

银屑灵片对银屑病肥胖患者血清瘦素动态表达的干预作用

邓家侵¹ 何伟¹ 危建安² 刘全知¹ 伍慧媚¹

(1 广东省中医院皮肤科, 广州, 510120; 2 广东省中医院分子生物学研究室, 广州, 510120)

摘要 目的:观察银屑灵片对寻常型银屑病肥胖患者血清瘦素动态表达的干预作用。方法:选取2017年3月至2017年6月广东省中医院收治的男性银屑病患者60例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组30例。对照组患者外用复方丙酸氯倍他索软膏,观察组患者在对照组的基础上同时口服银屑灵片,连续用药2个月。观察2组临床治疗有效率,治疗后1、2个月评价中医证候积分、皮损程度及体重指数(BMI),以及血清瘦素的动态表达情况。结果:观察组有效率93.3%,较对照组的73.3%明显升高($P < 0.05$);治疗后1、2个月2组患者中医证候积分、BMI与皮损PASI评分均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$),且治疗2个月的中医证候积分、BMI与皮损PASI评分显著低于治疗后1个月($P < 0.05$),组间比较以观察组的下降程度更显著($P < 0.05$);治疗2个月后,2组患者血清瘦素水平均较治疗前有所下降($P < 0.05$),且显著低于治疗后1个月($P < 0.05$),组间比较以观察组的下降程度更显著($P < 0.05$)。结论:银屑灵片可改善患者的临床症状,降低BMI,减轻银屑病皮损斑块的严重程度,其机制可能是通过调控瘦素水平以调节机体的代谢状态,通过调节瘦素水平从而降低IFN- γ 水平,达到治疗银屑病的目的。

关键词 银屑病;肥胖;血热证;银屑灵片;复方丙酸氯倍他索软膏;瘦素;作用机制;中西医结合

Intervention Effects of Yinxieling Tablets on Leptin Expression of Obese Patients with Psoriasis Vulgaris

Deng Jiaqin¹, He Wei¹, Wei Jianan², Liu Quanzhi¹, Wu Huimei¹

(1 Department of Dermatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2 Laboratory of Molecular Biology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Yinxieling Tablet on the dynamic expression of leptin in the serum of obese patients with psoriasis vulgaris. **Methods:** A total of 60 patients with psoriasis vulgaris in Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from March 2017 to June 2017 were randomly divided into observation group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). Control group patients were treated with compound clobetasol propionate ointment, and observation group patients received oral Yinxieling Tablets combined with the same external medication for two months. The efficacy of the two groups was observed and the dynamic expression of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes score, skin lesion degree, body mass index (BMI), and serum leptin were evaluated at one month and two months after treatment. **Results:** The effective rate of the observation group was 93.3%, which was significantly higher than that of the control group (73.3%, $P < 0.05$). The scores of TCM syndromes, BMI and PASI of skin lesions in the two groups were significantly lower than those before treatment after treatment ($P < 0.05$). The serum leptin levels in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum leptin level after 2 months treatment was significantly lower than that at 1 month after treatment ($P < 0.05$), and the decrease of serum leptin level was more significant in the observation group than in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yinxieling Tablets can significantly improve the clinical symptoms of patients and reduce the severity of psoriatic plaques and lower BMI. The mechanism may lie in regulating the metabolic state of the body by reducing leptin levels and decreasing IFN- γ level.

Key Words Psoriasis; Obesity; Blood heat syndrome; Yinxieling Tablets; Compound chlorbetasol propionate ointment; Leptin; Mechanism of action; Integration of traditional Chinese and western medicine

中图分类号: R275.9 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.034

银屑病俗称“牛皮癣”,是临床常见的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性皮肤病,患者以红斑斑块、白色鳞屑、发亮薄膜等为主要临床表现,且久治不愈、反复发作^[1]。

目前,关于银屑病的发病机制的研究较多,但并未完全明晰,多认为与机体免疫功能紊乱所引起的角质产生细胞增殖及分化异常有关^[2-4]。近年来,代谢综合征与银屑病及其并发症的相关性研究成为皮肤科临床研究的重要靶点。越来越多报道指出,银屑病及其并发症与代谢综合征关系密切^[5],而相关的机理仍未完全明确^[6]。鉴于此,本研究重点选择寻常型银屑病肥胖患者,使用全国名老中医禰国维教授的经验方剂银屑灵片进行干预,观察其临床效果,并探究与代谢综合征密切相关的指标血清瘦素的动态表达。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月广东省中医院皮肤科银屑病专科门诊寻常型银屑病男性患者60例为研究对象。依据随机数字表随机分为对照组和观察组,每组30例。对照组患者,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(27.5±2.4) kg/m²。观察组患者,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(26.7±3.6) kg/m²。2组患者一般资料比较,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准(伦理审批号B2016-214-01)。

1.2 纳入标准 1)年龄20~60岁,病程≥6个月;2)男性患者(用药时可以避开月经期对病情及检验结果的影响,同时研究时间段接诊患者也均为男性);3)参照《中国银屑病治疗指南》^[7]中银屑病的诊断标准及《中药新药临床研究指导原则》^[8]中血热证银屑病的诊断标准确诊,患者可见皮损好发于头皮、关节伸面、膝、肘、骶部,皮肤初起粟粒至绿豆大的斑丘疹或红色丘疹,上覆鳞屑,刮除后可见发亮薄膜,轻刮薄膜即可出现散在的小出血点,伴有不同程度瘙痒,口干,口渴,心烦,小便黄,大便秘结,舌质红,苔黄,脉弦数;4)银屑病分期参照《临床诊疗指南-皮肤病与性病分册》^[9]确诊为寻常型、进展期;5) BMI>25 kg/m²;6) 皮疹面积不超过10%的体表面积;7) 患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准 1)资料不全、失访、过敏体质、存在药物禁忌证、依从性差、无法判定疗效或安全性者;2)合并有其他皮肤疾病或严重的系统性疾病;3)近1个月内有皮质类固醇激素、免疫抑制剂等药物治疗史。

1.4 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,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。观察组:在外用复方丙酸氯倍他索软膏的基础上同时口服银屑灵片,5片/次,3次/d。2组均连续用药2个月。

1.5 观察指标 1)参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]症状量表对瘙痒、红斑、口渴口干、心烦等主要中医证候积分按照程度轻重记0、1、2、3分,评分愈高,症状愈严重;2)观察治疗前、治疗后1个月、治疗后2个月患者体重指数(BMI)水平;3)用银屑病皮损程度评分(PASI)^[10]:评估躯干、头颈部、上肢、下肢的皮损程度,PASI总分为全身四部分得分的总和,分数越高,皮损程度越重;4)治疗前、治疗后1个月、治疗后2个月分别空腹抽取肘静脉血,3 000 r/min离心(离心机型号:TDZ4AWS;湖南迈达仪器有限公司),将血清置于-80℃冰箱保存待验。采用酶联免疫吸附(ELISA)技术测定血清瘦素水平,人瘦素ELISA试剂盒购自Raybiotech公司,操作严格按试剂盒说明书进行;5)随访半年,统计显效、有效患者中复发情况。

1.6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]评价。显效:PASI总分下降至少75%;有效:PASI总分下降50%~75%;无效:PASI总分下降不足50%;恶化:皮损加重。

1.7 统计学方法 采用SPSS 19统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用率表示,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组患者临床疗效比较 观察组有效率93.3%,较对照组的73.3%明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=6.074, P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较(例)

组别	显效	有效	无效	恶化	有效率(%)
观察组($n=30$)	24	4	2	0	93.3*
对照组($n=30$)	15	7	8	0	73.3

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2组患者治疗前后中医证候积分比较 2组患者治疗前的中医证候差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组患者中医证候积分均较治疗前下降明显(均 $P<0.05$),治疗2个月后中医证候积分显著低于治疗后1个月($P<0.05$),组间比较以观察组下降程度更显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	瘙痒	红斑	口渴口干	心烦
观察组($n=30$)				
治疗前	2.60 ± 0.35	2.54 ± 0.29	2.24 ± 0.19	2.44 ± 0.45
治疗后 1 个月	1.27 ± 0.23 *▲	1.04 ± 0.15 *▲	1.25 ± 0.13 *▲	1.17 ± 0.34 *▲
治疗后 2 个月	0.52 ± 0.20 *△▲	0.77 ± 0.08 *△▲	0.47 ± 0.11 *△▲	0.32 ± 0.27 *△▲
对照组($n=30$)				
治疗前	2.63 ± 0.28	2.53 ± 0.26	2.22 ± 0.21	2.43 ± 0.42
治疗后 1 个月	1.65 ± 0.26 *	1.74 ± 0.20 *	1.60 ± 0.15 *	1.56 ± 0.39 *
治疗后 2 个月	1.06 ± 0.23 *△	1.25 ± 0.17 *△	1.37 ± 0.09 *	1.14 ± 0.13 *△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后 1 个月比较,△ $P < 0.05$;与对照组同期比较,▲ $P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后 BMI 与皮损 PASI 评分比较

治疗前,2 组患者 BMI 与皮损 PASI 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 BMI 与皮损 PASI 评分较治疗前下降明显($P < 0.05$),且治疗 2 个月后 BMI 与皮损 PASI 评分显著低于治疗后 1 个月($P < 0.05$),组间比较以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 3。

2.4 2 组患者治疗前后血清瘦素动态表达

治疗前,2 组患者的血清瘦素水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的血清瘦素水平均较治疗前有所下降($P < 0.05$),但治疗后 1 个月的血清瘦素水平组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 2 个月后的血清瘦素水平显著低于治疗后 1 个月($P < 0.05$),组间比较以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 3。

表 3 2 组患者治疗前后 BMI、皮损 PASI 评分与血清瘦素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI(kg/m ²)	PASI 评分(分)	血清瘦素(ng/mL)
观察组($n=30$)			
治疗前	27.7 ± 2.6	15.42 ± 3.54	11.42 ± 3.25
治疗后 1 个月	26.1 ± 1.2 *▲	4.36 ± 2.85 *▲	8.15 ± 2.20 *
治疗后 2 个月	23.3 ± 0.7 *△▲	1.54 ± 0.82 *△▲	3.34 ± 0.95 *△▲
对照组($n=30$)			
治疗前	27.5 ± 2.4	15.27 ± 3.60	11.33 ± 3.16
治疗后 1 个月	26.8 ± 2.0 *	9.14 ± 3.11 *	9.24 ± 2.57 *
治疗后 2 个月	25.8 ± 1.6 *△	3.49 ± 2.17 *△	7.12 ± 1.89 *△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后 1 个月比较,△ $P < 0.05$;与对照组同期比较,▲ $P < 0.05$

2.5 复发率比较

随访半年,观察组显效及有效的 28 例患者中,复发 2 例,复发率为 7.1%;对照组则显效及有效的 22 例患者中,复发 6 例,复发率为 27.3%。观察组的复发率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

银屑病属于中医学“白疔”的范畴,病因有内外之别,在外多为风、寒、热、湿、燥、毒之邪侵袭肌肤;

在内多因久食辛辣、膏粱厚味之品,内生湿热;或平素易动怒,气内郁而化热,久之热则生毒,毒损血络,发于肌肤^[11-12]。临床患者初期以血热证为主^[13],治之当注重整体观念、内外兼治。本研究所用银屑灵片由生地黄、赤芍、当归、莪术、土茯苓、紫草、乌梅、甘草等药物的有效成分精制而成,方中生地黄功在滋阴凉血、益阴生津、清热消斑;赤芍、当归、莪术主入血分,功可活血、补血、消斑,行中有补,补中有消,使活血而无耗血之虑;土茯苓清热除湿、解毒止痒;紫草功在凉血活血、解毒消斑;乌梅敛血止痒、润燥生津;甘草调和诸药。全方共奏清热凉血、止痒消斑之功。

本次研究结果显示,银屑灵片治疗的患者临床效果、临床症状、BMI、皮损程度改善疗效均明显优于对照组,证实银屑灵片谨守银屑病“血热风燥”的病机特点,可显著改善患者的临床症状,降低 BMI,减轻银屑病皮损斑块的严重程度,其临床效果明显优于单纯西药外用。另外,通过动态观察患者血清瘦素水平发现,治疗前患者的血清瘦素水平均偏高,这说明银屑病肥胖患者机体处于一定的代谢紊乱状态,与银屑病的发病有一定的相关性,与蒋建华等^[14]报道结果一致。值得提出的是,随着用药后患者 BMI 的降低及皮损的改善,患者的血清瘦素水平亦有所下降,经治疗 2 个月后的血清瘦素水平显著下降,而银屑灵治疗的患者下降程度更明显。进一步证实,瘦素与 BMI 有相关性,也说明瘦素水平与银屑病肥胖患者的皮损变化密切相关。现代医学^[15-16]认为,瘦素是一种脂肪细胞因子,主要由白色脂肪细胞分泌,是用来研究代谢综合征的主要指标,其生物功能主要表现在对体脂及体重的调控,具有抑制食欲、增加能量代谢等功能,能通过结合多种组织中的瘦素受体调节机体代谢平衡,其可调节下丘脑中多条调控代谢的神经通路,影响中枢神经系统对糖脂代谢平衡、能量代谢平衡的调控。近年的

研究^[17]同时表明,瘦素除了在肥胖、胰岛素抵抗和相关的细胞因子紊乱中发挥作用,还具有多种免疫调节作用^[18-20]。瘦素对 Th1 细胞增生的促进作用超过 Th2 细胞,促使 Th 细胞向 Th1 表型转化,调节 T 细胞产生细胞因子;作用于 CD4⁺ T 细胞促进 IFN- γ 并抑制 IL-4 的生成。可见血清瘦素水平的动态表达不仅反映出机体的代谢状态,还反映出机体的免疫功能状态,亦表明瘦素水平与银屑病相关并发症密切相关,与刘恩才等^[21-22]报道一致。已有报道,IFN- γ 以及随后出现的 IL-17A/Th17 轴被认为是参与银屑病机制的中心细胞因子,IFN- γ 诱导了 STAT-1 和 p48 2 条信号通路^[23]。瘦素水平下降有助于降低 IFN- γ 水平,这可能是银屑病灵片发挥作用的免疫机制。

本研究中考考虑到瘦素水平在男女间的差异^[24-25],以及研究药物可能会对育龄女性的影响,故选取男性作为研究对象。

参考文献

- [1] 李琳婕. 鳖甲煎丸联合西药治疗血热型寻常型银屑病的疗效观察[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2213-2215.
- [2] Maejima H, Nagashio R, Yanagita K, et al. Moesin and stress-induced phosphoprotein-1 are possible sero-diagnostic markers of psoriasis[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101773.
- [3] Maejima H, Nagashio R, Yanagita K, et al. Moesin and stress-induced phosphoprotein-1 are possible sero-diagnostic markers of psoriasis[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101773.
- [4] Wei X, Fricker K, Enk AH, et al. Altered expression of keratin 14 in lesional epidermis of autoimmune skin diseases[J]. Int J Dermatol, 2016, 55(6): 620-628.
- [5] 丁香玉, 王睿, 张晓宁, 等. 代谢综合征对寻常性银屑病疗效的影响及机制探究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(2): 77-79.
- [6] Parodi A, Aste N, Calvieri C, et al. Metabolic syndrome prevalence in psoriasis: a cross-sectional study in the Italian population[J]. Am J Clin Dermatol, 2014, 15(4): 371-377.
- [7] 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.
- [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] 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.
- [10] Van de Kerkhof PC. The Psoriasis Area and Severity Index and al-

ternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion[J]. Br J Dermatol, 1997, 137(4): 661-662.

- [11] 钱冬冬, 张怀亮. 银屑病的“毒邪”现代理论探析[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 950-952.
- [12] 廖承成, 赵丽娟, 杨瑾, 等. 刘复兴教授治疗银屑病经验举隅[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2): 88-89.
- [13] 吴然, 唐挺, 贺爱娟, 等. 清热凉血消疔汤对寻常型银屑病(血热证)患者调节性 T 细胞及其细胞因子的影响研究[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2977-2980.
- [14] 蒋建华, 卜晓琳, 范娟. 新疆维吾尔族寻常型银屑病伴发代谢相关性疾病分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2017, 16(1): 41-44.
- [15] Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(6): 556-562.
- [16] Lei MM, Wu SQ, Li XW, et al. Leptin receptor signaling inhibits ovarian follicle development and egg laying in chicken hens[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 20(12): 25.
- [17] 刘恩才, 冯银霞. 瘦素与强直性脊柱炎患者 Th17 和 Th1 细胞平衡及炎性因子的关系[J]. 医学综述, 2017, 23(1): 187-189.
- [18] 徐凯旋, 郁婷燕, 管磊剑, 等. 下丘脑中瘦素/瘦素受体的促发育作用被干扰引起成年期肥胖: 肥胖新机制[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(9): 949-954.
- [19] 王玲艳, 吴超, 晋红中. 常见脂肪因子与银屑病相关的免疫学研究进展[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2017, 31(10): 1141-1144.
- [20] 吕力为. 瘦素免疫调节功能研究进展[J]. 现代免疫学, 2013, 33(1): 1-5.
- [21] Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes invitro--a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index[J]. Exp Dermatol, 2013, 22(6): 406-410.
- [22] Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(5): 515.
- [23] Jackson M, Howie SE, Weller R, et al. Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-1 and STAT-1 α activation in response to gamma-IFN[J]. FASEB J, 1999, 13(3): 495-502.
- [24] Sami T. Azar. Higher Serum Leptin Level in Women than in Men with Type 1 Diabetes[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2002, 323(4): 206-209.
- [25] 梁杰, 王延凤, 刘华. 血清瘦素浓度与中老年人性别、体重指数等因素相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2003, 26(2): 146-147.

(2018-03-30 收稿 责任编辑: 张雄杰)