

# 丹归活血合剂治疗白癜风——单中心 随机双盲对照临床试验

胡飞飞<sup>1</sup>▲ 张建中<sup>2</sup>▲ 金雪娟<sup>3</sup> 高 地<sup>1</sup> 杨莽榕<sup>1</sup> 隗 祎<sup>1</sup>△

(<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院皮肤科, <sup>2</sup> 药剂科 上海 200032; <sup>3</sup> 上海市心血管病研究所 上海 200032)

**【摘要】 目的** 观察中药复方丹归活血合剂治疗白癜风的有效性与安全性,开展院内制剂规范化临床研究。**方法** 采用前瞻性随机双盲对照方法,将171例白癜风患者分为中药组(丹归活血合剂口服加0.05%卤米松乳膏外用,89例)和对照组(安慰剂口服加卤米松乳膏外用,82例),3个月后评价色素情况。**结果** 中药组总有效率57.30%,对照组总有效率40.24%,两组差异有显著统计学意义( $P<0.05$ );中药组白斑消退率为35.09%,而对照组为18.48%,两组差异有显著统计学意义( $P<0.001$ )。不良反应发生率中药组为6.74%,对照组为6.10%,主要是胃肠道反应,能耐受,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 丹归活血合剂治疗白癜风疗效肯定,安全性良好。

**【关键词】** 白癜风; 丹归活血合剂; 随机双盲对照试验

**【中图分类号】** R758.4 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.02.011

## A randomized double blind controlled trial of Dangui-Huoxue mixture treating in patients with vitiligo from a single center

HU Fei-fei<sup>1</sup>▲, ZHANG Jian-zhong<sup>2</sup>▲, JIN Xue-juan<sup>3</sup>, GAO Di<sup>1</sup>, YANG Qiao-rong<sup>1</sup>, WEI Yi<sup>1</sup>△

(<sup>1</sup> Department of Dermatology, <sup>2</sup> Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>3</sup> Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy and safety of Dangui-Huoxue mixture in vitiligo treatment. **Methods** A prospective 3-mon, randomized, double blind, placebo-controlled study was conducted in 171 patients, in which 89 patients as the case group treated by Dangui-Huoxue mixture orally combined with 0.05% halometasone cream while 82 patients as the control group treated by placebo orally combined with halometasone cream. Assessment of repigmentation was performed 3 months after the procedure. **Results** Higher efficiency was observed in the case group (57.30%) compared with that in control group (40.24%) ( $P<0.05$ ). Dangui-Huoxue mixture showed improvement effect in vitiligo area scoring index (VASI) which was 35.09% in case group vs. 18.48% in control group ( $P<0.001$ ). Adverse events were minor in both groups mainly shown as tolerable gastrointestinal reaction. There was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Dangui-Huoxue mixture provided significant repigmentation in vitiligo and may offer a valuable therapeutic option.

上海市科委生物医药处中医重点项目(13401902400)

▲HU Fei-fei and ZHANG Jian-zhong contributed equally to this work

△Corresponding author E-mail: yiwei10644@163.com

【Key words】 vitiligo; Dangui-Huoxue mixture; randomized double blind controlled trial

\* This work was supported by the Key Project of Traditional Chinese Medicine of Biomedical Department of Shanghai Science and Technology Committee (13401902400).

白癜风作为一种毁容性自身免疫性皮肤病,表现为泛发性或局限性皮肤黏膜白斑,好发于面部、手足肢端等皮肤暴露部位。白癜风易诊难治,中药尤其是复方制剂口服是国内白癜风药物治疗的主流手段<sup>[1]</sup>,但仍存在许多不足之处。一方面目前治疗白癜风的中药方剂多为大复方,常常含有10种以上药物,且多含有光敏剂,导致药物相互作用较多并易产生光敏性损伤,给患者日常生活带来不便;另一方面从循证医学角度来看,中药制剂尤其是复方制剂缺乏符合“随机双盲对照试验”(randomized double blind controlled trial, RCT)标准的规范化的临床研究,国际认同度低<sup>[2]</sup>。复旦大学附属中山医院院内制剂当归活血合剂仅含有6味药物,无光敏剂,组方合理,经过不断优化制备工艺,严格质控,治疗白癜风20余年,积累了大量临床实践经验,疗效确切,优于单纯外用治疗且不逊于其他市售口服中成药,无明显不良反应,深受患者的肯定。但其同样缺乏严格规范的临床研究,针对这种情况,本项目开展符合RCT标准的当归活血合剂治疗白癜风的随机双盲对照临床试验,并获得复旦大学附属中山医院生物医学研究伦理委员会批准实施(批件号:2011-194),现将研究结果总结如下。

## 资料和方法

**研究设计** 采用前瞻性随机双盲安慰剂对照方法,综合考虑以下几方面的因素:白癜风的发病率,中药复方制剂治疗白癜风的疗效及当归活血合剂前期的疗效相关临床经验,本院年就诊白癜风患者病例数,以及药物临床试验规范的相关要求。计划纳入病例100对,共200例。

**研究对象** 纳入标准:(1)临床确诊的非快速进展期的白癜风患者,排除其他疾病如某些炎症性皮肤病消退后遗留的色素脱失斑、黏膜白斑、花斑癣、单纯糠疹、贫血痣、先天性无色素性痣、白化病、结节病、及其他综合征引起的皮肤黏膜白斑;(2)年龄18~65岁,男女不限;(3)已阅读了受试者须知,签

署知情同意书的自愿受试者。

**排除标准:**(1)近1个月内使用过激素类药物、免疫调节剂或接受光疗的患者;(2)已知对此两种药物中所含成分及化学结构类似药物有过敏史者;(3)有明显的内分泌疾病、精神病、血液病、肝肾病、心脑血管疾病者;(4)孕妇和哺乳期妇女、3个月内准备受孕的妇女;(5)参加本研究前3个月内曾参加过其他临床研究;(6)研究者认为不适宜入选者;(7)合并的疾病需要应用其他治疗,影响本研究观察者。

2015年1月至2017年8月期间,按随机表以时间顺序纳入门诊确诊白癜风患者,随机分为中药组及对照组。

**试验药品** 所有试验用药品均由复旦大学附属中山医院药剂科提供。

**中药组口服药物** 当归活血合剂(含黄芪,丹参,鸡血藤,牡丹皮,当归,赤芍,加调味剂5%蔗糖及稳定剂0.2%苯甲酸),由复旦大学附属中山医院制剂室配制(沪药制字Z05170927);规格:250 mL;室温贮藏。中药组外用药物:0.05%卤米松乳膏(澳能),香港澳美制药厂(批准文号HC20050017),规格:10 g/支;铝管包装,室温贮藏。

**对照组口服药物** 安慰剂(不含药物,仅含有调味剂5%蔗糖及稳定剂0.2%苯甲酸),由复旦大学附属中山医院制剂室配制;规格:250 mL;室温贮藏。对照组外用药物:与中药组相同。

### 给药方案

**药物用法用量** 中药组:当归活血合剂口服,一次25 mL,一日3次;卤米松乳膏外涂靶白斑,适量,一日1~2次。对照组:安慰剂口服,一次25 mL,一日3次;卤米松乳膏外涂靶白斑,适量,一日1~2次。

**疗程** 连续用药3个月;分别于用药前,用药后1、2、3个月各访视1次。观察期间达到痊愈的患者可提前结束治疗。

**用药依从性** 要求患者按时到医院领取药物,研究者每次随访时清点药品数量,评估患者用药的

依从性并记录在原始病历上,用药依从性要求在 80%~120%之间。用药依从性 = 实际用药次数/要求用药次数 × 100%。

**疗效标准** 参照中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组的白癜风诊疗共识(2014 版)<sup>[3]</sup>和欧洲白癜风诊疗指南(2013 版)<sup>[4]</sup>制定疗效标准。白斑面积采用白癜风面积评分指数(vitiligo area scoring index,VASI)来判定,以手掌占体表面积 1%为标准,VASI = Σ(身体各部占手掌单元数) × 该区域色素脱失所占百分比。

**主要疗效指标** 总有效率:痊愈为靶白斑全部消退,恢复正常肤色;显效为靶白斑部分消退或缩小,恢复正常肤色的面积占皮损面积 ≥ 50%;好转为靶白斑部分消退或缩小;无效为靶白斑无色素再生或范围扩大。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数)/评价疗效病例总数 × 100%。

**次要疗效指标** 白斑消退率:白斑消退率 = (治疗前 VASI-治疗后 VASI)/治疗前 VASI × 100%。

**安全性观察** 每次随访记录不良事件,按轻、中、重三级记录,对不良事件进行因果分析,对其中与试验药物肯定、很可能、可能有关者判断为不良反

应;用药前及结束时分别进行血常规、肝肾功能检测,与基线相比有临床意义的显著变化被记录为不良事件。

**统计学分析** 采用 SAS 9.1.3 统计分析软件进行计算,所有统计检验均采用双侧检验,组间比较 α 取 0.05,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验。不良事件和不良反应采用描述性统计方法。

结 果

**一般情况** 共筛选 204 例,入组 200 例,剔除 16 例(第一次发药后未复诊,无任何随访资料),退出 13 例(第二次发药后失访 2 例及受试者自己认为无效退出 11 例),最后共 171 例患者完成 3 个月随访观察并满足有效性及安全性分析,其中丹归活血合剂口服加卤米松乳膏外用治疗组(中药组)89 例,单独卤米松乳膏外用治疗组(对照组)82 例。两组治疗前性别、年龄、病程、分期、分型及 VASI 评分均平衡可比(表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较  
Tab 1 General preoperative information for the two groups of patients ( $\bar{x} \pm s, n$ )

Variable	Case group (n = 89)	Control group (n = 82)	$\chi^2$	<i>t</i>	<i>P</i>
Gendar (M/F)	44/45	42/40	0.054		0.816
Age (y)	43.00 ± 14.32	46.98 ± 16.23		1.701	0.091
Course of disease (mo)	94.52 ± 113.56	96.74 ± 118.67		0.125	0.900
Family history (P/N)	25/64	24/58	0.029		0.865
Staging of disease (active/stable)	69/21	61/21	0.231		0.631
Type (SV/NSV)	2/87	2/80	0.007		0.934
VASI score	10.64 ± 12.20	10.70 ± 11.30		0.033	0.974

**用药依从性** 中药组符合用药依从性要求的 89 例,不符合要求的 11 例;对照组符合用药依从性要求的 82 例,不符合要求的 18 例。两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.976, P = 0.228$ )。

疗效

**主要疗效指标** 总有效率:中药组痊愈 3 例,显效 48 例,好转 29 例,无效 9 例,总有效率为 57.30%;对照组痊愈 2 例,显效 31 例,好转 33 例,无效 16 例,总有效率为 40.24%,两组差异有显著统计学意义( $Z = 2.630, P = 0.009$ )。

**次要疗效指标** 白斑消退率:中药组治疗前后 VASI 评分分别为 10.64 ± 12.20 和 7.07 ± 7.89,白

斑消退率为 35.09%;对照组治疗前后 VASI 评分分别为 10.70 ± 11.30 和 9.56 ± 10.50,白斑消退率为 18.48%,两组差异有显著统计学意义( $\chi^2 = 5.975, P < 0.001$ ,表 2)。

**安全性** 两组均未发生严重不良事件,均未见全身性皮疹发作及局部刺激症状,未发生皮肤黏膜光损害。

临床观察到的不良事件主要是胃肠道反应,包括胃部不适,大便变软或次数增加,但均能耐受,无需停药,经判定为不良反应。其中中药组 6 例,发生率为 6.74%,对照 5 例,发生率为 6.10%,两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.029, P = 0.864$ )。

表 2 两组患者白斑消退率 VASI 评分比较

Tab 2 Percent improvement in VASI score of the two groups of patients

VASI score	Case group (n = 89)	Control group (n = 82)	t	P
Before treatment	10.64 ± 12.20	10.70 ± 11.30	0.033	0.974
After treatment	7.07 ± 7.89	9.56 ± 10.50	1.723	0.087
Percent of improvement	35.09 ± 17.58	18.48 ± 18.78	5.975	<0.001

用药前后实验室安全性检测显示,中药组 1 例出组时血白细胞计数降低有临床意义。询问病史发现,出组时患者有“感冒”症状,待“感冒”症状消失后复查血白细胞计数恢复正常,经分析与药物可能无关,不能判定为不良反应。对照组有 3 例出现不良反应事件,其中 1 例出组时血白细胞计数及中性粒细胞比例增高有临床意义,同时伴有轻度咽痛,咽痛缓解后随访血白细胞计数及中性粒细胞比例恢复正常;有 2 例患者有轻度脂肪肝病史,入组时肝酶异常增高无临床意义(小于正常值上限 2 倍),出组时肝酶异常增高有临床意义(大于正常值上限 2 倍),后随访肝酶异常增高持续存在,经分析与药物可能无关,不能判定为不良反应。

讨 论

白癜风多发生于暴露部位,其病因及发病机制尚未完全阐明,目前白癜风的治疗现状并不令人满意,寻找有效的治疗手段是目前国内外的研究热点和难题。

目前临床治疗白癜风的主要手段包括药物治疗、物理治疗<sup>[5]</sup>以及外科治疗<sup>[6]</sup>,其中药物治疗是最主要的治疗手段<sup>[3-4,7]</sup>。西药品种较少,主要是免疫抑制剂以及免疫调节剂,如糖皮质激素、局部免疫调节剂、细胞因子等<sup>[8]</sup>,有效成分比较清晰。为避免系统使用的不良反应,一般以外用为主,经多年临床验证,疗效肯定,方法成熟,但长期应用仍有安全隐患。与西药相比,中药尤其是中药复方在国内白癜风治疗中具有不可取代的地位<sup>[9]</sup>;口服外治剂型多样,适应证广,疗效确切,防治并重,长期服用安全性良好。因此从药物治疗角度来看,中西医结合治疗白癜风有明显优势,采用中药口服加西药外用的治疗方案,

在白癜风药物治疗中具有显著优势,并且在临床实践中已经得到了验证。

中医学认为白癜风的病因病机主要为气血失和,脉络瘀阻;或情志所伤,肝气郁结;或肝肾亏虚,风湿蕴肤,致闭阻经络血脉,肌肤不泽,毛发失养,产生白斑。临床上常采用行气活血,滋补肝肾,养血祛风等治法<sup>[10-11]</sup>。本院自拟当归活血合剂方中药用黄芪为君,有益气行滞、健脾强肾功能;丹参活血祛瘀、凉血除烦,鸡血藤行血活血、舒筋活络,二药皆具通脉消斑之功效,共为臣药,协理君药调和气血;丹皮凉血活血,增强清虚散瘀功效,当归补血活血,养血祛风,赤芍养血和营、柔肝除烦,以上三药凉血祛风清肝,加强气血调和、活血消斑作用,共为佐药。本方组方合理,对各型白癜风均有较好功效。

而现代西方医学认为白癜风是一种多基因疾病,发病机制包括遗传缺陷、自身免疫损伤、神经化学损伤、自由基防御机制缺陷等等。现代药理研究也证实,黄芪、当归、丹参、鸡血藤、赤芍具有双向调节机体细胞及体液免疫功能的作用;丹参还能改善微循环,促进组织的修复与再生;当归、丹参和牡丹皮具有抗炎、抗变态反应及镇静、解热、镇痛、解痉等中枢镇静作用;当归还具有抗氧化、清除自由基等作用,为临床治疗白癜风提供药理依据。

本研究采用前瞻性随机双盲对照研究方法,当归活血合剂口服加卤米松乳膏外用治疗白癜风,中西医结合,内外兼治,对其临床疗效及安全性进行评价与验证。结果显示中药组总有效率为 57.30%,高于对照组总有效率 40.24%,两组差异有显著统计学意义;不良反应主要是胃肠道反应,能耐受,无需停药,与对照组相比差异无统计学意义,显示院内制剂当归活血合剂治疗白癜风疗效肯定,安全性良好。本项目样本量较大,完成病例数接近 200 例,同时为提高临床研究的科学性,口服药物采用空白安慰剂对照,达到双盲双模拟外观一致的要求,完成度也较为满意,从临床试验的设计、实施及完成情况来说,均具有较高质量。但仍有许多局限性,如安慰剂组不含药物,气味及口感与含中药组存在差异,因此在试验过程中实施者尽可能遵循盲法原则,减少偏倚。受试者随机分组后,只服用其中一种,减少了口感差异;药物编号后,由药库出库送到研究者处,再由研究者发放给受试者,始终处于密封包装状态,研究者从外观上无法鉴别,受试者回访时,要求研究者避免询问受试者关于药物气味与口味,尽量保证处



于双盲状态。

中医遵循辨证论治,本研究进行了中医证候分型,结合西医诊断及分期,排除快速进展期患者,纳入分析的171例受试者,主要有4种证型,肝郁气滞型41例,瘀血阻络型25例,肝肾不足型59例,脾胃虚弱型34例,其他不确定型12例。各证型之间以及与对照组之间的疗效差异均无统计学意义,可能与分层后病例数较少有关,今后会逐渐积累开展这方面工作。

### 参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会皮肤科分会. 白癜风中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2017, 16(2): 191-192.
- [2] 王锐华. 中药白斑颗粒治疗白癜风患者的疗效分析[J]. 福建医药杂志, 2017, 39(6): 125-127.
- [3] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(1): 69-71.
- [4] TAIEB A, ALOMAR A, BOHM M, *et al.* Guidelines for the

management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(1): 5-19.

- [5] IBBOTSON SH. A Perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 184.
- [6] EL-ZAWAHRY BM, ESMAT B, BASSIOUNY D, *et al.* Effect of procedural-related variables on melanocyte-keratinocyte suspension transplantation in nonsegmental stable vitiligo: a clinical and immunocytochemical study[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(2): 226-235.
- [7] NAOKI O, TAMIO S, MARI WK, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan[J]. *J Dermatol*, 2013, 40(1): 1-11.
- [8] ROTHSTEIN B, JOSHIPURA D, SARAIYA A, *et al.* Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(6): 1-8.
- [9] 刘爱民, 刘硕. 白癜风的中医辨证与治疗[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(6): 662-664.
- [10] 马丽华, 兰东. 从风论治难治性白癜风体会[J]. 临床医药文献杂志, 2018, 5(3): 108-109.
- [11] 张弘. 白癜风中药内服方剂的组方原则及用药探析[J]. 中医中药, 2011, 1(18): 72.

(收稿日期: 2018-07-17; 编辑: 王蔚)

### (上接第204页)

- [12] LODISE TP JR, PATEL N, KWA A, *et al.* Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(10): 3510-3515.
- [13] ALONSO JJ, CÁNOVAS A, BARREIRO JG, *et al.* Infectious complications of chemotherapy in clinically aggressive mature B and T cell lymphomas[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3): 255-260.
- [14] NESHER L, ROLSTON KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia[J]. *Infection*, 2014, 42(1): 5-13.
- [15] LAKSHMAIAH KC, MALABAGI AS, GOVINDBA BU, *et al.* Febrile neutropenia in hematological malignancies: clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients[J]. *J Lab Physicians*, 2015, 7(2): 116-120.

- [16] 朱骏, 周一飞, 蒋瑛, 等. 粒细胞缺乏与非粒细胞缺乏血液病患者临床分离菌的分布及耐药性特点比较[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(4): 249-254.
- [17] PARK S, KANG CI, CHUNG DR, *et al.* Clinical significance of non-neutropenic fever in the management of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: comparison with febrile neutropenia and risk factor analysis[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(3): 448-457.
- [18] CONN JR, CATCHPOOLE EM, RUNNEGAR N, *et al.* Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178059.

(收稿日期: 2018-10-22; 编辑: 张秀峰)