补肝益肾活血法治疗中重度斑秃临床观察

王建锋[1],刘庆婷[2],吴 玲[3],张虹亚[1],刘涛峰[1]

(1.安徽中医药大学第一附属医院皮肤科,安徽 合肥 230031;
2.马鞍山市中心医院烧伤整形科,安徽 马鞍山 243000;3.安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 评价补肝益肾活血法治疗中重度斑秃的临床疗效并探究其对患者外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞亚群的影响。**方法** 选择中重度斑秃患者50例,根据就诊先后顺序将其随机分为治疗组和对照组各25例,对照组服用复方甘草酸苷片,治疗组给予补肝益肾活血之剂治疗,观察两组治疗前后斑秃严重程度评分(severity of alopecia tool,SALT)的变化,评价临床疗效,并利用流式细胞仪分析两组患者治疗前后外周血清 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞亚群的变化情况。**结果** 两组患者治疗12周后,SALT评分均显著低于治疗前($P<0.05$);两组患者治疗前后SALT评分差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组临床疗效的分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血清 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞表达水平均较治疗前升高($P<0.05$),但均未达到正常组水平。**结论** 补肝益肾活血法能够有效治疗中重度斑秃,并可以提高患者外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞水平,效果优于复方甘草酸苷。

[关键词]斑秃;补肝益肾活血法;CD4;CD25;调节性T细胞

[中图分类号]R758.71 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2018.02.008

斑秃属于一种自身免疫相关性、损容性皮肤疾病。有研究揭示,强迫症状、人际关系敏感、焦虑偏执等心理因素与斑秃的进展有关系[1],严重者会影响患者的生活质量。$CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞是一种T细胞亚群,能维持自身免疫系统稳定和耐受以降低免疫反应对患者造成的损伤。$CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞参与了多种皮肤病的发生、发展,如斑秃、银屑病、白癜风、玫瑰糠疹。近几年,斑秃的治疗措施不断更新,但对于中重度斑秃,疗效多不肯定,有的治疗手段费用较高,给患者带来经济压力。笔者在辨证论治的基础上,利用补肝益肾活血法治疗25例中重度斑秃,并观察患者外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性T细胞亚群的分布,探究补肝益肾活血法治疗中重度斑秃的作用机制,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《中国临床皮肤病学》[2],具体如下:突然或短期内头发呈片状脱落(包括斑秃、全秃、普秃);脱发区皮色正常,未见明显的炎性反应;病变区皮肤无萎缩、瘢痕。

1.1.2 中医诊断标准 根据《皮肤性病科专病中医临床诊治》[3]和《中西医结合皮肤性病学》[4]拟定4个证型。血热风燥证:突然出现脱发斑片,偶有头皮瘙痒或伴有头皮烘热,心烦易怒,急躁不安,舌红苔薄,脉弦;气滞血瘀证:头发脱落前先有头痛或胸胁疼痛等症,伴失眠多梦,烦躁易怒,舌有瘀点、瘀斑,脉沉细;气血亏虚证:多在病后和产后头发呈片状脱落,并呈进行性加重,范围由小及大,毛发稀疏枯槁,触摸易落,伴唇白,心悸,气短懒言,倦怠乏力,舌淡,脉细弱;肝肾不足证:病程长,平日头发焦枯或花白,发病时呈现均匀大片面积脱落,甚或全身毛发脱落,伴头昏目眩、耳鸣腰酸等,舌淡,苔薄,脉细。

1.2 纳入标准 符合本病的诊断标准,且斑秃严重程度评分(severity of alopecia tool,SALT)[5]>25分;患者年龄为10~70岁;2周内未使用糖皮质激素、免疫抑制剂等;自愿加入本研究并遵守规定。

1.3 排除标准 备孕、妊娠或哺乳期女性;合并内科慢性病(高血压病、糖尿病、电解质紊乱等);2周内采取其他系统或外用药物治疗;由外伤、梅毒及麻风等疾病引起的秃发;没有按时服药、定期复诊者;记载不详者、主动放弃者。

1.4 一般资料 选取2016年1月至2016年12月于安徽中医药大学第一附属医院皮肤性病科就诊的58例中重度斑秃患者,根据就诊先后顺序将患者随机分为对照组28例和治疗组30例。治疗期间因患者个人原因,对照组有3例脱落,治疗组有5例脱落。最终实际完成研究者共50例,其中对照组25例,男12例,女13例,平均年龄(34.08±10.09)岁,

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085QH186);安徽中医药大学青年科研基金项目(2013qn033)

作者简介:王建峰(1981-),男,硕士,主治医师

平均病程(7.40±2.47)个月。治疗组25例,男12例,女13例,平均年龄(33.24±11.77)岁,平均病程(7.76±2.76)个月。两组患者的性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。另外在本院健康管理中心抽取25例健康者作为正常组。

2 方法

2.1 治疗方法 治疗组予以自拟补肝益肾活血方(当归、白芍、赤芍、枸杞子、菟丝子、女贞子、墨旱莲各15 g,制何首乌、熟地黄、川芎各10 g)。加减:血热风燥证者,加牡丹皮、生地黄各10 g;气滞血瘀证者,加合欢花10 g、香附6 g;气血亏虚证者,加黄芪20 g、党参10 g;肝肾不足证者,加菟蔚子15 g、桑椹10 g。中草药煎服,每日1剂,水煎2次,共取汁约400 mL,早晚分服。对照组服用复方甘草酸苷片(批号:国药准字J20130077;规格:25 mg;生产商:日本米诺发源制药株式会社),成人每次50 mg,每日3次;儿童每次25 mg,每日3次。两组患者的疗程均为12周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 SALT评分 观察并记录两组治疗前后的SALT评分,以评价斑秃患者皮损面积、严重程度及临床疗效。SALT评分方法:将患者的头皮分为4个区域,左颞区18分(占总头皮面积的18%),右颞区18分,枕区24分,前顶区40分;再依次对这些区域的脱发情况进行评估:各区通过两条分别穿越该区几何中心的水平线及垂直线将其分为4个区域,每一小块依从左到右、自上而下的顺序分别占5分、4分、4分、5分,顶区各10分,枕区各6分。然后依据患者的具体情况进行评分,最后将4个区域的分数叠加即为该患者的SALT分数。

2.2.2 安全性评价指标 观察两组服药后的胃肠道不良反应,检测治疗前后患者血糖、电解质、血常规、肝功能、肾功能。

2.2.3 $CD4^+CD25^+$调节性T细胞亚群水平测定 采用人类调节性T细胞染色试剂盒(型号:88-8995-40;生产商:美国eBioscience公司)、流式细胞仪(艾森NovoExpress™2.0版本,艾森公司杭州有限公司)检测健康者及患者治疗前后外周血$CD4^+CD25^+$调节性T细胞亚群,严格根据试剂说明书和仪器说明书进行操作。

2.3 疗效判定标准 参照文献[5-7]拟定斑秃的疗效判定标准。①痊愈:皮损区毛发全部长出,其分布密度、毛发粗细及色泽与健发区头发相同,拉发试验阴性;②显效:疗效指数≥50%,新发的分布密度、毛发粗细及色泽与健发区头发接近,拉发试验阴性;③有效:疗效指数≥10%,但新发生长缓慢,拉发试验阳性或阴性;④无效:无新发生长,疗效指数<10%,或头发边生长边脱落。疗效指数=(治疗前SALT评分-治疗后SALT评分)/治疗前SALT评分×100%。

2.4 统计学方法 采用SPSS 17.0进行统计学分析。连续型变量以"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"表示。当数据呈正态分布时,同组治疗前后均数比较采用配对t检验,两组间均数比较采用两个独立样本t检验;当数据呈偏态分布时,同组治疗前后中位数比较采用秩和检验(Wilcoxon符号秩和检验),两组疗效分布比较采用秩和检验(Mann-Whitney U检验)。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组治疗前后SALT评分比较 两组患者治疗前SALT评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后SALT评分均显著低于治疗前($P<0.05$);两组患者治疗前后SALT评分差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后SALT评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SALT评分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	25	56.32±17.52	28.36±16.46*	27.96±12.84
治疗	25	67.40±20.47	13.00±12.47*	56.40±21.05#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

3.2 两组临床疗效比较 治疗12周后,两组临床疗效的分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),结合平均秩次可以认为治疗组临床疗效明显优于对照组。见表2。

表2 两组临床疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照	25	0	2	14	9	35.06	−4.914	0.000
治疗	25	3	17	4	1	15.49		

3.3 两组血清$CD4^+CD25^+$调节性T细胞水平比较 治疗结束后两组患者血清$CD4^+CD25^+$调节性T细胞表达水平均较治疗前升高($P<0.05$),但均未达到正常组水平。见表3。

表3 两组$CD4^+CD25^+$调节性T细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$CD4^+CD25^+$调节性T细胞/%	
		治疗前	治疗后
正常	25	10.93±0.38	—
对照	25	4.28±0.55	4.97±0.51*#
治疗	25	3.99±0.67	7.64±0.86*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与正常组比较,# $P<0.05$

3.4 不良反应 治疗结束后随访发现,治疗组1例

患者出现谷丙转氨酶轻度升高，未予以特殊处理，半个月后复查恢复正常；对照组有1例患者曾出现一过性下肢轻度水肿，后自行消退。两组患者治疗后均未发现对血糖、血常规、肾功能有明显影响。

4 讨论

斑秃属于中医学“油风”范畴。一般认为肝藏血、肾藏精，肝肾不足、精血亏虚为发病的主要原因，现代医学认为，斑秃的发生多与心理因素相关，这与中医“肝”的功能较为密切，肝主疏泄，调畅气机，若忧思恼怒，肝气郁结，气血运行不畅，停而为瘀，使新血难以灌注发根，致使发枯毛折，出现大面积的头发脱落，甚至须眉并落[8]。基于此，本研究在辨证论治的基础上，采用补肝益肾活血法治疗中重度斑秃，取得较好疗效。方中制何首乌功在补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨，历来为生发乌发之要药；熟地黄、当归补血活血养血；白芍、赤芍可养血活血，祛瘀生新，皆可止痛；川芎为血中之气药，加强当归、白芍的功效。现代药理研究表明，川芎有抗氧化、抗血小板凝聚等功能[9-10]。此5种中药有四物汤之意，唯气血通调，头发始得生养。菟丝子、枸杞子、女贞子、墨旱莲补肝益肾，后两者合而为二至丸，益肝补肾，滋而不腻，能益下荣上，强阴黑发。诸药合用，共奏补肝、益肾、活血之功，共起生发乌发之效。本研究所选对照药物为复方甘草酸苷片，该药原为一种保肝药物，可降低转氨酶。目前诸多研究表明，复方甘草酸苷具有类固醇样作用，可发挥抗炎、抗过敏、免疫调节等作用，能抑制原有毛发脱落，促进病变部位毛发再生，现已成为治疗斑秃的经典药物[11]。本研究结果表明，补肝益肾活血法治疗中、重度斑秃，疗效优于复方甘草酸苷。

$CD4^+CD25^+$调节性T细胞是一类具有调节免疫功能的T细胞亚群，其表面有$CD4^+$抗原、IL-2R上的α链($CD25^+$抗原)。$CD4^+CD25^+$调节性T细胞的数量减少、功能缺如都可能引起自身免疫性疾病。斑秃的发病与$CD4^+CD25^+$调节性T细胞表达水平的异常有关，能降低对自身毛囊攻击的淋巴细胞的抑制作用，从而引起毛囊淋巴细胞的增殖、溶细胞活性的强化，最终斑秃患者毛囊发生退行性改变[12,14]。隋佳佳等[13]利用流式细胞技术测定斑秃患者血清$CD4^+CD25^+$调节性T细胞含量，发现随着患者SALT评分增加，$CD4^+CD25^+$调节性T细胞计数越低。本研究显示，中、重度斑秃患者血清中$CD4^+CD25^+$调节性T细胞水平较正常人低，不能有效维持机体免疫功能的稳定，从而增加了免疫相关性皮肤病的发病风险，采用补肝益肾活血法治疗中重度斑秃，可以在一定程度上提高患者的$CD4^+CD25^+$调节性T细胞水平，但未达到正常组的水平。

总之，相对于复方甘草酸苷，采用补肝益肾活血治疗中、重度斑秃，疗效更佳，且不良反应少、安全性高，其作用机制可能与提高患者异常降低的$CD4^+CD25^+$调节性T细胞水平有关，但$CD4^+CD25^+$调节性T细胞的具体功能和作用机制如何还需进一步研究。

参考文献：

[1] 李艳文，孔庆云. 185例斑秃患者流行病学与心理健康状况分析[J]. 华南国防医学杂志，2014，28(10)：1008-1010.

[2] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京：江苏科学技术出版社，2010：1186-1188.

[3] 陈达灿，褟国维. 皮肤性病科专病中医临床诊治[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2004：352-354.

[4] 陈德宇. 中西医结合皮肤病学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2012：329-330.

[5] OLSEN E A，HORDINSKY M K，PRICE V H，et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines：part Ⅱ. National Alopecia Areata Foundation[J]. J Am Acad Dermatol，2004，51(3)：440-447.

[6] OLSEN E A. Investigative guidelines for alopecia areata [J]. Dermatol Ther，2011，24(3)：311-319.

[7] WEISS V C，WEST D P，FU T S，et al. Alopecia areata treated with topical minoxidil[J]. Arch Dermatol，1984，120(4)：457-463.

[8] 范瑞强，邓丙戌，杨志波. 中医皮肤性病学(临床版)[M]. 北京：科学技术文献出版社，2010：607-610.

[9] 周鸿，黄含含，张静泽，等. 川芎-当归药对研究进展[J]. 中成药，2015，37(1)：184-188.

[10] 金玉青，洪远林，李建蕊，等. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床，2013，4(3)：44-48.

[11] 赵娟. 复方甘草酸苷联合局部注射倍他米松治疗斑秃的临床研究[J]. 世界临床医学，2017，11(1)：105.

[12] 周国茂，马新华. 神应养真丹对斑秃患者血清和$CD4^+CD25^+$T细胞培养上清液IL-10水平的影响[J]. 湖北中医杂志，2016，38(8)：12-14.

[13] 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-β1的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志，2012，26(6)：492-495.

[14] 章星琪. 斑秃发病机理探讨[J]. 皮肤性病诊疗学杂志，2015，22(2)：144-147.

(收稿日期：2017-12-03；编辑：曹健)

芪参护心方治疗冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后气虚血瘀型心绞痛30例

徐 燕[1],杨月东[1],王新东[2],沈建平[2]

(1.南京中医药大学第三临床医学院,江苏 南京 210029;
2.南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院,江苏 南京 210028)

[摘要]**目的** 评价芪参护心方联合西药常规治疗冠心病经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)术后气虚血瘀型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取成功施行冠心病PCI术后气虚血瘀型心绞痛患者60例,随机分为对照组和研究组各30例。对照组采用阿司匹林、氯吡格雷、他汀等西药常规治疗,研究组在对照组的基础上加用芪参护心方治疗。治疗1个月后评价两组患者临床疗效、中医证候疗效及血脂变化情况。**结果** 研究组临床疗效、中医证候疗效均显著优于对照组($P<0.05$);治疗后两组总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),其中研究组治疗前后低密度脂蛋白胆固醇差值显著大于对照组($P<0.05$)。**结论** 芪参护心方联合西药常规干预治疗冠心病PCI术后气虚血瘀型心绞痛有较好疗效,可明显改善心绞痛症状,减少心绞痛发生率,提高患者生活质量。

[关键词]芪参护心方;经皮冠状动脉介入术;心绞痛;气虚血瘀
[中图分类号]R541.4 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2018.02.009

冠心病是由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、闭塞,和(或)因冠状动脉功能性改变(痉挛),导致心肌缺血、低氧或坏死而引起的心脏疾病,也称缺血性心脏病[1]。现代医学通过经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)、冠状动脉旁路移植术及抗血小板、调脂稳定斑块、扩张冠状动脉等药物治疗来改善心肌的血液供应,但经现代

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81403386)
作者简介:徐燕(1991-),女,硕士研究生
通信作者:沈建平,shenjianping90@126.com

Clinical Observation of Liver-tonifying, Kidney-nourishing, and Blood-activating Method in Treatment of Moderate-to-severe Alopecia Areata

WANG Jian-feng[1], *LIU Qing-ting*[2], *WU Ling*[3], *ZHANG Hong-ya*[1], *LIU Tao-feng*[1]
(1. *Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*; 2. *Department of Burn and Plastic Surgery, Ma'anshan Central Hospital, Anhui Ma'anshan* 243000, *China*; 3. *Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230012, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of liver-tonifying, kidney-nourishing, and blood-activating method in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata and its effect on peripheral $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells. **Methods** A total of 50 patients with moderate-to-severe alopecia areata were randomly divided into treatment group and control group according to the order they visited the hospital, with 25 patients in each group. The patients in the control group were given compound glycyrrhizin tablets, and those in the treatment group were given liver-tonifying, kidney-nourishing, and blood-activating prescription. The Severity of Alopecia Tool (SALT) score was observed for both groups before and after treatment, clinical outcomes were evaluated, and flow cytometry was used to measure the changes in $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells in peripheral serum after treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, both groups had a significant reduction in SALT score ($P<0.05$), and the treatment group had a significantly greater reduction than the control group ($P<0.05$). There was a significant difference in the distribution of clinical outcomes between the two groups ($P<0.05$). Both groups had a significant increase in the percentage of $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells in serum after treatment ($P<0.05$), which was still lower than the normal level. **Conclusion** The liver-tonifying, kidney-nourishing, and blood-activating method has a good clinical effect in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata and can increase the percentage of peripheral $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells. It has a better clinical effect than compound glycyrrhizin tablets.

[**Key words**] Alopecia areata; Liver-tonifying, kidney-nourishing, and blood-activating method; CD4; CD25; Regulatory T cell