

国外皮肤科临床综述

Foreign Clinical Review
of Dermatology

《临床皮肤科杂志》编辑部

国外皮肤科临床综述

Foreign Clinical Review
of Dermatology

中国医学科学院皮肤病研究所 主编

国外皮肤科临床综述

Foreign Clinical Review
of Dermatology

《临床皮肤科杂志》编辑部

目 录

1、外用皮质类固醇激素.....	(1)
2、皮损内用皮质类固醇激素.....	(19)
3、抗疟药在皮肤科的应用.....	(23)
4、药物的变态反应和不良反应.....	(52)
5、异位性皮炎(特应性皮炎).....	(73)
6、天疱疮及类天疱疮皮损产生的机理.....	(90)
7、疱疹样皮炎.....	(104)
8、皮炎患者中检索恶性肿瘤的意义.....	(110)
9、遗传性补体缺陷症.....	(119)
10、副银屑病疾病分类学.....	(139)
11、Koebner现象(同形反应).....	(163)
12、苔藓样组织反应.....	(173)
13、恶性黑色素瘤的化学疗法.....	(179)
14、恶性黑色素瘤的免疫治疗.....	(187)
15、蕈样肉芽肿的发病机理.....	(193)

外用皮质类固醇激素

Dirk B. Robertson & Howard I. Maibach

皮肤药理学研究中的主要进展是皮质类固醇激素（以下简称皮质激素）外用药。本文回顾了三十年来有关这些化合物的观察结果。

历 史

当考的松开始应用时，皮肤科医生就很快意识到了考的松类化合物的潜在用途。遗憾的是母体化合物——考的松证明是没有局部活性的。为什么考的松全身用药时有效而局部用药时就无效，这个问题至今尚无令人满意的解释。这并不是由于考的松不能透过人体皮肤，因为考的松的皮肤吸收量与氢化考的松的皮肤吸收量是一样的；而且，人体皮肤（至少在实验室）能够将考的松转变为氢化考的松。也许在活体皮肤的这种转化速率不足以产生临床效应，目前尚无这方面的资料。

考的松试用失败不久，出现了氢化可的松，并确立了它的有效性，接着生产了各种卤素衍生物，继续发展到今天所用的各种类似药物。

药理学效应及作用机理

氢化考的松及其衍生物对众多皮肤病的治疗作用主要来自它们的抗炎作用。在皮肤病的治疗中，哪些炎症介质具有

临床及生物学意义需要继续研究才能确定。已检测过组织胺、激肽、溶酶体酶和前列腺素，然而要肯定回答皮质激素在影响这些内源性炎症介质中起到什么作用，还需要进一步通过实验来明确。

皮质激素有抑制人体表皮细胞有丝分裂的作用，这可能是皮质激素治疗银屑病和其它与细胞替换增加有关的疾病的另一机理。我们还不知道用于寻找有效抗有丝分裂的皮质激素的生物学测定方法是否能为这些皮肤病的治疗提供更好的药物。

剂 量

许多医生在应用皮质激素外用药时很少考虑到每个单位的皮肤应该用多少毫克的药物。剂量和效应之间存在着一种量一效关系，剂量增加，药物的效应也随之增加。但在卤化类的皮质激素中，如果用药量相差几倍，其效力大小却无差别。

皮质类固醇激素制剂的浓度

皮质激素外用药，如果其浓度增加，效力也常增加。许多药品制造商都提供对多数病人可产生满意疗效的标准浓度或固定浓度的制剂。例如，去炎松有0.025%、0.1%和0.5%的制剂，多数皮质激素敏感型皮肤病患者只需用0.025%的制剂就行了；如果将浓度提高到0.1%，除了百分之几的病人外，所有的病人对皮质激素均有反应。然而，对有皮质激素抵抗皮损的病人，0.5%的制剂就决定了治疗的成败。某些少见的病例，如掌跖银屑病，甚至需用更高的浓度—1%的去

炎松。

各种标准浓度的商品制剂一般即可满足大多数病人的需要。某些顽固的疾病应考虑用更高浓度的制剂。其它增加药物效力的方法将在封包疗法和赋形剂一节中加以讨论。用药时要权衡利弊，因为药效的增加可能导致副作用的增加。

不同部位的皮肤对皮质激素的反应是不同的，这主要取决于它们对药物的通透性。通透性高的部位，如阴囊、眼睑、耳、头皮和面部对皮质激素外用制剂的反应要比手背、膝关节的伸侧和掌跖部的皮肤反应好。

化 学 结 构

开始应用的有活性的糖皮质激素外用药是氢化考的松，即肾上腺皮质分泌的天然糖皮质类固醇激素。将其分子结构稍加修饰，得到了强的松龙和强的松，两者的局部活性与氢化考的松相同。早期使用的氢化考的松的 $9-\alpha$ 氟化衍生物证明有局部活性，但这些衍生物即使局部应用时也有潴钠的特性，因此作为外用药是不理想的。甲基强的松龙、地塞米松和倍他米松已投入市场，但尚未证明这些药物优于氢化考的松。

大约二十年前人们就发现氟化类固醇激素确炎松和二氟羟强的松龙（fluocinolone）的醋酮衍生物用于局部治疗时具有明显的优点。为什么分子中的醋酮基能明显地提高药效，原因还不清楚。倍他米松的局部活性不是很强，然而在17-羟的位置上加上戊酸根（5碳链）后产生的化合物，局部活性是氢化考的松的300多倍。另外一种强效的皮质激素药物 fluocinonide 是仙乃乐的21-醋酸衍生物，21位的醋酸基使

局部活性增加约五倍。高效的制剂不一定是氟化的皮质激素，如氢化考的松戊酯和氢化可的松丁酸盐就具有与去炎松相似的活性。

生物学试验

任何一种药物作用效果的讨论总是包括用药方法、药效及测量方法的准确性这几个方面。证明各种外用氢化考的松制剂的效力已不存在什么困难；相反，有关新的类似药物的相对价值问题却存在着很多争论。

主要的筛选方法是Mckenzie Stoughton的血管收缩试验。这个方法与经验有关，但不能解释皮质激素收缩血管能力与临床效应之间的关系。试验时先制备需测试皮质激素和标准参考皮质激素的各种稀释度的酒精溶液，然后将这些溶液涂在前臂上，找出能够产生血管收缩作用的最低浓度稀释液，再将所得的资料进行统计学处理。这种皮内血管收缩试验反应决定某种类固醇化合物固有的血管收缩能力，使其从经皮通透的各种复杂表现中区分出来。这些试验统计系统得出的结论对于有强力血管收缩作用的类固醇药物来说是可靠的，这些果药物有明显的临床活力。但这并不是说血管收缩作用较弱的类固醇药物就没有临床活力，因为尚未对这些药物在皮肤病治疗中的作用进行广泛研究。另外，也有人一直研究用温度记录法作为测定外用皮质激素活力的另一套试验方法。

皮质激素对细胞分裂的显著抑制作用是试管内纤维母细胞抑制测定法和活体内表皮细胞有丝分裂测定法的基础。由于银屑病患者表皮细胞分裂速度增快，因而在选择对银屑病有特效的皮质激素时，人体皮肤和动物模型测定法是有帮

助的。在治疗细胞增殖周期增加的皮肤病时，这些测定方法也有助于选出有活性的皮质激素，而血管收缩试验则不行。

另一筛选方法是利用紫外线、赛璐玢胶带、巴豆油、芥油和硝酸、四羟糠醇、Kerosin、斑蝥素以及组织胺诱发炎症反应的疾病模型。其中每一种模型都有各自的缺点。令人特别注意的是变态反应性接触性皮炎的自然病程。目前变态反应性接触性皮炎定量研究的进展完善了这种试验方法，从而具有实用价值。

药物实际的相对临床效力可从两方面来证明。首先将药物涂在几块小面积的银屑病斑块上，随着临床症状的消除，得出药物的临床活性及剂量—反应关系。

另一个是双盲对比试验或测试的皮质激素与安慰剂或参考药物平行地进行临床观察比较，以作为药物效力的最终判断。解释研究结果需了解所治疗的皮肤病的自然病程。在治疗开始的头几天，测试的皮质激素和安慰剂或参考药物之间的活性差别最显著；随着时间的增加，结果趋向一致，如果在这一研究中包含有对皮质激素不敏感的皮肤病，那么无论该药物的活性如何强，测验组与对照组之间的疗效斜线趋向于无差别。

经皮通透性

皮质激素药物的效力和毒性直接与其通透性有关。这类药物的作用部位尚不清楚，可能是作用于表皮，如治疗银屑病时的抗有丝分裂作用（银屑病是一种增殖性疾病）；也可能是作用于真皮或对表皮和真皮都有作用。药物分子不可能只停留在角质层而产生治疗作用。

有几种方法可用来测定药物的经皮通透量。血管收缩试验可测定皮质激素对血管的作用，从而相对地确定通透量；也就是说在皮质激素保持不变的情况下，测定一种基质系统的血管收缩能力是否比另一种基质系统的血管收缩能力强或者弱。其它的方法有活体表面计数法，测定放射性标记的皮质激素从皮肤表面的消失量；或者用尿、粪分离法测定药物进入真皮的量。在实验室也用动物和人的皮肤进行过类似的研究。

所有的方法得出的资料都提示只有少量的皮质激素从正常皮肤吸收。在前臂，氢化考的松溶液的经皮通透量约为所用剂量的 1.0%。新的氢化考的松类似制剂的效力增加，可能并不是由于通透增加。已发表的资料说明这些皮质激素的吸收量并不比氢化考的松多，也许还少些。药效的增加很可能在于它们的内在活力，即被吸收的较少量的分子具有较大的作用。鉴于这种情况，用于正常皮肤的皮质激素约有 99% 被浪费了。可能只有 1.0% 的药物起着治疗作用，而剩下的 99% 则被擦掉、随角质脱落、或被洗掉。即使采用封包疗法，也可能有 90% 的药物未被利用。这对于象皮质激素这样昂贵的药物来说是个不小的经济问题。从治疗来说，任何提高药物通透性的传递系统都将增加药物的作用。

我们对药物的临床效力和经皮通透性之间的关系了解得还不够，不过大多数人的看法是药物的氟化、分子中的某些双键和酯类可使药效发生重要改变。通过皮内注射测定药物血管收缩能力的结果显示，有几种氟化皮质激素的血管收缩能力相仿，但局部应用时的临床活力却存在着明显的差别，这可能是由于增强了活力较高的药物的通透性，或者存在其

它的可能性。只有找到一种实际的皮质激素药物通透力的测定方法(如用标记化合物定量测定尿和粪便的排泄量),这个问题才能得到解决。

封包疗法

用无通透性的膜,如塑料薄膜进行封包是提高药物通透量的一种非常有效的方法,可增加通透量约十倍。这对氢化考的松来说尤为明显,其在前臂的通透量可从1.0%增加到10%,因此对临床治疗是非常有利的。在用效力更强的氢化考的松类似药物治疗激素抵抗的病人时,封包疗法也可产生满意的结果。对病人来说将皮肤封包起来是不大便利的,封包用的塑料制品有时使人不大舒服,产生热感,并且使用起来麻烦。封包疗法的副作用有汗疹和细菌及念珠菌感染。副作用的产生直接与封包的时间长短有关,因此每天用塑料薄膜封包的时间一般不应超过12个小时。

有关封包时间长短对药物经皮通透的影响方面的资料尚不多,有限的一些研究的结果提示两者有直接的相关性,封包的时间越长则药物作用越大。由于封包几小时后就显示出药物的通透量增加,因此现在我们主张病人封包的时间相对短一些。例如,许多病人可在上班后将患处封包起来,晚上回家时将封包物去掉,这样封包的时间大约是6个小时,避免了带着塑料制品睡觉的不适。

开始,封包疗法是用家用塑料薄膜制品进行的。现在为了方便起见,已有专用于这种疗法的塑料手套、靴子、臂套和腿套,以及全身塑料服。也有预制的皮质激素胶布,为小面积的封包疗法提供了方便。

药物浓度

皮质激素类药物的浓度对通透量有一定的影响。在血管收缩试验中，随着药物剂量增加，药物作用提高，通透量也增加。例如，0.25%氢化考的松溶液约有1%的药物从前臂吸收；如果药物浓度增加十倍（增加到2.75%），单位皮肤的药物通透量将增加四倍左右（不是十倍，增加不呈直线关系）。增加药物浓度的方法尽管缺乏相同比例的效力增加，但在治疗对皮质激素反应较差的病人时仍然是提高药效的有效方法。

解剖学差异

氢化考的松在不同解剖部位的通透量存在着明显的差异。资料提示，通透性较高的部位，如面部、头皮、阴囊、腋窝和腹股沟部所需的药量通常较小，极少需用封包疗法。病变皮肤的通透性增加多少，对这个问题现在几乎没有什么定量的资料。在开始的一些研究中，我们注意到，仅累及小面积皮肤的异位性皮炎皮肤的通透性增加了几倍；银屑病斑块处皮肤的通透性无明显增加；而表皮剥脱性银屑病的皮肤对药物的通透几乎没有阻碍。这种重要的皮肤区域在皮肤药理学上可能具有实用价值，需要进一步研究。

用药次数

习惯上，医生通常要病人每天外用皮肤类固醇制剂3~4次。然而氢化考的松经皮吸收实验研究证明，同一皮区反复用药的药物吸收量与仅用一次的药物吸收量两者比较起

来，前者没有明显的增加。各种皮质激素的临床试验结果提示用药次数少同样有效。考虑到皮质激素的吸收过程相对较缓慢以及皮肤的所谓储库作用，因此毫不奇怪每天仅用药一次也能产生疗效。人们已注意到许多有机化合物也有相似的缓慢释放的药动学曲线。

外用皮质激素的收缩血管和抗有丝分裂作用均显示有转折反应，提示临床上长期用药后发生对药物的抵抗性可通过减少集中疗法来防止，例如每天用药一次，在治疗过程中给予短时间的间隙。

赋形剂

多年来人们一直认为皮肤对一种药剂的通透性与该药的基质无关，而现在已清楚，某些基质确可提高药剂的生物活性和通透力。人们常说，药物基质应该没有三 S，即刺激性、恶臭和着色性（Sting、Stench and Stain）。很明显，病人不愿用使人极不愉快的基质，因此将有效活性的药物与这些基质结合则可能得不到预期的疗效。

常用的赋形剂大多是粉剂、霜剂、软膏、气雾剂和洗剂。现代的制药工业正在研制许多复杂完善的基质以适合于特定药物的理化特性。

对于基质来说需要认真考虑的方面包括：①药物在该基质中的溶解度。②药物在该基质中的释放率。③该基质水化角质从而提高皮肤通透性的能力。④特定药物在该基质中的稳定性，以及⑤基质、皮肤角质层和药物之间的理化作用。科学家们正在积极寻找确定上述各种关系的科学方法，并且已经给皮肤病治疗剂的最终药物配方带来了有利的影响。

外用皮质激素有关的赋形剂的基本原则：

1. 软膏基质的皮质激素一般可提供较霜剂或洗剂更好的药物活性，血管收缩的生理学研究已清楚地证实了这一点。

2. 考虑到皮质激素药物在基质中的释放率和溶解度而特别设计的药物基质临床应用时成功的可能性更大。

3. 从美容学来说，洗剂较软膏更易为病人所接受。而霜剂虽为病人广泛接受，但其效力没有含相同皮质激素的软膏制剂强。

4. 毛发区，尤其头部，最好用洗剂或气雾剂。

5. 粘膜部位用含粘性基质的去炎松，醋酸氢化考的松或 fluocinonide 制剂效果较好。

6. 除了病人是否易接受外，对任何特殊区域的皮肤使用何种基质的药物并无严格的规定。与通常所说的相反，粉剂用于干燥的皮肤或软膏用于有渗液的皮肤并没有害；不过软膏基质确可水化角质，使干燥皮肤润滑的作用确比粉剂、洗剂和许多霜剂强。将来主要考虑的是哪些种基质能最大限度地传递皮质激素的生物学活力。

7. 新的赋形剂，包括凝胶，如果被稀释（即使是用相同的基质）就不可能保持其最理想的药物传递特性。

8. 与病损的类型和病人接受性相比，除了药物的传递和其血管收缩能力外，基质的性质同样是疗效的重要决定因素。例如，由于霜剂的基质不同，临床应用时一种霜剂可能比另一种霜剂更有效。有含油较少的霜剂和含油较多的润滑性霜剂，而前者用于擦烂的皮损时效果更好。

临床使用的皮质激素制剂

表 1 是根据外用皮质激素制剂的相对效力分类的。药物制剂的相对效力主要是根据制剂在开放试验法血管收缩试验中的结果决定的,其次是依据小范围临床研究的结果。每一组中各制剂的效力只是大致相等。为制定一严格分类的实验性临床资料还有很多缺点。时间、能力和进行这种临床对比研究需要的专门知识方面的问题,使得人们不得不依赖于血管收缩试验来进行各种相对分类。对于多数病人来说,长期的维持治疗用较弱的皮质激素就足够了。药物的效力越强,产生副作用的可能性就越大(见可能的副作用一节)。

表 1 糖皮质激素外用药的相对效力

最低效	
0.25~2.5%	氢化考的松
0.25%	醋酸甲基强的松龙 (Medrol)
0.04%	地塞米松 (Hexadrol)
0.1%	地塞米松 (Decaderm)
1.0%	醋酸甲基强的松龙 (Medrol)
0.5%	强的松龙
0.2%	倍他米松 *
低效	
0.1%	肤轻松 *
0.01%	倍他米松戊酸盐 (威尼松 Valisone) *
0.025%	去氧氟化甲基去二氢可体酮 (Fluorometholone) *
0.025%	去炎松 *
0.1%	Clocortolone Pivalate *
0.03%	Flumethasone Pivalate *

中效

0.2%	氢化考的松戊酸盐
0.025%	倍他米松安息香酸盐 *
0.025%	Flurandrenolide *
0.1%	倍他米松戊酸盐
0.05%	Desonide
0.025%	Halcinonide *
0.05%	Desoximetasone *
0.05%	Flurandrenolide *
0.1%	去炎松 *
0.025%	仙乃乐 *

高效

0.05%	倍他米松丙酸盐 *
0.1%	Amcinonide *
0.25%	Desoximetasone *
0.5%	去炎松 *
0.2%	仙乃乐 *
0.05%	Diflorasone Diacetate *
0.1%	Halcinonide *
0.05%	Fluocinonide *

注: * 氟化皮质类固醇激素

翻阅药物相对血管收缩能力的资料时，也必须弄清楚这个实验是否用的是封包法，用的是象酒精这样的简单溶剂基质而不是最终配方；或者指的是历时长短不同的开放试验，采取或未采取防止药物被擦掉的措施。相对分类的结果明显地随着处理这些因素的方法不同而不同。

外用皮质激素的全身性副作用。

所有有效的外用皮质激素都可能抑制垂体—肾上腺轴。有些因素（如大面积用药、封包疗法、发炎的皮肤和较高的药物浓度）可增加药物的通透量，从而增加了这种抑制的可能性。尽管大多数垂体—肾上腺轴被抑制的病人仅仅表现为实验室检查结果的异常，但有些病人的应激反应能力严重受损。在儿童，只需较少的导致通透性增加的诱因就可产生轴抑制。另外，继发于长期和过量的应用皮质激素外用制剂而引起儿童生长迟缓的副作用值得注意。

医源性柯兴综合征可发生在大剂量、持续应用皮质激素外用用药的患者。Clobetasol propionate 制剂（尚未在美国使用）似乎特别容易导致柯兴综合征。采用或不采用封包疗法长期大面积应用强效皮质激素使得全身性副作用发生的可能性增加。对于肝功能衰竭的病人来说，产生这些并发症的危险性就更大。

皮质激素外用用药的局部副作用

一、萎缩 萎缩性改变是局部应用皮质激素最常见的副作用，包括表皮、真皮的萎缩，有时皮下组织也可发生萎缩。临床表现包括局部皮肤凹陷、发亮，常常呈绉缩的“香烟纸”