

退白颗粒联合窄谱中波紫外线照射治疗寻常型白癜风的疗效观察[△]

盛国荣*,蒋丽,谢勇#,赵婧(南通市皮肤病性病防治所,江苏南通 226006)

中图分类号 R758.4[†] 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4525-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.19

摘要 目的:观察退白颗粒联合窄谱中波紫外线(NB-UVB)照射治疗寻常型白癜风的临床疗效及对外周血细胞间黏附分子(ICAM-1)和趋化因子9(CXCL9)的影响。方法:选取寻常型白癜风患者60例,给予中药退白颗粒1剂加开水200 ml溶解后冲服,早晚各100 ml,联合NB-UVB皮损局部照射治疗,疗程为3个月。另选健康志愿者30例作为对照。观察不同分期、皮损面积、病程患者的临床疗效及治疗前后血清ICAM-1和CXCL9水平,并与健康志愿者比较。结果:进展期、皮损面积<5%、病程<1年患者临床总有效率分别为88.24%、87.10%、87.50%,显著高于稳定期的61.54%,皮损面积≥5%的65.52%及病程≥1年的64.29%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,所有分型患者ICAM-1和CXCL9水平均高于健康对照组,且进展期患者高于稳定期,皮损面积≥5%者高于<5%者、病程<1年者高于≥1年者,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,除稳定期外,其他分型患者ICAM-1和CXCL9水平均显著低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:退白颗粒联合NB-UVB照射治疗寻常型白癜风疗效较好,且可降低ICAM-1和CXCL9表达水平。

关键词 寻常型白癜风;退白颗粒;黏附分子;趋化因子;疗效

Efficacy Observation of Tuibai Granules Combined with NB-UVB Radiation in the Treatment of Vitiligo Vulgaris

SHENG Guorong, JIANG Li, XIE Yong, ZHAO Jing(Nantong Institute of Dermatology and Venereology Prevention and Treatment, Jiangsu Nantong 226006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of Tuibai granules combined with narrow band UVB (NB-UVB) radiation in the treatment of vitiligo vulgaris and their effects on ICAM-1 and CXCL9 of peripheral blood. METHODS: 60 patients with vitiligo vulgaris were selected and treated with Tuibai granules dissolved in 200 ml water, orally, combined with NB-UVB local radiation for 3 months. Another 30 healthy volunteers were chosen as control group. Clinical efficacies of different stage, different skin lesion areas and different disease courses were observed as well as the serum levels of ICAM-1 and CXCL9 before and after treatment, which were compared with control group. RESULTS: Total effective rates of patients were 88.24% in progressive stage, 87.10% in those with skin lesion areas <5% and 87.50% in those with disease course <1 year, which were significantly higher than 61.54% in stable stage, 65.52% in those with skin lesion area ≥5% and 64.29% in those with disease course ≥1 year, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, the levels of ICAM-1 and CXCL9 in all kinds of patients were all higher than in healthy control group; those of progressive stage were higher than those of stable stage; those of skin lesion area ≥5% was higher than those of skin lesion area <5%; those of disease course <1 year was higher than those of disease course ≥1 year, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the levels of ICAM-1 and CXCL9 in all kinds of patients were significantly lower than before except for those in stable stage, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Tuibai granules combined with NB-UVB radiation shows good therapeutic efficacy in the treatment of vitiligo vulgaris, and can reduce the expression of ICAM-1 and CXCL9.

KEYWORDS Vitiligo vulgaris; Tuibai granules; ICAM-1; CXCL9; Clinical efficacy

白癜风是皮肤科常见的一种色素脱失性疾病,确切的发病机制尚不十分明确,而免疫机制在该病发生中日益受到重视。退白颗粒为治疗寻常型白癜风的无糖型颗粒剂。有报道,运用中药退白颗粒内服联合窄谱中波紫外线(NB-UVB)皮损局部照射治疗寻常型白癜风取得了较为显著的效果^[1]。

△基金项目:江苏省药学会百特生物药学基金(No.2015035);南通市社会发展科技计划项目(No.HS149131);南通市青年医学人才科研基金(No.WQ2015074)

*主任药师。研究方向:新制剂研发。电话:0513-85508129。E-mail:ntsg@126.com

#通信作者:主任中医师。研究方向:皮肤病临床研究与教学。电话:0513-85508129。E-mail:2675518711@qq.com

为进一步探讨退白颗粒联合NB-UVB治疗的免疫调控机制,本研究观察了其治疗不同分期、皮损面积、病程寻常型白癜风患者的临床疗效及对外周血细胞间黏附分子(ICAM-1)和趋化因子9(CXCL9)的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合白癜风临床诊断标准者^[2];(2)年龄16~62岁;(3)未经皮质类固醇激素治疗或停药>2月;(4)愿意接受并遵守本次治疗方案,并能定期复诊。排除标准:(1)1月内进行过系统白癜风药物治疗,半月内进行过NB-UVB照射治疗及其他局部治疗者;(2)对退白颗粒组方中中药成分及

紫外线过敏者；(3)伴有其他自身免疫性疾病或严重系统疾病者；(4)妊娠期、哺乳期妇女；(5)未完成治疗及资料不全者。

1.2 分期标准

近6周内出现新皮损或原皮损扩大记4分；近3个月内出现新皮损或原皮损扩大记3分；近6个月内出现新皮损或原皮损扩大记2分；近1年内出现新皮损或原皮损扩大记1分；至少1年内稳定记0分；至少1年内稳定且有自发性色素再生记-1分。总分≤1分为稳定期，总分>1分即为进展期^[2]。

1.3 研究对象

选取2014年11月—2015年10月我所收治的寻常型白癜风患者60例，其中，男性28例，女性32例；年龄16~62岁，平均(27.6±10.2)岁；病程0.5~15年，平均病程(4.8±2.7)年；进展期34例，稳定期26例；皮损面积<5%的31例，≥5%的29例；病程<1年32例，≥1年28例。另选健康志愿者30例作为对照组，其中男性15例，女性15例；年龄18~58岁，与白癜风患者一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，患者及健康志愿者均知情同意并签署知情同意书。

1.4 治疗方法

所有患者均给予NB-UVB照射患处，2次/周，NB-UVB峰值为311 μm。初始剂量为0.5 J/cm²，每次剂量增加10%~20%，患者出现红斑反应后按照该剂量维持治疗，照射时需对眼睛、外生殖器及正常皮肤进行必要防护；同时给予退白颗粒(江阴天江药业有限公司，批号：1403708、1406074；含当归4g、丹参2g、白藜蘆1.5g、黄芪1.5g、鸡血藤1g、何首乌1.5g、补骨脂1g、红花3g、陈皮1.5g、乌梢蛇5g、白芷2.5g、菟丝子1g、黑豆衣2.5g)1剂加开水200 ml溶解后冲服，早晚各100 ml，疗程为3个月。

1.5 观察指标及疗效判定标准

(1)观察患者的临床疗效。疗效评定标准^[3]：痊愈：白斑完全消退，恢复正常肤色；显效：白斑部分消退，恢复正常肤色的面积占皮损面积≥50%；好转：白斑部分消退或缩小，恢复正常肤色的面积占皮损面积的10%~49%；无效：白斑无变化或缩小，恢复正常肤色的面积占皮损面积<10%。有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。(2)观察不同分期、皮损面积、病程患者外周血ICAM-1和CXCL9水平。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料以率表示，采用 χ^2 检验，多组间比较，采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期、皮损面积、病程患者临床疗效比较

进展期患者的有效率为88.24%，明显优于稳定期的61.54%，差异有统计学意义($P<0.05$)；皮损面积<5%者的临床有效率为87.10%，显著高于皮损面积≥5%者的65.52%，差异有统计学意义($P<0.05$)；病程<1年患者临床有效率为87.50%，显著高于病程≥1年的64.29%，差异有统计学意义($P<0.05$)，不同分期、皮损面积、病程患者临床疗效比较见表1。

2.2 不同分期患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较

治疗前，所有患者ICAM-1、CXCL9水平明显高于健康志愿者，且进展期患者明显高于稳定期，差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后，进展期患者ICAM-1、CXCL9水平较治疗前明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)；而稳定期患者

ICAM-1、CXCL9水平与治疗前比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；3组受试者组间比较，差异亦无统计学意义($P>0.05$)。不同分期患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较见表2。

表1 不同分期、皮损面积、病程患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies among patients in different stages, skin lesion areas and disease courses (case)

类别	分型	n	痊愈	显效	好转	无效	有效率, %
分期	进展期	34	13	17	3	1	88.24
	稳定期	26	7	9	9	1	61.54
		χ^2					5.87
		P					<0.05
皮损面积	<5%	31	14	13	3	1	87.10
	≥5%	29	6	13	9	1	65.52
		χ^2					3.90
		P					<0.05
病程	<1年	32	13	15	4	0	87.50
	≥1年	28	7	11	8	2	64.29
		χ^2					4.50
		P					<0.05

表2 不同分期患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/L)

Tab 2 Comparison of the levels of ICAM-1 and CXCL9 among patients in different stages before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, pg/L)

分期	n	时期	ICAM-1	CXCL9
健康志愿者	30		511.47±102.66	453.78±91.26
进展期	34	治疗前	765.82±110.33**	862.52±123.26**
		治疗后	538.52±97.89 ^Δ	482.29±95.42 ^Δ
稳定期	26	治疗前	567.39±102.05*	509.25±95.38*
		治疗后	549.64±95.36	483.96±93.46

注：与健康志愿者比较，* $P<0.05$ ；与稳定期比较，^Δ $P<0.05$ ；与同组治疗前比较，^Δ $P<0.05$

Note: vs. healthy subjects, * $P<0.05$; vs. stable stage, ^Δ $P<0.05$; vs. before treatment in same stage, ^Δ $P<0.05$

2.3 不同皮损面积患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较

治疗前，所有患者ICAM-1、CXCL9水平明显高于健康志愿者，且皮损面积≥5%者的明显高于皮损面积<5%者，差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗后，所有患者ICAM-1、CXCL9水平均较治疗前明显降低，差异无统计学意义($P<0.05$)；3组受试者组间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。不同皮损面积患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较见表3。

表3 不同皮损面积患者治疗前后ICAM-1、CXCL9水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/L)

Tab 3 Comparison of the levels of ICAM-1 and CXCL9 among patients with different skin lesion areas before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$, pg/L)

皮损面积	n	时期	ICAM-1	CXCL9
健康志愿者	30		511.47±102.66	453.78±91.26
<5%	31	治疗前	643.58±101.79**	664.18±106.59**
		治疗后	513.83±93.84 ^Δ	456.20±91.86 ^Δ
≥5%	29	治疗前	689.65±109.44*	711.93±110.36*
		治疗后	575.37±97.29 ^Δ	511.37±96.21 ^Δ

注：与健康志愿者比较，* $P<0.05$ ；与皮损面积≥5%的患者比较，^Δ $P<0.05$ ；与同组治疗前比较，^Δ $P<0.05$

Note: vs. healthy subjects, * $P<0.05$; vs. patients with skin lesion area ≥5%, ^Δ $P<0.05$; vs. before treatment in same group, ^Δ $P<0.05$

2.4 不同病程患者治疗前后 ICAM-1、CXCL9 水平比较

治疗前,所有患者 ICAM-1、CXCL9 水平明显高于健康志愿者,且病程<1年的患者明显高于≥1年的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,所有患者 ICAM-1、CXCL9 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);3组受试者组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不同病程患者治疗前后 ICAM-1、CXCL9 水平的比较见表4。

表4 不同病程患者治疗前后 ICAM-1、CXCL9 水平的比较 ($\bar{x}\pm s, \text{pg/L}$)

Tab 4 Comparison of the levels of ICAM-1 and CXCL9 among patients with different disease courses before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \text{pg/L}$)

病程	n	时期	ICAM-1	CXCL9
健康志愿者	30		511.47±102.66	453.78±91.26
<1年	32	治疗前	716.73±107.62*	805.24±113.60*
		治疗后	531.61±98.05 ^Δ	465.60±97.08 ^Δ
≥1年	28	治疗前	615.87±105.31**	565.82±105.45**
		治疗后	556.29±96.37 ^Δ	501.96±97.89 ^Δ

注:与健康志愿者比较,* $P<0.05$;与病程<1年的患者比较,** $P<0.05$;与同期治疗前比较,^Δ $P<0.05$

Note: vs. healthy subjects, * $P<0.05$; vs. patients with disease duration <1 year, ** $P<0.05$; vs. before treatment in same group, ^Δ $P<0.05$

3 讨论

目前较多的证据表明白癜风的发病与自身免疫相关^[4],尤其是与T淋巴细胞关系密切^[5-6]。ICAM-1是一种介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质结合的细胞膜表面糖蛋白,在介导细胞免疫和靶细胞黏附中起重要作用^[7],是反映白癜风病情活跃程度的炎症介质之一^[8]。本研究采用免疫组化法检测了进展期和稳定期白癜风患者 ICAM-1 的表达水平,发现进展期白癜风 ICAM-1 高,而稳定期则表达较低,进一步表明 ICAM-1 表达水平可以作为白癜风发病的一个重要指标。CXCL9 为趋化因子 CXC 家族成员之一,其对T细胞及单核细胞有明显的诱导和趋化作用。目前的研究认为,CXCL9 及其受体趋化因子受体3(CXCR3)均参与了自身免疫性疾病如白癜风、银屑病的发病过程^[9]。

本研究结果显示,进展期、皮损面积≥5%、病程<1年的白癜风患者 ICAM-1、CXCL9 表达水平分别较稳定期、皮损面积<5%、病程≥1年的患者高,推测可能是进展期、病程<1年的白癜风患者体内免疫系统处于激发阶段,而皮损面积较大者,多为散发型或病情处于活动期,因而细胞数量变化较快。也可推测,稳定期、病程≥1年患者体内可能仅存在较低程度的免疫机能异常,黑素细胞仅处于一个相对紊乱的微环境中;还可认为皮损范围小,免疫反应相对轻微,因而外周血细胞变化不及皮损面积较大者明显。由于以上这些原因,往往使得白癜风患者迁延不愈且容易复发。

王健等^[1]的研究表明,中药退白汤内服联合NB-UVB皮损局部照射治疗寻常型白癜风临床疗效较好,并且其疗效明显优于单独采用退白汤内服或单独采用NB-UVB皮损局部照射($P<0.05$)。NB-UVB能刺激促黑素细胞激素产生,使得黑素细胞明显增殖而使黑素生成,同时对移行和增殖的黑素细胞也能发挥保护作用,从而发挥治疗白癜风作用^[9]。退白颗粒组方中的补骨脂、白蒺藜等能有效提高皮肤对NB-UVB照射的敏感性,加速黑素的生物合成,当归、丹参等能明显改善局部微循环,促进黑素运转和弥散而使黑素再生。两者联合既减

少了NB-UVB照射剂量,降低了NB-UVB照射时的刺激性,又克服了单用退白颗粒治疗白癜风起效较慢、周期长等缺点。本文也再次验证了退白颗粒联合NB-UVB治疗白癜风临床疗效较好。

本研究结果显示,退白颗粒联合NB-UVB可明显降低外周血 ICAM-1、CXCL9 水平,对进展期、病程<1年的白癜风患者降低程度尤为明显,可推测稳定期、病程≥1年白癜风患者体内除存在一定程度的免疫机能异常外,还可认为稳定期、病程≥1年患者体内 ICAM-1、CXCL9 的活跃程度不及进展期、病程<1年的活跃程度高。值得提出的是,在本研究中皮损面积<5%的白癜风患者 ICAM-1、CXCL9 表达水平与治疗前相比,降低的绝对值与百分比均要高于皮损面积≥5%的白癜风患者,这与“皮损面积较大者,细胞数量变化较快”的理论推测不一致^[10]。笔者认为有可能是皮损面积<5%的病例中进展期和病程<1年病例所占比例较高,或者治疗前皮损面积<5%白癜风患者 ICAM-1、CXCL9 表达水平的异常程度本来就明显低于皮损面积≥5%,具体原因有待进一步扩大样本深入研究。

综上所述,退白颗粒联合NB-UVB治疗寻常型白癜风的疗效较好,且可降低 ICAM-1 和 EXCL9 表达水平。ICAM-1 和 CXCL9 表达水平异常可能参与寻常型白癜风的发病,退白颗粒联合NB-UVB可能通过调节 ICAM-1 和 CXCL9 的表达水平对其发挥治疗作用。本研究不足之处在于未观察统计不良反应发生情况。

参考文献

- [1] 王健,谢勇,盛国荣. NB-UVB联合退白汤治疗白癜风的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 187.
- [2] 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: 2010年修订稿 [J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(6): 373.
- [3] 吴蓓玲,孙洁,杨晓红,等. 卡介苗多糖核酸联合中药对白癜风患者T细胞亚群及 Fas/FasL 系统表达的调节[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(6): 426.
- [4] Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, et al. Current remedies for vitiligo[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(7): 516.
- [5] 陈建华,曾静,钟文俊. 白癜风患者血清及皮肤组织液 ICAM-1 和 IL-12 的水平[J]. 郧阳医学院学报, 2008, 27(3): 224.
- [6] 胡晶晶,许爱娥,关翠萍,等. 白癜风患者 LFA-1、ICAM-1 的检测及其与移植疗效的相关性研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2011, 10(1): 13.
- [7] 夏羽佳,田德安,曾丹,等. CXCL9 对单个核细胞的趋化作用及其机制探讨[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2012, 21(4): 321.
- [8] 陈鹏,蒋献. 窄谱中波紫外线治疗皮肤病的作用机制[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2007, 33(1): 33.
- [9] 林岷格,戴永江,邓斌,等. 寻常型白癜风患者皮肤及PBMC中 CXCR3 的表达及NB-UVB 对其影响[J]. 山东医药, 2009, 49(40): 90.
- [10] 陈鹏,蒋献. 窄谱中波紫外线治疗皮肤病的作用机制[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2007, 33(1): 33.

(收稿日期:2016-03-24 修回日期:2016-06-20)

(编辑:黄 欢)