

· 临床研究 ·

祛银汤联合紫外线治疗银屑病的疗效观察及对外周血骨桥蛋白与血管内皮生长因子的影响

张春红 张春敏 杜锡贤 魏国 史永俭 蔡莹

【摘要】目的 观察祛银汤联合窄谱中波紫外线(NB-UVB)治疗寻常型银屑病的疗效,及对患者血清中骨桥蛋白(OPN)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法** 共选取60例银屑病患者,将其随机分为治疗组及对照组,2组均每天口服祛银汤中药制剂,治疗组同时辅以NB-UVB照射,每周治疗3次,共治疗8周;另同期选取20例健康志愿者纳入健康组。于治疗前及治疗8周后采用酶联免疫吸附分析法(ELISA)检测各组对象血清中OPN及VEGF水平,选用银屑病皮损面积及严重性指数(PASI)对患者临床疗效进行评定。**结果** 2组患者分别经8周治疗后,发现治疗组PASI评分及临床疗效均显著优于治疗前及对照组水平;治疗前2组患者血清中OPN及VEGF水平均显著高于健康组,治疗8周后2组患者上述指标均明显降低($P < 0.05$),且以治疗组的降低幅度较显著,与对照组比较,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 祛银汤联合NB-UVB治疗银屑病具有协同疗效,能进一步改善患者病情、减轻各种不良反应,同时还能下调血清中异常升高的OPN及VEGF水平,该联合疗法值得临床推广、应用。

【关键词】 寻常型银屑病; 祛银汤; 窄谱中波紫外线; 骨桥蛋白; 血管内皮生长因子

The effect of the Chinese medical herb decoction qu yin tang combined with ultraviolet B phototherapy on psoriasis vulgaris, and the influence on osteopontin and vascular endothelial growth factor in serum ZHANG Chun-hong*, ZHANG Chun-min, DU Xi-xian, WEI Guo, SHI Yong-jian, CAI Ying. * Department of Dermatology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: ZHANG Chun-min, Email: cmzhang1878@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic efficacy of the Chinese medical herb decoction qu yin tang combined with narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy on psoriasis vulgaris, and to investigate its influence on osteopontin (OPN) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum. **Methods** Sixty patients with psoriasis were randomly divided into a treatment group and a control group. The treatment group was treated with qu yin tang and NB-UVB; the control group was treated with qu yin tang only. The levels of OPN and VEGF in serum were detected in both groups before and after treatment using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Twenty healthy persons' serum samples were taken as controls. At the same time, any changes in psoriasis area and severity index (PASI) scores in the two groups were recorded and compared. **Results** After 8 weeks of treatment, PASI scores and levels of OPN and VEGF had been reduced significantly in both groups, and there was a significant difference between the treatment group and the control group. **Conclusions** Chinese medical herbs combined with NB-UVB phototherapy is a safe and effective method for the treatment of psoriasis. The results suggested that OPN and VEGF may play an important role in the pathogenesis of psoriasis vulgaris.

【Key words】 Psoriasis vulgaris; Narrow-band ultraviolet B; Chinese medical herbs decoction; Osteopontin; Vascular endothelial growth factor

银屑病是一种病情较顽固且容易复发的慢性炎症性疾病。随着人们生活节奏加快、生活压力增大,近年来银屑病发病率呈逐年上升趋势,对患者日常工作、生活及学习均造成严重影响。关于银屑病的确切病因及

发病机制目前尚未完全阐明,但不管何种病因或发病机制最终均归结到银屑病的特征性病理改变,如角质形成细胞(keratinocytes, KC)过度增殖、炎症细胞浸润、新生血管生成等。近年来国内、外利用窄谱中波紫外线(narrow-band ultraviolet B, NB-UVB, 波长为311~313 nm)照射治疗寻常型银屑病患者取得了良好疗效,已成为治疗银屑病的一线方法,但其作用机制目前尚未明确。本研究采用临床上应用多年的经验方剂-祛银汤并联合NB-UVB治疗寻常型银屑病患者,经8周治疗后取得满意疗效;并通过观察患者治疗前、后外

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.04.013

基金项目:山东省中医药科学技术研究项目资助(2009-164)

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院皮肤科(张春红、张春敏、魏国、史永俭、蔡莹);山东省中医院皮肤科(杜锡贤)

通信作者:张春敏, Email: cmzhang1878@yahoo.com.cn

周血中骨桥蛋白(osteopontin, OPN)及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平变化,从而探讨其可能治疗机制。现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

共选取在山东大学第二医院皮肤科治疗的寻常型银屑病患者 60 例,均符合 2002 年国家药品监督管理局制订的《中药新药临床研究指导原则》中关于寻常型银屑病的诊断标准^[1],同时参照该局 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[2],入选病例均患血热证型银屑病。所有入选患者均无紫外线过敏史及光敏性疾病,无皮肤癌、砷接触史,非妊娠或哺乳期患者,无系统性疾病史;近 3 个月内未服用糖皮质激素或免疫抑制剂,近 1 个月内无其它光疗史或皮损未进行局部治疗。采用随机数字表法将上述患者分为 2 组,其中治疗组有患者 36 例,男 17 例,女 19 例;年龄 16~68 岁,平均(26.4±5.9)岁;病程 1 周~24 年,平均(5.3±2.1)年。对照组有患者 24 例,其中男 10 例,女 14 例;年龄 18~64 岁,平均(29.3±7.2)岁;病程 2 周~18 年,平均(7.1±3.2)年。另选取同期在我院体检的健康志愿者或本院医护人员 20 例纳入健康组,共有男 11 例,女 9 例;年龄 18~62 岁,平均(32.1±11.8)岁。3 组研究对象性别、年龄以及 2 组患者病程经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

二、治疗方法

治疗组患者给予祛银汤口服及 NB-UVB 光疗,对照组患者则单纯给予祛银汤口服。祛银汤主要成分包括:金银花 21 g、土茯苓 21 g、炒槐米 15 g、生地黄 15 g、牡丹皮 15 g、赤芍 15 g、紫草 15 g、丹参 15 g、板蓝根 30 g 等,常规水煎煮,共煎液 500 ml,每日 1 剂,每次 250 ml,于早饭后、晚饭后半小时内口服,疗程 8 周。NB-UVB 光疗采用 Waldmann UV100L 型光疗仪(德国沃德曼公司产)进行全身照射,波长 311 nm,照射距离为 21 cm,初始照射剂量根据患者皮肤类型设置为 0.3~0.6 J/cm²,以后每次照射剂量则固定增加 0.1 J/cm²,每周治疗 3 次,累计最大单次照射剂量不超过 3.0 J/cm²,或至 95% 皮损消退后稳定照射剂量,共治疗 8 周。在 NB-UVB 光疗过程中,患者戴防护眼镜并遮盖外生殖器部位,头部有皮损者可将头发剃除。如患者 NB-UVB 照射部位出现明显红斑,则应暂时停止治疗,于红斑消退后恢复 UVB 照射,但此时照射剂量须减半。

三、外周血 OPN 及 VEGF 检测

于治疗前及治疗 8 周后检测各组研究对象外周血中 OPN 及 VEGF 水平,常规采集静脉血 3~5 ml,离心

(9000×g)10 min 后收集血清,于 -70℃ 环境下保存备用,OPN 及 VEGF 检测试剂盒均购于武汉博士德生物制品有限公司,采用酶联免疫吸附分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 2 组银屑病患者治疗前、后以及健康组血清中 OPN 和 VEGF 水平,选用奥地利产 Anthos 2010 型酶标仪,具体检测步骤参照试剂盒说明书进行。

四、疗效评定标准

于治疗前、治疗 8 周后参考皮损面积及严重性指数(psoriasis area and severity index, PASI)^[3]对患者进行疗效评定。临床痊愈:患者皮损全部消退,或遗留淡褐色色素沉着, PASI 评分较治疗前降低≥90%;显效:大部分皮损消退, PASI 评分较治疗前降低 60%~90%;有效:部分皮损消退, PASI 评分较治疗前降低 20%~60%;无效:皮损消退不明显, PASI 评分较治疗前降低<20%,或症状未被控制甚至加重。有效率=[(痊愈例数+显效例数)/总例数]×100%。患者每 2 周复诊 1 次,询问并记录治疗期间出现的不良反应。

五、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,选用 SPSS 11.5 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较选用 t 检验,计数资料比较选用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗后 2 组患者临床疗效比较

2 组患者分别经 8 周治疗后,其 PASI 评分及临床疗效结果详见表 1,表中数据显示,治疗前 2 组患者 PASI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$);经 8 周治疗后,发现 2 组患者 PASI 评分均较治疗前显著降低($P<0.05$);且以治疗组的改善幅度较显著,与对照组比较,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者临床疗效结果经统计学比较,发现治疗组有效率明显优于对照组水平($P<0.05$),提示祛银汤口服联合 NB-UVB 治疗银屑病具有协同疗效,明显优于单纯中药口服治疗。

表 1 2 组患者治疗前、后 PASI 评分及临床疗效比较

组别	例数	PASI 评分(分, $\bar{x} \pm s$)		临床疗效				
		治疗前	治疗后	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
治疗组	36	14.56±2.18	3.07±1.35 ^{ab}	25	9	2	0	94.4 ^b
对照组	24	15.17±4.31	7.12±2.58 ^a	14	5	3	2	79.2

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

二、治疗前后各组对象血清 OPN 及 VEGF 水平分析

2 组银屑病患者治疗前血清中 OPN 及 VEGF 水平均较健康组显著升高,经 8 周治疗后上述指标水平均

明显下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);且治疗组的下降幅度较显著,与对照组比较,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体数据详见表 2。通过对各组患者治疗前、后 OPN 及 VEGF 水平进行直线相关性分析,发现血清中 OPN 水平与 PASI 评分呈正相关性($r = 0.45, P < 0.05$),VEGF 水平与 PASI 评分无明显相关性($r = 0.26, P > 0.05$)。

表 2 各组对象血清中 OPN 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPN (ng/L)	VEGF (pg/L)
治疗组	36		
治疗前		65.21 $\pm$ 21.39 ^a	80.34 $\pm$ 20.19 ^a
治疗后		35.02 $\pm$ 16.38 ^{bc}	52.14 $\pm$ 12.52 ^{bc}
对照组	24		
治疗前		64.78 $\pm$ 24.21 ^a	81.17 $\pm$ 16.72 ^a
治疗后		48.57 $\pm$ 18.43 ^b	66.23 $\pm$ 17.82 ^b
健康组	20	32.10 $\pm$ 21.80	45.39 $\pm$ 13.45

注:与健康组比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

三、2 组患者治疗过程中不良反应发生情况比较

在 8 周治疗过程中,发现对照组有 2 例出现轻度腹泻,改为少量多次服药后症状消失;治疗组有 6 例患者出现皮肤干燥、瘙痒,经外涂肝素钠乳膏后症状改善。治疗组所有患者于 NB-UVB 照射后全身出现轻至中度色素沉积,停止照射后 2~3 个月内色素逐渐消退。

四、2 组患者随访复发情况比较

治疗组 25 例痊愈患者中有 3 例出现不同程度复发,复发率为 12.0%,复发的诱因包括感冒、精神紧张、劳累、生活环境变化、饮酒、创伤等,患者复发后症状通常较轻,PASI 评分约为治疗前的 20%~50% 水平。对照组有 2 例复发,复发率为 14.3%,复发后症状亦相对较轻。2 组患者复发率比较,发现组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

近年来有研究发现,OPN 是免疫细胞募集及启动 Th1 细胞免疫的关键细胞因子;而 Th1 型细胞活化能导致继发性表皮 KC 过度增殖及中性粒细胞浸润,上述过程可能是银屑病发病的关键环节^[4]。OPN 是一种与细胞外基质蛋白同源的促炎性细胞因子,包含 RGD (Arg-Gly-Asp) 序列,属于 Th1 型细胞因子,在炎症反应及自身免疫性疾病中具有重要作用^[5]。OPN 主要在巨噬细胞、活化 T 细胞、上皮细胞及内皮细胞中表达,参与细胞趋化、聚集、黏附、增殖及迁移、免疫调节、肿瘤发生等多种生物学过程。有学者发现,高表达 OPN 可促进机体 Th1 反应,诱导巨噬细胞、树突状

细胞产生大量肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、干扰素 (interferon, IFN)- γ 等,同时外周血中单核细胞促炎性因子也可诱导 OPN 表达^[6-7]。另外有研究发现,OPN 能通过特定信号通路刺激细胞周期蛋白表达,从而加快细胞进入并通过 S 期,对促进细胞增殖具有重要作用^[8]。本研究结果表明,入选的寻常型银屑病患者治疗前,其血清 OPN 水平均较健康组明显升高($P < 0.01$),并且与 PASI 评分具有正相关性,与国外报道结果^[9] 基本一致,提示银屑病发病机制可能与 OPN 促进 Th1 型细胞反应、抑制 Th2 型细胞反应有关。

目前大量研究表明,新生血管形成是银屑病的主要病理特征之一^[7-9]。VEGF 主要由 KC 分泌,是引起血管通透性增加、血管内皮细胞增殖、迁移及诱导血管生成的强有力因子。有学者发现银屑病患者皮损及血清内 VEGF 水平均显著高于正常人群^[9];近年来有研究认为,血管异常不仅是银屑病重要病理改变,而且也可能是该病的重要始动因素之一^[8],即先出现血管增生,而后出现炎性细胞浸润和 KC 增殖,增殖的 KC 又能分泌大量炎性因子,加速血管增生,从而形成恶性循环,促使患者病情持续发展。本研究结果显示,银屑病患者治疗前其血清 VEGF 水平明显升高,与健康组及治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);另外相关性分析发现,患者血清中 VEGF 水平与 PASI 评分无明显相关性,这与国外报道结果基本一致^[10-12],提示银屑病患者血清 VEGF 水平与病情轻重无明显关系。

中医理论认为,血热贯穿于寻常型银屑病患者发病始终,是其发病的根源及病机核心;在此基础上加之外感、内伤、饮食等诸多因素影响,可导致血热蕴积于肌肤而发病。因此,进行期寻常型银屑病临床辨证以血热证为主,清热凉血法是公认有效的治疗方法。本研究采用的祛银汤具有清热凉血解毒、活血祛风止痒、同时还兼有滋阴润燥等功效,能在一定程度上缓解 NB-UVB 光疗诱发的皮肤干燥及瘙痒等副反应。祛银汤中所含诸药经现代药理学研究证实,有抑制 KC 增殖、增强细胞免疫以及抗炎等功能^[13-15],对银屑病患者具有显著疗效。

NB-UVB 照射是目前治疗银屑病应用较多的一种方法,其疗效显著,对 DNA 的损伤及致癌等副作用较小,可单独使用,也可与外用制剂或内服药物联合应用^[16]。相关研究发现,UVB 照射能诱导机体 T 细胞凋亡,抑制朗格汉斯细胞等抗原呈递细胞活性,降低表皮炎性反应^[16];UVB 照射还可使皮肤中天然存在的反式尿刊酸转为顺式,而顺式尿刊酸则具有免疫抑制功能,可直接或间接影响抗原呈递细胞活性,抑制淋巴细胞增殖,下调 Th1 型细胞因子水平,上调 Th2 型细胞因

子水平,抑制血管新生等,因此对银屑病患者具有显著疗效^[17]。本研究采用中药内服联合 NB-UVB 照射治疗银屑病患者,具有内外兼治、标本兼顾等优点,其临床疗效显著优于单纯中药口服治疗;当 8 周治疗观察期结束后,除痊愈患者外,大部分治疗组患者均要求继续治疗,表明患者治疗依从性较好。

综上所述,本研究结果表明,祛银汤联合 NB-UVB 治疗进行期寻常型银屑病具有协同效应,能明显改善患者症状及体征,显著降低血清中 OPN 及 VEGF 水平,同时还能减轻光疗诱发的皮肤干燥、瘙痒等不适反应,患者耐受性及依从性较好;另外考虑到影响血清中 OPN 及 VEGF 的因素较多,祛银汤联合 NB-UVB 治疗银屑病的机制是否确与降低 OPN 及 VEGF 水平有关,还有待后续研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:299-301.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京:南京大学出版社,1994:154-155.
- [3] Fredriksson T, Petersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologic*, 1978, 157:238-241.
- [4] Vogt MH, Lopatinskaya L, Smits M, et al. Elevated osteopontin levels in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2003, 53: 819-822.
- [5] Gigante A, Amoroso D, Ferri F, et al. Systemic lupus erythematosus and renal involvement; which role of cytokines expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10:223-228.
- [6] Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood*, 2005, 106:946-955.
- [7] Xu G, Sun W, He D, et al. Overexpression of osteopontin in rheumatoid synovial mononuclear cells is associated with joint inflammation, not with genetic polymorphism. *J Rheumatol*, 2005, 32:410-416.
- [8] 刘思金, 胡国发, 刘思国, 等. 人类骨桥蛋白在细胞增殖中的功能研究. *高技术通讯*, 2003, 2:25-28.
- [9] Yi J, Chen, JL, Shen, CY, et al. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *Am Acad Dermatol*, 2008, 60:225-230.
- [10] Bushan M, McLaughlin B, Wess JB, et al. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1999, 141:1054-1060.
- [11] 刘允辉, 阎春林, 廖康煌. 光化学疗法对银屑病患者皮损中微血管密度和血清血管内皮生成因子水平的影响. *临床皮肤科杂志*, 2004, 33:151-153.
- [12] Daniel C. Mediation of systemic vascular hypermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor. *Arch Dermatol*, 2002, 138:791-796.
- [13] 路又璐, 秦建中. 17 味中药对培养的表皮细胞增殖的影响. *临床皮肤科杂志*, 1996, 24:202-204.
- [14] 孙丽蕴, 邓丙戌, 陈凯, 等. 靛玉红紫草素对角质形成细胞株凋亡的影响. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18:336-338.
- [15] 刘晓明, 孙秀坤, 齐欣, 等. 20 种中药灌胃对小鼠上皮细胞增殖和表皮细胞分化及血浆内皮素-1 的影响. *中华皮肤科杂志*, 2001, 34:282-283.
- [16] 于学红, 杜山鹏, 王婧婧, 等. 窄谱中波紫外线联合阿昔洛韦治疗带状疱疹的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:117-118.
- [17] 张春敏, 魏国, 张春红, 等. 中药熏蒸联合紫外线照射治疗银屑病的疗效及对血清中 Th1/Th2 型细胞因子的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2009, 31:491-493.

(修回日期:2009-08-29)

(本文编辑:易 浩)

· 它山之石 ·

外刊文献题录

1. Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. **Botulinum toxin A injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: A controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: A preliminary report.** *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89: 279-286.
2. Kocabas H, Salli A, Demir A H, et al. **Comparison of phenol and alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle for treatment of spastic foot after stroke: a randomized controlled pilot study.** *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46: 5-10.
3. Manca M, Merlo A, Ferraresi G, et al. **Botulinum toxin type A versus phenol. A clinical and neurophysiological study in the treatment of ankle clonus.** *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46:11-18.
4. Riccio I, Iolascon G, Barillari MR, et al. **Mental practice is effective in upper limb recovery after stroke: a randomized single-blind cross-over study.** *Eur J Phys Rehabil Med*, 2010, 46: 19-25.
5. Cheng JS, Yang YR, Cheng SJ, et al. **Effects of combining electric stimulation with active ankle dorsiflexion while standing on a rocker board: A pilot study for subjects with spastic foot after stroke.** *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91: 505-512.
6. Yang YR, Chen IH, Liao KK, et al. **Cortical reorganization induced by body weight-supported treadmill training in patients with hemiparesis of different stroke durations.** *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91: 513-518.