

机进行探讨和总结,以增强对动脉粥样硬化早、中期的防治意识。本研究存在样本量偏少,且研究的可信度与研究文献的质量、内涵等有着很大的关系。因此,本研究仅对动脉粥样硬化早、中期的中医病机进行较宏观的探索,尚需大样本、规范的证候学研究。今后研究除了增加样本量,并应区分样本对象是否伴有动脉粥样硬化靶器官损害,以明确动脉粥样硬化早、中期的中医病机,充分发挥中医学防治动脉粥样硬化的疗效优势,这可能是预防脑卒中、冠心病等心脑血管慢性疾病的重要途径。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家标准. 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997.
- [2] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词[M]. 北京:科

学出版社,2005.

- [3] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海科学技术出版社,1985:121.
- [4] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
- [5] 邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广州:广东科技出版社,1990.
- [6] 张志斌;王永炎. 证候名称及分类研究的回顾与假设的提出[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(2):1-5.
- [7] 朱文锋. 中医辨证体系及“证”的规范化研究[J]. 天津中医,2002,19(5):1-4.
- [8] 齐婧,王永刚,郑刚. 颈动脉粥样硬化性狭窄中医证候调查分析[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(6):6-8.
- [9] 董国菊. 颈动脉粥样硬化患者颅外段颈动脉彩色多普勒超声特点和中医证候要素的关系[J]. 环球中医药,2012,5(12):885-888.
- [10] 苏建春,于云华,塔衣尔江,等. 下肢动脉粥样硬化与相关影响因素和疾病的中医证型特点分析[J]. 中华中医药杂志,2012,27(5):1461-1463.

(收稿日期:2013-01-15)

(本文编辑:秦楠)

甘石青黛膏治疗神经性皮炎的临床研究

蔡玲玲 李元文 张丰川 孙占学 杨碧莲 万霞 张小静

【摘要】 目的 观察甘石青黛膏治疗神经性皮炎肝郁化火型的临床疗效和安全性。**方法** 采用阳性药物双盲双模拟多中心随机对照的研究方法,将334例肝郁化火型神经性皮炎患者随机分为治疗组167例和对照组167例。治疗组外用甘石青黛膏+丁酸氢化可的松乳膏模拟剂,对照组外用丁酸氢化可的松乳膏+青黛膏模拟剂,每天2次,疗程14天。观察治疗前、用药后7天、用药后14天、停药后14天的症状表现,评价临床疗效。**结果** 符合方案集治疗组141人,有效率76.6%;对照组140人,对照组有效率为75.0%,两组临床综合疗效经 χ^2 检验,无统计学差异。两组在靶皮损面积、皮损形态、皮损色泽、瘙痒缓解程度等方面经随机区组设计的双向方差分析,也无统计学差异。**结论** 甘石青黛膏治疗神经性皮炎肝郁化火型临床疗效确切、使用安全,疗效与丁酸氢化可的松软膏相当。

【关键词】 甘石青黛膏; 神经性皮炎; 肝郁化火型; 丁酸氢化可的松乳膏

【中图分类号】 R758.3+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.02.005

Clinical research of Ganshi Qingdai Ointment in treating neurodermatitis CAI Ling-ling, LI Yuan-wen, ZHANG Feng-chuan, et al. Dermatological Department, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划(2008BAI53B045)

作者单位:100078 北京,中医药大学东方医院皮肤科(蔡玲玲、李元文、张丰川、孙占学、杨碧莲、张小静);中国医学科学院基础医学研究所、北京协和医学院基础学院(万霞)

作者简介:蔡玲玲(1982-),女,博士,主治医师。研究方向:皮肤性病学。E-mail: lingling89159166@126.com

通讯作者:李元文(1962-),教授,博士生导师,中国性学会中医性学专业委员会主任委员兼秘书长,北京中医药学会皮肤性病专业委员会副主任委员。研究方向:皮肤性病学。E-mail: yuan-wen@sohu.com

Corresponding author: LI Yuan-wen, E-mail: yuan-wen@sohu.com

【Abstract】 Objective To observe Clinical curative effect and security of Neurodermatitis treatment by Ganshi Qingdai Ointment. **Methods** Multi-center, randomized, double-blind, double-simulation, positive-controlled, parallel group trial methods was adopted. We divided 334 cases of Syndrome of Liver depression transforming into fire into treatment group and control group while each group had 167 case by random. Treatment group used Ganshi Qingdai Ointment and Hydrocortisone butyrate cream placebo while control group used Hydrocortisone butyrate cream and Ganshi Qingdai Ointment placebo, took twice everyday and treatment course was 14 days. We observed symptoms and evaluated curative effect before treatment, 7 days after treatment, 14 days after treatment and 14 days after stopping treatment. **Results** The treatment group of per-protocol set (PPS) has 141 cases, and its total effective rate was 76.6%. The control group of PPS has 140 cases and its total effective rate was 75.0%. Two groups had no statistical significance in clinical comprehensive effect by chi-square analysis. In aspects of lesion area, lesion shape and itching, two groups had no statistical significance by analysis of variance of two-way randomized block design. **Conclusion** Treatment of neurodermatitis of liver-fire syndrome by Ganshi Qingdai Ointment was effective and safe, and clinical effect of Ganshi Qingdai Ointment as well as Hydrocortisone butyrate cream.

【Key words】 Ganshi Qingdai Ointment; Neurodermatitis; Syndrome of Liver depression transforming into fire; Hydrocortisone butyrate cream.

神经性皮炎相当于中医“牛皮癣”。神经性皮炎中肝郁化火型最为常见。神经性皮炎容易随着情志因素和局部摩擦、刺激加重或反复,中医解释为肝主情志,精神压力增加,情绪不畅,导致肝气郁滞不得调达,日久肝郁化火发为此病。西医在治疗本病多用皮质固醇类激素,虽然疗效确切但是存在复发率高、疗效不能持久、副作用多及不良反应等不足。因此寻找本病的优化治疗方案,研究中医外治法规范并进行推广,有很高临床价值和实际意义。本次研究甘石青黛膏用于治疗肝郁化火型神经性皮炎,采用阳性药物双盲双模拟多中心随机对照的研究方法,力求通过更加严谨规范的临床研究,取得有说服力的疗效共识。

1 对象与方法

1.1 对象

入选病例共 334 例,其中 174 例来自北京中医药大学东方医院皮肤科,其余 160 例来自北京中医药大学东直门医院、卫生部中日友好医院、北京市昌平区中医院、北京市平谷区中医医院的皮肤科(各分中心均 40 例),本研究的起止时间为 2009 年 6 月至 2011 年 12 月。

1.2 随机和双盲

本研究采用阳性药物双盲双模拟多中心随机对照的研究方法。由负责数据分析第三方北京协和医学部基础学院万霞教授采用计算机数字随机法将 334 例患者分成治疗组和对照组各 167 例。先

由研究者将制备完成的甘石青黛膏分装成盒,规格每盒 10 g,再分装入塑料袋内,每袋 3 盒,共 167 份,同法将丁酸氢化可的松软膏模型剂分装为 167 份。以下均由第三方(北京协和医学院)完成:经 excel 随机法将 334 份药物分组后并编号,将所得编号制定为标签贴于塑料袋表面,并按 001 ~ 334 顺序安放以供使用。

1.3 诊断标准

西医诊断标准:参照《临床皮肤病学》神经性皮炎诊断标准^[1]制定。

中医证候诊断标准:按照《中医外科学》^[2]对于神经性皮炎的辨证分型以确定肝郁化火型诊断标准。主症:皮疹色红。次症:(1)心烦易怒;(2)失眠多梦;(3)眩晕;(4)口苦;(5)舌边尖红;(6)脉弦滑。主症 + 2 个及 2 个以上次症即可诊断肝郁化火证型。

1.4 纳入标准

(1)年龄 18 ~ 65 岁,性别不限;(2)符合西医神经性皮炎诊断标准者;(3)符合中医肝郁化火型诊断标准者;(4)2 周内未系统使用皮质类固醇激素,1 周内未内服抗组胺药物史和/或外用皮质类固醇激素药物史;(5)签署知情同意书。

1.5 排除标准

(1)皮损合并细菌或真菌感染;(2)皮损位于头面或外阴部位;(3)皮损面积 > 5% 体表面积(以自身手掌面积约等于体表面积 1% 计算);(4)已知对研究药及其基质成分过敏;(5)有糖尿病或严重免

疫功能低下;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)有慢性肝、肾疾病或其他严重病患者。

1.6 药物及应用方法

处方组成:青黛 6.5 g,煅石膏 38.6 g,煅炉甘石 5 g,滑石 110.8 g,枯矾 6.5 g,苦参 128.8 g,冰片 12.8 g(为地道药材饮片粉碎成微粉后称取的重量)。另称取白凡士林 537 g,水浴加热熔化,待冷却至 40~50℃,加入上述微粉,搅匀,冷却后,分装密封,10 g/盒,含生药 38%。制剂批号:Z20053131,北京中医药大学东方医院制剂室提供。

治疗组外用甘石青黛膏+丁酸氢化可的松乳膏模拟剂(北京丽源公司提供),对照组外用丁酸氢化可的松乳膏(商品名尤卓尔,天津药业集团生产,批准文号 H10940095)+青黛膏模拟剂(由食用绿色素、绿豆粉、凡士林等组成,由院内制剂室提供)。

患者每次取一种药膏按 1 食指指尖/2 cm² 药量,轻轻按摩 10 圈,以不黏腻为度,15 分钟后再涂另一种药膏。每天早晚各 1 次,疗程 14 天。停药后观察 14 天。

1.7 临床疗效评价

以皮损形态、皮疹面积、瘙痒程度和症状积分治疗前后变化来判断临床疗效,分临床痊愈、显效、有效、无效 4 级。(参照中华人民共和国中医院行业标准《中医病症诊疗疗效标准》)并将积分改善百分比进行修改。

临床痊愈:皮损全部消退,临床症状消失,症候积分减少 95%。显效:皮损大部分消退,临床症状明显减轻,症候积分减少 75%~95%。有效:皮损部分消退,临床症状有所改善,症候积分减少 50%~75%。无效:皮损消退不明显,临床症状未减轻或反而恶化,症候积分减少 <50%。

计算证候积分评分(尼莫地平法):[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

皮损证候积分评分标准如下。

丘疹:无,0 分;散在,1 分;较密集,2 分;非常密集不可数、呈苔藓样变,3 分。

皮损色泽:无,0 分;淡褐色,1 分;颜色淡红,2 分;颜色鲜红,3 分。

皮损面积:无皮疹,0 分;靶皮损面积在 <6 cm²,1 分;靶皮损面积在 6~10 cm²,2 分;靶皮损面积 >10 cm²,3 分。

皮损瘙痒:无瘙痒,0 分;偶有瘙痒、不影响日常生活,1 分;阵发性瘙痒时重时轻,2 分;剧烈瘙痒、严

重影响睡眠和工作,3 分。

本研究资料为等级资料,分为无轻中重的四级。0 分为无,1 分为轻度,2 分为中度,3 分为重度。

每位研究者被观察并评价 4 次,分别是治疗前(第一次访视)、用药(7±3)天(第二次访视)、用药(14±3)天(第三次访视)及停药(14±3)天(第四次访视)。

1.8 统计学方法

对于两组间的均数检验采用方差分析,构成比检验采用 χ^2 检验,相应的多因素分别采用双向方差分析或者 Cmh χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析软件使用 SAS 9.1。由于入选病例全集(FAS)数据假设检验结果与符合方案集(PPS)类似,并且分析排除清单,入选病例全集与符合方案集在排除病例前后两组数量上的差异无统计学意义($\chi^2=0.0657$, $P=0.7976$),因此本文疗效评价以符合方案集为准。

2 结果

2.1 基线比较

五个中心完全按照实验设计要求进行入组。根据符合方案集的排除标准,53 例(15.86%)的病例被排除,试验组和对照组被排除的例数较为接近。常见的剔除原因是病程过长、合并用药及受试期间未按要求用药。

符合方案集中,治疗组完成 141 例,对照组完成 140 例,共计 281 例。治疗组男性 70 例,女性 71 例;对照组中男性 53 例,女性 87 例。治疗组年龄为(43.50±5.23)岁,对照组为(42.75±6.14)岁。两组在病例分布情况、性别比例、年龄方面均无统计学差异。

皮损分布情况:治疗组上肢 41 例,下肢 32 例,躯干部 24 例,颈部 44 例。对照组上肢 52 例,下肢 26 例,躯干部 17 例,颈部 45 例。两组靶皮损部位均以上肢和颈部常见,各医院分布情况有所不同,北京市平谷中医医院以上肢为主,北京中医药大学东方医院各部位人群比例较为均衡,其余各家医院以颈中为主。

2.2 临床疗效分析

在停药 14 天后即第四次访视时,治疗组总有效率(痊愈率+显效率+有效率)为 76.6%,对照组总有效率为 75.0%,两组临床综合疗效经 χ^2 检验, $P>0.05$ 结果无统计学差异。见表 1。

表 1 两组神经性皮炎患者临床疗效比较

组 别	例	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	141	27	40	41	33
对照组	140	23	35	47	35

2.3 靶皮损面积比较

治疗前治疗组靶皮损面积平均为 17.47 cm², 对照组平均为 18.95 cm², 两组经正态检验, $P = 0.67 > 0.05$, 符合正态分布, 因此采用独立样本 t 检验, $P = 0.5564 > 0.05$ 差异无统计学意义。采用随机区组设计的双向方差分析结果显示: 各中心之间差异也无统计学意义 ($F = 1.51$, $P = 0.2000$), 即治疗前各中心两组靶皮损面积是均衡可比的。

经双向方差分析结果, 历次访视与前一次的疗效差异有显著的统计学意义 ($F = 14.38$, $P < 0.0001$), 进一步分析发现, 不同访视时点之间差异有显著的统计学意义 ($F = 34.86$, $P < 0.0001$), 但是两组间差异无统计学意义 ($F = 1.51$, $P = 0.2194$), 组别与访视时间交互效应无统计学意义 ($F = 0.34$, $P = 0.7122$)。

2.4 皮损形态、色泽及瘙痒程度比较

治疗前, 比较两组皮损形态程度 (丘疹) ($\chi^2 = 2.4436$, $P = 0.1180$)、皮损色泽程度 ($\chi^2 = 0.3715$, $P = 0.5422$) 及瘙痒程度 ($\chi^2 = 2.1534$, $P = 0.1423$), 差异无统计学意义。

比较治疗前和第四次访视时的患者症状情况, 第四次访视时两组皮损形态、色泽及瘙痒程度均有明显好转, 经 χ^2 检验, 均 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。甘石青黛膏和丁酸氢化可的松乳膏均起到了很好的治疗作用。

比较第四次访视时治疗组和对照组的皮损形态、色泽及瘙痒程度, 经 χ^2 检验, 均 $P > 0.05$, 差异没有统计学意义。

比较两组患者皮损形态情况见表 3。治疗前两组采用 χ^2 检验, $N = 281 > 40$, 有理论值 $T = 0.5 < 1$, 因此采用 Fisher exact 检验, 得到 Value = 1.128, $P = 0.288$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组皮损形态在治疗

前无统计学差异。治疗后两组采用 χ^2 检验, $n = 281 > 40$, 所有理论值 T 均 > 5 , 因此用 Pearson Chi-square 检验, 得到 Value = 6.444, $P = 0.092$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组皮损形态在治疗后无统计学差异。

表 3 神经性皮炎患者皮损形态情况比较

组 别	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
治疗组 ($n = 141$)				
治疗前	0	14	85	42
第四次访视	71	43	21	6
对照组 ($n = 140$)				
治疗前	1	16	88	35
第四次访视	70	55	14	1

比较两组患者皮损色泽情况见表 4。治疗前两组采用 χ^2 检验, $n = 281 > 40$, 所有理论值 T 均 > 5 , 因此采用 Pearson Chi-square 检验, 得到 Value = 0.823, $P = 0.663$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组在皮损色泽治疗前无统计学差异。治疗后两组采用 χ^2 检验, $n = 281 > 40$, 所有理论值 T 均 > 5 , 因此用 Pearson Chi-square 检验, 得到 Value = 2.915, $P = 0.405$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组皮损色泽在治疗后无统计学差异。

表 4 神经性皮炎患者皮损色泽情况比较

组 别	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
治疗组 ($n = 141$)				
治疗前	0	16	71	54
第四次访视	48	76	14	2
对照组 ($n = 140$)				
治疗前	0	21	68	51
第四次访视	57	66	12	5

比较两组患者皮损瘙痒情况见表 5。治疗前两组采用 χ^2 检验, $n = 281 > 40$, 有理论值 $T = 0.5 < 1$, 因此采用 Fisher exact 检验, 得到 Value = 0.071, $P = 0.791$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组皮损瘙痒情况在治疗前无统计学差异。治疗后两组采用 χ^2 检验, $n = 281 > 40$, 有理论值 $T = 1$, 因此用连续 χ^2 检验, 得到 Value = 2.468, $P = 0.116$, 因为 $P > 0.05$, 所以两组皮损瘙痒情况在治疗后无统计学差异。

表 2 神经性皮炎患者历次靶皮损面积改善情况比较 (cm²)

组 别	用药前与第二次访视皮损面积差值	第二与第三次访视皮损面积差值	第三与第四次访视皮损面积差值	用药前与第四次访视皮损面积差值
治疗组 ($n = 141$)	3.61 ± 5.6	3.88 ± 5.51	1.99 ± 13.25	9.48 ± 17.58
对照组 ($n = 140$)	3.88 ± 5.72	4.57 ± 6.31	2.71 ± 4.76	11.16 ± 12.06

注: 所有观察差值均为较前那次皮损面积减去较后那次皮损面积。

表 5 神经性皮炎患者皮损瘙痒情况比较

组 别	无(0 分)	轻(1 分)	中(2 分)	重(3 分)
治疗组(n = 141)				
治疗前	0	15	89	37
第四次访视	1	21	89	29
对照组(n = 140)				
治疗前	1	22	74	43
第四次访视	1	25	63	51

3 安全性分析

患者入组前和用药 14 天(第三次访视时)需要进行血常规、肝肾功检查。该研究中,各项目理化指标异常率仅在 5% 以内。整个试验中,治疗组出现 2 例轻度不良反应。1 例表现为用药后皮损变红、瘙痒加重,停药后瘙痒缓解,未用药 2 天不良反应消失。另 1 例表现为患者闻到药膏气味后自觉恶心不适,停药后立即缓解,未用药 1 天内不良反应消失。

4 讨论

甘石青黛膏是东方医院院内制剂,为治疗湿疹皮炎的外用药物。李楠等^[3]以此药治疗湿疹 130 例,并与丁酸氢化可的松乳膏进行对照,观察发现此药起效虽然较慢,但作用持久,无不良反应。孙占学等^[4]以及姜颖娟等^[5]曾应用此制剂治疗神经性皮炎患者进行临床初步研究,疗效确切。本次研究以随机对照双盲多中心的研究,验证甘石青黛膏临床疗效。

本次研究通过临床疗效综合评价和靶皮损面积、皮损形态、皮疹色泽、瘙痒程度治疗前后差值的分别比较,甘石青黛膏在治疗神经性皮炎方面与丁酸氢化可的松乳膏疗效相当,治疗组仅出现两例轻度的不能耐受病例,证明甘石青黛膏安全性良好。

神经性皮炎相当于中医学“牛皮癣”、“摄领疮”,通常辨证分为肝郁化火、风湿蕴肤、血虚风燥三型^[2],其中以肝郁化火型临床最为常见。肝五行中主青色,青黛专入肝经,善清肝火,又可凉血消斑,

青黛为本方君药;煅炉甘石外用解毒明目退翳,收敛止痒,敛疮,取其善止痒,重用为臣药;加入滑石、冰片、枯矾、苦参、黄柏等外用清凉止痒、软坚散结。神经性皮炎瘙痒剧烈,反复搔抓,导致皮肤肥厚、苔藓样变。现代研究发现青黛具有抑制角质细胞增殖作用。煅炉甘石主要成分为氧化锌,作为收敛、保护剂治疗皮肤炎症或表面创伤,有研究表明该品对葡萄球菌有抑制作用。本研究选用肝郁化火型神经性皮炎,正是秉“外治之理即内治之理,外治之药即内治之药,所异者法耳”这样的中医思路,探寻合理严谨的中药外用制剂的使用规范。

虽然应用过程中治疗组出现 2 例不良反应,中药制剂也存在个别体质对中药某些成分过敏者或者对于中药气味不适应者,然而像神经性皮炎这种容易反复的疾病,从长期应用的角度来看,纯中药制剂在不良反应和副作用方面都优于激素药膏,而从急性期近期疗效临床研究表明:甘石青黛膏与丁酸氢化可的松乳膏在各方面疗效相当。因此研发甘石青黛膏等纯中药制剂治疗神经性皮炎等慢性顽固皮肤病种,中医药治疗优势明显,值得在临床上推广和开展进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2001: 705-707.
[2] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版,2002:195.
[3] 李楠,张丰川,李元文. 复方甘石青黛膏治疗皮炎湿疹的临床观察[J]. 环球中医药,2009,2(4):280-281.
[4] 孙占学,李元文,李曰庆,等. 甘石青黛膏治疗神经性皮炎 66 例临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2010,25(11): 1849-1851.
[5] 姜颖娟,李元文,孙占学,等. 清肝益肤汤联合甘石青黛膏治疗神经性皮炎肝郁化火型 82 例[J]. 中医杂志,2011,52(24): 2136-2137.

(收稿日期:2012-07-18)
(本文编辑:张磊)