

·药物与临床·

天然维生素 E 胶丸治疗黄褐斑有效性与安全性的多中心随机开放临床观察

余土根¹, 郑敏², 方红³, 郑益志¹, 刘伦飞², 丁颖果³

[摘要] 目的 探讨天然维生素 E 胶丸治疗黄褐斑的有效性,并观察其安全性。方法 采用多中心、随机、开放临床研究的方法,对 79 例黄褐斑患者应用天然维生素 E 胶丸 100mg, 3 次/d,口服治疗,疗程 12 周,并在治疗第 4 周,8 周和 12 周随访,按照 MASI 评判标准评价皮损消退情况。结果 治疗前、治疗后 4 周、8 周与 12 周 MASI 评分比较差异均有统计学意义(P 均 <0.001),有效率为 81.01%,约 1/5 的患者在治疗第 4 周皮损出现改善,且半数以上的患者在治疗第 8 周取得明显治疗效果,临床观察期间未发现任何明显的不良反应。结论 使用天然维生素 E 胶丸治疗黄褐斑是安全有效的方法。

[关键词] 黄褐斑;维生素 E;多中心临床观察

[中图分类号] R 758.4

[文献标识码] B

[文章编号] 1001-7089(2012)04-0367-02

Efficacy and Safety of Vitamin E Capsules in the Treatment of Chloasma: A Multi-Center, Randomized and Open Clinical Trial

YU Tu-gen¹, ZHENG Min², FANG Hong³, ZHENG Yi-zhi¹, LIU Lun-fei², DING Ying-guo³

(1. Dermatology Department of Zhejiang Province Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310006, China; 2. Dermatology Department of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Dermatology Department of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of vitamin E for the treatment of chloasma. **Methods** A multi-center, randomized and open clinical study was conducted. Seventy-nine patients with chloasma were treated with oral vitamin E 100mg, 3 times daily for 12 weeks. In the treatment of 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks respectively, the subsidence and efficacy of skin lesions in patients were evaluated by MASI (melasma area and severity index) evaluation standard. **Results** Before and after treatment for 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks, the difference of MASI score were significant ($P < 0.001$). The total effective rate was 81.01%, about 1/5 of patients improved in the fourth weeks of treatment, and more than half of the patients obtained apparent effect in the treatment of eighth week. No serious adverse effect was found during the observation.

Conclusion The treatment for melasma with vitamin E is safe and effective.

[Key words] Chloasma; Vitamin E; Multi center clinical trial

笔者于 2009 年 12 月-2010 年 6 月通过多中心、开放、平行临床试验对维生素 E 胶丸(商品名:来益,浙江医药股份有限公司生产)治疗黄褐斑的疗效和安全性,进行了临床研究,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 采用随机平行和开放性、多中心前瞻性临床试验设计。入选标准:①年龄在 18~65 周岁,男女不限;②临床症状和体征符合中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组黄褐斑诊断标准;③近半年未服任何影响

内分泌的药物;④ 4 周内未系统应用抗氧化剂(包括但不限于还原型谷胱甘肽、维生素 C)、氨甲环酸、以治疗黄褐斑为目的的中医中药以及物理治疗者;⑤ 2 周内未外用抗氧化剂、脱色剂、酪氨酸酶抑制剂、维生素 A 衍生物、糖皮质激素以及各种祛斑化妆品;⑥ 2 个月内未参加其他临床试验;⑦ 受试者必须自愿参加此项研究及遵守研究规定,了解并遵守用药剂量、随访计划,并自愿签署书面知情同意书。排除标准:①患处并发有其他明显的可能影响到疗效评价的皮肤病患

者;②已知对试验药所含成分及化学结构类似的药物有过敏史及过敏体质者;③试验期间合并应用本试验禁用药物或治疗方法;④合并有进行性心脑血管疾病、肝功能异常(ALT 或 AST 高于正常值上限 1.5 倍)、肾功能异常(血肌酐超过正常值上限)和造血系统等严重原发性疾病及精神疾病者;⑤妊娠、拟妊娠或哺乳期妇女及育龄期妇女不同意在研究期间采取有效避孕措施者和采用药物避孕者;⑥长期日光暴露者;⑦直接参与此项研究的工作人员;⑧研究者判断为

[作者单位] 1. 浙江省中医院皮肤科,浙江 杭州 310006;2. 浙江大学医学院附属第二医院皮肤科,浙江 杭州 310009;3. 浙江大学医学院附属第一医院皮肤科,浙江 杭州 310003

不宜参加临床研究的其他情况。剔除和中止标准：①经复核不符合入选/排除标准者；②受试者撤回知情同意书；③失访；④无任何用药或随访记录；⑤违反临床试验方案；⑥患者自觉无效(研究者要证实)；⑦出现严重不良反应而中止治疗(需统计不良反应)；⑧研究者认为患者不再适合继续完成临床试验的其他情况。96 例入选者均来自浙江省中医院、浙江大学医学院附属第二医院、浙江大学医学院附属第一医院皮肤科门诊，完成合格病例 79 例，其中男 3 例，女 76 例；年龄 20~53 岁，平均(39.58±6.63)岁；病程 2~264 个月，平均(66.70±55.07)个月；蝶型 42 例，上面部型 6 例，全面部型 31 例。

1.2 治疗方法 所有患者给予口服天然维生素 E 胶丸，规格：100mg/粒，1 粒/次，3 次/d。连服 12 周为 1 疗程，在治疗前后均行血、尿常规及肝肾功能检查。分别在治疗前，治疗后第 4 周、8 周、12 周末对患者进行随访，评价临床症状与体征，并详细地记录及拍摄正面、左侧面、右侧面标准照片。

1.3 疗效判定标准 按照 MASI(melasma area and severity index)国际评判标准，由两位专业的皮肤科医生评价每位患者皮损消退情况，同时记录用药后的不良反应。MASI 下降率=(治疗前数值-治疗后数值)/治疗前数值×100%。痊愈：MASI 下降率≥90%；显效：60%≤MASI 下降率<90%；好转：20%≤MASI 下降率<60%；无效：MASI 下降率<20%。总有效率以痊愈加显效加好转计^[1]。安全性评价：根据肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关对所发生的反应进行评估。

1.4 统计学处理 计量资料采用方差分析或 *t* 检验，计数资料采用 95% 的区间估计及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗结果 治疗前，治疗第 4 周、8 周和 12 周 MASI 评分分别为 (14.56±7.65)，(14.96±7.07)，(12.13±6.49) 和 (9.75±6.21)，经治疗，MASI 评分逐渐下降，治疗前后，以及治疗第 4 周、8 周、12 周之间 MASI 评分相差均具有统计学意义 ($F = 19.237, P < 0.001$)。15 例无效患者中 12 例全面部型，2 例上面部型，1 例蝶型。随治疗时间延长，总有效率逐渐增加，与基线比较，经 95% 可信区间估计，治疗 4、8 及 12 周后总有效率差异具有

表1 治疗不同时间临床疗效对比 例(%)

Tab. 1 Comparison of the clinical efficacy in different course of the disease Case (%)

Time	Case	Cure	Excellence	Improvement	Uselessness	Efficiency (%)	95%CI
4 weeks	79	0	1(1.27)	18(22.78)	60(75.95)	24.05	14.67%~33.53%
8 weeks	79	0	6(7.59)	47(59.49)	26(32.91)	67.09	56.73%~77.47%
12 weeks	79	2(2.53)	21(26.58)	41(51.90)	15(18.99)	81.01	72.36%~89.64%

统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗 4 周与治疗 8 周及 12 周总有效率差异 ($\chi^2 = 12.272, 5.863, P$ 均 < 0.05)，治疗 8 周与治疗 12 周总有效率差异 ($\chi^2 = 37.743, P < 0.001$)，均有统计学意义，见表 1。

2.2 不良反应 所有 79 例患者均未见任何明显的不良反应。

3 讨论

黄褐斑主要原因是黑色素形成增多，黑色素的形成是酪氨酸的一系列氧化反应，而各种原因如紫外线照射、内分泌、药物等所产生的氧自由基可促进该反应，同时也使脂质过氧化物(LPO)产生增多，血 LPO 增高引起黑素细胞的炎症和损伤又促使黑素细胞释放黑色素增多，这些因素均可使患者症状加重。维生素 E 参与机体多方面的代谢，有抗氧化、抗辐射等作用，目前常用于黄褐斑的治疗。有研究证实，血液中 LPO 的升高可能与黄褐斑皮脂中 LPO 的升高关系密切，同时因血液 LPO 升高消耗了大量的中超氧化物歧化酶 (SOD)，VitE 和 VitC 等自由基清除剂，从而使患者血液内的 SOD、VitE 和 VitC 均降低^[2]。脂溶性的 VitE 因其具有酚性羟基，可提供活泼的氢原子与自由基结合，抑制 LPO 的生成，使机体免受 LPO 的损害^[3]。应用维生素 E 治疗后，黄褐斑临床症状改善，而且血液 LPO 水平明显下降^[3]。因此，应用自由基清除剂维生素 E 将有助于本病的预防和治疗。

本研究采用随机多中心、开放、平行临床试验，对维生素 E 胶丸治疗黄褐斑进行临床疗效及安全性观察，结果显示，黄褐斑患者经用维生素 E 治疗 12 周，痊愈率为 2.53%，显效率为 26.58%，好转 51.90%。随着治疗时间的延长，总有效率逐渐增加，与基线比较，治疗 4、8 及 12 周后总有效率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗 12 周总有效率达 81.01%，且约 1/5 患者在治疗第 4 周即见效，半数以上的患者在治疗第 8 周取得明显效果。

国外有学者采用维生素 E 联合其他药物治疗黄褐斑也取得了明显疗效，而

且联合用药明显优于单用^[5,6]。关于黄褐斑药物治疗的疗程，一般建议 8 周以上，疗程越长，显效率越高^[7]，与笔者临床观察结果相似。

本研究说明维生素 E 治疗黄褐斑的临床疗效确切，且安全性好，无明显不良反应，可作为黄褐斑的一种治疗选择，但本研究样本量较小，还需进行更大样本的试验研究以进一步探索维生素 E 对黄褐斑的治疗作用。

[参 考 文 献]

[1] Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: A vehicle-controlled clinical trial[J]. Arch Dermatol, 1994, 130(6):727-733.
 [2] 易运连, 饶汉珍, 汤爱国. 黄褐斑患者血中超氧化物歧化酶活性、丙二醛和维生素 C、E 含量的测定[J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(6):332-333.
 [3] Hayakawa R, Ueda H, Nozaki T, et al. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis: A double blind controlled clinical trial[J]. Acta Vitaminol Enzymol, 1981, 3(1):31-38.
 [4] 李清, 冯峥. 维生素 EC 复合剂治疗黄褐斑前后血清 LPO、SOD 值的相关性研究[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5):389-390.
 [5] Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women[J]. Int J Dermatol, 2009, 48(8):896-901.
 [6] Ferret WJ, Chen Y, Ahmed A, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial evaluating the effects of vitamin E and selenium on arsenic-induced skin lesions in Bangladesh[J]. J Occup Environ Med, 2005, 47(10):1026-1035.
 [7] 鲁严, 朱元文. 黄褐斑的现代诊治[J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(4):321-323.

[收稿日期] 2011-09-07

[修回日期] 2011-12-05