

复方甘草酸苷联合卡介菌多糖核酸治疗斑秃 44 例临床观察*

郑 慧¹, 夏道宗^{2△}, 邓新杰¹

(1. 浙江中医药大学附属衢州中心医院, 浙江 衢州 324000; 2. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310000)

摘要: **目的** 探讨复方甘草酸苷联合卡介菌多糖核酸治疗斑秃的临床疗效。**方法** 观察组口服复方甘草酸苷,联合肌肉注射卡介菌多糖核酸及外用 5%米诺地尔酊;对照组只是肌肉注射卡介菌多糖核酸及外用 5%米诺地尔酊;共治疗 3 个月,观察 2 组不同药物使用后对病情的改善情况。**结果** 观察组的有效率及治愈率均显著高于对照组,观察组和对照组的有效率分别是 90.9%和 70.7%($P<0.01$)治愈率分别是 50.0%和 39.0%($P<0.05$)。**结论** 复方甘草酸苷联合卡介菌多糖核酸治疗斑秃疗效确切,副作用少。

关键词: 斑秃; 复方甘草酸苷; Th1/Th2; 卡介菌多糖核酸; 米诺地尔

中图分类号: R758.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)03-0077-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.03.019

斑秃是一种较常见的局限性脱发,是一种 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病^[1-2],可发生于任何年龄,原因不明,治疗方法较多。2014 年 2 月-2016 年 2 月,我科采用复方甘草酸苷联合卡介菌多糖核酸治疗斑秃 44 例,疗效确切,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

89 例斑秃患者均为 2014 年 2 月-2016 年 2 月在衢州中心医院皮肤科就诊、临床确诊的患者。随机分为观察组 45 例和对照组 44 例,期间拒绝随访者 1 例,未按要求用药者 2 例,治疗期间因药物过敏退出者 1 例,最终获得数据并进行分析者 85 例。其中观察组 44 例,对照组 41 例;男 54 例,女 31 例;年龄最小者 16 岁,最大者 61 岁;病程最短 4 周,最长者 56 周;斑秃面积最小 7.83cm²,最大 78.77cm²。按照随机分为 2 组,2 组在年龄、病程和斑秃面积分布上等一般资料差异无统计学意义($P>$

0.05),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准

所有患者均符合斑秃的诊断标准^[3],且患者知情同意参加本试验。

1.3 排除标准

①近 1 月内使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者;②对本药物过敏者;③醛固酮症、低钾血症;④患有严重的心肝肾功能疾病^[4];⑤先天性毛发稀少症或无毛症患者,非活动期斑秃患者;⑥未签署知情同意书者;⑦其它:假性斑秃、头癣、梅毒性或疤痕性脱发^[5]。

2 方法

2.1 治疗方法

观察组口服复方甘草酸苷(商品名凯因甘乐,北京凯因科技有限公司),50mg/次,3 次/d,联合肌肉注射卡介菌多糖核酸注射液 2mL/次,隔日 1 次,配合外涂米诺地尔酊,每次 6 喷,2 次/d,然后对局

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	病程/周	斑秃面积/cm ²
观察组	44	28/16	31.70±9.90*	24.3±12.2*	34.70±11.90*
对照组	41	26/15	36.15±10.95*	23.3±13.2*	36.28±12.66*

注:2 组比较,* $P>0.05$

* 基金项目: 国家自然科学基金(81374048)

收稿日期: 2016-03-07

作者简介: 郑慧(1988-),女,浙江衢州人,在读硕士研究生,研究方向:中药药理学。

△通信作者: 夏道宗, E-mail: xiadaozong@zcmu.edu.cn

部作轻柔按摩;对照组仅肌内注射卡介菌多糖核酸注射液 2mL/次,隔日 1 次,配合外涂米诺地尔酊,每次 6 喷,2 次/d,然后对局部作轻柔按摩。共治疗 3 个月,观察用药后的疗效及不良反应。

2.2 疗效评定

参照 Weiss 等提出的疗效标准^[6]。痊愈:新发全部长出,分布密集,毛发粗细、色泽正常,拉发试验(-);显效:50%以上新发生长,有较多粗毛少量毳毛,拉发试验(-);好转:10%以上新发生长,包括毳毛,但生长缓慢,拉发试验(±);无效:少于 10%新发生长或者无新发生长。

有效率=(痊愈例数+显效例数)/(观察组例数+对照组例数)。分别于就诊当日、用药后第 1、2、3 月分别记录病历资料(包括疗效和不良反应)。

2.3 统计学方法

统计学方法采用 SPSS 18.0 软件进行统计,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效

观察组总有效率是 90.9%,与对照组比较差异有统计学意义。见表 2。

表 2 2 组患者疗效临床比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治愈	显效	好转	无效	有效率/%
观察组	44	22	18	4	0	90.9
对照组	41	16	13	10	2	70.7

注:2 组比较, $\chi^2=5.67, P<0.01$

3.2 不良反应

未见严重不良反应。观察组和对照组各 1 例出现胃肠道不适;观察组 1 例出现注射部位皮肤红肿疼痛,暂停 2~3d 后缓解,并不影响治疗,1 例出现眼睑轻度浮肿,能自行缓解;对照组 1 例出现低血压,表现头晕乏力,予以对症处理后仍能坚持治疗,1 例局部皮疹胃肠道不适,未做处理后自行缓解,不影响治疗。

3.3 随访结果

2 组治疗期间拒绝随访者 1 例,未按要求用药者 2 例,治疗期间因药物严重过敏退出者 1 例。

4 讨论

斑秃的发病机制尚未完全明确,一般可认为是 T 淋巴细胞介导毛囊的器官特异性自身免疫性疾病^[7]。通常情况下,健康毛囊具有免疫耐受特权,它能逃

避自身免疫反应的 T 淋巴细胞,具有斑秃易感基因的人群在精神因素或环境刺激诱发下自身抗原诱使免疫赦免截获,毛囊周围淋巴细胞浸润。其中 CD8⁺ T 细胞作为主要启动者,在 CD4⁺ T 细胞辅助下,促使毛囊成为 T 淋巴细胞攻击的靶向目标,进一步启动斑秃的发生与进展。近年来,有关器官特异性自身免疫疾病的研究中发现,Th1 型细胞因子可以诱发疾病发生和疾病进展,Th2 型细胞因子可以阻止其发生和缓解病情^[8],因此调整 Th1/Th2 的免疫平衡是否能治疗这类疾病有待进一步研究。目前,治疗斑秃的方法包括:糖皮质激素、接触性免疫疗法、米诺地尔、光化学疗法、钙调磷酸酶抑制剂等^[9]。由于激素和免疫抑制剂的副作用大,且易复发。笔者选用传统中药提取物复方甘草酸苷治疗斑秃,疗效确切,安全性高。

复方甘草酸苷主要由甘草酸苷、半胱氨酸和甘氨酸组成,主要活性物质为甘草酸苷,药理活性单位为甘草次酸,甘草次酸在化学结构上类似糖皮质激素,具有免疫调节、抗炎及抗过敏等作用,可调节 γ -干扰素产生、活化 T 细胞和 NK 细胞,有类固醇样作用,无类固醇的不良反应^[10],长期应用糖皮质激素能达到治疗效果,但长期应用所产生的不良反应大,所以应用复方甘草酸苷安全性高,疗效也确切,值得向临床推荐。有报道发现,复方甘草酸苷用于治疗轻中度斑秃,通过抑制 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的活性及相关细胞因子的表达完成^[11]。进一步的研究发现,它通过抑制 Th1 细胞因子 IFN- γ 的表达,及促使 Th2 细胞因子 IL-10 的表达来调整 Th1/Th2 的免疫平衡,通常用于治疗斑秃等自身免疫相关皮肤病^[12-13]。卡介菌多糖核酸是卡介菌经物理方法去掉蛋白质研制成卡介菌多糖核酸提取物,具有改善免疫功能、抗变态反应及抗炎等多种功能,临床上用于多种免疫失调或免疫水平下降疾病的治疗^[14]。卡介菌多糖核酸含核糖、多糖等十多种免疫活性物质,能维持 Th1/Th2 的免疫平衡,具有双调节作用,恢复正常生理功能^[15]。5%米诺地尔酊治疗斑秃疗效确切安全。有报道认为,米诺地尔酊刺激毛发生长的机制可能是:刺激毛囊上皮细胞的增殖和分化,促进毛囊周围血管生成,不断增加局部血供,进一步促使真皮乳头血管形成,增加毛发生长^[16]。

本研究临床观察结果表明:复方甘草酸苷与卡介菌多糖核酸这两种药物,虽分子结构不同,通过

调节斑秃的 Th1/Th2 的免疫平衡治疗斑秃, 联合用药具有协调作用, 可使疗效有明显的提高, 安全性也较好, 不良反应少, 是临床上治疗斑秃的一种有效方法。

参考文献:

- [1] Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(3):543-548.
- [2] Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, et al. Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated autoimmune disease:lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 1999, 4(3):207-210.
- [3] 张学军. 皮肤性病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:180.
- [4] 于秉伦, 王瑞清, 王竹峰. 卡介菌多糖核酸注射液联合米诺地尔溶液治疗斑秃疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(10):739-740.
- [5] Nasiri S, Haghpanah V, Taheri E, et al. Hair regrowth with topical triiodothyronine ointment in patients with alopecia areata: a double-blind, randomized pilot clinical trial of efficacy[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(5):654-656.
- [6] Weiss VC, West DP, Fu TS, et al. Alopecia areata treated with topical minoxidil [J]. Arch Dermatol, 1984, 120(4):457-463.
- [7] Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata [J]. Exp Dermatol, 2014, 23(11):787-791.
- [8] 秦小卫, 陈丽芳, 史维平. 斑秃患者外周血单一核细胞中 Th1/Th2 型细胞因子的表达[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(2):118.
- [9] Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(5):916-926.
- [10] 朱希聪, 余忠义, 张为. 复方甘草酸苷片联合米诺地尔溶液治疗斑秃的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2015, 27(9):1221-1222.
- [11] Yang DQ, You LP, Song PH, et al. A randomized controlled trial comparing total glucosides of paeony capsule and compound glycyrrhizin tablet for alopecia areata[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(8):621-625.
- [12] 陈旭娥, 周雅, 李红梅. 复方甘草酸苷对斑秃患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(1):93-94.
- [13] 滕蔚, 尉莉, 毕春霞, 等. 复方甘草酸苷对斑秃患者血清细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(10):694-695.
- [14] 朱秀丽, 张焱. 卡介菌多糖核酸的药理特性及临床应用进展[J]. 中国当代医药, 2013, 20(3):19-21.
- [15] 刘桂珍, 姜志平, 吴晋湘, 等. 卡介菌多糖核酸的抗炎和抗过敏作用 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10):1177-1181.
- [16] 曹海育. 卡介菌多糖核酸注射液联合米诺地尔酊治疗斑秃 46 例疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(4):273.

(编辑:徐建平)

Curative Effect Observation of 45 Cases Alopecia Areata Treated by Card Interface Polysaccharides Nucleic Acid Combined with Compound Glycyrrhizin

ZHENG Hui¹, XIA Daozong², DENG Xinjie¹

(1. Quzhou Center Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Quzhou 324000, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect and safety of polysaccharide nucleic acid of Bacillus Calmette-guerin combined with compound glycyrrhizin in treatment of alopecia areata. Patients were divided into 2 groups. **Methods** 45 patients in treatment group were treated with polysaccharide nucleic acid of Bacillus Calmette-guerin 2mL every other day, combined with compound glycyrrhizin 50mg 3 times per day. 44 patients in the control group with were treated with compound glycyrrhizin 50mg 3 times per day. All patients were treated with Minoxidil tincture. The course lasted for twelve weeks, and adverse effects were observed between these two groups. **Results** After twelve weeks treatment, the total response rates of the treatment group and control group effective rates were 90.9% and 70.7%, comparison among the two group was significantly different. **Conclusion** Polysaccharide nucleic acid of Bacillus Calmette-guerin combined with compound glycyrrhizin in treatment of alopecia areata has a good efficiency and high safety.

KEY WORDS: alopecia areata; compound glycyrrhizin; Th1/Th2; polysaccharide nucleic acid of Bacillus Calmette-guerin; minoxidil