

非甾体抗炎药诱发急性荨麻疹和血管性水肿 18 例临床分析及炎症因子检测^{*}

胡枫¹ 陈柳青¹

[摘要] 目的:研究分析非甾体抗炎药诱发急性荨麻疹和血管性水肿的临床特点和炎症因子表达,为此类疾病的防治提供一定科学依据。**方法:**收集我院皮肤科 2018-03—2019-07 期间收治的 18 例由非甾体类抗炎药诱发的急性荨麻疹和或血管性水肿患者的基本信息、临床资料和相关炎症因子,包括年龄、性别、皮疹表现、诱因、治疗及血清总 IgE、CRP、IL-6、TNF- α 水平,皮疹发作期和消退期的血清细胞因子水平分别作为诱导组和消退组,另选取在我院进行健康体检者的血清 20 例作为对照组,分别用电化学发光法、免疫比浊法及化学发光法检测总 IgE、CRP 及 IL-6、TNF- α 的表达水平。**结果:**18 例患者中,男 7 例(38.9%),女 11 例(61.1%);平均年龄 39(33.5~49.5)岁;皮疹表现荨麻疹合并血管性水肿 13 例(72.2%),单发荨麻疹 2 例,单发血管性水肿 3 例;药物诱因中双氯芬酸钠为 7 例(33.3%),布洛芬 5 例(27.8%),吲哚美辛、阿司匹林和美洛昔康各 2 例;18 例患者仅有 2 例患者血清总 IgE 水平高于正常(11.1%),此 2 例患者使用了西替利嗪治疗,其余患者均联合使用了泼尼松;诱导组血清 CRP 和 IL-6 水平均明显高于对照组和消退组($P<0.05$),各组 TNF- α 水平均在正常范围,差异无统计学意义。**结论:**NSAIDs 诱发急性荨麻疹和血管性水肿患者以青中年人群为主,临床表现多为荨麻疹合并血管性水肿,诱因中双氯芬酸钠和布洛芬较常见,血清总 IgE 多数不高,皮疹发作期炎症因子 CRP 和 IL-6 表达上升,提示有全身的活动性炎症,治疗需抗组胺药物联合系统使用糖皮质激素。

[关键词] 非甾体抗炎药;荨麻疹;血管性水肿;炎症因子

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.005

[中图分类号] R758.24 **[文献标志码]** A

Clinical analysis and detection of inflammatory factors of 18 cases of acute urticaria and angioedema induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs

HU Feng CHEN Liuqing

(Department of Dermatology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Liuqing, E-mail: chlq35@126.com

Abstract Objective: To study and analyze the clinical characteristics and inflammatory factors expression of acute urticaria and angioedema induced by NSAIDs, to provide some scientific basis for the prevention and treatment of such diseases. **Method:** The basic information, clinical datas and related inflammatory factors of 18 patients with acute urticaria and angioedema induced by NSAIDs were collected from March 2018 to July 2019 in the department of dermatology in our hospital, including age, sex, rash manifestation, inducement, treatment, serum total IgE, CRP, IL-6, TNF- α levels. The serum cytokine levels in rash onset and regression phases were used as the induction group and the regression group, respectively, and 20 serum samples of healthy people who were examined in our hospital were selected as the control group. The expression levels of total IgE, CRP and IL-6, TNF- α in different groups were detected by electrochemiluminescence, immunoturbidimetry and chemiluminescence, respectively. **Result:** The average age of 18 patients was 39 (33.5—49.5), 7 (38.9%) males and 11 (61.1%) females. 13 cases (72.2%) manifested as urticaria with angioedema, 2 single urticaria and 3 single angioedema. Among the induced drugs, 7 (33.3%) were diclofenac sodium, 5 (27.8%) ibuprofen, 2 indomethacin, 2 aspirin and 2 meloxicam, respectively. In 18 patients, only 2 patients had higher serum total IgE level than normal (11.1%), the two patients were treated with cetirizine, and the rest patients were combined with prednisone. The serum CRP and IL-6 levels in the induction group were significantly higher than those in the control group and the regression group ($P<0.05$), and the TNF- α levels in each group were in the normal range, there was no differ-

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(No:81974474)

¹武汉市第一医院皮肤科(武汉,430022)

通信作者:陈柳青, E-mail: chlq35@126.com

ence in expression. **Conclusion:** The patients with acute urticaria and angioedema induced by NSAIDs are mainly young and middle-aged people. The clinical manifestations are mainly urticaria with angioedema. Diclofenac sodium and ibuprofen are common inducements, the total IgE in serum is generally not high, and the levels of CRP and IL-6 in the rash stage are increased, suggesting that there is systemic active inflammation. The treatment requires the use of glucocorticoid combined with antihistamines hormone.

Key words non-steroidal anti-inflammatory drugs; urticaria; angioedema; inflammatory factors

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临床上常用的一类解热、镇痛、抗炎药物,同时也是引起药物性荨麻疹/血管性水肿(urticaria/angioedema, U/AE)最常见的原因之一,在人群中的发病率约为 0.1%~0.3%^[1],此类荨麻疹/血管性水肿大部分并非由经典的 IgE 介导的免疫途径诱发,而是由于个体对 NSAIDs 敏感所致,欧洲变态反应和临床免疫学会于 2011 年推荐使用高敏感(hypersensitivity)一词来命名 NSAIDs 导致的不良反应^[2]。

近年来,NSAIDs 种类繁多,临床应用广泛,由此类药物诱发的荨麻疹/血管性水肿发病率有上升趋势,目前针对 NSAIDs 诱发的荨麻疹/血管性水肿研究不多,特别在国内缺乏较大样本的流行病学和临床研究资料。本研究通过归纳我院皮肤科 2018-03—2019-07 期间收治的 18 例由 NSAIDs 诱发的急性荨麻疹和或血管性水肿(non-steroidal anti-inflammatory drugs induced acute urticaria/angioedema, NIU/AE)患者的基本信息、临床资料和相关炎性因子,包括年龄性别、皮疹表现、诱因、治疗及血清总 IgE、CRP、IL-6、TNF- α 水平,对流行病学和炎性因子的表达进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018-03—2019-07 期间在本院门诊诊断的 18 例由 NSAIDs 诱发的急性荨麻疹和(或)血管性水肿患者,男 7 例(38.9%),女 11 例(61.1%);平均年龄 39(33.5~49.5)岁;均符合中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)^[3]的相关诊断标准。剔除标准:基础病变较多的重症高龄患者、妊娠或哺乳期女性及不能完整提供一般信息或临床资料者。

1.2 研究方法

收集整理 18 例患者的个人基本信息和临床资料;炎症因子检测分为 3 组:20 例健康体检者的血清细胞因子水平作为对照组,18 例患者皮疹发作期和消退期的血清细胞因子分别作为诱导组和消退组,采用电化学发光法检测总 IgE、免疫比浊法检测 CRP 及化学发光法检测 IL-6、TNF- α 。正常

值范围:总 IgE 0~200 IU/mL、CRP 0~5 mg/L、IL-6 0.1~2.9 pg/mL、TNF- α 0.1~23.0 ng/mL。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 进行统计学处理,数据描述采用 M(Q1, Q3);统计分析采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-whitney U 检验进行分析,设 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 NSAIDs 诱发急性荨麻疹和血管性水肿的临床特点

18 例患者中,皮疹表现荨麻疹合并血管性水肿 13 例(72.2%),单发荨麻疹 2 例(11.1%),单发血管性水肿 3 例(16.7%);药物诱因中双氯芬酸钠为 7 例(33.3%),布洛芬 5 例(27.8%),吲哚美辛、阿司匹林和美洛昔康各 2 例(11.1%);18 例患者中 16 例血清总 IgE 水平在正常范围(88.9%),仅有 2 例患者血清总 IgE 水平高于正常(11.1%),此 2 例患者使用了西替利嗪治疗,其余患者均联合使用了泼尼松,占比 88.9%(表 1)。

2.2 NSAIDs 诱发急性荨麻疹和血管性水肿患者血清炎性因子表达

诱导组血清炎性因子 CRP 和 IL-6 表达水平均明显高于对照组和消退组,差异有统计学意义($P<0.05$),各组 TNF- α 水平均在正常范围,差异无统计学意义(表 2)。

3 讨论

荨麻疹和血管性水肿是药物不良反应中比较常见的皮肤表现,这种药物不良反应约 55.7%由非甾体类抗炎药所致,且比重还有上升趋势,部分原因是易感人群数量的增大,目前认为特应性体质、女性、青中年人群及慢性荨麻疹病史是 NIU/AE 的好发因素^[1,4]。

在本研究中,女性患者占比 61.1%,发病年龄中位数为 39 岁,与文献报道数据吻合^[5]。Kasper-ska-Zajac 等^[6]的一项关于 17 例 NIU/AE 的研究中发现,此类药物不良反应中荨麻疹和血管性水肿同时发病的为 10 例(58.8%),表明大多数的 NIU/AE 患者为荨麻疹伴有血管性水肿发作,本研究的结论与之一致。

表 1 NSAIDs 诱发急性荨麻疹和血管性水肿的临床特点

病例	年龄/岁	性别	皮疹表现	诱因	血清总 IgE/(IU. mL ⁻¹)	治疗
1	28	女	AE+U	双氯芬酸钠	32	泼尼松+西替利嗪
2	43	女	AE+U	布洛芬	121	泼尼松+西替利嗪
3	35	男	AE+U	布洛芬	56	泼尼松+西替利嗪
4	27	女	AE+U	吲哚美辛	27	泼尼松+西替利嗪
5	52	男	AE+U	双氯芬酸钠	130	泼尼松+西替利嗪
6	58	女	AE+U	美洛昔康	10	泼尼松+西替利嗪
7	39	女	AE+U	布洛芬	34	泼尼松+西替利嗪
8	38	男	AE+U	布洛芬	51	泼尼松+西替利嗪
9	29	女	AE+U	阿司匹林	68	泼尼松+西替利嗪
10	20	女	AE+U	吲哚美辛	81	泼尼松+西替利嗪
11	49	男	AE+U	双氯芬酸钠	97	泼尼松+西替利嗪
12	55	女	AE+U	美洛昔康	38	泼尼松+西替利嗪
13	47	女	AE+U	双氯芬酸钠	85	泼尼松+西替利嗪
14	39	男	AE	双氯芬酸钠	119	泼尼松+西替利嗪
15	51	女	AE	双氯芬酸钠	55	泼尼松+西替利嗪
16	36	男	AE	阿司匹林	40	泼尼松+西替利嗪
17	48	男	U	双氯芬酸钠	813	西替利嗪
18	35	女	U	布洛芬	645	西替利嗪

表 2 NSAIDs 诱发急性荨麻疹和血管性水肿患者血清炎性因子表达 M(Q1,Q3)

组别/细胞因子	CRP/(mg · L ⁻¹)	IL-6/(pg · mL ⁻¹)	TNF-α/(ng · mL ⁻¹)
对照组	2.5(1.5,3.4)	1.3(0.8,2.0)	3.7(2.2,4.6)
诱导组	26.3(20.2,32.5) ¹⁾²⁾	35.3(21.3,45.2) ¹⁾²⁾	3.9(2.1,4.7)
消退组	2.3(1.4,3.2)	1.2(0.7,1.8)	3.8(2.3,4.5)

与对照组比较,¹⁾*P*<0.05;与消退组比较,²⁾*P*<0.05。

NSAIDs 的作用机制主要是通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase,COX)活性,进而抑制前列腺素(prostaglandin,PG)的合成。根据其对 COX 的作用选择性,NSAIDs 分为非选择性 COX 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂^[7]。绝大多数的 NSAIDs 可诱发 NIU/AE,在本研究中,比较常见的药物为双氯芬酸钠和布洛芬,分别为 7 例和 5 例,这与部分学者的报道一致^[8],吲哚美辛、阿司匹林和美洛昔康各参与了少量病例,但目前发表的文献中对于诱发药物的占比报道不尽相同,可能与样本量的大小及各地区临床医师对于 NSAIDs 的选择不同有关。

根据疾病表现不同,NIU/AE 大致分为 3 种,第 1 种:NSAIDs 加重的荨麻疹/血管性水肿,此类患者有慢性荨麻疹病史,使用 NSAIDs 后,原皮肤疾病加重,出现急性荨麻疹和或血管性水肿,有报

道称,高达 30%的慢性荨麻疹患者在服用阿司匹林或化学结构与之不相关的 NSAIDs 后出现荨麻疹;第 2 种:多种 NSAIDs 所致的荨麻疹/血管性水肿,此类患者既往无慢性荨麻疹病史,应用多种不同类型 NSAIDs 后均可引发 U/AE,现在认为这两种类型都与抑制 COX-1 和选择性抑制 COX-2 有关,与 IgE 介导的免疫反应无关,且存在多种 NSAIDs 药物交叉反应的情况;第 3 种:单一类型 NSAIDs 所致的荨麻疹/血管性水肿,此类药物反应指患者在使用某一种或某一类化学结构相似的 NSAIDs 后出现荨麻疹、血管性水肿,单一类型 NSAIDs 所致的 U/AE 可能与 IgE 介导的超敏反应有关^[8-9]。在 NSAIDs 诱发的 U/AE 病例中,目前的观点认为大多数 NIU/AE 是由于 NSAIDs 通过抑制 COX,减少前列腺素生物合成,最终导致肥

大细胞和嗜碱性细胞释放组胺等活性物质,是一种与 IgE 无关的假性过敏机制^[10],在本研究中,有 16 例(88.9%)患者血清总 IgE 均在正常范围,这也符合目前的观点。

急性荨麻疹/血管性水肿的发病以肥大细胞、嗜碱性粒细胞活化脱颗粒为中心环节,从而释放组胺及各种炎性细胞因子等引起血管扩张及毛细血管通透性增加,是一种急性时相反应(acute phase reaction, APR)。IL-6 和 TNF- α 是诱导急性时相反应所需的主要决定因素,而 CRP 是全身炎症反应的敏感临床标志,其在创伤、感染、应激及肿瘤中都会有不同程度的上调^[11-13],有研究认为在急性荨麻疹中,IL-6 被认为是 APR 标记物,可能参与了荨麻疹炎症反应的放大效应,同时在 NIU/AE 患者血清中,IL-6 与 CRP 的表达有明显的相关性^[6]。在本研究中,NIU/AE 患者发作期血清 CRP 和 IL-6 表达水平较健康对照组和皮疹消退组明显升高,有学者认为肥大细胞很可能是循环中 IL-6 升高的主要来源,IL-6 有助于皮肤血管通透性的增加以及急性炎症反应的发生,而且血清 IL-6 升高的急性荨麻疹患者表现出了对抗组胺药物的抵抗^[14],本研究也发现 18 例患者中有 16 例在治疗中使用了抗组胺药物联合系统应用糖皮质激素,可能与 NSAIDs 诱发的急性荨麻疹和血管性水肿多数并非由经典 IgE 介导的免疫机制有关。

综上所述,本研究提示,随着 NSAIDs 的使用范围扩大,由此诱发的急性荨麻疹和血管性水肿患者逐渐增多,我们应该关注此类患者的多种好发因素,NSAIDs 药物的选择和替代以及明确与一般急性荨麻疹/血管性水肿患者血清中细胞因子水平和治疗上的差异。

参考文献

- [1] Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(9): 599-607.
- [2] Zia-Amirhosseini PZ, Harris RZ, Brodsky FM, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2002, 89(6): 542-550.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(1): 1-5.
- [4] Nettis E, Marcandrea M, Di Maggio G, et al. Retrospective analysis of drug-induced urticaria and angioedema: a survey of 2287 patients [J]. *Immunopharm Immunot*, 2001, 23(4): 585-595.
- [5] Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2013, 110(4): 263-266.
- [6] Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Czeclior E, et al. Acute phase inflammatory markers in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced acute urticaria/angioedema and after aspirin challenge [J]. *J Eur Acad Dermatol*, 2013, 27(8): 1048-1052.
- [7] 徐迎阳, 支玉香. 非甾体类抗炎药所致荨麻疹和血管性水肿[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(1): 76-80.
- [8] Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2015, 136(2): 245-251.
- [9] Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review [J]. *Int Arch Allergy Imm*, 2012, 160(2): 126-133.
- [10] Wan YWY, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity [J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(1): 4-14.
- [11] Czarnecka-Operacz M, Szulczyńska-Gabor J, Leśniewska K, et al. Acute-phase response and its biomarkers in acute and chronic urticaria [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018, 35(4): 400-407.
- [12] Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review [J]. *Vet World*, 2018, 11(5): 627-635.
- [13] 马步青, 叱珑, 朴知含, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白检测在急性荨麻疹中的初步研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(6): 710-712.
- [14] Fujii K, Konishi K, Kanno Y, et al. Acute Urticaria with Elevated Circulating Interleukin-6 Is Resistant to Anti-Histamine Treatment [J]. *J Dermatol*, 2001, 28(5): 248-250.

(收稿日期: 2020-04-17)