

斑秃治疗的新进展

方 晓 综述, 欧阳莹[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院皮肤科 400014)

关键词: 斑秃; 局部疗法; 全身疗法; 联合治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.03.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)03-0300-03

斑秃(AA)是一种突然发生的良性、复发性、非瘢痕性的脱发。累及整个头皮者为全秃(AT), 头皮及身体其他部位同时受累者为普秃(AU)。AA的发病机制尚不完全清楚, 多认为是一种组织特异性的自身免疫性疾病, 与毛囊周围CD4⁺T淋巴细胞及CD8⁺T淋巴细胞比例失衡有关, 遗传、神经精神因素、营养不良、局部微循环障碍等多个因素在其发病中也起着重要作用。目前, 临床上治疗AA的方法多种多样, 本文将近年各种治疗方法及其疗效评价综述如下。

1 局部疗法

1.1 外用药物疗法

1.1.1 糖皮质激素 AA是一种由T淋巴细胞介导的自身免疫性疾病^[1], 作为临床最常用的免疫抑制剂, 糖皮质激素在AA的治疗中得到了广泛的运用。

1.1.1.1 局部皮损内注射 糖皮质激素皮损内注射是皮损面积小于50%的成人AA患者的首选治疗方案。解晓宪和李文军^[2]运用曲安奈德液于秃发区皮损内注射治疗AA 26例, 治疗组中, 32片皮损的治愈率为53.13%, 有效率为75%, 且越早治疗治愈率越高。若治疗6个月无效, 则表明患者头皮缺乏足够的糖皮质激素受体, 需停止用药。其不良反应为一过性的头皮萎缩及毛细血管扩张, 通过延长用药间隔时间、避免相同部位反复注射可避免。

1.1.1.2 外用激素软膏 儿童AA亦可用激素注射治疗, 但因局部疼痛明显, 故依从性差, 临床上多选用局部外涂激素软膏治疗。Tosti等^[3]用0.05%的丙酸氯倍米松治疗AA的患儿, 其结果显示治愈率为28.5%, 有效率为17.5%, 疗效不满意, 考虑可能与药物的渗透深度及用药浓度有关。Santoianni等^[4]研究表明, 超声波可促进皮肤角质层分解, 促进表皮内分子的对流运动, 从而促进药物的吸收。李世德等^[5]运用得宝松超声透入治疗AA, 最终治愈率达68.52%, 有效率为92.59%。该疗法较局部注射治疗减轻了患者的痛苦, 且无明显不良反应, 患儿依从性好, 值得临床推广。

1.1.2 米诺地尔 是前列腺素环氧化酶的激动剂, 其促进毛发增长的具体机制不清。有学者认为与扩张局部头皮下血管、抑制毛囊周围T淋巴细胞浸润、改善周围微循环有关。亦有学者指出其可通过调节某些因子(如ERK、Akt、Bcl-2、Sax)的表达而促进毛乳头细胞的增殖并抑制其凋亡来延长毛发的生长期^[6], 从而促进了毛发增长。用药浓度为2%~5%。许岚和杨建新^[7]运用2%的米诺地尔外用治疗AA, 有效率达78.37%, 对照组有效率为28.57%, 两组比较差异有统计学意

义。局部红肿、轻微瘙痒为其不良反应, 停药后可缓解、消失。米诺地尔治疗局限性AA效果好, 不良反应较少, 但对于AT及AU的患者, 治疗效果较差。在临床上, 米诺地尔溶液常与其他方法联合运用治疗AA。

1.1.3 维A酸类药物 其治疗AA的具体机制不清。Sudip等^[8]在研究AA的治疗过程中, 分别局部使用激素、维A酸、蒽林、凡士林(对照)治疗AA, 其有效率分别为70%、55%、35%、20%, 结果表明维A酸与激素治疗AA的疗效差异无统计学意义, 这是否能够说明, 维A酸类药物对于AA的治疗也是有效的。Punjab^[9]运用1%贝沙罗汀(一种类维A酸类药物, 可抑制T淋巴细胞增殖)治疗AA, 有效率为28%, 虽有效率不高, 但他们发现运用此药后再外用激素可提高治疗的有效率。维A酸类药物的具体疗效仍需临床大样本研究。

1.1.4 蒽林 具有抗炎和免疫抑制的作用, 可以促进IL-10的产生, 并抑制TNF- α 及IFN- γ 的表达^[10]。临床用药浓度为0.5%~1.0%, 治疗时间3个月, 若无效, 需停止用药。其不良反应包括毛囊炎、接触性皮炎、局部淋巴结肿大等。

1.1.5 局部免疫调节剂 对于皮损面积大于50%的成人AA, 局部免疫调节剂的外用为首选治疗方案。药物包括二苯沙莫酮(DPCP)、方酸二丁酯(SADBE)及二硝基氯苯(DNCB), 因其稳定性及安全性, 临床上多选用DPCP。国外有学者近3年来, 运用DPCP治疗AA, 包括17例AT或AU、24例重型AA(皮损面积大于头皮的50%), 最后完成实验的38例患者(16例AU或AT、22例重症AA)中, 有15例患者都是在治疗6个月的时候开始出现有效的毛发增长^[11]。研究证实免疫调节剂在治疗AA, 特别是AU及AT是有效的。常见的不良反应为接触性皮炎、色素沉着或减退及自身敏感性湿疹, 停药后可消失。因DPCP具有光敏感性, 在运用时需注意避光使用。

1.1.6 他克莫司 是一种大环内酯类免疫抑制剂, 其相对分子质量较小, 药物皮肤透过性较好, 可用于治疗由T淋巴细胞介导的自身免疫性皮肤病。Pia等^[12]用C3H/HeJ的小鼠制作AA模型, 以0.1%的他克莫司软膏外用治疗, 在治疗的6只小鼠中, 有4只皮损达到痊愈, 同时, 对照组的小鼠仅有1/4的痊愈率。Price等^[13]运用0.1%的他克莫司治疗11例AA患者, 治疗24周后效果亦不佳。现阶段, 他克莫司在临床试验中均未取得较好的效果, 考虑可能与局部缺乏适当的载体有关。其临床疗效仍需进一步观察。

1.2 物理疗法

1.2.1 光疗 308 nm 准分子激光为一种新型中波紫外线光

源,其作用机制主要为诱导 T 淋巴细胞凋亡^[14],抑制细胞因子产生及朗格汉斯细胞的抗原提呈作用^[15]。梁俊琴等^[16]运用 308 nm 准分子激光治疗 AA 患者 42 例,以局部注射 5% 曲安奈德为对照。1 个疗程后结果显示,治疗组的有效率为 85.75%,对照组为 66.67%,两组比较差异有统计学意义。在 Zakaria 等^[17]的研究中,有 9 例患者接受治疗,采用自身对照的方法,结果显示,5 例局限性 AA 患者未照射部位无新发再生,而照射部位均有毛发再生,在以后长达 3 个月的随访时间内,无 1 例患者出现头发再脱落的现象;另一方面,2 例 AT 和 2 例 AU 患者都没有毛发再生的现象。表明该方法主要对局限性 AA 有较好的效果,但对 AT 和 AU 的效果仍不满意。与药物治疗相比,308 nm 准分子激光较为方便及安全,且与传统的紫外线照射相比,其累积照射剂量更少,值得临床推广运用。其不良反应为刺激性皮炎、色素沉着、皮肤干燥及瘙痒等,长期不良反应为光老化和可能的潜在致癌性,但临床上并无相关报道,需进一步观察^[18]。

1.2.2 其他 液氮冷冻、He-Ne 激光照射、短波紫外线照射、红外线照射均对 AA 的治疗有一定的效果,但其疗效主要表现在局限性 AA 患者,对于 AT 和 AU 疗效依然不佳。

2 全身疗法

2.1 复方甘草酸苷 为一种双向的免疫调节剂。有抗炎、调节免疫、抗变态反应、类固醇样作用。在儿童 AA 治疗中运用较为广泛。胡银娥^[19]用复方甘草酸苷治疗 AA 患者 34 例,以口服胱氨酸、谷维素、维生素 B₁₂ 为对照,其治疗组的治愈率为 34.72%,有效率为 77.78%;对照组的治愈率为 18.64%,有效率为 47.69%,差异有统计学意义。不良反应少,有少数颜面浮肿、多形红斑及蛋白尿的报道,停药后可消失。临床上多与局部用药联合运用治疗 AA。

2.2 糖皮质激素 为免疫抑制剂。因其全身用药的不良反应大,限制了其在 AA 治疗中的运用。Ait 等^[20]运用泼尼松(15 mg/kg)口服治疗 AA,其 34 例患者均为皮损面积大于 40% 的重型 AA。治疗 3 个月时,有效率高达 82%,6 个月时,痊愈率达 14%。但在治疗过程中出现不良反应的患者亦有 15%。目前认为,内服激素在治疗重型 AA 及复发 AA 中有明显的疗效,特别是糖皮质激素同样可用于治疗儿童重型 AA,但其不良反应仍是人们关注的话题。对于重型 AA 的治疗方法需进一步探讨。

2.3 柳氮磺吡啶 为一种水杨酸类的抗炎药,有一定的免疫抑制及免疫调节的作用,可抑制 T 淋巴细胞的增殖、IL-2 的生成、减少自然杀伤细胞的激活及抗体的产生^[21]。多用于治疗顽固性 AA 和重型 AA。成人用药剂量为 3 g/d。Aghaei^[22]运用口服柳氮磺吡啶治疗顽固性 AA 22 例,痊愈率为 27.3%,有效率为 40.9%。有 7 例患者出现了胃肠道不适等不良反应,停药后好转。此药目前主要用于治疗重型及顽固性 AA,可与激素合用,以减少激素的用量。

3 联合治疗

AA 的治疗方法多种多样,联合 2 种或 2 种以上的方法同时使用是否有更加显著的效果,值得思考。有学者运用 CO₂ 激光与 He-Ne 激光联合 5% 米诺地尔酊治疗 AA 66 例,对照组仅外用 5% 的米诺地尔酊,治疗组有效率为 86.11%,对照组有效率为 63.33%,差异有统计学意义,证实激光联合局部外

用药物治疗更加有效^[23]。

4 其他

生物制剂(依那西普、阿达木单抗等)、前列腺素类似物、甲氨蝶呤、辣椒素外用等用于治疗 AA 均未取得良好的效果;而维生素 D 已被证实可用于多种自身免疫性疾病的治疗,其在 AA 治疗中的临床运用值得期待^[24]。

AA 需要综合性治疗,在运用药物的同时,需要减轻患者的心理负担,并建立可以治愈的信心。Macdonald 等^[25]推荐方案如下:对于小于 10 岁的患者,局部应用中效糖皮质激素软膏联合 5% 的米诺地尔溶液为首选治疗方案,若治疗 6 个月无效,则可短期使用蒽林软膏;>10 岁,皮损面积小于 50% 的患者,皮损内激素注射为首选,若连续治疗 6 个月无显著疗效,则可选择其他疗法,如 5% 的米诺地尔溶液(白天)、强效激素的封包疗法(夜间),或者短期使用蒽林软膏;皮损面积大于 50% 的患者,局部使用免疫调节剂(DPCP 或 SADBE)为首选方案,若效果较好,继续原治疗;有部分起效时,对于无效的皮损可选择皮损内激素注射治疗;若效果较差(治疗 6~12 个月无明显疗效),可联用 5% 的米诺地尔溶液或局部强效激素的封包疗法,或者短期使用蒽林软膏。对于在治疗过程中或者治疗效果不佳的患者,可暂时使用假发等替代物予以心理安慰治疗。在过去的 10 年中,AA 治疗的研究进展不大,对于 AT 及 AU 的患者疗效仍较差,并且儿童 AA 的治疗仍具探讨性,其疗效好、不良反应小且依从性好的治疗方法仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Alexis AF, Dudda-Subramanya R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss[J]. Eur J Dermatol, 2004, 14(2):364-366.
- [2] 解晓亮,李文军. 曲安奈德注射液治疗斑秃 26 例的临床疗效分析[J]. 皮肤病与性病, 2005, 27(1):33-35.
- [3] Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, et al. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis[J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(1):96-98.
- [4] Santoianni P, Nino M, Calabro G. Intradermal drug delivery by low frequency sonophoresis(25 kHz)[J]. Dermatol Online J, 2004, 10(1):24-26.
- [5] 李世德,李森,李怀章,等. 得宝松超声透入治疗斑秃的疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(12):959-962.
- [6] Han JH, Kwon OS, Chung JH, et al. Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle[J]. J Dermatol Sci, 2004, 34(1):91-93.
- [7] 许岚,杨新建. 2%米诺地尔搽剂治疗斑秃临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2009, 8(2):104-106.
- [8] Sudip D, Ghorami RC, Chatterjee T, et al. Comparative assessment of topical steroids, topical tretinoin(0.05%) and dithranol paste in alopecia areata[J]. Indian J Dermatol, 2010, 55(2):148-150.
- [9] Punjab. Bexaroten Gel: A new topical therapy for alopecia areata[J]. Int J Trichology, 2010, 2(1):66-68.
- [10] Tang L, Cao L, Pelech S, et al. Cytokines and signal transduc-

tion pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected dundee experimental balding rats[J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2003, 8(1): 87-89.

- [11] Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata[J]. Cline Exp Dermatol, 2007, 32(1): 48-51.
- [12] Pia FP, Andreas Z, Kevin J, et al. Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (Tacrolimus)[J]. European Journal of Dermatology, 2010, 11(5): 450-452.
- [13] Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 52(2): 138-140.
- [14] Bianchi B, Campolmi P, Mavilia L, et al. Monochromatic excimer light(308 nm): an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003, 17(3): 408-411.
- [15] 刘琴, 杨春俊, 张学军, 等. 308 nm 准分子激光治疗斑秃进展[J]. 国际皮肤性病学, 2006, 32(4): 216-218.
- [16] 梁俊琴, 彭艳玲, 普雄明. 308 nm 准分子激光治疗斑秃 42 例疗效观察[J]. 中国临床医学, 2009, 3(1): 94-96.
- [17] Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, et al. 308 nm excimer laser therapy in alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(7): 837-839.

- [18] Aubin F, Vigan M, Puzenat E, et al. Evaluation of a novel 308 nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses[J]. Br J Dermatol, 2005, 152(1): 99-101.
- [19] 胡银娥. 复方甘草酸苷治疗斑秃疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2005, 9(10): 639-642.
- [20] Ait OM, Hassam B, Khoudri I. Treatment of alopecia areata with prednisone in a one month[J]. Ann Dermatol Venereol, 2010, 137(8): 514-516.
- [21] Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2007, 33(2): 197-200.
- [22] Aghaei S. An uncontrolled-open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008, 74(6): 611-613.
- [23] 黄晶, 周群英. CO₂ 激光与 He-Ne 激光联合米诺地尔酞治疗斑秃疗效观察[J]. 中国激光医学杂志, 2009, 18(1): 61-63.
- [24] Abdullah A, Adel A, Wang B, et al. Alopecia areata update[J]. J Am Acad Dermatol February, 2010, 62(2): 192-194.
- [25] Macdonald H, Wood ML, Hutchinson PE, et al. Guidelines for the management of alopecia areata[J]. Br J Dermatol, 2003, 149(5): 692-694.

(收稿日期: 2011-07-09 修回日期: 2011-08-22)

(上接第 268 页)

参考文献:

- [1] 孙红, 绳宇, 周文华. 急诊分诊标准探讨[J]. 护理研究, 2007, 21(10): 2709-2710.
- [2] Hostetler MA, Mace S, Brown K, et al. Emergency department overcrowding and children[J]. Pediatr Emerg Care, 2007, 23(7): 507-515.
- [3] O'Neill KA, Molczan K. Pediatric triage: a 2-tier, 5-level system in the United States[J]. Pediatr Emerg Care, 2003, 19(4): 285-290.
- [4] Beveridge R, Clarke B, Janes L, et al. Canadian emergency department triage and acuity scale: implementation guidelines[J]. Can J Emerg Med, 1999, 1(1): 26-28.
- [5] Baumann MR, Strout TD. Evaluation of the emergency severity index (version 3) triage algorithm in pediatric patients[J]. Acad Emerg Med, 2005, 12(3): 219-224.
- [6] Weinerman ER, Ratner RS, Robbins A, et al. Yale studies in ambulatory care V: determinants of use of hospital ambulatory services[J]. Am J Public Health, 1966, 56: 1037-

1056.

- [7] Iverson KV, Moscop JC. Triage in medicine, part I: concept, history, and types[J]. Ann Emerg Med, 2007, 49: 275-281.
- [8] 徐腾达, 王仲, 王厚力. 如何管理一个繁忙的急诊科[J]. 世界急危重病医学杂志, 2006, 3(11): 1610-1612.
- [9] Derlet R, Richards J, Kravitz R. Frequent overcrowding in U. S. emergency departments[J]. Acad Emerg Med, 2001, 8(2): 151-155.
- [10] 张波. 美国的急诊分诊制度简介[J]. 中华护理杂志, 1994, 29(5): 316-318.
- [11] 孙红, 周文华, 王厚力, 等. 急诊患者对分诊标准的认知程度调查[J]. 现代护理, 2007, 13(4): 589-590.
- [12] Thompson T, Stanford K, Dick R, et al. Triage assessment in pediatric emergency departments: a national survey[J]. Pediatr Emerg Care, 2010, 26(8): 544-548.
- [13] 孙红, 绳宇, 周文华. 急诊分诊标准的制定与实施[J]. 护理学杂志, 2007, 22(1): 58-60.

(收稿日期: 2011-10-20 修回日期: 2011-11-04)