

固肾生发丸联合乌灵胶囊内服对斑秃 T 辅助细胞因子的影响

童燕芳^{1*}, 张信江², 魏羽佳³, 黄英姿⁴

(1. 贵州省六盘水市人民医院, 贵州 六盘水 553000;

2. 贵州省遵义医学院附属医院, 贵州 遵义 563000;

3. 贵州省贵阳医学院, 贵阳 550000; 4. 贵州省六盘水市水矿集团总医院, 贵州 六盘水 553000)

[摘要] 目的:探讨固肾生发丸联合乌灵胶囊内服治疗斑秃(肝肾不足证)的临床疗效及对 Th1/Th2 细胞因子的调控作用。方法:将 120 例患者采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。两组均外用米诺地尔酊,对照组口服复方甘草酸苷片,3 片/次,3 次/d;和复方胱氨酸片,2 片/次,3 次/d;观察组口服固肾生发丸,2.5 g/次,3 次/d;和乌灵胶囊,3 粒/次,3 次/d。2 组疗程均为 3 个月。对脱发面积及部位、轻拉发试验及毛发生长情况进行治疗前后的评分,进行治疗前后采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分,检测治疗前后血清干扰素- γ (IFN- γ),白细胞介素-12(IL-12),IL-4 和 IL-10 水平。结果:经 Ridit 分析,观察组疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组脱发面积及部位、轻拉发试验及毛发生长情况等主要症状、体征和 PSQI 评分均低于对照组($P < 0.01$);与健康组比较,治疗前两组 IFN- γ 和 IL-12 水平均升高,IL-4 和 IL-10 水平均下降($P < 0.01$);治疗后观察组 IFN- γ 和 IL-12 水平低于对照组,IL-4 和 IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$)。结论:固肾生发丸和乌灵胶囊内服能改善睡眠质量、调节 Th1/Th2 趋于平衡、促进头发的生长,其临床疗效优于复方甘草酸苷片和复方胱氨酸片联用。

[关键词] 斑秃; 固肾生发丸; 乌灵胶囊; T 辅助(Th) 细胞因子; 匹兹堡睡眠质量指数

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)05-0197-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050197

Influence of Gushen Shengfa Pills Combined Wuling Capsules on Th1/Th2 Cytokines in Patients with Alopecia Areata Disease TONG Yan-fang^{1*}, ZHANG Xin-jiang², WEI Yu-jia³, HUANG Ying-zi⁴
(1. People's Hospital in Guizhou Province Liupanshui City, Liupanshui 553000, China; 2. Zunyi Medical College Affiliated Hospital in Guizhou Province, Zunyi 563000, China; 3. Guiyang Medical College in Guizhou Province, Guiyang 550000, China; 4. Guizhou Shuicheng Gold Mine Industry Group General Hospital in Liupanshui City, Liupanshui 553000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effects of Gushen Shengfa pills combined Wuling capsules in treating alopecia areata disease with deficiency of liver and kidney symptoms and to investigate its regulatory effect on Th1/Th2 cell factor. **Method:** One hundred and twenty patients were randomly divided into the control group (60 cases) and the observation group (60 cases) by digital method. Patients in the two groups received minoxidil tincture for external use. Patients in the control group added 3 pieces of compound glycyrrhizin tablets and 2 pieces of compound cystine tablets thrice daily. Patients in the observation group added 2.5 g Gushen Shengfa pills and 3 pieces of Wuling capsules thrice daily. All patients received 3 months of treatment. Another 15 healthy subjects were assigned to the healthy group. Scores of hair loss area and position, light pull hair test and hair growth were conducted before and after therapy. Besides, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores were conducted. Levels of serum interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL-12), IL-4 and IL-10 were tested. **Result:** The curative effect in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). The main symptoms scores including hair loss area and position, light pull hair test and hair growth, and the signs and PSQI scores in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.01$). Compared with the healthy group, levels of IFN- γ and IL-12 were higher, the IL-4 and IL-10 levels were lower in both the two groups before treatment ($P < 0.01$). After therapy, IFN- γ and IL-12 levels decreased, IL-4 and IL-10 levels

[收稿日期] 20141025(222)

[通讯作者] * 童燕芳,副主任医师,从事中西医结合皮肤病的临床研究,Tel:13885839299,E-mail:skzykj@163.com

increased in the observation group, the results were better than those in the control group ($P < 0.01$).
Conclusion: Gushen Shengfa pills combined Wuling capsules could improve the quality of sleep, control the Th1/Th2 balance, promote the growth of hair. Its clinical effect is superior to the treatment of compound glycyrrhizin tablets combined with compound cystine tablets.

[**Key words**] alopecia areata; Gushen Shengfa pills; Wuling capsules; Th1 cells; Th2 cells; Pittsburgh sleep quality index

斑秃(AA)一种骤然发生的非炎症性、非疤痕性脱发,表现为头部出现边界清晰的局限性圆形斑状脱发,与精神因素和免疫异常有关,是典型的身心性疾病^[1],但目前 AA 发病机制尚未阐明。近年来由于生活节奏加快、社会压力的增大及生活环境等原因,其发病率呈上升趋势,且病人病情反复发作,可迁延数年或数,且严重影响美观,给患者心理方面造成较大的负面影响。斑秃的治疗目前主要是局部和全身使用皮质类固醇、外用毛囊刺激剂、物理疗法等,但收效均不显著^[2]。

固肾生发丸是具有固肾养血,益气祛风之功,临床用于斑秃、全秃、普秃的治疗,但报道较少。乌灵胶囊的主要成分采用的是乌灵菌粉,其主要功能为补肾健脑,养心安神。本研究笔者观察了固肾生发丸联合乌灵胶囊内服治疗 AA 的临床疗效。近年来学者认为 AA 是一种 T 细胞介导的累及毛囊的器官特异性自身免疫性疾病,T 淋巴细胞因子对 AA 的调控成为研究热点之一^[3],研究探讨了固肾生发丸联合乌灵胶囊对 AA 患者外周血干扰素- γ (IFN- γ),白细胞介数-12(IL-12),IL-4 和 IL-10 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入 120 例患者,分别来自于 2013 年 7 月—2014 年 5 月间六盘水市人民医院、遵义医学院附属医院、贵州省贵阳医学院和六盘水市水矿集团总医院皮肤科各 30 例。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组男 35 例,女 25 例,年龄 21~60 岁,平均(40.8±15.4)岁;病程 3~35 个月,平均(12.3±8.5)个月;皮损数 1~8 片,直径 0.5~11 cm;活动期 51 例,静止期 9 例。观察组男 32 例,女 28 例,年龄 23~64 岁,平均(43.5±14.9)岁;病程 3~33 个月,平均(11.9±8.8)个月;皮损数 1~10 片,直径 0.5~10 cm;活动期 50 例,静止期 10 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。另选择遵义医学院附属医院体验中心的健康者 15 例作为健康对照组。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中国中西医结合学会皮肤性病学会制定的斑秃诊断标准^[4]。肝

肾不足证辨证参照《中医外科学》^[5]:平素头发焦黄或花白,发病时呈大片均匀脱落,甚至或全身毛发脱落。伴头晕,耳鸣,目弦,腰膝酸软。舌淡,苔薄,脉细。

1.3 纳入标准 ①符合 AA 诊断标准,辨证属于肝肾不足证;②年龄 18~65 岁,性别不限;③2 个月内无全身系统应用糖皮质激素或免疫抑制剂,1 个月内无局部外用糖皮质激素者;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①先天性脱发;②各种继发性脱发;③妊娠或哺乳期妇女;④合并严重系统性疾病者;⑤过敏体质或对本方成分过敏者。

1.5 治疗方法 两组均采用米诺地尔酊(浙江万马药业有限公司生产,国药准字 H20010714)外用,从患处的中心开始涂抹,并用手按摩 3~5 min,2 次/d,每次用量约 1 mL。对照组口服复方甘草酸苷片(西安利君制药有限责任公司,国药准字 H20093006),3 片/次,3 次/d;和复方胱氨酸片(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字 H11022142),2 片/次,3 次/d。观察组口服固肾生发丸(河南天汇药业有限公司,国药准字 Z20023054),2.5 g/次,3 次/d;和乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字 Z19990048),3 粒/次,3 次/d。两组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要症状、体征 参照《中药新药治疗秃发症的临床研究指导原则》。①脱发面积及部位:0 分,无明显脱发斑;1 分,仅限于头皮的片状脱发,脱发面积<1/2;2 分,仅限于头皮的片状脱发,脱发面积>1/2,但仍有部分头发残留;3 分,整个头皮毛发全部脱落(全秃);4 分,其他部位硬毛,甚至全身鑫毛脱落(普秃)。②轻拉发试验:0 分,阴性;1 分,阳性。③脱发区毛发再生情况:6 分,≤30%或仍脱落;4 分,>30%且≤70%,不脱;2 分,>70%且≤95%,不脱;0 分,100%,不脱。④新生毛发密度:3 分,明显较健发区稀疏;2 分,较健发区稀疏;1 分,稍较健发区稀疏;0 分,与健发区无差别。⑤新生毛发粗细:3 分,明显较健发区细软;2 分,较健发

区细软;1 分,稍较健发区细软;0 分,与健发区无差别。⑥新生毛发色泽:3 分,色白;2 分,色灰或黄;1 分,色褐;0 分,色黑。患者进行治疗前及治疗后各评价 1 次。

1.6.2 睡眠质量 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[6],PSQI 包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍和日间功能障碍,每个成分按 0~3 级计分,各成分得分之和为 PSQI 总分,总分范围为 0~21 分,总分≥8 分代表睡眠紊乱,得分越高,表示睡眠质量越差。治疗前后各评价 1 次。

1.6.3 细胞因子检测 IFN-γ,IL-12,IL-4 和 IL-10 水平,于治疗前、治疗后清晨常规采静脉血 4 mL,离心 15 min 后吸取上层血清,-80 ℃储存备用。采用酶联免疫吸附剂测定,试剂盒由武汉汉博士生物科技公司,批号 20140451。治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药治疗秃发症的临床研究指导原则》临床痊愈:毛发停止脱落,脱发全部长出,其分布密度、粗细、色泽与健发区相同,皮脂分泌恢复正常;显效:毛发停止脱落,脱发再生达 70% 以上,其密度、粗细、色泽均接近健发区,皮脂分泌显著减少;有效:毛发停止脱落,脱发再生达 30% 以上,包括鑫毛及白发长出;无效:脱发再生不足 30% 或仍继续秃落。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 例

Table 1 Comparison of clinical curative effects for two groups cases

组别	痊愈	显效	有效	无效
对照	19	20	13	8
观察	27	21	10	2

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后主要症状、体征和 PSQI 评分比较 两组治疗后脱发面积及部位、轻拉发试验及毛发生长情况等主要症状、体征评分和 PSQI 评分均较治疗前下降,治疗后观察组主要症状、体征和 PSQI 评分($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后主要症状、体征和 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$) 分

Table 2 Comparison of main symptoms, signs and PSQI scores for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 60$) score

组别	时间	主要症状、体征	PSQI
对照	治疗前	25.3 ± 3.9	14.4 ± 3.3
	治疗后	9.4 ± 2.8 ¹⁾	8.4 ± 2.6 ¹⁾
观察	治疗前	25.9 ± 4.4	14.6 ± 3.5
	治疗后	6.6 ± 2.5 ^{1,2)}	6.9 ± 2.2 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后 IFN-γ,IL-12,IL-4 和 IL-10 水平比较 与健康组比较,治疗前两组 IFN-γ 和 IL-12 水平均是升高的,IL-4 和 IL-10 水平均是降低的($P < 0.01$);治疗后两组 IFN-γ 和 IL-12 水平均有明显下降,IL-4 和 IL-10 水平均有显著升高($P < 0.01$);治疗后观察组 IFN-γ 和 IL-12 水平均低于对照组,IL-4 和 IL-10 水平均高于对照组($P < 0.01$),治疗后观察组 IFN-γ 和 IL-12 水平高于健康组,IL-4 和 IL-10 水平与健康组比较差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组治疗前后 IFN-γ,IL-12,IL-4 和 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of IFN-γ, IL-12, IL-4 and IL-10 standards for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 60$) ng·L⁻¹

组别	例数	时间	IFN-γ	IL-12	IL-4	IL-10
健康	15	-	23.1 ± 5.2	15.4 ± 4.6	66.3 ± 2.9	31.4 ± 4.2
对照	60	治疗前	65.7 ± 7.5 ¹⁾	34.6 ± 6.3 ¹⁾	55.9 ± 2.8 ¹⁾	18.4 ± 2.7 ¹⁾
		治疗后	35.9 ± 5.2 ²⁾	26.2 ± 5.1 ²⁾	62.8 ± 2.2 ²⁾	26.5 ± 3.1 ²⁾
观察	60	治疗前	69.3 ± 6.8 ¹⁾	35.4 ± 6.0 ¹⁾	56.5 ± 3.0 ¹⁾	17.2 ± 2.9 ¹⁾
		治疗后	28.4 ± 4.1 ^{1,2,3)}	21.6 ± 4.7 ^{1,2,3)}	65.6 ± 3.8 ^{2,3)}	30.4 ± 3.2 ^{2,3)}

注:与健康组比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

斑秃中医称之为“油风”。《外科正宗·油风》曰:“油风乃血虚不能随气荣养肌肤,故毛发根空,

脱落成片,皮肤光亮”。张志礼教授认为油风为肾精不足不能化阴血,致使毛发生化乏源或气血虚弱,经脉虚竭,不能荣润毛发,须秀发落而致^[7]。禿国

维教授认为天禀赋不足,肝肾亏虚为发病之本,风盛血瘀,毛窍痹阻为标实^[8]。正如《黄帝内经》所言:“肾主骨,其华在发”“足少阴肾之经也,其华在发,冲任之脉为十二经之海,谓之血海,……若血气衰弱,经脉虚竭,不能荣润,故须发脱落”。

固肾生发丸由熟地黄、枸杞子、羌活、制何首乌、川芎、木瓜、女贞子、当归、桑椹、丹参、党参、黑芝麻等组成,方中熟地黄补血滋阴、益精填髓,枸杞子、桑椹、黑芝麻补血滋血,制何首乌、当归补益精血,女贞子助肾阳,川芎活血祛风,丹参活血化瘀血,羌活祛风,木瓜平肝风,党参健脾益气补后天之本。共奏补肾滋阴、益气养血、活血祛风之功。乌灵胶囊是由真菌乌灵菌经现代生物技术精制而成的中药制剂,具有调节免疫功能,调节内分泌、抗焦虑和抑郁等药理作用,在临床上广泛用于焦虑、抑郁、失眠等病证的治疗^[9]。本组资料显示治疗后观察组脱发面积、新发生长情况、轻拉发试验等主要症状、体征评分显著下降,并低于对照组,且治疗后观察组的临床疗效优于对照组,提示了在米诺地尔酊外治的基础上采用固肾生发丸和乌灵胶囊内服,能促进头发的生长,提高临床疗效。

AA 作为一种身心疾病,与睡眠质量和情绪因素具有相关性,AA 患者比正常人群存在更多的睡眠紊乱,睡眠质量较正常人差,因此改善睡眠质量对斑秃的防治具有重要一定的价值^[10]。本组资料显示采用固肾生发丸和乌灵胶囊治疗后患者 PSQI 评分显著下降并低于对照组,说明了固肾生发丸和乌灵胶囊联合使用具有安神作用,改善了睡眠质量,有利于头发的生长。

研究认为 Th1/Th2 细胞因子的表达失衡在 AA 的发病起着重要作用。Th1 主要分泌 IL-2, IL-12, IFN- γ 等细胞因子, Th2 分泌 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 和 IL-10 等细胞因子。Th1 优势可诱导发病,加速疾病进程, Th2 能阻止发病,缓解病情^[11]。研究显示 AA 患者 IFN- γ 和 IL-12 呈高表达,并与严重程度有一定的关系^[12]。IL-4 和 IL-10 是免疫系统中有重要抑制作用的因子,在 AA 患者呈低表达,且均与病情活动性有关^[13]。本组资料显示 AA 患者 IFN- γ 水平高于健康组, IL-4 和 IL-10 水平低于健康组,这与既往报道是一致的。本组资料显示治疗后 IFN- γ 和 IL-12 水平低于对照组, IL-4 和 IL-10 水平高于对照组,这就提示了固肾生发丸和乌灵胶囊联合内服可上调 IL-4 和 IL-10 等 Th2 细胞因子,从而对 IL-12, IFN- γ 等细胞起到抑制作用,促使 Th1/Th2 趋于平衡,从

而减轻病情、控制疾病活动。

米诺地尔是前列腺素环氧化物合成酶的激动剂,刺激毛囊上皮细胞增殖和分化能扩张周围血管,刺激毛囊上皮细胞增殖和分化,能促进毛发的再生,使毛发的生长期延长,是目前临床上治疗 AA 常用的外用药物。本研究结果表明在米诺地尔酊外治的基础上,固肾生发丸和乌灵胶囊内服可以改善睡眠质量、调节 Th1/Th2 趋于平衡、促进头发的生长,其临床疗效优于复方甘草酸苷片和复方胱氨酸片联用。

[参考文献]

[1] Castelli E, Fiorella S, Caputo V. Pili annulati coincident with alopecia areata, autoimmune thyroid disease, and primary IgA deficiency: case report and considerations on the literature [J]. Case Rep Dermatol, 2012, 4 (3): 250-255.

[2] 章星琪. 斑秃发病机制研究和治疗的新理念 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17 (5): 328-331.

[3] Egesi A, Sun G, Khachemoune A, et al. Statins in skin: research and rediscovery, from psoriasis to sclerosis [J]. J Drugs Dermatol, 2010, 9 (8): 921-927.

[4] 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 (草案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12 (1): 56-58.

[5] 陈红风. 中医外科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 234-236.

[6] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义. 失眠定义, 诊断及药物治疗专家共识 (草案) [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39 (2): 141.

[7] 安家丰, 张芄. 张志礼皮肤科医案选萃 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 230-232.

[8] 吴盘红, 李红毅, 裯国维, 等. 裯国维教授治疗斑秃临床经验介绍 [J]. 新中医, 2012, 44 (1): 134-136.

[9] 尹东辉, 张晶, 刘纯莉. 乌灵胶囊的临床应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20 (16): 1530-1533.

[10] 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]. 中国皮肤性病医学杂志, 2012, 26 (1): 93-94.

[11] 房秀萍, 王万卷, 金蝉, 等. 斑秃患者 136 例睡眠质量评定及其影响因素分析 [J]. 中国皮肤性病医学杂志, 2014, 28 (3): 274-275.

[12] 黄卫宁, 侯显曾, 卢浩镔, 等. 斑秃患者血清 IFN- γ , IL-12, IL-4 的检测 [J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2009, 16 (4): 232-234.

[13] 周静, 丁杨峰, 杨勤萍, 等. T 细胞因子在斑秃发病中的作用 [J]. 中国皮肤性病医学杂志, 2010, 24 (1): 23-26.

[责任编辑 何希荣]