\pm$ 0.95

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗后中医证候疗效比较 治疗组中医证候总有效率为85.71%,显著高于对照组的55.17% ($P < 0.05$),见表2。

表2 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较 单位:例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	28	2	16	6	4	85.71 [#]
对照组	29	1	1	14	13	55.17

注:与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后Duo氏瘙痒评分、瘙痒VAS评分、DLQD得分比较 治疗前2组患者Duo氏瘙痒评分、瘙痒VAS评分、DLQD得分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前后组内及治疗后组间比较结果见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后Duo氏瘙痒评分、瘙痒VAS评分、DLQD得分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	时间	Duo氏瘙痒评分	瘙痒VAS评分	DLQD得分
治疗组	28	治疗前	14.54 $\pm$ 1.21	7.64 $\pm$ 0.81	14.39 $\pm$ 1.50
		治疗后	4.61 $\pm$ 4.37 [#]	2.26 $\pm$ 2.02 [#]	4.82 $\pm$ 4.11 [#]
对照组	29	治疗前	13.64 $\pm$ 1.59	7.07 $\pm$ 1.13	13.93 $\pm$ 1.37
		治疗后	8.68 $\pm$ 2.84 [*]	4.07 $\pm$ 1.59 [*]	8.46 $\pm$ 2.46 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组患者治疗前后血清IL-6、IL-31水平比较 治疗前2组患者血清IL-6、IL-31水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前后组内及治疗后组间比较结果见表4。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后血清IL-6、IL-31水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位:pg/mL

组别	例数	时间	IL-6	IL-31
治疗组	28	治疗前	9.73 $\pm$ 1.39	25.33 $\pm$ 1.52
		治疗后	5.74 $\pm$ 1.59 [#]	17.52 $\pm$ 3.11 [#]
对照组	29	治疗前	9.93 $\pm$ 1.86	25.18 $\pm$ 1.61
		治疗后	7.11 $\pm$ 2.21 [*]	21.84 $\pm$ 2.35 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应发生情况 治疗期间2组患者均未出现与本研究药物相关的不良反应。

4 讨论

研究显示,大约61.25%的医务工作者在穿戴医用防护装备后出现皮肤受损的情况,其中以皮肤瘙痒症发病率最高^[4]。目前西医治疗皮肤瘙痒症的方法主要为局部使用钙调神经磷酸酶抑制剂(TCI)、糖皮质激素,或者系统使用抗组胺药、阿片受体拮抗剂、抗惊厥及抗抑郁药等^[5],但很多患者因为对西药不良反应的顾虑依从性不佳,且部分外用西药临床疗效并不理想。炉甘石洗剂具有收湿止痒、解毒消炎的作用,是治疗皮肤瘙痒的常用药^[6],但对于因穿戴医用防护装备后出现的热证疗效不明显。

皮肤瘙痒症常见证型有风热证、血热证、血虚证等。此次南京中医药大学第二附属医院参加防疫的工作人员年龄多为20~35岁,年轻者阳气偏亢;7月至8月为南京盛夏,日常穿戴防护装备时防疫人员均感全身闷热,应属外感温热湿邪;另有部分人员平素喜食辛辣,则致热邪内生。血热留于皮肤经络,肌肤不荣而痒,再结合症见心烦口渴、身热、皮肤瘙痒、舌红、脉数等,因此本研究选取穿戴医用防护装备所致瘙痒症的医护人员中证属血热证者作为观察对象。

地榆炭其性微寒,具有凉血止血、解毒敛疮的功效。南京中医药大学江苏省中医外用开发与工程研究中心研发的地榆炭醇提物凝胶可用于治疗各类皮肤瘙痒症,前期研究已经证明本药临床使用安全有效。本课题组在前期研究中发现,地榆炭醇提

取物具有显著且广谱的抑菌效果^[6],以及瞬时(5 min)和长期(1周)的止痒效果^[7],因此我们尝试将该药物应用于穿戴医用防护装备所致的血热型皮肤瘙痒症。研究表明,血清IL-6、IL-8、IgE和瘙痒症的发生关系密切^[17],皮肤干燥引起的瘙痒症会触发自发性抓伤,显著增加小鼠脊髓和皮肤中的IL-18、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平^[18]。另有研究显示,IL-31的过度表达与促进感觉神经元生长有关,可提高对最小瘙痒刺激的敏感性,这可能导致持续的瘙痒^[19]。目前IL-31受体的特定抗体已被证明可以缓解特应性皮炎的瘙痒^[20]。因此,通过检测IL-6、IL-31水平的变化,可以客观评估患者瘙痒症缓解程度。

本研究结果表明,地榆炭醇提物凝胶可显著缓解穿戴医用防护装备所致血热型瘙痒症患者的瘙痒症状,改善血热证候,提高生活质量,其疗效优于临床常用的炉甘石洗剂。

综上,地榆炭醇提物凝胶治疗穿戴医用防护装备所致血热型皮肤瘙痒症临床疗效确切,在新型冠状病毒常态化防控的新形势下可以帮助罹患本病的医务工作者减轻临床症状,提高生活质量,值得临床推广。但因本研究时间仓促,收集样本量有限(根据预期有效率,测算所需入组病例数应为66人,而实际符合入组条件者只有57例),且未能进行相关机制探讨,后续计划设计更严格的随机对照试验,进行多中心临床观察,以进一步评估其疗效及安全性,并通过动物实验研究其作用机制。

参考文献

- [1] VLCHEZ T M, BARRALES C C, LOPEZ A M, et al. Skin adverse events related to personal protective equipment : a systematic review and meta-analysis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35 (10) : 1994.
- [2] 张斌, 鲁兰, 王英英, 等. 地榆水提液对临床耐药菌MRSA的抗菌活性及机理研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36 (4) : 120.
- [3] SHEN X, ZHANG W J, PENG C, et al. In vitro anti-bacterial activity and network pharmacology analysis of Sanguisorba officinalis L. against Helicobacter pylori infection[J]. Chin Med, 2021, 16 (1) : 33.
- [4] 张蕾, 满莉, 宛春雷, 等. 地榆提取物的体外抑菌活性及机制[J]. 吉林大学学报(理学版), 2019, 57 (3) : 701.
- [5] WANG S, LUO J, LIU X Q, et al. Antibacterial activity and synergy of antibiotics with sanguisorbigenin isolated from Sanguisorba officinalis L. against methicillin - resistant Staphylococcus aureus[J]. Lett Appl Microbiol, 2021, 72 (3) : 238.
- [6] 顾薇, 陈军, 苏曼, 等. 地榆炭在体股癣、手足癣防治中的应用 : 202010570186.X[P]. 2020-08-11.
- [7] 顾薇, 陈军, 姚俊宏, 等. 地榆炭提取物在外用止痒制剂中的应用 : 202110664985.8[P]. 2021-06-16.
- [8] SATOH T, YOKOZEKI H, MUROTA H, et al. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous pruritus[J]. J Dermatol, 2021, 48 (9) : e399.
- [9] 睦岩. 实用中西医皮肤性病[M]. 长春 : 吉林科学技术出版社, 2016 : 182.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京 : 中国医药科技出版社, 2002 : 290.
- [11] 鞠延娇, 谢志强. 瘙痒评估工具研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32 (4) : 456.
- [12] STORCK M, SANDMANN S, BRULAND P, et al. Pruritus Intensity Scales across Europe : a prospective validation study[J]. Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35 (5) : 1176.
- [13] WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis : results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)[J]. Br J Dermatol, 2021, 184 (3) : 437.
- [14] WU M J, ZHANG L, NING N, et al. Survey and enlightenment on the wearing of protective equipment of nurses working on the front line against COVID-19[J]. Medicine, 2021, 100 (19) : e25924.
- [15] CHUNG B Y, UM J Y, KIM J C, et al. Pathophysiology and treatment of pruritus in elderly[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22 (1) : 174.
- [16] 陆琼梅, 梁楚. 祛风止痒方联合炉甘石洗剂治疗尿毒症性皮肤瘙痒的研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19 (7) : 176.
- [17] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (30) : 2746.
- [18] FAN J J, GAO B, SONG A Q, et al. Spinal cord NLRP1 inflammasome contributes to dry skin induced chronic itch in mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17 (1) : 122.
- [19] KABASHIMA K, IRIE H. Interleukin-31 as a clinical target for pruritus treatment[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8 : 638325.
- [20] KAMIKASEDA Y, URUNO T, KUNIMURA K, et al. Targeted inhibition of EPAS1-driven IL-31 production by a small-molecule compound[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148 (2) : 633.

第一作者: 王曼曼(1989—), 女, 医学硕士, 主治医师, 从事糖尿病、脂肪肝等内分泌代谢性疾病的诊疗研究。

通讯作者: 狄红杰, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。dihongjie@sina.com

收稿日期: 2021-12-10

编辑: 吴宁 张硕秋