

· 中医药 · 中西医结合 ·

凉血解毒消风药对血热型银屑病的疗效与安全性研究

戴扬¹, 王丽君¹, 闫小兵¹, 肖经丙¹, 张挺¹, 孙艳², 李超³, 王力军⁴1. 常州市金坛中医医院皮肤科, 江苏 常州 213200; 2. 常州市中医医院皮肤科, 江苏 常州 213003;
3 江阴市中医医院皮肤科, 江苏 无锡 214400; 4. 无锡市中医医院皮肤科, 江苏 无锡 214071

摘要: **目的** 观察凉血解毒消风类药物对血热型银屑病的临床治疗效果及安全性。**方法** 选择 2013 年 3 月至 2014 年 3 月就诊的 118 例血热型进行期寻常型银屑病患者,按皮疹面积分组:面积 21%~40%,平均(31±5.51)%的 61 例为 A 组;面积 41%~60%,平均(48.96±7.18)%的 57 例为 B 组。两组均筛选赤芍、生地、丹皮、紫草、水牛角片、土茯苓、生槐花、拨莢、黄芩、荆芥、银花、郁金、甘草等中药煎汤内服,共治疗 9 周,观察两组疗效及不良反应发生情况。因计量资料不符合正态性和方差齐性,故行秩转换,采用配对样本和独立样本比较的非参数 Wilcoxon 检验。**结果** A 组与 B 组显效率分别为 73.77%、77.19%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组 PASI 皮损指数总分从治疗前的(20.54±7.88)分降至治疗后的(3.10±3.50)分($P<0.01$),B 组从(37.57±9.14)分降至(3.56±3.47)分($P<0.01$)。自觉模拟尺分级评估的患者服药期间主观不良反应症状:118 例患者头痛、呕吐、腹痛、腹泻均为 0 级。稀便:第 1 周 5.08% (6/118) 1 级,第 2~9 周 118 例均为 0 级。女性经期延长或经血量增多:13.16% (5/38) 为 1 级,86.84% (33/38) 为 0 级。118 例患者治疗后外周白细胞、红细胞、血小板、尿蛋白、尿红细胞数、ALT、AST、尿素与肌酐水平平均正常。有 4 例 ALT 和 2 例 AST 高于正常值的 40%~80%,4 例肌酐高于正常值的 15%~30%,经避免剧烈运动和低脂饮食 1 个月复查正常。**结论** 本研究筛选的凉血解毒祛风类汤药,对重度血热型银屑病有较好的疗效和安全性,对减少临床不良反应有实用意义。

关键词: 血热型银屑病; 内服; 凉血; 解毒; 祛风; 安全性**中图分类号:** R 275 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)08-1087-03

2008 年中国银屑病治疗指南推荐,血热型进行期银屑病以凉血四物汤和消风散加减^[1]。2014 年专家共识,中药治疗银屑病也要重视中药(中成药)的毒副作用^[2]。为了提高中药对血热型银屑病的疗效与安全性,我们自 2013 年 3 月至 2014 年 3 月筛选赤芍、生地、丹皮、紫草、水牛角片、土茯苓、生槐花、拨莢、黄芩、荆芥、银花、郁金、甘草等中药煎汤内服,对 118 例皮损面积 21%~60% 的血热型进行期寻常型银屑病做了疗效与安全性研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入研究 130 例,脱落 12 例(9.23%),共完成 118 例。男 72 例,女 46 例;年龄:18~20 岁 6 例,21~30 岁 28 例,31~40 岁 45 例,41~50 岁 30 例,51~60 岁 9 例;病程≤1 年 16 例,2~4 年 77 例,5~7 年 17 例,8~10 年 8 例。按皮损面积分组:面积 21%~40%,平均(31±5.51)%的 61 例为 A 组;面积 41%~60%,平均(48.96±7.18)%的 57 例为 B 组。本课题通过医学伦理评审,与患者

签署知情同意书。

1.2 研究方法 按门诊就诊顺序编号,建立研究病历。纳入对象:年龄 18~60 岁,病程 6 个月~10 年,参照银屑病寻常型(血热型)诊断标准^[3-4],临床符合血热型进行期,皮疹面积 21%~60%。排除标准:3 个月内接受阿维 A、免疫抑制剂或其他中药(成药)治疗,有高血压、心脏病、糖尿病、活动性肝炎、活动性结核病患者,梅毒、艾滋病病毒相关指标阳性病例。以及本型中皴皵、掌跖、黏膜与毛囊性银屑病。研究期间未按期复诊、或增加其他疗法、发生严重不良反应、或其他疾病系统用药影响结论者,按研究脱落对象处理。

1.3 治疗方法 处方为:赤芍 15 g,生地 20 g,丹皮 10 g,紫草 15 g,水牛角片 30 g,土茯苓 30 g,生槐花 20 g,拨莢 30 g,黄芩 10 g,荆芥 10 g,银花 15 g,郁金 15 g,甘草 10 g,每日 1 付。将每周 7 付药物合并倒入器皿中,加清洁饮用水 3 100 ml 浸泡 1 h,而后置入多功能自动煎药机煎煮 30 min(北京东华原医疗设备公司产),药液浓缩至 2 100 ml 左右,再用 YBS250E 型中药液体包装机按每袋 150 ml 分装(北京东华原医疗设备公司产),每日上、下午温服 1 袋。每天温水沐浴 1 次,皮损处外涂尿素霜或玉泽保湿剂

(上海交通大学瑞金医院皮肤科、上海家化联合有限公司研制),每日 2 次。两组治疗方法相同,每周复诊 1 次,研究疗程为 9 周。

1.4 疗效评定

1.4.1 疗效标准 参照国家卫生部 1997 年《中药新药治疗白疔临床研究指导原则》(3 辑)^[5],面积下降% = 治疗前总面积 - 治疗后总面积/治疗前总面积 × 100%。临床治愈:皮疹全部消退,或消退 ≥ 95%; 显效:皮疹消退 94% ~ 60%; 好转:皮疹消退 59% ~ 30%; 无效:皮疹消退 ≤ 29%。显效率 = 临床治愈例数 + 显效例数/总例数 × 100%。

1.4.2 面积与严重指数采取 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分 PASI 皮损下降指数总分 = 治疗前皮损指数总分 - 治疗后皮损指数总分。公式 = 0.1(EH + IH + DH) × AH + 0.2(ET + IT + DT) × AT + 0.3(EU + IU + DU) × AU + 0.4(EL + IL + DL) × AL。E:红斑, I:浸润, D:脱屑, 程度以 0 ~ 4 分表示; H:头部, T:躯干, U:上肢, L:下肢, A:0 ~ 6 级评分。

1.5 安全性分析

1.5.1 主观不良反应 服药出现的头痛、呕吐、腹痛、腹泻、稀便、女性月经天数延长或经血量增加症状,每项症状严重度用自觉模拟尺 0 ~ 10,作 4 级评估。0 级:0 ~ 2 分,无头痛、呕吐、腹痛、腹泻或稀便 1 次/d,月经天数无延长或经血量不增加;1 级:3 ~ 5 分,头部稍有隐痛,胃脘短暂隐痛,或呕吐、腹泻 1 ~ 2 次或便稀 2 次/d,月经天数延长 1 ~ 2 d 或经血量增加 ≤ 25%; 2 级:6 ~ 8 分,头部持续隐痛,胃脘持续隐痛,或呕吐、腹泻 3 次/d,或便稀 3 次,月经天数延长 3 ~ 4/d 或经血量增加 > 25% ~ 50%; 3 级:9 ~ 10 分,头痛剧烈,胃脘钝痛、绞痛,或呕吐、腹泻或便稀 ≥ 4 次/d,月经天数延长 ≥ 5 d 或经血量增加 > 50% ~ 75%。

1.5.2 客观指标 以各指标正常参考值,比对治疗

前后外周血白细胞、红细胞、血小板,尿蛋白和红细胞数,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平。尿常规蛋白阳性者,则以尿蛋白定量 ≥ 0.15 g/24 h 为异常。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。对两组疗效比较采用计数资料比较的 χ^2 检验;因计量资料不符合正态性和方差齐性,故行秩转换,对两组治疗前后的比较采用非参数配对样本 Wilcoxon 检验,两组间比较用非参数两个独立样本 Wilcoxon 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 A 组治疗后总有效率为 73.77%, B 组为 77.19%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后皮损程度指数比较 两组 PASI 皮损指数治疗后均低于治疗前(P 均 < 0.01); 治疗前两组比较有统计学差异(P 均 < 0.01), 治疗后两组比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 主观不良反应症状评估 头痛、呕吐、腹痛、腹泻, 118 例均为 0 级。便稀:第 1 周 6 例(5.08%)为 1 级,第 2 ~ 9 周 118 例为 0 级。月经天数延长或经血量增加共 38 例:5 例 1 级,33 例 0 级。

2.4 118 例患者治疗前后血常规及肝、肾功能变化 118 例患者治疗后外周血白细胞、红细胞、血小板、ALT、AST、尿素氮、肌酐水平均正常,与治疗前比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 3、表 4。有 4 例 ALT、2 例 AST 高于正常值的 40% ~ 80%, 4 例肌酐高于正常值的 15% ~ 30%, 经过避免剧烈运动和低脂饮食 1 个月复查正常。

3 讨论

银屑病是一种与遗传、环境因素密切相关的慢性

表 1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总显效率(%)
A 组	61	4(6.56)	41(67.21)	12(19.67)	4(6.56)	73.77
B 组	57	2(3.51)	42(73.68)	13(22.81)	0	77.19
合计	118	6(5.08)	83(70.34)	25(21.19)	4(3.39)	75.42

表 2 两组治疗前后皮损程度指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PASI 评分				总分	
		H	T	U	L		
A 组	治疗前	61	1.24 ± 0.78	3.02 ± 1.31	6.56 ± 3.36	9.71 ± 5.27	20.54 ± 7.88
	治疗后	61	0.14 ± 0.25 [#]	0.48 ± 0.74 [#]	0.87 ± 0.94 [#]	1.57 ± 1.94 [#]	3.10 ± 3.50 [#]
B 组	治疗前	57	2.37 ± 1.65 [*]	5.80 ± 2.54 [*]	12.01 ± 3.73 [*]	17.39 ± 6.18 [*]	37.57 ± 9.14 [*]
	治疗后	57	0.15 ± 0.23 [#]	0.38 ± 0.71 [#]	1.08 ± 0.99 [#]	2.09 ± 2.28 [#]	3.56 ± 3.47 [#]

注:与 A 组比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, [#] $P < 0.01$ 。

表 3 118 例患者治疗前后血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞 ($\times 10^9/L$)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)
治疗前	118	6.18 \pm 1.58	4.52 \pm 0.41	179.93 \pm 52.07
治疗后	118	6.12 \pm 1.22	4.45 \pm 0.37	202.08 \pm 46.45

表 4 118 例治疗前后肝、肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
治疗前	22.27 \pm 10.66	21.25 \pm 6.62	4.84 \pm 1.09	74.11 \pm 22.63
治疗后	25.43 \pm 16.56	22.43 \pm 13.22	4.60 \pm 1.08	78.54 \pm 21.41

炎症性复发性皮肤病,皮损面积 >10% 以上时影响患者生活质量和情绪变化。血热型银屑病患者多为素体热盛,可因外感六淫或进食辛辣酒醪、心绪烦扰、七情内伤等因素诱发,导致血热内蕴、郁久化毒、血热毒邪外壅肌肤而发病。且毒热源自“怫郁”,“内不能疏泄,外不得透发”。朱仁康老中医认为“血分有热”是银屑病的主要病因。“血分有热”实际是由气分有热、郁久化毒,而波及营血,与温病的热入血有本质的不同。因此,中国银屑病治疗指南根据循证医学方法,将寻常型进行期银屑病分为血热风盛型,治以清热凉血祛风。李欣等^[6]研究认为荆芥、赤芍、生地、七叶一枝花、苦参、白藓皮、银花、土茯苓、丹皮、水牛角片等 22 味,对银屑病血热证疗效较好。本组方义,生槐花、紫草、赤芍、生地、丹皮、水牛角片清热凉血为君;土茯苓、黄芩、银花清热解毒,配伍荆芥、拔毒祛风解表、利湿消肿,“开通玄府”为臣;郁金行气解郁、凉血清心、利胆退黄为佐;甘草缓和药性,泻火解毒,协同诸药到达血分。文献研究水牛角片配丹皮可增强镇静,缓解烦躁情绪。土茯苓可抑制致敏淋巴细胞释放淋巴因子后的炎症。甘草主要成分甘草酸苷有较强的抗炎、免疫调节和促进肝细胞修复作用。本课题 61 例面积 21% ~ 40% 与 57 例面积 41% ~ 60% 患者总显效率分别为 73.77%、77.19%,差异无统计学意义。治疗后前者的 PASI 皮损程度评分由 (20.54 \pm 7.88) 分下降至 (3.10 \pm 3.50) 分,后者由 (37.57 \pm 9.14) 分下降至 (3.56 \pm 3.47) 分,两组治疗前后的评分差异均有统计学意义。两组总显效率高于田海刚报道的 23.33%^[7]。PASI 评分下降指数优于周飞红报告的凉血消疮组方^[8]。

中药与化学药物相比药性温和,但是“药有三分毒”,中药的毒性与药物产地、炮制加工、组方配伍、相克相畏、药物剂量、煎煮与服药方法等密切相关。近年报道对血热型银屑病有较好疗效的郁金银屑片、

复方青黛胶囊(片)、克银丸等中成药,可发生药疹、结肠炎、胃出血、便血、肝损伤、停经、指甲变黑、维 A 酸样综合反应等副作用^[9-10],促使临床对治疗银屑病方药开展安全性思考与研究^[11]。

本课题服药观察的头痛、呕吐、腹痛、腹泻症状,118 例为 0 级;便稀症状,第 1 周 6 例(5.08%) 为 1 级,第 2 ~ 9 周 118 例为 0 级。月经天数延长或经血量增加共 38 例,5 例为 1 级,33 例为 0 级。复检外周血白细胞、红细胞、血小板、ALT、AST、尿素氮、肌酐水平正常,各项指标与治疗前比较无统计学差异。有 4 例患者 ALT 值,2 例患者 AST 值高于正常值的 40% ~ 80%,4 例患者肌酐值高于正常值的 15% ~ 30%,在避免剧烈运动和低脂饮食 1 个月复查正常。

综上所述,本课题筛选组合的凉血解毒祛风类方药,对重度血热型寻常型银屑病有较好的疗效和安全性。笔者希望在课题基本处方基础上,继续对部分药物与剂量作优化对比,以此不断提高其对血热型银屑病的疗效与安全性。

参考文献

- [1] 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)[J]. 中华皮肤科杂志,2009,42(3):213-214.
- [2] 中国医师协会皮肤科医师分会中西医结合皮肤科专业委员会. 中成药治疗寻常性银屑病专家共识[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(3):215-216.
- [3] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2010:1008-1025.
- [4] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:154-155.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第 3 辑)[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:101.
- [6] 李欣,李斌,李福伦,等. 寻常型银屑病进行期血热证与方药的相关性研究[J]. 中医杂志,2012,53(10):843-847.
- [7] 田海刚,胡帅,蔓小红,等. 凉血解毒汤治疗血热型寻常型银屑病临床观察[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(8):36-38.
- [8] 周飞红,李惠琴,李东升,等. 中药组方凉血消疮治疗寻常性银屑病 67 例临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2011,10(2):107-108.
- [9] 胡明灿,胡勤策,华晓娟. 复方青黛丸的不良反应及其探讨[J]. 光明中医,2002,17(99):54-56.
- [10] 苏连明,艾江,孔祥红. 克银丸致急性肝炎[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(1):61-63.
- [11] 禄保平,彭勃. 关于中成药所致肝损害的分析与思考[J]. 中医杂志,2005,46(8):630-632.

收稿日期:2015-06-04 修回日期:2015-06-22 编辑:王娜娜