

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.017
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0096-05

临床研究·论著

钙基抗菌多肽复合物凝胶治疗头皮 脂溢性皮炎的疗效观察

林文君¹, 吕书影¹, 曲保全¹, 王英², 崔增慧³, 陈磊³, 杨顶权²

[1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院 皮肤病与性病科, 北京 100029;
3. 贝壳派创新科技(深圳)有限公司, 广东 深圳 518101]

摘要: 目的 探讨钙基抗菌多肽复合物凝胶对糠秕马拉色菌的抑制作用及其治疗头皮脂溢性皮炎的临床疗效和安全性。**方法** 采用体外抑菌实验检测钙基抗菌多肽复合物凝胶抑制糠秕马拉色菌的有效性和最低抑菌浓度。选取2019年3月—2019年10月中日友好医院皮肤病与性病科门诊60例头皮脂溢性皮炎患者, 根据治疗方案分为实验组和对照组, 每组30例。实验组外用钙基抗菌多肽复合物凝胶, 对照组外用钙基抗菌多肽复合物凝胶基质, 两组产品直接涂抹于患者皮损部位, 3次/d, 治疗4周。记录两组患者治疗前后的症状评分, 评价整体临床疗效, 并记录不良事件。**结果** 体外抑菌实验结果表明, 钙基抗菌多肽复合物凝胶对糠秕马拉色菌具有抑制性, 最低抑菌浓度为0.3 mg/ml。临床研究结果表明, 治疗前, 两组症状评分及真菌镜检结果无统计学意义。连续治疗4周后, 实验组有效率为85.19%, 对照组有效率为52.17%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后各症状评分差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 实验组真菌镜检阴转率高于对照组($P < 0.05$)。两组均未发生任何不良反应。**结论** 钙基抗菌多肽复合物凝胶对糠秕马拉色菌具有抑制作用, 能减轻脂溢性皮炎患者的痛苦, 是一种治疗头皮脂溢性皮炎安全、有效的辅助方法。

关键词: 脂溢性皮炎; 头部; 糠秕马拉色菌; 钙基抗菌多肽复合物; 临床观察

中图分类号: R756

文献标识码: A

Clinical effect of calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel on scalp seborrheic dermatitis

Wen-jun Lin¹, Shu-ying Lü¹, Bao-quan Qu¹, Ying Wang², Zeng-hui Cui³, Lei Chen³, Ding-quan Yang²
[1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Dermatology and Sexology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Shell Party Innovation Technology (Shenzhen) Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518101, China]

Abstract: Objective To explore the inhibitory effect of calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel on *Malassezia* and its clinical efficacy and safety in treating seborrheic dermatitis. **Methods** In vitro bacteriostatic experiment: to explore the effectiveness and minimum bacteriostatic concentration of calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel on inhibiting *Malassezia*. Clinical studies: 60 selected patients with head dermatitis seborrheica were randomly divided into experimental group and control group, 30 cases in each group. The experimental group was externally applied with calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel, and the control group was externally applied with gel matrix. And both of them were directly applied on the skin lesions, 3 times a day for 4 weeks. The changes of symptoms before and after treatment, the occurrence of adverse reactions, and the overall clinical efficacy of the two groups were recorded and evaluated. **Results** In vitro

收稿日期: 2021-04-05

[通信作者] 杨顶权, E-mail: ydqlx@163.com

bacteriostatic experiments show that calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel was effective against *Malassezia*, the minimum inhibitory concentration was 0.3 mg/ml. Clinical research results: Before treatment, the symptom scores and mycoscopic examination results of the two groups were not statistically significant. After 4 weeks of continuous treatment, the effective rate of the experimental group was 85.19%, and the effective rate of the control group was 52.17%. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, there were significant differences in the differential value of symptom scores between the two groups before and after treatment ($P < 0.05$), and the negative conversion rate of mycology was also significantly higher than the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions occurred in the two groups. **Conclusion** The calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel has an inhibitory effect on *Malassezia furfur*, can alleviate the pain of patients with seborrheic dermatitis, and is a safe and effective auxiliary method for the treatment of scalp seborrheic dermatitis.

Keywords: dermatitis, seborrheic; scalp; *Malassezia*; calcium-based antimicrobial polypeptide compounds; clinical observation

脂溢性皮炎是皮肤科常见的、以头面部为主要好发部位的一种多发性慢性炎症性疾病^[1], 常见于青壮年或乳儿期。累及头皮的典型症状为红斑基础上覆有油腻性鳞屑, 同时伴有瘙痒和头皮异味, 严重时伴有糜烂、渗出、毛囊炎、脱发等症状, 给患者的形象、生活和心理造成一定影响^[2]。糠秕马拉色菌在脂溢性皮炎发生过程中起重要作用。本研究进行体外抑菌实验的基础研究, 并通过临床观察探讨钙基抗菌多肽复合物凝胶对头皮脂溢性皮炎的治疗效果, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株与菌液制备

糠秕马拉色菌 ATCC44344 购自上海保藏生物技术中心。用接种钩挑取适量菌液, 加于无菌生理盐水中搅拌成悬液, 不断调整菌液使用浓度, 直至达到 5×10^5 CFU/ml^[3]。

1.2 试剂与药物

钙基抗菌多肽复合物凝胶[海得宝凯普斯泰冷敷凝胶, 贝壳派创新科技(深圳)有限公司, 鲁济械备 20190008 号, 25 g/瓶], 2% 酮康唑洗液(采乐洗液, 西安杨森制药公司, 国药准字: H20000588, 50 ml/瓶)。

1.3 试管药基法

①制备 1 L 沙氏培养基, 并灭菌备用。融化培养基, 保持恒温, 使其一直处于融化状态。②制备药样培养基, 设为阳性对照组。将不同规格的药样(钙基抗菌多肽复合物凝胶分别为 2.0 mg、1.6 mg、1.2 mg、0.8 mg、0.4 mg; 2% 酮康唑洗液分别为 2.0 μ g、1.6 μ g、

1.2 μ g、0.8 μ g、0.4 μ g) 分别与 1 ml 沙氏培养基均匀融合, 得到 10 组不同浓度的药样培养基: 钙基抗菌多肽复合物凝胶类培养基终浓度为 0.5 mg/ml、0.4 mg/ml、0.3 mg/ml、0.2 mg/ml、0.1 mg/ml; 2% 酮康唑洗液类培养基终浓度为 0.5 μ g/ml、0.4 μ g/ml、0.3 μ g/ml、0.2 μ g/ml、0.1 μ g/ml。对以上 10 个药样培养基分开储存, 每个试管 4 ml, 并标记。③制备普通培养基, 设为阴性对照组。取 5 个培养基加入等体积的蒸馏水, 将其做成普通 50% 培养基。④加菌培养。取等容量(50 μ l)糠秕马拉色菌菌液加入药样培养基与普通培养基试管中, 放置于真菌培养箱内, 32 $^{\circ}$ C 条件下培养, 2 d 观察 1 次, 连续观察 10 d。⑤结果判定。培养结束, 若在阳性对照组试管中未观察到移种过后糠秕马拉色菌的生长, 则说明药物对该菌种存在抑制作用; 若阳性对照组与阴性对照组比较, 糠秕马拉色菌的生长情况相似, 则说明药物对该菌种无抑制作用。根据两药各自 5 管中 3 管以上菌种的生长情况来判断抑菌情况。实验重复 3 次, 取 3 次结果的平均值^[4]。实验部分过程见图 1、2。

1.4 一般临床资料

选取 2019 年 3 月—2019 年 10 月北京中日友好医院皮肤病与性病科门诊收治的典型头皮脂溢性皮炎患者 60 例。根据随机双盲实验规则, 将纳入的患者随机分为实验组和对照组, 每组 30 例。最终共完成 50 例: 实验期间, 实验组 3 例脱落, 有效 27 例; 对照组 7 例脱落, 有效 23 例。所有纳入患者的性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: ①年龄 5~70 岁; 性别不限; ②参照《中国临床皮肤病学(第二版上

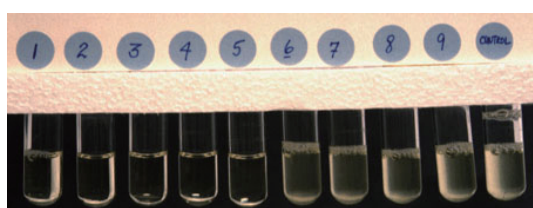


图1 钙基抗菌多肽复合物凝胶水溶液体外培养

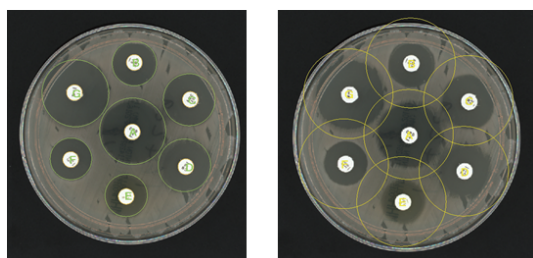


图2 钙基抗菌多肽复合物凝胶水溶液纸片扩散抑菌实验

册)》^[5]头面部脂溢性皮炎的诊断标准(头皮有片状灰白色鳞屑,基底红斑、瘙痒,油脂溢出明显或有油腻性鳞屑性斑片),经真菌镜检查结合临床症状确诊为头皮脂溢性皮炎;③能按照要求使用钙基抗菌多肽复合物凝胶或其基质,并接受定期随访、签订知情同意书者;④3个月内没有进行过系统治疗,1个月内未进行过局部治疗;⑤没有严重的系统性疾病和精神疾病。排除标准:①对钙制剂过敏者;②妊娠期妇女;③研究人员认为不适合参加该临床研究的其他情况。

1.5 治疗方法

实验组使用钙基抗菌多肽复合物凝胶,对照组使用钙基抗菌多肽复合物凝胶的基质(成分有水、甘油、羟乙基纤维素、薄荷醇,具有基础保湿作用)。两组患者外用相应药物涂抹于皮肤病变部位,治疗4周,3次/d。观察所有患者治疗前和治疗后的红斑、脱屑、油脂和瘙痒情况,对各项指标进行评分,并记录不良事件。选择皮损最明显处为靶区,采集治疗前与治疗4周后的毛发镜照片,进行真菌直接免疫荧光检测。根据靶区症状和真菌直接免疫荧光检测结果,对整体的临床疗效进行评估。

1.6 疗效评价

1.6.1 症状评分 参照《中药新药临床研究指导原则》对患者皮损靶区的红斑、鳞屑、油脂、瘙痒的症状进行评分^[6]。红斑评分标准:没有症状的判定为0分;有淡褐色红斑的为轻度,判定为1分;有淡红色红斑的为中度,判定为2分;有鲜红色红斑

为重度,判定为3分。鳞屑评分标准:没有鳞屑记0分;有散在鳞屑为轻度,记1分;有较多且密集鳞屑但数量可计的为中度,记2分;有非常密集且融合成片难以计数的鳞屑为重度,记3分。油脂评分标准:没有油脂记0分;头发尚有飘逸感但有轻度油渍的为轻度,记1分;头发有明显油光感为中度油渍记2分;发根黏连固定成型的为重度油渍,记3分。瘙痒评分标准:没有瘙痒记0分;可以正常生活但有轻度瘙痒的记1分;瘙痒对生活质量造成一定的影响但尚可忍耐接受的为中度瘙痒,记2分;瘙痒导致日常工作与生活极其困难且难以忍受的为重度瘙痒,记3分。

1.6.2 临床疗效评价 按照尼莫地平法,症状评分减少率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。根据《中医病症诊断疗效标准(2017版)》^[7]制定临床疗效的判定方法:痊愈,症状评分减少≥95%;显效,症状评分减少70%~<95%;有效,症状评分减少30%~<70%;无效,症状评分减少<30%。临床总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.6.3 不良反应 用药后,密切监测并仔细询问患者用药部位及全身是否出现皮损处的红肿、脱发、局部刺痒、疼痛及灼热感,甚至全身过敏反应等,记录并比较两组不良事件的发生率。

1.7 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料用等级表示,比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体外抑菌实验

遵循药物的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)判定原则,即以肉眼观察,药物最低浓度管无细菌生长;通过对两种药物的多浓度梯度抑菌实验得出两者的MIC结果:钙基抗菌多肽复合物凝胶对糠秕马拉色菌的MIC是0.3 mg/ml,2%酮康唑洗液的MIC为0.2 μ g/ml。

2.2 两组治疗前后症状评分差值的比较

两组患者治疗前后各症状评分差值的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。治疗4周时,实验组鳞屑(见图3A、B)、红斑(见图3C、D)、

油脂 (见图 3E、F) 的改善直观可视。

表 1 两组患者治疗前后各症状评分差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	红斑	鳞屑	油脂	瘙痒
实验组	1.15 ± 0.51	1.20 ± 0.54	1.15 ± 0.50	1.25 ± 0.52
对照组	0.45 ± 0.65	0.49 ± 0.50	0.52 ± 0.57	0.55 ± 0.48
t 值	4.231	4.771	4.139	4.917
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

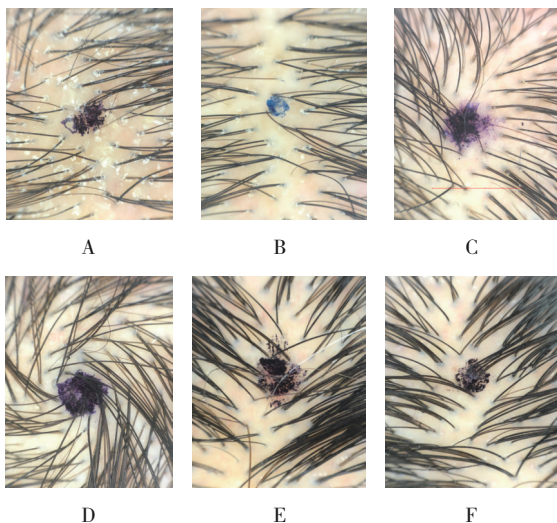


图 3 实验组各症状治疗前后比较 (毛发镜 × 40)
A: 治疗前, 头皮大量鳞屑; B: 治疗后, 鳞屑明显减少; C: 治疗前, 红斑明显, 范围较大; D: 治疗后, 红斑明显缩小; E: 治疗前, 油脂较多; F: 治疗后, 油脂减少。

图 3 实验组各症状治疗前后比较 (毛发镜 × 40)

2.3 两组真菌抑制率比较

两组患者治疗前真菌镜检结果均显示阳性, 治疗 4 周时, 实验组的真菌镜检阴性率为 66.67% (18 例), 对照组的真菌镜检阴性率为 17.19% (4 例), 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.239$, $P=0.000$)。实验组患者真菌直接免疫荧光检测结果见图 4。

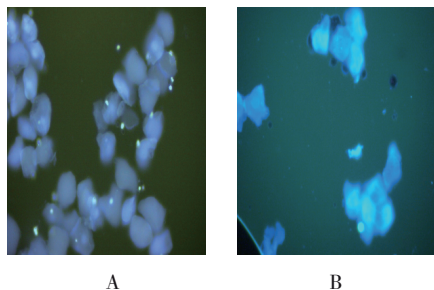


图 4 实验组患者真菌直接免疫荧光检测图 (× 40)
A: 治疗前, 真菌镜检结果显示阳性, 可见大量真菌菌落; B: 治疗后, 真菌镜检结果显示阴性或仅可见少量菌丝、孢子。

图 4 实验组患者真菌直接免疫荧光检测图 (× 40)

2.4 两组临床疗效比较

治疗 4 周时, 实验组临床治疗有效率为 85.18%, 对照组临床治疗有效率为 52.17%。两组临床治疗有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。治疗过程中两组均无不良反应。

表 2 两组临床疗效比较 例 (%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率
实验组	27	3(11.11)	8(29.63)	12(44.44)	4(14.82)	23(85.18)
对照组	23	0(0.00)	2(8.70)	10(43.47)	11(47.83)	12(52.17)
Z/ χ^2 值				-3.081		6.445
P 值				0.002		0.011

3 讨论

脂溢性皮炎病因复杂, 目前公认的主要原因是皮脂分泌过多, 糠秕马拉色菌增殖过度, 进而诱发局部炎症^[8-9]。治疗以抗真菌药物为主。口服和外用制剂起效快, 但停药后复发率高, 长期使用有一定的副作用^[2, 10]。因此, 寻找治疗脂溢性皮炎安全、有效的方法成为近年来的研究热点。

钙基抗菌多肽复合物凝胶主要成分为凯普斯泰, 由多种抗菌多肽和活性钙通过核心包埋技术结合在一起。其中, 抗菌多肽主要在生物体抵御外界侵袭时产生, 在对抗多种病原微生物的侵入时显示出良好的抗菌活性; 不同抗菌谱抗菌多肽的组合方式使得凯普斯泰凝胶具备优良的广谱抗菌效果^[11-16]。活性钙是由海洋贝类经改性而成的天然钙, 其在收缩毛细血管、增强毛细血管壁致密性及降低毛细血管通透性等方面有着良好的临床效果, 能够很好地保护细胞膜, 抑制炎症介质释放, 减少渗出, 具有良好的消肿、抗炎、抗过敏的作用^[17-19]。这使凯普斯泰凝胶对湿疹类皮炎的红斑、水肿和瘙痒具有良好的治疗作用。另外, 凯普斯泰凝胶产品使用的原材料均取自天然, 无激素、抗生素或防腐剂, 易于清洗, 药性温和、无刺激性, 不损伤幼嫩皮肤, 适于孕妇、婴幼儿和肌肤敏感人群长期使用^[20]。

真菌和细菌是湿疹和皮炎的重要致病因素^[21-23]。本研究的体外抑菌实验显示, 钙基抗菌多肽复合物凝胶对糠秕马拉色菌具有抑制性, 最小抑菌浓度为 0.3 mg/ml, 抑菌效果与 2% 酮康唑洗剂

相似。此外,有研究^[21]发现,钙基抗菌多肽复合物凝胶也能够抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和白色念珠菌的活性;根据本研究临床研究结果发现,实验组真菌的抑制率优于对照组,且实验组治疗前后红斑、鳞屑、油脂、瘙痒症状评分的差值较对照组大,证明实验组治疗效果更佳。结合本研究两种结果可以看出,钙基抗菌多肽复合物凝胶具有良好的抑制糠秕马拉色菌的作用,对头皮脂溢性皮炎的主要症状有效,发挥抗炎抑菌作用。本研究过程中,两组患者均无任何不良反应,证明治疗方法安全可靠。

综上所述,钙基抗菌多肽复合物凝胶是治疗脂溢性皮炎安全有效的辅助方法之一,具有良好的抗炎抑菌效果,这也为其辅助治疗其他常见的湿疹类皮炎提供了一定的理论支持。

参 考 文 献 :

- [1] 孙瑞丽,顿耿,王哲新.自制脱脂洗剂联合伊曲康唑胶囊治疗头皮脂溢性皮炎 86 例疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2020,19(2):166-167.
- [2] 吴娟,叶俊儒,陈力,等.伊曲康唑联合吡美莫司治疗面部脂溢性皮炎的效果观察及其对皮肤生理参数和炎症因子水平的影响[J].广西医学,2017,39(1):48-51.
- [3] 高坤平,杨文信.复方皂矾功能洗发水对马拉色菌体外抑菌活性的实验研究[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(11):111-113.
- [4] 孙绪丁,刘振勋,樊苗,等.复方黄柏液涂剂体外抑菌效果研究[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(9):9-10.
- [5] 赵辨.中国临床皮肤病学(第二版上册)[M].南京:江苏科学技术出版社,2017:741.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:124-129.
- [7] 国家中医药管理局.中医病症诊断疗效标准(2017版)[S].北京:中国中医药出版社,2017:246-248.
- [8] BADAoui A, MAHE E. Acne, rosacea, seborrheic dermatitis[J]. La Revue du praticien, 2018, 68(8): e303-e309.
- [9] 祝行行,蒋文静,朱威.脂溢性皮炎病因机制的研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2017,10(1):41-43.
- [10] 李天浩,邹大涛,张蕾,等.头皮脂溢性皮炎中医外治进展[J].云南中医中药杂志,2019,40(2):81-83.
- [11] LAM S J, O'BRIEN-SIMPSON N M, PANTARAT N, et al. Combating multidrug-resistant gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers[J]. Nature Microbiology, 2016, 1(11): 16162.
- [12] 张溪,弓磊.抗菌肽抗菌机制及研究热点[J].中国组织工程研

究,2020,24(10):1634-1640.

- [13] JOO H S, FU C I, OTTO M. Bacterial strategies of resistance to antimicrobial peptides[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371(1695): 20150292.
- [14] MITCHELL S A, TRUSCOTT F, DICKMAN R, et al. Simplified lipid II-binding antimicrobial peptides: design, synthesis and antimicrobial activity of bioconjugates of nisin rings A and B with pore-forming peptides[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(21): 5691-5700.
- [15] LEE E Y, ZHANG C S, DI DOMIZIO J, et al. Helical antimicrobial peptides assemble into protofibril scaffolds that present ordered dsDNA to TLR9[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1012-1021.
- [16] 江秋云,陈磊,蒋磊.一种生物复合抗菌吸附材料的制备及其性能分析[J].中国生物制品学杂志,2018,31(9):960-964.
- [17] 许文,夏云昆.盐酸西替利嗪联合葡萄糖酸钙、维生素C等治疗慢性荨麻疹的疗效[J].武警医学,2017,28(12):1202-1204.
- [18] HUANG X, LI Z, SUN R. Synergistic actions of histamine-releasing factor and histamine releasing factor-reactive IgE in chronic urticaria[J]. International Archives of Allergy & Immunology, 2017, 172(1): 27-32.
- [19] ASERO R, MARZANO A V, FERRUCCI S, et al. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria[J]. International Archives of Allergy & Immunology, 2017, 172(1): 40-42.
- [20] 何金.贻贝提取物(钙基抗菌多肽复合物)与黄柏中药制剂在婴儿特应性皮炎临床疗效中的观察对比[J].医药卫生,2019,6(3):30-31.
- [21] ADALSTEINSSON J A, KAUSHIK S, MUZUMDAR S, et al. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis[J]. Experimental Dermatology, 2020, 29(5): 481-489.
- [22] ALEXANDER H, PALLER A S, TRAUHL-HOFFMANN C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group[J]. The British Journal of Dermatology, 2020, 182(6): 1331-1342.
- [23] 杜金红.皮炎湿疹患者皮肤细菌、真菌的检测分析[J].皮肤病与性病,2019,41(1):98-99.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 林文君,吕书影,曲保全,等.钙基抗菌多肽复合物凝胶治疗头皮脂溢性皮炎的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2021,31(23):96-100.

Cite this article as: LIN W J, LÜ S Y, QU B Q, et al. Clinical effect of calcium-based antimicrobial polypeptide compounds gel on scalp seborrheic dermatitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(23): 96-100.