

银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病 65 例

张俊华, 陈秀娟, 李芳, 李兴国*

(莱芜市人民医院, 山东 莱芜 271100)

[摘要] **目的:**观察银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病的临床疗效及对患者血液流变学和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-8(IL-8), 基质金属蛋白酶-2(MMP-2), 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。**方法:**采用随机按数字表法将 130 例寻常型银屑病患者分为对照组和观察组各 65 例。对照组外用吡硫翁锌气雾剂靶皮损喷洒治疗, 3 次/d; 观察组在对照组治疗的基础上口服银屑胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。进行治疗前后的皮损面积和严重程度指数(PASI), 瘙痒程度视觉模拟(VAS)及皮肤病生活质量指数(DLQI)评分; 检测治疗前后血液流变学及血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平。**结果:**观察组愈显率为 89.23%, 对照组愈显率为 73.85%, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 PASI 评分, 瘙痒 VAS 和 DLQI 均低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组血液流变学各项指标改善均优于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平均显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病临床疗效优于单纯使用吡硫翁锌气雾剂, 其作用机制可能与其降低血液黏度和血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平有关。

[关键词] 寻常银屑病; 银屑胶囊; 吡硫翁锌气雾剂; 血液流变学; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0169-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170169

Yinxie Capsule Combined with Pyrithione Zinc Aerosol in Treating 65 Cases of Psoriasis Vulgaris

ZHANG Jun-hua, CHEN Xiu-juan, LI Fang, LI Xing-guo* (Laiwu People's Hospital, Laiwu 271100, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic efficacy of Yinxie capsule combined with Pyrithione Zinc aerosol in the treatment of psoriasis vulgaris and its effect on hemorheology and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinases-2 (MMP-2), matrix metalloproteinases-9 (MMP-9). **Method:** Altogether 130 patients with psoriasis vulgaris were divided into the control group and the observation group by random number table, with 65 patients in each group. The control group was treated by spraying Pyrithione Zinc aerosol, three times/d. In addition to the therapy of the control group, the observation group also took Yinxie capsule, 4 capsules, tid. The course of treatment were 8 weeks for two groups. psoriasis area and severity index (PASI), visualanaloguescale (VAS) and dermatology life qualityindex (DLQI) were scored in both groups before and after the treatment. The hemorheology and serum TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 were detected before and after the treatment. **Result:** The markedly effective rate of the observation group was 89.23%, which was superior to the control group (73.85%, $P < 0.05$). After the treatment, the scores of PASI, VAS and DLQI in the observation group were obviously lower than that of the control group ($P < 0.05$). The hemorheological indexes of the observation group were superior to that of the control group after the treatment ($P < 0.05$). The serum TNF- α , IL-8, MMP-2 and MMP-9 in the observation group were lower than that of the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yinxie capsule combined with Pyrithione Zinc aerosol in the treatment of psoriasis vulgaris is more effective than the simple use of Pyrithione Zinc aerosol. Its mechanism may be correlated with the reduction in plasma viscosity and serum TNF- α , IL-8, MMP-2 and MMP-9.

[Key words] psoriasis vulgaris; Yinxie capsule; Pyrithione Zinc aerosol; hemorheology; inflammatory factor

[收稿日期] 20150121(120)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(Y2006C02)

[第一作者] 张俊华, 主管药师, 从事临床药学服务工作, Tel:13206347166, E-mail:junhuazhangsd@126.com

[通讯作者] *李兴国, 主任医师, 从事皮肤科的临床工作, Tel:13563412649, E-mail:laiwulixingguo@126.com

寻常型银屑病为临床常见病、多发病,据统计全球自然人群发病率为0.1%~3%,我国人群发病率达到0.72%^[1]。该病的临床治疗一般病程长,易反复发作,大部分患者对目前的治疗效果尚不满意,因此其临床症状给患者的工作和生活带来了严重的影响。目前临床治疗该病的方法很多,但效果均不佳,且其发病机制尚不完全清楚,成为当今世界医学界未攻破的难症之一。

吡硫翁锌气雾剂能抑制表皮角质细胞的过度增殖,减轻炎症反应,治疗寻常型银屑病疗效显著,但其不良反应发生率也较高,且停药后易复发^[2]。银屑胶囊是临床用于寻常型银屑病的常用中成药,具有祛风解毒之功效^[3-4]。笔者在临床采用银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病取得了较好的临床效果。血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-8 (IL-8),基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)水平对寻常型银屑病的病情及预后的评估具有重要的价值^[5-6]。本研究采用随机、对照方法客观评价了银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病的疗效及对TNF- α , IL-8, MMP-2和MMP-9的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择符合研究条件的患者共计130例,均为莱芜市人民医院2012年8月—2014年8月间皮肤科住院及门诊的银屑病患者。采用随机按数字表法分为观察组和对照组各65例。观察组中男36例,女29例,年龄18~54岁,平均(35.5±9.7)岁;病程6个月~10年,平均(60.7±21.3)个月;银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)评分^[7](27.1±7.8)分。对照组中男38例,女27例;年龄19~59岁,平均(26.76±7.34)岁;病程6个月~13年,平均(64.6±22.5)个月;PASI评分(26.7±10.1)分。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中关于寻常型银屑病的诊断标准拟定。①皮肤损害以红色炎性斑片为主,上覆多层银白色鳞屑,鳞屑下有一层光亮的薄膜;②皮疹形状多样,边界清楚,基底浸润明显;③皮疹可发生在身体表面各处;④有瘙痒。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄在18~60岁;③1个月内未使用过糖皮质激素或免疫抑制剂或其他治疗本病的药物;④患者表示知情同意,自愿作为受试对象。

1.4 排除标准 ①不符合上述纳入标准者;②准备妊娠或妊娠或哺乳期妇女;③合并有心、肝、肾及造血等系统的严重疾患或精神病患者;④治疗过程中使用其他药物或自行退出治疗者。

1.5 治疗方法 对照组采用吡硫翁锌气雾剂靶皮损喷洒(西班牙国际新化学药厂,国药准字H20090437),3次/d,用前摇匀,喷洒时垂直正对皮损处15cm,喷洒量以薄层药液覆盖皮损即可。观察组在对照组治疗的基础上加用银屑胶囊(新疆维阿堂制药,国药准字Z20080093),4粒/次,3次/d,口服。两组疗程均为8周。

1.6 观察指标 ①PASI评分^[7],包括皮损面积、红斑、浸润表皮脱屑/鳞屑的变化情况;②瘙痒程度,采用视觉模拟(VAS)^[8]评分;③患者生活质量评价,采用皮肤病生活质量指数(DLQI)^[9]评分,包括10个方面,瘙痒和疼痛,尴尬,购物,家庭劳动,衣物,食物,社交、休闲,体育活动,学习,工作,个人关系,性生活,治疗,分数越高表示生活质量越差;④血液流变学检测,采用XN-3型血液黏度细胞电泳自动计,于治疗前、治疗后检测,早晨患者空腹抽取静脉血约3mL,肝素抗凝,检测指标,高切血液黏度、低切血液黏度、血浆黏度、血沉和红细胞压积;⑤检测治疗前后血清TNF- α ,检测IL-8, MMP-2, MMP-9水平,采用酶联免疫法检测, TNF- α 试剂盒(南京建成生物,批号H052), IL-8试剂盒(批号SX01082), MMP-2试剂盒(批号SX01109), MMP-9试剂盒(批号SX01113),均购自上海森雄科技。

1.7 疗效标准 参照PASI评分制定^[7]。临床治愈为疗效指数 $\geq 90\%$;显效为疗效指数60%~89%;好转为疗效指数30%~59%;无效为疗效指数 $< 30\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前 PASI 评分} - \text{治疗后 PASI 评分}) / \text{治疗前 PASI 评分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 16.0统计分析软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组愈显率为89.23%,对照组愈显率为73.85%,观察组优于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后PASI, VAS和DLQI评分比较 治疗后两组患者的PASI, VAS和DLQI评分均比治疗前显著下降($P < 0.01$);治疗后观察组PASI, VAS

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between groups

| 组别 | 临床治愈 | 显效 | 好转 | 无效 | 愈显率 |
|----|------|----|----|----|---------------------|
| | /例 | /例 | /例 | /例 | /% |
| 对照 | 20 | 28 | 13 | 4 | 73.85 |
| 观察 | 33 | 25 | 6 | 1 | 89.23 ¹⁾ |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

和 DLQI 评分明显低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组治疗前后各血液流变学指标变化比较

治疗后两组患者的高切血液黏度、低切血液黏度、血浆黏度血沉、红细胞压积均较对照组明显降低 ($P < 0.01$), 观察组上述指标明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 TNF- α , IL-8, MMP-2 和 MMP-9 水平

表 3 两组治疗前后各血液流变学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 3 Comparison of hemorheological index between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | 时间 | 血液黏度/mPa·s | | 血浆黏度/mPa·s | 血沉/mm·h ⁻¹ | 红细胞压积/% |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 高切 | 低切 | | | |
| 对照 | 治疗前 | 6.81 ± 2.44 | 10.39 ± 3.15 | 1.99 ± 0.43 | 19.33 ± 4.27 | 46.65 ± 7.34 |
| | 治疗后 | 5.69 ± 1.87 ¹⁾ | 9.01 ± 2.52 ¹⁾ | 1.70 ± 0.28 ¹⁾ | 16.11 ± 3.71 ¹⁾ | 43.03 ± 6.69 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 6.79 ± 2.25 | 10.49 ± 3.22 | 1.98 ± 0.39 | 19.51 ± 4.40 | 46.44 ± 7.89 |
| | 治疗后 | 5.02 ± 1.68 ^{1,2)} | 8.20 ± 2.01 ^{1,2)} | 1.59 ± 0.24 ^{1,2)} | 14.81 ± 3.52 ^{1,2)} | 40.09 ± 5.77 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 TNF- α , IL-8, MMP-2 和 MMP-9 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 4 Comparison of serum levels of TNF- α , IL-8, MMP-2 and MMP-9 in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | 时间 | TNF- α | IL-8 | MMP-2 | MMP-9 |
|----|-----|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 140.78 ± 21.15 | 19.97 ± 5.33 | 351.66 ± 82.97 | 565.28 ± 143.76 |
| | 治疗后 | 117.25 ± 15.52 ¹⁾ | 16.81 ± 3.61 ¹⁾ | 280.52 ± 77.56 ¹⁾ | 433.71 ± 117.92 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 139.69 ± 22.21 | 19.55 ± 5.59 | 352.12 ± 85.01 | 562.03 ± 151.40 |
| | 治疗后 | 89.04 ± 18.62 ^{1,2)} | 13.04 ± 2.27 ^{1,2)} | 230.17 ± 71.82 ^{1,2)} | 368.51 ± 103.27 ^{1,2)} |

3 讨论

银屑病俗称“牛皮癣”,传统医学又称之为“松皮癣”、“干癣”,临床以鳞屑性红斑为其主要表现,又分为寻常型、红皮病型、脓疱型、关节型,以寻常型为常见。传统医学认为该病多因七情内伤,气机久郁化火,热毒蕴于营血,或因饮食不节,脾胃失调,又感风热外邪,引起经脉阻滞,气血瘀积,导致肌肤营养不足产生^[10]。因此临床治疗应该以清热凉血、散风解毒为原则。

银屑胶囊由土茯苓、菝葜组成。土茯苓清热解暑、除湿止痒。菝葜祛风利湿、解毒。银屑胶囊已被临床用于寻常型银屑病的治疗,安全、有效^[3,4]。吡

表 2 两组治疗前后 PASI, VAS 和 DLQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$) 分

Table 2 Comparison of score of PASI, VAS, DLQI in different time between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | 时间 | PASI | VAS | DLQI |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 27.10 ± 7.85 | 6.55 ± 2.41 | 14.61 ± 5.71 |
| | 治疗后 | 10.33 ± 4.78 ¹⁾ | 2.94 ± 0.87 ¹⁾ | 6.77 ± 2.75 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 26.76 ± 7.34 | 6.79 ± 2.29 | 13.12 ± 4.62 |
| | 治疗后 | 7.62 ± 3.01 ^{1,2)} | 1.88 ± 0.49 ^{1,2)} | 4.58 ± 1.28 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

比较 治疗后两组患者血清 TNF- α , IL-8, MMP-2 和 MMP-9 水平明显下降 ($P < 0.01$); 观察组治疗后血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

硫翁锌气雾剂能调节表皮细胞的核苷酸分裂和复制周期、诱导蛋白激酶 C 的转移和激活,从而发挥抑制表皮细胞增殖过速、角质形成、角质分裂和抗过度角化作用;同时抑制马拉色菌生长,调节皮脂分泌,减轻类证反应;分子结构中的吡啶环能抑制组胺受体和组胺的释放,减轻瘙痒及降低血管通透性,改善血管异常,从多方面发挥治疗寻常型银屑病的作用^[2]。但外用吡硫翁锌气雾剂喷洒治疗银屑病常出现不良反应和停药后疾病复发的情况。本研究结果显示,银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病能减轻患者皮损和瘙痒,提高生活质量,其临床疗效优于单纯的西药治疗。

研究发现,银屑病患者血液黏度较正常情况下有所增高,血液的高黏状态可引起血液动力学和血液成分改变,造成微循环障碍,使局部组织缺氧、缺血,导致银屑病的发生和发展^[11]。而土茯苓能改善高血压模型动物的血液流变学和血液黏度^[12],因此银屑胶囊降低寻常型银屑病患者血液黏度可能是通过土茯苓发挥作用的结果。

本研究显示银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗能降低患者血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平,提示银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病作用机制可能是与降低血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平有关。TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 等细胞因子在寻常型银屑病的发生发展过程中扮演着重要的角色^[5-6]。TNF- α 是一种重要的促炎性细胞因子,能刺激角质形成细胞增殖,活化中性粒细胞与血管内皮细胞,释放炎症介质,加剧局部的炎症反应,产生典型银屑病皮损^[13]。而 IL-8 是由肿瘤坏死因子(TNF)激活的细胞产生的促炎性细胞因子,能刺激角质形成细胞发生银屑病样改变,从而参与银屑病的发病过程^[13]。动物实验证实,土茯苓水提取物和菝葜活性成分对促炎性细胞因子 FNF 均有抑制作用^[14-15]。因此,银屑胶囊治疗寻常型银屑病抑制 TNF- α , IL-8 的作用可能是土茯苓和菝葜协同作用的结果。细胞外基质为角质形成细胞的微环境,金属蛋白酶(MMPs)在银屑病中表达引起角质形成细胞微循环改变,导致表皮动力学的改变,参与诱发银屑病皮损的发展过程^[16]。MMP-2 和 MMP-9 是基质金属蛋白酶系中的重要成员。研究发现 MMP-2 和 MMP-9 参与了基质主要成分型胶原的降解,因此对银屑病皮损的发展过程起到重要调控作用^[16]。至于土茯苓和菝葜单体成分对 MMPs 的作用尚未见报道,因此这也为进一步的研究提供了方向。

综上,银屑胶囊联合吡硫翁锌气雾剂治疗寻常型银屑病患者临床疗效,其作用机制可能与其降低血液黏度和抑制患者血清 TNF- α , IL-8, MMP-2, MMP-9 水平有关,其进一步的机制尚待研究。

[参考文献]

[1] 张迪,宋洋,兰岚,等. 疗癣卡西甫丸加百癣夏塔热片治疗老年人寻常型银屑病的临床观察[J]. 中国老年

学杂志,2013,33(16):4074-4075.

[2] 古元清,陈蕾. 吡硫翁锌气雾剂治疗斑块状银屑病 28 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2008,22(2): 1-2.

[3] 王永强,赵建伟,赵桂香,等. 银屑胶囊联合窄谱中波紫外线治疗寻常性银屑病疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2013,27(5):537-538.

[4] 张江安,于建斌. 银屑胶囊联合阿维 A 胶囊治疗寻常性银屑病的临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2012,26(3):279-280.

[5] 严张仁,王万春,龚丽萍,等. 凉血解毒透表法对寻常型银屑病患者血清 TNF- α 和 IL-8 水平的影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(9):1802-1803.

[6] 施丽丽,刘涛峰. 复方泽漆冲剂对血热型寻常型银屑病患者血清中 MMP-2, MMP-9 和 IL-18 的影响[J]. 皮肤病与性病,2014,36(2):68-69.

[7] Marks R, Barton S P, Shuttle worth D, et al. Assessment of disease progress in psoriasis [J]. Arch Dermatol, 1989,125(2):235-240.

[8] 朱国兴. 钙泊三醇/二丙酸倍他米松软膏获得 PASI50 和 PASI75 的回顾性分析[J]. 世界核心医学期刊文摘:皮肤病学分册,2008,2(12):19-21.

[9] Finlay A Y, Khan G K. Dermatology life of quality index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use[J]. Clin Exp Dermatol, 1994,19(3):210-216.

[10] 刘辅仁. 实用皮肤科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2005:619-620.

[11] 陈维文,周冬梅,王萍,等. 寻常型银屑病中医诊疗方案的多中心临床研究[J]. 中医杂志,2012,53(18): 1557-1561.

[12] 张利棕,寿旗扬,王德军,等. 土茯苓对肾性高血压大鼠血液流变学和氧化应激的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2012,36(7):803-804.

[13] 陈建华,姜衍卫. 土茯苓银花汤治疗血热证寻常型银屑病及其对血清 TNF- α , IL-8, VEGF 水平的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(6):163-165.

[14] 孟庆芳,李衍滨. 土茯苓及其单体落新妇苷的免疫抑制作用[J]. 云南中医中药杂志,2014 35(10):94-95.

[15] 罗艳琴,马云,宋路瑶,等. 菝葜活性成份对慢性盆腔炎大鼠子宫组织肿瘤坏死因子- α 和白介素-4 的影响[J]. 南方医科大学学报,2014,34(2):236-240.

[16] 麦土兴,罗雄伟,陈新,等. 基质金属蛋白酶 2 和 9 在寻常型银屑病中的表达及其意义[J]. 中国热带医学,2011,11(1):77-78.

[责任编辑 何希荣]