

asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. Thorax, 1999, 54: 301-307

- [22] Preuss JM, Goldie RG. Age-related changes in airway responsiveness to phosphodiesterase inhibitors and activators of

adenyl cyclase and guanylyl cyclase. Pulm Pharmacol Ther, 1999, 12: 237-243

- [23] Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. Respir Med, 2004, 98: 1016-1024

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0032-05

外用糖皮质激素在皮肤科的应用

【作者】 龚侠 刘玲玲 朱学骏

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R977.11

【文献标识码】 B

自从 1948 年 Hench 等首先用可的松治疗类风湿性关节炎取得疗效, 糖皮质激素很快在临床各科广泛应用。20 世纪 50 年代人工合成了糖皮质激素类药物, 1952 年 Sulzberger 和 Witten 首先将氢化可的松外用治疗湿疹, 获得显著的疗效^[1], 从此开创了皮肤科外用糖皮质激素类药物的新纪元。目前外用糖皮质激素类药物已成为皮肤科领域中最常用的药物之一。

1 外用糖皮质激素的药理作用

外用糖皮质激素的药理作用主要有 4 方面^[2]: 抗炎作用、抗增生作用、免疫抑制和血管收缩作用。研究发现糖皮质激素分子穿入细胞膜后与胞浆中特异性糖皮质激素受体结合, 形成配体-受体复合物, 通过糖皮质激素结合球蛋白转运至细胞核内, 调节靶基因的转录, 进而改变靶组织蛋白合成水平, 发挥抗炎和免疫抑制作用^[3]。

1.1 抗炎作用

糖皮质激素的抗炎作用主要是抑制花生四烯酸代谢产物的产生。糖皮质激素能够增加脂素-1 合成, 抑制磷脂酶 A2 活性, 使细胞膜上花生四烯酸释放减少, 从而抑制了前列腺素及白三烯等炎症介质的产生。

糖皮质激素的其他抗炎作用还表现在诱导血管

紧张素转化酶产生, 降解缓激肽以减轻血管扩张和疼痛; 抑制促炎细胞因子的合成, 从而减少炎症细胞的浸润和炎症介质的释放; 稳定溶酶体膜, 减少溶酶体酶释放; 抑制巨噬细胞一氧化氮合成酶活性, 减少一氧化氮合成, 从而减轻组织水肿和炎症损伤。

1.2 抗增生作用

糖皮质激素能够抑制成纤维细胞增殖, 抑制胶原合成, 可以治疗以增生为主的慢性炎症, 防止瘢痕形成, 但也可以导致正常皮肤发生萎缩。糖皮质激素能够抑制 DNA 合成和 RNA 转录, 抑制有丝分裂, 从而降低细胞增生速度。

1.3 免疫抑制

外用糖皮质激素免疫抑制的作用机制还不是很清楚。研究表明糖皮质激素能够引起皮肤中肥大细胞功能耗竭, 并减少皮肤中朗格汉斯细胞的数量。糖皮质激素在体外可以抑制嗜中性粒细胞的趋化。另外, 对一些细胞因子如 IL-1, IL-8, TNF- α , GM-CSF 等有直接抑制作用。

1.4 收缩血管作用

外用糖皮质激素可以引起真皮浅层血管收缩, 减轻皮肤红斑。其作用机制尚未完全确定, 可能与抑制组胺、缓激肽、前列腺素等具血管扩张作用的介质有关。外用糖皮质激素的血管收缩作用常常与

其抗炎能力强弱有关,因此血管收缩试验被用于评价外用糖皮质激素类药物的抗炎症强度。

2 外用糖皮质激素类药物的分类

评价外用糖皮质激素强度的方法很多,包括血管收缩试验、体外培养细胞抑制试验、豚鼠紫外线皮炎抑制试验和鼠耳水肿抑制试验等。其中血管收缩试验是目前对外用糖皮质激素类药物进行分类的主要依据。当然,外用糖皮质激素的强度与血管收缩等级不是完全平行的,还涉及一些其他因素如皮肤状态、基质和药物浓度等。

目前常用的有七级分类法和四级分类法。七级法分类细致但过于复杂,难以掌握。四级法简单明了,适于临床应用,见表1^[4]。

3 外用糖皮质激素治疗皮肤病的适应证及禁忌证^[5,6]

3.1 适应证

3.1.1 皮炎湿疹类:特应性皮炎,尿布皮炎,变应性接触性皮炎,盘形湿疹,慢性单纯性苔藓(神经性皮炎),汗疱疹,脂溢性皮炎,淤积性皮炎,过敏性皮炎,虫咬皮炎,结节性痒疹,各种未分类性湿疹等。

3.1.2 银屑病:寻常型,尤其是斑块状银屑病,掌

跖脓疱病,红皮病型银屑病。

3.1.3 苔藓类皮肤病:扁平苔藓,毛发扁平苔藓,硬化萎缩性苔藓等。

3.1.4 自身免疫性大疱性皮肤病:大疱性类天疱疮,天疱疮,妊娠疱疹,获得性大疱性表皮松懈症等。

3.1.5 结缔组织病:盘状红斑狼疮,皮炎炎,硬斑病等。

3.1.6 皮肤肿瘤:肥厚性瘢痕,蕁样肉芽肿,皮肤淋巴细胞浸润等。

3.1.7 其他:斑秃,白癜风,坏疽性脓皮病,环状肉芽肿,皮肤淀粉样变,类脂质渐进性坏死等。

3.2 禁忌证

3.2.1 绝对禁忌证 已知对拟用糖皮质激素过敏;已知对拟用糖皮质激素的基质或其他成分过敏。

3.2.2 相对禁忌证 皮肤细菌、真菌、病毒和寄生虫感染;皮肤溃疡;妊娠期(只对胎儿利大于弊时才用)及哺乳期妇女(不用于乳房和乳头)。

4 外用糖皮质激素的不良反应

4.1 局部不良反应

研究发现人类正常皮肤短期局部应用强效糖皮

表1 外用糖皮质激素分级(四级法)

作用强度	药物名称	常用浓度(%)
弱	醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)	1.0
	醋酸甲基氢化泼尼松(methylprednisolone acetate)	0.25
中	醋酸氢化泼尼松(prednisolone acetate)	0.5
	醋酸地塞米松(dexamethasone acetate,皮炎平)	0.05
	丁酸氯倍他松(clobetasone butyrate)	0.05
	曲安奈德(triamcinolone acetonide,去炎松)	0.025~0.1
	丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate,尤卓尔)	1.0
	醋酸氟氢可的松(fludrocortisone acetate)	0.25
	氟轻松(flucinolone acetonide,肤轻松)	0.01
强	丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)	0.025
	莫美他松(mometasone furoate)	0.1
	氟轻松(flucinolone acetonide,肤轻松)	0.025
	氯氟舒松(halcinonide)	0.025
	戊酸倍他米松(betamethasone valerate)	0.05
	丙酸氯倍他索(clobetasol propionate,恩肤霜,特美肤)	0.02~0.05
最强	氯氟舒松(halcinonide,乐肤液)	0.1
	戊酸倍他米松(betamethasone 17-valerate)	0.1
	卤美他松(halometasone monohydrate,适确得)	0.5
	双醋二氟松(diflorasone diacetate,索康)	0.05

质激素会导致皮肤屏障功能破坏,表现为皮肤屏障恢复延缓,角质层的完整性及细胞间黏附异常,使用胶带反复粘贴,脱落蛋白增多。另外还能够抑制细胞脂质合成,造成角质形成细胞间桥粒密度降低,破坏角质层完整性^[7]。

长期外用糖皮质激素,特别是强效糖皮质激素引起皮肤的不良反应较多,更容易发生于薄嫩皮肤、老年性皮肤和婴幼儿皮肤。皮肤萎缩和萎缩纹最为常见,多发生于多汗、封闭或皮肤穿透性好的部位如腋下和腹股沟。皮肤萎缩通常在连续用药3~4周后出现,停药1~4周后逐渐恢复,但是萎缩纹难以消除。糖皮质激素性红斑、毛细血管扩张、糖皮质激素性痤疮、局部多毛也较为常见。

外用糖皮质激素可以加重或诱发皮肤病毒、细菌或真菌感染。原有感染者,虽然使用后有减轻瘙痒的作用,但激素非但不能杀灭微生物,还会使其加速生长,使原有皮损加重,范围扩大,一些患者表现为难辨认毛囊炎或难辨认癣,常易误诊。长期外用糖皮质激素可引起面部酒渣鼻样皮炎及口周皮炎。有的患者,主要是中年女性,由于面部长期外用激素,出现了对激素的依赖性,长期使用の結果使面部皮肤萎缩、毛细血管扩张(发红)及痤疮样丘疹,与Ⅱ度酒渣鼻相似。

外用糖皮质激素可引起轻度皮肤刺激,表现为皮肤干燥、鳞屑、烧灼和痛痒感。也有患者对糖皮质激素或基质成分过敏,发生变应性接触性皮炎,此不良反应通常容易被忽视,并且同一类外用糖皮质激素具有相同的过敏原或发生交叉过敏。

还有文献报告在眶周长期外用糖皮质激素引起白内障、青光眼甚至失明的病例^[8]。

4.2 全身吸收造成的不良反应

所有的糖皮质激素外用后都能在一定程度上进入血液循环。如果长期或大量外用,吸收后可造成下丘脑-垂体-肾上腺轴受抑制。系统吸收也可引起医源性库欣综合征,表现为体重增加、糖尿病、电解质紊乱等。

婴儿及儿童皮肤相对面积较大,而且对外用糖

皮质激素代谢能力较低,较成人更易吸收,更易发生不良反应。

5 外用糖皮质激素的合理应用^[6,9,10]

目前市售的外用糖皮质激素类药物品种繁多,选择合适的产品必需考虑以下因素:

5.1 皮肤病的性质

明确诊断是用药前需要考虑的首要因素。不同的皮肤病应选用不同强度的药物。有学者推荐,根据皮肤病的性质选用不同强度的初始治疗药物,见表2^[7]。

也有学者根据外用糖皮质激素类药物治疗的敏感性,将皮肤病分为糖皮质激素高度敏感、中度敏感和低度敏感3类。高度敏感类皮肤病选用弱效制剂,中度敏感选择中效制剂,低度敏感则选择强效制剂,见表3^[11]。

5.2 皮损的严重程度及分期

不同时期、不同严重程度的皮损应选择不同强度的药物。慢性肥厚角化性皮损应使用强效制剂,较薄的皮损则选择弱效制剂。合适的剂型也是很重要的,软膏封包作用强,滋润性好,适合肥厚角化脱屑性皮损,特别是掌跖部位;霜剂用于急性、亚急性皮损,由于含有乳化剂、防腐剂等成分较多,刺激性也较强;凝胶、洗剂及溶液具有使皮损干燥的特性,可用于头皮、毛发浓密部位,由于成分复杂,刺激性也高。

5.3 皮损部位

不同的解剖部位,外用药物的穿透性不同,以阴囊最高,其次为面部,掌跖部位最低。因此阴囊、腋窝、乳房及面部应选择浓度低、弱效的非氟化糖皮质激素。否则除了引起局部皮肤萎缩外,吸收后还可引起下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制。

5.4 患者年龄

除非临床特别需要或药品特别说明,强效及最强效外用糖皮质激素不应用于12岁以下儿童,婴儿尿布区域使用软膏制剂相当于封包,宜使用弱效及中效的制剂。

5.5 皮损面积及时间

表2 不同强度外用糖皮质激素类药物适合治疗的皮肤病

药物强度	适合的皮肤病
最强效及强效	银屑病
	扁平苔藓
	盘状红斑狼疮
	肥厚性湿疹
	神经性皮炎
	手足角化性湿疹
	硬化萎缩性苔藓
	斑秃
中效	特应性皮炎
	盘形湿疹
	干性湿疹
	淤积性皮炎
	脂溢性皮炎
	重度面部皮炎
弱效	眼睑皮炎
	尿布皮炎
	轻度面部皮炎
	间擦疹

表3 不同外用糖皮质激素敏感性皮肤病

分类	皮肤病
高度敏感性	屈侧银屑病
	特应性皮炎 (儿童)
	脂溢性皮炎
	间擦疹
	银屑病
中度敏感性	副银屑病
	特应性皮炎 (成人)
	盘形湿疹
	神经性皮炎
	原发刺激性皮炎
	丘疹性荨麻疹
	掌跖银屑病
	银屑病甲损害
低度敏感性	汗疱疹
	盘状红斑狼疮
	天疱疮
	扁平苔藓
	结节病
	环状肉芽肿
	类脂质渐进性坏死
	虫咬皮炎
	变应性接触性皮炎急性期

任何外用糖皮质激素类药物均不应全身大面积、长期应用。强效及最强效外用糖皮质激素一般每周不应超过 50g。在任何一个部位一般连续外用不应超过 2 周。

5.6 使用方法

对于外用糖皮质激素的使用方法目前还存在争议,一些学者提出了间歇冲击疗法、轮换疗法等方案^[12]。间歇冲击疗法是指外用强效糖皮质激素,2 次/d,共 2~3 周,直到皮损消退 85%以上,然后每周周末连续外用 3 次,每次间隔 12h,即在 36h 内连续 3 次,此方法可以避免耐药及反跳,只用于较为顽固的斑块状银屑病、扁平苔藓、结节性痒疹及慢性顽固性皮炎湿疹。轮换疗法则是先用强效糖皮质激素,1 周后改用其他等级的制剂,此方法可以避免糖皮质激素“急性耐受”。

对于一些多种因素参与发病的皮肤病,与其他药物联合应用,互相协同,可以收到最大的治疗效果。最常用的联合治疗是与抗生素、抗真菌药联合,主要用于治疗急性、亚急性湿疹,因为细菌或真菌感染在此类疾病的发病中起到重要的促发或加重作用,联合用药可以提高疗效,消除因感染所致炎症。另外可以与外用维甲酸类联合应用,维甲酸类药物能够诱发表皮增生,增加胶原合成,能够拮抗外用糖皮质激素引起的萎缩,同时又不影响其抗炎作用。

【参考文献】

- [1] Sulzberger MD, Witten VH. The effect of topically applied compound 1 in selected dermatoses. J Invest Dermatol, 1952, 19 (2): 101
- [2] Norris DA. Mechanism of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. J Am Acad Dermatol, 2005, 53 (1 suppl 1): S17-S25
- [3] Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. Clin Dermatol, 1997, 15 (5): 715-721
- [4] 朱学骏, 顾有守, 沈丽玉. 实用皮肤病性病治疗学. 2 版. 北京: 中国协和医科大学联合出版社, 1998: 26
- [5] Sterry W, Asadullah K. Topical glucocorticoid therapy in dermatology. Ernst Schering Res Found Workshop, 2002, 40: 39-54
- [6] 靳培英. 皮肤病药物治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 784
- [7] 李林峰. 糖皮质激素类药物在皮肤科的应用. 1 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 71
- [8] 魏静玲. 面部应用皮质类固醇导致皮质类固醇性青光眼. 眼外伤职业眼病杂志, 2002, 24 (4): 452-453

- [9] Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53 (1 Suppl.1): S50-S58
- [10] Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Topical corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol*, 2004, 131 (1 Pt 1): 39-48

- [11] Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Fifth edition. New York: McGraw-Hill, 1999: 2713
- [12] Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Derm*, 1998, 139 (5): 763-766

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0036-03

重视非甾体抗炎药不良反应的监测及合理应用

【作者】 孙晓云 苏茵

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R971.1; R969.3

【文献标识码】 B

非甾体类抗炎药 (nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是指一大类具有镇痛、抗炎、解热等功能的药物,也是目前临床上应用最广泛的药物之一,全世界每天约有 3000 万人在使用此类药物。但是,NSAIDs 在为亿万患者减轻病痛的同时,也给患者和社会带来了一些不必要的痛苦和经济负担。在美国,由于非甾体类抗炎药的各种不良反应,每年可导致 103 000 人次需要住院治疗,16 500 人死亡^[1,2]。因此,NSAIDs 引发的药物不良反应使其在临床的应用受到一定程度的限制。最近,昔布类药物所引发的心血管不良反应事件,使广大患者和医务工作者分外关注 NSAIDs 的安全性。

安全地应用 NSAIDs,尽快解除患者的病痛是医务工作者的责任。要实现这一目标,要求我们正确认识 NSAIDs 的不良反应,合理应用,并重视对其不良反应的检测。

1 正确认识 NSAIDs 的不良反应

提及 NSAIDs 引起的不良反应,大多数人首先想到的就是其导致的胃肠道反应。在我国,应用 NSAIDs 的患者中,胃肠道不良反应的发生率约为 57%。轻者表现为恶心、呕吐、消化不良、腹痛等;重者可出现消化道出血、溃疡、穿孔等并发症,在这些患者中,超过 80% 的患者出现并发症时

无胃痛等临床症状^[3]。1997 年一项美国常见的死亡原因调查的研究结果显示,与 NSAIDs 相关的胃肠道并发症所导致的死亡人数与艾滋病、白血病相当,提示 NSAIDs 引起的胃肠损害有较高的患病率和死亡率等特点^[1]。即便是上市初被认为可以显著降低胃肠道不良反应的选择性 COX-2 抑制剂,在随后的研究中也发现随着治疗疗程的延长,其引发的胃肠道不良反应的发生率与奈普生等传统 NSAIDs 药物相比差异无显著性^[4]。

2004 年 9 月罗非昔布在全球撤市,引起了人们对 NSAIDs 对心血管系统影响的关注。2600 例结肠息肉而无任何心血管疾病的患者接受罗非昔布 25mg/d 为期 3 年的预防性观察,结果疗程超过 18 个月后,心肌梗死或卒中的发生率显著高于对照组 (3.5% & 1.5%)^[5],从而导致默沙东公司做出从全球撤回罗非昔布的决定。同为选择性 COX-2 抑制剂的塞来昔布与罗非昔布的结构有所不同,但是在试验中,同样显示塞来昔布增加服药病人的心血管危险性^[6]。这些结果使医生和病人都焦虑地想知道是不是任何 NSAIDs 均有心脏毒性。一项对照性研究显示,塞来昔布、罗非昔布、布洛芬和萘普生所导致的发生心肌梗死的危险性大致相当,但是双氯芬酸具有较高的心血管危险性^[7]。提示传统的 NSAIDs