

依曲替酸治疗 Darier's 病的临床研究

莫仲莲 董正蓉 黄远忠 马丹晓 林伯盛

摘要 **目的** 观察依曲替酸治疗 Darier's 病的临床疗效和安全性。 **方法** 采用开放、随机对照临床研究方法,研究组 23 例患者口服依曲替酸,初始剂量为每次 10mg,每天 3 次;对照组 12 例患者口服维胺脂,初始剂量为每次 25mg,每天 3 次。第一个月每周随访一次,一个月后每 2 周随访一次,均治疗随访 2 个月。 **结果** 经 2 个月的观察,研究组临床痊愈率为 69.6%,有效率为 100.0%;对照组临床痊愈率为 25.0%,有效率为 91.7%。常见的副作用是皮肤粘膜反应,两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。 **结论** 依曲替酸治疗 Darier's 病疗效较好,对治疗 Darier's 病是一种良好的临床选择。

关键词 依曲替酸;毛囊角化病;疗效

中图分类号 R751.05 **文献标识码** B **文章编号** 1009-9727(2011)10-1275-02

Clinical study on acitretin in the treatment of Darier's disease. MO Zhong-lian, DONG Zheng-rong, HUANG Yuan-zhong, et al. (Department of Dermatology, Sian Hospital of Guangdong, Dongguan 523003, Guangdong P. R. China)

Abstract: **Aim** To observe the efficacy and safety of acitretin in patients with Darier's disease. **Methods** An open randomized controlled clinical test was conducted. 23 patients in the test group were treated orally with acitretin capsule 10mg triple daily for the first month, and 12 patients in the control group with vitamin A capsule 25mg triple daily for the first month. The follow up was once every week in the first month and every other week in the second month, and the period of observation was two months in two groups. **Results** The cure rate and the effective rate in test group were 69.6%, 100.0% respectively and in control group 25.0%, 91.7% respectively. The usual side-effect was mucocutaneous reaction, there were no significant differences between two groups with regard to the incidence of adverse reactions.

Conclusions Acitretin is a safe and effective agent and a good clinical choice in the treatment of Darier's disease.

Key words: Acitretin; Darier's disease; Efficacy

Darier's 病(Darier's disease, DD) 又称毛囊角化病(Keratosis follicularis), 是一种较少见的常染色体不规则显性遗传性皮肤病, 可发生于任何年龄, 常在儿童期初发, 男女发生率相当^[1]。该病临床上治疗有一定难度, 目前主要用维 A 酸类药物, 但国内仅见个案治疗报道^[2,3]。本研究使用依曲替酸治疗 23 例 Darier's 病取得了较好的临床效果, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 研究病例为 2007 年 2 月~2010 年 12 月来自于本院皮肤科门诊及本地区部分医院介绍来的病人。Darier's 病的诊

断均依据患者病史、皮损特征及皮肤组织病理检查确定, 纳入研究的病例要求符合: ①患者年龄 18 岁以上; ②治疗前血脂、血糖及肝肾功能检测结果无异常; ③对维 A 酸类药物无过敏史; ④女性患者用药期间及停药 2 年内无生育意愿; ⑤排除妊娠或哺乳期妇女; ⑥一个月内未用系统性药物治疗; ⑦对本研究知情同意。共入选患者 35 例, 随机分为研究组 23 例, 其中男 13 例, 女 10 例, 年龄 18~42 岁, 病程 2 月~23 年; 对照组 12 例, 其中男 7 例, 女 5 例, 年龄 18~38 岁, 病程 1.5 月~19 年。两组患者性别构成、年龄及病程无统计学差异。

作者单位 广东省泗安医院皮肤科, 广东 东莞 523003

- [5] Buckley D I, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(7): 483-495.
- [6] Yip H K, Youssef A A, Chua S, et al. Re-elevation of high-sensitivity C-reactive protein but not the von Willebrand Factor after withdrawing atorvastatin therapy in patients with unstable angina undergoing coronary artery stenting [J]. Int Heart J, 2006, 47(4): 501-509.
- [7] Nevado J J, Imasa M S. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in unstable angina and non-ST elevation myocardial

infarction: implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study [J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(3): 153-161.

- [8] Guo H, Chi J, Xing Y, et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina [J]. Indian J Med Res, 2009, 129(3): 279-284.
- [9] Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome in patients with unstable angina [J]. Cardiology, 2007, 107(4): 354-359.

收稿日期 2011-05-23 编辑 崔宜庆

1.2 治疗方法 研究组病例口服依曲替酸胶囊(规格为每粒 10mg,上海罗氏制药有限公司生产),每次 10mg,每天 3 次,连用 1 个月为一个疗程,第 2 个月起减量为每天 1 次,每次 20mg;对照组病例口服维胺酯胶囊(规格为每粒 25mg,重庆华邦制药股份有限公司生产),每次 25mg,每天 3 次,连用 1 个月为一个疗程,第 2 个月起减量为每天 2 次,每次 25mg,两组均观察随访 2 个月。观察期间两组患者可用相同的润肤类外用药物如维生素 E 或尿素乳膏。用药观察期间第 1 个月每周随访 1 次,第 2 个月每 2 周随访 1 次,随访时详细记录患者皮损改善程度及可能与药物相关的不良反应情况,并在治疗后第 2 周、第 4 周及 2 个月随访结束时复查血液生化指标(包括胆固醇、甘油三脂、ALT、AST、BUN、Cr 等)。

1.3 疗效评价 临床治疗效果分为 4 个等级:①临床痊愈:患者原有皮损消退 90%以上;②显效:原有皮损消退 60%~89%;③有效:原有皮损消退 20%~59%;④无效:原有皮损消退 < 20%。临床痊愈加显效、有效例数的百分比合计为有效率。

1.4 统计学分析 两组临床痊愈率及有效率比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 依曲替酸治疗 Darier's 病的临床疗效及与对照组比较 两组临床痊愈率比较有统计学差异(校正 $\chi^2=4.643, P < 0.05$),研究组痊愈率高于对照组;两组有效率比较无统计学差异(校正 $\chi^2=0.113, P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	临床痊愈率(%)	有效率(%)
研究组	23	16	5	2	0	69.6*	100.0 [#]
对照组	12	3	5	3	1	25.0	91.7

注: * 两组临床痊愈率比较, 校正 $\chi^2=4.643, P < 0.05$; [#] 两组有效率比较, 校正 $\chi^2=0.113, P > 0.05$ 。

2.2 安全性评估 在所观察的两组 35 例患者中, 最常见的临床副作用是干燥性唇炎 27 例 占总例数的 77.1%, 其中研究组 19 例, 对照组 8 例; 其次为口干 17 例 48.6%, 研究组 13 例, 对照组 4 例, 皮肤干燥 16 例 (45.7%, 研究组 12 例, 对照组 4 例), 皮肤瘙痒 13 例 37.1%, 研究组 8 例, 对照组 5 例, 皮肤脆性增加 11 例 31.4%, 研究组 8 例, 对照组 3 例, 轻度脱发 6 例 (17.1%, 研究组 5 例, 对照组 1 例), 食欲改变 5 例 14.3%, 研究组 4 例, 对照组 1 例, 两组以上症状的发生率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。血液生化检查方面, 研究组有 1 例在用药 4 周复查时肝酶轻度升高, 但未超出正常值上限 2 倍, 加用护肝药易善复后直至 2 个月观察期结束时复查肝酶稳定, 其余患者血液生化检查未发现异常。

3 讨论

Darier's 病以皮脂溢出部位和皱褶处发生油腻性丘疹、斑块为特征, 病情迁延反复、皮肤瘙痒、继发感染产生的难闻气味经常困扰患者, 并可毁坏容貌, 影响患者的生活质量^[4]。目前对该病尚无根治的方法和药物, 在维 A 酸类药物问世之前, 可选择的药物不多, 通常是用较大剂量的维生素 A 治疗, 但多数起效慢, 效果不理想, 副作用较多, 现在已用维 A 酸类药物替代维生

素 A 治疗 Darier's 病等角化异常性皮肤病^[5]。依曲替酸又称阿维 A 或阿维 A 酸, 为第二代维 A 酸类药物的代表, 是依曲替酯的活性代谢产物, 与依曲替酯相比, 在体内半衰期短, 清除加快, 体内蓄积减少, 从而降低副作用, 并且生物利用度提高, 降低了药物的治疗剂量^[6]。依曲替酸分子作用机理尚不明确, 一般认为具有调节和控制上皮细胞分化与生长, 抑制角化, 减少皮脂分泌, 抑制角质形成细胞的角化过程, 使角化异常恢复正常, 并具有调节免疫及抗炎作用^[7]。

虽然已有研究证实维 A 酸类药物治疗 Darier's 病有肯定的疗效, 但目前国内临床研究以个案病例报道为主^[2,3], 因而临床缺乏充分的用药经验。本研究经过多年的病例收集, 应用依曲替酸治疗 23 例 Darier's 病, 结果取得了满意的临床效果, 临床治愈率达到 69.6%, 有效率达到 100.0%, 与第一代维 A 酸类药物维胺酯比较, 依曲替酸的临床治愈率较高, 但两者的有效率无统计学差异, 可能与观察病例样本量不大有关, 由于 Darier's 病临床较少见, 大样本病例观察有一定难度。在安全性方面, 依曲替酸尽管有较多的副作用发生, 观察到的几种症状发生率均超过 10%, 其中最常见是干燥性唇炎, 其它症状包括口干、皮肤干燥、皮肤瘙痒、皮肤脆性增加、轻度脱发、食欲改变等, 症状主要表现在皮肤粘膜部位, 并且依曲替酸与维胺酯副作用发生率比较无统计学差异, 患者大多数可以耐受而无需中断用药, 仅有 1 例出现肝酶轻度升高, 加用护肝药后肝酶稳定, 2 个月观察期结束后, 该患者病情达到临床治愈, 停用依曲替酸后继续监测肝酶已恢复正常, 本次观察未发现严重不良反应, 说明依曲替酸在常规剂量下使用并定期监测血脂、肝酶、肾功能等指标还是相对安全的。有报道维 A 酸类药物不良反应中可引起骨髓早期闭合, 骨生长延迟, 对儿童生长发育可能有影响^[6], 因此本研究对小于 18 岁的病例未纳入观察, 而 Darier's 病通常在儿童期开始发病, 因此, 依曲替酸治疗儿童 Darier's 病尤其是较大样本病例的疗效和安全性观察有待于今后进一步研究。

本研究结果表明, 依曲替酸治疗 Darier's 病疗效较好, 尽管有较多一般性副作用发生, 但未见严重不良反应, 对治疗 Darier's 病是一种良好的临床选择。

参考文献:

[1] 陈兴平. 实用皮肤病诊疗学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006:547-548.

[2] 赵庆利, 江丽, 冯燕君, 等. 阿维 A 治疗毛囊角化病 2 例报告 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(4): 254-255.

[3] 徐涵, 郑捷. 阿维 A 酸治疗毛囊角化病 2 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(5): 314-315.

[4] 黄莉宁, 薛汝增, 潘慧清, 等. 11 例毛囊角化病临床及病理分析 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(4): 255-257.

[5] Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. Am J Clin Dermatol, 2003, 4(2): 97-105.

[6] 常建民, 金祖余. 依曲替酸在皮肤科的应用 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2005, 19(12): 757-759.

[7] 倪容之, 刘玉峰. 现代皮肤病性病治疗学 [M]. 第二版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 100-108.