

2%米诺地尔溶液治疗斑秃 24 例

陈岚 1;江文 1;陈兴平 1;涂亚庭 2

(华中科技大学同济医学院 1.附属同济医院皮肤科, 武汉 430030; 2.附属协和医院皮肤科, 武汉 430022)

[摘要] 目的观察 2%米诺地尔溶液治疗斑秃的临床疗效与安全性。方法抽取斑秃患者 46 例, 随机分为治疗组 24 例和对照组 22 例, 治疗组给予 2%米诺地尔溶液, 对照组给予 5%米诺地尔酊。两组均每次用药 1 mL, 每日 2 次涂于秃发处。每 8 周为 1 个疗程, 两组均用药 2 个疗程。结果治疗组有效率为 70.83%, 对照组有效率为 80.95%。两组有效率比较差异无显著性, 两组不良反应均较少。结论 2%米诺地尔溶液治疗斑秃安全有效, 值得临床推广。

[关键词] 2%米诺地尔溶液;斑秃;临床疗效 [中图分类号] R972; R758.71 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781 (2006) 11-1164-02

斑秃是一种常见的疾病。引起斑秃的原因尚未完全明了, 可能与精神创伤、精神紧张、过度疲劳等因素有关。米诺地尔最初是用于治疗高血压的口服药, 长期用药可导致多毛症, 据此开发了该药外用治疗秃发的新方法。笔者采用 2%米诺地尔溶液治疗斑秃, 并与市场上已有的 5%米诺地尔酊进行对比, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料选取 2003 年 10 月~2004 年 6 月我科门诊确诊的斑秃患者 46 例, 其中男 25 例, 女 21 例, 年龄 20~58 岁, 中位年龄 32.6 岁。每位入选患者头皮受累面积之和小于头皮面积的 20%; 靶皮损面积 $\geq 1.5 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 。将入选患者随机分成治疗组 24 例和对照组 22 例, 两组患者的年龄、性别、职业、文化程度及病程基本相似, 均差异无显著性, 两组具有可比性。治疗组与对照组试验前病情比较差异无显著性。

1.2 治疗方法治疗组给予 2%米诺地尔溶液, 对照组给予 5%米诺地尔酊。两组均每次用药 1 mL, bid, 涂于秃发处, 涂药后做局部短暂按摩。每 8 周为 1 个疗程, 两组均用药 2 个疗程。治疗前及治疗后检查血常规、尿常规及肝、肾功能各 1 次, 治疗前及治疗 8 周、结束时检查心电图各 1 次。治疗前及每 4 周复诊时均测量血压。

1.3 疗效判定标准选秃发面积最大、便于观察的部位为靶皮损。治疗前后详细记录靶皮损的面积(长 \times 宽), 并计算治疗前后皮损面积缩小程度。靶皮损面积缩小率(%) = (治疗前面积 - 治疗后面积) \div 治疗前面积 $\times 100\%$, 患者每 4 周复诊 1 次, 根据靶皮损毛发生长的程度(包括毛发密度、质地及牵拉试验)及靶皮损面积缩小率进行评分(按 6 级评分法), 据此计算治疗前积分及治疗后积分。通过计算疗效指数来评判疗效。疗效指数(%) = (治疗前积分 - 治疗后积分) \div 治疗前积分 $\times 100\%$, 疗效评定标准: 疗效指数 $\geq 90\%$ 判为基本痊愈; 疗效指数 $\geq 60\%$ 判为显效; 疗效指数 $\geq 30\%$ 判为进步; 疗效指数 $< 30\%$ 或无变化或加重判为无效。根据痊愈及显效合计来计算有效率。

1.4 统计学方法治疗前后两组间差值比较用成组 t 检验; 治疗前后组内差值比较用配对 t 检验。两组不同疗程疗效比较用 Wilcoxon 秩和检验, 统计量为 Z; 两组总有效率的比较用确切概率计算。

2 结果

2.1 治疗前后病情比较两组治疗后病情均明显改善, 具体见表 1。

2.2 不同时间点临床评分下降值见表 2。

2.3 两组疗效比较治疗组有效率为 70.83%, 对照组为 77.27%, 两组疗效差异无显著性。

2.4 时效关系比较两组各不同随访期与疗效的关系比较见表 3。4 周时两组疗效均不明显, 8 周时治疗组有效率为 20.83%, 对照组为 31.82%, 两组均 16 周时疗效最佳。可见疗效与疗

程呈正相关, 疗程越长疗效越好。两组时效关系的比较表 1 两组治疗前后临床病情统计结果 $x \pm s$ 组别与时间例数毛发密度/%毛发质地/%毛发牵拉试验/根靶皮损面积/cm² 皮损缩小程度/% 治疗组 24 治疗前 5.17 ± 6.10 2.79 ± 5.09 1.33 ± 1.17 10.20 ± 5.17 — 治疗后 63.33 ± 32.73* 157.13 ± 35.98* 10.00 ± 0.00* 12.33 ± 3.27* 176.97 ± 33.40* 1 对照组 22 治疗前 5.00 ± 5.07 1.45 ± 2.20 1.09 ± 1.11 9.83 ± 5.76 — 治疗后 71.27 ± 32.59* 165.95 ± 34.21* 10.18 ± 0.66* 12.46 ± 4.94* 178.36 ± 37.01* 1 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后不同时间临床评分结果分, $x \pm s$ 组别例数治疗前治疗 4 周治疗 8 周治疗 12 周治疗 16 周治疗组 24 16.08 ± 1.41 13.54 ± 2.48* 110.33 ± 4.34* 17.46 ± 4.94* 14.71 ± 4.78* 1 对照组 22 15.91 ± 1.15 13.32 ± 3.43* 18.91 ± 4.73* 16.14 ± 5.06* 14.00 ± 5.53* 1 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

差异无统计学意义。

表 3 两组疗效统计结果组别与时间例

数基本痊愈例% 显效例% 进步例% 无效例% 治疗组 24 4 周 00.00 00.00 312.50 2187.50 8 周 14.17 416.67 729.17 1250.00 12 周 520.83 520.83 729.17 729.17 16 周 1041.67 729.17 416.67 312.50 对照组 22 4 周 00.00 014.55 29.09 1986.36 8 周 14.55 627.27 836.36 731.82 12 周 418.18 1045.45 522.73 313.64 16 周 1359.09 418.18 29.09 313.64 2.5 不良反应治疗组和对照组分别有 4 和 6 例发生不良反应, 不良反应发生率分别为 16.67% 和 27.27%, 差异无显著性。两组不良反应均为轻至中度, 表现为给药部位红斑、鳞屑、灼热、瘙痒、头皮痛, 未经处理或减少用药次数后不良反应于 5 d ~ 3 个月后消失。治疗过程中对照组 1 例出现头痛, 2 例出现头晕、恶心不适, 余未见全身不良反应。治疗前后两组患者的血压和心电图检查均在正常范围内, 治疗开始后未发现血压降低等不良反应。治疗组与对照组治疗后实验室检查指标(包括血常规、尿常规及肝、肾功能)均在正常范围。

3 讨论斑秃的发病机制尚不清楚, 近几年的研究表明, 斑秃区毛囊周围有淋巴细胞浸润, 在毛囊周围可见 CD4、CD3、CD25、CD68 阳性细胞浸润, 部分全秃患者毛囊周围可见 IL 1 β 、IL 6、IFN γ 过度表达 [1], 同时其 Fas/FasL 的表达也增强 [2], 因此目前多认为斑秃可能是一种自身免疫性疾病。头皮活检发现, 患者毛囊发育不良, 大约 80% 的毛囊处于生长后期, 毛囊球出现不同程度的退化, 毛囊周围纤维性组织出现层状增生, 多数血管腔闭合, 毛囊周围及毛囊内的浸润物主要由 T 淋巴细胞组成, 推测细胞免疫在秃发过程中起重要作用。米诺地尔最初是用于治疗高血压的口服药, 在临床使用过程中发现, 连续服用该药 1 个月后有 30% ~ 100% 的人出现全身不同程度的多毛症, 美国 Upjohn 公司针对此种不良反应进行研究, 发现该药的外用溶液用来治疗秃发有明显的疗效, 据此开拓了该药外用治疗秃发的新方法 [3]。该公司在 1988 年 9 月经 FDA 批准上市了 2% 的米诺地尔溶液, 用于治疗斑秃、男性型秃发及化疗后秃发。后来又批准了 5% 的米诺地尔溶液上市。实验证明, 米诺地尔溶液为血管扩张药, 直接作用于血管壁, 扩张脱发区的皮下血管, 增加了该处的皮下血流量, 改善了毛囊周 [收稿日期] 2006 04 05 [作者简介] 陈岚 (1974—), 女, 湖北应城人, 主治医师, 硕士, 主要从事皮肤性病工作。电话: 027—83663218。[通讯作者] 涂亚庭 (1954—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事皮肤性病临床和科研工作。电话: 207—85726032。围的微循环, 最终改善了局部毛乳头的营养。米诺地尔还可能直接作用于细胞有丝分裂, 从而延长毛囊上皮的存活时间。此外, 在外用部位的组织病理研究显示, 约有 53% 的患者毛囊和血管周围淋巴细胞浸润在治疗后明显消退, 这表明米诺地尔可通过抑制毛囊周围淋巴细胞介导的免疫反应来治疗斑秃。本试验所用 2% 米诺地尔溶液治疗斑秃有效, 与国外报道使用米诺地尔溶液治疗秃发的有效率 (78% ~ 85%) 相近 [4~6]。由本试验过程中, 治疗 4 周疗效尚不明显, 8 周时显示有一定疗效, 16 周时疗效达最高水平, 疗效与疗程呈正相关, 与文献报道相似 [7~9]。本试验中治疗组和对照组不良反应发生率

差异虽无显著性,但治疗组仍低于对照组,而且对照组 1 例有短暂头痛,停药后该反应很快消失。2 例出现头晕、恶心不适,未做处理自行缓解。治疗组未见全身不良反应,少数患者局部可出现皮肤瘙痒、红斑、脱屑、头皮痛等局部刺激,未经处理或减少用药次数后这些反应很快消失。试验中未见血压的异常变化,与文献报道一致 [10, 11]。本试验结果表明,2%米诺地尔溶液是一种有效的治疗斑秃的药物,其安全性高于 5%米诺地尔酊,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitaig S, et al. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata [J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 114(1):112—116.

[2] 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.

[3] Katz H I, Hien N T, Prawer S E, et al. Long term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(3 Pt 2):711—718.

[4] Fiedler Weiss V C, West D P, Buys C M, et al. Topical minoxidil dose response effect in alopecia areata [J]. *Arch Dermatol*, 1986, 122(2):180—182.

[5] 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.

[6] Ranchoff R E, Bergfeld W F, Steck W D, et al. Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil [J]. *Clin J Med*, 1989, 56(2):149—154.

[7] Fiedler Weiss V C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(3 Pt 2):745—748.

[8] 张学军. *皮肤性病学* [M]. 第 5 版.北京:人民卫生出版社, 2001.147.

[9] Fiedler Weiss V C. Potential mechanisms of minoxidil induced hair growth in alopecia areata [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(3 Pt 2):653—656.

[10] Rushton D H, Unger W P, Cotterill P C, et al. Quantitative assessment of 2% topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness [J]. *Clin Exp Dermatol*, 1989, 14(1):40—46.

[11] Rietschel R L, Duncan S H. Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(3 Pt 2):677—685.