

· 临床研究 ·

优化配比的复方加味脂桂酊联合自然光照治疗 银屑病临床研究[※]

胡炜圣^{1,2} 翁慧兰^{1,2} 钟长鸣^{1,2} 黄 宁^{1,2▲}

摘要 目的:研究优化配比的复方加味脂桂酊联合自然光照对银屑病瘀滞肌肤证患者的临床疗效。**方法:**纳入 84 例银屑病患者,以随机数表法分为优化配比治疗组、原方配比治疗组、对照组。优化配比治疗组予优化复方加味脂桂酊外涂并联合自然光照治疗,原方配比治疗组予复方脂桂酊原方外涂联合光照治疗,对照组予卡泊三醇外涂,均连续治疗 8 w。比较三组的临床疗效及治疗第 4 w、8 w 后银屑病面积与严重性指数(PASI)评分、瘙痒症状自测评估(VAS 评分)、皮肤病生活质量指数(DLQI),并通过随访比较其复发情况。**结果:**优化配比治疗组总有效率为 93.10%,优于原方配比治疗组(81.48%)与对照组(71.43%);治疗后三组患者 PASI、VAS、DLQI 评分均较治疗前降低,且优化配比治疗组评分低于其余两组;治疗结束后 8 w 随访,优化配比治疗组复发 6 例,原方配比治疗组复发 7 例,对照组复发 7 例。**结论:**三组均能有效改善银屑病瘀滞肌肤证患者的临床症状,优化配比的复方加味脂桂酊外涂联合自然光照的疗效略优于原方配比治疗组及对照组,改善症状同时提高患者生活质量,预后优良。

关键词 银屑病;瘀滞肌肤证;优化复方加味脂桂酊;自然光照

银屑病是一种慢性复发性炎症性皮肤病,以红斑鳞屑为基本表现^[1],归属于中医学“白疔”“牛皮癣”等范畴。此病病程缓慢,容易复发,对患者生活造成不利影响。全国名中医肖定远是福建省闽医萧氏皮肤科流派的力倡者,复方脂桂酊是其外用治疗银屑病经验方,由补骨脂、肉桂、菟丝子、白蒺藜组成,其组方以补肾活血、润燥祛风为法,药简力专^[2]。黄宁教授^[3]将复方脂桂酊改良为复方加味脂桂酊。复方加味脂桂酊由补骨脂、肉桂、乌梢蛇、蚕沙、白芷组成,相较于原方取得了更佳的疗效,现已成为闽医萧氏皮肤科治疗银屑病的专病用药^[4]。然而,方剂中单味药物用量的变化是造成方剂疗效改变的重要因素之一^[5],优化复方加味脂桂酊五味药物之间的用量配比有利于进一

步提高其疗效。本研究组在前期药物正交配伍实验中确定了复方加味脂桂酊药物最佳配伍方案,即补骨脂、肉桂、乌梢蛇、蚕沙、白芷的配比为 26:4:30:15:15。同时,联合疗法作为提高疗效的方式,在银屑病的治疗中广泛使用。本研究旨在探讨优化配比后的复方加味脂桂酊联合自然光照对银屑病瘀滞肌肤证患者的临床疗效,以期为银屑病的临床治疗提供更优方案。

1 对象与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 11 月—2023 年 6 月于福建中医药大学附属第二人民医院皮肤科门诊就诊的银屑病患者 84 例,依照随机数字表法分为优化配比治疗组、原方配比治疗组、对照组。优化配比治疗组 29 人,其中男性 15 例,女性 14 例;平均年龄(39.82±13.28)岁,平均病程(4.68±2.31)年;平均 PASI 评分(16.56±0.66)分。原方配比治疗组 27 人,其中男性 13 例,女性 14 例;平均年龄(37.22±15.16)岁;平均病程(4.33±1.91)年;平均 PASI 评分(17.39±0.26)分。对照组 28 人,其中男性 15 例,女性 13 例,平均年龄(40.67±

※基金项目 福建省科技计划项目-引导性项目(No.2020Y0044);福建省自然科学基金项目(No.2021J01884);国家中医药管理局第二届国医大师传承工作室建设项目(No.闽卫中医函[2019]129号)

▲通信作者 黄宁,男,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:中西医结合防治皮肤病。E-mail:spyywk@126.com

• 作者单位 1.福建中医药大学附属第二人民医院(福建福州 350001);2.福建中医药大学附属第二人民医院中西医结合皮肤病福建省高校重点实验室(福建福州 350001)

11.73)岁;平均病程(4.55±2.14)年;平均 PASI 评分(16.22±0.49)分。三组患者的性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国银屑病诊疗指南(2018完整版)》^[6]中银屑病的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《寻常型银屑病(白疮)中医药循证临床实践指南》^[7]中银屑病的诊断标准。

1.2.3 中医证型诊断标准 参照《中医皮肤科常见病诊疗指南》^[8]中白疮的瘀滞肌肤证制定:皮损肥厚浸润,颜色暗红,鳞屑紧固。病程迁延,斑块局限经久不退,有不同程度瘙痒。舌质暗红,苔薄,脉细涩。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②18岁≤年龄≤65岁,性别不限;③皮损面积BSA≤15%;④患者自愿参加本研究且签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①存在认知障碍,或丧失个人行为判断能力,或存在精神类疾病史等,无法配合研究者;②处于孕期、哺乳期或有此计划的女性;③对本研究所用药物成分过敏者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 予卡泊三醇搽剂,由丹麦利奥制药有限公司生产,批准文号:H20150664,商品名:达力士,规格为0.005%(30 mL:1.5 mg)。方法:依照说明书所示,将少量卡泊三醇搽涂于皮肤受损部位,用量不可超过60 mL。每周3次,治疗8 w。

1.5.2 优化配比治疗组 依据本课题组前期研究结果,给予最佳药物配伍比例的优化复方加味脂桂酊外涂联合自然光照治疗。优化复方加味脂桂酊成分为补骨脂、肉桂、乌梢蛇、蚕沙、白芷,按照26:4:30:15:15的比例加入75%酒精制成。

方法:以棉签蘸取适量复方加味脂桂酊均匀涂抹于皮肤受损部位,干燥后暴露涂药部位,于早晨7:00~9:00以自然日光直接照射,照射时段当下宜晴朗少云,温度应处于18℃~22℃,时长15 min。每周3次,治疗8 w。

1.5.3 原方配比治疗组 予既往临床使用原方配比的复方脂桂酊外涂联合自然光照治疗。原方配比的复方脂桂酊成分为补骨脂、肉桂、菟丝子、白蒺藜,按照20:5:6:4的比例加入75%酒精制成。使用方法同优化配比治疗组。

1.6 评估指标 分别于治疗前以及治疗第4 w、8 w后进行评估。

1.6.1 银屑病面积与严重性指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 面积评分指针对头部、上肢、躯干、下肢4个部分,分别按照皮损累及面积评分:无为0分,面积<10%为1分,10%≤面积<30%为2分,30%≤面积<50%为3分,50%≤面积<70%为4分,70%≤面积<90%为5分,面积≥90%为6分。严重性指数包括红斑程度(Erythema, E)、浸润程度(Infiltrate, I)和脱屑程度(Desquamation, D),按无、轻、中、重、极重分别记为0、1、2、3、4分。PASI=头部面积评分×(E+I+D)×0.1+上肢面积评分×(E+I+D)×0.2+躯干面积评分×(E+I+D)×0.3+下肢面积评分×(E+I+D)×0.4。PASI评分总计0~72分,分值越高表示皮损累及的皮肤面积与程度越严重^[9]。

1.6.2 瘙痒症状自测评估 由受试者自我评估其过去24 h内最严重的自觉瘙痒症状,采用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)进行评分,从0~100中选取评分,评分越高则表示瘙痒症状越严重^[10]。

1.6.3 皮肤病生活质量指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI) 包含4个方面,共10条内容,评估患者日常活动的症状与感觉、对工作学习与人际关系的影响等相关生活质量。其中,极严重为3分、严重为2分、轻微为1分、无则为0分,总分值区间为0~30分^[11]。

1.7 临床疗效评定 参照《中药新药临床指导原则》^[12]拟定判断标准。临床治愈:PASI下降率≥90%;显效:60%≤PASI下降率<90%;好转:20%≤PASI下降率<60%;无效:PASI下降率<20%。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.8 复发情况评定 于结束治疗后的第8 w随访,进行PASI评分,并以此作为复发的判定指标。如果PASI评分超过患者入组时的基线评分,或出现新发红斑、鳞屑等情况,评定为复发。患者在随访期一旦被评定为复发,即可由患者决定结束随访开始其他治疗。

1.9 统计学方法 应用SPSS 25.0进行分析处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析。满足方差齐性时,采用LSD方法分析比较组间差异;方差不齐时,两两比较选择Dunnett T3方法;若不符合正态分布则进行两样本或多组秩和检验,数据以中位数和四分位数描述,以 $P<0.05$ 作为差异存在统计学意义的界限。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较 优化配比治疗组总有

效率为93.10%,原方配比治疗组总有效率为81.48%,对照组总有效率为71.43%,优化配比治疗组总有效率高于原方配比治疗组及对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 三组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	基本痊愈	显效	好转	无效	总有效
优化配比治疗组	29	5(17.24)	14(48.28)	8(27.59)	2(6.90)	27(93.10)*#
原方配比治疗组	27	3(11.11)	10(37.04)	9(33.33)	5(18.52)	22(81.48)
对照组	28	2(7.14)	13(46.43)	5(17.86)	8(28.57)	20(71.43)

注:与原方配比治疗组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.2 三组患者治疗第4 w、8 w后 PASI 积分比较

与治疗前比较,三组患者在第4 w、第8 w后 PASI 评分均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);且优化配比治疗组优于原方配比治疗组及对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。三组患者治疗前后 PASI 积分变化趋势见图1。

2.3 三者患者治疗第4 w、8 w后 VAS、DLQI 评分比较

表2 三组患者治疗前后 PASI 积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗4 w后	治疗8 w后
优化配比治疗组	29	16.56±0.66	9.95±1.77 ^{△*}	5.19±1.21 ^{△**}
原方配比治疗组	27	17.39±0.26	10.95±0.13 [△]	7.32±1.45 [△]
对照组	28	16.22±0.49	12.11±0.68 [△]	8.24±0.37 [△]

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$;与原方配比治疗组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

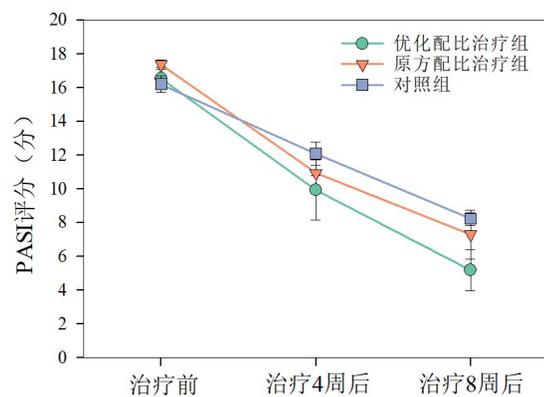


图1 三组患者4 w、8 w后 PASI 积分变化趋势图

VAS、DLQI 评分均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);且优化配比治疗组优于原方配比治疗组及对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 三组患者治疗前后 VAS、DLQI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	优化配比治疗组			原方配比治疗组			对照组		
	治疗前	治疗4 w后	治疗8 w后	治疗前	治疗4 w后	治疗8 w后	治疗前	治疗4 w后	治疗8 w后
DLQI 评分	13.25±4.26	6.15±3.40 ^{△*}	2.25±1.81 ^{△**}	13.39±2.25	7.25±3.16 [△]	3.99±6.37 [△]	13.86±3.11	7.25±5.66 [△]	3.25±3.56 [△]
VAS 评分	77.31±0.86	39.25±0.45 ^{△*}	13.25±1.70 ^{△**}	81.24±0.69	51.25±2.94 [△]	20.19±2.73 [△]	79.16±0.69	59.31±1.83 [△]	19.57±2.84 [△]

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$;与原方配比治疗组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.4 三组患者复发情况

于治疗结束后的第8 w 随访并进行 PASI 评分,优化配比治疗组失访2例,原方配比治疗组失访2例,对照组失访3例。优化配比治疗组复发6例,原方配比治疗组复发7例,对照组复发7例。

3 讨论

中药外用是银屑病的重要治疗方法,外用中药制剂有利于通过局部治疗直接缓解症状,改善银屑病患者的皮肤病变,从而提升治疗效果^[13]。国家级名老中

医肖定远教授根据银屑病的病程、发病季节及发病部位等特征,提出银屑病的发病乃“本肾虚,标血瘀”的观点^[3],自拟外用方复方脂桂酊(成分为补骨脂、肉桂、菟丝子、白蒺藜,比例20:5:6:4,加75%酒精),临床疗效优良。研究组通过临床观察发现,福建地区银屑病发病久者,多表现为神疲倦怠、红斑色暗、鳞屑略显黏腻、肢体困重不舒、四肢不温、脉沉滑等,究其病因,可由素体脾阳、肾阳亏虚,湿浊内生,复外感湿邪,日久瘀阻皮络,气血渐趋淤滞而发病。故而,在受内因、外因等多重致病因素影响下,临床所见福建地区银屑病患者多由血瘀痰凝所致肌肤瘀滞而成^[14]。研究组在

肖定远教授的理论基础上,结合临床观察实践,提出以活血化瘀通络为法治之,以复方加味脂桂酊(主要成分为:补骨脂、肉桂、蚕沙、乌梢蛇、白芷、75%酒精)外涂。复方加味脂桂酊汲取乌蛇驱风汤组方之意^[15],方中以补骨脂、肉桂为君,补骨脂具备补肾温脾之功。《本草纲目》云“肉桂,坚筋骨,通血脉”,补骨脂合辛甘大热之肉桂,可补火助阳,温肾通脉,行走周身,化瘀通络;以乌梢蛇、蚕沙为臣药,乌梢蛇不仅可祛风湿通经络,《开宝本草》更云其“主诸风瘙癢疹,疥癣,皮肤不仁”,可止痒解毒,蚕沙亦可除湿化浊、活血通经,两药合用,可祛皮肤顽痹;白芷为佐药,入肺、胃两经以祛风燥湿、活血生肌;酒精为使药,上述诸药以酒浸泡,增活血通络之功。《万氏秘传外科心法》云外治:“又须看其时令,诊其脉理,辨其虚实,决其轻重,量其病势,斟酌用之,庶不夭折。”故而治疗过程中配合时令日光照射,可使扶正、通络之力增强^[16]。此外,优化配比的复方加味脂桂酊所用的中药,其针对银屑病的作用机制在现代药理学研究中也取得了一定进展,如补骨脂中的 8-甲氧补骨脂、异补骨脂素^[17],白芷中的欧前胡素^[18],蚕沙中的脱镁叶绿酸^[19],肉桂中的肉桂酰胺^[20]等,在调节银屑病皮损过程中,其机制之一可能涉及光敏感性中药促使银屑病皮损区细胞的凋亡、抑制角质形成细胞的增殖、延缓细胞炎症因子的分泌^[21]。

为明确复方加味脂桂酊中五种药物配比是否最佳、自然光源(日光照射)与紫外线何种为最佳照射光源、最佳照射时长等问题,本研究组在前期研究中通过药物正交配伍实验,对比评价干预后小鼠 PASI 评分、皮肤组织病理切片中表皮厚度改变情况、组织白介素-23(Interleukin-23, IL-23)、白介素-17(Interleukin-17, IL-17)变化,确定了复方加味脂桂酊中补骨脂、肉桂、乌梢蛇、蚕沙、白芷的最佳配比为 26:4:30:15:15;并通过不同光照波长、不同光照时间的对比,最终筛选出“优化配比的复方加味脂桂酊联合自然光照”为银屑病的最佳治疗方案。本研究对该最佳治疗方案进行运用,结果显示,优化配比的复方加味脂桂酊能够通过局部治疗缓解症状和改善皮肤病变,从而提高治疗效果。与原方配比治疗组、对照组比较,优化配比的复方加味脂桂酊对银屑病瘀滞肌肤证患者的作用略优,更有效地降低 PASI 评分,缓解瘙痒症状,提高 DLQI 评分。此外,优化配比的复方加味脂桂

酊乃根据前期实验的具体情况进行调配,具有较高的可控性和透皮吸收性,能够在病灶部位迅速吸收和渗透,从而加速疗效的发挥。

综上所述,优化的配方考虑了药物的相容性和相互作用,以确保药物的稳定性和吸收性,符合中医学“四时-五脏-阴阳”的天人相应整体观念^[22],具有可直接作用于病变部位等优势,可以使复方加味脂桂酊的药效得到更大程度的发挥,优化中医治疗银屑病方法,提高患者的依从性和满意度,增加患者对治疗的信心和持续使用治疗的动力,具有较高的临床应用价值及前景。

参考文献

- [1] SZEPIETOWSKI J C, REICH A. Pruritus in psoriasis: an update [J]. Eur J Pain, 2016, 20(1): 41-46.
- [2] 黄宁. 肖定远学术经验集 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2020: 168.
- [3] 易东木, 黄宁, 翁慧兰, 等. 复方脂桂酊外用治疗银屑病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(1): 111-113.
- [4] 陈慧玲, 黄宁. 闽医萧氏皮肤科流派运用祛湿解毒法辨治皮肤病经验拾萃 [J]. 中医药通报, 2022, 21(5): 33-36.
- [5] 时浩洋, 马铭泽, 孙肇阳, 等. 论中药剂量对药物升降作用的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(3): 301-304.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 寻常型银屑病(白疤)中医药循证临床实践指南(2013 版) [J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 76-82.
- [8] 刘巧, 杨志波, 段逸群. 中医皮肤科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 36.
- [9] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 1008-1009.
- [10] HE S, RENNE A, ARGANDYKOV D, et al. Comparison of an emoji-based visual analog scale with a numeric rating scale for pain assessment [J]. JAMA, 2022, 328(2): 208-209.
- [11] FINLAY A Y, KHAN G K. Dermatology life quality index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use [J]. Clin Exp Dermatol, 1994, 19(3): 210-216.
- [12] 国家中医药管理局. 中药新药临床指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 300-302.
- [13] 蒯依. 中药外治寻常型银屑病疗效和安全性的系统评价及用药规律分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021: 63-64.
- [14] 陈艺玲, 江莉, 张羽昕, 等. 肖定远教授从湿毒邪论治痤疮经验 [J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1068-1071.
- [15] 杨素清, 孙玉文, 王姗姗. 王玉玺用乌蛇驱风汤治疗银屑病经验简介 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 31(6): 21-23.