

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.005

文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0025-07

燥湿苦参汤联合 NB-UVB 治疗寻常性银屑病及对 Th17 和 Treg 及其相关因子表达的影响

张连云, 谭晓慧, 赵敏, 朱蓓蓓

(新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830099)

摘要: 目的 探讨燥湿苦参汤联合窄谱中波紫外线 (NB-UVB) 治疗寻常性银屑病的临床疗效及其对 Th17、Treg 细胞相关的转录、分泌因子的影响。**方法** 选取 2014 年 6 月-2015 年 12 月该院收治的寻常型银屑病患者 126 例。按照就诊顺序随机分为中医对照组、NB-UVB 对照组和研究组, 每组 42 例。中医对照组内服燥湿苦参汤, NB-UVB 对照组进行 NB-UVB 照射治疗, 研究组内服燥湿苦参汤加用 NB-UVB 局部照射。另选择 40 例体检正常者为健康对照组。3 组均治疗 12 周, 评价其综合疗效, 对比治疗前后的外周血 Th17 细胞比例及其特异性转录因子—孤儿受体转录因子 (ROR γ t mRNA)、分泌因子—白细胞介素 17 (IL-17), Treg 细胞的比例及其特异性转录因子—叉头状转录因子 (Foxp3 mRNA)、分泌因子—转化生长因子 (TGF- β) 的表达水平。**结果** ①治疗 12 周后, 3 组的严重程度评分 (PASI) 均下降, 且研究组评分低于中医对照组与 NB-UVB 对照组, 总有效率也高于中医对照组与 NB-UVB 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。②与健康对照组比较, 3 组治疗前外周血 Th17 细胞比例及 ROR γ t mRNA 与 IL-17 均升高, 而 Treg 细胞的比例及 Foxp3 mRNA 与 TGF- β 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组 Th17 细胞的相关因子表达均较治疗前下降, Treg 细胞相关因子表达较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 燥湿苦参汤联合 NB-UVB 局部照射可抑制 Th17 细胞及其相关因子的表达, 恢复 Treg/Th17 细胞的动态平衡, 增强 Treg 细胞的免疫抑制功能, 从而降低外周血及皮损处的炎症细胞因子, 达到改善寻常性银屑病临床症状的理想疗效。

关键词: 寻常性银屑病; 燥湿苦参汤; Th17 细胞; Treg 细胞; NB-UVB

中图分类号: R758.63

文献标识码: A

Clinical efficacy of Zaoshi Kushen Decoction combined with NB-UVB on psoriasis vulgaris and expressions of Th17 and Treg cell-related cytokines

Lian-yun Zhang, Xiao-hui Tan, Min Zhao, Bei-bei Zhu

(Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830099, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of Zaoshi Kushen Decoction combined with NB-UVB on psoriasis vulgaris and the expressions of Th17 and Treg cell-related cytokines. **Methods** Totally 126 patients with psoriasis vulgaris in our hospital from June 2014 to December 2015 were divided into a Chinese medicine control group (group A), a NB-UVB control group (group B) and a study group (group C) according to their visiting sequence, each group had 42 patients. The 42 patients in the group A were treated by Zaoshi Kushen Decoction, those in the group B were treated by NB-UVB local irradiation while the 42 patients in the group C were treated by Zaoshi Kushen Decoction and NB-UVB local irradiation. In addition 40 normal people of physical examination were

收稿日期: 2018-03-01

selected as the control group. Both groups A and B were treated for 12 weeks. The percentage of Th17 cells in the peripheral blood and its specific transforming factor ROR γ t mRNA (orphan receptor transcription factor), secretion factor IL-17, as well as the percentage of Treg cells and its specific transforming factor Foxp3 mRNA (fork-like transcription factor), and secretory factor TGF- β were compared before and after treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, the PASI scores of the three groups were significantly decreased, and the score of the group C was significantly lower than that of the group A and the group B ($P < 0.05$), and the total effective rate of the group C was significantly higher than that of the group A and the group B ($P < 0.05$). Before treatment, compared to the healthy control group, the percentage of peripheral blood Th17 cells and the levels of ROR γ t mRNA and IL-17 of both groups A and B were significantly increased; while Treg cell proportion and the levels of Foxp3 mRNA and TGF- β decreased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the expressions of Th17 cell-related factors were significantly decreased compared with those before treatment, whereas the expressions of Treg cell-related factors were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** Zaoshi Kushen Decoction can inhibit Th17 cell expressions, restore Treg/Th17 homeostasis and enhance the immune suppression function of Treg cells, thereby reduce the inflammatory cytokines in peripheral blood and skin lesions and significantly improve the clinical symptoms of psoriasis vulgaris. For moderate or severe patients, the treatment effect of Zaoshi Kushen Decoction combined with UVB-NB radiation therapy is better.

Keywords: psoriasis vulgaris; Zaoshi Kushen Decoction; Th17 cell; Treg cell; NB-UVB

寻常性银屑病 (psoriasis vulgaris) 是一种常见的慢性炎症皮肤疾病, 主要由皮损部位炎症细胞浸润及毛细血管扩张而导致的表皮过度增殖^[1-2]。其发病机制, 主要是由于 CD4⁺T 淋巴细胞免疫功能的异常, 活化的 Th (T 细胞亚群) 细胞发挥了关键作用^[3]。银屑病发病过程中存在 Th1/Th2 细胞平衡的失调, 主要表现为 Th1 细胞的优势应答^[2-3]。另外 2 种 T 细胞亚群 Th17 与调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 也在银屑病的发病机制中发挥了重要的免疫效应^[4-5]。以往常以免疫抑制剂或糖皮质激素等西医药物对寻常型银屑病进行治疗, 其不良反应较大, 且复发率较高^[6]。紫外线照射是临床治疗皮肤病的一种常用疗法, 其中窄谱中波紫外线 (narrow bound ultra violet b light, NB-UVB) 穿透性强, 皮肤损伤小, 致癌性低, 因而被广泛应用于银屑病的治疗^[7]。近年来, 中西医结合疗法在寻常型银屑病的治疗中取得较大进展。中医学认为银屑病的病根在于湿邪, 因此临床治疗应以利湿清热为主。基于上述中医学思想, 一些学者自拟了如退银汤^[8]、燥湿苦参汤^[9]、青黛丸等^[10]汤剂, 并将其运用于寻常型银屑病的临床治疗, 取得较好的疗效。燥湿苦参汤含苍术、黄柏、薏苡仁等主要药剂, 可清利湿热、通经消肿^[9]。本研究以燥湿苦参汤联合 NB-UVB 治疗寻常型银屑病患者, 并比较治疗前后患者的外周血 Th17 细胞比例及其特异性转录因子—孤儿受体转录因子 (related orphan receptor, ROR γ t mRNA)、分泌因子—

白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17), Treg 细胞的比例及其特异性转录因子—叉头状转录因子 (fork head transcription factor, Foxp3 mRNA)、分泌因子—转化生长因子 (transform growth factor- β , TGF- β) 的表达水平, 分析中西医结合疗法对寻常性银屑病患者临床疗效及免疫效应的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2015 年 12 月新疆医科大学附属中医医院收治的资料齐全的寻常性银屑病患者。

1.1.1 纳入及排除标准 纳入标准^[8]: ①临床症状符合寻常型银屑病的诊断标准^[1]; ②皮损面积 $\geq 10\%$ 且病情严重程度评分 (psoriasis area and severity index, PASI) ≥ 10 分的中、重度患者; ③入院前 3 个月内未曾使用皮质激素类、免疫抑制剂等药物; ④对本研究知情且同意。本研究获该院伦理委员会批准实施。排除标准: ①妊娠及处于哺乳期的妇女; ②合并严重内科疾病及其他系统疾病者; ③合并红斑狼疮、天疱疮、皮炎及风湿关节炎等自身免疫性疾病者; ④不配合治疗、中途退出者; ⑤对退银汤及紫外线过敏者。

1.1.2 分组 根据上述纳入及排除标准, 共有 126 例患者符合要求, 按照入院顺序随机分为中医对照组、NB-UVB 对照组及研究组, 每组各 42 例。中医对照组: 男性 25 例, 女性 17 例; 年龄 17 ~ 62 岁,

平均 (38.3 ± 5.7) 岁; 病程 2 个月 ~ 16 年, 平均 (49.4 ± 11.4) 个月。NB-UVB 对照组: 男性 23 例, 女性 19 例; 年龄 20 ~ 64 岁, 平均 (39.7 ± 6.1) 岁; 病程 5 个月 ~ 15 年, 平均 (51.1 ± 10.6) 个月; 研究组: 男性 25 例, 女性 17 例; 年龄 22 ~ 68 岁, 平均 (39.1 ± 6.4) 岁; 病程 8 个月 ~ 14.5 年, 平均 (50.4 ± 10.1) 个月。3 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。另选取 40 例体检者为健康对照组, 男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 18 ~ 58 岁, 平均 (39.1 ± 5.9) 岁。

1.2 治疗方法

中医对照组内服燥湿苦参汤, 方剂包括: 蒲公英、土茯苓、乌梢蛇、薏苡仁各 30 g, 苍术、金银花、白鲜皮各 20 g, 萆薢、连翘、猪苓各 15 g, 苦参、泽泻各 10 g。以上方剂每方煎煮 2 次, 内服, 2 次/d, 每次 100 ml。连服 6 d, 停 1 d, 疗程 12 周。研究组在此基础上对皮损局部进行 NB-UVB 照射, 2 次/周, UVB 峰值 311 nm。初始剂量 0.5 J/cm², 每次照射在前 1 次剂量上增加 10% ~ 20%, 直至患者出现红斑反应, 疗程 12 周。NB-UVB 对照组仅进行 NB-UVB 照射治疗, 照射治疗方法同研究组。

1.3 临床疗效评价

治疗过程中, 每 4 周进行复诊, 评价 PASI 评分、记录不良反应。临床疗效指数按皮损范围、严重程度进行评分, 在 PASI 评分系统里, 病情严重程度按无、轻度、中度、重度、极重度分别计 0 ~ 4 分。疗效指数 (%) = (治疗前 PASI 评分 - 治疗后 PASI 评分) / 治疗前 PASI 评分 × 100%。临床疗效的判断方法为: 痊愈, 疗效指数 ≥ 90%; 显效, 疗效指数 60% ~ 89%; 好转, 疗效指数 20% ~ 59%; 无效, 疗效指数 < 20%。有效率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总数 × 100%。

1.4 试剂与仪器

异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记 - 抗人 CD3 单克隆抗体、藻红蛋白青色素 5.1 (PC5) 标记 - 抗人 CD4 单克隆抗体 (美国 Beckman 公司), ELISA 试剂盒 (美国 R&D 公司), 细胞裂解液 (日本 TaKaRa 公司), EPICSXL 型流式细胞仪 (美国 Coulter 公司)。

1.5 血清细胞因子检测

受检者清晨空腹静脉采血 6 ml, 分为 2 份。其中一份置于肝素钠抗凝管中, 用于 Treg 细胞、Th17 细胞的检测。另一份置于 EDTA 抗凝管中用于逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain

reaction, RT-PCR) 和酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)。

1.5.1 检测 Th17、Treg 细胞的表达 先以密度梯度离心法对血液标本进行外周单个核细胞分离, 然后将处理好的单核细胞加入异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记 - 抗人 CD3 单克隆抗体 10 μl, 藻红蛋白青色素 5.1 (PC5) 标记 - 抗人 CD4 单克隆抗体 5 μl, 充分混匀, 进行 Th 17 细胞的胞外染色。以 RPMI 1640 培养体系重悬细胞, 然后依次进行固定破膜 (Intraprep- II Permeabilization 破膜液)。将破膜后的细胞悬液平均分成 2 管, 其中一管作为对照加入 IL-17 同型 -PE 5 μl, 另一管加入 IL-17-PE 5 μl, 室温避光孵育 20 min, 并以 PBS 清洗后待检。取 2 支试管, 分别设为对照管和样本管, 分别加入 100 μl 肝素钠抗凝的外周血, 每管加 FITC 标记抗人 CD4 抗体 10 μl, PC5 标记抗人 CD25 抗体 5 μl, 避光孵育 20 min 后加入溶血剂进行溶血。然后依次进行 Treg 细胞的固定破膜, 对照管加入 PE 标记抗人 Foxp3 同型 5 μl, 样本管加入 PE 标记抗人 Foxp3 5 μl, 室温避光孵育 20 min, 并以 PBS 清洗后待检。最后以 EPICSXL 型流式细胞仪检测标本, 每份标本检测细胞数 5 000 个以上, 在前向和侧向散色光的散点图中对淋巴细胞群进行圈定, CD3、CD4 双阳性细胞中 IL-17-PE 的表达量即 Th17 的表达, CD4、CD25 双阳性细胞中 Foxp3-PE 的表达量即 Treg 细胞的表达。

1.5.2 检测 Foxp3、ROR γt mRNA 的表达 首先根据 GeneBank 公司公布的 *PTEN* 基因序列设计合成 Foxp3、ROR γt 的正反向引物 (见表 1)。序列由百奥迈科生物技术有限公司合成。

然后以 Trizol 法对外周血单核细胞进行 RNA 的提取, 以紫外分光光度计检测 RNA 标本的纯度。然后合成逆转录 cDNA, RT-PCR 扩增目标 DNA 35 个循环后, 取产物 5 μl 进行琼脂糖电泳 (恒定

表 1 引物序列

引物名称	引物序列	长度 / bp
Foxp3	正向: 5'-CACCCAGGAAAAGACAGCAACC-3'	21
	反向: 5'-GCAAGAGCTCTTGCCATTGA-3'	21
ROR γt	正向: 5'-TCATTCTGCACTTCTGCATGTAGACTG TCCC-3'	32
	反向: 5'-ACCTCCACTGCCAGCTGTGTGCTGTC-3'	26

50 mV, 20 mA, 30 min) 并进行凝胶成像系统扫描, 检测基因与内参照条带 (β -actin, 正向引物: 5'-TCATGAAGTGTGAGGTTGACATCCGT-3', 反向引物: 5'-CCTAGAAGCATTGCGGTGCACGATG-3') 灰度值的比值则为该基因 mRNA 的表达水平。

1.5.3 检测 IL-17、TGF- β 的表达 血清 IL-17、TGF- β 的检测均以 ELISA 法进行。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较行配对 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 不同时间点比较采用重复测量方差分析, 计数资料用 % 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

2.1.1 3 组 PASI 评分比较 3 组治疗前、治疗 4、8 及 12 周后的 PASI 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间 PASI 评分有差异 ($F = 12.095, P = 0.000$), 治疗 8 和 12 周后, 各组的 PASI 评分依次下降; ②3 组 PASI 评分有差异 ($F = 14.080, P = 0.000$), 研究组评分低于中医对照组与 NB-UVB 对照组; ③3 组的 PASI 评分变化趋势有差异 ($F = 23.523,$

$P = 0.000$)。见表 2。

2.1.2 3 组痊愈、显效例数及总有效率比较 3 组治疗 4、8 及 12 周的痊愈、显效例数及总有效率依次升高, 其中 12 周治疗结束后研究组的总有效率高于中医对照组与 NB-UVB 对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.612, P = 0.022$)。中医对照组与 NB-UVB 对照组治疗后各时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但中医对照组的有效率较高。见表 3。

2.2 Th17、Treg 细胞的表达

4 组 Th17、Treg 细胞表达的比较见表 4。与健康对照组比较, 3 组治疗前外周血 Th17 细胞的比例均升高, 而 Treg 细胞的比例降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, 3 组的 Th17 表达均较治疗前下降, Treg 表达较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中, 研究组 Th17 表达下降及 Treg

表 2 3 组 PASI 评分比较 ($n = 42, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
中医对照组	14.35 \pm 3.38	11.25 \pm 3.87 ¹⁾	7.62 \pm 1.84 ¹⁾²⁾	3.93 \pm 1.46 ¹⁾²⁾
NB-UVB 对照组	14.31 \pm 3.31	12.64 \pm 3.94 ¹⁾	8.23 \pm 2.13 ¹⁾²⁾	4.24 \pm 1.58 ¹⁾²⁾
研究组	14.22 \pm 3.26	10.41 \pm 2.82 ¹⁾	5.68 \pm 1.66 ¹⁾	1.90 \pm 1.12 ¹⁾

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与研究组比较, $P < 0.05$

表 3 3 组临床疗效比较 ($n = 42$)

组别	4 周					8 周					12 周				
	痊愈	显效	好转	无效	有效率 %	痊愈	显效	好转	无效	有效率 %	痊愈	显效	好转	无效	有效率 %
中医对照组	1	10	22	9	26.2	10	16	8	8	61.9	10	20	11	1	71.43
NB-UVB 对照组	1	9	19	13	23.8	8	15	8	11	54.8	10	19	10	3	69.05
研究组	3	11	25	6	33.3	13	18	12	2	73.8	18	22	2	0	95.24

表 4 各组治疗前后外周血中 Th17、Treg 细胞的表达比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

组别	Th17 细胞				Treg 细胞			
	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值
中医对照组 ($n = 42$)	1.09 \pm 0.36 ¹⁾	0.66 \pm 0.21 ¹⁾²⁾	6.241	0.000	2.51 \pm 0.88 ¹⁾	5.28 \pm 1.24 ¹⁾²⁾	11.476	0.000
NB-UVB 对照组 ($n = 42$)	1.08 \pm 0.37 ¹⁾	0.69 \pm 0.23 ¹⁾²⁾	5.802	0.000	2.57 \pm 0.84 ¹⁾²⁾	5.19 \pm 1.13 ¹⁾²⁾	12.059	0.000
研究组 ($n = 42$)	1.05 \pm 0.38 ¹⁾	0.36 \pm 0.12	10.879	0.000	2.54 \pm 0.83 ¹⁾	5.87 \pm 1.71	11.280	0.000
健康对照组 ($n = 40$)	0.29 \pm 0.07				6.47 \pm 1.79			
F 值	8.746	5.642			7.618	6.149		
P 值	0.012	0.024			0.019	0.028		

注: 1) 与健康对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与研究组比较, $P < 0.05$

表达升高的程度高于中医对照组与 NB-UVB 对照组 ($t=5.881$ 、 6.052 、 5.632 和 6.011 , $P=0.018$ 、 0.000 、 0.016 和 0.001), 其治疗后的表达与健康对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 转录因子的表达

与健康对照组比较, 3 组治疗前 ROR γ t mRNA 的水平均升高, 而 Foxp3 mRNA 的水平降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 12 周后, 3 组的 ROR γ t mRNA 表达均较治疗前下降, Foxp3 mRNA 表达较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其中, 研究组 ROR γ t mRNA 表达下降的程度高于中医对照组与 NB-UVB 对照组 ($t=5.881$ 和 6.052 , $P=0.011$ 和 0.26); 3 组治疗后 Foxp3

mRNA 表达与健康对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

2.4 分泌因子的表达

与健康对照组比较, 各组治疗前 IL-17 水平均升高, 而 TGF- β 水平降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 12 周后, 3 组的 IL-17 表达均较治疗前下降, TGF- β 较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其中, 研究组 IL-17 下降及 TGF- β 升高的程度高于中医对照组与 NB-UVB 对照组 ($t=7.055$ 、 7.642 、 9.963 和 9.481 , $P=0.008$ 、 0.002 、 0.000 和 0.000), 其治疗后与健康对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 6。

表 5 各组治疗前后的 Foxp3、ROR γ t mRNA 的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ROR γ t				Foxp3			
	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值
中医对照组 ($n=42$)	$0.85 \pm 0.20^{1)}$	$0.73 \pm 0.13^{1)2)}$	3.260	0.002	$0.41 \pm 0.08^{1)}$	0.47 ± 0.06	3.888	0.000
NB-UVB 对照组 ($n=42$)	$0.88 \pm 0.17^{1)}$	$0.75 \pm 0.15^{1)2)}$	3.716	0.000	$0.41 \pm 0.08^{1)}$	0.49 ± 0.07	4.877	0.000
研究组 ($n=42$)	$0.84 \pm 0.21^{1)}$	0.69 ± 0.11	4.101	0.000	$0.41 \pm 0.08^{1)}$	0.48 ± 0.06	4.537	0.000
健康对照组 ($n=40$)	0.61 ± 0.06				0.52 ± 0.05			
F 值	7.564	6.555			22.424	3.886		
P 值	0.024	0.019			0.000	0.164		

注: 1) 与健康对照组比较, $P<0.05$; 2) 与研究组比较, $P<0.05$

表 6 各组治疗前后 IL-17、TGF- β 的表达比较 (pg/ml , $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17				TGF- β			
	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值	治疗前	治疗 12 周	t 值	P 值
中医对照组 ($n=42$)	45.61 ± 7.52	$25.46 \pm 5.08^{1)}$	23.708	0.000	$20.87 \pm 2.41^{2)}$	$24.39 \pm 2.77^{1)}$	6.660	0.000
NB-UVB 对照组 ($n=42$)	$45.72 \pm 7.52^{2)}$	$26.14 \pm 5.10^{1)}$	13.965	0.000	$20.87 \pm 2.43^{2)}$	$23.76 \pm 2.52^{1)}$	5.350	0.000
研究组 ($n=42$)	$45.84 \pm 7.55^{2)}$	16.47 ± 4.14	21.637	0.000	$20.82 \pm 2.37^{2)}$	28.38 ± 3.06	12.512	0.000
健康对照组 ($n=40$)	12.12 ± 3.43				30.15 ± 3.48			
F 值	24.784	53.231			12.645	33.818		
P 值	0.000	0.000			0.000	0.000		

注: 1) 与研究组比较, $P<0.05$; 2) 与健康对照组比较, $P<0.05$

2.5 不良反应

中医对照组 4 例 (4/42, 9.5%) 患者在第 1 周内出现轻微腹泻, 考虑与退银汤方剂中的清热药有关。NB-UVB 对照组 3 例 (3/42, 7.1%) 患者出现轻微的光照副反应。研究组也有 4 例 (4/42, 9.5%) 存在轻微腹泻反应, 此外还有 2 例患者出现轻微的光照副

反应, 主要表现为瘙痒感。3 组均未出现血、尿、肝肾功能异常, 不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.050$, $P=0.840$)。

3 讨论

CD4⁺CD25⁺Treg 细胞是一种免疫性抑制细胞, 是

机体天然免疫的重要组成部分,在防止自身免疫性疾病方面发挥重要作用^[11-12]。Fox3 转录因子特异性表达于 Treg 细胞,主要对 Treg 细胞发育及发挥功能的过程起调控作用。Treg 细胞约占正常人外周血 CD4⁺T 细胞的 5% ~ 10%,主要依靠分泌 TGF- β 因子来介导免疫反应。TGF- β 因子主要发挥 Treg 细胞的免疫耐受性的诱导和维持功能^[13-14]。Th17 是一种有别于 Th1 与 Th2 的 Th 细胞亚群,主要以分泌 IL-17 为特征,可诱导自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 等多种自身免疫性疾病。ROR γ t 是调控 Th17 细胞分化的关键转录因子,主要诱导 IL-17 的基因表达^[15-16]。在不同的细胞因子环境中,天然的初始 CD4⁺T 细胞可通过上述不同途径向 Treg 细胞或 Th17 细胞分化,两者存在动态平衡关系,并且在功能上相互拮抗。低剂量的 TGF- β 可诱导初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,促进 IL-17、IL-6 等相关细胞因子的分泌,诱导角质形成细胞过度增殖、中性粒细胞聚集,引起皮损部位炎症细胞大量浸润、毛细血管扩张,进而导致表皮过度增殖^[17];上述过程也被认为是银屑病发病的重要原因^[17]。另一方面,高剂量的 TGF- β 又可抑制 Th17 细胞的分化,促进 Treg 细胞的分化,抑制 Th17 细胞的增殖和功能来维持免疫耐受,从而抑制炎症反应。

本研究比较寻常性银屑病患者治疗前后的外周血 Th17 细胞比例及其特异性转录因子 ROR γ t mRNA、分泌因子 IL-17, Treg 细胞的比例及其特异性转录因子 Foxp3 mRNA、分泌因子 TGF- β 的表达水平。结果表明,相对于健康对照组,银屑病患者外周血 Th17 细胞、ROR γ t mRNA、IL-17 的表达均显著升高,而 Treg 细胞、Foxp3 mRNA、TGF- β 的表达则显著降低,这与国内外的相关研究结果一致^[15-19]。上述结果证实,银屑病患者外周血及皮损区的 Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子均存在异常表达,表现为 Th17 细胞的过度分化和优势应答,以及 Treg 细胞数量与功能的缺失。银屑病患者 Th17 细胞的优势应答可介导血清高炎症反应^[15, 17, 19],但 Treg 细胞的低表达导致其免疫抑制功能减弱,从而无法阻止炎症的发展,再次验证 Th17/Treg 的表达失衡是银屑病的发病的重要原因。

中医学认为寻常性银屑病属“白疔”,其外在病因主要为皮肤及肌肉的纹理遭受风寒湿热的侵入,而内在原因则为饮食行为不规律、情绪不良等^[8-9]。因此,临床治疗应以清热凉血、通畅血脉、养阴补虚润燥为

主。本研究的中医对照组以燥湿苦参汤单用治疗中重度寻常型银屑病,12 周后,其 PASI 评分下降,有效率超过 80%,说明燥湿苦参汤对于寻常型银屑病具有确切疗效,可显著改善其临床症状。燥湿苦参汤方剂中的苍术、黄柏、薏苡仁具有清热排湿的作用,与土茯苓一起服用可解毒除湿消肿,促进经脉通畅;另外,萆薢、猪苓可祛除体内湿邪之毒,而联合泽泻则可促进其排出体内;此外,白鲜皮、金银花、连翘除具有清热解毒之效外,还可祛除风寒,并具有良好的止痒效果,缓解患者皮肤瘙痒症状^[9]。可见,燥湿苦参汤主要是从“除湿解毒”方面达到治疗寻常型银屑病的理想疗效的。

NB-UVB 是紫外线照射的一种,其穿透性强,皮肤损伤小,致癌性低,因而被广泛应用于银屑病的治疗^[16]。本文 NB-UVB 对照组仅进行 NB-UVB 照射治疗,其治疗后各指标与中医对照组均无统计学差异,但均稍差于中医对照组。说明 NB-UVB 照射治疗的疗效基本与燥湿苦参汤相当。

近年来,中西医结合疗法受到医学工作者的推崇,在寻常性银屑病的治疗中发挥越来越重要的作用^[6]。本文研究组以燥湿苦参汤方剂结合 NB-UVB 照射的中西医结合疗法治疗中重度寻常性银屑病,其治疗后的 PASI 评分低于中医对照组,总有效率高于中医对照组与 NB-UVB 对照组,说明燥湿苦参汤方剂结合 NB-UVB 对于寻常性银屑病的治疗效果比两者单用更佳。此外,3 组患者治疗后的 Th17 细胞的相关因子表达均较治疗前下降,而 Treg 细胞相关因子表达较治疗前升高,差异有统计学意义,说明燥湿苦参汤方剂结合 NB-UVB 可抑制 Th17 细胞亚群抗原的传递过程,抑制 Th17 细胞的分化,促进 Treg 细胞的分化,从而恢复 Treg/Th17 细胞的动态平衡。当 Treg 细胞的数量与功能恢复正常时,患者的免疫耐受性得到增强,从而介导其对银屑病的免疫作用,达到理想的临床疗效。

参 考 文 献:

- [1] 邓丙戌,张志礼主编.银屑病[M].北京:科学技术文献出版社,2003,1:1.
- [2] AKASAKA E, MABUCHI T, MANABE Y, et al. Long-term efficacy of psoriasis vulgaris treatments: Analysis of treatment with topical corticosteroid and/or vitamin D3 analog, oral cyclosporin, etretinate and phototherapy over a 35-year period, 1975-2010[J]. The Journal of Dermatology, 2013, 40(4): 238-243.
- [3] 孙少馨,徐杰,周玥,等.凉血解毒中药对寻常型银屑病 Th1/Th2 平衡的影响[J].北京中医药大学学报,2015,38(11): 767-

- 771.
- [4] SAEKI H, HIROTA T, NAKAGAWA H, et al. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2013, 71(2): 148-150.
- [5] 沈立飞, 王海英. 黄芪注射液联合阿维 A、复方氟米松软膏对银屑病患者外周血细胞因子的影响[J]. *中国老年学*, 2016, 36(14): 3546-3547.
- [6] 唐焯, 蔡希. 中医外治法治疗寻常型银屑病研究进展[J]. *吉林中医药*, 2013, 33(9): 970-972.
- [7] 袁黎黎 (综述), 袁皓琛 (审校). 窄谱中波紫外线治疗银屑病的机制及临床应用进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2014, 30(8): 473-475.
- [8] 盛国荣, 谢勇, 刘海琴, 等. 退银汤联合窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病的疗效及对外周血相关细胞因子表达水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(7): 576-580.
- [9] 杨素清, 韦福巧, 王玉玺, 等. 燥湿苦参汤治疗寻常型银屑病湿热证 33 例临床观察[J]. *中医药导报*, 2016, 22(18): 84-86.
- [10] 彭蕾蕾. 复方青黛丸联合紫外线照射对老年寻常型银屑病患者临床疗效及免疫炎症指标的影响[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(11): 909-911.
- [11] LI A L, MENG X C, HUO G C, et al. The Th17/Treg imbalance in bovine beta-lactoglobulin-sensitised mice[J]. *International Dairy Journal*, 2014, 34(2): 257-262.
- [12] 江从军, 李焯, 朱静等. CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 调节性 T 细胞在寻常型银屑病发病机制中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 541-544.
- [13] 郭晓兰, 邓列华, 杨文彪, 等. CD154 与 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞在寻常型银屑病患者外周血中的表达及意义[J]. *皮肤病与性病*, 2016, 38(2): 94-96.
- [14] ZHAO M, WANG L T, LIANG G P, et al. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4⁺T cells of psoriasis vulgaris[J]. *Clinical Immunology: The Official Journal of the Clinical Immunology Society*, 2014, 150(1): 22-30.
- [15] 李焯. 寻常型银屑病患者 Th17/Treg 失衡及阿维 A 的干预研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2016.
- [16] 王忠永, 邱会芬, 张建明, 等. 窄谱中波紫外线对寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 失衡及相关细胞因子表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(4): 255-259.
- [17] NAKAGAWA K, MINAKAWA S, SAWAMURA D, et al. Stratum corneum structure of psoriasis vulgaris investigated by EPR spin-probe method[J]. *Applied Magnetic Resonance*, 2013, 44(8): 941-948.
- [18] MEDHI MOEZZI, ANDREA FERENCZ, DÉNES LÖRINCZY, et al. Evaluation of blood plasma changes by differential scanning calorimetry in psoriatic patients treated with drugs[J]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2014, 116(2): 557-562.
- [19] 梅沉成, 张云璧, 陈曦, 等. Treg/Th17 平衡偏移与寻常型银屑病中医三证型的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6): 2717-2718.

(张蕾 编辑)