

银屑灵片对寻常型进展期银屑病肥胖患者血清瘦素及 Wnt5a 的影响

邓家侵 何梓阳 刘全知 伍慧媚

(广东省中医院皮肤科, 广州, 510380)

摘要 目的:评价银屑灵片对寻常型进展期银屑病肥胖患者血清瘦素及 Wnt 家族成员 5a(Wingless-type MMTV Integration Site Family, Wnt5a)的影响。方法:选取 2017 年 3 月至 2017 年 6 月在广东省中医院皮肤科门诊就诊的银屑病患者 60 例,按随机原则分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组患者给予复方丙酸氯倍他索软膏外涂;观察组患者则给予银屑灵片口服及复方丙酸氯倍他索软膏外涂,连续用药 4 周。比较临床治疗的有效率,评估治疗前后皮损程度及身体质量指数(BMI),监测用药前后血清瘦素、Wnt5a 水平。结果:观察组患者的有效率 96.7% 较对照组 73.3% 的有效率明显升高($P < 0.05$);治疗后观察组患者的 PASI 评分、BMI、Wnt5a 水平显著低于对照组($P < 0.05$),而 2 组间瘦素水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:银屑灵片对寻常型进展期银屑病肥胖患者疗效确切,利于改善银屑病患者的皮损面积、缓解银屑病斑块严重程度,降低 BMI,其机制可能与调控瘦素、Wnt5a 水平以调节 Th1/Th2 细胞平衡,减轻机体慢性炎症反应状态有一定相关性。

关键词 银屑病;银屑灵片;肥胖;瘦素;Wnt5a

Influence of Yingxieling Tablet on Serum Leptin and Wnt5a in Patients of Acute Psoriasis Vulgaris with Obesity

Deng Jiaqin, He Ziyang, Liu Quanzhi, Wu Huimei

(Department of Dermatology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510380, China)

Abstract Objective: To assess the influence of Yinxieling tablets on serum leptin and Wnt5a in patients of acute psoriasis vulgaris with obesity. **Methods:** Sixty cases were randomly divided into a control group of 30 cases and an observation group of 30 cases receive treatment in dermatology clinic of traditional chinese medicine hospital of guangdong province from January 2017 to May 2017. Patients in control group were treated with compound clobetasol propionate ointment for external use, while patients in the observation group were treated with Yinxieling tablets and compound clobetasol propionate ointment, 4 weeks for treatment. The research was aim to compare the clinical effect of the two groups, evaluate the degree of skin lesion and BMI before and after treatment, and monitor the levels change of serum leptin and Wnt5a. **Results:** The effectiveness in the observation group is 96.7%, which was higher than that in the control group 73.3% ($P < 0.05$); The PASI, BMI, and Wnt5a of the patients in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), but the level of leptin in both groups is not statistically different before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** The treatment with Yinxieling tablets was proved to be effective in acute psoriasis vulgaris with obesity, which can lower PASI, BMI and the level of Wnt5a. The mechanism may be associated with the regulation of Wnt5a levels in the blood to promote Th1/Th2 cytokines ratio balance and alleviate the body state of chronic inflammation.

Key Words Psoriasis Vulgaris; Yinxieling Tablet; Obesity; Leptin; Wnt5a

中图分类号: R275.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.019

银屑病(Psoriasis)是以角质形成细胞异常增生和分化、血管增生扩张为特点的慢性炎症反应性皮肤病,以红斑、鳞屑为临床特点。流行病学统计显示,国外报道银屑病的发病率约为 2%~3%,我国的发病率约为 0.47%,近年来,临床上发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。近年来,银屑病与代谢综合征及其并发症的相关性成为皮肤病领域的研究热点。越来越多的研究认为,该病与代谢综合征关系密切相关,代谢综合征在银屑病患者中的发病率是非银屑病患

者的 2.9 倍^[3],而相关的机制仍未完全明确^[4]。本研究通过采用全国名老中医禤国维教授的经验方剂——银屑灵片对寻常型银屑病肥胖患者的干预,观察血清瘦素、Wnt5a 等与银屑病病情发展的相关性,从而进一步研究银屑灵片治疗寻常型银屑病肥胖患者可能的机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2017 年 6 月我院收治的 60 例寻常型银屑病患者为研究对象。

纳入者按软件 PASS 生成的随机数字序列分为对照组和观察组。对照组患者 30 例,年龄 20 ~ 55 岁,平均年龄(32.9 ± 9.4)岁,病程 6 个月至 7 年,平均病程(4.7 ± 2.3)年;BMI 为(27.5 ± 2.4) kg/m²;观察组患者 30 例,年龄 20 ~ 55 岁,平均年龄(33.5 ± 8.2)岁;病程 6 个月至 8 年,平均病程(4.8 ± 2.5)年;BMI 为(26.7 ± 3.6) kg/m²。2 组患者的一般资料数据经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经广东省中医院伦理委员会审查(批件号 B2016-214-01)批准并经患者及其家属知情同意。

1.2 诊断标准 参照《中国银屑病治疗指南》^[5] 确诊。患者可见皮肤基本损害初起为红色丘疹或斑丘疹,自粟粒至绿豆大,可融合成片,上覆成层银白色鳞屑,刮除后其下为一红色发亮的薄膜,轻刮薄膜即可出现散在的小出血点,好发于头皮、肘、膝、关节伸面和骶部。银屑病分期参照《临床诊疗指南-皮肤病与性病分册》^[6] 确诊。进展期为急性发作阶段,此时可有同形反应。

1.3 纳入标准 1) 年龄介于 25 ~ 60 岁的男性患者,体重指数(BMI) > 25 kg/m²;2) 符合诊断标准,为寻常型、进展期者;3) 皮疹面积不超过 10% 的体表面积者。

1.4 排除标准 1) 排除依从性差、存在药物禁忌证、未按规定用药或擅自服用可能影响疗效的药物的患者;2) 排除资料不全、无法判定疗效或安全性者;3) 排除伴有肝肾等重要系统疾病、皮质醇增多症、风湿免疫疾病、肿瘤者;4) 排除近 1 个月内有感染病史者;5) 排除口服降糖药、注射胰岛素或近期减肥者;6) 排除病程中病情恶化须采用其他方案治疗者。

1.5 治疗方法 对照组外用复方丙酸氯倍他索软膏(江苏知原药业有限公司生产,国药准字 H20040122),以 1 个指尖单位(FTU)药膏涂擦 2 个手掌面积大小的量为标准涂擦皮疹,每天早晚各涂擦 1 次;治疗组外用药同对照组,同时口服银屑灵片,5 片/次,3 次/d,2 组疗程均 4 周。

1.6 观察指标 1) 所有受试者治疗前后清晨空腹抽取静脉血,离心分离血浆并于 - 80 ℃ 冰箱保存,采用夹心法酶联免疫吸附(ELISA)技术测定血清瘦素、Wnt5a 水平,人瘦素 ELISA 试剂盒及 Wnt5a 试剂盒分别购自 Raybiotech 公司及 Cusabio 公司,操作严格按试剂盒说明书进行;2) 用银屑病皮损程度评分(PASI)^[7] 对头颈部、躯干、上肢和下肢的皮损程度

进行评估,全身四部分的得分相加,得出 PASI 总分。分数越高,皮损程度越重;3) 记录治疗前后体重指数 BMI 水平。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8] 评价。显效:PASI 改善率比 ≥ 75%;有效:PASI 改善比率 50% ~ 75%;无效:PASI 改善比率 0% ~ 50%;恶化:PASI 改善比率 < 0%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组银屑病患者临床疗效比较 观察组患者的有效率 96.7% 较对照组 73.3% 的有效率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组银屑病患者临床疗效比较(例,%)

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	有效率(%)
观察组	30	18	11	1	0	96.7
对照组	30	10	12	8	0	73.3

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.405, P = 0.026 < 0.05$ 。

2.2 2 组银屑病患者治疗前后皮损 PASI 评分与 BMI 比较 治疗前,2 组患者的 PASI 评分与 BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,2 组患者的 PASI 评分与 BMI 均有下降,但是观察组患者的下降程度更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组银屑病患者皮损 PASI 评分与 BMI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PASI 评分(分)		BMI(kg/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 30$)	6.31 ± 3.44	2.27 ± 2.15 * △	27.7 ± 2.6	26.1 ± 1.2 * △
对照组($n = 30$)	6.25 ± 3.40	5.34 ± 3.04 *	27.5 ± 2.4	26.8 ± 2.0
t	2.447	4.293	2.457	3.150
P	0.852	0.021	0.753	0.045

注:同组比较, * $P < 0.05$; 组间比较, △ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组银屑病患者治疗前后血清瘦素、Wnt5a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清瘦素(ng/mL)		Wnt5a(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.83 ± 0.86	1.21 ± 0.76 *	0.751 ± 0.107	0.506 ± 0.116 * △
对照组	2.60 ± 0.99	1.49 ± 0.64 * △ △	0.652 ± 0.195	0.612 ± 0.149 *
t	4.157	6.184	7.481	6.25
P	0.830	0.067	0.706	0.021

注:同组比较, * $P < 0.05$; 组间比较, △ $P < 0.05$, 组间比较, △ △ $P > 0.05$ 。

2.3 2 组银屑病患者治疗前后血清瘦素、Wnt5a 水平比较 治疗前,2 组患者的血清瘦素、Wnt5a 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,2 组患者的 Wnt5a 水平均有下降,但是观察组患者的下降程度

更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 2 组血清瘦素水平变化无统计学意义。见表 3。

3 讨论

银屑病属于中医学“白疔”的范畴,患者多因素体血热内蕴、过食腥荤动风之物、情志不畅、感受外邪等郁阻肌肤,导致气机郁滞,久则化热,热则生毒,毒损血络,发为红斑;气机不畅,阻塞经脉,导致气滞血瘀,肌肤失养,则斑块肥厚;久则热毒伤及阴血,血虚生风化燥,肌肤失养而发病;正如《诸病源候论·白癣候》中所云:“此亦是腠理虚受风,风与气并,血涩而不能荣肌肉故也”。血热、血燥皆可形成瘀血长期存在,导致疾病缠绵难愈。由此可见,血分有热,热毒入血伤络为银屑病的关键病机,临床上所见进展期患者大多属血热型^[9]。故治之当以清热凉血为先。银屑灵片是全国名老中医国医大师禰国维通过数十年研究总结出来的经验方剂,由当归、赤芍、莪术、紫草、生地黄、甘草、土茯苓、乌梅等药物有效成分精制而成,方中当归气轻而辛,主血分之病,专能补血、行血,补中有动,行中有补,具有补血和血、通络止痛之功;赤芍、莪术重在“活”血,可行气、破血、消斑,与当归合用,使活血而无耗血之虑;现代药理研究认为,芍药苷具有免疫调节、抗炎、镇痛、镇静、扩张血管、抗血小板聚集等作用,能通过影响 Th1 和 Th2T 细胞的功能而调节免疫功能紊乱,还能够通过负向调节 Th17/Treg 细胞平衡而发挥抗炎和免疫调节作用。紫草长于凉血活血、解毒消斑;现代药理研究认为,紫草具有抑菌、抗炎、抗病毒、保肝、抗氧化抗肿瘤和免疫调节等药理活性^[10];生地黄清热凉血、散瘀消斑;土茯苓清热除湿、解毒止痒;现代药理研究认为,土茯苓的有效成分对免疫应答具有抑制作用,其能上调具有免疫负向调控作用的 Treg 细胞数量,调节 Th 细胞相关的细胞因子之间的平衡,抑制活化的 T 淋巴细胞的功能并降低其增殖能力^[11];乌梅生津润燥、敛血止痒;甘草调和诸药。全方用药注重从血论治,共奏活血消斑、祛风止痒之效。

本次研究结果显示,银屑灵片治疗的观察组患者有效率明显升高($P < 0.05$),PASI 评分与 BMI 均显著下降($P < 0.05$),这进一步证实,银屑灵片对于银屑病肥胖患者具有良好的治疗效果,利于改善患者的皮损及体重;不仅如此,银屑病肥胖患者 Wnt5a 水平呈现高表达,随着病情好转,其水平明显下降,提示 Wnt5a 水平能有效反映皮损病情进展,与银屑病的 PASI 呈正相关,与 Kapoor S^[12]报道一致。现代医学认为,银屑病的发病机制尚不明确,但 Th1/

Th17 共同介导的免疫紊乱在银屑病的发病中起重要作用^[13]。Th1 分泌的 INF- γ 等能对 Th2 细胞的分化产生抑制,Th2 能拮抗 Th1 细胞,Th2 分泌的 IL-4 等能对 Th1 细胞的分化产生抑制,Th1/Th2 失衡是导致银屑病发病的重要机制之一。Wnt5a 是一种巨噬细胞来源的炎性反应效应分子,与寻常型银屑病及肥胖发生发展相关,是联系银屑病和代谢综合征之间的重要介质^[14],可增强胰岛素抵抗影响机体代谢。肥胖患者存在明显的脂肪组织及巨噬细胞浸润,而巨噬细胞可分泌 Wnt5a,Wnt5a 与 Sfrp5 结合后可通过抑制 Wnt 非经典通路的活化而调节内分泌器官的功能,调控机体的代谢紊乱,促进炎症反应因子如 TNF- α 、IL-6 的分泌,从而使脂肪组织呈慢性低度炎症状态。本次研究中,银屑灵片治疗后的银屑病肥胖患者 Wnt5a 水平显著降低($P < 0.05$),可以证实,银屑灵片起效的作用机制可能在于通过 Wnt5a 水平以调节 Th1/Th2 细胞平衡、减轻机体慢性炎症反应状态。而结果显示 2 组瘦素水平变化无显著差别,与 Kapoor 结果不一致,瘦素作为一种脂肪细胞因子,诱导 Th1 细胞因子产生,增强促炎症反应免疫应答,抑制 Th2 细胞因子产生,通过调节炎症反应而发挥免疫调节作用^[15],而此研究中并出现预期结果,其中原因不排除小样本量的可能。

综上所述,银屑灵片治疗寻常型银屑病肥胖患者疗效确切,利于缓解临床症状,降低银屑病肥胖患者皮损面积严重程度指数(PASI)及 BMI,其机制与调控 Wnt5a 水平以调节 Th1/Th2 细胞平衡、减轻机体慢性炎症反应状态有一定相关性,但是具体组方药物对瘦素、Wnt5a 的作用机制尚需后期大样本实验研究证实。

参考文献

- [1] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(2): 377-385.
- [2] Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study [J]. Br J Dermatol, 2013, 168(2): 402-411.
- [3] Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(11): 1387-1404.
- [4] Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review [J]. Br J Dermatol, 2013, 168(3): 486-495.
- [5] 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 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(3): 213-214.

(下接第 1565 页)

异,经过一段时间治疗后 2 组患者的肺功能及生命质量均较治疗前有明显改善,但加用止喘灵注射液的观察组患者不论是在肺功能改善还是多维评分系统测量方面均明显高于对照组,故止喘灵乃改善 COPD 急性发作病情的有效药物。

Th17 属于不同于 Th1 或 Th2 的淋巴细胞亚群,它的存在与机体免疫及炎症反应关系密切,目前大量临床资料已经证实 COPD 患者存在自身免疫抑制,并且机体处于慢性炎症反应环境中,幼稚 CD4⁺ 细胞在白细胞介素家族的趋化下逐渐聚集,并最终在 IL-6 作用下分化成 Th17,并且分泌 IL-17,而早在 90 年代初 IL-17 即已被视为重要的促炎因子,且源自 T 淋巴细胞,其可与多种细胞相结合进一步诱导分化出多类促炎因子,调控机体炎症反应^[8-12]。本研究将各组单核细胞分离后进行检测,结果显示 COPD 患者 Th17 的比例明显高于正常人群,而经过为期 14 d 的治疗后 2 组患者在临床症状改善的同时出现 Th17 比例下降,而使用止喘灵观察组患者下降的趋势更为明显,这提示该药减缓 COPD 患者肺功能下降的趋势可能与通过下调 Th17 细胞浓度有关。

综上所述,止喘灵注射液可明显缓解 COPD 急性发作症状,其作用机制与 Th17 细胞密切相关,为指导临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [2] 余国辉,陈敏. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的发展状况[J]. 临床肺科杂志,2010,15(1):72-74.
- [3] 刘海燕,陈福忠. 慢性阻塞性肺病的中医药研究综述[J]. 光明中医,2013,28(2):426-429.
- [4] 王翠茹,李玲,韩云霞,等. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 当代医学,2011,17(32):19-20.
- [5] 张艳秋,刘昊. 止喘灵口服液辅助治疗急性喘息性支气管炎疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(11):1224-1226.
- [6] 姜巍,姜立峰,王宏. 止喘灵治疗儿童哮喘急性发作 50 例临床观察[J]. 中国医药指南,2009,7(11):219-220.
- [7] 郭琰,杨斌,洪晓华,等. 苦杏仁和桔梗祛痰作用的配伍研究[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(1):38-43.
- [8] 王丽,谭焰,谷伟,等. 慢性阻塞性肺病缓解期患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的研究[J]. 临床肺科杂志,2011,16(6):835-836.
- [9] Crim C; Calverley PMA; Anderson JA. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. [J] Am J Respir Crit Care Med, 2012, 23(7): 91-92.
- [10] Gan WQ; Man SFP; Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2009, 4(11): 321-335.
- [11] Ong KC, Lu SJ, Sheehy CS. Does the multidimensional sputum Adinssystem (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2011, 1(1): 91-96.
- [12] 孟聪. COPD 稳定期患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平测定及分析[J]. 山东医药,2011,51(3):58-59.

(2017-03-06 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1561 页)

- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南-皮肤病与性病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:109.
- [7] van de Kerkhof PC. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion[J]. Br J Dermatol, 1997, 137(4):661-662.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1993:198.
- [9] 闫玉红,卢传坚,姚丹霓,等. 寻常型银屑病中医基本证候与疾病分期及病情的相关性探讨[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(4):358-362.
- [10] 詹志来,胡峻,刘谈,等. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [11] 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.

- [12] Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(5):515.
- [13] Endong L, Shijie J, Sonobe Y, et al. The gap-junction inhibitor carbenoxolone suppresses the differentiation of Th17 cells through inhibition of IL-23 expression in antigen presenting cells[J]. J Neuroimmunol, 2011, 240-241:58-64.
- [14] 吉苏云,臧志军,马寒,等. Wnt5a、Sfrp5 水平与寻常型银屑病及肥胖的相关性分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2015,22(4):281-284.
- [15] 黄朝卫,杨洋,刘新庭. 瘦素及瘦素受体在银屑病皮损中的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30(9):556-558.

(2017-04-12 收稿 责任编辑:王明)