山莨菪碱注射液辅助治疗斑秃有效性和安全性的 Meta 分析

张翠翠[1,2]，李博[2]，张镭[2]，林阳[1*]
（1. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部，北京 100029；2. 中日友好医院 药学部，北京 100029）

【摘要】**目的：**系统评价山莨菪碱注射液辅助治疗斑秃的有效性和安全性，为临床“超说明书用药”提供循证参考。**方法：**计算机检索 PubMed、Cochrane library、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库收集山莨菪碱注射液辅助治疗斑秃的随机对照试验，检索时限均为建库至2018年11月30日。实验组单用山莨菪碱注射液或联合中药、西药等；对照组为单用中药、西药治疗，提取相关资料并按照 Cochrane 系统评价员手册5.1.0评价质量后，采用 RevMan 5.3 统计软件对数据进行 Meta 分析。**结果：**共纳入4个研究，合计350例患者。Meta 分析结果显示，试验组患者总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（$OR=4.05$，95%CI：2.18～7.52，$P<0.0001$）。山莨菪碱注射液辅助治疗斑秃引起不良反应的发生率比较，差异无统计学意义（$OR=1.16$，95%CI：0.66～2.04，$P=0.61$）。**结论：**山莨菪碱注射液辅助治疗斑秃能显著提高斑秃近期疗效，提升有效率，且未增加不良事件的发生。

【关键词】山莨菪碱注射液；斑秃；Meta 分析
【中图分类号】R971.92　　【文献标志码】A　　【文章编号】1672-3384(2019)05-0073-04
doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.016

Efficacy and safety of anisodamine injection in the treatment of alopecia areata:a Meta-analysis

ZHANG Cui-cui[1,2],LI Bo[2],ZHANG Lei[2],LIN Yang[1*]
(1. *Department of Pharmacy*,*Beijing Anzhen Hospital*,*Capital Medical University*,*Beijing* 100029,*China*;2. *Department of Pharmacy*,*China-Japan Friendship Hospital*,*Beijing* 100029,*China*)

【**Abstract**】 **Objective**: To systematically review the efficacy and safety of anisodamine injection in the treatment of alopeciaareata, so as to provide evidence-based references for clinical off-label medication. **Methods**: PubMed, Cochrane library, CNKI, and Wanfang databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about anisodamine injection for alopeciaareata from inception to November 30, 2017. The experimental group used anisodamine injection alone or combined with traditional Chinese medicine or western medicine; the control group was treated with traditional Chinese medicine or western medicine alone. Relevant information was extracted, andthe qualitywas evaluated according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0. Meta-analysis was performed using Revman 5.3 software. **Results**: Four RCTs involving 350 patients were included. The results of meta-analysis showed that, the total effective rate of patients in the experimental group was significantly higher than that in the control group. There was significant difference between two groups ($OR=4.05$, 95%CI: 2.18～7.52, $P<0.0001$). Therewas no significant difference in the incidence of adverse reactions caused by anisodamine injection in the treatment of alopecia areata (AA) ($OR=1.16$, 95%CI: 0.66～2.04, $P=0.61$). **Conclusion**: Anisodamine injection in the treatment of alopecia areata can significantly improve the short-term effect, improve the efficiency, in addition, it does not increase the incidence of adverse events.

【**Key words**】 anisodamine injection; alopeciaareata; meta-analysis

斑秃（alopecia areata，AA）是临床上最常见慢性脱发类的疾病之一，主要的临床表现为局限性、非瘢痕性的脱发斑，患者本身无自觉症状[1]。斑秃可发生于各年龄段，其发病率大概为1%～2%，无性别及年龄差异[2]。斑秃的具体病因目前尚不十分清楚，多数学者认为斑秃是在遗传易感性的基

［收稿日期］2019-03-13
［基金项目］北京市医院管理局临床医学发展专项“杨帆”计划（ZYLX201805）
［作者简介］张翠翠，女，主管药师；研究方向：临床药学；TEL：(010)84205246；E-mail：157263217@qq.com
［通信作者］*林阳，女，主任药师；研究方向：临床药学、医院药学；TEL：(010)64412431；E-mail：linyang3623@163.com

础上、针对生长期毛囊为靶器官、以Th1型反应为主导的T细胞介导的器官特异性自身免疫性疾病[3-4]，多数学者认为其与精神神经因素有密切关系[5]，如应激事件、学习和工作压力。此外，斑秃与其他自身免疫性疾病有关，例如：系统行红斑狼疮、白癜风、甲状腺疾病等[6]。还有研究[7]报道，斑秃患者中有10%～42%存在阳性家族史。山莨菪碱有血管扩张作用，能解除微血管痉挛，改善微循环。有研究认为其治疗轻型斑秃安全有效，山莨菪碱辅助治疗斑秃的临床研究目前日渐增多，但是针对斑秃治疗的循证医学尚未见报道，为进一步评价山莨菪碱辅助治疗斑秃的有效性、安全性，本研究对国内外已发表的有关随机对照试验进行Meta分析，为临床医师合理选择治疗药物提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料

应用PubMed、Cochrane library、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库、中文科技期刊全文数据库进行检索，检索的语种为中文和英文，检索的时间为各数据库建库至2018年11月30日，中文检索词为：斑秃，山莨菪碱，654-2，治疗，Meta分析；英文检索词为：alopecia area，anisodamine，654-2，therapy，meta analysis。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 ①纳入标准：从各数据库建库至2018年11月30日在国内外正规期刊公开发表的关于山莨菪碱辅助治疗斑秃的文献；明确诊断为斑秃（除外假性斑秃、瘢痕性秃发、梅毒性秃发、头癣秃发和麻风秃发等）的患者，以突然在头皮或眉毛部位发现圆形或椭圆形大小不一、数目不等、边界清楚的脱发区为主要临床表现，脱发区皮肤光滑、无炎症，部分轻拉试验阳性；研究类型为随机对照试验（randomcontrol trials，RCT）；使用山莨菪碱注射液与未使用山莨菪碱注射液作为治疗组（T组）和对照组（C组）；疗程3个月。②排除标准：专家评述、病例总结、个案报道等；同一数据多次发表的文献；数据不全或无原始数据的文献。

1.2.2 干预措施 对照组为常规治疗（口服养血生发胶囊、胱氨酸片、维生素B_1，注射激素等）；治疗组为在对照组基础上按0.2 mL·cm^{-2}剂量局部皮下注射山莨菪碱注射液。

1.3 疗效及安全性指标

参照中国中西医结合学会皮肤性病学会制定的斑秃疗效判断标准（草案）划分。痊愈：毛发（眉毛）全部长出，其分布密度及色泽均正常，拉发试验阴性；显效：毛发（眉毛）新生率70%，包括密度、粗细及色泽均接近正常；有效：毛发（眉毛）新生率30%以上，包括有毳毛及白发长出，且治疗后毛发停止脱落；无效：治疗2个月以上，新发生长不足30%或继续脱落者。有效率（%）=（痊愈+显效）/总例数×100%。安全性指标：治疗期间及随访期间出现的不良反应。

1.4 文献筛选、资料提取和质量评价

由2位研究者对所检索到的文献进行独立筛选，并按预先设计的资料提取表提取各研究的资料，如遇分歧则通过讨论解决。提取资料包括作者、病例数、患者信息、干预措施、结局指标等。根据Cochrane系统评价员手册5.0.1 RCT偏倚风险评估工具[8]评价纳入研究的偏倚风险，包括①是否采用随机分配方法；②分配方案是否隐藏；③是否实施盲法；④有无退出或失访；⑤有无选择性报告研究结果；⑥其他偏倚评价纳入文献的随机方法、分配是否隐藏、盲法、结果数据的完整性。每项评价结果分为低风险、不清楚和高风险。针对每篇纳入文献，由2位评价者独立进行方法学质量评价，如遇分歧则讨论解决。

1.5 统计分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。采用比值比*OR*作为二分类变量的统计量，采用均数差（*MD*）作为连续变量的统计量，并计算其95% *CI*，检验水平$\alpha=0.05$，绘制森林图。纳入研究间的异质性判断采用χ^2检验，当各研究间无统计学异质性时（$P>0.1$，$I^2<50\%$），采用固定效应模型对各研究进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图分析纳入文献发表偏倚情况。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献12篇，经逐层筛选后，最终纳入4项研究，共纳入350例患者，文献筛选流程和结果见图1。

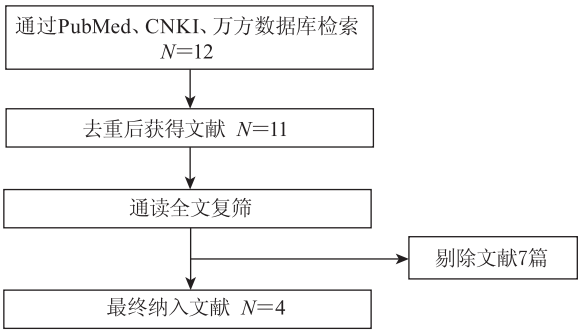

图 1 文献筛选流程图

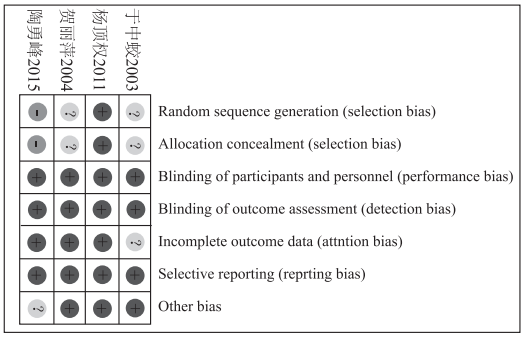

图 3 纳入研究的偏倚风险图

2.2 文献质量评价

纳入的 4 项 RCT 均提及“随机”，只有 1 项提及随机数字表的随机方法及分配隐藏；均未交代是否使用盲法；均未报告疗程结束后进行的随访情况；均无选择性报告偏倚。纳入研究偏倚风险见图 2、图 3。

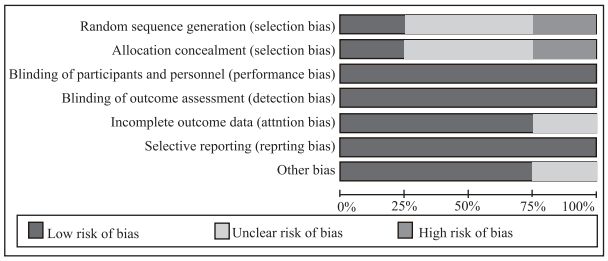

图 2 纳入研究的偏倚风险条形图

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 4 篇文献均报告了山莨菪碱注射液辅助治疗 AA 的总有效率，经异质性检验分析：纳入的各研究之间无统计学异质性（$I^2=26\%$，$P=0.25$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示，试验组患者总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（$OR=4.05$，95% CI：2.18 ~ 7.52，$P<0.0001$），见图 4。

2.3.2 不良反应 3 项研究[9-11]报道了不良反应发生率，各研究间无统计学异质性（$I^2=0\%$，$P=0.92$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，见图 5。Meta 分析结果显示，山莨菪碱注射液辅助治疗 AA 引起不良反应的发生率差异无统计学意义（$OR=1.16$，95% CI：0.66 ~ 2.04，$P=0.61$）。

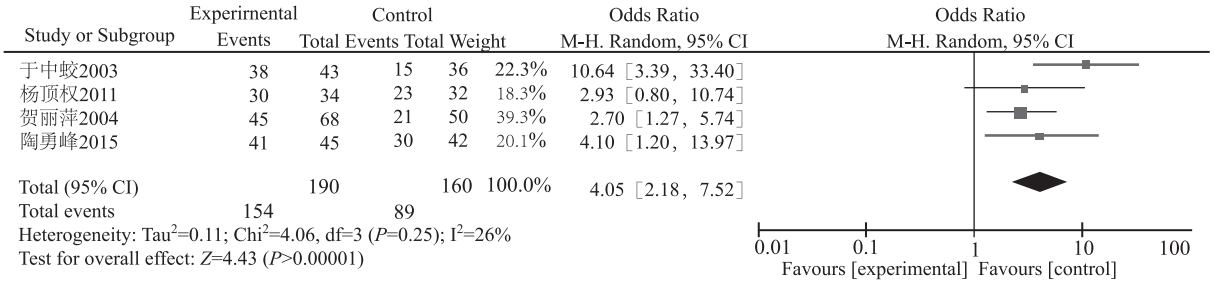

图 4 有效率森林图

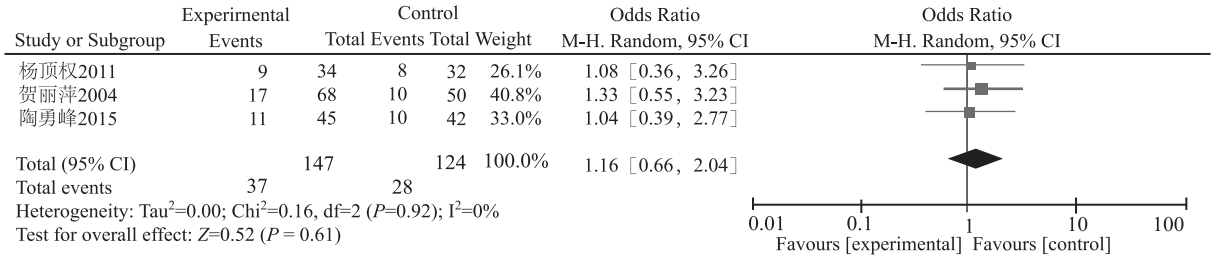

图 5 不良反应森林图

3 讨论

斑秃的治疗有很多种方法，其中药物治疗方法包括系统和局部糖皮质激素，口服复方甘草酸苷，免疫抑制剂（包括环孢素、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等），并有研究证明辛伐他汀可有效改善毛发生长[12]，外用米诺地尔，以及一些新型生物制剂（阿法赛特等）[13]。免疫抑制剂和糖皮质激素虽然疗效确切，但长期使用副作用较大，使用应谨慎。山莨菪碱属典型抗胆碱药，可通过对 M 胆碱受体与 α 肾上腺素能受体进行阻断进而起到稳定溶酶体膜与扩张微循环的作用，能有效提高细胞缺氧缺血耐受性，保护细胞膜，提高细胞膜屏障作用，抑制自由基与炎症递质的传递，从而起到缓解炎症反应的作用[14]。同时山莨菪碱可抑制炎症介质如前列腺素、白三烯、TNF-α、IL-1β、IL-6 等的释放[15]。于斑秃部位皮下注射盐酸山莨菪碱可有效扩张毛细血管，促进局部血液循环及代谢加快，使毛乳头处有足够的血液营养供应，进而促使毛发新生[16]。但将其用于治疗斑秃的报道仍不多，本研究 Meta 分析显示：与对照组相比，山莨菪碱联合应用可显著提高斑秃近期疗效，提升有效率，4 篇文献均报告了山莨菪碱辅助治疗 AA 的总有效率，山莨菪碱治疗斑秃的总有效率优于对照组，差异具有统计学意义（$OR = 4.05$，95% CI：2.18 ~ 7.52，$P < 0.0001$）。不良反应的发生率差异无统计学意义（$OR = 1.16$，95% CI：0.66 ~ 2.04，$P = 0.61$）。

综上，本研究虽然采用了一种定量合成的系统评价方法，将多个独立的临床研究综合起来进行定量分析，增大了样本量，提高了检验效能，但在有限的证据基础上得出的初步结论，仍存在一定程度的局限性，主要表现为①纳入文献均以中文发表，可能会影响本研究结论的外推性；②纳入研究方法学质量较低，对研究的分配方法，隐藏方法，盲法均缺乏详细的介绍；③本系统评价的纳入研究中，在接受山莨菪碱的同时，使用了其他中西药的对症支持治疗，对结局指标有一定影响。故临床仍应尽可能开展大样本、高质量、长期随访的 RCT，以期系统评价后作为可靠证据进一步指导临床治疗。

【参考文献】

[1] Cetin E D, Savk E, Uslu M, et al. Investigation of the inflammatory mechanisms inalopecia areata[J]. Am J Dermatopathol, 2009, 31(1): 53-60.

[2] Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D, et al. New aspects of the treatment of alopecia areata[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2014, 31(4): 262-265.

[3] 周静，丁杨峰，杨勤萍，等. T 细胞因子在斑秃发病中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志，2010，24(1)：23-26.

[4] GilharA, Landaus M, Assy B, et a1. Mediation ofalopeciaareata by cooperation betweenCD_4^+ and CD_8^+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice[J]. Arch Dermatol, 2002, 138(7): 916-922.

[5] Paus R, Arck P. Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(6): 1324-1326.

[6] Gilhar A, Etzioni A, PausR. Alopeciaareata[J]. N Engl J Med, 2012, 366(16): 1515-1525.

[7] Cork MJ, Crane AM, Duff GW. Genetic control of cytokines. Cytokine gene polymorphisms in alopecia areata[J]. Dermatol Clin, 1996, 14(4): 671-678.

[8] Cochrane Training. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1[EB/OL]. (2008-09-01)[2018-01-10]. https://training.cochrane.org/handbook.

[9] 贺丽萍. 654-2 治疗斑秃 68 例疗效观察[J]. 浙江实用医学，2004，9(6)：433-434.

[10] 杨顶权，白彦萍，尤立平，等. 复方倍他米松联合山莨菪碱注射治疗眉毛斑秃的临床观察[J]. 中华医学美学美容杂志，2011，17(1)：30-33.

[11] 陶勇峰. 曲安奈德联合山莨菪碱注射液治疗斑秃疗效观察[J]. 现代实用医学，2015，27(9)：1219-1220.

[12] Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD_4^+ CD_{25}^+ T cells[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 829-839.

[13] 郑力强，李承新. 重症斑秃治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2018，34(3)：176-180.

[14] 王能民. 奥曲肽联合山莨菪碱治疗急性胰腺炎疗效及对炎性因子的影响[J]. 海南医学院学报，2013，19(7)：935-937.

[15] 林瑞云，林建浜，戴建伟. 肝素联合山莨菪碱治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. 广东医学院学报，2016，34(4)：414-419.

[16] 朱爱茹. 养血生发胶囊联合山莨菪碱注射液对斑秃患者血清炎症因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2016，25(18)：2032-2034.

（本文编辑：温玲玲）