

龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的临床观察[△]

雷 鸣^{1,2*}, 李伟宁³, 姚 斌⁴, 顾雅蕊², 张晓杰^{3#}(1. 山东中医药大学临床医学院, 济南 250014; 2. 银川市中医医院, 银川 750001; 3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014; 4. 宁夏中宁县中医医院, 宁夏中宁 755100)

中图分类号 R751 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4640-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.09

摘要 目的: 观察龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的疗效和安全性。方法: 80例寻常型银屑病(血热型)患者随机分为对照组(38例)和观察组(42例), 另同期选择30例健康者为健康对照组。对照组患者给予消银片1.6 g, 口服, 每日3次, 治疗4周。观察组患者给予龙胆泻肝汤加减, 以水煎取汁400 mL, 分2次于早、晚饭后1 h温服, 7 d为1个疗程, 共4个疗程。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后皮损面积和严重程度指数(PASI)评分, 观察组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平、NF- κ B蛋白表达水平及NF- κ B基因表达水平, 并与健康对照组进行比较, 分析观察组患者治疗前炎症因子水平与NF- κ B蛋白表达的相关性, 治疗前后PASI评分与炎症因子、NF- κ B表达水平的相关性, 并记录不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率(85.7%)显著高于对照组(52.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者PASI评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者PASI评分均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著低于治疗前, 但与健康对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 观察组患者NF- κ B蛋白表达水平、NF- κ B基因表达水平均显著低于治疗前, 但显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。观察组患者治疗前IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平与NF- κ B蛋白表达水平呈正相关。观察组患者治疗前后PASI评分与IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平及NF- κ B蛋白表达水平均呈正相关。结论: 龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的疗效显著, 可降低PASI评分, 其机制可能与其降低NF- κ B蛋白表达水平及炎症因子水平有关。

关键词 寻常型银屑病(血热型); 龙胆泻肝汤加减; 消银片; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Modified Longdan Xiegan Tang in the Treatment of Psoriasis Vulgaris (Blood Heat Type)

LEI Ming^{1,2}, LI Weining³, YAO Bin⁴, GU Yaru², ZHANG Xiaojie³(1. College of Clinical Medicine, Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 2. Yinchuan Hospital of TCM, Yinchuan 750001, China; 3. The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 4. Zhongning County Hospital of TCM in Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Zhongning 755100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of modified Longdan xiegan tang in the treatment of psoriasis vulgaris (blood heat type). METHODS: A total of 80 patients with psoriasis vulgaris (blood heat type) were randomly divided into control group (38 cases) and observation group (42 cases), other 30 healthy volunteers were included in healthy control group. Control group was given Xiaoyin tablet 1.6 g orally, 3 times a day for 4 weeks. Observation group was given modified Longdan xiegan tang, 400 mL after detected with water, 1 h after breakfast and supper, 7 d as a treatment course, for 4 courses. Clinical efficacies and PASI score were observed before and after treatment. The levels of inflammatory factors (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), the expression of NF- κ B protein and NF- κ B gene were observed in observation group before and after treatment, and then were compared with healthy control group. The relationship of inflammatory factor levels with NF- κ B protein expression in observation group before treatment, the relationship of PASI score with inflammatory factor and NF- κ B expression were observed in observation group before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Total response rate of observation group (85.7%) was significantly higher than that of control group (52.6%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in PASI score between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, PASI score of 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, The levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α in observation group were significantly lower than before treatment, but there was no statistical significance with healthy control group ($P > 0.05$); the expression of NF- κ B protein and NF- κ B gene in observation group were significantly higher than healthy control group, with statistical significance ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α were positively associated with the expression of NF- κ B protein in observation group before treatment. The levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α and the expression of NF- κ B protein were both positively associated with PASI score in observa-

[△] 基金项目: 山东省自然科学基金(No.ZR2015HL121)

* 主治医师, 博士研究生。研究方向: 中医外科学、皮肤与性病学、中西医结合皮肤病治疗。E-mail: yinchuanlm@163.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士。研究方向: 皮肤与性病学、中西医结合皮肤病治疗。E-mail: qlzxi@126.com

tion group before and after treatment. CONCLUSIONS: Modified Longdan xiegan tang show significant therapeutic efficacy for psoriasis vulgaris (blood heat type), can reduce PASI score, the levels of NF- κ B protein expression and inflammatory factors.

KEYWORDS Psoriasis vulgaris (blood heat type); Modified Longdan xiegan tang; Xiaoyin tablet; Therapeutic efficacy; Safety

银屑病又称牛皮癣,是一种常见的极易复发的慢性炎症性皮肤病,主要病理表现为表皮过度角化、角质形成、细胞过度增生^[1]。龙胆泻肝汤出自《医方集解》,是在具有清利湿热功效的原方基础上加金银花、土茯苓以达到清热、解毒、凉血的目的,其治疗寻常型银屑病血热型的疗效肯定,但尚缺乏可靠的统计学数据证实。为此,在本研究中笔者观察了龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的疗效和安全性,旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年4月银川市中医医院皮肤科门诊收治的80例寻常型银屑病(血热型)患者,其中男性36例,女性44例。按随机区组法将所有患者分为观察组(42例)和对照组(38例)。另同期选择30例健康者为健康对照组。两组患者及健康对照组性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者及健康对照组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of 2 groups and healthy control group($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	皮损面积和严重程度指数(PASI)评分,分
观察组	42	18/24	39.4 \pm 2.3	12.8 \pm 1.3	19.37 \pm 2.32
对照组	38	18/20	37.4 \pm 2.6	12.6 \pm 1.5	19.48 \pm 2.44
健康对照组	30	16/14	38.2 \pm 2.4		

1.2 纳入与排除标准

纳入标准——①符合寻常型银屑病(血热型)的中医诊断标准^[2-3],主症:皮损鲜红,层层鳞屑,或鳞屑黏腻;新出皮疹迅速扩大,或者不断增多;次症:心烦易怒;胸胁胀满不适;小便黄,大便干;舌质红或绛,脉弦滑或数;具备所有主症和一项以上次症即可诊断;②进行期;③年龄18~65岁;④若服用免疫抑制剂或糖皮质激素者需停药1个月。排除标准:①妊娠期及哺乳期妇女;②合并脏腑、造血系统、严重关节、脊柱畸形等疾病者;③对本研究所用药物过敏者;④正在参与其他临床研究。

1.3 治疗方法

对照组患者给予消银片(黑龙江福和星制药集团股份有限公司,规格:0.32 g/片,批准文号:国药准字Z10910020)1.6 g,口服,每日3次,疗程4周。观察组患者给予龙胆泻肝汤加减:金银花12 g、土茯苓30 g、柴胡9 g、龙胆草9 g、山栀子9 g、黄芩9 g、蒲公英30 g、生地黄15 g、车前子(包煎)15 g、当归9 g、泽泻9 g、丹皮15 g、甘

草6 g、连翘15 g(中药饮片购自银川市中医医院),水煎取汁400 mL,分2次于早、晚饭后1 h温服,7 d为1个疗程,共4个疗程。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后PASI评分,观察组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平、核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达和NF- κ B基因表达水平,并与健康对照组进行比较,观察组患者治疗前后炎症因子水平与NF- κ B蛋白表达水平的相关性,PASI评分与炎症因子、NF- κ B蛋白表达水平的相关性,并记录不良反应发生情况。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平(试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供)。PASI评分=头颈评分+上肢评分+躯干评分+下肢评分。头颈、上肢、躯干、下肢评分范围均为0~4分。PASI评分越高说明皮损症状越严重。

1.5 疗效判定标准

痊愈:综合积分减少率 $\geq 95\%$;显效:综合积分减少率70%~<95%;有效:综合积分减少率30%~<70%;无效:综合积分减少率<30%^[2]。综合积分=皮损面积积分+形态积分+瘙痒程度积分^[2]。综合积分减少率=(治疗前综合积分-治疗后综合积分)/治疗前综合积分 $\times 100\%$ ^[2]。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或SNK法;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后PASI评分比较

治疗前,两组患者PASI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PASI评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.3 观察组与健康对照组NF- κ B蛋白和NF- κ B基因表达水平比较

治疗后,观察组患者NF- κ B蛋白和NF- κ B基因表达水平均显著低于治疗前,但显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),详见表4。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	42	12	24	4	2	85.7*
对照组	38	5	15	13	5	52.6

注:与对照组比较, *P<0.05

Note: vs. control group, *P<0.05

表3 两组患者治疗前后PASI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of PASI score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	42	19.37±2.32	4.76±1.30**
对照组	38	19.48±2.44	12.30±1.55*

注:与治疗前比较, *P<0.05;与对照组比较, *P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. control group, *P<0.05

表4 观察组与健康对照组NF-κB蛋白和NF-κB基因表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the expression of NF-κB protein and NF-κB gene between observation group and healthy control group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	NF-κB蛋白表达水平	NF-κB基因表达水平
观察组	42	治疗前	1.780±0.049	0.721±0.032
		治疗后	0.203±0.036**	0.527±0.031**
健康对照组	30		0.128±0.052	0.351±0.031

注:与治疗前比较, *P<0.01;与健康对照组比较, *P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. healthy control group,

*P<0.05

2.4 观察组与健康对照组IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平比较

治疗后,观察组患者IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.01),但与健康对照组比较差异无统计学意义(P>0.05),详见表5。

表5 观察组与健康对照组IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 5 Comparison of the levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-α between observation group and healthy control group($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	时段	IL-1	IL-6	IL-8	TNF-α
观察组	42	治疗前	113.30±9.35	148.03±14.37	143.76±9.54	143.78±13.68
		治疗后	52.06±9.23*	72.83±12.39*	56.65±7.36*	63.11±13.29*
健康对照组	30		46.85±8.17	66.78±11.37	46.98±6.47	53.72±10.47

注:与治疗前比较, *P<0.01

Note: vs. before treatment, *P<0.01

2.5 观察组患者治疗前炎症因子水平与NF-κB蛋白表达水平的相关性

观察组患者治疗前IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平与NF-κB蛋白表达水平呈正相关,详见表6。

2.6 观察组患者治疗前后PASI评分与炎症因子水平及NF-κB蛋白表达水平的相关性

观察组患者治疗前后PASI评分与IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平及NF-κB蛋白表达水平均呈正相关,详见表7。

表6 观察组患者治疗前炎症因子水平与NF-κB蛋白表达水平相关性分析

Tab 6 Correlation between inflammatory factor levels and the expression of NF-κB protein in observation group before treatment

项目	IL-1	IL-6	IL-8	TNF-α
r	0.780	0.804	0.692	0.742
p	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表7 观察组患者治疗前后PASI评分与炎症因子水平及NF-κB蛋白表达水平的相关性

Tab 7 Correlation between PASI score and inflammatory factor levels and the expression of NF-κB protein in observation group before and after treatment

时段	NF-κB蛋白表达		IL-1		IL-6		TNF-α		IL-8	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
治疗前	0.787	<0.01	0.837	<0.01	0.658	<0.01	0.759	<0.01	0.598	<0.01
治疗后	0.538	<0.01	0.493	<0.01	0.412	<0.05	0.513	<0.01	0.458	<0.05

2.7 不良反应

观察组有2例患者出现轻微腹泻,不良反应发生率为4.76%;对照组有1例患者出现轻微腹泻,不良反应发生率为2.63%;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

银屑病是一种皮肤慢性炎症性疾病^[1],现代医学关于该病的病因多从遗传、感染、精神、代谢障碍以及免疫异常等方面论述^[4],而免疫功能紊乱在银屑病中的作用越来越受到人们的关注^[5-6]。NF-κB可以调控多种促炎因子、趋化因子、黏附分子及其受体的基因表达,在炎症反应、免疫应答以及细胞的增生、转化和凋亡等病理生理过程中起重要作用^[7-8]。

中医药对银屑病的治疗注重整体辨证,具有作用持久、不良反应少等特点。中医学多认为,银屑病的发生与血热、血瘀、血虚有关。疾病发生初期,因内有血热,外感风热、风寒,蕴于肌肤而为病,随着病情发展则情志不畅,肝气失于疏泄,使脾失健运,水湿内生,郁而化热,湿热蕴于肌表而为病。龙胆泻肝汤加减出自《医方集解》,原方主治肝胆湿热证,本研究在其基础方上去木通,加金银花、土茯苓,加重清热之力,其中龙胆草清泻肝之实火、湿热,金银花清热解毒,泽泻、车前子清湿热,黄芩、土茯苓解热毒,白芍、当归养血柔肝。诸药共用可清泻肝之实火、湿热,健脾除湿而疹消。现代药理学研究表明,龙胆泻肝汤加减方作用广泛,主要体现在抗炎、调节免疫、抗病原微生物等方面^[4]。

消银片由地黄、牡丹皮、赤芍、当归、苦参、金银花、玄参、牛蒡子、蝉蜕、白鲜皮、防风、大青叶、红花等中药

材制成,适用于寻常型银屑病(血热型),具有清热凉血、祛风止痒之功效。

研究表明,银屑病与机体免疫及炎症反应密切相关^[5]。NF- κ B是广泛存在于细胞中的具有多向调节作用的蛋白质分子,可参与机体多种免疫和炎症反应^[6]。正常细胞内NF- κ B的活化维持在适当水平,当机体发生炎症或免疫紊乱时,NF- κ B可被IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子激活而过度活化^[7-8],活化的NF- κ B可引起IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等前炎症因子大量合成、释放,形成“瀑布效应”正反馈,促进病情进展^[9-11]。T细胞介导的免疫机制是银屑病的主要发病原因之一^[12]。IL-1是由T细胞活化产生的炎症因子之一,在银屑病发生发展过程中发挥着重要的作用^[3]。有研究显示,IL-1调节系统紊乱与银屑病皮损的形成有着密切的关系^[13]。NF- κ B可引起TNF- α 表达上调,而TNF- α 又可以作为一种刺激信号在NF- κ B上游起作用,维持其活化,在体内扩增炎症反应^[14-15]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。这说明,龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的疗效显著。治疗后,两组患者PASI评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,胆泻肝汤加减可显著降低寻常型银屑病(血热型)患者的PASI评分。

治疗后,观察组患者NF- κ B蛋白和NF- κ B基因表达水平均显著低于治疗前,但显著高于健康对照组,差异均有统计学意义;观察组患者IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义,但与健康对照组比较差异无统计学意义。观察组患者治疗前IL-1、IL-6、IL8、TNF- α 水平与NF- κ B蛋白表达水平呈正相关,因治疗后炎症因子水平恢复正常,与NF- κ B蛋白水平表达无相关性,故未进行相关性分析。观察组患者治疗前后PASI评分与IL-1、IL-6、IL8、TNF- α 水平和NF- κ B蛋白表达水平均呈正相关。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明,龙胆泻肝汤加减未增加不良反应的发生。

综上所述,龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病(血热型)的疗效显著,可降低PASI评分,且未增加不良反应的发生。其作用机制可能与龙胆泻肝汤加减可降低NF- κ B蛋白、基因表达水平及减少炎症因子有关。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 赵辨.临床皮肤病学[M].3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:759.
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:299-302.
- [3] 中华中医药学会.中医皮肤科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:1-2.
- [4] 占永久.龙胆泻肝汤加减治疗寻常型银屑病血热证临床疗效及对IL-6R/STAT3信号通路的影响[D].济南:山东中医药大学,2013.
- [5] 盛国荣,谢勇,刘海琴.退银汤联合窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病的疗效及对外周血相关炎症因子表达水平的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(7):576-580.
- [6] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells[J]. *J Exp Med*,2007,204(8):1849-1861.
- [7] 叶萍,黄伟林,郑力.Th17细胞相关因子与寻常型银屑病的相关性研究[J].重庆医学,2013,42(15):1706-1707、1710.
- [8] Aquila S, Weng ZY, Zeng YQ, et al. Inhibition of NF- κ B activation and iNOS induction by ent-kaurane diterpenoids in LPS-stimulated RAW264.7 murine macrophages[J]. *J Nat Prod*,2009,72(7):1269-1272.
- [9] Abdou AG, Hanout HM. Evaluation of survivin and NF- κ B in psoriasis, an immunohistochemical study[J]. *J Cutan Pathol*,2008,35(5):445-451.
- [10] Tsuruta D. NF- κ B links keratinocytes and lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*,2009,3(1):40-48.
- [11] Li H, Xu H, Sun B. Lipopolysaccharide regulates MMP-9 expression through TLR4/NF- κ B signaling in human arterial smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*,2012,6(4):774-778.
- [12] Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis[J]. *Ann Rheum Dis*,2005,64(1):30-36.
- [13] 孔一真.寻常型银屑病皮损中HBD-2、IL-1 β 和NF- κ Bp65表达的研究[D].太原:山西医科大学,2010.
- [14] 潘玉萍,李树德.NF- κ B及其相关因子与糖尿病认知功能障碍关系的研究进展[J].医学研究生学报,2016,29(7):754-757.
- [15] 王统彩.Sumo化及sumo化修饰酶对糖尿病肾病NF- κ B信号通路的调控[J].医学研究生学报,2013,26(1):85-88.

(收稿日期:2017-02-13 修回日期:2017-09-13)

(编辑:陈宏)