

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.04.021

毫火针联合补肾活血方对寻常型白癜风患者外周血炎症因子和免疫指标的影响*

柏志芳¹ 刘霞¹ 宗淑芳¹ 于瑞莲² 马倩^{3Δ}

(1 江苏省第二中医院皮肤科 江苏南京 210017; 2 南京中医药大学药学院 江苏南京 210023;

3 江苏省第二中医院病理科 江苏南京 210017)

摘要 目的:探讨毫火针联合补肾活血方对寻常型白癜风患者外周血炎症因子和免疫指标的影响。方法:选取2017年3月~2019年7月期间我院收治的寻常型白癜风患者75例,根据随机数字表法分为对照组(n=37)和观察组(n=38),对照组予以常规治疗和补肾活血方,观察组在对照组的基础上联合毫火针治疗,比较两组疗效、白癜风皮损面积、炎症因子[白介素-17(IL-17)、白介素-10(IL-10)、白介素-22(IL-22)]和免疫指标[粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、CD4⁺CD25⁺Treg]水平,记录两组治疗期间不良反应情况。结果:观察组治疗12周后的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组白癜风皮损面积均较治疗前缩小,且观察组小于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗12周后血清IL-17、IL-22、GM-CSF水平降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);IL-10、CD4⁺CD25⁺Treg比例水平升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:毫火针联合补肾活血方治疗寻常型白癜风的疗效显著,可有效提高患者的免疫功能,抑制炎症反应,改善患者临床症状,且用药安全性较好。

关键词:毫火针;补肾活血方;白癜风;炎症因子;免疫指标

中图分类号:R758.41;R242 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)04-702-04

The Influence of the Combination of the Prescription of Nourishing the Kidney and Activating the Blood on the Inflammatory Factors and Immune Indexes in the Peripheral Blood of Vitiligo Vulgaris*

BAI Zhi-fang¹, LIU Xia¹, ZONG Shu-fang¹, YU Rui-lian², MA Qian^{3Δ}

(1 Department of Dermatological, Jiangsu Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210017, China;

2 School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023, China;

3 Department of Pathology, Jiangsu Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210017, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of the combination of the prescription of nourishing kidney and activating blood on the inflammatory factors and immune indexes of the peripheral blood in patients with vitiligo vulgaris. **Methods:** 75 patients with vitiligo vulgaris admitted to our hospital from March 2017 to July 2019 were divided into control group (n=37) and observation group (n=38) according to the method of random number table. The control group was treated with routine treatment + Bushen Huoxue Formula. The observation group was treated with milli fire acupuncture on the basis of the control group. The curative effect, vitiligo skin area, inflammatory factors [IL-17] and inflammatory factors [IL-17] were compared between the two groups IL-10, IL-22 and immune indexes (GM-CSF, CD4⁺ CD25⁺ Treg) were used to record the adverse reactions during the treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group after 12 weeks treatment was higher than that of the control group ($P<0.05$). The area of vitiligo in the two groups was smaller than that before treatment, and that in the observation group was smaller than that in the control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-17, IL-22 and CD4⁺ CD25⁺ Treg were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$), and the levels of IL-10 and GM-CSF were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The therapeutic effect of the combination therapy is significant, it can effectively reduce the immunosuppression, reduce the level of inflammatory factors, improve the clinical symptoms of patients, and the drug safety is good.

Key words: Milli fire acupuncture; Bushen Huoxue Formula; Vitiligo vulgaris; Inflammatory factors; Immune indicators

Chinese Library Classification(CLC): R758.41; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)04-702-04

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB201934)

作者简介:柏志芳(1970-),女,本科,主任中医师,研究方向:面部损容性皮肤病疾病,E-mail: zhuxinli_1965@163.com

Δ 通讯作者:马倩(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:皮肤病理,E-mail: 602051333@qq.com

(收稿日期:2020-05-30 接受日期:2020-06-24)

前言

寻常型白癜风是一种临床常见的损美性皮肤病,主要是由皮肤和毛囊的黑素细胞内酪氨酸系统功能障碍引起^[1,2]。该病发病机制极其复杂,涉及自身免疫性疾病、炎症反应、遗传/神经内分泌系统紊乱及情绪压力等多种因素^[3,4]。目前有关寻常型白癜风治疗的方案较多,他克莫司软膏作为新型外用免疫调节剂的代表,常用于寻常型白癜风的治疗,但仍存在见效较慢,难以彻底阻止疾病进展等不足^[5]。中医学认为寻常型白癜风主要因瘀血阻络、肝肾亏虚所致,故中医治疗主张以活血化瘀、滋补肝肾为宜^[6]。补肾活血方由白蒺藜、赤芍、沙苑子、女贞子、红花、桑寄生、独活、熟地黄、白芷等药材组方而成,可发挥活血补肾之效^[7],但不少患者给予补肾活血方治疗后效果仍不理想,疗效有待进一步提升。毫火针是在火针疗法的基础上发展而来的创新疗法,具有温通经络、活血化瘀之效^[8]。本研究对我院收治的部分寻常型白癜风患者给予毫火针联合补肾活血方治疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年3月~2019年7月我院收治的寻常型白癜风患者75例,此次研究已通过我院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)诊断标准参考《白癜风临床分型及疗效标准》、《中药新药临床研究指导原则》^[9,10];(2)均为稳定期白癜风患者,即近6个月内皮肤无明显变化者;(3)患者及其家属知情本研究且签署知情同意书;(4)近3个月内没有接受药物及其他方法治疗者;(5)对本次研究治疗方案无禁忌者。排除标准:(1)瘢痕体质者;(2)合并心肝肾等脏器功能障碍者;(3)合并恶性皮肤肿瘤者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)合并精神疾患无法正常沟通交流者。根据随机数字表法分为对照组($n=37$)和观察组($n=38$),其中对照组女19例,男18例,年龄18~52岁,平均 (32.61 ± 7.56) 岁;病程6~19月,平均 (13.42 ± 2.91) 月;皮损面积:皮损面积 $<5\%$ 有16例,皮损面积 $\geq 5\%$ 有21例;皮损部位:颈部皮损11例,肢端部13例,躯干部皮损13例。观察组女17例,男21例,年龄20~53岁,平均 (33.47 ± 5.92) 岁;病程5~17月,平均 (12.64 ± 3.49) 月;皮损面积:皮损面积 $<5\%$ 有14例,皮损面积 $\geq 5\%$ 有24例;皮损部位:颈部皮损13例,躯干部皮损16例,肢端部9例。两组患者病程、性别比例、年龄、皮损面积、皮损部位比较无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组入院后均给予营养膳食、适量运动、心理干预、他克莫司软膏涂抹等常规基础治疗,在此基础上,对照组患者予以补肾活血方治疗,方中药物组成如下:桑寄生30g,白蒺藜、沙苑子各12g,女贞子、熟地黄、红花、独活、赤芍、白芷各10g,上述药材加水400mL熬煮至200mL,分早晚两次服用。观察组在对照组的基础上联合毫火针治疗,毫火针选用顺和牌一次性毫火针(苏州市华伦医疗用品有限公司,苏械注准20162270141,0.30×10mm),常规消毒进针部位,毫针经95%酒精灯外焰将针烧微红,右手持1~4根毫针快速刺在白斑内以微出血为终点反应,针孔间距维持4~6mm为宜。治疗结束后局部保持干燥,毫火针治疗每2周1次。两组均治疗12周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 记录两组治疗12周后的临床疗效。疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]。具体如下:无效:白斑无色素再生或范围扩大;有效:白斑部分消退或缩小;显效:白斑部分明显消退或缩小,恢复正常肤色的面积超过治疗前的50%以上。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 白癜风皮损面积 记录两组治疗前、治疗12周后的白癜风皮损面积。

1.3.3 炎症因子、免疫指标 抽取患者治疗前、治疗12周后的清晨空腹静脉血各5mL,经3600 r/min速率离心10 min,离心半径9 cm,取上清液保存于冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测白介素-17(Interleukin-17, IL-17)、白介素-10(Interleukin-10, IL-10)、白介素-22(Interleukin-22, IL-22)水平,采用放射免疫法检测血清粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)水平,试剂盒均购自武汉华美生物科技有限公司,严格遵守试剂盒说明书进行操作。采用美国BD公司生产的Fas-calibur流式细胞仪测定CD4⁺CD25⁺Treg细胞比例。

1.3.4 安全性评价 记录不良反应情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0统计学软件进行分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行t检验。计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

观察组治疗12周后的临床总有效率高于对照组($P<0.05$);详见表1。

表1 疗效比较[例n(%)]

Table 1 Efficacy Comparison [n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group($n=37$)	11(29.73)	18(48.65)	8(21.62)	29(78.38)
Observation group($n=38$)	15(39.47)	21(55.26)	2(5.26)	36(94.74)
χ^2				4.341
P				0.037

2.2 白癜风皮损面积比较

对照组治疗前白癜风皮损面积为 (17.87 ± 2.24) cm²,治疗

12 周后的白癜风皮损面积为 $(12.17 \pm 2.47) \text{cm}^2$; 观察组治疗前白癜风皮损面积为 $(17.92 \pm 2.32) \text{cm}^2$, 治疗 12 周后的白癜风皮损面积为 $(8.39 \pm 1.34) \text{cm}^2$; 两组治疗 12 周后白癜风皮损面积均较治疗前缩小 ($t_{\text{对照组}} = 10.398$, $P_{\text{对照组}} = 0.000$, $t_{\text{观察组}} = 21.637$, $P_{\text{观察组}} = 0.000$), 且观察组小于对照组 ($t = 8.268$, $P = 0.000$)。

2.3 炎症因子指标比较

两组患者治疗前血清 IL-17、IL-10、IL-22 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗 12 周后血清 IL-17、IL-22 水平降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); IL-10 水平升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 详见表 2。

表 2 炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-17(pg/mL)		IL-10(pg/mL)		IL-22(pg/mL)	
	Before treatment	12 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment
Control group (n=37)	115.58± 9.36	82.87± 8.24*	86.39± 8.31	124.93± 9.17*	59.23± 8.45	43.62± 9.22*
Observation group (n=38)	113.69± 10.48	61.19± 9.18*	88.41± 8.36	149.30± 11.85*	58.84± 9.03	31.73± 9.84*
t	0.823	10.754	1.049	9.942	0.193	5.397
P	0.413	0.000	0.298	0.000	0.847	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 免疫功能指标比较

两组患者治疗前 GM-CSF、CD4⁺CD25⁺Treg 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗 12 周后 GM-CSF 降低, 且

观察组低于对照组 ($P < 0.05$); CD4⁺CD25⁺Treg 升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 详见表 3。

表 3 免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function indexes ($\bar{x} \pm s$)

Groups	GM-CSF (ng/mL)		CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg (%)	
	Before treatment	12 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment
Control group (n=37)	0.38± 0.09	0.28± 0.07*	10.64± 1.19	13.85± 1.26*
Observation group (n=38)	0.42± 0.12	0.19± 0.06*	10.52± 1.28	16.12± 1.22*
t	1.630	5.984	0.420	7.927
P	0.307	0.000	0.676	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.5 不良反应比较

对照组治疗过程中未见明显不良反应发生, 观察组治疗过程中出现皮肤瘙痒 2 例, 均于 48 h 内自行消退, 不良反应发生率为 5.26% (2/38); 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.001$, $P = 0.157$)。

3 讨论

白癜风以局部或泛发性色素脱失形成白斑为特征, 是一种影响外观的常见皮肤病, 具有易诊断、难治疗的特点^[11-13]。寻常型白癜风属于白癜风的一种, 以局限性、散发性、泛发性和肢端性这四种白斑为主^[14]。寻常型白癜风在世界各地均有发生, 据以往报道数据结果显示^[15], 寻常型白癜风的发病率为 0.3%~3.8%, 通常肤色浅的人群发病率低, 而肤色深的人群发病率则较高。此类病症虽然不会造成疼痛, 但其损容性极其严重, 侵蚀着患者健康的肌肤和心灵, 对患者的正常生活造成严重影响, 已成为世界性难治疾病之一^[16,17]。他克莫司软膏是临床治疗寻常型白癜风的常用药物, 但部分患者长期使用后不良反应较大,

疗效一般^[18]。中医学认为寻常型白癜风以肝肾不足为根本, 加之六淫侵袭、七情五志、外伤跌扑、劳倦等因素, 引起机体肝肾气血不足加剧, 气血失畅, 难以润养肌肤^[19]。补肾活血方依据中医辨证理论所组方, 现代实验研究证明^[20]: 补肾活血方中的多种中药可激活酪氨酸酶活性, 促进黑素细胞黏附和迁移, 缓解白癜风症状。近年来, 随着研究的深入, 学者们发现中医外治法可有效治疗患者散在的皮疹, 是对内治法的重要补充。毫火针操作简单, 起效迅速, 用火烧红后迅速刺入人体的穴位或患处, 具有针和灸的双重作用, 现已逐渐用于寻常型白癜风的治疗过程中^[21,22]。

本次研究结果显示, 观察组治疗后的疗效较佳, 白癜风皮损面积改善效果好, 究其原因, 他克莫司软膏治疗白癜风的主要作用机制在于其具有抑制皮肤肥大细胞 IgE 介导的释放组胺的作用, 从而抑制 T 淋巴细胞的免疫活性^[23]。补肾活血方中的桑寄生、沙苑子补益肝肾, 白蒺藜疏肝解郁, 红花活血化瘀, 熟地黄、赤芍、女贞子滋肝补肾, 独活、白芷止痛解表散寒, 全方共用, 滋阴养血、通络祛风, 使肌肤得到血的濡养, 共奏消斑之

功^[24]。联合毫火针治疗,可刺激局部皮损,使毛细血管扩张,气血通畅,酪氨酸酶活性被激活,黑色素生成增加,从而有效治疗白癜风,进一步提高治疗效果^[25]。既往研究结果显示^[26-28],白癜风患者存在明显的免疫功能异常,此外,炎性反应递质的产生均可诱导黑素细胞凋亡,加重白癜风病情。本研究结果中,两组患者免疫功能、炎性反应均有所改善,且毫火针联合补肾活血方治疗者的改善效果更佳。这可能是因为毫火针疗法可提高慢性损伤软组织中钙、锌元素的含量,并通过刺激经气而激活多种酶的活性,改善局部新陈代谢,进而有效减轻免疫抑制,改善炎性因子水平^[29]。此外,现代药理研究结果显示^[30],桑寄生水提取物对急性炎症有显著抑制作用;红花、赤芍具有良好的免疫调节作用。两组不良反应发生率未见差异,可见该治疗方案效果确切,安全性好。毫火针作为一种安全、高效、廉价的治疗方式,作为治疗寻常型白癜风的新方式,不仅可提高治疗效果,还可减轻患者痛苦。本次研究尚存在样本量不足、未能观察远期预后等不足,后续将通过进一步增加样本量、延长随访时间等措施完善研究并进行深入报道。

综上所述,毫火针联合补肾活血方治疗寻常型白癜风,疗效显著,可有效提高患者免疫能力,改善外周炎性因子水平,缓解患者临床症状,且用药安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Tang L, Li J, Fu W, et al. Suppression of FADS1 induces ROS generation, cell cycle arrest, and apoptosis in melanocytes: implications for vitiligo[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(24): 11829-11843
- [2] Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 1-13
- [3] Prabha N, Chhabra N, Shrivastava AK, et al. Ocular Abnormalities in Vitiligo Patients: A Cross-Sectional Study[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2019, 10(6): 731-734
- [4] Sriram R, Okade R, Sushma TA. Adult Onset Xantogranulomatous Disease Associated with Vitiligo [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2019, 10(6): 714-716
- [5] Abdo-Aguiar LS, Silva de Castro CC. Association between three autoimmune diseases: vitiligo, primary biliary cirrhosis, and Sjögren's syndrome[J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(6): 710-712
- [6] 潘毅,许灿龙,张思,等. 白癜风患者中医体质临床研究 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(3): 202-205
- [7] 王荣国,皮丽宏,陈红耀,等. 补肾活血方联用神经干细胞移植治疗大鼠耳鸣[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 38(5): 730-735
- [8] 林茂,张德利,刁庆春,等. 毫火针联合补肾活血方对寻常型进展期白癜风的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1 水平的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(5): 1306-1309
- [9] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准 (2003 年修订稿)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37(7): 440
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 48-51
- [11] Tandon S, Singh A, Arora P, et al. Neurofibromatosis with vitiligo: an uncommon association rather than coexistence?[J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(5): 624-626
- [12] Liao YH, Su YH, Shih YT, et al. In vivo third-harmonic generation microscopy study on vitiligo patients [J]. *J Biomed Opt*, 2019, 25(1): 1-13
- [13] Gill BS, Brar MS, Chaudhary N, et al. Non-cultured melanocyte transfer in the management of stable vitiligo [J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 30(8(9)): 2912-2916
- [14] Tang X, Fang F, Yang J, et al. Association Study Reveals One Susceptibility Locus with Vitiligo in the Chinese Han Population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(11): 791-796
- [15] Kalaiselvi R, Rajappa M, Chandrasekhar L, et al. Immunophenotype of circulatory T-helper cells in patients with non-segmental vitiligo [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(4): 449-454
- [16] 王静,庞娟,王博鹤,等. 白癜风患者抗核抗体、免疫球蛋白及补体检测的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(2): 355-358
- [17] Chang HC, Lin MH, Tsai HH. Efficacy of Combination Therapy With Fractional Carbon Dioxide Laser and Ultraviolet B Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Aesthet Surg J*, 2020, 40(1): NP46-NP50
- [18] Shah B, Godse K, Mahajan S, et al. Efficacy and safety of basic fibroblast growth factor (bFGF) related decapeptide solution plus Tacrolimus 0.1% ointment versus Tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of stable vitiligo[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(6): e13109
- [19] 中华中医药学会皮肤科分会. 白癜风中医治疗专家共识[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2017, 16(2): 191-192
- [20] 丁茜,严炯,闵仲生. 毫火针联合补肾活血方、他克莫司软膏治疗白癜风临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5206-5208
- [21] 何采辉,梁蔚莉. 毫火针配合康复训练对早中期膝关节骨性关节炎患者 WOMAC 评分及 VAS 评分的影响 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(12): 2228-2230
- [22] 司徒万德,曲姗姗,黄焕琳,等. 毫火针与温针灸改善肱骨外上髁炎患者肘功能的疗效比较 [J]. *中国康复理论与实践*, 2014, (3): 226-229
- [23] Anbar TS, Mohammed SS, Mohamed DM, et al. Clinical evaluation of interrupted versus continuous narrowband ultraviolet B phototherapy in nonsegmental vitiligo treatment: A prospective randomized comparative study[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(6): e13117
- [24] 杜霞,李鹤鸣,陈志永,等. 基于网络药理学方法研究补肾活血方治疗肾纤维化药效物质基础及分子作用机制 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(11): 1637-1641
- [25] 姚文平,李明,杨励,等. 毫火针针刺筋结点治疗足底筋膜炎的临床疗效观察[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(9): 37-40
- [26] Arisi M, Rossi MT, Fusano M, et al. Clinical and Spectrophotometric Evaluation of Skin Photoadaptation in Vitiligo Patients after a Short Cycle of NB-UVB Phototherapy [J]. *Dermatology*, 2019, 235 (6): 509-515
- [27] Henker J, Hartmann A. Prevalence of an association between coeliac disease and vitiligo[J]. *Hautarzt*, 2019, 70(12): 960-963
- [28] Farahbakhsh N, Nielson C, Gillihan R. Repigmentation in vitiligo universalis after starting dialysis-could they be related?[J]. *Clin Kidney J*, 2018, 12(5): 735-736
- [29] 杨敏,郭菲,姚乐,等. 毫火针联合 0.1% 他克莫司软膏治疗白癜风临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5708-5710
- [30] 罗辉,吴志方,沈玮等. 补肾活血汤石油醚提取物对 BMSCs 迁移过程中 Wnt5a/PKC 通路的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(12): 2462-2468