

毫火针联合补肾活血方对寻常型进展期白癜风的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1 水平的影响

林 茂 张德利 刁庆春
(重庆市中医院皮肤科, 重庆, 400011)

摘要 目的:毫火针联合补肾活血方对寻常型进展期白癜风的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平的影响。方法:选取2016年7月至2017年12月重庆市中医院收治的寻常型进展期白癜风患者95例作为研究对象,随机分为对照组($n=47$)和观察组($n=48$),2组均在常规治疗的基础上给予补肾活血方,观察组在此基础上应用毫火针治疗,1个疗程为4周,均连续治疗3个疗程。统计2组临床疗效;比较2组治疗前后白癜风病变面积改善情况;检测并比较治疗前后2组血清sICAM-1、干扰素- γ (IFN- γ)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、Treg细胞比例;记录治疗期间2组不良反应发生情况。结果:对照组和观察组起效时间分别为(25.46 ± 10.36)d、(18.59 ± 9.63)d,观察组较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组白癜风皮损面积均较治疗前减小,且观察组改善效果优于对照组($P < 0.01$)。观察组临床总有效率为95.83%显著高于对照组的70.21%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组血清sICAM-1、IFN- γ 含量降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例升高,GM-CSF含量降低,且观察组CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例高于对照组,GM-CSF含量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组不良反应发生率差异无统计学意义(25.00%比12.50%, $P > 0.05$)。结论:毫火针联合补肾活血方治疗寻常型进展期白癜风疗效显著,可降低血清sICAM-1、IFN- γ 等炎症反应递质的表达,调节患者免疫功能,延缓疾病的进展,且安全性较好。

关键词 白癜风;进展期;毫火针;补肾活血方;可溶性细胞间黏附分子-1;疗效

Effects of Milled Fire Needle Combined with Bushen Huoxue Recipe in the Treatment of Common Type Vitiligo Patients in Advanced Stage and its Effects on Serum Sicam-1 Level

Lin Mao, Zhang Deli, Diao Qingchun

(Department of Dermatology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China)

Abstract Objective: To study the effects of milled fire needle combined with Bushen Huoxue recipe in the treatment of common type vitiligo patients in advanced stage and its effects on serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) level. **Methods:** A total of 95 cases of patients with common type vitiligo in advanced stage admitted to Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2016 to December 2017 were randomly divided into a control group ($n=47$) and an observation group ($n=48$). The 2 groups were given Bushen Huoxue Recipe on the basis of routine treatment, and the observation group was treated with milled fire needle on this basis. The 1 course of treatment was 4 weeks, and all had 3 courses treatment continuously. The clinical effect of the 2 groups were statistically analyzed, and the improvement of the skin lesion area of vitiligo before and after treatment in the 2 groups were compared, and the levels of serum sICAM-1, IFN- γ , GM-CSF and Treg cells ratio before and after treatment were compared. Adverse reactions of the 2 groups were recorded during the treatment period. **Results:** The onset time of control group and observation group were (25.46 ± 10.36) d, (18.59 ± 9.63) d respectively, and observation group was significantly shorter than the control group ($P < 0.01$). After treatment, the area of vitiligo skin lesions in both groups decreased, and the improvement effect of observation group was better than that of control group ($P < 0.01$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (95.83% vs 70.21%, $P < 0.01$). Compared with before treatment, the levels of serum sICAM-1 and IFN- γ in the 2 groups decreased after treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.01$). The proportion of CD4⁺CD25⁺Treg cells in the 2 groups increased and the content of GM-CSF decreased compared with before treatment ($P < 0.01$), and the proportion of CD4⁺CD25⁺Treg cells in the observation group was higher than that of the control group, and the content of GM-CSF was lower than that of the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups (25.00% vs 12.50%, $P > 0.05$). **Conclusion:** Milled fire needle combined with Bushen Huoxue recipe is effective in the treatment of common type vitiligo patients in advanced stage. It can reduce the

expression of serum inflammatory cytokines such as sICAM-1 and IFN- γ , modulate the immune function of the patients and postpone the progress of the disease, and the safety is better.

Key Words Vitiligo; Advanced stage; Milled fire needle; Bushen Huoxue Recipe; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Curative effects

中图分类号: R245; R751 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.054

白癜风是皮肤科常见疾病, 主要由黑素细胞内酪氨酸系统功能障碍引起获得性色素脱失即复杂白斑样皮损形成, 该病发病机制复杂, 韩莹等^[1]研究指出, 白癜风属于 T 细胞介导的自身免疫性疾病, 神经内分泌系统紊乱、情绪压力及遗传等因素也影响疾病的形成及进展。目前临床治疗白癜风的方法多样, 主要包括药物治疗、物理治疗和外科治疗等, 但治疗效果不理想。中医认为白癜风主要因肝肾亏虚、气血不和及瘀血阻络所致, 以滋补肝肾、活血化瘀为主的治疗效果显著^[2]。在火针疗法的基础上发展而来的毫火针不仅具有刺激经络的作用, 同时还可温通经络、活血化瘀。因此本研究即探讨采用毫火针联合中药活血化瘀方对寻常型进展期白癜风的治疗效果及对患者免疫功能的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 12 月重庆市中医院收治的寻常型进展期白癜风患者 95 例作为研究对象。随机分为对照组 ($n=47$) 和观察组 ($n=48$), 对照组中男 32 例, 女 15 例; 年龄 24 ~ 60 岁, 平均年龄 (33.94 ± 5.23) 岁; 病程 3 个月至 19 年, 平均病程 (5.64 ± 2.38) 年; 皮损面积: $<5\%$ 32 例、 $\geq 5\%$ 15 例。观察组中男 33 例, 女 15 例; 年龄 23 ~ 58 岁, 平均年龄 (34.36 ± 5.44) 岁; 病程 5 个月至 18 年, 平均病程 (5.45 ± 2.43) 年; 皮损面积: $<5\%$ 33 例、 $\geq 5\%$ 15 例。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。本研究经医院伦理委员会研究批准。

1.2 诊断标准 均符合中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组制定的《白癜风临床分型及疗效标准》^[3] 中有关诊断标准。中医诊断参照《中医皮肤性病学》^[4]《白癜风诊疗共识 (2014 版)》^[5] 进行确诊, 均为肝肾亏虚证。

1.3 纳入标准 经临床医师检验并符合上述诊断标准者; 20 ~ 60 岁者; 无心、肝、肾等脏器原发性严重疾病者; 所有纳入患者及家属均知情同意。

1.4 排除标准 对本研究中所涉及到的药物过敏者或属于过敏性体质者; 近 3 个月服用免疫抑制剂

或激素药物者; 合并恶性皮肤肿瘤者; 妊娠及哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 2 组均采用他克莫司软膏涂抹皮损处, 2 次/d, 口服补肾活血汤, 方为桑寄生 30 g, 沙苑子、白蒺藜各 12 g, 熟地黄、女贞子、红花、赤芍、白芷、独活各 10 g, 加水煎煮分早晚 2 次内服, 每日 1 剂, 1 个疗程为 4 周, 2 组患者均连续治疗 3 个疗程。观察组在上述治疗的同时进行毫火针治疗, 75% 乙醇局部消毒皮损处皮肤, 将毫针于酒精灯上烧至针身发红后垂直点刺皮肤, 针刺深度 1 ~ 2 mm, 针孔间隔 3 ~ 5 mm, 以局部皮肤潮红为度, 针刺顺序为先皮损外缘再逐渐向皮损中心针刺, 注意保持点刺部位的干燥, 防止皮损处皮肤感染, 每周治疗 1 次, 1 个疗程为 4 周, 均连续治疗 3 个疗程。

1.6 观察指标 观察 2 组治疗起效时间, 以白斑中间出现色素岛及白斑缩小为起效; 比较 2 组治疗前后白癜风的皮损面积变化情况: 使用透明塑料薄膜描绘出白斑的边界线, 将复印出皮损图案用扫描仪扫描录入电脑, 应用 DT2000 图像分析系统进行皮损面积的计算, 并进行数据处理。

采集 2 组患者治疗前后晨起空腹血标本, 离心后取上清, 采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测 2 组血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平; 采用放射免疫法检测血清粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 含量; 采用流式细胞仪测定 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞比例。

1.7 疗效判定标准 参照《白癜风临床分型及疗效标准》^[3] 比较 2 组疗效, 症状改善超过 85%, 白斑消退为痊愈; 症状改善超过 50%, 白斑部分消退为显效; 症状改善超过 25%, 白斑部分消退为好转; 症状改善未超过 25%, 白斑无明显变化为无效。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对研究数据进行分析, 计量资料以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 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 组患者白癜风皮损面积比较 对照组和观

察组起效时间分别为(25.46±10.36)d、(18.59±9.63)d,观察组较对照组明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后2组白癜风皮损面积均较治疗前减小,且观察组改善效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者白癜风皮损面积比较($\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$)		
组别	治疗前	治疗后
观察组($n=48$)	168.64±34.72	88.62±15.54 ^{*△}
对照组($n=47$)	171.76±32.83	117.36±22.45 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.2 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组痊愈2例,显效29例,有效15例,无效2例,总有效率为95.83%(46/48);对照组痊愈0例,显效15例,有效18例,无效14例,总有效率为70.21%(33/47)。观察组临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 2组患者血清sICAM-1、IFN- γ 水平比较 与治疗前比较,治疗后2组血清sICAM-1、IFN- γ 含量降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 2组患者血清sICAM-1、IFN- γ 水平比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	sICAM-1(%)	IFN- γ (pg/mL)
观察组($n=48$)		
治疗前	199.56±16.24	65.25±5.14
治疗后	98.26±13.47 ^{*△}	47.73±3.86 ^{*△}
对照组($n=47$)		
治疗前	201.56±15.75	65.15±6.23
治疗后	124.25±13.42 [*]	55.37±4.65 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.4 2组患者Treg细胞比例及GM-CSF含量比较 治疗后2组CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例较治疗前升高,GM-CSF含量降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例高于对照组,GM-CSF含量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 2组患者不良反应情况比较 对照组治疗期间仅有6例胃肠道反应,但症状轻微,不良反应发生率12.50%(6/47);观察组治疗过程中有9例出现灼热感、刺痛及红斑,3例皮肤瘙痒,均不影响后续治疗,于48h内消退,不良反应发生率25.00%(12/48),所有病例均无因不良反应而终止治疗,2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组患者GM-CSF含量及Treg细胞比例比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	GM-CSF(ng/mL)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg(%)
观察组($n=48$)		
治疗前	0.36±0.06	10.25±1.14
治疗后	0.18±0.06 ^{*△}	14.62±3.72 ^{*△}
对照组($n=48$)		
治疗前	0.34±0.05	10.34±1.15
治疗后	0.22±0.04 [*]	12.58±2.46 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

3 讨论

白癜风发病机制复杂,目前临床主要治疗原则是延缓患者病情进展、降低皮损面积,激素作为常用治疗药物治疗有效率仅50%左右,且不良反应大、易复发^[6]。中医理论认为白癜风属“白驳风”范畴,气血不和、瘀血阻络和肝肾亏虚为主要病机,并涉及肝、肾、肺三脏,《医宗金鉴·白驳风》指出白癜风是“由风邪相搏于皮肤,致令气血失和”所致,应以滋补肝肾、调和气血、活血化瘀、疏风通络为治^[7]。寻常型白癜风患者多为青少年或青年人,工作学习压力较大,另外部分患者有长达数年或十几年的病史,在皮疹进展期多属于肝肾亏虚证。本研究所用中药方补肾活血汤,方中桑寄生、沙苑子、熟地黄、女贞子能补益肝肾、养血益气,白芷、白蒺藜具有活血祛风、平肝解郁的功效,可激活酪氨酸酶活性,促进黑色素生成;赤芍清热凉血、活血祛瘀,红花、独活是活血化瘀、祛风通络的要药,诸药合用共奏补益肝肾、调和气血、通畅瘀滞的功效,从而使肌肤得养、肤色即复。姜群群等^[8]研究表明,在常规治疗的基础给予寻常型非泛发型白癜风患者以补肾活血祛风方治疗,患者皮损缩小情况显著优于常规西医治疗。

中医外治专著《理渝骈文》中指出:“外治之理,即内治之理,外之药,亦即内治之药。所异者,法耳”。中医外治法在寻常型白癜风进展期可有效治疗患者散在的皮疹,运用更为灵活,是对内治法的重要补充。外用光疗、外用补骨脂酊、308准分子激光、窄谱中波紫外线(NB-UVB)等外治法直接作用于皮损部位,有效增加了患者皮损部位的黑色素,使皮肤重新复色。中医传统外治法针灸、火针逐渐应用于白癜风的临床治疗中,也增加了疾病治疗的方法,取得了很好的疗效。毫火针是中医火针疗法的继承和发展,具有针和灸的作用,将烧红的毫针快速刺入人体,达到刺激经气、补益阳气、推动气血、温通经络、去腐生肌的作用。临床研究表明,火针疗法能改变慢性损伤软组织局部组织炎性反应递质的表

达,提高组织中锌、钙离子的含量,通过激活相关酶活性的途径进而提高局部新陈代谢^[9-10]。有研究应用 NB-UVB 疗法联合毫火针治疗白癜风效果显著^[11]。本研究结果中,观察组的起效时间较对照组明显缩短;治疗后 2 组白癜风皮损面积均减小,且观察组明显小于对照组,且观察组临床总有效率显著高于对照组。表明毫火针联合补肾活血方治疗寻常型进展期白癜风效果更为显著,毫火针可刺激局部皮损,扩张局部毛细血管,促进血液循环,使气血通畅,同时还可激活酪氨酸酶活性,促进黑色素生成。

王勇^[12]研究表明,白癜风患者免疫功能异常,CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞比例失衡及 sICAM-1、IFN- γ 、TNF- α 等炎性反应递质的产生均可诱导黑素细胞凋亡。sICAM-1 在 T 细胞活化及抗原呈递中起重要作用,其是中性粒细胞和黑素细胞黏附的必需因子,可导致黑素细胞的破坏。研究发现,进展期白癜风患者血清中 IFN- γ 、sICAM-1 含量较稳定期患者显著增高^[13]。Abdallah 等^[14]指出,sICAM-1 异常过表达可能引起皮肤组织局部微环境的改变,导致黑素细胞损伤。本研究结果中,治疗后观察组血清 sICAM-1、IFN- γ 水平降低更优于对照组。与丁敏等^[15]研究结果较为一致。调节性 Treg 细胞可抑制 CD4⁺及 CD8⁺T 细胞的免疫应答,维持机体免疫平衡,异常表达后可导致自身免疫反应性疾病的发生。GM-CSF 过度表达也可诱导白癜风的发病,同时也可导致 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞比例失衡。本研究结果显示,治疗后观察组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例高于对照组,GM-CSF 水平低于对照组。上述结果表明毫火针联合补肾活血方治疗寻常型进展期白癜风能明显上调外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例,下调 GM-CSF 表达水平,从而纠正细胞免疫功能紊乱的现象,具有更好的免疫调节优势。另外 2 组不良反应均比较轻微,不良反应发生率也无明显差异,表明毫火针联合补肾活血方治疗寻常型进展期白癜风具有较好的安全性。

综上所述,毫火针联合补肾活血方寻常型进展期白癜风的临床治疗中疗效显著,可降低 sICAM-1、

IFN- γ 等炎性反应递质的表达,调节患者免疫功能,延缓了疾病的进展,且安全性好。

参考文献

- [1] 韩莹,李铁男,刘文力,等. 白癜风患者血清中抗酪氨酸酶 IgG 抗体及抗酪氨酸酶相关蛋白 1 IgG 抗体的检测[J]. 中华皮肤科杂志,2017,50(1):48-50.
- [2] 雷勇,王晶晶,张少光. 中西医结合治疗对白癜风的临床疗效和血清炎症因子的影响[J]. 世界中医药,2016,11(6):1016-1019.
- [3] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2004,3(1):65.
- [4] 范瑞强,邓丙戌,杨志波. 中医皮肤性病学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:652-656.
- [5] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(1):69-71.
- [6] 王卫亮,陈燕,刘奉彬,等. NB-UVB、曲安奈德、白癜风颗粒三联疗法治疗后白癜风患者外周血及皮损组织中病情相关指标的评估[J]. 海南医学院学报,2016,22(8):825-828.
- [7] 吴小红,廖桂兰,丁旭,等. 许铤教授中医辨证治疗白癜风经验[J]. 环球中医药,2016,9(11):1347-1350.
- [8] 姜群群,蔡春霞,丛元元,等. 自拟中药补肾活血祛风方联合钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型非泛发型白癜风的临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(33):121-123.
- [9] 王俊志,孙冷冰,佟晓辉,等. 加味温胆汤配合火针治疗结节性痒疹的临床观察[J]. 中医药学报,2015,24(2):137-138.
- [10] 戴琛,张春红. 毫火针联合刺络法治疗急性化脓性扁桃体炎 24 例[J]. 中国针灸,2017,37(2):207-208.
- [11] 王卫亮,刘奉彬,陈燕,等. 毫火针、窄谱中波紫外线、他克莫司软膏三联疗法治疗局限性白癜风的效果观察[J]. 白求恩医学杂志,2017,15(4):435-436.
- [12] 王勇. 用散寒活血祛白方治疗白癜风对患者免疫功能的影响[J]. 当代医药论丛,2018,16(7):224-225.
- [13] 邵冰,刘晓. 308 nm 准分子激光治疗寻常型白癜风患者 ICAM-1 含量的变化及其作用机制[J]. 中国医疗美容,2015,5(6):58-60.
- [14] Abdallah M, Abdel-Naser MB, Moussa MH, et al. Sequential immunohistochemical study of depigmenting and repigmenting minigrafts in vitiligo[J]. Eur J Dermatol,2003,13(6):548-552.
- [15] 丁敏,张建中,杜鹃. 进展期白癜风患者治疗后血清中 sICAM-1、IFN- γ 的变化[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(1):34-36.

(2019-01-10 收稿 责任编辑:杨觉雄)