

益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃的临床研究

曾 熙¹, 胡鹏飞²

1. 监利县人民医院 皮肤科, 湖北 荆州 433300
2. 荆州市第一人民医院 内科, 湖北 荆州 434020

摘要: **目的** 探讨益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年5月在监利县人民医院治疗的82例斑秃患者作为研究对象, 根据门诊号的奇偶数将患者分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服复方甘草酸苷胶囊, 3粒/次, 3次/d; 治疗组在对照组基础上口服益肾生发丸, 9g/次, 2次/d。两组均治疗3个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后血管内皮生长因子(VEGF)、Fas、FasL表达、血清学指标和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.49%、97.56%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组毛囊VEGF表达均明显降低, Fas、FasL表达均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组VEGF表达明显低于对照组, 而Fas、FasL表达显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17)、SP水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著增高, CD8⁺水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组T淋巴细胞亚群水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃具有较好的临床疗效, 可有效降低血管内皮细胞生长因子表达, 降低机体炎症反应, 提高机体免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 益肾生发丸; 复方甘草酸苷胶囊; 斑秃; 血清学指标; 免疫功能

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1449-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.040

Clinical study on Yishen Shengfa Pills combined with Compound Glycyrrhizin Capsules in treatment of alopecia areata

ZENG Xi¹, HU Peng-fei²

1. Department of Dermatology, Jianli County People's Hospital, Jingzhou 433300, China
2. Department of Internal Medicine, Jingzhou First People's Hospital, Jingzhou 434020, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yishen Shengfa Pills combined with Compound Glycyrrhizin Capsules in treatment of alopecia areata. **Methods** Patients (82 cases) with alopecia areata in Jianli County People's Hospital from May 2017 to May 2018 were divided into control group (41 cases) and treatment group (41 cases) according to the odd and even number of outpatient numbers. Patients in the control group were *po* administered with Compound Glycyrrhizin Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yishen Shengfa Pills on the basis of the control group, 9 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the expressions of VEGF, Fas and FasL, serological indicators, and the levels of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.49% and 97.56%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the expressions of VEGF in the hair follicle in two groups were significantly decreased, but the expression of Fas and FasL were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the expression of VEGF in the hair follicle in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but the Fas and FasL were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the expressions of TGF- $\beta 1$, TNF- α , IL-17, and SP in two groups were significantly decreased,

收稿日期: 2018-10-08

作者简介: 曾 熙 (1978—), 女, 湖北监利人, 主治医师, 本科, 从事玫瑰痤疮的临床诊断和治疗。E-mail: 867530834@qq.com

and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serological indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in two groups were significantly increased, but the $CD8^+$ levels were decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of T lymphocyte subsets in the treatment group were significantly better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yishen Shengfa Pills combined with Compound Glycyrrhizin Capsules has a good clinical effect in treatment of alopecia areata, can effectively reduce the expression of vascular endothelial cell growth factor and inflammatory reaction, and improve the immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Yishen Shengfa Pills; Compound Glycyrrhizin Capsules; alopecia areata; serological indicator; immune function

斑秃为机体的一种非炎症性、非瘢痕性脱发性疾病,临床多为头皮突然出现数目不等、大小不一的圆形或卵圆形脱发区,其发病机制尚不明确,可能与免疫系统、炎症反应和微血管循环等多种因素有关^[1]。因脱发对患者形象造成严重影响,所以广大患者迫切需要进行及时治疗。复方甘草酸苷胶囊具有抗炎、抗过敏、调节T细胞活化、诱导 γ 干扰素、活化NK细胞、促进胸腺外T淋巴细胞分化作用^[2]。益肾生发丸具滋补肝肾、养血生发的功效^[3]。因此,本研究对监利县人民医院治疗的82例斑秃患者采用益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗,取得了满意效果。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2018年5月在监利县人民医院治疗的斑秃患者82例作为研究对象,其中男43例,女39例;年龄30~56岁,平均 (34.54 ± 1.64) 岁;病程18~72 d,平均 (24.27 ± 2.38) d。

纳入标准:(1)均符合斑秃诊断标准^[4];(2)年龄均大于18岁者;(3)均取得患者知情同意。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能异常者;(2)正在接受其他治疗方案治疗者;(3)对研究药物过敏者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)伴有全身严重感染和其他恶性肿瘤者;(6)伴有自身免疫系统疾病、造血系统疾病者;(7)伴有精神障碍者;(8)伴有糖尿病者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

复方甘草酸苷胶囊由北京凯因科技股份有限公司生产,含甘草酸苷25 mg、甘氨酸25 mg、蛋氨酸25 mg/粒,产品批号170409;益肾生发丸由河南宛东药业有限公司生产,规格9 g/袋,产品批号170408。

1.3 分组和治疗方法

根据门诊号的奇偶数将患者分为对照组(41

例)和治疗组(41例)。对照组中男22例,女19例;年龄30~55岁,平均 (34.36 ± 1.57) 岁;病程18~71 d,平均 (24.13 ± 2.26) d。治疗组男21例,女20例;年龄30~56岁,平均 (34.62 ± 1.75) 岁;病程18~72 d,平均 (24.38 ± 2.45) d。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均给以常规治疗。对照组口服复方甘草酸苷胶囊,3粒/次,3次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服益肾生发丸,9 g/次,2次/d。两组均治疗3个月后进行效果评价。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

痊愈:头发全部长出,其分布密度、色泽均正常,拉发试验阴性;显效:头发新生70%、但未全部长出,其分布密度、粗细、色泽均接近正常;有效:头发新生30%以上、但不足70%,包括有毳毛、白毛长出,且治疗后毛发停止脱落;无效:治疗2个月,新发生长不足30%或继续脱落者。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 毛囊中 VEGF、Fas、FasL 表达 于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,采用ELISA法测定毛囊中血管内皮生长因子(VEGF)、Fas和FasL水平,所有试剂盒均购于上海生工技术有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法测定血清中转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$,南京建成生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,上海心语生物科技有限公司)、白细胞介素-17(IL-17,上海信裕生物科技有限公司)、P物质(SP,武汉明德生物科技有限公司)水平,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 T淋巴细胞亚群 使用CyFlow Cube6流式细胞仪检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 水平,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.6 不良反应观察

对可能发生的过敏、胃肠道不适、血钾降低、肌力低下、肌肉痛、四肢痉挛等药物相关的不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组毛囊中 VEGF、Fas 和 FasL 水平，血清中 TGF-β1、TNF-α、IL-17、SP 水平，血清 T 淋巴细胞亚群水平的比较采用 *t* 检验，有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组痊愈 6 例，显效 17 例，有效 10 例，总有效率为 80.49%；治疗组痊愈 10 例，显效 25 例，有效 5 例，总有效率为 97.56%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组毛囊中 VEGF、Fas、FasL 表达比较

治疗后，两组毛囊 VEGF 表达均明显降低，而

Fas、FasL 表达均显著增高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 VEGF 表达明显低于对照组，而 Fas、FasL 表达高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后，两组血清 TGF-β1、TNF-α、IL-17、SP 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清学指标均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后，两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著增高，CD8⁺ 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 T 淋巴细胞亚群水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	6	17	10	8	80.49
治疗	41	10	25	5	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组毛囊中 VEGF、Fas、FasL 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 2 Comparison on the expression of VEGF, Fas and FasL of hair follicles between two group ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	VEGF/%	Fas/%	FasL/%
对照	治疗前	95.86 ± 12.48	57.26 ± 8.45	62.23 ± 11.25
	治疗后	65.35 ± 9.43*	82.94 ± 14.48*	83.41 ± 13.42*
治疗	治疗前	95.82 ± 12.45	57.24 ± 8.43	62.21 ± 11.23
	治疗后	53.64 ± 8.12* [▲]	94.87 ± 15.51* [▲]	92.94 ± 14.46* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	TGF-β1/(ng mL ⁻¹)	TNF-α/(μg mL ⁻¹)	IL-17/(ng mL ⁻¹)	SP/(pg mL ⁻¹)
对照	治疗前	58.85 ± 9.38	9.69 ± 1.61	20.95 ± 4.67	33.43 ± 3.51
	治疗后	46.23 ± 7.32*	7.45 ± 1.54*	15.38 ± 0.92*	16.82 ± 1.58*
治疗	治疗前	58.82 ± 9.35	9.62 ± 1.63	20.92 ± 4.63	33.46 ± 3.53
	治疗后	43.42 ± 7.24* [▲]	5.25 ± 1.47* [▲]	9.27 ± 0.84* [▲]	11.75 ± 1.52* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)Table 4 Comparison on the levels of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ %	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	62.45 ± 5.34	32.63 ± 4.27	23.26 ± 6.08	1.53 ± 0.76
	治疗后	67.21 ± 7.38*	36.84 ± 5.39*	21.38 ± 5.75*	1.58 ± 0.89*
治疗	治疗前	62.42 ± 5.38	32.65 ± 4.24	25.93 ± 6.15	1.52 ± 0.74
	治疗后	71.36 ± 7.45* [▲]	41.72 ± 5.35* [▲]	21.41 ± 5.73* [▲]	1.61 ± 0.87* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

斑秃是一种累及头皮的慢性炎症性皮肤病,以毛发脱落为特征,给患者带来心理和精神压力,严重者影响患者的工作和生活。目前斑秃的病因病机尚不完全清楚,可能与自身免疫反应、细胞因子和微血管循环等有关。毛囊微循环中血管内皮细胞生长因子、血清炎症因子等在斑秃的发病过程中起着关键作用^[1]。因脱发对患者形象造成严重影响,因此,寻找积极有效治疗措施极为重要。

复方甘草酸苷胶囊具有抗炎、抗过敏、调节 T 细胞活化、诱导 γ 干扰素、活化 NK 细胞、促进胸腺外 T 淋巴细胞分化等作用^[2]。益肾生发丸是由制首乌、菟丝子、熟地黄、白芍、当归、女贞子、大枣、生地黄、桑葚、菊花、黑豆衣、黄芪、羌活等制成的中药制剂,具滋补肝肾、养血生发的功效^[3]。因此,本研究对斑秃患者采用益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗,治疗后,对照组总有效率为 80.49%,显著低于治疗组的 97.56% ($P < 0.05$),提示益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃的临床疗效显著。

斑秃的发病机制尚不明确,可能与 T 淋巴细胞介导的免疫炎症反应有关,致使毛囊角质细胞分化异常。有研究指出 Fas/FasL 表达过低致使角质细胞发生凋亡,使得局部毛囊发生损伤,促使毛囊周围血管增生,血管内皮生长因子进而过度表达^[6]。本研究中,治疗后,两组毛囊 VEGF 表达均明显降低, Fas、FasL 表达显著增高 ($P < 0.05$),且改善程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$),提示斑秃患者采用益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗可有效抑制毛囊过度损伤。

TGF- β 1 是一种在角质形成中细胞增殖抑制因子和促进细胞凋亡的诱导因子,在毛发的生长、退

化中有着重要作用^[7]。TNF- α 是一种炎症细胞因子,具有促进局部炎症加重的作用^[8]。IL-17 是 Th17 细胞分泌的一种细胞因子,在自身免疫性疾病、慢性炎症性疾病中有着重要作用^[9]。SP 是一种神经多肽,在皮肤免疫损伤修复、瘙痒、炎症刺激方面有着重要作用^[10]。本研究中,治疗后,两组患者血清 TGF- β 1、TNF- α 、IL-17、SP 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且降低程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$),提示斑秃患者使用益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗可有效改善机体细胞因子水平。

组织学显示正常人群的头皮处, CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞的数量很少,而斑秃患者脱发区内 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞增加,且 CD4⁺T 淋巴细胞主要分布在毛囊外, CD8⁺T 淋巴细胞则浸润于受损的毛囊内,说明在斑秃患者脱发区 Th1 型细胞占大多数^[11]。已知 CD3 分子与 TCR 以非共价键结合,形成 TCR-CD3 复合物,为所有 T 淋巴细胞表面的特征性标志,故 CD3⁺T 淋巴细胞水平反映了体内总 T 淋巴细胞水平。本研究中,治疗后,两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著增高,而 CD8⁺水平均显著降低 ($P < 0.05$),且改善程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$),提示益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃可有效调节机体免疫平衡。

综上所述,益肾生发丸联合复方甘草酸苷胶囊治疗斑秃具有较好的临床疗效,可有效降低血管内皮细胞生长因子表达,降低机体炎症反应,提高机体免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵 辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1186-1189.
- [2] 柳 敏, 谢雪冰. 复方甘草酸苷胶囊联合养血生发胶囊治疗斑秃临床疗效观察 [J]. 西部医学, 2012, 24(9): 1766-1767.
- [3] 钱云云, 江 超. 益肾生发丸治疗脱发 150 例疗效观察

- [J]. 医疗装备, 2015, 28(8): 94-95.
- [4] 王侠生, 廖康煌. 杨国亮皮肤病学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 73-74.
- [5] 中国中西医结合学会皮肤性病学会. 5种皮肤病的中西医结合诊断与疗效判定标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(1): 56-58.
- [6] 张谊之, 张敏, 王琳, 等. 斑秃皮损中 Fas 及 Fas 配体的免疫组化研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(1): 27-28.
- [7] 隋佳佳, 陈晓红, 方宁, 等. 斑秃患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞计数及 TGF- β 1 的表达 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(6): 492-495.
- [8] 康小平, 龙飞, 薛芹, 等. 斑秃患者血清学指标及外周血免疫指标检测及其与脱发面积的关系 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(1): 134-136.
- [9] 苏湘川, 石青青, 任小丽, 等. 儿童斑秃患者外周血 Th17 及 IL-17 水平研究 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2017, 16(4): 298-300.
- [10] 朱剑武, 赖西南, 王正国, 等. P 物质在表皮干细胞向毛囊迁移分化中的作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(3): 204-207.
- [11] 肖风丽, 房文亮, 高顺强, 等. 斑秃患者皮损中 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的检测 [J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(7): 396-397.