

·临床研究·

## 二苯环丙烯酮局部免疫治疗难治性斑秃的疗效分析

詹济滂, 叶艳婷, 薛紫, 高雪梅, 杨建, 章星琪  
(中山大学附属第一医院 皮肤性病科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨难治性斑秃患者局部外用二苯环丙烯酮(DPCP)的疗效及其影响因素。【方法】回顾性分析127例难治性斑秃患者外用DPCP的有效率、不良反应、复发率和再次治疗的有效率,并分析临床资料、皮肤镜征象、检验指标对疗效的影响。【结果】本组难治性斑秃患者DPCP治疗治愈率、有效率分别为37.1%、44.8%,复发率为36.5%,复发后再治疗有效率为63.2%。26.8%患者出现较明显副作用如严重接触性皮炎、泛发性接触性皮炎、白癜风等。发病年龄早、病程长、稳定期、脱发面积大、斑秃类型为全秃和带状型、皮肤镜黑点断发征像阴性者疗效差( $P$ 值分别是0.016、0.093、0.003、0.031、0.002和0.006)。【结论】外用DPCP治疗难治性斑秃疗效确切且相对安全,尤其是对于脱发面积小、病程短、活动期时治疗效果最佳。但目前DPCP疗法仍待进一步改良,以提高难治性斑秃的有效率。

**关键词:** DPCP; 二苯环丙烯酮; 局部免疫疗法; 难治性斑秃

中图分类号: R758.71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2018)05-0693-09

## Therapeutic Effects of Topical Immunotherapy with Diphenylcyclopropenone on Refractory Alopecia Areata

ZHAN Ji-pang, YE Yan-ting, XUE Zi, GAO Xue-mei, YANG Jian, ZHANG Xing-qi

(Department of Dermatovenereology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: ZHANG Xing-qi; E-mail: xinqi.zhang@aliyun.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the therapeutic effect of diphenylcyclopropenone (DPCP) topical immunotherapy in refractory alopecia areata (AA) patients and its influencing factors in Chinese population. 【Methods】 127 refractory and severe alopecia areata patients in Chinese population treated with DPCP were retrospectively analyzed and the influence of clinical manifestations, dermatoscopy signs and laboratory markers on treatment was also investigated. 【Results】 The curative rate was 37.1% and the response rate 44.8%. However, a relapse rate of 36.5% was observed and the effective rate of treatment after relapse was 63.2%. 26.8% of the patients suffered from relatively severe side effects consisting of severe contact dermatitis, systemic contact dermatitis, vitiligo and so on. Effectiveness of treatment correlated negatively with early onset age, long disease duration, stable phase, extensive hair loss area, type of alopecia areata universalis or totalis or ophiasis, negative signs of black dots or broken hairs under dermatoscopy ( $P = 0.016, 0.093, 0.003, 0.031, 0.002, 0.006$  respectively). 【Conclusion】 DPCP topical immunotherapy treatment is a relatively safe and effective way in treating refractory and severe AA patients in Chinese population. The best efficacy is achieved especially when hair loss area is not extensive, short disease course and active phase existing. However, further modified DPCP treatments are urgently needed to improve the response rate.

**Key words:** DPCP; diphenylcyclopropenone; topical Immunotherapy; refractory alopecia areata

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(5): 693-701]

收稿日期: 2018-05-25

基金项目: 国家自然科学基金(81573066); 广东省自然科学基金(2014A030313098); 东莞市社会科技发展项目(2014108101022)

作者简介: 詹济滂, 博士研究生, 研究方向: 毛发疾病, E-mail: zhanjipang@126.com; 章星琪, 通信作者, E-mail: xinqi.zhang@aliyun.com

斑秃(alopecia areata, AA)是一种常见的非瘢痕性炎症性脱发疾病,通常表现为头部突然出现边界清晰的圆形或椭圆形脱发斑,严重时进展为全秃或普秃<sup>[1]</sup>。目前国内针对重症斑秃的治疗方法主要为局部或系统皮质类固醇激素治疗,两者具有代表性的分别为强效激素封包和肌注或口服激素<sup>[2]</sup>。系统性激素疗法虽然对进展期效果较好,但长期使用不良反应较大、病情易反复,且复发后再次激素治疗时疗效较差,所以重症斑秃治疗难度较大。因此,重症斑秃患者,尤其是激素治疗无效、复发或不耐受的难治性斑秃患者迫切需要其他副作用较小的有效治疗方法。二苯环丙烯酮(DPCP)局部免疫疗法是在斑秃头皮上应用致敏剂DPCP诱发接触性皮炎后导致毛发再生,因而用于治疗重型斑秃<sup>[3]</sup>,在国外已开展30余年。目前国内该疗法的临床研究<sup>[4-8]</sup>较少,尤其缺乏较大样本量的临床研究,未能如国外研究发现多种疗效相关因素。因此,本文报道我科使用这种方法治疗127例难治性斑秃的临床经验并回顾性分析其疗效、不良反应、复发率以及疗效相关影响因素。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

收集2009年6月至2017年9月来本院皮肤科初诊或其他疗法无效时复诊并行DPCP局部免疫疗法的127例难治性斑秃患者。纳入标准:治疗入选标准为顽固性(反复发作3次以上或规范激素治疗3个月以上无效且脱发面积大于25%)、严重(脱发面积大于50%且病程大于24个月)、激素耐受性差(对激素治疗不能耐受且脱发面积大于25%)的斑秃患者,并排除心血管疾病、头皮炎症者以及妊娠期、哺乳期妇女和小于5岁的儿童,同时规律复诊至少16周或因严重不良反应提前终止治疗。斑秃诊断主要根据临床及皮肤镜表现。本临床研究在中山大学附属第一医院伦理委员会(2009伦审90号)批准下开展,入组患者皆签知情同意书。

### 1.2 研究方法 与分组

1.2.1 研究方法 采用回顾性研究方法,收集患者的临床资料、实验室检查,并对其治疗过程记录、定期拍摄的头皮大体照片和皮肤镜照片进行

追踪观察,观察治疗过程中患者毛发生长、不良反应情况、是否复发以及复发后的疗效,并分析研究临床、皮肤镜和实验室等相关指标是否影响治疗的预后。

1.2.2 分 组 将116例坚持治疗的患者按性别、年龄、发病年龄、病程、脱发面积、分期、临床分型、指甲是否累及、是否有斑秃家族史、是否有异位病史、皮肤镜下征象是否阳性、实验室检查结果是否升高、治疗前或治疗中是否激素治疗、DPCP反应浓度和维持浓度高低进行分组。

### 1.3 治疗方法

首先用质量分数为2%的DPCP丙酮溶液外搽耳后2 cm × 2 cm大小头皮以致敏,2周后开始治疗,依据搽药后反应每1~2周搽药1次。用质量分数为0.001%的DPCP丙酮溶液外搽一侧头皮(以对侧头皮作为治疗的空白对照),以后逐渐增加浓度(0.001%、0.01%、0.05%、0.1%、0.25%、0.5%、1%和2%),以出现轻度接触性皮炎反应即红斑和轻度瘙痒的浓度为维持浓度。当确认治疗侧头发开始再生后整个头部开始用药。患者每次用药后48 h内头皮避光及避免洗头。除非出现明显不良反应,否则治疗过程中停止使用任何其他药物。如超过6个月后仍未见毛发生长,告知患者继续治疗起效的几率较低,建议其考虑放弃治疗,如患者治疗意愿较强,可予继续治疗,如超过12月未起效,建议其放弃治疗,采取假发等遮饰疗法。

### 1.4 疗效判定

根据美国国家斑秃基金会(national alopecia areata foundation, NAAF)的脱发严重程度研究工具(SALT)评分<sup>[9]</sup>,评估患者脱发面积及新生毛发面积。疗效评分按以下标准。A0:无新生毳毛生长,A1:1%~24%新生黑色毳毛面积,A2:25%~49%新生黑色毳毛面积,A3:50%~74%新生黑色毳毛面积,A4:75%~99%新生黑色毳毛面积,A5:100%新生黑色毳毛面积;A0-A2为无效,A3-A5为有效,A4-A5为治愈<sup>[10]</sup>。复发标准为在本次治疗中新生毛发的区域出现毛发脱落面积≥10%,复发后疗效判定参照以上。治疗3月后开始评估疗效,此后每月评估一次。

### 1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。对呈正态分布的连续变量使用平均数 ± 标准差进行描述,对分类变量使用百分比进行描述,

组间差异比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 相关关系用 Spearman 相关检验。两组间或多组间总体差异比较,  $P < 0.05$  时差异有统计学意义, 多组间差异两两比较, 校正  $P < 0.0125$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

127 例患者中, 男 51 例, 女 76 例, 男女比例为 1:1.5, 年龄 5~60 岁 ( $26 \pm 11$ ), 发病年龄 1~60 岁 ( $19 \pm 12$  岁), 病程 2~300 月 ( $86 \pm 66$  月), 有异位病史 34 例 (26.8%), 其中有 8 例进行脱敏, 有斑秃家族史 8 例 (6.3%)。临床类型: 多发斑片型 (Patch) 15 例 (11.8%), 带状型 (Ophiasis) 16 例 (12.5%), 弥漫型 (Diffuse) 4 例 (3.1%), 全秃 (AT) 30 例 (23.6%), 普秃 (AU) 62 例 (48.8%)。脱发面积 30%~100%, 平均 ( $85 \pm 23$ )%。分期: 进展期 (治疗前 1 个月内脱发面积增加  $>5\%$ ) 31 例 (24.4%)、稳定期 (1 个月内脱发面积增减  $\leq 5\%$ ) 93 例 (73.2%)、恢复期 (1 个月内脱发面积减少  $>5\%$ ) 3 例 (2.4%)。指甲改变 50 例 (39.4%), 眉毛累及 74 例 (58.3%)。

对不同临床类型斑秃的临床治疗进行分析, 发现发病年龄小、病程长、指甲累及处于稳定期者多为严重类型的斑秃, 即全秃或带状型 (表 1)。另外, 稳定期和非稳定期病程  $\geq 5$  年者分别占 64.5% (60/93) 和 35.3% (12/34) ( $\chi^2 = 8.659$ ,  $P < 0.01$ ), 提示病程越长, 病情越可能处于稳定期。

### 2.2 实验室资料

治疗前, 有 16.0% (8/50) 患者外周血白介素 6

(IL-6) 升高, 29.9% (26/87) 免疫球蛋白 E (IgE) 升高, 21.6% (16/74) 抗甲状腺抗体阳性, 1.4% (1/73) 促甲状腺激素 (TSH) 升高, 9.6% (7/73) 血清游离三碘甲腺原氨酸 (FT3) 升高, 1.4% (1/73) 血清游离甲状腺素 (FT4) 升高, 17.9% (12/67) 抗核抗体 (ANA) 升高。以上实验指标临床分型组间皆无统计学差异, 但值得注意的是 ANA 升高者皆属全秃组。

### 2.3 皮肤镜资料及治疗表现

治疗前皮肤镜征像有黄点征占 60.6% (77/127), 黑点征 25.2% (32/127), 断发 23.6% (30/127), 感叹号发 15.71% (20/127), 营养不良毛发 33.1% (42/127)。DPCP 治疗有效的皮肤镜表现: 生发初始阶段可见每个毛囊单位有一根白色或黑色短毳毛生长, 毳毛随治疗时间延长演变成新生短毛并最终形成终毛, 且每个毛囊单位毛发数量也增多至 2~4 根。另外, 在生发过程中斑秃的典型皮肤镜征象如黄点征可逐渐消失。治疗无效的皮肤镜表现: 皮肤镜下始终无明显毳毛生长, 或可见每个毛囊单位有一根白色或黑色短毳毛生长, 但毳毛始终保持毳毛状态甚至重新脱落消失。治疗有效但复发的皮肤镜表现: 在新生毛发区域再次出现黑点、断发、感叹号发等斑秃皮肤镜征象。

### 2.4 不良反应及处理措施

127 例患者中, 97.6% 发生轻度不良反应, 包括轻度局部接触性皮炎 97.6%、色素沉着 59.8%、颈枕部淋巴结肿大 18.1%。上述不良反应均为一过性, 可自行消退, 无需治疗。26.8% 患者出现较为严重不良反应, 包括局部严重接触性皮炎 (出现多发水疱、脓疱或大疱伴明显糜烂、渗出) 20.5%, 系统性接触性皮炎 12.6%、色素减退 3.9%、白癜风 1.6% 和出汗异常 0.75%。发生局部严重接触性皮

表 1 不同临床类型斑秃的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between different types of alopecia areata

	AT&AU ( $n = 92$ )	Ophiasis ( $n = 16$ )	Others ( $n = 19$ )	Statistics	$P$ value
Sexuality (female)	60.9% ( $n = 56$ )	62.5% ( $n = 10$ )	52.6% ( $n = 10$ )	$\chi^2 = 0.499$	0.779
Onset age < 20 years old	63.0% ( $n = 80$ )	56.3% ( $n = 9$ )	36.8% ( $n = 7$ )	$\chi^2 = 4.477$	0.107
Disease duration $\geq 5$ years	56.5% ( $n = 52$ )	87.5% <sup>1)</sup> ( $n = 14$ )	31.6% <sup>1)</sup> ( $n = 6$ )	$\chi^2 = 11.067$	0.004
Nail change	47.8% <sup>1)</sup> ( $n = 44$ )	12.5% <sup>1)</sup> ( $n = 2$ )	21.1% ( $n = 4$ )	$\chi^2 = 10.266$	0.006
Atopic	28.3% ( $n = 26$ )	12.5% ( $n = 2$ )	31.6% ( $n = 6$ )	$\chi^2 = 1.990$	0.370
Alopecia areata family	7.6% ( $n = 7$ )	6.25% ( $n = 1$ )	0 ( $n = 0$ )		0.838 <sup>2)</sup>
Stable phase	77.2% ( $n = 71$ )	75.0% ( $n = 12$ )	52.6% ( $n = 10$ )		0.088 <sup>2)</sup>

AT: alopecia totalis; AU: alopecia universalis; others: patch and diffuse. 1) There is statistical difference between groups, 2) Fisher exact test.

表2 疗效相关预后因素  
Table 2 Prognostic factors for treatment response

Groups		No. of patients	No. of response	Response rate/%	Statistics	P value
Clinical types	Others	15	13	86.7	$\chi^2 = 12.207$	0.002
	Ophiasis	15	6	40.0	$\chi^2 = 7.033$	0.008 <sup>1)</sup>
	AT/AU	86	33	38.4	$\chi^2 = 12.011$	0.001 <sup>2)</sup>
					$\chi^2 = 0.014$	0.905 <sup>3)</sup>
Sexuality	Female	68	29	42.6	$\chi^2 = 0.316$	0.574
	Male	48	23	47.9		
Treating age	≤ 20 years old	32	9	28.1	$\chi^2 = 4.985$	0.026
	> 20 years old	84	43	51.2		
Onset age	≤ 20 years old	74	27	36.5	$\chi^2 = 5.749$	0.016
	> 20 years old	42	25	59.5		
Disease duration	≤ 2 years	27	17	63.0	$\chi^2 = 4.753$	0.093
	> 2 ~ ≤ 5 years	29	12	41.4		
	> 5 years	60	23	38.3		
Hair loss area	≤ 75%	29	18	62.1	$\chi^2 = 4.647$	0.031
	> 75%	87	34	39.1		
Black-dot and/or broken hair sign	Positive	34	22	64.7	$\chi^2 = 7.684$	0.006
	Negative	82	30	36.6		
Stage	Stable	83	30	36.1	$\chi^2 = 8.894$	0.003
	Non-stable	33	22	66.7		
Nail involvement	Positive	46	20	43.5	$\chi^2 = 0.056$	0.813
	Negative	70	32	45.7		
Atopic history	Positive	30	16	53.3	$\chi^2 = 1.184$	0.277
	Negative	86	36	41.9		
AA family history	Positive	7	5	71.4		0.240 <sup>4)</sup>
	Negative	109	47	43.1		
Response concentration	≤ 0.05	58	32	55.2	$\chi^2 = 1.867$	0.172
	≥ 0.1	39	16	41.0		
Maintaining concentration	≤ 0.1	49	29	59.2	$\chi^2 = 3.181$	0.074
	≥ 0.25	53	22	41.5		

1) between others and ophiasis, 2) between others and AT/AU, 3) between ophiasis and AT/AU, 4) Fisher exact test

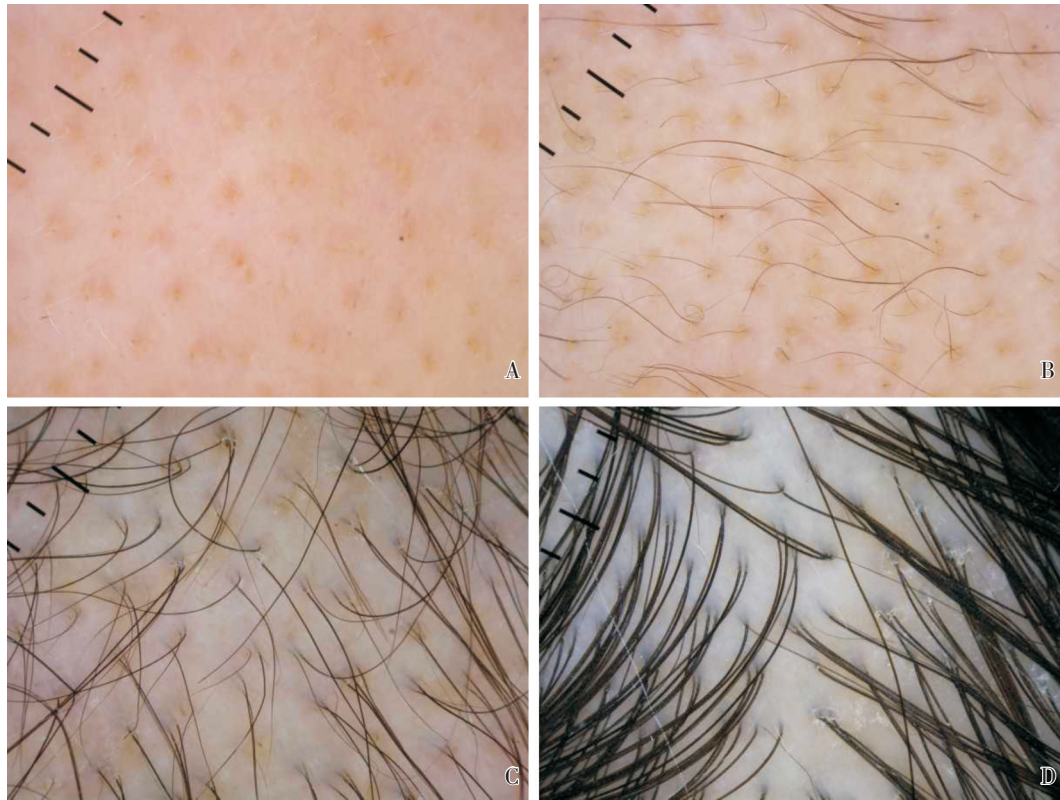
炎或系统性接触性皮炎者常规停药并使用抗组胺药,根据病情严重程度决定是否使用皮质类固醇激素治疗,缓解后根据患者依从性再行搽药治疗。发生色素减退时告知患者继续治疗可能的风险并行 wood's 灯检查,若检查无异常则在密切观察下继续治疗并定期行 wood's 灯检查。发生白癜风时立刻停止搽药治疗,并接受白癜风治疗。11 例患者因发生较严重不良反应中途放弃治疗,其中 6 例引发系统性接触性皮炎,2 例严重局部接触性皮炎,2 例白癜风,1 例色素减退。除 2 例引发白癜风的患者治疗时间超过 16 周,其余治疗时间

少于 8 周。

## 2.5 疗效与相关指标分析

2.5.1 DPCP 疗效与疗效影响因素分析 127 例患者中有 116 例坚持治疗,治疗时间是 16~191 周,平均(42 ± 31)周。起效时间是 6~28 周,平均(12.6 ± 5.3)周。其中毛发生长评分 A0-A5 分别为 48 例、10 例、6 例、9 例、21 例和 22 例,治愈率为 37.1%,有效率为 44.8%。

卡方检验分析不同分组有效率差异从而观察不同因素对疗效的影响,可见临床类型为带状型组和全普秃组、脱发面积越大、发病年龄小、病程



A: Before treatment, yellow-dots sign; B: 1-2 black vellus grows from each hair follicle unit; C: The quantities and diameter of vellus increase and yellow-dots sign fades gradually; D: Healthy terminal hair grows well and yellow-dots sign disappears completely.

图1 DPCP 治疗斑秃过程中皮肤镜下的变化

Fig.1 Scalp change under dermoscopy during effective DPCP treatment to patients with alopecia areata



A: severe contact dermatitis; B: systemic contact dermatitis; C: vitiligo

图2 DPCP 治疗斑秃的严重不良反应

Fig.2 Severe adverse events during DPCP treatment to patients with alopecia areata

越长、病情处于稳定期的斑秃疗效较差(表2)。另外治疗年龄越小、皮肤镜下黑点或断发征阴性则疗效较差,考虑是治疗年龄与发病年龄成正相关(Spearman  $r = 0.465, P < 0.01$ )、黑点或断发征阴性与稳定期成正相关(Spearman  $r = 0.350, P < 0.01$ )的原因。性别、指甲累及、斑秃家族史、异位

病史对疗效无明显影响。此外,按治疗前6月内是否激素治疗、治疗中是否激素治疗、皮肤镜下是否有黄点或营养不良毛发征、外周血 IL-6、IgE、FT3、抗甲状腺抗体、ANA 是否升高分组,组间有效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本组 DPCP 的反应浓度(最先维持至少4次的



图3 三例分别治疗有效、复发和无效患者治疗前后大体照片

Fig.3 Global scalp views in three cases of response, relapse and nonresponse respectively at pre- and after treatment

浓度)为0.001%~0.5%,最终维持浓度为0.001%~2%。虽差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但表2可见DPCP反应浓度和最终维持浓度越低则疗效越好的趋势。

2.5.2 DPCP复发与相关影响因素分析 52例有效患者中有19例(36.5%)在治疗中复发,复发时间为治疗后16~90周,平均( $42 \pm 20$ )周。不同性别、治疗年龄、发病年龄、病程、临床分型、脱发面积、甲改变、斑秃家族史以及异位病史的复发率差异皆无统计学意义( $P > 0.05$ )。复发后治疗时间为8~27周( $16.3 \pm 6.8$ 周),复发患者中有12例(63.2%)继续治疗有效。

### 3 讨论

目前斑秃的发病机制具体不明,尚无根治本

病、预防复发的治疗方法。难治性斑秃一般是指顽固、重症斑秃,其特点是难治、易复发<sup>[11]</sup>。本研究中,绝大多数斑秃患者处于稳定期,而进展期多是由斑秃复发所致,同时不少患者治疗前曾接受激素治疗无效或有效后复发,符合难治性斑秃的特征。另外,研究发现发病年龄越小、病程越长、甲累及以及ANA升高者,斑秃的病情程度越严重,这与既往的报道相符<sup>[11]</sup>。

DPCP局部免疫治疗在斑秃头皮导致变应性接触性皮炎使得毛发再生,而接触性皮炎分为致敏阶段和激发阶段,目前认为治疗的前提为DPCP致敏成功,如未能致敏成功则DPCP局部免疫疗法无法起效。本研究中127例患者皆致敏成功,在初始2%DPCP致敏阶段及后续激发阶段皆有红斑甚至水疱、脱屑伴瘙痒或烧灼感,并未如国外报道<sup>[12-13]</sup>发现DPCP致敏未成功患者。此

外, Wasylyszyn 等<sup>[13]</sup>发现咪喹莫特可逆转 DPCP 致敏未成功斑秃患者对 DPCP 的免疫耐受从而使 DPCP 致敏成功并成功长出毛发。

皮肤镜在辅助诊断斑秃、评估病情、疗效以及确认复发方面有着极大帮助。另外, 治疗前皮肤镜观察到的征象, 不仅是作为辅助诊断斑秃的征象, 也可作为预测疗效的指标, 本研究发现皮肤镜下黑点征或断发征阳性者, 预后较好, 其中原因可能是黑点、断发征象与斑秃进展期相关, 而本研究中, 进展期斑秃疗效明显高于稳定期。

DPCP 局部免疫治疗中, 在毛发明显新长之前, 瘙痒、红斑等轻度接触性皮炎反应作为确认 DPCP 与皮肤相互作用的观察指标, 是几乎必不可少的, 故本研究中轻度接触性皮炎发生率非常高。同时长期搽药引起的炎症后色素沉着也是正常反应, 故色沉发生率也不低。但包括淋巴结肿大在内轻度不良反应可在治疗中或停药后自行恢复, 也不会引起患者的不适从而降低依从性, 无需特殊处理。值得特别注意的是治疗过程中较严重的不良反应, 因为这不仅可能加重难治性斑秃患者本已沉重的心理负担, 降低患者的依从性, 还会导致身体上的不适或病理改变, 甚至发展为白癜风, 同样会影响患者心理和社交活动。另外值得一提的是, 本研究发现一例罕见的出汗异常不良反应, 与对照侧相比, 患者搽药侧头皮出汗明显减少, 这在以往报道未发现<sup>[3]</sup>。本研究将色素减退也列入严重不良反应是为提示色素减退继续治疗时可能进展为白癜风, 及时终止治疗可有效避免白癜风的发生, 本研究中 2 例白癜风终止治疗时间皆超过 16 周, 明显长于其他因不良反应终止治疗者, 这也从另一方面佐证这一观点, 故观察到白斑时应首先行 wood's 灯检查排除白癜风, 之后在严密观察下治疗并定期行 wood's 灯检查, 如有向白癜风转化趋势应立即停止治疗。不论是为降低患者的不适感、避免白癜风等严重不良反应, 还是提高患者依从性从而保证疗效, 目前医学界正在不断地对传统局部免疫疗法进行改良。Choe 等人<sup>[14]</sup>采用亚临床致敏、低浓度激发的改良 DPCP 疗法降低治疗过程中的不良反应, 而 Yoshimasu 等<sup>[15]</sup>通过不致敏而且直接低浓度搽药的方式来避免初次高浓度致敏带来的严重不良反应, 同时以上改良法皆不影响疗效。

本研究的起效时间(搽药侧肉眼可见新生黑

色毳毛)平均为 12.6 周, 与既往报道<sup>[4, 16]</sup>相符。故治疗前应跟患者充分沟通, 避免长时间未见效果而导致依从性下降, 另外还应告知患者在搽药侧明显毛发再生后开始全头搽药, 一般在开始起效后 1-2 月。由于本疗法的特点, 这一起效时间有一部分是花费在寻找适合浓度上, 故如能在开始就找到合适浓度, 便可缩短起效时间。基于此原理, Sriphojanart 等<sup>[17]</sup>在致敏后第一次搽药时在头皮不同区域应用多个浓度, 从而根据不同浓度区域的反应找到合适浓度并以此浓度开始治疗, 因此显著缩短了近 4 周的起效时间。另外, Durdu 等<sup>[18]</sup>联用 DPCP 和蒺藜也缩短了近 4 周的起效时间。

本研究的有效率为 44.8%, 在以往报道的 22% ~ 75%<sup>[19]</sup>内。重症斑秃的 DPCP 疗效与临床类型密切相关, 全普秃及带状型斑秃疗效明显低于其他类型斑秃。同时脱发面积越大、发病年龄越小, 病程越长, 预后越差, 与既往研究<sup>[3]</sup>相符。本研究发现治疗年龄越小, 疗效越差, 但这很可能是因为治疗年龄小的患者发病年龄也小, 相关性分析也表明两者明显成正相关。另外, 稳定期疗效也不佳。同时病程越长, 病情越可能处于稳定期。这可能是因为病程越长者, 斑秃毛囊周的炎症环境越顽固, 越难以被其他手段(激素或局部免疫疗法)扰动改变, 而活动期炎症环境明显活跃, 更容易被治疗手段干扰改变, 从而更易起效。而黑点、断发皮肤镜征象与活动期相关, 可作为疗效较佳的预测指标, 这在以往报道罕见<sup>[3, 8, 20-21]</sup>。这也提示我们重症斑秃的治疗不可拖延, 最好趁脱发面积小、病程短、病情处于活动期时马上治疗。本研究中, 指甲累及、异位病史、家族史、抗甲状腺抗体等实验室指标与疗效不相关, DPCP 敏感浓度以及维持浓度与疗效的观察提示 DPCP 治疗过程中如越早稳定在较低搽药浓度则可能疗效越佳, 而以往报道<sup>[3, 8, 20-22]</sup>对以上疗效影响因素观点不一。由于 DPCP 的治疗机制与激素不同, 令人担忧 DPCP 治疗前或治疗中接受激素治疗是否会影响最终疗效, 而本研究的发现是无明显影响。目前 DPCP 疗法针对病情较轻、病程较短的重症斑秃疗效尚可, 但对病程较长的全普秃和带状型斑秃则有效率甚至痊愈率较低, 将来应该进一步改善 DPCP 疗效。

Choe 等<sup>[23]</sup>报道 DPCP 维持治疗复发率为 24.4% 而不维持治疗的复发率为 68.2%, 本研究观

察到的治疗中复发率为36.5%,与以上维持治疗复发率相近。同时,不同性别、治疗年龄、发病年龄、病程、临床分型、脱发面积、甲改变以及异位病史与复发率无相关,与既往报道<sup>[12]</sup>相符。但是本研究发现复发后有不低比例患者(36.8%)继续DPCP治疗未再起效,与既往认为的复发后继续治疗有效有所出入。不足的是本研究并未在停药后继续随访,故未知停药后复发率以及总体复发率。目前除了维持治疗<sup>[22-23]</sup>,并无其他相关局部免疫疗法改良来降低复发率。另外,本研究不足之处在于回顾性研究的实验设计、样本量还不够

大以及未对患者进行规律、长期的随访。

综上所述,我们报道了DPCP局部免疫疗法的使用方法、不良反应、有效率、复发率等方面并分析了与疗效相关的多种因素,发现外用DPCP治疗难治性斑秃疗效确切且相对安全,并可避免长期使用皮质类固醇激素和免疫抑制剂的毒副作用。因此该治疗对于重症斑秃患者,特别是对激素无效、复发、耐受性差者,不失为一个较好的治疗选择。另外,重症斑秃不可拖延,脱发面积小、病程短、活动期时DPCP治疗效果最佳。

### 参考文献

- [1] 杨雨清,叶艳婷,章星琪.斑秃毛囊退行性变及局部炎症细胞浸润的研究进展[J].国际皮肤性病学杂志,2014,40(1):49-51.  
Yang YQ, Ye YT, Zhang XQ. Hair follicle regression and perifollicular inflammatory infiltrate in alopecia areata[J]. Int J Dermatol Venereol, 2014, 40(1): 49-51.
- [2] 章星琪.重症斑秃的治疗策略[J].中国医学文摘(皮肤科学),2016,38(2):471-474.  
Zhang XQ. Clinical management of severe type of alopecia areata [J]. China Med Abstr (Dermatol), 2016, 38(2): 471-474.
- [3] Sutherland L, Laschinger M, Syed Z, et al. Treatment of alopecia areata with topical sensitizers [J]. Dermatitis, 2015, 26(1): 26-31.
- [4] Pan RJ, Liu JJ, Xuan X, et al. Chinese experience in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone [J]. J Dermatol, 2015, 42(2): 220-221.
- [5] Luk NM, Chiu LS, Lee KC, et al. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone among Chinese patients with steroid resistant and extensive alopecia areata[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(3): e400-e405 [2018-06-23]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12009>
- [6] 陈琇,程波.二苯环丙烯酮治疗12例严重斑秃的疗效观察[J].福建医科大学学报,2016,50(2):138-140.  
Chen X, Cheng B. Efficacy of diphenylcyclopropenone in the treatment of 12 cases of severe alopecia areata [J]. J Fujian Med Univ, 2016, 50(2): 138-140.
- [7] 张琼翔,吴云,李秉煦.二苯环丙烯酮治疗斑秃16例疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(05):407-409.  
Zhang XQ, Wu Y, Li BX. Efficacy of immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata [J]. Chin J Derm Venereol, 2012, 26(05): 407-409.
- [8] 巩毓刚,赵莹,张小婷,等.局部免疫法治疗重型斑秃的疗效及作用机制分析[J].中山大学学报(医学科学版),2012,33(02):216-222.  
Gong YG, Zhao Y, Zhang XT. Topical immunotherapy of severe alopecia areata: Therapeutic effects and mode of action [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2012, 33(2): 216-222.
- [9] Olsen E A, Hordinsky M K, Price V H, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II [J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(3): 440-447.
- [10] 曹慧,杨雨清,李水凤,等.强效糖皮质激素局部封包法治疗儿童斑秃疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2015,44(10):647-651.  
Cao H, Yang YQ, Li SF, et al. Clinical efficacy of topical potent glucocorticoid with occlusion for the treatment of alopecia areata in child [J]. J Clin Dermatol, 2015, 44(10): 647-651.
- [11] 章星琪.难治性斑秃的诊治经验[J].皮肤病与性病,2016,38(2):101-105.  
Zhang XQ. Experience in the diagnosis and treatment of refractory alopecia areata [J]. J Dermatol

- Venereol, 2016, 38(2):101-105.
- [12] Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, et al. Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: Retrospective data analysis of 50 patients [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2015, 17(2): 50-55.
- [13] Wasyłyszyn T, Borowska K. Possible advantage of imiquimod and diphenylcyclopropenone combined treatment versus diphenylcyclopropenone alone: An observational study of nonresponder patients with alopecia areata [J]. *Austral J Dermatol*, 2017, 58(3): 219-223.
- [14] Choe SJ, Lee S, Pi LQ, et al. Subclinical sensitization with diphenylcyclopropenone is sufficient for the treatment of alopecia areata: Retrospective analysis of 159 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 78(3): 515-521.
- [15] Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata [J]. *Autoimm Rev*, 2016, 15(7): 664-667.
- [16] El KJ, Abd-El-Baki J, Succariah F, et al. Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: the Lebanese experience [J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(12): 1551-1556.
- [17] Sriphojanart T, Khunkhet S, Suchonwanit P. A retrospective comparative study of the efficacy and safety of two regimens of diphenylcyclopropenone in the treatment of recalcitrant alopecia areata [J]. *Dermatology Reports*, 2017, 7399(9): 55-58.
- [18] Durdu M, Özcan D, Baba M, et al. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(4): 640-650.
- [19] Jang YH, Jung HJ, Moon SY, et al. Systematic review and quality analysis of studies on the efficacy of topical diphenylcyclopropenone treatment for alopecia areata [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 170-172.
- [20] Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata - a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(4): 503-507.
- [21] 巩毓刚,赵莹,章星琪. 二苯环丙烯酮局部免疫治疗斑秃的研究进展 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2011, 25(9): 721-723.
- Gong YG, Zhao Y, Zhang XQ. The Development of diphenylcyclopropenone in topical immunotherapy of alopecia areata [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2011, 25(9): 721-723.
- [22] El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A, et al. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(3): 264-269.
- [23] Choe SJ, Lee S, Lee H, et al. Efficacy of topical diphenylcyclopropenone maintenance treatment for patients with alopecia areata: A retrospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1): 205-207.

(编辑 刘清海)