

· 论 著 ·

复方地蒽酚软膏的临床研究

杨宗学, 陈 丽, 姜林芹

[摘要] **目的** 评价复方地蒽酚软膏治疗寻常型银屑病的有效性和安全性。**方法** 采用随机双盲自身对照试验, 将患者皮损部位划分为两区, 分别涂受试药复方地蒽酚软膏和对照药地蒽酚软膏治疗。涂药量约为 0.01 g/cm^2 , 每日涂药 2 次, 疗程均为 21 d。**结果** 复方地蒽酚软膏临床治疗寻常型银屑病有效率为 95%。不良反应主要表现为局部的刺激症状。**结论** 该制剂治疗寻常型银屑病, 疗效确切, 耐受性较好, 且不良反应低于对照组。

[关键词] 复方地蒽酚软膏; 银屑病; 临床研究; 疗效; 不良反应

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)02-0117-03

The clinical research of compound anthralin ointment

YANG Zong-xue, CHEN Li, JIANG Lin-qin. Department of Pharmacy, 149 Clinical Department of 82 Hospital of PLA, Lianyungang 222042, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** Evaluation of the efficacy and safety of compound anthralin ointment treatment of psoriasis vulgaris. **Methods** Double-blind trials with a randomized self-control were carried out. Patients with skin lesions were divided into two groups. One group was coated with the investigational drug and another group was coated routine drug treatment. Applicator was about 0.01 g/cm^2 and 2 times a day. The therapy course was 21 days. **Results** Compound anthralin ointment in treatment of psoriasis vulgaris had an efficiency of 95%. Adverse reactions mainly local irritation. **Conclusion** It is effective, well tolerated using the compound anthralin ointment treatment of psoriasis vulgaris, and adverse reaction is lower than the control.

[Key words] compound anthralin ointment; psoriasis; clinical research; effect; adverse reaction

银屑病(俗称牛皮癣, 白疕), 是一种慢性容易复发皮肤病, 根据其临床特征, 一般可分为寻常型、脓疱型、关节病型及红皮病型四种类型^[1]。寻常型银屑病的皮损特点是表皮增生和脱屑, 临床症状: 云母状鳞屑, 刮除鳞屑的“半透明薄膜”现象, 瘙痒等。目前国内有关治疗银屑病药物制剂的文献报道^[2-6]较多, 但尚无一个一劳永逸的根治方法。对于轻症局限性银屑病患者, 采取外用药局部治疗即可。对于皮损较为广泛, 泛发型重症、红皮病型、脓疱型、关节病型银屑病, 提倡外用加体内联合用药治疗。我们以地蒽酚为主药研制的复方制剂, 外用于局部治疗寻常型银屑病(稳定期)。该制剂经过稳定性试验, 质量控制^[7-8], 对动物皮肤安全性评价^[9]等临床前研究。结果表明: 制剂贮存稳定, 质控方法简便, 动物皮肤有一定的刺激性, 无变态反应。为考察其

临床疗效和安全性, 笔者进行治疗寻常型银屑病的临床研究, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 药物 复方地蒽酚软膏(受试药: 地蒽酚含量为 0.2%, 规格: 40 g/盒, 本院制剂室提供, 批号: 20100809, 制剂临床研究批件号: 南 L2011003; 军队医疗机构制剂批件号: 南 Z2011X116); 地蒽酚软膏(对照药: 地蒽酚含量为 0.1%, 规格: 25g/支, 沈阳明华制药有限公司, 批号 20100701)。

1.2 病例选择 选择门诊及住院寻常型银屑病(稳定期)80 例受试者, 采用随机双盲自身对照试验, 皮损创面选择同体, 部位相近或对称, 既往各主要脏器无急、慢性疾病。受试者对试验药物的主要药理特性及可能发生的不良反应基本了解, 以自愿为原则, 签署知情同意书。

1.3 受试病例标准 ①入选标准: 经临床确诊的寻常型银屑病(稳定期)患者, 皮损主要累及躯干、四肢及头部。②排除标准: 红皮病型、关节病型、脓疱型、进展期的银屑病患者; 有严重心、肾、肝、内分泌

基金项目: 南京军区医学科技创新资助项目(09MB118)

作者简介: 杨宗学(1956-), 男, 山东曹县人, 本科, 副主任药师, 从事药物制剂研究和药械管理工作

作者单位: 222042 江苏连云港, 解放军 82 医院 149 临床部药械科

等系统疾病者。③剔除标准:各种原因中断治疗者、资料不完全影响统计学分析者予以剔除。④终止临床试验标准:对受试药过敏者,用药期间出现严重不良反应及查出主要脏器疾病(如心、肝、肾功能异常)者,将终止临床试验。

1.4 一般资料 入选病例 80 例,男 48 例,女 32 例,年龄 18~70 岁,平均 38 岁,均为门诊确诊的寻常型银屑病(稳定期),皮损表现为点滴状、地图状、斑块状,病程 10 d~40 年。皮损部位四肢 22 例,躯干 42 例,头部 16 例。皮损积 9~50 cm²,90% 患者多处皮损。所有患者均完成疗程。

1.5 临床观察指标 (1)皮损创面局部观察:按疗程用药,全程观察记录创面的愈合时间及愈合速度,有效率以%表示。(2)安全性观测:①血、尿、粪常规检验。②心、肝、肾功能检查。③血液生化有关检查于治疗前后各 1 次,以观察受试药的影响。

1.6 给药方法 受试药和对照药根据入组顺序,将患者皮损部位划分为 A、B 两区,将受试药或对照药(按随机数字编号)分别均匀涂于 A、B 两区,涂药量约 0.01 g/cm²(按软膏计),每日涂药 2 次(早、晚各 1 次),每次涂药前用肥皂水清洗局部创面,疗程均为 21 d。用药期间同一名患者基础处理相同,结果具有可比性。

1.7 疗效评定标准 参照文献^[10],依据银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI),在完成疗程后观察临床疗效结果,银屑脱落,红斑消失(减退),症状明显好转等,采用四级评定标准。①治愈:皮损全部消退或消退>95%(按 cm²计);②显效:皮损消退>70%;③有效:皮损消退>50%;④无效:皮损消退≤50%。治愈+显效+有效=总有效率(%)

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计分析,计算试验全程治愈时间和动态愈合率,

均数比较采用 *t* 检验进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 寻常型银屑病 80 例采取自身对照,即试验组与对照组在同一受试对象身上进行,将皮损部位划分 A 区涂受试药,B 区涂对照药。使用相同质量和数量的受试药及对照药,全部完成疗程试验,两组年龄、性别、治疗前病情和病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 疗效评价

2.2.1 疗效对比 治疗后第 7 天、第 14 天、第 21 天随访,两组有效、显效、治愈的比较结果见表 1。治疗后第 7 天试验组与对照组有效、显效、治愈和总有效率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 14 天两组有效、显效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治愈、总有效率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 21 天两组有效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),显效、治愈和总有效率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 起效时间 试验组与对照组治疗后第 7 天比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 安全性评价 按疗程用药后观察,其中试验组(48 例,60%)与对照组(64 例,80%),主要是对局部皮肤有刺激作用,初次用药引起发红、轻度水肿、灼热、局部出现一过性刺痛和瘙痒等不良反应,待用药 3~5 d 适应后,自我感觉刺激症状消失。试验组的皮肤安全性与文献报道^[8]一致,其不良反应相对较轻。疗程结束后进行心、肝、肾功能检查、血液生化检查均未发现异常。治愈后的局部皮肤个别患者有色素沉着,约在 2~3 周恢复正常,以上不良反应均可耐受,无需特殊处理,不影响正常疗程用药。

表 1 试验组与对照组治疗寻常型银屑病疗效对比表

组别	n	疗效[例(%)]			总有效率(%)
		有效	显效	治愈	
第 7 天					
试验组	80	37(40.6) *	4(5.0) *	1(1.3) *	52.5 *
对照组	80	18(22.5)	2(2.5)	0	25.0
第 14 天					
试验组	80	25(31.3)	1(1.3)	38(47.5) *	80.0 *
对照组	80	20(25.0)	17(22.5)	20(25.0)	72.5
第 21 天					
试验组	80	18(22.5)	16(20.0) *	42(52.5) *	95.0 *
对照组	80	31(38.8)	8(10.0)	32(40.0)	88.8

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨 论

复方地萘酚软膏系地萘酚、氧化锌、水杨酸、升华硫加基质凡士林组成的复方制剂。地萘酚软膏系单方制剂,仅含有地萘酚加基质凡士林组成。地萘酚^[11]系治疗银屑病的经典药物,外用通过抑制酶代谢,降低增生表皮的有丝分裂活动,使表皮细胞生成速度和皮肤角化速度恢复正常,缩小和消退皮损,用于治疗寻常型银屑病,但其有较强的皮肤刺激等不良反应。氧化锌^[12]有弱效收敛及抗菌、保护皮肤创面作用,可缓解地萘酚对皮肤的刺激症状。有人提出银屑病可能与局部皮损组织叶酸及锌值减低有关,对此笔者尚未进行深入的研究。水杨酸^[12]有抗真菌、止痒、溶解角质作用,同时还可以防止地萘酚被氧化为萘酮,而具有保护地萘酚的稳定性作用,其单方软膏剂外用可去除地萘酚所造成的皮肤染色等。升华硫为杀虫药,其单方软膏剂外用治疗疥疮银屑病等。联合使用不同作用机制,不同作用靶位和不良反应无重叠的药物,将会提高临床治疗效果和减少毒副反应。

本研究结果显示,于治疗后第 21 天观察统计,复方地萘酚软膏疗效及起效时间明显优于单方地萘酚软膏。试验组对皮肤的刺激及愈后皮肤染色等不良反应较对照组轻。经随访(4 例)疗效不佳的患者,其共同特点是病程较长(20 余年),曾经多次使用过激素、乙双吗啉等免疫抑制剂,而后又反复发作的病例。对于寻常型银屑病(稳定期)的治疗,选择复方地萘酚软膏局部外用,疗效较好。

【参考文献】

- [1] 赵 辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001:759.
- [2] 田洪青,杨宝琦,杜东红,等. 地萘酚蜡棒治疗寻常型银屑病[J]. 中国学术期刊文摘,2006,12(7):216.
- [3] 杨世虎,张福仁,马守江,等. 萘林凝胶治疗银屑病的药效学研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2003,19(5):434-436.
- [4] 崔盘根,林 麟,冯素英,等. 地萘酚蜡棒治疗寻常性银屑病多中心随机对照研究[J]. 中华皮肤科杂志,2005,38(5):328-329.
- [5] 韩 凌,方 栩,黄 琼,等. 吡硫翁锌气雾剂治疗寻常性银屑病的多中心、随机、开放试验[J]. 中华皮肤科杂志,2008,41(7):478-479.
- [6] 贺永香,刘学东,吕丽红,等. 消银一号合地萘酚软膏治疗寻常型银屑病 108 例疗效观察[J]. 当代医学:学术版,2008,14(20):137.
- [7] 杨宗学,陈 丽. 复方地萘酚软膏的质量控制[J]. 解放军药学报,2010,26(3):230.
- [8] 杨宗学,陈 丽,姚 青,等. 复方地萘酚软膏微生物限度检查方法学验证[J]. 东南国防医药,2011,13(4):302-304.
- [9] 杨宗学,陈 丽. 复方地萘酚软膏的皮肤安全性评价[J]. 解放军药学报,2011,27(3):156-157,160.
- [10] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:1.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:248.
- [12] 陈新谦,金有豫,汤 光. 新编药理学[M]. 16 版. 北京:人民卫生出版社,2007:833,835.

(收稿日期:2011-08-24;修回日期:2012-02-08)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)