

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.021

❖ 临床研究 ❖

臭氧联合黄连膏封包外敷对银屑病患者临床疗效及其对皮损处 IL-17、IL-22 水平的影响

桂俊芳, 张怡, 李影, 邓文娅, 章瑜, 蒋裔

(同济大学附属皮肤病医院皮肤科, 上海 200443)

【摘要】目的: 探究臭氧联合黄连膏封包外敷对银屑病患者临床疗效及其对皮损处白细胞介素-17(IL-17)及(IL-22)水平的影响。**方法:** 按照治疗方法不同将 68 例银屑病患者分成观察组($n=34$)和对照组($n=34$)。对照组采用消银胶囊治疗,观察组在对照组的基础上加用臭氧联合黄连膏封包外敷治疗,治疗周期均为 1 个月。比较治疗前、后两组患者的银屑病面积和严重程度指数评分(PASI)、瘙痒程度评分、皮损处 IL-17、IL-22 水平及皮肤屏障功能(角质层含水量及油脂含量),并观察治疗期间两组患者的不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,观察组的总有效率为 91.18%,高于对照组的 70.59% ($P<0.05$);治疗后,观察组 PASI 评分、瘙痒程度评分、皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 水平均较治疗前降低,且均低于对照组 ($P<0.05$);治疗后,观察组角质层含水量及油脂含量均高于对照组 ($P<0.05$);治疗期间,两组均无明显不良反应出现。**结论:** 与单独使用消银胶囊比较,结合臭氧黄连膏封包外敷治疗银屑病,临床疗效更显著,可降低患者皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 表达水平,改善患者皮肤屏障功能。

【关键词】 银屑病;臭氧;黄连膏;封包外敷;临床症状;白介素-17;白介素-22

【中图分类号】 R758.63 **【文献标志码】** A

Effects of ozone combined with coptis ointment for external application on clinical symptoms, levels of IL-17 and IL-22 at skin damage sites in psoriasis patients

GUI Jun-fang, ZHANG Yi, LI Ying, DENG Wen-ya, ZHANG Yu, JIANG Yi

(Department of Dermatology, Dermatology Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200443, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effects of ozone combined with coptis ointment for external application on clinical symptoms, levels of interleukin-17 (IL-17) and interleukin-22 (IL-22) at skin damage sites in psoriasis patients. **Methods:** A total of 68 psoriasis patients were enrolled and divided into observation group (34 cases) and control group (34 cases) according to different treatment methods. The control group was treated with Xiaoyin Capsules, while observation group was additionally treated with ozone and coptis ointment for external application on the basis of the control group, the treatment cycle was 1 month. The clinical curative effect after treatment, scores of psoriasis area and severity index (PASI) and pruritus, levels of IL-17 and IL-22 at skin damage sites, skin barrier function (water and lipid contents in stratum corneum) before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment in both groups was observed. **Results:** After treatment, the total response rate of observation group was higher than that of control group (91.18% vs. 70.59%, $P<0.05$). After treatment, the scores of PASI and pruritus, levels of IL-17 and IL-22mRNA at skin damage sites in observation group were decreased, the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, water and lipid contents in stratum corneum of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$). During treatment, there were no significant adverse reactions in either group. **Conclusion:** Compared with Xiaoyin Capsule alone, the curative effect of ozone combined with coptis ointment for external application is significant on psoriasis. It can effectively improve skin lesions and pruritus symptoms of patients, decrease the expression levels of IL-17 and IL-22mRNA at skin damage sites, and improve skin barrier function.

【Key words】 Psoriasis; Ozone; Coptis ointment; External application; Clinical symptom; Interleukin-17; Interleukin-22

银屑病是一种慢性皮肤病,俗称“牛皮癣”,主要表现为红斑鳞屑,以寻常型银屑病较为常见^[1]。

该病病程较长,且易复发,给许多患者带来很大烦恼,影响其生活质量。该病发病机制不清,可能与遗

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年课题(20184Y0061)

作者简介:桂俊芳(1983-),女,主管护师。E-mail:daisy0510xcd@163.com

通讯作者:张怡。E-mail:107430533@qq.com

传、免疫、代谢、精神等相关,目前无特效药,如何简单快速地控制疾病仍是目前的研究重点^[2]。祖国医学认为银屑病属于“白疔”范畴,起病以血热为主,多为情志内伤、外邪侵袭、血燥失养所致,因而治疗应以凉血、润燥、祛风为主^[3]。黄连膏出自医宗金鉴,其主要成分为黄连,具有祛风除湿、温经散寒的功效,可治疗湿热诸疮,被广泛用于在外科、口腔、儿科等^[4]。封包疗法是采用薄膜或医用辅料等对患者涂敷药处进行封闭式包裹,以提高皮肤对药物的吸收效率^[5]。臭氧水则具有杀菌止痒、消炎止痛、促进血管形成等作用,毒副作用极少,具有天然、环保的优势^[6]。本研究采用臭氧联合黄连膏封包外敷治疗银屑病,探究其临床疗效,及其对皮损处白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-22 的影响,以期为临床治疗银屑病提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2020年8月在同济大学附属皮肤病医院就诊的68例银屑病患者,按照不同的治疗方案分成观察组和对照组,每组各34例。纳入标准:(1)符合银屑病^[7]诊断标准;(2)符合中医中“白疔”^[8]诊断标准;(3)治疗前1个月内未使用过激素、免疫抑制剂等药物;(4)患者均知情并同意参与本研究。排除标准:(1)伴有严重心、肝、肾功能障碍患者;(2)伴有恶性肿瘤患者;(3)存在其他皮肤病患者;(4)对本研究药物过敏患者;(5)因外伤或烫伤等影响皮肤屏障功能患者;(6)妊娠及哺乳期女性。观察组中,男性18例,女性16例;年龄 (31.25 ± 6.28) 岁,平均病程 (6.32 ± 1.25) 年;牛皮癣面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分 (7.46 ± 5.18) 分。对照组中,男性17例,女性17例;年龄 (31.48 ± 6.19) 岁;平均病程 (6.11 ± 1.06) 年;PASI评分 (7.34 ± 5.27) 分。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医学伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用消银胶囊(陕西摩美得制药有限公司),5~7粒/次,3次/d,治疗1个月。观察组采用消银胶囊与臭氧联合黄连膏封包外敷联合治疗,臭氧水疗:采用HZ-2600A臭氧水疗仪(陕西凯思特电子科技有限公司)进行治疗,臭氧水浓度为3~5 mg/L,每次20 min,每日1次。将黄连膏(成分:黄连9 g、当归15 g、黄柏9 g、生地黄30 g、姜黄9 g、麻油360 g、黄蜡120 g)涂于皮损处,并用塑料保鲜膜封包。

1.2.2 皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 水平检查方法

(1)引物合成:IL-17、IL-22 及内参 β -肌动蛋白引物均由上海英骏生物技术有限公司合成,引物序列如下:IL-22 上游引物 5'-ACAACACAGACGTTTCGTCT-CATTG-3', 下游引物 5'-GAACAGCACTTCT-TCAAGGGTGA-3', IL-17 上游引物 5'-CTGTAATGCT-GCTGTTGCT-3', 下游引物 5'-GGTGTCCCAGATAGTC-CCT-3', β -肌动蛋白上游引物 5'-ATCATGTTT-GAGACCTTCAACA-3', 下游引物 5'-CATCTCTTG-CACGAAGTCCA-3'。(2)总 RNA 提取及 cDNA 合成:治疗前、后取皮损组织,采用 Trizol 法提取总 RNA,测定纯度并定量后参照试剂盒说明书进行 cDNA 合成, -20 °C 保存。(3)聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)反应:94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 1 min, 退火 56 °C 1 min, 延伸 72 °C 1 min, 循环 32 次, 最后 72 °C 延伸 10 min。PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳后摄像并图像分析。利用 β -肌动蛋白作为对照,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 IL-17、IL-22 mRNA 的相对表达量。

1.2.3 皮肤屏障功能检查方法 采用 Antsci Skin-SP 多功能皮肤检测仪(Antsci 公司)检测患者的角质层的含水量及油脂含量,分别取头颈、上肢、躯干、下肢各三处皮损,每处测量1次,取平均值。

1.3 观察指标

(1)治疗前、后两组患者皮损程度的 PASI 评分^[9]。将人体分成头颈、上肢、躯干、下肢4个部分,计算皮损面积(area, A),再计算各部分鳞屑(desquamation, D)、浸润(infiltration, I)、红斑(erythema, E)的分数,严重程度由无到极重度分别为0、1、2、3、4分, $PASI = A_{\text{头部}} \times (D_{\text{头部}} + I_{\text{头部}} + E_{\text{头部}}) \times 0.1 + A_{\text{上肢}} \times (D_{\text{上肢}} + I_{\text{上肢}} + E_{\text{上肢}}) \times 0.2 + A_{\text{躯干}} \times (D_{\text{躯干}} + I_{\text{躯干}} + E_{\text{躯干}}) \times 0.3 + A_{\text{下肢}} \times (D_{\text{下肢}} + I_{\text{下肢}} + E_{\text{下肢}}) \times 0.4$ 。(2)治疗前后两组患者的瘙痒程度,从0~10分别表示无瘙痒~最剧烈的瘙痒^[10]。(3)治疗前、后两组患者皮损处的 IL-17、IL-22 mRNA 表达水平及皮肤屏障功能。

1.4 疗效评定

(1)疗效指数 = (治疗前 PASI 积分 - 治疗后 PASI 积分) / 治疗前 PASI 积分 $\times 100\%$, 痊愈:皮损全部消退或疗效指数 $\geq 95\%$; 显效:疗效指数 $60\% \sim 94\%$; 有效:疗效指数为 $30\% \sim 59\%$; 无效:疗效指数 $< 30\%$ 。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。(2)安全性评价:观察治疗期间,两组出现不良反应的情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以[n (%)]表示,组间比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为 91.18%,高于对照组的 70.59% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	PASI 评分				总有效率(%)
	痊愈	显效	有效	无效	
观察组(n=34)	12 (35.29)	13 (38.24)	6 (17.65)	3 (8.82)	91.18
对照组(n=34)	5 (14.71)	12 (35.29)	7 (20.59)	10 (29.41)	70.59
χ^2 值					4.660
P 值					0.031

2.2 两组患者 PASI 评分及瘙痒程度比较

治疗后,两组患者 PASI 评分及瘙痒程度评分均较治疗前降低,且观察组的上述两项评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PASI 评分及瘙痒程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	PASI 评分		瘙痒程度评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=34)	21.46 ± 5.18	7.17 ± 2.02	6.12 ± 1.26	1.35 ± 0.37*
对照组(n=34)	21.34 ± 5.27	10.28 ± 2.59*	6.37 ± 1.54	3.02 ± 0.78*
t 值	0.095	5.521	0.733	11.280
P 值	0.925	<0.001	0.466	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 两组患者皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 水平比较

治疗后,两组患者皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 水平均较治疗前降低,且观察组的上述两项指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者皮损处 IL-17、IL-22mRNA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17mRNA		IL-22mRNA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=34)	2.53 ± 0.71	1.68 ± 0.45*	3.36 ± 0.84	2.24 ± 0.62*
对照组(n=34)	2.41 ± 0.64	1.94 ± 0.53*	3.18 ± 0.75	2.83 ± 0.64*
t 值	0.732	2.181	0.932	3.861
P 值	0.467	0.033	0.355	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 两组患者皮肤屏障功能比较

治疗后,两组患者的角质层含水量及油脂含量均较治疗前高,且观察组的上述两项检测指标均高

于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者皮肤屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	角质层含水量(%)		油脂含量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=34)	26.15 ± 1.36	31.21 ± 1.49*	36.15 ± 2.31	47.33 ± 1.16*
对照组(n=34)	26.34 ± 1.12	29.48 ± 1.37*	36.27 ± 2.14	42.18 ± 2.05*
t 值	0.629	4.984	0.222	12.749
P 值	0.532	<0.001	0.826	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.5 两组不良反应情况

治疗期间,两组均无明显不良反应出现。

3 讨论

银屑病常给患者身心带来极大痛苦,需采取有效的治疗方式以改善临床预后^[11]。臭氧是氧的同素异形体,具有抗炎、杀菌的作用,且能够改善微循环及患者免疫功能,对银屑病有一定疗效^[12]。中医中该病属于“白疔”,与血热内蕴相关,风邪郁于皮肤不宣散,发为红斑、丘疹,热则微痒,需清热解毒、凉血活血^[13]。黄连膏为古方,出自医宗金鉴,选用黄连、当归、黄柏、生地黄、姜黄,并用麻油、黄腊作为辅料,能够清热利湿,泻火解毒、活血止痒,对血热所致皮肤病有良好功效^[14]。

本研究观察组患者治疗后的总有效率为 91.18%,高于对照组的 70.59%,且其 PASI 评分及瘙痒程度评分均低于对照组,说明采用臭氧联合黄连膏封包外敷对银屑病的疗效好,可有效改善患者皮损情况及瘙痒程度。黄连膏中黄连黄柏可清热燥湿、解毒止痛、收敛生肌,苦寒清热燥湿,当归可活血生肌、消疲止痛,生地黄清热凉血,姜黄破血行气、活血化瘀,麻油生肌止痛,黄蜡收涩敛疮,全方联用具有清热疔肿、通络止痛、润肤生肌、燥湿消肿之效^[15]。采用封包外敷的方式,可提高药物的经皮吸收率。臭氧能够有效杀灭起病过程中的病原微生物,穿透力强,且能够抑制炎症反应因子,促进新陈代谢,改善皮肤血液循环^[16]。两者联用可协同改善银屑病患者皮损及瘙痒症状。

既往研究^[17]表明,以辅助性 T 细胞(T helper cells,Th 细胞)介导的免疫反应与银屑病的发病相关,IL-17 是由 Th 细胞分泌的细胞因子,在皮肤组织中可刺激角质形成细胞产生炎症因子,并且 IL-17 与银屑病患者的皮损程度密切相关。IL-22 则可抑制角质形成细胞的终末分化,与上皮细胞分化增殖和迁移相关,而 IL-17 与 IL-22 在促进皮肤组织炎症和损伤方面有一定的协同作用^[18]。本研究治疗后,

两组患者皮损处 IL-17、IL-22 mRNA 水平均较治疗前降低,且观察组均低于对照组,说明臭氧联合黄连膏封包外敷能有效降低银屑病患者皮损处的 IL-17、IL-22 表达水平。现代药理学研究表明黄连的主要成分黄连素,具有广谱抗菌及免疫调节作用,黄柏可用于抑制金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌等多种细菌,当归具有抑制血小板聚集的功效,生地黄具有抗炎、调节免疫功能的效果,姜黄能够有效抗革兰氏阳性菌活性,四者联用可有效抗菌消炎,改善患者免疫水平^[19]。臭氧能清除炎症反应中的氧化物质,并促进白细胞增殖,从而增加抑制炎症反应因子水平,臭氧与黄连两者联合作用,可发挥抗炎杀菌作用^[20]。

银屑病患者的皮肤屏障功能被破坏,皮损处经表皮水分丢失,通常用角质层含水量及油脂含量来判断银屑病患者皮肤屏障功能^[21]。治疗后,两组患者的角质层含水量及油脂含量均较治疗前高,且观察组均高于对照组,说明臭氧联合黄连膏封包外敷能有效改善银屑病患者皮肤的屏障功能。臭氧水疗联合黄连膏封包外敷能够增加皮肤抵御微生物的能力,增加角质层含水量,从而增加局部皮肤的温度和湿度^[22]。治疗期间,两组均无明显不良反应出现,说明臭氧联合黄连膏封包外敷具有较高的安全性。

综上,臭氧联合黄连膏封包外敷治疗银屑病疗效显著,能有效改善患者皮损及瘙痒症状,并降低患者皮损处 IL-17、IL-22 水平,改善患者皮肤屏障功能。

参考文献

[1] 强燕,王瑞平,孙晓颖,等. 银屑病血热证中药治疗用药规律及疗效分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2020,34(9):105-109.

[2] Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis; results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP) [J]. Archives of Dermatological Research, 2019, 311(5): 351-360.

[3] 向聪莲,陈海明,黎莉,等. 桃红四物汤治疗银屑病的网络药理学作用机制[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(6):71-79.

[4] 韩远峰,孙桂红,徐志刚,等. 益气活血方结合黄连膏外敷加速瘡术后创面愈合的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2018,

35(5):57-60.

[5] 李晓睿,李咏梅,高尚璞,等. 青黛膏联合加热封包疗法治疗斑块型银屑病[J]. 吉林中医药,2018,38(11):61-64.

[6] 赵美一,王焕玲,刘金锋. 臭氧治疗安全性和有效性的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2019,25(5):69-72.

[7] 中华医学会. 临床诊疗指南—皮肤病与性病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:109.

[8] 中华中医药学会. 中医皮肤科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:1-2.

[9] 蔡中民. 皮肤性病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:67-70.

[10] Antal AS. Chronic Pruritus; an interdisciplinary challenge[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014, 139(28-29): 1478-1481.

[11] 徐菁,杨卯勤,陈乐,等. 中药药浴治疗寻常型银屑病疗效及对生活质量影响的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药,2019,30(8):242-246.

[12] 李斯璇,刘新宇. 臭氧气浴治疗对糖尿病足患者 Omentin-1 及 VEGF 水平的影响[J]. 江苏医药,2020,46(3):260-263.

[13] 邹家玲,邓婷,邓禹,等. 银屑病中医精准治疗的思路与方法[J]. 中华中医药杂志,2019,34(9):252-255.

[14] 叶杰阳,张圣江,庞苏滨,等. 黄连膏外敷结合益气活血方对瘡术后创面愈合的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):234-237.

[15] 许珍珍. 中药配合黄连膏外敷治疗颈淋巴结炎临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(5):74-76.

[16] 张仲传,朱勋兵,徐洋洋,等. VSD 联合臭氧水治疗骨科感染性创面的临床研究[J]. 蚌埠医学院学报,2020,45(8):58-61.

[17] 王丽,方玉甫,周国秀,等. 基于 IL-23/Th17 探讨清营汤治疗银屑病血热证的临床疗效及作用机制[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):175-180.

[18] 安月鹏,柏青松,袁锐,等. 蜈蚣败毒饮对转基因银屑病模型皮损 IL-17 和 IL-23 蛋白表达的影响及与皮损指数的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志,2019,33(5):83-87.

[19] 包海兰,李玲玲,徐伟,等. 基于《中医方剂大辞典》的银屑病外用方剂用药规律数据挖掘[J]. 中医杂志,2019,60(11):974-978.

[20] 张育宁,刘宏业. 臭氧水疗联合系统用小剂量糖皮质激素治疗嗜酸性粒细胞增多性皮炎的疗效及安全性评价[J]. 中国药物与临床,2019,19(16):2784-2785.

[21] 苏婕,曾祖平,张镜,等. 紫草乳膏外用联合窄谱中波紫外线对寻常型银屑病皮肤屏障及免疫功能的影响[J]. 国际中医中药杂志,2019,41(12):1318-1322.

[22] 鲁建云. 臭氧外用治疗皮肤黏膜疾病专栏[J]. 中南大学学报:医学版,2018,43(2):113.

(收稿日期:2021-01-12

修回日期:2021-03-15)