

苦丹丸联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的临床研究

卢晓燕, 甘 泉, 甘才斌

新乡市中心医院 皮肤科, 河南 新乡 453100

摘要:目的 探讨苦丹丸联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的临床疗效。方法 选择新乡市中心医院 2019 年 11 月—2020 年 4 月收治的寻常型银屑病患者 96 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组口服阿维 A 胶囊, 20 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服苦丹丸, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均治疗 8 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 PASI 评分、起效时间, 及血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 17 (IL-17) 和白细胞介素 23 (IL-23) 水平。结果 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 62.50% 和 83.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PASI 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 PASI 评分降低更明显 ($P < 0.05$), 起效时间更短 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 苦丹丸联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病临床疗效显著, 且安全性较高。

关键词: 苦丹丸; 阿维 A 胶囊; 寻常型银屑病; 临床疗效; 肿瘤坏死因子- α ; 不良反应

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)10-2063-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.028

Clinical study on Kudan Pills combined with acitretin in treatment of psoriasis vulgaris

LU Xiao-yan, GAN Quan, GAN Cai-bin

Department of Dermatology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Kudan Pills combined with Acitretin Capsules in treatment of psoriasis vulgaris. **Methods** Patients (96 cases) with psoriasis vulgaris in Xinxiang Central Hospital from November 2019 to April 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were administered with Acitretin Capsules, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Kudan Pills on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PASI scores, onset time and the serum inflammatory factors levels of TNF- α , IL-17 and IL-23 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 62.50% and 83.33% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PASI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the PASI scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the onset time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum inflammatory factors levels of TNF- α , IL-17 and IL-23 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Kudan Pills combined with Acitretin Capsules in treatment of psoriasis vulgaris is efficacy and safety.

Key words: Kudan Pills; Acitretin Capsules; psoriasis vulgaris; clinical efficacy; TNF- α ; adverse reactions

银屑病是在遗传易感基因的背景下, 由环境和炎症等多种因素共同作用导致的一种慢性炎症性皮肤病^[1], 其中炎症因素在银屑病的发病机制中作用关键^[2], 此外, 皮肤角质形成细胞过度增殖为其典

型病理特征^[1]。寻常型银屑病是银屑病最为常见的临床类型, 对于轻度寻常型银屑病可采用局部外用激素、钙调磷酸酶抑制剂等药物治疗, 但对于中重度寻常型银屑病可采用阿维 A 治疗^[3]。阿维 A 胶囊

收稿日期: 2020-06-22

作者简介: 卢晓燕, 主要从事银屑病中西医结合治疗。E-mail: luxy19760901@sina.com

治疗银屑病疗效显著, 药理作用主要与其能够抑制角质形成细胞的异常增殖有关^[4]。与单独使用阿维 A 治疗相比, 中药制剂联合阿维 A 治疗后能显著提高治疗疗效且未增加不良反应的发生^[5]。苦丹丸具有养血润燥、凉血化瘀、祛风止痒的功效。本研究探讨苦丹丸联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的临床疗效及对机体血清炎症因子表达水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2019 年 11 月—2020 年 4 月在新乡市中心医院治疗的 96 例寻常型银屑病患者为研究对象, 其中男 50 例, 女 46 例, 平均年龄 (41.87 ± 5.57) 岁, 平均病程 (11.08 ± 2.31) 年, 体质量指数 (BMI) (27.24 ± 4.76) kg/m^2 , 银屑病皮损面积和严重程度评分 (PASI) (12.54 ± 1.76) 分。

纳入标准: (1) 寻常型银屑病诊断明确, 通过门诊副高级皮肤科医师临床诊断或组织病理学诊断, 符合“中国银屑病诊疗指南 (2018 简版)”^[3]; (2) 年龄超过 18 岁; (3) 近 3 个月未采用系统或局部药物治疗; (4) 知情同意且自愿加入研究。

排除标准: (1) 存在严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤及急慢性感染性疾病, 其他风湿性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、白塞病等; (2) 妊娠、哺乳妇女; (3) 对苦丹丸或阿维 A 胶囊过敏难以耐受患者; (4) 临床资料不完整的患者。

1.2 药物

阿维 A 胶囊由重庆华邦制药股份有限公司生产, 规格 10 mg/粒, 产品批号 20180524、20190210; 苦丹丸由黑龙江福和星华制药集团股份有限公司生产, 规格 6 g/袋, 产品批号 20180815、20181020、20190618。

1.3 分组和治疗方法

96 例寻常型银屑病患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组男 26 例, 女 22 例, 平均年龄 (39.86 ± 4.25) 岁, 平均病程 (11.86 ± 2.04) 年, BMI (28.01 ± 3.45) kg/m^2 , PASI 评分 (11.92 ± 2.31)。治疗组男 24 例, 女 24 例, 平均年龄 (42.01 ± 6.23) 岁, 平均病程 (10.95 ± 1.78) 年, BMI (26.59 ± 2.96) kg/m^2 , PASI 评分 (12.76 ± 1.83)。两组患者在性别、年龄、病程、BMI 和 PASI 评分等基线资料上比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服阿维 A 胶囊, 20 mg/次, 1 次/d;

治疗组在对照组治疗的基础上口服苦丹丸, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者治疗 8 周。

1.4 临床疗效评价标准^[3]

根据皮疹部位分为头颈、上肢、躯干、下肢, 分别占据体表面积 10%、20%、30%、40%, 按照皮疹特点分为红斑 (erythema, E)、浸润 (infiltration, I) 和鳞屑 (desquamation, D), 3 个维度采用 0~4 分评价, 0、1、2、3 和 4 分分别表示无、轻度、中度、重度和极重度。

PASI 评分是对银屑病患者治疗前后皮损恢复情况的一种评分标准, 根据治疗疗效的差异, PASI 评分下降指数 $\geq 90\%$ 、 $60\% \sim 89\%$ 、 $20\% \sim 59\%$ 和低于 20% 分别定义为痊愈、显效、好转和无效。

$$\text{PASI 评分} = (\text{E 头颈} + \text{I 头颈} + \text{D 头颈}) * \text{A 头颈} * 0.1 + (\text{E 上肢} + \text{I 上肢} + \text{D 上肢}) * \text{A 上肢} * 0.2 + (\text{E 躯干} + \text{I 躯干} + \text{D 躯干}) * \text{A 躯干} * 0.3 + (\text{E 下肢} + \text{I 下肢} + \text{D 下肢}) * \text{A 下肢} * 0.4$$

$$\text{PASI 评分下降指数} = (\text{治疗前 PASI 评分} - \text{治疗后 PASI 评分}) / \text{治疗前 PASI 评分}$$

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 PASI 评分 比较两组治疗前后 PASI 评分的差异。

1.5.2 起效时间 两组治疗过程中, 起效时间为 PASI 评分下降 30% 以上的开始时间, 比较两组起效时间的差异。

1.5.3 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-23 水平 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平采用 ELISA 法检测, 具体操作步骤按照 ELISA 试剂盒内说明书进行, 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.6 不良反应观察

记录两组患者治疗期间出现的消化道症状如恶心、呕吐等、肝肾功能及血脂指标发生异常的情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后差异采用配对 t 检验, 计数资料采用频数或百分比表示, 采用卡方检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 16 例, 显效 14 例, 好转 11 例, 临床总有效率为 62.50%; 治疗组痊愈 23 例, 显效 17 例, 好转 5 例, 临床总有效率为 83.33%,

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 PASI 评分和起效时间比较

治疗后, 与对照组相比, 治疗组 PASI 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组 PASI 评分降低更明显 ($P < 0.05$), 起效时间更短 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平较治

疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组发生的不良反应均以血脂升高为主, 其余发生的不良反应为肝肾功能异常、恶心呕吐, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 22.92%、29.17%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	16	14	11	7	62.50
治疗	48	23	17	5	3	83.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PASI 评分和起效时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PASI scores and onset time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PASI 评分		起效时间/d
		治疗前	治疗后	
对照	48	11.92 \pm 2.31	4.68 \pm 1.12*	8.62 \pm 1.39
治疗	48	12.76 \pm 1.83	2.83 \pm 0.24* [▲]	6.25 \pm 1.27 [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum TNF- α 、IL-17 and IL-23 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-17/(pg·mL ⁻¹)		IL-23/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	65.28 \pm 15.45	36.15 \pm 5.47*	156.78 \pm 27.48	100.54 \pm 20.49*	46.25 \pm 5.22	13.28 \pm 1.36*
治疗	48	60.49 \pm 12.08	30.85 \pm 6.26* [▲]	148.47 \pm 26.38	78.36 \pm 17.64* [▲]	47.58 \pm 6.08	6.89 \pm 1.25* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血脂升高/例	肝酶升高/例	肌酐升高/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	48	6	2	1	2	22.92
治疗	48	7	3	0	4	29.17

3 讨论

寻常型银屑病属于一种慢性炎症性皮肤病, 皮损表现为红斑基础上覆盖有大量白色鳞屑, 呈现冬季严重夏季轻的特点。流行病学调查结果显示,

我国银屑病患者率约为 0.47%, 人数高达 700 万余人^[6]; 另一方面, 银屑病不仅累及皮肤, 可共患代谢综合性、心脑血管等多种疾病, 严重威胁生命健康和影响生活质量^[7]。由于银屑病发病机制复杂且

尚未完全阐明, 临床治疗较为困难, 目前临床上根据皮损严重程度差异分为局部外用药物、系统口服药物、光疗及生物制剂等, 对于中重度银屑病患者, 系统口服阿维 A 胶囊仍是首选的药物。

阿维 A 胶囊为第 2 代芳香维 A 酸类药物, 是指南推荐系统治疗银屑病的常用药物, 吴晓金等^[8]研究发现, 阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的临床疗效显著, 单独使用治疗 8 周后临床有效率可达 72.55%, 阿维 A 胶囊能有效促进角质形成细胞恢复正常增殖和分化状态, 同时能够抑制机体血清和银屑病皮损中炎症因子的表达^[4-5]。此外, 阿维 A 胶囊也能有效纠正银屑病患者 T 淋巴细胞亚群紊乱失调^[9]。苦丹丸是由丹参、苦参、红花、赤芍、牡丹皮、当归、何首乌等中药组成的复方中药制剂, 中医认为银屑病分为血燥型和血淤型等, 治疗原则为滋阴润燥、养血化瘀及解毒退疹^[3], 丹参和苦参是苦丹丸中的有效成分, 丹参具有活血化瘀改善皮肤微循环作用^[10], 而苦参具有润肤止痒及抗过敏等功效^[11], 丹参和苦参联用能有效缓解银屑病的皮损。鉴于国内尚无关于苦丹丸治疗寻常型银屑病临床研究报告,

本研究结果显示, 治疗 8 周后, 治疗组有效率显著升高, 提示相对于单独使用阿维 A 胶囊治疗, 苦丹丸辅助治疗临床疗效显著。PASI 评分是反映寻常型银屑病皮损严重程度的一项指标, 治疗组 PASI 评分显著降低, 说明苦丹丸辅助治疗能有效地缓解寻常型银屑病的皮损严重程度; 此外, 在起效时间上, 苦丹丸辅助治疗后能快速促进皮损清除。

TNF- α 、IL-17 和 IL-23 3 种炎症因子在银屑病的发病机制中扮演了重要作用, 研究发现 Th 细胞, 尤其是 Th1 细胞活化是银屑病的关键发病机制^[12], 宋秀凤等^[13]研究结果显示, 银屑病患者血清和皮损中 TNF- α 蛋白表达水平均较高, TNF- α 是 Th1 细胞介导的炎症信号通路活化的一个关键炎症因子, 活化的 T 细胞由表皮向真皮迁移, 与树突状细胞、巨噬细胞等相互作用产生 IL-23, 而 IL-23 参与 Th17 细胞分泌 IL-17^[14-15]。乔菊等^[16]研究发现, 银屑病患者血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 表达水平显著升高, 且 TNF- α 表达水平与 PASI 评分呈现显著正相关性。此外, 当银屑病患者经过治疗后, 血清 IL-17 和 IL-23 表达水平显著降低, 因此, 针对 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 制成的单克隆生物制剂如阿达木单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗也是近年来用于治疗银屑病的热点^[17]。本研究发现, 苦丹丸联合阿维 A 胶囊

治疗后血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 显著降低, 提示苦丹丸能有效抑制银屑病患者血清中 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 的表达水平。朱本峰^[18]发现丹参注射液治疗寻常型银屑病累计 3 个疗程后有效率可达 91.7%, 主要机制可能与丹参对多种炎症因子如 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等均具有显著的抑制作用^[19]; 另一方面, 动物实验证实丹参能显著抑制角质形成细胞的过度增殖, 且具有剂量相关性^[20]; 与丹参抗炎机制类似, 苦参也能显著抑制银屑病患者血清 IL-6、IL-23 和 IL-17 的表达水平^[5], 临床研究也证实复方苦参注射液治疗银屑病的临床疗效显著^[21]。一项针对 683 例银屑病患者 Meta 分析结果显示苦参类制剂治疗银屑病的临床疗效显著, 且能显著降低不良反应的发生率^[22], 因此, 结合上述文献报道, 本研究认为苦丹丸治疗银屑病的临床疗效显著, 可能机制与能显著抑制机体血清中 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 表达水平有关。在用药安全性上, 两组发生主要的不良反应均为血脂水平升高, 血脂水平升高是阿维 A 胶囊治疗期间的常见不良反应, 停药后可缓解, 此外, 本研究中治疗期间两组不良反应发生率相比较无显著差异, 提示苦丹丸治疗银屑病安全性较高。

综上所述, 苦丹丸联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病的临床疗效较好且安全性高, 能迅速促进患者的皮损恢复。

参考文献

- [1] Schleicher S M. Psoriasis: Pathogenesis, assessment, and therapeutic update [J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2016, 33(3): 355-366.
- [2] Christophers E, van de Kerkhof PCM. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(4): 643-647.
- [3] 中华医学会皮肤性病学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.
- [4] Heath M S, Sahni D R, Curry Z A, et al. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(9): 919-927.
- [5] 余慧敏. 苦参素注射液联合阿维 A 对银屑病患者 Th17 细胞及相关细胞因子的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016, 32(1): 26-28.
- [6] 丁晓岚, 王婷琳, 沈佚藏, 等. 中国六省市银屑病流行病学调查 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2010, 7(7): 598-601.
- [7] Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease [J]. *Clin Dermatol*. 2014, 32(3): 343-350.

- [8] 吴晓金, 于小兵, 沈惠良, 等. 阿维 A 胶囊联合银屑胶囊治疗寻常性银屑病疗效观察 [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(3): 210-211.
- [9] 李 达, 赵菊花, 苏 青. 银屑胶囊联合阿维 A 治疗寻常型银屑病临床效果及对外周血 T 淋巴细胞免疫功能影响 [J]. 临床误诊杂志, 2018, 31(5): 98-101.
- [10] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [11] 斯琴塔娜, 金 亮. 苦参的研究进展 [J]. 北方药学, 2015, 12(8): 85-87.
- [12] Karczewski J, Dobrowolska A, Rychlewska-Hańczewska A, *et al.* New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(7): 435-450.
- [13] 宋秀凤, 陈 楠, 刘雯敏, 等. 白三烯、IL-8 和 TNF- α 在银屑病患者血、尿和皮损中的表达 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(5): 314-316.
- [14] Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis [J]. *Cell Mol Immunol.* 2012, 9(4): 302-309.
- [15] Hawkes J E, Yan B Y, Chan T C, *et al.* Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis [J]. *J Immunol*, 2018, 201(6): 1605-1613.
- [16] 乔 菊, 高祎濛, 李 峰, 等. 银屑病患者外周血 TNF- α 、IL-17A、IL-23、IL-36 γ 表达水平及临床意义 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2019, 33(3): 280-284.
- [17] 盛宇俊, 袁 涛, 黄 贺, 等. 生物制剂在银屑病中的应用进展 [J]. 皮肤科学通报, 2019, 36(5): 528-535
- [18] 朱本峰. 丹参注射液治疗寻常型银屑病 36 例疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(18): 147-148.
- [19] 曹 珊, 许 梅, 张湘燕. 丹参减轻炎症因子-炎症反应作用探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 29(11): 1251-1254.
- [20] 王东英, 彭 巍, 刘 剑, 等. 丹参酮联合氧化苦参碱干预银屑病模型的实验研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(4): 204-208.
- [21] 王 娟, 冯燕艳, 刘孟庄, 等. 复方苦参注射液治疗红皮病型银屑病 50 例疗效评价 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(5): 292-294.
- [22] 李 菲, 赵春阳, 杨立超, 等. 配伍苦参类制剂在银屑病治疗中有效性及安全性的 meta 分析 [J]. 中国卫生统计, 2018, 35(1): 101-104.