

· 临床经验 ·

泻肝凉血解毒方治疗银屑病血热证随机对照观察

胡凯舒¹ 杨波¹ 黄琼² 李晓睿¹ 温碧盈¹ 程塞渊¹ 李燕娜¹
李咏梅¹ 吴孙思¹ 肖青青¹ 高尚璞¹

银屑病是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病, 红斑、鳞屑等特征性的临床表现及反复发作的过程, 对患者的身心健康造成极大的损害。近年来, 有报道显示, 银屑病患者存在不同程度的焦虑、抑郁等心理问题^[1-3]。本研究观察泻肝凉血解毒方治疗银屑病血热证患者, 旨在观察“泻肝火解肝郁”和“凉血解毒”对银屑病患者皮损和情志的调节作用, 现总结如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《皮肤性病学》^[4]中寻常型银屑病进行期的临床特征拟定。即: 新皮损不断出现, 旧皮损无消退, 皮损浸润炎症明显, 周围可有红晕, 鳞屑较厚, 经针刺、搔抓等损伤后受损部位出现典型的银屑病皮损(同形反应)。

1.2 中医证候诊断标准 参照《寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013版)》^[5]规定的白疔血热证拟定。主症: 皮损鲜红; 新出皮疹不断增多或迅速扩大。次症: 心烦易怒; 小便黄; 舌质红或绛; 脉弦滑或数。具备全部主症及 1 项以上次症, 即可诊断银屑病血热证。若伴见: 情志抑郁、胸胁苦满、善太息 1 项以上者, 可诊断兼肝郁证; 伴见: 心烦易怒、胁痛、口苦 1 项以上者可诊断兼肝火旺盛证。

2 纳入标准 (1) 符合寻常型银屑病进行期诊断标准; (2) 符合白疔血热证诊断标准; (3) 银屑病皮损面积及严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)^[6]为 5~15; (4) 年龄 18~75 岁; (5) 签署知情同意书者。

3 排除标准 (1) 已知对本研究中所用药物过

敏的患者; (2) 4 周内服用过其他治疗银屑病的中草药制剂者; (3) 8 周内曾用激素、维甲酸类、免疫抑制剂等药物治疗者; (4) 妊娠期、哺乳期或 1 年内计划妊娠者; (5) 伴有严重系统性疾病者。

4 一般资料 64 例均为 2019 年 11 月—2020 年 4 月就诊于上海中医药大学附属龙华医院皮肤科银屑病专病门诊的患者, 均符合纳入标准, 采用随机数字表法分为中药组和对照组各 32 例。其中, 中药组男性 22 例, 女性 10 例; 年龄 19~69 岁, 中位数为 40 岁; 病程 0.5~40 年, 中位数为 11 年。对照组男性 20 例, 女性 12 例; 年龄 22~74 岁, 中位数为 36 岁; 病程 8 个月~45 年, 中位数为 10 年。两组患者性别、年龄和病程比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会审批(No.20190624)。

5 治疗方法 中药组口服泻肝凉血解毒方(组方: 水牛角 30 g 生地黄 30 g 赤芍 9 g 牡丹皮 9 g 白茅根 30 g 丹参 30 g 土茯苓 15 g 白花蛇舌草 30 g 紫草 15 g 大青叶 15 g 郁金 12 g 生甘草 6 g), 中药均购自上海中医药大学附属龙华医院药房, 并代煎, 每日 1 剂, 每次 150 mL, 分早、晚 2 次饭后温服; 对照组口服迪银片(每片含胺肽素 0.2 g、氨茶碱 0.02 g、马来酸氯苯那敏 0.0005 g, 重庆华邦制药有限公司, 生产批号: 2019031), 每日 3 次, 每次 5 片, 饭后服^[7]。两组患者服药同时均外涂青黛膏(组成: 青黛、石膏、滑石、黄柏, 上海中医药大学附属龙华医院制剂室, 批号: H04170110) 每日早、晚各 1 次, 薄涂于皮损处。

6 观察指标及检测方法

6.1 中医症状评分及证候积分 参照《寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013版)》^[5]评价。评价内容包括: 情志抑郁、善太息、胸胁胀满、急躁易怒、心烦失眠、口苦等证候, 根据证候的有无与严重程度记分: 无: 0 分; 轻: 1 分; 中: 2 分; 重: 3 分。各项症状得分相加为中医证候积分。

6.2 PASI 评分及疗效评价 治疗前、治疗 8 周

基金项目: 上海中医药大学附属龙华医院项目基金(No. KY2028); 上海市科学技术委员会 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(No.20Y21901300)

作者单位: 1. 上海中医药大学附属龙华医院皮肤科(上海 200032); 2. 复旦大学附属华山医院皮肤科(上海 200040)

通讯作者: 高尚璞, Tel: 021-64385700, E-mail: gaoshpg@163.com

DOI: 10.7661/cjim.20220507.149

时根据 PASI 评分标准进行评分, 并根据 PASI 评分计算疗效指数, 依据疗效指数评定临床疗效。疗效指数 (%) = (治疗前 PASI 评分 - 治疗后 PASI 评分) / 治疗前 PASI 评分 × 100%; 痊愈: 疗效指数 >90%; 显效: 疗效指数 60%~90%; 有效: 疗效指数 20%~59%; 无效: 疗效指数 <20%^[8]。

6.3 抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale, SDS) 评分 治疗前、治疗 8 周时采用 SDS 抑郁自评量表^[9]进行评分, <50 分无抑郁, 50~59 分为轻度抑郁, 60~69 分为中度抑郁, >70 分者为重度抑郁。

6.4 血清脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 检测 于治疗前及治疗 8 周时, 采用酶联免疫吸附法测定。

6.5 不良反应 观察两组发生腹泻、呕吐、恶心的发生率。

7 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。计量资料数据符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同组治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验; 两组之间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用非参数秩和检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 观察 8 周结束时, 对照组由于工作地点调动脱落 1 例, 未纳入数据统计分析, 中药组无脱落病例。

2 两组治疗前后中医症状评分比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 治疗后中药组各项中医症状评分均下降 (*P*<0.05), 对照组除口苦、胸胁胀满症状外, 其余中医症状评分均下降 (*P*<0.05); 且中药组情志抑郁、善太息、胸胁胀满、急躁易怒、心烦失眠、口苦症状得分显著低于对照组 (*P*<0.05)。

3 两组治疗前后 PASI 评分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 治疗后两组 PASI 评分均降低 (*P*<0.01), 且中药组低于对照组 (*P*<0.01)。

4 两组愈显率比较 治疗 8 周后, 中药组痊愈 5 例, 显效 21 例, 有效 6 例, 无效 0 例, 愈显率为

81.25% (26/32); 对照组痊愈 3 例, 显效 10 例, 有效 14 例, 无效 4 例, 脱落 1 例, 愈显率为 40.62% (13/32), 中药组愈显率明显优于对照组, 差异有统计学意义 (*Z*=-2.996, *P*<0.01)。

5 两组治疗前后中医证候积分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 治疗后两组中医证候积分均降低 (*P*<0.01, *P*<0.05), 且中药组低于对照组 (*P*<0.01)。

6 两组治疗前后 SDS 评分比较 (表 2) 与治疗前比较, 治疗后中药组 SDS 评分显著降低 (*P*<0.01); 而对照组 SDS 评分下降差异无统计学意义 (*P*>0.05)。且中药组低于对照组 (*P*<0.05)。

表 2 两组治疗前后 PASI、中医证候积分及 SDS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PASI	中医证候积分	SDS
中药	治疗前	32	10.05 ± 1.36	6.38 ± 2.77	51.29 ± 10.21
	治疗后	32	2.93 ± 1.36 ^{**△△}	1.69 ± 0.78 ^{**△△}	36.72 ± 6.57 ^{**△}
对照	治疗前	32	9.51 ± 2.70	7.00 ± 2.95	46.81 ± 9.25
	治疗后	31	4.05 ± 1.78 ^{**}	4.82 ± 1.59 [*]	40.20 ± 9.53

注: 与本组治疗前比较, **P*<0.05, ***P*<0.01; 与对照组治疗后比较, [△]*P*<0.05, ^{△△}*P*<0.01

7 两组治疗前后血清 BDNF、5-HT 含量比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 中药组治疗后血清 BDNF、5-HT 含量均显著升高 (*P*<0.05); 对照组治疗后血清 5-HT 含量均较治疗前显著升高 (*P*<0.05), 而 BDNF 含量变化无统计学意义 (*P*>0.05); 治疗后中药组血清 BDNF、5-HT 含量显著高于对照组 (*P*<0.01)。

表 3 两组治疗前后血清 BDNF、5-HT 含量比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BDNF	5-HT
中药	治疗前	32	0.581 ± 0.169	853.04 ± 230.59
	治疗后	32	0.749 ± 0.231 ^{*△}	1 239.12 ± 158.67 ^{*△}
对照	治疗前	32	0.519 ± 0.181	835.49 ± 242.82
	治疗后	31	0.589 ± 0.312	1 010.95 ± 246.89 [*]

注: 与本组治疗前比较, **P*<0.05; 与对照组治疗后比较, [△]*P*<0.01

8 两组不良反应比较 在治疗期间, 两组患者均未见明显不良反应。

表 1 两组治疗前后各项症状评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	情志抑郁	善太息	胸胁胀满	急躁易怒	心烦失眠	口苦
中药	治疗前	32	1.56 ± 0.95	0.63 ± 1.01	0.44 ± 0.72	1.53 ± 0.98	1.72 ± 1.05	0.50 ± 0.88
	治疗后	32	0.34 ± 0.48 ^{*△}	0.25 ± 0.44 ^{*△}	0.16 ± 0.25 ^{*△}	0.41 ± 0.50 ^{*△}	0.56 ± 0.65 ^{*△}	0.19 ± 0.40 ^{*△}
对照	治疗前	32	1.61 ± 0.99	0.80 ± 1.05	0.58 ± 0.96	1.68 ± 1.05	1.74 ± 1.26	0.58 ± 1.03
	治疗后	31	0.65 ± 0.61 [*]	0.52 ± 0.63 [*]	0.44 ± 0.42	0.68 ± 0.48 [*]	0.87 ± 0.72 [*]	0.50 ± 0.39

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

讨 论

有研究发现, 55.4% 的患者在银屑病发病前有明显的社会心理因素刺激^[10], 抑郁所导致的精神烦躁不安, 心情忧郁、无安全感等不良情绪可能诱发银屑病^[11]; 而银屑病也可能导致多种情绪障碍疾病, 如抑郁、焦虑、睡眠障碍、自杀意念等^[12-14]。

马绍尧教授认为, 银屑病是全身系统性疾病, 虽外见于皮肤, 但与五脏均有联系, 其中, 和“肝”的关系最为密切, 并进而提出“从肝论治银屑病”^[15]。银屑病血热证相当于银屑病进行期, 患者常伴有情志抑郁、急躁易怒等肝郁或肝火旺盛的证候。

泻肝凉血解毒方是马绍尧教授治疗银屑病的经验方, 全方清肝热而凉血, 泻肝火而解毒, 适用于银屑病肝郁日久, 化火成毒, 热毒炽盛于血分所致的血热证。患者热毒炽盛, 则可见红斑丘疹泛发肌肤, 色泽鲜红; 热邪燔灼营血, 迫血妄行, 则剥除鳞屑, 可见点滴样出血点; 营血受损, 肌肤失养, 则见皮疹上覆层层鳞屑; 肝气失于疏泄, 郁而化火, 可见急躁易怒, 心烦失眠, 口苦咽干等。方中, 水牛角、生地、赤芍、牡丹皮由犀角地黄汤改良而来, 共为君药, 具有清肝热凉肝血, 解毒散瘀的功效。现代药理研究发现, 赤芍中的芍药内酯苷和芍药苷能够降低急性应激小鼠的 IL-6 从而达到抗抑郁的作用^[16]。土茯苓、紫草、大青叶、白花蛇舌草、白茅根, 共为臣药, 助君药清肝经之实热而解毒。药理研究证实, 紫草中的紫草素可抑制银屑病样皮损中角质形成细胞的异常增殖, 同时还可以通过抑制过度活化的 T 淋巴细胞功能发挥免疫调节作用^[17]。丹参、郁金共为佐药, 助君药理气活血, 凉血消瘀。其中郁金味辛、苦, 能行能散, 具有凉血活血、行气解郁、清心除烦之功, 既可佐助君药疏肝行气、凉血活血, 又能行肝气解郁结而畅情志, 其活血之力卓著, 可使诸药凉而不滞。现代药理研究发现, 郁金挥发油当中的谷甾醇和 β -谷甾醇能作用在五羟色胺受体和阿片受体, 有治疗抑郁症的效果^[18]。生甘草清热解毒, 调和诸药, 其中的甘草次酸具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒和保护肝细胞等作用^[19]。

BDNF 是脑组织内最丰富的一种神经营养蛋白, 对神经元, 尤其是对多巴胺和五羟色胺能神经元的生长、发育、分化、再生和突触活动具有维持和促进作用^[20]。有研究显示, BDNF 水平在心理压力增大的状态下降低, 导致神经缺乏营养支持而产生严重抑郁^[21], 现代医学精神卫生领域常将 BDNF 作为抗抑郁药物治疗的重要靶位, 其含量的缺乏还将影响 5-HT

的合成和分泌。本研究发现, 银屑病血热证患者血清 5-HT 水平偏低, 可能与 BDNF 的缺乏有关。5-HT 属于经典的单胺类神经递质, 影响机体的多个生理功能, 如疼痛敏感、食欲、情绪与精神状态等。5-HT 能神经元活动障碍可引起重症抑郁的多种症状, 如食欲障碍、睡眠障碍、心境障碍等^[22]。研究发现, 5-HT 表达水平与焦虑、抑郁呈负相关^[23]。在一项以丹栀逍遥散治疗抑郁症的研究中, 发现随着患者抑郁症状的改善, 患者血清中 5-HT、BDNF 及皮质醇的含量呈现升高趋势^[24]。本观察发现, 接受治疗后, 中药组患者在皮疹减轻的同时, 血清 BDNF 和 5-HT 含量均较治疗前显著升高, 而对照组皮疹虽有改善, 但 BDNF 与治疗前比较差异无统计学意义。由此推测, 泻肝凉血解毒方可能通过调节患者血清 BDNF 和 5-HT 水平, 对银屑病患者皮疹和情志的改善起到了积极、正向的作用, 同时皮疹的减轻和情绪的改善形成良性循环, 协同促进了银屑病的痊愈或好转。

本研究试图解释银屑病的发病或复发加重与精神情志的相关性, 将银屑病的疗效与泻肝凉血解毒这一治疗法则对神经内分泌因子的影响相联系。研究本身尚有不足之处, 如在精神心理、神经内分泌方面的基础有待加强, 以期在后续的工作中, 进一步加强基础研究, 深入探讨中医药在银屑病的治疗中, 对神经-内分泌-免疫网络的影响, 以求提高银屑病的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 蔡碧珊, 王晓华, 陈文静, 等. 59 例银屑病患者的心理特征分析 [J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2008, 15 (2): 85-87.
- [2] 张强. 北方汉族银屑病患者心理健康状况调查 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16 (52): 229-232.
- [3] 饶俊昌, 龚爱华. 银屑病患者焦虑、抑郁的精神状态及行为特点 [J]. 中国健康心理学杂志, 2017, 25 (5): 677-680.
- [4] 张学军主编. 皮肤性病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 139.
- [5] 中华中医药学会皮肤科分会, 北京中医药学会皮肤病专业委员会, 北京中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 寻常型银屑病 (白疔) 中医循证临床实践指南 (2013 版) [J]. 中医杂志, 2014, 55 (1): 76-82.
- [6] 王苹, 唐燕. 银屑病 PASI 评分系统的设计与实现 [J]. 中国医药导报, 2017, 14 (15): 179-182.
- [7] 徐浩生, 许礼宾, 徐菊英, 等. 迪银片治疗寻常性银屑病的临床及实验室观察 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2002, 16 (4): 22-23.

- [8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 299-302.
- [9] 王征宇, 迟玉芬. 抑郁自评量表(SDS)[J]. 上海精神医学, 1988, 4(2): 71-72.
- [10] 李桂霞, 路云环. 银屑病患者社会心理因素调查及心理干预[J]. 护理研究, 2006, 20(29): 2649-2651.
- [11] 王晓旭, 肖士菊, 吕宏蓬, 等. 从脑皮通路探讨心理应激与银屑病发病的病理机制[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2021, 20(6): 647-650.
- [12] 荆夏敏, 吴刚. 性格特征和精神因素与银屑病产生的相关性研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(10): 110-111.
- [13] 邵芬. 62例重症银屑病患者的心理分析及护理干预[J]. 当代临床医刊, 2020, 33(6): 515-518.
- [14] 杨秀岩, 杨雪琴, 惠让松, 等. 银屑病患者的睡眠研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2012, 5(2): 93-95.
- [15] 李晓睿, 李咏梅. 马绍尧从肝辨治银屑病临床经验撷菁[J]. 江苏中医, 2018, 50(6): 20-22.
- [16] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [17] 刘欣, 赵京霞, 王燕, 等. 紫草素对银屑病 T 淋巴细胞增殖、活化的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2862-2867, 2871.
- [18] 李灵, 陈健, 郭炜. 基于网络药理学中药郁金治疗抑郁症作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 121-125.
- [19] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 甘草次酸药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(25): 2847-2850.
- [20] Kim Y, Lee YK, Cho SH. Antidepressant effects of pharmacopuncture on behavior and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) expression in chronic stress model of mice[J]. J Acupunct Med Study, 2017, 10(6): 402-408.
- [21] Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation[J]. Annals Med, 2016, 48(1-2): 42-51.
- [22] 李小玲, 李德炎. 五羟色胺影响的行为谱[J]. 国外医学·精神病学分册, 1999, 26(3): 172-175.
- [23] 茅利玉, 徐新亚. 乌梅丸联合针刺疗法对失眠症患者血清 5-HT、BDNF 及 SAS 积分影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3187-3189.
- [24] 李玉娟, 罗和春, 钱瑞琴, 等. 丹栀逍遥散对抑郁症患者神经免疫内分泌系统的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 197-200.

(收稿: 2021-11-07 在线: 2022-04-28)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2021 年 SCI 影响因子为 2.626

2022 年 6 月 29 日, 科睿唯安公布 2021 年 *Journal Citation Reports*, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM, 《中国结合医学杂志》英文版) 影响因子为 2.626。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。本刊 2012—2020 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标, 不断促进结合医学发展为己任, 欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!