

· 临床 ·

紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥证寻常型银屑病的临床分析

胡银娥*, 张俊士, 代淑芳, 瞿伟, 王斌
(河南大学 淮河医院, 河南 开封 475000)

[摘要] 目的:观察紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥证寻常型银屑病的临床疗效及对血清白介素-17(IL-17), IL-22和IL-23的影响。方法:将符合条件的116例患者采用随机按数字表法分成对照组和观察组各58例。对照组采用窄谱中波紫外线(NB-UVB)治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用紫丹银屑颗粒,4g/次,3次/d。两组疗程均为8周。所有患者进行3个月随访,记录复发情况。于治疗前、治疗后和治疗结束后1,2,3个月进行皮损面积和严重程度指数(PASI)评分;记录复发时间。进行治疗前后皮肤病生活质量指数(DLQI)和瘙痒程度视觉模拟(VAS)评分,检测治疗前后IL-17, IL-22, IL-23水平。结果:治疗后观察组PASI, DLQI和VAS评分均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);观察组临床有效率为93.1%,对照组为84.48%,观察组高于对照组,但差异无统计学意义;在治疗后3个月的随访期间,观察组复发率为40.74%,低于对照组的63.26% ($P < 0.05$);观察组平均复发时间长于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组血清IL-17, IL-22, IL-23水平均低于对照组($P < 0.01$)。结论:紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥证寻常型银屑病,能减轻皮损和瘙痒,提高患者的生活质量,并能稳定病情,降低复发率,同时可调节血清IL-17, IL-22, IL-23等辅助性T细胞17(TH17)细胞因子。

[关键词] 寻常型银屑病; 窄谱中波紫外线; 紫丹银屑颗粒; 血虚风燥证; 辅助性T细胞17

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0148-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240148

Clinical Analysis of Zidan Yinxie Particles Combined Narrow Band Ultraviolet Treat Psoriasis Vulgaris Disease HU Yin-e*, ZHANG Jun-shi, DAI Shu-fang, QU Wei, WANG Bin (Huaihe Hospital in Hennan University, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Zidan Yinxie granules combined with narrow-band ultraviolet in treating psoriasis vulgaris and its influence to serous interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22) and interleukin-23 (IL-23). **Method:** One hundred and sixteen patients were randomly divided into control group (58 cases) and observation group (58 cases) by random number table. Patients in control group received narrow-band ultraviolet (NB-UVB). Based on the treatment of control group, patients in observation group added Zidan Yinxie granules, 4 g/time, 3 times/day. Courses of treatment in two groups were both 8 weeks. All the patient had a 3 mouths follow-up to record the relapse. Scores of skin injury area and psoriasis area and severity index (PASI) were graded before the treatment and at the first, second and third month after treatment. And recurrences were also recorded. Before and after treatment, scores of dermatology life quality index (DLQI) and itch degree for visual analogue scale (VAS) were graded. And levels of IL-17, IL-22 and IL-23 were detected. **Result:** After treatment, the PASI, DLQI and VAS scores in observation group were inferior to these in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The effective rate was 84.48% in control group, which was superior to that was 93.1% in observation group. There was no statistically significant difference in two groups. The recurrence rate was 40.74% in observation group, which was less than the data was 63.26% in control group ($P < 0.05$) during 3 months follow-up period. The average recurrence time in observation group was more than that in control group

[收稿日期] 2015052(178)

[基金项目] 河南大学重点自然科学基金项目(2009ZZZD003)

[通讯作者] * 胡银娥, 副主任医师, 从事皮肤病的临床与科研工作, Tel:13938604120, E-mail:huyine@126.com

($P < 0.05$)。Levels of serum IL-17, IL-22, IL-23 in observation group were lower than these standards in control group after therapy ($P < 0.01$)。 **Conclusion:** Zidan Yinxie granules combined with narrow-band ultraviolet can relieve skin injury and pruritus, improve quality of life, make disease to be stabilized and reduce recurrence rate, its mechanism of action may related to regulating helper T cell 17 (TH17) factors.

[**Key words**] psoriasis vulgaris; narrow-band ultraviolet; Zidan Yinxie granules; blood deficiency and wind dryness; helper T cell 17

银屑病 (Psoriasis) 是以红斑基础上覆有特征性银白色鳞屑为主要临床表现。本病虽不危及生命, 但红斑、鳞屑等皮损严重影响患者的美观, 反复发作, 顽固难愈, 严重危害患者的身心健康^[1]。迄今对本病的病因及发病机制仍然不清, 无特异的治疗方法, 是目前困扰皮肤科临床难题。窄谱中波紫外线 (NB-UVB) 广泛用于本病的治疗, 有较好的临床效果, 而红斑、色素沉着, DNA 损伤及致癌等副作用小^[2]。紫丹银屑颗粒是治疗血虚风燥型银屑病, 药理研究显示本品能显著抑制人永生表皮细胞增殖, 并显著降低模型动物血清白介素-2 和肿瘤坏死因子的含量^[3]。

银屑病是一种多种免疫细胞共同参与的慢性复发性炎症性皮肤病, 辅助性 T 细胞 TH1/TH2, TH17 等调节因子在疾病的发生、发展中起着重要的作用。其中 TH17 细胞是近年来研究较多的具有强大功能的 T 细胞亚群, 其所分泌的白介素-17 (IL-17), IL-22 和 IL-23 在银屑病发病机制中起着重要作用, 成为研究的热点^[4-5]。本研究笔者探讨了紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥型银屑病的疗效及对血清白介素 IL-17, IL-22 和 IL-23 的影响, 以探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南大学淮河医院 2013 年 2 月—2015 年 1 月在皮肤科接受治疗的血虚风燥证寻常型银屑病患者 130 例作为研究对象, 采用随机按数字表法分成对照组和观察组各 65 例。除去脱落、失访, 两组分别完成 58 例。对照组男性 39 例, 女性 19 例; 年龄 20~69 岁, 平均 (34.1 ± 8.3) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (2.6 ± 1.5) 年。观察组男性 41 例, 女性 17 例; 年龄 21~70 岁, 平均 (34.7 ± 8.9) 岁; 病程 1~6 年, 平均 (2.5 ± 1.9) 年。两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 银屑病诊断标准和中医血虚风燥证诊断特征均参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》制定。

1.3 纳入标准 ①符合静止期寻常型银屑病的诊断标准; ②符合血虚风燥证辨证; ③年龄 18~70 岁; ④20 分 ≤ 皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分 ≤ 40 分; ⑤研究获得医院伦理委员会的同意, 并取得患者填写的知情同意书。

1.4 排除标准 ①进行期或消退期患者; ②近 4 周系统使用过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者; ③妊娠、哺乳期或 1 年内计划妊娠者; ④有光敏性疾病; ⑤合并严重的系统性疾病者, 恶性肿瘤、精神病患者; ⑥同期采用其他中药制剂治疗者。

1.5 治疗方法 对照组采用 NB-UVB 治疗, 仪器: 德国 Waldmann 公司 UV100L 系统, 辐射波长峰值 311 nm。初始照射剂量为 0.3~0.5 J·cm⁻², 然后逐渐增加大照射剂量, 每次约 10%~20%, 最后高可达 3.0 J·cm⁻²。最后待患者出现红斑反应后停止增加照射剂量, 维持使用患者出现红斑反应的照射剂量。3 次/周。共照射 20~25 次。

观察组使用 NB-UVB 治疗方法同对照组, 并采用紫丹银屑颗粒口服 (烟台大洋制药有限公司, 国药准字 Z20090133), 4 g/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。所有患者进行治疗后 3 个月随访, 并记录复发情况。

1.6 观察指标 ①PASI 评分^[5], 于治疗前、治疗后和治疗结束后 1, 2, 3 个月进行评价。复发定义为 PASI-50 为复发指标, 即皮损好转后 (达到 PASI-50) 患者的皮损再次出现或加重, PASI 总分增加达到基线值的 50% 以上^[6], 并记录复发时间。②皮肤病生活质量指数 (DLQI)^[6], 治疗前后各评价 1 次。③瘙痒程度, 采用视觉模拟 (VAS) 评分, 治疗前后各评价 1 次。④细胞因子检测, 空腹抽取静脉血 4 mL, 检测治疗前后血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平, 采用双抗体酶联免疫吸附法检测, 试剂盒由武汉汉博生物科技公司提供。

1.7 疗效标准 采用 PASI 指数^[6], 即 (治疗后 PASI - 基线 PASI) / 基线 PASI × 100%, 评定达到 PASI 改善 50% 者为有效。

1.8 统计学处理 数据资料采用 SPSS 17.0 统计

分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 PASI, DLQI 和 VAS 评分比较 治疗后两组患者 PASI, DLQI 和 VAS 评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 PASI, DLQI 和 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 PASI, DLQI 和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

Table 1 Comparison of scores of PASI, DLQI and VAS in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	时间	PASI	DLQI	VAS
对照	治疗前	22.9 ± 3.25	13.4 ± 1.87	5.24 ± 1.13
	治疗后	5.9 ± 1.06 ¹⁾	7.1 ± 1.13 ¹⁾	2.09 ± 0.53 ¹⁾
观察	治疗前	23.2 ± 3.37	13.9 ± 1.94	5.35 ± 1.19
	治疗后	5.0 ± 0.83 ^{1,2)}	5.5 ± 1.28 ^{1,3)}	1.17 ± 0.34 ^{1,3)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者治疗后有效率和复发情况比较 观察组治疗后有效率为 93.1%, 对照组为 84.48%, 观察组高于对照组, 但差异无统计学意义; 治疗结束后 3 个月的随访期间, 观察组复发率为 40.74%, 低于对照组的 63.26% ($P < 0.05$); 观察组平均复发时间长于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 见表 2。

表 2 两组患者治疗后有效率和复发情况比较

Table 2 Comparison of effect rate and recurrence rate in two groups

组别	有效率 /例 (%)	复发 /例	复发率 / %	平均复发 /周 ($\bar{x} \pm s$)
对照	49/58 (84.48)	31/49	63.26	8.5 ± 2.6
观察	54/58 (93.10)	22/54	40.74 ¹⁾	9.8 ± 2.4 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平比较 治疗后两组血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平均比治疗前有所下降 ($P < 0.01$), 治疗后观察组血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

3 讨论

银屑病的发病机制并不明确, 其与遗传、感染以及免疫等多种因素相关。我国银屑病治疗指南提出的治疗目的与原则是迅速控制病情, 减缓向全身发展的进程; 减轻红斑、鳞屑、局部斑片增厚等症状; 稳

表 3 两组患者治疗前后血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

Table 3 Comparison of levels of IL-17, IL-22, IL-23 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	时间	IL-17	IL-22	IL-23
对照	治疗前	55.3 ± 7.61	98.7 ± 25.42	101.3 ± 30.16
	治疗后	32.1 ± 6.47 ¹⁾	65.8 ± 16.84 ¹⁾	78.5 ± 21.39 ¹⁾
观察	治疗前	57.9 ± 8.15	95.6 ± 24.18	106.4 ± 28.35
	治疗后	25.6 ± 5.93 ^{1,2)}	48.3 ± 14.55 ^{1,2)}	54.6 ± 17.25 ^{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⁾ $P < 0.01$ 。

定病情, 避免复发; 尽量避免副作用, 提高患者生活质量。干预措施包括物理疗法、抗感染药、甲氨蝶呤、维 A 酸类、环孢素、糖皮质激素、生物制剂及中医中药等, 对于中、重度银屑病患者单一疗法效果不明显时, 建设给予联合、轮换或序贯治疗^[2]。

NB-UVB 能够诱导淋巴细胞凋亡, 实验发现 NB-UVB 照射诱导淋巴细胞凋亡的效果明显高于紫外线照射, 从而产生显著的治疗效果。同时 NB-UVB 照射能够调节患者外周血相关因子的水平, 有效降低 IL-2, IL-17, IL-23, INF- γ 水平, 促进 IL-4, IL-10 水平的上升, 通过减轻患者的炎症反应起到治疗的效果^[8-10]。

中医学称银屑病为“白疔”、“松皮癣”, 古今学者内因多从血论治, 有血热说、血燥说、血虚说、血瘀说, 外因多与风、湿、燥相关, 多为内外因共同作用而致病。顾伯华、赵炳南、张志礼、朱仁康等近代著名皮肤病学者认为病情日久, 营血亏损、生风生燥、肌肤失养^[11-12]。

紫丹银屑颗粒由紫硃砂、决明子、附子(制)、干姜、桂枝、白术、白芍、黄芪、丹参、降香等组成, 方中重用决明子以清热明目、润肠通便, 紫硃砂消积软坚、破瘀散结、通便, 附子(制)、干姜、桂枝温阳, 黄芪、白术健脾益气, 白芍补血柔肝, 丹参活血祛瘀、清心除烦, 降香行气活血, 全方具有温阳活血, 养血祛风, 润燥止痒之功, 用于血虚风燥证银屑病的治疗有一定疗效^[13]。

本研究显示紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥证寻常型银屑病后, 患者 PASI, DLQI 和 VAS 评分均低于对照组, 提示了紫丹银屑颗粒能减轻皮损程度及瘙痒, 提高了患者的生活质量, 有较好的近期疗效。在治疗结束后 3 个月的随访期间, 观察组复发率为 40.74%, 低于对照组的 63.26%, 且平均复发时间长于对照组, 提示了紫丹银屑颗粒

在稳定病情方面有一定的疗效,能降低患者复发率及延长复发时间。

辅助 TH17 是一种 CD4⁺ T 细胞,在介导自身免疫性疾病中起着重要作用。IL-17 具有强大的致炎性,能促进机体产生趋化因子,促使单核细胞,中性粒细胞数量迅速增多,参与促炎症和机体防御功能^[4]。IL-22 在重塑上皮组织过程中起重要作用,有可能通过增加上皮组织的代谢;可以使角质形成细胞 stat3 磷酸化,促进其过度增生,同时又能下调与角质形成细胞分化相关的基因的表达,而抑制其正常分化,导致银屑病角质形成细胞角化过度伴角化不全的典型病理表现^[14]。银屑病患者真皮中的树突状细胞产生 IL-23,后者刺激 TH17 细胞活化及增殖,分化成熟辅助 TH17 的分泌 IL-17, IL-21, IL-22 等多种细胞因子,导致皮损的发生和加重^[5]。本研究显示治疗后观察组血清 IL-17, IL-22, IL-23 水平均低于对照组,提示了紫丹银屑颗粒具有一定的调节辅助 TH17 细胞因子功能,从而减轻炎症反应,这可能是其重要作用机制之一。

综上,紫丹银屑颗粒联合窄谱中波紫外线治疗血虚风燥证寻常型银屑病,能减轻皮损和瘙痒,提高患者的生活质量,并能稳定病情,降低复发率,同时可调节血清白介素 IL-17, IL-22, IL-23 等辅助 TH17 细胞因子。

[参考文献]

[1] 张鹤媛,任万明,石春蕊,等. 复方甘草酸苷与阿维 A 胶囊联合治疗银屑病疗效和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(1):112-120.

[2] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病学组. 中国银屑病治疗指南(2008)[J]. 中华皮肤科杂志,2009,42(3):213-214.

[3] 李伟妮,李忠原,崔文,等. 紫丹银屑颗粒对银屑病

模型小鼠的 HaCaT 细胞周期和血清 IL-2, TNF- α 的影响[J]. 药学研究,2015,(3):141-143.

[4] 丁文媛,乌日娜. 银屑病中 TH17 相关细胞因子的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(4):591-592.

[5] 赵京霞,王燕,底婷婷,等. IL-23/IL-17 轴在银屑病免疫发病机制中的作用[J]. 基础医学与临床,2012,32(4):453-456.

[6] Marks R, Barton S P, Shuttleworth D, et al. Assessment of disease progress in psoriasis [J]. Arch Dermatol, 1989,125:235-240.

[7] 卢晓燕,甘才斌,张晓宁. 消银方联合钙泊三醇倍他米松软膏维持治疗寻常型银屑病 45 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(13):193-196.

[8] 贾雪松,钟文英,王娟,等. 窄谱中波紫外线治疗对寻常性银屑病患者血清 TNF- α , IL-10 水平的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2011,25(9):678-680.

[9] Nishida E, Furuhashi T, Kato H, et al. Successful treatment of psoriasis vulgaris with targeted narrow-band ultraviolet B therapy using a new flat-type fluorescent lamp[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2011, 27(5):248-250.

[10] 王忠永,马蕾,邱会芬,等. 窄谱中波紫外线对寻常型银屑病患者外周血 IL-23/IL-17 轴表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(7):564-567.

[11] 吴桂华,孙通华,崔艳霞,等. 银屑病的中医药诊疗进展综述[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(19):177-178.

[12] 姚丹霓,卢传坚. 银屑病中医古代病名及病因病机探析[J]. 中医杂志,2013,54(24):2152-2154.

[13] 刘春平,陈强,赵淑肖,等. 复方甘草甜素和紫丹银屑胶囊联合治疗银屑病[J]. 中华皮肤科杂志,2005,38(3):180-181.

[14] 曹伟,冯捷,牛新武,等. 阿维 A 对寻常性银屑病患者外周血细胞因子 IFN- γ , IL-4 及 IL-17 的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2010,24(3):214-215,223.

[责任编辑 何希荣]