

# 桂枝汤加减对慢性特发性荨麻疹的疗效及血清 MMP-9 和 25 羟维生素 D 的检测

李春鸟<sup>1</sup> 王 镭<sup>2</sup>

(1 陕西省咸阳市杨凌示范区医院皮肤科, 咸阳, 712100; 2 陕西省咸阳市第一人民医院皮肤科, 咸阳, 712000)

**摘要** 目的:探讨桂枝汤加减对慢性特发性荨麻疹的临床疗效,同时观察期对患者外周血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和 25 羟维生素 D 浓度的影响。方法:选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月陕西省杨凌示范区医院皮肤科门诊就诊的慢性特发性荨麻疹患者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组患者服用氯雷他定 10 mg/次,1 次/d,联合西替利嗪 10 mg/次,1 次/d,观察组在对照组治疗基础上加用桂枝汤,2 组均连续治疗 28 d,治疗结束后观察 2 组的临床疗效,同时采用酶联免疫吸附测定(ELISA)及蛋白质免疫印迹(Western Blotting)观察 2 组患者治疗前后 MMP-9 及 25 羟维生素 D 浓度的变化。结果:1)观察组总有效率 86.67%,高于对照组的 66.67%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2)经过治疗后,2 组患者外周血 25 羟维生素 D 浓度均较治疗前升高,其中观察组升高的趋势更为明显,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3)经过治疗后 2 组患者外周血 MMP-9 浓度均较治疗前下降,其中观察组下降的幅度高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**关键词** 慢性特发性荨麻疹;桂枝汤;25 羟维生素 D;MMP-9

## Curative Effects of Guizhi Decoction on Chronic Idiopathic Urticaria and the Detection of Serum Levels of MMP-9 and 25-hydroxyvitamin D

Li Chunniao<sup>1</sup>, Wang Liu<sup>2</sup>

(1 Department of Dermatology, Yangling Demonstration Zone Hospital, Xianyang 712100, China;

2 Department of Dermatology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang 712000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the clinical curative effect of Guizhi decoction on chronic idiopathic urticaria, at the same time to observe the impact on matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and 25-hydroxyvitamin D concentrations in the peripheral blood of the patients. **Methods:** A total of 60 cases of patients with chronic idiopathic urticaria who visited the dermatology clinic in our hospital included in the research were randomly divided into the control group and the observation group. The control group took loratadine 10 mg/times, 1 time/day, combined with cetirizine 10 mg/times, 1 time a day. The observation group had Guizhi decoction on the basis treatment of the control group. Both of the 2 groups had treatment for 28 days. The clinical curative effects of 2 groups after treatment was observed, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and protein immunoblot (Western Blotting) was used to observe the concentration changes of MMP-9 and 25-hydroxyvitamin D in the 2 groups before and after treatment. **Results:** 1) The total effective rate of the observation group was 86.67%, higher than that the total effective rate 66.67% of control group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). 2) 25-hydroxyvitamin D concentration in the peripheral blood of the 2 groups increased after treatment, and the increasing trend of observation group was more significant. Compared with the control group, the difference was statistically significance ( $P < 0.05$ ); 3) The MMP-9 concentrations of peripheral blood of the 2 groups declined after treatment compared with before the treatment, and the falling range of the observation group was higher than control group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Key Words** Chronic idiopathic urticarial; Guizhi decoction; 25-hydroxyvitamin D; MMP-9

中图分类号:R285.6;R758.24 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.035

慢性特发性荨麻疹(Chronic Spontaneous Urticaria, CSU)的发病原因错综复杂,目前尚处于研究阶段。有文献显示 CSU 患者体内存在维生素 D 下

降的现象,有研究人员通过尝试添加维生素 D 治疗 CSU,取得一定的疗效。CSU 属于变态反应性疾病,其发病过程中性粒细胞发挥重要作用,而 MMP-9 免

疫反应性恰与中性粒细胞关系密切,更有文献指出过敏原激发效应可导致 MMP-9 浓度急剧上调,因此我们认为观察 MMP-9 的浓度变化对于评估 CSU 的病情是有据可循的。

目前临床将抗组胺药物视为治疗 CSU 的一线用药,谁在短时间内可明显缓解患者的临床症状,但长期使用后带来的耐药、停药后复发影响了患者的治疗依从性。传统中医从整体出发,辨证论治,在治疗诸多疾病均有独特优势,笔者团队经过多年的临床经验,以桂枝汤加减对 CSU 患者进行干预,取得一定疗效,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月陕西省咸阳市杨凌示范区医院皮肤科门诊就诊的慢性特发性荨麻疹患者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。其中对照组男 14 例,女 16 例,年龄 21~52 岁,平均年龄 $(31.5 \pm 5.2)$ 岁,病程 1 个月至 3 年,平均病程 $(6.7 \pm 0.5)$ 个月。观察组男 13 例,女 17 例,年龄 20~55 岁,平均年龄 $(31.8 \pm 6.1)$ 岁,病程 1 个月至 2.5 年,平均病程 $(6.5 \pm 0.7)$ 个月。2 组患者在年龄、性别、病程等一般情况方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准<sup>[3]</sup> 根据第 4 版《临床皮肤病学》中关于 CSU 的诊断:1)皮肤突发淡红色风团,发无定处,可遍布全身,大小形态不一,风团周围可见反射性红晕。2)自觉瘙痒伴有灼热感,部分患者可出现消化道症状,甚至可出现呼吸困难。3)风团时隐时现,多在 24 h 内消退,症状消失后不留痕迹,4)风团可反复出现,每周发作次数 $\geq 2$ 次,病程 $> 6$ 周。5)皮肤可出现白色抓痕。具有 1)~4)中的任意 2 项以及 5)即可诊断 CSU。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者。2)年龄 18~70 岁。3)近 7 d 内未服用任何抗组胺药物、激素类药物或其他抗过敏药物者。4)意配合治疗,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)具有食物及药物过敏史者。2)近 7 d 内服用任何抗组胺药物、激素类药物或其他抗过敏药物者。3)哺乳期或妊娠期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中配合差者。2)患者自行退出本研究。3)出现严重并发症或并发症者。4)虽然完成试验,但服药量不在应服量的 80%~120% 范围内;5)泄盲或紧急揭盲的病例。

1.6 治疗方法 对照组患者服用氯雷他定(开瑞坦,上海先灵葆雅制药有限公司生产,国药准字

H10970410)10 mg,1 次/d。盐酸西替利嗪(成都恒瑞制药有限公司生产,国药准字 H20030191)10 mg,1 次/d。观察组在对照组治疗基础上加用桂枝汤加减,组方如下:桂枝 12 g、白芍 9 g、生姜 3 片、炙甘草 6 g、大枣 5 枚、瘙痒严重者加蝉蜕 9 g、防风 9 g,发热重者加石膏 9 g、黄芩 9 g、栀子 9 g、连翘 6 g,风团鲜红者加生地黄 9 g、赤芍 12 g、川芎 9 g,消化道症状者加茯苓 12 g、白术 12 g。1 剂/d,200 mL 早晚温服分服。2 组患者均接受为期 28 d 的治疗。

## 1.7 观察指标

1.7.1 ELISA 检测治疗前后 25 羟维生素 D 浓度的变化 治疗前、治疗 28 d,于安静清醒状态下、上午 8~9 时取血测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA),根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明进行操作,检测 25 羟维生素 D。

1.7.2 Western Blotting 检测治疗前后 MMP-9 水平的变化 取治疗前、治疗 28 d 患者前臂外周血 5 mL 置于肝素钠包被的抗凝管中,用人淋巴细胞分离液分离出外周血单核细胞 200  $\mu$ L,加入 100  $\mu$ L 裂解液进行细胞分裂,放入 4  $^{\circ}$ C 振荡器中持续震荡 30 min,并将液体用移液枪转移至事先预冷离心管,再次置于 4  $^{\circ}$ C 离心机中以 5 000 r/min 转速进行离心 15 min,用移液枪将上清液抽取至新的离心管中备用。利用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度,并在 100  $^{\circ}$ C 水浴中进行蛋白变性 7 min,并计算上样量。事先配制好 SDS-PAGE 胶体,用移液枪将蛋白加之胶体中进行电泳,随后将蛋白转移至硝酸纤维素膜上,随后用脱脂奶粉进行封闭 2 h,用 PBS 清洗 2 次,10 min/次,加 1:500 稀释的一抗(MMP-9)及内参抗体( $\beta$ -actin, 1:3 000)室温孵育 2 h,用 PBS 清洗 2 次,10 min/次,随后加入辣根过氧化酶 HRP-二抗,室温下轻摇 2 h 取出继续 PBS 清洗 2 次,10 min/次,最后利用 ECL 显影,拍照,统计分析。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>对患者瘙痒程度、风团数量及大小,发作频率进行评定,计算出总积分,疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分  $\times 100\%$ 。疗效指数 $\geq 90\%$ 视为痊愈;50% $\leq$ 疗效指数 $\leq 89\%$ 视为显效;20% $\leq$ 疗效指数 $\leq 49\%$ 视为有效;疗效指数 $< 20\%$ 视为无效。

1.9 统计学方法 运用统计学软件 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析处理,计量资料均以均数士标准( $\bar{x} \pm s$ )来表示,组间比较中当方差齐时采用方差分析或采用  $t$  检验,方差不齐用秩和检验;

组内比较采用配对  $t$  检验。计数资料都采用非参数卡方等检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 临床疗效评定标准

| 积分  | 评定指标     |        |            |         |
|-----|----------|--------|------------|---------|
|     | 瘙痒程度     | 风团数量   | 风团大小(cm)   | 发作频率    |
| 1 分 | 轻度瘙痒,不烦躁 | <6 个   | 直径 <1.5    | 1~2 次/d |
| 2 分 | 中度瘙痒尚能忍受 | 6~12 个 | 直径 1.5~2.5 | 2~3 次/d |
| 3 分 | 瘙痒严重无法忍受 | >12 个  | 直径 >2.5    | >3 次/d  |

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 28 d 后 2 组患者均获得一定疗效,其中观察组总有效率 86.67%,高于对照组的 66.67%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组临床疗效结果比较

| 组别            | 痊愈<br>(例) | 显效<br>(例) | 有效<br>(例) | 无效<br>(例) | 临床总有效率<br>(%) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| 观察组( $n=30$ ) | 10        | 10        | 6         | 4         | 86.67         |
| 对照组( $n=30$ ) | 7         | 6         | 7         | 10        | 66.67         |
| $\chi^2$      |           |           |           |           | 5.35          |
| $P$           |           |           |           |           | 0.032         |

2.2 2 组 25 羟维生素 D 浓度变化 经过治疗后 2 组患者外周血 25 羟维生素 D 浓度均较治疗前升高,其中观察组升高的趋势更为明显,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1。

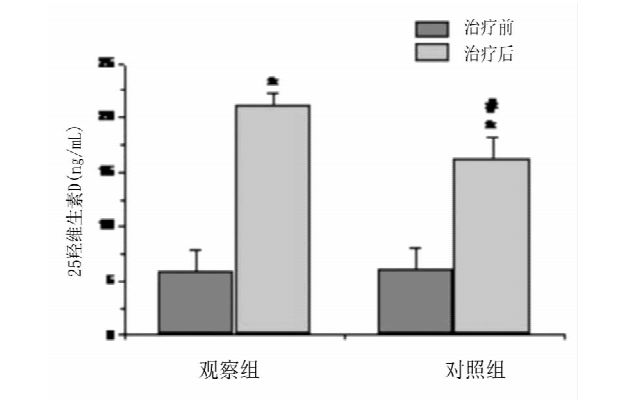


图 1 2 组患者 25 羟维生素 D 比较

2.3 2 组 MMP-9 浓度变化 经过治疗后 2 组患者外周血 MMP-9 浓度均较治疗前下降,其中观察组下降的幅度高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2、表 3。

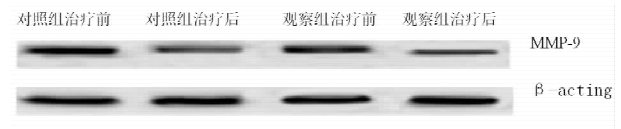


图 2 2 组患者 MMP-9 Western Blotting 结果比较

3 讨论

慢性特发性荨麻疹是皮肤科常见疾患,全身性

反复发作性风团伴皮肤瘙痒是其主要临床表征。目前慢性特发性荨麻疹的发病机制仍处于探索阶段,国内外均有文献显示组胺、白三烯、细胞因子等炎症反应介质的浓度变化在慢性特发性荨麻疹的发病中有重要作用,因此抗组胺药目前已然成为治疗慢性特发性荨麻疹的首选药物,同时联合激素、白三烯受体拮抗剂等辅助治疗,亦可获得理想疗效。然而临床上发现长期服用上述西药虽在短时间内可一定程度改善临床症状,但无法从根本上治愈慢性特发性荨麻疹。因此临床迫切需要一类即可理想改善临床症状又可减少不良反应的药物。近 10 余年,中药因其治疗效果佳、不良反应小逐渐进入临床工作者的视线。

慢性特发性荨麻疹属于中医学“瘾疹”“风疹”范畴,机体受七情内伤,致阴阳失衡,营卫不调,卫外不固,导致风邪侵袭机体诱发此病,而风为百病之长,善行而数变,因此可出现病情反复<sup>[5-8]</sup>。风邪与寒邪相搏结合而风寒之邪,风邪与热邪相搏结合而风热之邪,风寒及风热之邪留恋于肌肤皮毛腠理之间<sup>[9-10]</sup>。因此祛风止痒,并视不同证型临证加减,本研究使用桂枝汤对观察组患者进行干预,结果显示该汤药明显提高了临床疗效。桂枝汤具有祛风解表、调和营卫之功,直中慢性特发性荨麻疹的病因病机。方中桂枝为君药,助卫阳,通经络,解肌发表而祛在表之风邪,芍药为臣药,益阴敛营,敛固外泄之营阴。桂枝芍药合用可体现营卫同治,邪正兼顾,两药相辅相成,散中有收,组成了内调营卫、阴阳的基本结构。生姜辛温,可助桂枝祛风解肌之功,大枣甘平,既能益气补中,又可滋脾生津,甘草可调和诸药药性。本研究还根据不同的病症临证加减,予蝉蜕、防风等加强搜风祛风之功,生地黄、川芎、赤芍加强凉血活血作用,石膏、黄芩、栀子、连翘助化热之功,提高了临床疗效。

表 3 MMP-9/内参( IOD 比值)的情况( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 治疗前/内参 IOD 比值     | 治疗后/内参 IOD 比值       |
|---------------|-------------------|---------------------|
| 观察组( $n=30$ ) | 2.723 $\pm$ 0.021 | 0.634 $\pm$ 0.044 * |
| 对照组( $n=30$ ) | 2.682 $\pm$ 0.137 | 1.479 $\pm$ 0.273   |
| $t$           | 4.34              | 3.92                |
| $P$           | 0.82              | 0.02                |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

在对中药作用机制的进一步探讨中我们对 25 羟维生素 D 以及 MMP-9 这 2 项指标进行检测,结果发现加用桂枝汤组患者外周血 25 羟维生素 D 的浓度高于对照组,MMP-9 的浓度低于对照组,这说明桂

枝汤治疗慢性特发性荨麻疹的作用机制可能与上述 2 个因子有密切关联。25 羟维生素 D 是机体主要代谢物,近年来 25 羟维生素 D 与过敏性疾病的关系逐渐受到重视,已有文献证实 25 羟维生素 D 的缺乏是诱发哮喘的主要危险因素,因此我们认为 25 羟维生素 D 浓度下降对于慢性特发性荨麻疹而言属于一种诱因<sup>[11-15]</sup>,其水平的变化诱发免疫炎症反应而导致此病。此外,我们还发现降低 MMP-9 的水平可一定程度改善慢性特发性荨麻疹的病情,有研究表明 MMP-9 可破坏细胞基膜,导致炎症反应细胞进一步浸润更深层次的组织,由此加剧本病。

总之,通过分子生物学层面的探析我们进一步证实桂枝汤治疗慢性特发性荨麻疹有明确临床疗效,并且安全可靠,临床建议进一步推广运用。

#### 参考文献

- [1] 黄桃源,杨文林,尹嘉文,等. 急性时相反应标志物及凝血、纤溶标志物与慢性荨麻疹的相关性研究[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(7):473-476.
- [2] 尹嘉文,杨文林. 慢性自发性荨麻疹患者血清维生素 D 与基质金属蛋白酶 9 的检测[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(11):815-816.
- [3] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 4 版. 南京:江苏科学技术出版社,2003:615-619.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 康俊. 玉屏风散合桂枝汤治疗寒冷性荨麻疹 87 例[J]. 光明中

医,2009,24(4):673-673.

- [6] 方建亚. 桂枝汤加味治疗寒冷性荨麻疹 35 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2007,31(1):98.
- [7] 陈金鹏,周敏,刘兴静,等. 中药治疗慢性荨麻疹临床研究的系统评价[J]. 上海中医药杂志,2012,46(9):57-60.
- [8] 黄智微. 桂枝汤治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2013,47(2):55-56.
- [9] 陈和,陈旭文. 加味桂枝汤治疗慢性荨麻疹 41 例疗效观察[J]. 新中医,2009,41(11):58-59.
- [10] 张冰凌. 桂枝汤加减配合针刺疗法治疗慢性荨麻疹 30 例临床疗效观察[J]. 海南医学,2013,16(24):2449-2450.
- [11] Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamines[J]. Allergy,2000,55(60):46-52.
- [12] Woo YR, Jung KE, Koo DW, et al. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis[J]. Ann Dermatol,2015,27(4):423-430.
- [13] Rorie A, Goldner WS, Lyden E, et al. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2014,112(4):376-382.
- [14] Huang TY, Yang W L, Yin JW, et al. Biomarkers for acute-phase response and coagulation/fibrinolysis in patients with chronic urticaria: a correlation study[J]. Chin J Dermatol,2014,47(7):473-476.
- [15] Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticarial[J]. J Inflamm(Lond),2014,11(1):2.

(2017-05-11 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 3001 页)

- [7] 李顺民,周小舟,郑义候,等. 健脾益肾方对慢性肾功能衰竭大鼠营养状态的影响[J]. 广州中医药大学学报,2003,20(3):230-232.
- [8] 陈剑平,张尚斌,郑平,等. 正交试验优化健脾益肾丸的水提工艺[J]. 中国药房,2016,27(34):4833-4834,4835.
- [9] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med,2013,158(11):825-830.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [11] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>[J]. Am J Kidney Dis,2010,56(3):486-95.

- [12] 余艳林,黄雪霞,王琳. 广西地区 100 例慢性肾衰竭中医证型分布调查研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(6):153-155.
- [13] 赵静,刘宝利,孟元. 中成药治疗慢性肾衰竭现状分析[J]. 北京中医药,2014,33(5):368-369.
- [14] 唐君,赵刚. 赵刚教授补脾益肾软坚散结法治疗慢性肾衰竭临床经验[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(5):216-217.
- [15] 赵园园. 徐军建治疗慢性肾功能衰竭经验[J]. 实用中医药杂志,2016,32(6):605-605,606.
- [16] 姚敏,周恩超. 从虚与毒论治慢性肾衰竭[J]. 四川中医,2016,34(11):34-36.
- [17] 冯培云,刘冰冰,张守琳. 赵振昌教授以瘀立法治疗慢性肾衰经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(6):64-66.
- [18] 韦弦,李顺民. 李顺民从脾论治五脏病医案 4 则[J]. 新中医,2016,48(12):145-146.
- [19] 宋高峰. 李顺民辨治糖尿病肾病经验撷英[J]. 江西中医药,2016,47(9):32-33.

(2017-08-03 收稿 责任编辑:张文婷)