

生发 I 号联合局部注射糖皮质激素治疗斑秃患者秃眉的临床观察^{*}

孙 丹, 杨晓红, 何慧英, 陶茂灿, 鲁贤昌, 曹 毅[△]

(浙江中医药大学第一附属医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 观察生发 I 号联合局部注射糖皮质激素治疗对于斑秃患者秃眉的临床疗效。方法 60 例伴有秃眉的斑秃患者按照就诊顺序分为治疗组 20 例:生发 I 号胶囊(口服,5 粒/次,3 次/d)联合得宝松混悬液(局部注射,2 周/次);对照组 I 20 例:得宝松混悬液(局部注射,2 周/次);对照组 II 20 例:生发 I 号胶囊(口服,5 粒/次,3 次/d);8 周末治疗组停止局部注射疗法,继续口服生发 I 号胶囊至 12 周末。治疗前和第 2,4,8,12 周末评估观察指标。结果 治疗效果在各个时间段具有显著差异性($F=218.253, P<0.01$);时间因素与组别因素存在交互效应:治疗组、对照组 I 与对照组 II 的治疗效果随着治疗时间变化逐渐改善($F=7.709, P<0.01$);组间比较治疗组比对照组 I 与对照组 II 疗效更加显著($P<0.01$),而对照组 I 与对照组 II 疗效比较不明显,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。结论 生发 I 号胶囊联合糖皮质激素局部注射治疗斑秃患者秃眉症状具有操作简单、起效快、疗效确切、不良反应停药消退等特点,适合临床推广。

关键词:局部注射;糖皮质激素;斑秃;秃眉

中图分类号: R275 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)05-0084-03

1 临床资料

1.1 病例来源

2014 年 3 月-2014 年 12 月就诊于浙江省中医院皮肤性病科脱发门诊斑秃伴有秃眉症状的患者,按就诊顺序分为 3 组。治疗组 20 例,男 11 例,女 9 例;年龄 18~42 岁,平均 24.2 岁;病程 1~24 周,平均 7 周。对照组 I 20 例,男 12 例,女 8 例;年龄 16~39 岁,平均 23.5 岁;病程 2~24 周,平均 6.5 周。对照组 II 20 例,男 13 例,女 7 例;年龄 19~40 岁,平均 26.3 岁;病程 0.5~28 周,平均 6 周。3 组患者均伴有不同程度斑秃,其性别、年龄、病程、病情严重程度均具可比性。

1.2 诊断标准

按照《临床皮肤病学》斑秃诊断标准^[1]诊断。

①突然或短期内头发片状脱落,单发或多发,甚者头发全部秃落(全秃),眉毛、腋毛、阴毛、胡须及毳毛脱落(普秃);②脱发区皮色正常,无明显炎症反应;③脱发区皮肤未见萎缩及瘢痕;④排除其他先天性脱发、药物型脱发、症状型脱发、各种外伤

或疾病导致的疤痕型脱发等;假性斑秃及头癣等疾病所致的脱发。

1.3 纳入标准

①符合斑秃的诊断标准外,伴有眉毛脱失的患者;②知情同意后,依从性良好的患者;③年龄在 16~50 岁,志愿配合完成信息采集的患者。

1.4 排除标准

①不符合诊断标准及纳入标准的患者;②3 个月使用过治疗本病的中西药物及可能干扰毛发生长的药物者;③曾手术进行植眉治疗者;④眉毛区域有银屑病或严重头皮感染者;⑤患有严重的糖尿病、心、肝、肾功能损害者及其他重大系统疾病者;⑥已知有严重的免疫功能低下,或需长期服用糖皮质激素及免疫抑制剂者;⑦妊娠及哺乳期妇女。

1.5 剔除标准

①不按规定时间就诊用药者;②自行使用对研究有影响药物者;③不良反应中断治疗者;④其他原因中断治疗者。

^{*} 基金项目:全国名老中医专家传承工作室建设项目—鲁贤昌名中医工作室(国中医药人教函[2012]149 号)

收稿日期:2015-06-14

作者简介:孙丹(1988-),女,陕西宝鸡人,在读硕士研究生,研究方向:中医药治疗皮肤病。

[△]通信作者:曹毅, E-mail: caoyi1965@163.com

2 治疗方法

60 例入选的伴有秃眉的斑秃患者按照就诊顺序,依次分为治疗组 I 20 例、治疗组 II 20 例及对照组 20 例。治疗方案如下。

①治疗组:生发 I 号胶囊(本院自制:由丹参、红花、生山楂、川芎等药水煎、过滤、浓缩后微粒装入胶囊,每粒含有生药 1.6g)口服,5 粒/次,3 次/d,联合得宝松 1mL+2%利多卡因 1mL 在针筒内均匀混合后,在眉毛生长区局部,每隔 0.5cm 点状皮内注射呈白色皮丘,2 周/次;

②对照组 I:得宝松 1mL+2%利多卡因 1mL 在针筒内均匀混合后,在眉毛生长区局部,每隔 0.5cm 点状皮内注射呈白色皮丘,2 周/次;

③对照组 II:生发 I 号胶囊口服,5 粒/次,3 次/d。

治疗组在 8 周末时停止局部注射疗法,口服生发 I 号胶囊继续使用满 3 个月。治疗前和第 2,4,8,12 周末评估观察指标。

3 疗效标准

3.1 疗效评估量表

根据患者眉毛根数、颜色、粗细、软硬度及拉发试验,参考《中药新药治疗秃发症的临床研究指导原则》制定疗效评估量表(见表 1)^[2],根据患者评估量表评分,参考 Weiss 疗效标准制定疗效判定标准^[3]。

表 1 拟定疗效评估量表

	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
根数(根) (双边脱失 *2)	≥201	101-200	51-100	11-50	≤10
颜色	黑色	褐色	黄色	白色	无
粗细	粗	较粗	较细	细	无
软硬	硬	较硬	较软	软	无
拉发试验(根)	无	1-2	3-5	6-9	≥10

3.2 疗效评定方法

有效率=[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分]×100%。

3.3 疗效判定标准

①痊愈:眉毛停止脱落,疗效达 85%以上,其颜色、粗细、软硬与健眉相同,分布均匀,拉发试验阴性;②显效:眉毛停止脱落,疗效在 70%~85%之间,其颜色、粗细、软硬均接近正常,拉发试验阴性;③

有效:疗效在 30%~70%,治疗后包括毳毛、白毛在内的新生眉毛多于脱失眉毛;④无效:脱失眉毛多于新生眉毛,疗效 30%以下。

3.4 疗效评估人员

所有入选患者均由同一名评估员评估,该评估员不参所有分组及诊疗。

4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包进行数据处理,疗效比较均采用重复测量资料的方差分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

5 治疗结果

治疗斑秃患者秃眉症状疗效和组间比较统计学结果,见表 2、表 3。

表 2 3 组治疗斑秃患者秃眉症状疗效结果

		2 周末	4 周末	8 周末	12 周末	
		I/%	I/%	I/%	I/%	
治疗组 (n=20)	$\bar{x}$	12.10	41.40	65.40	82.20	
	S	4.84	16.14	15.28	13.47	
对照组 I (n=20)	$\bar{x}$	5.40	20.70	32.80	52.60	
	S	2.25	4.93	3.71	4.67	
对照组 II (n=20)	$\bar{x}$	3.00	16.50	31.20	41.20	(F=218.253, P=0.000)*
	S	5.21	6.19	7.94	10.12	
t		1.237	4.165	5.781	7.433	(F=7.709, P=0.000)#
P		0.227	0.000	0.000	0.000	

注:* 主效应的 F 统计量和 P 值;# 交互效应的 F 统计量和 P 值。

表 3 组间比较统计学结果

(I) 组别	(J) 组别	平均差 (I-J)	标准误	Sig.	95%置信区间	
					下限	上限
治疗组	对照组 I	0.0792	0.03956	0.005	-0.0020	0.1604
	对照组 II	0.2184*	0.03956	0.002	0.1372	0.2996
对照组 I	治疗组	-0.0792	0.03956	0.005	-0.1604	0.0020
	对照组 II	0.1392*	0.03956	0.058	0.0580	0.2204
对照组 II	治疗组	-0.2184*	0.03956	0.002	-0.2996	-0.1372
	对照组 I	-0.1392*	0.03956	0.058	-0.2204	-0.0580

6 不良反应

临床观察中共 8 例患者出现副作用(治疗组 2 例,对照组 I 6 例,对照组 II 0 例),主要表现为皮肤局部萎缩、红斑、鳞屑等局部症状为主,在停止局部注射后 2 周左右副作用明显消退。

7 讨论

秃眉,为斑秃患者的常见症状,可由多种原因诱发,影响患者美容、社交、工作等身心健康。发病机制暂不明确,许多研究表明普秃发病与遗传、免疫、精神因素、身体素质及微量元素的缺乏等有关^[4]。中医认为该病与血热风燥、气滞血瘀、气血两虚、肝肾不足等有关^[5],也有学者认为湿热蕴蒸可并归于其辨证体系^[6],医家多以活血通窍、补益气血、补益肝肾为常用治法^[7]。

从该项研究统计发现:①各组疗效在不同时间阶段具有显著差异($F=218.253, P<0.01$),说明秃眉症状在治疗前后各时间段均具有显著变化;②时间因素与组别因素存在交互效应($F=7.709, P<0.01$),随着时间变化及分组不同,疗效也显著提高(表 2);③组间比较表发现:治疗组比对照组 I 与对照组 II 疗效更加显著($P<0.01$),对照组 I 与对照组 II 疗效的统计学差异不明显($P>0.05$)。生发 I 号胶囊联合得宝松局部注射治疗斑秃患者秃眉症状疗效明确,治疗组疗效在 4 周末达到高峰($S=41.40, \bar{x}=16.14$),8 周末与 12 周末疗效相对稳定。此外,临床观察发现副作用主要发生在与得宝松局部注射组别,与得宝松局部注射的不良反应表现一致^[8],治疗组副作用例数较对照组 I 较少,这种差异可能与生发 I 号胶囊内服改善了得宝松局部注射的副作用相关,有待于进一步研究。

局部皮内注射结合穴位注射及药物的优点,刺激毛囊渗透与吸收药物,起到抗炎、免疫抑制、镇痛等多重作用,可刺激局部改善机体病理状态^[9-10]。得宝松作为长效糖皮质激素,可阻断淋巴、巨噬、吞噬、粒细胞参与炎症反应,改善毛囊局部炎症反应,促进毛发再生等作用^[11-12]。得宝松含有倍他米松双脂及倍他米松二磷酸,倍他米松磷酸二钠可高效改善损伤细胞、组织炎症反应,倍他米松双脂可长期作用存留可长达 4 周余^[13],具有起效快、效用持久、局部注射频次小、患者依从性佳等优点,适用于因地区偏远、工作繁忙、痛阈低等原因不能每周前往医院局部注射的患者。

生发 I 号胶囊由丹参、红花、生山楂、桑葚、川芎等药组成,前期用于治疗男性脱发、产后脱发及包括普秃在内的斑秃患者均取得较好的临床疗效,临床观察发现生发 I 号胶囊对于单发及伴发秃眉秃须等症状的患者也有较好的临床疗效^[14]。丹参为

君,性味苦寒,具有活血通络、养血安神、祛瘀生发的功效,现代药理学研究统计发现丹参具有抗炎、改善微循环以及促进骨髓造血等功能^[15];臣以辛温之红花增加破血行血养血之功,佐以生山楂行气消瘀导滞、桑葚补血滋阴益肾、川芎祛风行气活血,诸药合用共奏活血化瘀、益气生发、益肾乌发之功,西医角度讲具有调节免疫、改善血循、营养毛发的功效。生发 I 号胶囊治疗斑秃患者秃眉症状,具有起效慢、效用稳定、副作用低等特点。生发 I 号胶囊联合外治法应用时两种疗法可互相协同,缩短患者治疗周期,减轻患者精神压力,也可能减轻糖皮质激素带来的副作用。治疗时可在初期生发 I 号胶囊口服联合局部糖皮质激素皮内注射,结合患者病情待眉毛生长稳定约 4~8 周左右时停用糖皮质激素局部注射,生发 I 号胶囊继续维持治疗 3 月左右,具有较好的临床疗效。

参考文献:

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2009:1186-1189.
- [2] 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则(第三辑)[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:94-95.
- [3] Weiss VC, West DP, Fu TS, et al. Alopecia Areata treated with topical minoxidil[J]. Arch Dermatol, 1984, 102(4): 457-463.
- [4] Uchiyama C, Ishida K, Tsutsui T, et al. Effects of Huracrepitans and its active ingredient, daphne factor F3, on dihydrotestosterone-induced neurotrophin-4 activation and hair retardation[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(1): 42-47.
- [5] 赵炳南, 张志礼. 中医皮肤病学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2011:231.
- [6] 娄卫海, 陈维文. 411 例斑秃临床及中医辨证分析[J]. 华中医药杂志, 2011, 26(9): 2183-2184.
- [7] 李云华, 马俊彦. 疏肝活血法治疗斑秃的体会[J]. 云南中医学院学报, 2004, 27(4): 44-45.
- [8] 李爱妍. 得宝松局部注射不良反应观察[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(4): 799-800.
- [9] 李镛. 穴位注射疗法临床大全[M]. 北京:中国中医药出版社, 1996:68.
- [10] 陈玉华, 王海萍. 穴位注射疗法的机制研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2005, 24(11): 44-46.
- [11] 凡瑞琦, 王咏梅. 得宝松穴位注射治疗斑秃临床研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2005, 21(12): 959-960.
- [12] 李鑫, 杨蕊. 糖皮质激素的药理作用机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(1): 27-30. (下转第 100 页)

- [25] 梁琦,倪诚,颜贤忠,等. 广防己、粉防己的肝肾毒性及代谢组学比较研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2882–2888.
- [26] Schoonen W, Lioks C, Ploem JP, et al. Sensitivity of ¹H NMR analysis of rat urine in relation to toxico-metabonomics. Part 1: Dose dependent toxic effects of bromobenzene and paracetamol[J]. Toxicol Sci, 2007, 98(3): 272–283.
- [27] 郭孜, 王文玉, 戴建玉, 等. 乙肝后肝硬化证候的尿代谢组学研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(1): 1282–1286.
- [28] 杨永霞, 杨生义, 梁敏锋, 等. 乙肝后肝硬化患者血清代谢组的核磁共振[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(1): 99–101.
- [29] XU Bin, WANG Hai long, WEI Kai hua, et al. Metabonomics analytical techniques and their applications in the study of serious and fatal diseases [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2006, 25(5): 128–133.
- [30] Yang L, Xiong A, He Y, et al. Bile acids metabonomic study on the CCl₄-and alpha-naphthylisothiocyanate-induced animal models: quantitative analysis of 22 bile acids by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Chem Res Toxicol, 2008, 21(12): 2280–2288.
- [31] Feng B, Wu S, Lv F, et al. Metabolic profiling analysis of a D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced mouse model of fulminant hepatic failure[J]. J Proteome Res, 2007, 6(6): 2161–2168.
- [32] El-Serag HB, Rudolph L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557–2559.
- [33] Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, et al. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review [J]. Exp Clin Transplant, 2006, 4(2): 549–558.
- [34] 张蕾, 范志娟, 张磊, 等. 肝细胞肝癌患者尿液代谢轮廓分析及潜在生物标志物筛选 [J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4(2): 73–78.
- [35] Martin-Sanz P, Olmedilla L, Dulin E, et al. Presence of methylated arginine derivatives in ortho topic human liver transplantation: relevance for liver function [J]. Liver Transpl, 2003, 9(1): 40–47.
- (编辑: 徐建平)

(上接第 86 页)

- [13] 王家璧. 皮肤性病治疗检测进展和精要[M]. 北京: 清华大学出版社, 2005: 211–212.
- [14] 何慧英, 曹毅, 马丽俐, 等. 生发 1 号胶囊治疗脱发的临床研究[C]//2005 年全国中西医结合医学美容学术研讨会, 2005.
- [15] 刘光颖, 李峥. 丹参现代药理研究概述[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(5): 153–156.
- (编辑: 徐建平)

The Clinical Effect of Intralesional Glucocorticoid Injection in the Treatment of Alopecia Areata Patients with Eyebrow Loss Symptom

SUN Dan, YANG Xiaohong, HE Huiying, TAO Maocan, LU Xianchang, CAO Yi[△]
(The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the clinical effect of local injections with glucocorticoid for alopecia areata (AA) patients who with eyebrow loss. **Methods** 60 AA patients with eyebrow loss were divided into three groups in order of been diagnosed initially. 20 cases in the treatment group were treated with diprospan suspension localized injection biweekly and hair-promoting capsules I orally taken five capsules per time and three times per day; 20 cases in the control group I were treated with diprospan suspension localized injection biweekly; 20 cases in the control group II were treated with hair-promoting capsules I orally taken five capsules per time and three times per day; The injection of the glucocorticoid suspension was stopped after 8 weeks, while hair-promoting capsule I was continued to 12 weekends. The observational indicator was evaluated at baseline, 2nd weekends, 4th weekends, 8th weekends and 12th weekends after treatment. **Results** The difference of clinical effects showed significance as time goes on ($F=218.253$, $P<0.01$); Time factors and group factors had interactive effects on clinical effects: the clinical effect of treatment group and control group showed gradual improvement as time goes on ($F=7.709$, $P<0.01$); The clinical effect of treatment groups were more significant than control group ($P<0.01$), the difference between control group I and control group II was not obvious ($P>0.05$). **Conclusion** The glucocorticoid localized injection has many characteristics with simplicity operation, quickly and precisely clinic effect, and its side effect would gradually resolved as time goes on after glucocorticoid withdrawl. Combination of glucocorticoid localized injection and hair-promoting capsules I orally taken is worth to promote to treat AA patients with eyebrow loss symptom.

KEY WORDS: local injection; glucocorticoid; alopecia areata; eyebrows loss