

复方甘草酸苷在皮肤科的应用及作用机制

刘金霞^{1,2} 陈国宝^{1,2} 朱志贤^{1,2} (通讯作者)

1. 甘肃泛植制药有限公司 甘肃兰州 730010

2. 甘肃省甘草制品开发与应用技术创新中心 甘肃兰州 730010

摘要: 复方甘草酸苷是临床常用的药物之一,其主要成分为甘草酸苷,具有免疫调节作用和肾上腺皮质激素样作用,但少有激素样的副作用。近年来临床上对于复方甘草酸苷的研究及使用越来越多,发现其治疗湿疹、皮炎、荨麻疹、斑秃、白癜风等皮肤疾病方面具有显著效果。

关键词: 甘草酸苷; 皮炎; 免疫调节

中药甘草为多年生豆科植物甘草的干燥根及根茎,拥有悠久的药用历史。甘草生用可泻心火,有清热解毒、调和诸药等功效。其主要有效活性成分是三萜类化合物甘草酸苷(甘草甜素)。

复方甘草酸苷为甘草酸苷、甘氨酸和蛋氨酸组成的复方制剂,是临床常用的药物之一,主要成分甘草酸苷在体内可分解为甘草次酸,发挥抗炎、抗变态反应、糖皮质激素样作用,并且具有免疫调节、抑制病毒增殖和保护肝细胞膜的作用。

近年来临床上对于复方甘草酸苷的研究及使用越来越多,尤其在皮肤科的应用,囊括了炎症类、病毒感染类变态反应类、色素障碍类等方面的皮肤疾病,如手足口病、激素依赖性皮炎、白癜风、玫瑰糠疹、过敏性紫癜、湿疹、银屑病、儿童特异性皮炎、扁平苔藓、天疱疮等。复方甘草酸苷具有免疫调节作用和肾上腺皮质激素样作用的同时又少有激素样的副作用,因而其有效率较高,不良反应发生率低的优点。

复方甘草酸苷药理作用广泛,可通过不同的作用机制达到治疗各类皮肤病的效果。如针对湿疹和皮炎,复方甘草酸苷可以减轻炎症反应,缓解瘙痒和红肿等症状。对于荨麻疹患者,它可以抑制组织释放过多的组胺等物质,减轻过敏反应引起的症状。除了上述常见皮肤病外,复方甘草酸苷还在其他一些皮肤疾病的治疗中发挥着重要作用。例如,在治疗白癜风时,它可以促进黑色素细胞的增殖和分化,改善白斑区域的色素缺失情况。除了用于各类皮肤病外,复方甘草酸苷还具有治疗慢性肝病、改善肝功能异常等作用。本文就复方甘草酸苷在皮肤科的应用及作用机制展开综述。

一、抗炎作用

皮炎是一种常见的炎性皮肤病,主要包括皮炎和湿疹。患者的主要症状包括皮肤出现红斑和渗出物等,并伴有不同程度的瘙痒。研究发现,复方甘草酸苷具有较好的抗炎效果,对于过敏性紫癜、结节性红斑、白塞病等皮肤血管炎疾病,复方甘草酸苷可以通过抑制炎症反应和免疫系统异常激活来缓解症状。在抗炎方面主要机制为阻断花生四烯酸的代谢,从而减少使炎性介质的释放,达到非特异性抗炎作用^[1]。在免疫系统方面它可以通过抑制炎症细胞的活化和增殖,减少炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素(IL)的产生,从而减轻皮肤炎症反应。在治疗面部激素依赖性皮炎时,复方甘草酸苷胶囊与1%吡美莫司的联合治疗效果明显优于单独使用吡美莫司。两药联合治疗后,患者血清IFN- γ (干扰素 γ)、TNF- α (干扰素 α) 和IL-4 (白介素-4) 等炎症相关因子水平显著低于单独使用吡美莫司($P<0.05$),且症状改善更为明显^[2]。

复方甘草酸苷联合氮卓斯汀治疗老年慢性湿疹时,对照组给予氮卓斯汀治疗,观察组在上述基础联合复方甘草酸苷治疗,在连续治疗1个月后,发现观察组临床有效率显著高于对照组($P<0.05$),且治疗后,两组患者瘙痒评分、EASI(湿疹面积与严重度指数)较治疗前均下降,且观察组较对照组更低;两组患者血清IL-17(白介素-17)、IL-23(白介素-23)、EOS(嗜酸粒细胞)水平较治疗前均下降;观察组复发率低于对照组,以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。由此可见复方甘草酸苷可通过降低炎症因子水平,抑制炎症反应,能有效缓解皮炎患者临床症状,降低复发率。若联合用药效果更佳,

可减少其他药物用量,安全性良好^[3]。

二、抗过敏作用

慢性荨麻疹是一种常见的变态反应性皮肤病,当机体接触到某些过敏原物质时,会引发免疫反应,导致组织细胞释放组胺等炎症介质,患者的皮肤毛细血管扩张,通透性增加,继而出现局限性水肿反应,从而引起皮肤红肿和瘙痒的症状。复方甘草酸苷的作用机理涉及多个方面,首先其能够抑制炎症细胞的活化和趋化,减少组胺的释放,缓解过敏症状;其次复方甘草酸苷还具有抗氧化作用。氧化应激也是慢性荨麻疹发生的一个重要因素,自由基的产生会导致细胞膜的损伤和炎症反应的加剧,复方甘草酸苷中的甘草酸苷具有一定的抗氧化活性,能够清除自由基,减少氧化应激对皮肤组织的损害,从而有助于改善慢性荨麻疹的症状;最重要的是甘草酸苷还能够调节免疫系统的功能,降低免疫细胞对过敏原的反应,通过纠正外周血Th1/Th2(Th1和Th2细胞为辅助T细胞的两个亚群,是免疫系统调控的核心)平衡失调,降低血清中IgE(免疫球蛋白E)水平,能减轻局部皮肤的充血和水肿,降低毛细血管的通透性,从而减轻炎症反应,缓解慢性荨麻疹的症状。因此复方甘草酸苷是治疗荨麻疹较理想的药物。在联合治疗方面,复方甘草酸苷联合盐酸左西替利嗪治疗慢性荨麻疹,患者IgE水平较治疗前明显下降,同时患者治疗后症状积分明显下降,这优于单用盐酸左西替利嗪。

多形性日光疹是皮肤科常见的光敏性皮肤病之一,是由光照后引起的皮肤病变的一种变态反应,在紫外线强度有明显季节性变化的温带地区多发。硫酸羟氯喹为临床有效的药物之一,但是当药物浓度过高时则会对表皮细胞产生损伤作用。近年来中成药复方甘草酸苷在治疗光敏性皮肤病的领域得到了广泛的关注,研究证明其有光保护作用,主要是提高了IL-10(白介素10)的表达,并降低了部分炎症因子的分泌,尤其对UVB紫外线造成的细胞损伤有保护作用,成为临床上治疗日光疹的潜在药物之一。

三、抗病毒与免疫作用

在抗病毒与免疫方面,复方甘草酸苷可能通过激活或上调IRF3(干扰素调节因子3)、IFN- β 1(干扰素 β 1)、ISG15(干扰素刺激因子15)、IL-29(白介素-29)及抗病毒蛋白Mx的表达,来发挥其抗病毒及免疫调节的分子药理学作用。带状疱疹是由水痘一带状疱疹病毒引起,症状为皮肤出现簇集性小水疱,常伴明显的神经痛,

临床治疗原则是抗病毒、止痛及防治并发。在分析复方甘草酸苷联合泛昔洛韦治疗带状疱疹的疗效时,发现联合使用时比单用泛昔洛韦患者的疱疹干燥结痂时间、疼痛缓解时间更短,治疗前后患者生活质量评分更高,且后遗神经痛发生率更低。带状疱疹后遗痛(PHN)是指带状疱疹消退后遗留的顽固性神经病理性疼痛,该病治疗难度大,病程时间长且易反复。研究发现复方甘草酸苷可缓解PHN大鼠脊髓背角相关神经细胞自噬情况,可能与抑制PINK1/Parkin(调控线粒体自噬过程的途径之一)信号通路有关,通过降低炎症因子、自噬相关蛋白、PINK1、Parkin蛋白表达,使得脊髓背角神经元细胞核、内质网、溶酶体、线粒体形态得到一定改善,从而达到缓解神经痛的目的。

玫瑰糠疹是一种常见皮肤病,文献报告其与病毒感染及细胞免疫反应有关。比如机体出现了真菌感染或者细菌感染,或者出现病毒感染时,人体的免疫功能低下,这时候就可能出现急性玫瑰糠疹。治疗方法有口服药物和外用药物两类,口服药物包括抗组胺药和糖皮质激素,外用药物有激素类软膏和止痒药膏等。近年来临床上的物理疗法——窄谱中波紫外线(NB-UVB)照射治疗是常用于玫瑰糠疹的光疗方法。NB-UVB联合复方甘草酸苷治疗玫瑰糠疹时,可减少皮肤的紫外光累计照射剂量,且甘草酸苷的类皮质激素作用也减轻NB-UVB的副作用,两者互相配合,提高治疗效果。

银屑病是一种慢性、难治且易复发的皮肤病,主要临床表现多种多样,早期表现为红斑、鳞屑、瘙痒,严重者会出现脓包、关节肿痛及红皮病。银屑病发病机制与免疫系统异常有关,特别是T细胞介导的炎症反应在疾病发展中起着关键作用。复方甘草酸苷能够调节免疫细胞的功能来帮助皮肤恢复免疫微环境的平衡,如通过抑制皮肤组织中相关炎症因子Th17(辅助T细胞17)、IL-6(白介素-6)和PGE2(前列腺素E2)的表达和相关细胞周期的细胞因子的表达,进而而抑制了凋亡相关因子的增殖表达,从而延缓银屑病模型中皮肤组织的退变^[4]。除了对免疫系统的调节作用外,复方甘草酸苷还显示出对皮肤屏障功能的改善效果。银屑病患者皮肤的屏障功能常常受损,这不仅会导致水分丢失和外界刺激物的侵入,还会加剧炎症反应。甘草酸苷能够促进表皮细胞的分化和角质层的形成,增强皮肤的屏障功能,减少外界刺激对皮肤的影响。在临床应用中,甘草酸通常以外用药膏或乳膏的形式用于银屑病的治疗。与其他治

疗方法相比,复方甘草酸苷具有较好的安全性和耐受性,尤其适合轻度至中度银屑病患者。然而,对于重度银屑病患者,可能需要与其他药物联合使用,以达到更好的治疗效果。有研究发现银屑病主要是T细胞被激活后进入表皮释放炎性介质,导致皮肤角质化,形成斑块,出现皮疹、脱屑,而维A胶囊联合复方甘草酸苷胶囊用于银屑病的治疗,不仅疗效好于单一用药,还减少了维A用量,降低了肝肾功能损伤程度和不良反应发生率,整体效果更佳。

斑秃是临床常见的皮肤病,近来研究表明机体免疫功能紊乱是其发病的主要原因,临床经常进行联合治疗。复方甘草酸苷有糖皮质激素样作用,无类固醇样副作用,能抑制过敏性坏死反应以及具有活化T淋巴细胞、NK细胞(两者均为机体免疫细胞)的作用,增强对 γ -干扰素的诱导,促进T淋巴细胞的分化等免疫调节作用。通过观察复方甘草酸苷联合米诺地尔酊及液氮冷冻治疗斑秃的临床疗效,发现相较于米诺地尔,联合用药患者出现激素样反应以及刺激性皮炎都较少,安全性更好^[5]。

四、补充黑色素缺乏作用

白癜风是一种常见的后天色素性皮肤病,主要表现为皮肤黑素细胞功能消失,出现白斑。白癜风患者的皮肤受损较为严重,出现自由基清除能力下降、微循环障碍等问题。复方甘草酸苷可以减少黑素细胞的损伤、恢复黑素细胞功能,清除自由基,促进皮肤的新陈代谢。有报道指出,308 nm准分子激光与复方甘草酸联合治疗儿童白癜风能提高疗效,可快速见效,且联合治疗能改善抗氧化功能,协同达到更好的治疗效果^[6]。

五、复方甘草酸苷的其他作用

复方甘草酸苷在皮肤科具有深远的应用价值,不仅包括皮炎、病毒性疱疹、黑色素缺失及与自身免疫反应

密切相关的各类皮肤病,且近年来在协助治疗皮肤肿瘤方面的功效被深入挖掘。另外,临床上还用于水痘、小儿痒疹、痤疮等疾病的治疗。例如,在治疗水痘时,复方甘草酸苷可以减轻水痘疱疹的症状,缩短病程。对于小儿痒疹患者,它可以缓解皮肤瘙痒和红肿,改善睡眠质量。此外,复方甘草酸苷还被用于系统性红斑狼疮的治疗,可以减轻关节疼痛和皮疹等症状。复方甘草酸苷作为一种具有广泛药理作用的药物,在皮肤科和其他领域的应用中展现出了巨大的潜力。随着对其研究的深入和临床经验的积累,我们有理由相信,复方甘草酸苷将在未来的医疗实践中发挥更加重要的作用,让患者具有更多的医疗选择。

参考文献

- [1]黄岩.美能与氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹的疗效对比[J].中国现代药物应用,2022,16(04):205-207.
- [2]李中辉.复方甘草酸苷胶囊联合1%吡美莫司乳膏治疗面部激素依赖性皮炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].智慧健康,2022,8(30):97-101.
- [3]陈丽,陈德,王静.复方甘草酸苷联合氮卓斯汀治疗老年慢性湿疹的临床疗效研究[J].中华保健医学杂志,2023,25(04):467-469.
- [4]吴文中.Th17细胞在银屑病发病机制中的作用及复方甘草酸苷对HaCaT细胞增殖和相关因子表达的研究[D].山东大学,2015.
- [5]江举,黄拯球,张春萍等.复方甘草酸苷联合米诺地尔酊及液氮冷冻治疗斑秃的疗效观察[J].福建医药杂志,2013,35(05):102-104.
- [6]王胜,张嫦娥,王胜春等.308 nm准分子激光联合复方甘草酸苷治疗儿童白癜风的疗效[J].实用中西医结合临床,2020,20(02):40-41+156.