

复方青黛胶囊临床应用专家共识

中华中医药学会皮肤科分会

关键词:复方青黛胶囊;临床应用;专家共识

中图分类号:R758.63

文献标识码:B

文章编号:1672-0709(2024)04-0359-04

复方青黛胶囊(国药准字 Z20010157,国家医保乙类),有清热解毒、化瘀消斑和祛风止痒的功效,被国家中医药管理局授予优质产品称号,并获得陕西省科技进步三等奖。复方青黛胶囊保持了丸剂的良好疗效,但服用量减少,不良反应降低^[1],得到了医患人员广泛认可。多篇指南和共识推荐应用于银屑病及玫瑰糠疹等炎症性皮肤病^[2-8],但对于临床适用人群、用药疗程等问题尚缺乏指南或共识的详细规范及指导。为进一步规范复方青黛胶囊的临床应用,指导临床广大医师合理规范用药,由中华中医药学会皮肤科分会组织相关专家讨论并起草本共识,采用推荐分级评价、制定与评估(GRADE)体系评价证据等级,本共识专家组经多次研讨,形成《复方青黛胶囊临床应用专家共识》,具体如下。

1 药品基本信息

1.1 处方来源 复方青黛胶囊处方源于《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)^[9]品种复方青黛丸,复方青黛丸由陕西柞水县民间验方改良而来。

1.2 药物组成 复方青黛胶囊是陕西医药控股集团天宁制药有限责任公司原研并独家生产的国家中药第4类新药(批准文号:国药准字 Z20010157),由青黛、马齿苋、白芷、土茯苓、紫草、绵马贯众、蒲公英、丹参、绵萆薢、白鲜皮、乌梅、南五味子(酒蒸)、焦山楂和建曲组成。

1.3 组方特点 组方中青黛和马齿苋为君药,清热解毒、凉血消斑;白芷、土茯苓、蒲公英、绵马贯众和紫草为臣药,解毒消肿、透疹止痛;丹参、白鲜皮和绵萆薢为佐药,祛风止痒、清心除烦;南五味子、乌梅、山楂和建曲为使药,消食和胃、补肾宁心;诸药合用,共奏清热解毒、化瘀消斑、祛风止痒的功效。

2 药理作用及安全性研究

2.1 药理作用 复方青黛胶囊药理作用主要表现为抑制表皮增生、抗炎、镇痛、改变血流参数和止

痒。药理研究表明,复方青黛胶囊可通过调节人永生表皮细胞(HaCaT)^[10-11],抑制其分泌白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,进而减轻银屑病样炎症反应改变。青黛提取物靛玉红可通过抑制DNA甲基转移酶1(DNMT1)的表达及恢复Wnt抑制因子1蛋白(Wif-1)蛋白的表达,进而下调HaCaT细胞中谷氨酰胺转氨酶1(TGase 1)、内披蛋白和角蛋白17(KRT17)等关键蛋白的表达,促进HaCaT的分化,从而发挥在银屑病中的抗角质形成细胞增殖作用^[12]。细胞研究证实,靛玉红和紫草素可通过加快未分化的角质形成细胞的凋亡速度,诱导角质形成细胞凋亡,有抑制增殖和促进凋亡的双向作用^[13]。路又璐等^[14]的研究显示,较高浓度的土茯苓、白鲜皮、白芷、丹参和紫草有抑制表皮细胞增殖的效应。另有研究表明,丹参素可通过调节细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,发挥降低黏附分子表达的作用,紫草醇提取物对银屑病样表皮过度增殖也有较好的作用^[15]。有研究表明,紫草提取物紫草素或可通过抑制抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶合酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)信号通路来抑制银屑病细胞模型的炎症反应^[16]。主要来源于青黛的色胺酮可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核因子 κ B蛋白(NF- κ B)信号通路,下调抑制性 κ B蛋白(I κ B)、NF- κ B p65 亚基(NF- κ B p65)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶1和2(ERK1/2)、IL-1 β 、IL-6和IL-17A,上调血红素加氧酶-1(HO-1),从而将核因子-E2相关因子2(Nrf2)信号激活,达到改善炎症反应及氧化的作用^[17]。白鲜皮的主要成分白鲜皮多糖可抑制IL-23和IL-17等炎症因子的表达,发挥抗炎等作用以治疗银屑病^[18]。“土茯苓-绵萆薢”药对的活性成分或通过TNF、IL-17、MAPK和Th17等多个信号通路,对银屑病发挥治疗作用^[19]。

2.2 安全性研究 急性毒性试验表明,在最大给药 24 g/kg 下,未检出 LD50,最大耐受量结果显示相当于成人日服用剂量的 80 倍。

长期毒性试验结果表明,按照正常服用剂量的 6 倍、45 倍和 90 倍设为低、中、高 3 个剂量组,SD 大鼠经过 6 个月灌胃给药,其血液学、血液生化、脏器系数和组织学等各项指标服药前后未出现异常,未发现明显毒性反应及延迟性毒性反应。

3 疾病诊断

3.1 中医诊断 银屑病中医诊断:白疔,中医病证分类与代码:A08.01.15;参考《寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013 版)》^[21]。血热证银屑病诊断要点:皮疹发展迅速,颜色鲜红,层层鳞屑,瘙痒剧烈,抓之有点状出血,伴口干舌燥,咽喉疼痛,心烦易怒,大便干燥,舌质红,苔薄黄,脉弦滑或数。脓疱型银屑病中医诊断:白疔,中医病证分类与代码:A08.01.15;参考《泛发性脓疱型银屑病中医治疗专家共识》^[20]。血热证脓疱型银屑病的诊断要点:皮损色鲜红或弥漫潮红,多数脓疱,可伴大量渗出或脱屑,伴或不伴发热、心烦、乏力、关节痛、大便干、小便黄和口干;舌红或绛,苔黄或黄腻,脉数。

玫瑰糠疹中医诊断:风热疮,中医病证分类与代码:A08.01.14;参考杨志波教授主编“十三五”规划教材《中医皮肤性病学》^[7]。血热证风热疮诊断要点:皮疹为鲜红或紫红色斑片,鳞屑较多,皮损范围大,瘙痒较剧,伴有抓痕、血痂等;舌红,苔少,脉弦数。

3.2 中医证候 血热辨证要点:主症:①皮损鲜红;②新出皮疹不断增多或迅速扩大;次症:①心烦易怒;②小便黄;③舌质红或绛;④脉弦滑或数;证候确定:具备全部主症和 1 项以上次症。

3.3 西医诊断 寻常型银屑病的西医诊断:ICD-11 编码:EA90.0;参考《中国银屑病诊疗指南(2023 版)》^[8],寻常型银屑病西医诊断要点如下:斑块状银屑病表现为暗红色斑块或浸润性红斑,上覆白色、银白色鳞屑,可有蜡滴现象、薄膜现象和点状出血现象。点滴状银屑病表现为粟粒至甲盖大小丘疹,上覆少许鳞屑,呈点滴状分布,严重时遍及全身,发病前常有急性扁桃体炎,多发生于青少年。

脓疱型银屑病的西医诊断:ICD-11 编码:EA90.4;参考《中国银屑病诊疗指南(2023 版)》^[8],脓疱型银屑病西医诊断要点如下:临床表现为急性泛发全身或局部的无菌性脓疱,可伴有发热、关节肿

胀疼痛和外周血白细胞增多等系统症状。对于皮疹不典型者,皮肤镜、反射式共聚焦激光扫描显微镜(皮肤 CT)或皮损组织病理检查等有助于诊断。掌跖脓疱病根据好发于手掌和足跖部位红斑基础上簇集性无菌性小脓疱诊断。

玫瑰糠疹的西医诊断:ICD-11 编码:EA10;参考赵辨教授主编《中国临床皮肤病学》^[21],玫瑰糠疹西医诊断要点如下:好发于躯干和四肢近端大小不等,数目不定玫瑰色斑片,其上有糠状鳞屑。玫瑰糠疹有自限性,一般持续 6~8 周而自愈,但也有经久不愈的情况。

4 复方青黛胶囊临床应用建议

4.1 适应证

4.1.1 血热证银屑病、玫瑰糠疹 复方青黛胶囊临床治疗皮肤疾病需要病症结合,适用于血热证银屑病、玫瑰糠疹和药疹。复方青黛胶囊治疗银屑病可以提高临床有效率、改善皮损、缓解瘙痒和缩短起效时间。多项随机对照试验(RCT)的研究证据表明,复方青黛胶囊联合西医常规治疗方案治疗血热证银屑病,有效率、银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分和瘙痒评分优于西医常规治疗^[22-25]。1 项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊联合阿维 A 胶囊治疗银屑病有效率达到 87.32%,治疗后平均起效时间和治疗结束后 3 个月随访的复发率也明显低于单独应用阿维 A 胶囊治疗组^[26]。1 项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊联合非索非那定治疗血热证玫瑰糠疹,痊愈率及总有效率明显高于复方甘草酸苷组,且不良反应轻微,对瘙痒、红斑和鳞屑有明显缓解作用^[27]。

4.1.2 寻常型银屑病(包括斑块状银屑病和点滴状银屑病)以及脓疱型银屑病(掌跖脓疱病) 多项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊联合西医常规治疗方案治疗寻常型银屑病,疗效优于单用阿维 A 和卡泊三醇软膏等常规治疗^[23-24,28-30]。1 项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊联合阿维 A 治疗脓疱型银屑病,对比常规治疗有较好的疗效及安全性,临床试验总有效率达 92%^[31]。

4.1.3 进行期银屑病 多项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊治疗进行期银屑病,可有效改善 PASI 评分,其临床整体疗效明显优于常规治疗组^[24-26];复方青黛胶囊联合西医常规治疗进行期银屑病研究结果显示,联合治疗组在起效时间、治疗效果以及复

发率等方面均优于单纯常规治疗,且未见增加明显的不良反应。在西医常规治疗基础上联合复方青黛胶囊治疗银屑病能提高患者的生活质量。2 项 RCT 的研究表明,复方青黛胶囊联合西医常规治疗方案治疗银屑病,生活质量评分优于西医常规治疗^[32-33]。

4.2 用法用量 复方青黛胶囊采用温开水口服,成人每次 4 粒,每日 3 次。

4.3 用药疗程 ①复方青黛胶囊治疗皮肤病 4 周为 1 个疗程,一般 1~3 个疗程。②在患者符合血热证型情况下,复方青黛胶囊可在医生指导下长期用药,长期用药可根据疾病严重程度进行药物剂量减量或间隔疗法(用药 3 个月后停药 1~2 个月),同时用药期间需要密切监测患者血象和肝功能指标。

4.4 联合用药 ①复方青黛胶囊可以联合免疫抑制剂、维 A 酸类药物、维生素 D3 衍生物、钙调磷酸酶抑制剂和光疗等治疗银屑病,根据联合药物的类型和银屑病严重程度,同时使用或者序贯使用。②复方青黛胶囊可以联合抗组胺药和光疗等治疗玫瑰糠疹。

4.5 特殊人群用药 复方青黛胶囊可以用于老年患者,基础疾病较多的老年患者用药需在医生指导下使用。

5 不良反应及处理意见

5.1 不良反应 复方青黛胶囊不良反应主要涉及消化系统(8.43%)、皮肤(3.64%)、神经系统(2.55%)和血液系统(0.60%)^[1];根据国际医学科学组织委员会分类,未发现常见的不良反应(发生率超过 1%);偶见不良反应(发生率 1%~1%,含 1%)包括腹泻、消化道不适(腹痛、腹胀、恶心和呕吐)、肝功能异常、皮疹、皮肤瘙痒、头晕和头痛。一项纳入 48 288 例患者的真实世界研究结果显示,服用复方青黛胶囊患者的不良事件发生率为 14.39%,其中严重不良事件发生率为 0.062%,分别为 1 例剥脱性皮炎、1 例消化道出血和 1 例皮疹^[1]。

5.2 不良反应处理建议 ①若出现肝功能指标明显异常、白细胞减少、便血及严重腹痛、腹泻等,应立即停药,及时就医;②服用复方青黛胶囊早期出现轻微胃肠道反应可观察或对症处理;③若肝功能指标轻微波动,可在医生指导下联合复方甘草酸苷片等护肝药物使用。

6 用药禁忌

①脾胃虚寒、体质虚弱者慎用;②有慢性胃肠

道疾病者慎用;③对药物成分过敏者禁用;④肝功能指标异常、白细胞低者禁用;⑤哺乳期妇女慎用,孕妇禁用。

7 其他治疗经验

复方青黛胶囊临床应用于皮炎、湿疹和过敏性紫癜等疾病疗效良好。一项 RCT 研究表明,复方青黛胶囊联合派瑞松软膏治疗神经性皮炎的有效率为 95.8%,而单用派瑞松软膏的有效率为 80.5%^[34];随访 1 年,复方青黛胶囊联合治疗组的复发率为 8.7%,单用派瑞松软膏组复发率为 24.1%;一项对照研究比较了复方青黛胶囊联合赛庚啶与单用赛庚啶治疗皮炎、湿疹和过敏性紫癜的疗效差异,急性湿疹组结果显示复方青黛胶囊联合治疗组的有效率为 69.7%,对照组的有效率为 56.3%;过敏性紫癜组结果显示复方青黛胶囊联合治疗组的有效率为 83.3%,对照组的有效率为 46.2%^[35]。

8 结语

复方青黛胶囊是中医药的经典产品,临床应用多年,疗效和安全性均受到认可,适用于血热证银屑病和玫瑰糠疹,寻常型银屑病(包括斑块状银屑病和点滴状银屑病)以及脓疱型银屑病(掌跖脓疱病),进行期银屑病。复方青黛胶囊安全性高,可单独应用或与其他药物联合,临床医生可参考以上研究结果及专家推荐意见合理规范使用。

专家共识(按姓氏笔划排序):

刁庆春	重庆市第一人民医院
王 畅	湖南中医药大学第二附属医院
王禹毅	重庆市第一人民医院
刘 巧	江西中医药大学第二附属医院
刘红霞	新疆医科大学附属中医医院
刘学伟	河南中医药大学第一附属医院
刘爱民	河南省中医院
闫小宁	陕西省中医医院
李元文	北京中医药大学东方医院
李铁男	沈阳市第七人民医院
李领娥	石家庄市中医院
李 斌	上海市皮肤病医院
罗美俊子	湖南中医药大学第二附属医院
杨志波	湖南中医药大学第二附属医院
杨素清	黑龙江中医药大学附属第一医院
张丰川	北京中医药大学东方医院
张理涛	天津市中医药研究院附属医院

周冬梅 首都医科大学附属北京中医医院
 段逸群 武汉市第一医院
 黄宁 福建中医药大学附属第二人民医院
 曾宪玉 武汉市第一医院
 谭城 江苏省中医院
 翟晓翔 上海市第七人民医院
 主要执笔人:杨志波、王禹毅、刘学伟

参考文献:

- [1] 程吟楚,吴紫阳,石伟龙,等.基于回顾性真实世界数据的复方青黛胶囊上市后安全性评价[J].药物流行病学杂志,2021,30(8):529-535.
- [2] 中华中医药学会皮肤科分会.寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013版)[J].中医杂志,2014,55(1):76-82.
- [3] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组.中国银屑病治疗专家共识(2014版)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(3):213-215.
- [4] 中国医师协会皮肤科医师分会中西医皮肤科亚专业委员会.中成药治疗寻常型银屑病专家共识(2014)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(3):215-216.
- [5] 中华中医药学会皮肤科分会.皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017年版)[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(3):273-277.
- [6] 中华医学会皮肤性病分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018简版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(4):223-230.
- [7] 杨志波,李斌,李元文,等.中医皮肤性病学[M].上海:上海科技出版社,2020:50.
- [8] 中华医学会皮肤性病分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2023版)[J].中华皮肤科杂志,2023,56(7):573-625.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部(2020年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:1324.
- [10] 杨响光,吴东盼,侯新,等.复方青黛胶囊临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(7):871-875,881.
- [11] 郑雯,李刚刚,刘清民,等.复方青黛胶囊对银屑病微环境下 HaCaT 细胞分泌细胞因子的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(3):261-265.
- [12] Liu SG, Luo GP, Qu YB, et al. Indirubin inhibits Wnt/ β -catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF-1[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20:250.
- [13] 孙丽蕴,邓丙戌,陈凯,等.靛玉红紫草素对角质形成细胞株凋亡的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2004,18(6):336-338.
- [14] 路又璐,秦建中.17味中药对培养的表皮细胞增殖的影响[J].临床皮肤科杂志,1996,25(4):202-204.
- [15] 栾立云,魏跃钢,于叶.中医治疗银屑病机理研究进展[J].江苏中医药,2006,27(1):59-61.
- [16] 吕冲,乔现华,高娟娟,等.紫草素调节 cGAS/STING 信号通路对银屑病细胞模型炎症反应的影响[J/OL].中国实验方剂学杂志,1-8[2024-07-18].
- [17] 刘闯,张鑫妍,安月鹏,等.中药调控核因子- κ B(NF- κ B)信号通路治疗银屑病的研究进展[J/OL].现代药物与临床,1-7[2024-07-18].
- [18] 张凯,赵宏,张宇,等.白鲜皮多糖的分离纯化及抗银屑病作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(9):157-166.
- [19] 许孟月,姚文汇,左永杰,等.基于网络药理学的“土茯苓-绵萆薢”药对治疗银屑病的作用机制研究[J].现代中西医结合杂志,2024,33(3):390-398.
- [20] 中华中医药学会皮肤科分会.泛发性脓疱型银屑病中医治疗专家共识[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(2):177-179.
- [21] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].2版.南京:江苏科学技术出版社,2017:876.
- [22] 李俊辉,张观玲.卤米松乳膏联合复方青黛胶囊对银屑病患者炎症因子水平及皮肤屏障功能的影响[J].药品评价,2022,19(16):973-976.
- [23] 马燕,甄莉,白洁.复方青黛胶囊对寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞因子及 JAK3 基因表达的影响[J].贵州医药,2019,43(2):178-181.
- [24] 石光煜,安月鹏,周妍妍.复方青黛胶囊对寻常型银屑病 Th1/Th2 平衡漂移影响的研究[J].世界中医药,2022,17(19):2776-2780.
- [25] 薛慧,李军娜,张杏莲,等.复方青黛胶囊治疗儿童点滴型银屑病临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2021,20(5):489-491.
- [26] 韩雪松,尹东,田坤,等.阿维 A 胶囊联合复方青黛胶囊治疗进行期寻常型银屑病疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(1):66-67.
- [27] 贺蕾.复方青黛胶囊治疗玫瑰糠疹的疗效观察[J].临床医药实践,2016,25(8):592-593.
- [28] 蔡宛灵,杨雪圆,姚松领,等.复方青黛胶囊联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17、白细胞介素-23 水平的影响[J].中国民间疗法,2021,29(18):89-91.
- [29] 贺立娟,郭姗姗.复方青黛丸联合钙泊三醇倍他米松软膏对稳定期银屑病患者外周血淋巴细胞亚群及相关炎症因子的影响[J].川北医学院学报,2023,38(1):92-95.
- [30] 林永丽.复方青黛丸辅治中重度寻常型银屑病疗效及美容效果分析[J].皮肤病与性病,2018,40(6):836-837.
- [31] 王楷.阿维 A 联合复方青黛胶囊治疗掌跖脓疱病临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2012,11(4):243-244.
- [32] 季天皓,陈军毅,孟亚东.复方青黛丸联合 MTX 治疗银屑病疗效及机制研究[J].检验医学,2020,35(2):120-124.
- [33] 张慧,张玉.复方青黛胶囊辅助治疗银屑病的效果及对临床症状、免疫功能的影响[J].中国药物滥用防治杂志,2021,27(5):763-766.
- [34] 陈健.复方青黛胶囊辅助治疗神经性皮炎临床观察[J].中国现代医生,2010,48(34):37-60.
- [35] 赵庆利,朱金鸽,刘雯,等.复方青黛胶囊治疗皮炎、湿疹和过敏性紫癜疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2003,32(12):745-746.

(收稿日期:2024-06-12)