

润肤保湿软膏对血虚风燥证银屑病皮肤屏障 功能干预作用及机制的研究

汪海珍,张予晋,杨志波*

(湖南中医药大学第二附属医院,湖南 长沙 410005)

〔摘要〕目的 探寻润肤保湿软膏对银屑病血虚风燥型皮肤屏障功能的影响及作用机制。方法 60例血虚风燥型银屑病患者随机分为两组,治疗组30例使用润肤保湿软膏治疗,对照组30例使用尿素软膏治疗,4周后依据PASI评分法判定疗效;使用Soft5.5皮肤六参数测试仪,对用药前后患者皮损角质层含水量、皮肤中油脂水平及pH值进行测定,通过薄层层析、BIO-RAD Ge1Doc凝胶成像系统、Quantity One软件分析及RT-PCR、Western blot的方法检测分析治疗前、后皮损神经酰胺(Cer)、水通道蛋白(AQP-3)的含量;比较分析两组间及组内的临床疗效及各项指标变化,探寻润肤保湿软膏对血虚风燥型银屑病皮肤屏障功能的干预作用及机制。结果 两组治疗后均有一定临床疗效,治疗组明显优于对照组($P<0.05$);两组治疗后皮脂含量、角质层含水量均高于治疗前($P<0.05$),而pH值治疗组明显低于治疗前($P<0.05$),对照组pH值无明显改变($P>0.05$);治疗后两组水通道蛋白(AQP-3)、神经酰胺(Cer)的含量高于治疗前($P<0.05$);治疗组治疗后皮脂含量、pH值、AQP-3、Cer较对照组治疗后改善显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 润肤保湿软膏对血虚风燥型银屑病患者皮肤的屏障功能有显著调节及修复作用,有可能是通过神经酰胺和水通道蛋白对皮肤屏障功能进行修复。

〔关键词〕 银屑病;血虚风燥型;润肤保湿软膏;皮肤屏障

〔中图分类号〕R256

〔文献标识码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.06.020

Effect of Skin-Moistening Lotion on Skin Barrier Functions of Psoriasis Patients with Blood Deficiency and Wind Dryness Syndrome and its Mechanism of Action

WANG Haizhen, ZHANG Yujin, YANG Zhibo*

(The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the effect of skin-moistening lotion on skin barrier functions of psoriasis patients with blood deficiency and wind dryness syndrome and its mechanism of action. Methods Sixty psoriasis patients with blood deficiency and wind dryness syndrome were randomly divided into two groups, thirty cases in treatment group were treated by the skin-moistening lotion and the other thirty patients in control group were treated by the urea frost. The healing effect was evaluated according to the PASI method after 4 weeks. The moisture of horny layer of patients' skin injury, fat level and pH value were determined before and after treatments. The Cer and AQP-3 level were analyzed by using the following methods including thin-layer chromatography, BIO-RAD Ge1Doc gelatin imaging system, Quantity One software, RT-PCR and Western blot. The clinical efficacy and indicator changes were compared between the two groups to investigate the intervention action of skin-moistening lotion on skin barrier functions of psoriasis patients with blood deficiency and wind dryness syndrome and its mechanism of action. Results The clinical efficacy of the two groups is both good after treatments, but the treatment effect for the treatment group is superior to the comparison group ($P<0.05$). The moisture of horny layer of patients' skin injury and fat level

〔收稿日期〕2015-11-26

〔基金项目〕湖南省中医药管理局科研项目(201363)。

〔作者简介〕汪海珍,女,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:皮肤病的中医药防治。

〔通讯作者〕* 杨志波,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail: 491476130@qq.com。

after treatment is higher than that of before treatment ($P<0.05$). The pH value for the treatment group is lower than that of before treatment ($P<0.05$), while there is no change for the pH value of the comparison group ($P>0.05$). After treatments, the Cer and AQP-3 level of the two groups are higher than that before treatment ($P<0.05$), and the fat level, pH value, Cer and AQP-3 level of the treatment group are enhanced more than that of the comparison group. The difference has statistical significance ($P<0.05$).

Conclusion The skin-moistening lotion shows distinct regulation and restoration actions on on skin barrier functions of psoriasis patients with blood deficiency and wind dryness syndrome, which may be realized through the ceramide and aquaporin protein.

[**Keywords**] blood deficiency and wind dryness syndrome; psoriasis; skin-moistening lotion; skin barrier

银屑病是一种常见的以表皮过度角化、血管增生和炎症反应为病理特征,多因素参与的顽固难治性慢性皮肤病^[1]。其易诊难治,给患者带来很大的社会、心理压力^[2]。银屑病发病机制尚不明确,但皮肤屏障功能破坏是其中之一。银屑病中医称之为“白疔”,血虚风燥型大多以皮肤干燥,大量鳞屑,淡红色肥厚性斑块为主要临床症状。其病机多因血虚不能滋润,化燥生风,客于肌肤所致。银屑病的治疗主要在于恢复皮肤的正常屏障功能。我院自主开发研制的中药润肤保湿软膏在防治银屑病方面收到良好的效果。本研究通过分析血虚风燥型银屑病患者使用润肤保湿软膏后的皮损消退情况,用药前后皮肤屏障生理指标变化情况以及相关神经酰胺和水通道蛋白的变化,探寻润肤保湿软膏对血虚风燥型银屑病患者皮肤屏障功能的影响及作用机制。

1 病例选择

1.1 病例资料

2014年6月-2015年5月湖南中医药大学第二附属医院皮肤科门诊及住院患者60例。年龄22~63岁,平均(38.8±18.3)岁,病程1~12年,平均(4.82,±3.8)年,其中男38例,女22例。随机分为两组,治疗组和对照组各30例,两组的性别、年龄、病程及病损严重程度分级均无显著差异($P>0.05$)。

1.1.1 西医诊断标准 参照赵辨^[3]《临床皮肤病学》银屑病诊断标准。

(1)具有典型的临床表现,皮损以丘疹、斑丘疹和大小不等的红色斑块为主,覆有多层干燥银白色鳞屑,刮除鳞屑可见一层发亮的薄膜,薄膜下有点状出血,且不断有新皮疹出现。

(2)进行期有同形反应,好发于头皮、四肢伸侧及腰骶部,也可发生在体表各处。发于头皮者,毛发呈束状;发于甲板(指、趾)者,可有顶针样凹陷或前沿剥离。

(3)依皮损形态可分为点滴状、钱币状、地图状或混合型;依病程可分为进行期、静止期和退行期。

1.1.2 中医诊断标准(辨证分型标准) 血虚风燥状:皮损淡,部分消退,鳞屑较多,伴口干,便干。舌质淡红,舌苔薄白,脉细缓。

1.2 纳入标准

(1)符合本病西医诊断标准且中医辨证分型为血虚风燥型;(2)无其他皮肤病及系统性疾病、内脏肿瘤病史;(3)发病年龄在18~65岁之间,病情程度属于中、重度;(4)患者自愿受试,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)妊娠和哺乳期妇女;(2)发病年龄小于18岁或大于65岁者;(3)有严重心、肝、肾等内科基础疾病者;(4)近1个月内有系统使用糖皮质激素、免疫抑制剂、维A酸类及PUVA/UVB治疗者。

1.4 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]疗效标准,以PASI评分法中皮损消退百分率判定疗效。按以下公式计算PASI变化值。PASI变化值=(治疗前PASI总分-治疗后PASI总分)/治疗前PASI总分×100%。痊愈:皮损积分消退>95%;显效:皮损积分消退70%~95%;有效:皮损积分消退35%~69%;无效:皮损积分消退<35%,甚至疾病加重。

2 方法

2.1 治疗方法

60例血虚风燥型银屑病患者,随机分为两组,试验组30例,外用润肤保湿软膏(药物组成:薏苡仁、人参、当归、核桃、桃仁、红花、甘草等,由我院制剂中心完成批号:20131102),每日3次,连续4周,均匀涂抹于患处;对照组30例,单纯外用尿素软膏(由马应龙药业集团股份有限公司生产,国药准字H42022670)每日3次,连续4周,均匀涂抹于

患处。

2.2 检测指标

治疗前后疗效评价采用 PASI 积分法。

皮肤屏障功能生理指标检测,使用 Soft5.5 皮肤六参数测试仪,测试指标有:皮肤中油脂水平、水分含量、pH 数值。

治疗前后水通道蛋白 (AQP-3)mRNA 含量检测通过 RT-PCR 及 Western blot 的方法进行检测分析。

神经酰胺 (Cer) 含量采用薄层层析、BIO-RAD GelDoc 凝胶成像系统、Quantity One 软件分析测定健康志愿者、银屑病血虚风燥型治疗前、治疗中、治疗后皮损脂质中 Cer 含量。

2.3 统计学方法

所得数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行分析处理,组间治疗前后疗效评价的差异比较用秩和检验;组间和组内治疗前后皮肤屏障生理指标检测的差异比较使用多元方差分析检验;AQP3、Cer 之间检测使用 SNK-q 检验。检验标准定为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为有差异。

3 结果

3.1 治疗组与对照组疗效比较

治疗组痊愈 3 例,显效 17 例,有效 6 例,无效 4 例,总有效率 86.67%。对照组痊愈 1 例,显效 8 例,有效 6 例,无效 15 例,总有效率 50.00%。经秩和检验,差异有统计学意义 ($Z=-3.162$, $P<0.01$)。见表 1。

表 1 治疗组及对照组疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	30	3	17	6	4
对照组	30	1	8	6	15

3.2 皮肤屏障功能相关生理指标在各组治疗前后的比较

两组治疗前各项指标均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗组和对照组治疗后皮脂含量、角质层含水量明显高于治疗前,差异有统计学意义 ($P<0.05$);而治疗组治疗后 pH 值明显低于治疗前,差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗组治疗后与对照组治疗后比较,皮脂含量上升明显,pH 值下降明显,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 皮肤屏障功能生理指标治疗前后比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别		皮脂含量 (ug/cm ²)	角质层含水量 (%)	pH 值
治疗组	治疗前	80.28±42.35	11.42±8.48	6.78±0.42
	治疗后	105.66±46.82*	30.31±10.23*	4.91±0.44*
对照组	治疗前	83.26±41.32	11.06±9.56	6.88±0.51
	治疗后	93.85±43.30 ^{△◇}	27.92±7.63 [△]	6.16±0.37 [◇]

注:与治疗组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗前相比, $\Delta P<0.05$;与治疗组治疗后相比, $\diamond P<0.05$ 。

3.3 AQP3 蛋白含量的变化

治疗组药物干预后 AQP3 蛋白含量比治疗前有所上升,差异有统计学意义 ($P<0.01$);对照组药物干预后 AQP3 蛋白含量比干预前有所上升 ($P<0.05$),治疗组比对照组上升更加显著 ($P<0.01$)。见表 3。

表 3 AQP3 蛋白均数间两两比较 SNK-q 检验

对比样本组号	两均数之差	组数 a	q	q 界值表		P 值	
				0.05	0.01		
第 1 组与第 2 组	1 与 2	0.320	0 2	8.634	9 3.55	5.02	>0.05
第 1 组与第 3 组	1 与 3	0.009	2 3	1.134	4 2.58	4.01	>0.05
第 1 组与第 4 组	1 与 4	0.093	8 4	1.931	9 2.96	4.05	>0.05
第 2 组与第 3 组	2 与 3	0.329	2 2	9.092	8 3.95	5.02	<0.01
第 2 组与第 4 组	2 与 4	0.226	2 3	4.374	0 3.78	4.84	<0.05
第 3 组与第 4 组	3 与 4	0.330	0 2	4.843	1 3.26	5.02	<0.05

注:第 1,2,3,4 组分别对应治疗组治疗前,治疗组治疗后,对照组治疗前,对照组治疗后。

3.4 Cer 含量的变化

治疗组药物干预后 Cer 含量比干预前明显上升 ($P<0.01$);对照组药物干预前后 Cer 蛋白含量比较无统计学意义 ($P>0.05$),治疗组比对照组上升明显 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 Cer 含量均数间两两比较 SNK-q 检验

对比样本组号	两均数之差	组数 a	q	q 界值表		P 值	
				0.05	0.01		
第 1 组与第 2 组	1 与 2	22.760	9 2	37.636	6 2.95	5.02	<0.01
第 1 组与第 3 组	1 与 3	0.625	2 3	1.294	7 3.58	4.64	>0.05
第 1 组与第 4 组	1 与 4	3.663	1 4	1.589	8 3.96	4.02	>0.05
第 2 组与第 3 组	2 与 3	22.135	7 2	36.199	5 2.95	5.02	<0.01
第 2 组与第 4 组	2 与 4	19.097	8 3	32.403	8 3.58	4.94	<0.01
第 3 组与第 4 组	3 与 4	3.037	9 2	1.827	2 2.95	4.02	>0.05

注:第 1,2,3,4 组分别对应治疗组治疗前,治疗组治疗后,对照组治疗前,对照组治疗后。

4 讨论

皮肤是人体最大的器官,主要起保护机体的作

用,这种保护作用就是屏障功能,这种屏障功能的作用机制要从角质细胞和脂质的组成及其生理功能和相互作用方面解释。角质层细胞正常的细胞内成分已消失,被角蛋白纤维束代替,结构性脂质角质形成细胞在不同的分化阶段产生的脂质和皮脂腺的脂质共同构成^[5]。功能正常的皮肤表面有一层保护膜,由汗腺,角质层蒸发的水分和各种 NMF 组成,形成基本的防线。因为环境或疾病的原因导致这种保护膜破坏,容易受到病原体的入侵,会引发或加重病情^[6]。而皮肤屏障功能的好坏主要体现在皮脂含量、角质层含水量、pH 值等几个方面^[7]。

另外角质层与皮肤屏障功能相关的蛋白主要有 Cer, AQP3、Caspas14、Filaggrin 等,它们与皮肤屏障功能水分代谢、保湿相关。存在于人体皮肤的细胞膜上表达最多的一种水通道蛋白亚型主要是水通道蛋白 3(AQP3), AQP3 的主要作用是跨膜转运水分、甘油、尿素等物质以调节皮肤的水平衡,起保湿作用。有研究发现 AQP3 在银屑病皮损中表达下降,且分布的部位发生异常,散在的分布于细胞质中^[8]。AQP3 在银屑病患者皮肤的降低导致皮肤屏障功能下降,皮肤水分丢失,干燥脱屑。神经酰胺有防止水分散发和防护外界刺激的作用,皮肤疾病如银屑病、异位性皮炎等的发生与角质层神经酰胺的改变密切相关^[9]。神经酰胺在细胞的增殖、分化、生长抑制、衰老、凋亡及细胞分泌等生理病理过程中起重要作用,其含量的减少可使角化细胞排列紊乱、错位,水分丢失,导致皮肤干燥、脱屑,呈鳞片状^[10]。

中药润肤保湿软膏药物组成有:薏苡仁、人参、当归、核桃、桃仁、红花、甘草等,其中薏苡仁、人参为君健脾益气润肤;当归、核桃为臣养血润肤以增强润肤之效;桃仁、红花为佐活血养血以助君臣,甘草为使以调和诸药^[11]。在本研究中,课题组发现中药润肤保湿软膏在治疗银屑病血虚风燥证有一定的临床疗效的同时,与单纯的尿素软膏相比,能显著提高皮肤

油脂含量,降低皮肤 pH 值。并且对治疗前后皮损中 AQP-3、Cer 进行检测的结果表明,润肤保湿软膏对 AQP-3、Cer 的提升作用明显。这说明润肤保湿软膏治疗银屑病血虚风燥证有一定的临床疗效,并且对血虚风燥证银屑病的皮肤屏障功能有一定的恢复作用,其作用机制可能与对 AQP-3、Cer 的调节有关,但具体作用靶点和机制尚不能完全确定,以后的研究方向可以结合蛋白组学进行研究。

参考文献:

- [1] 黄英举,郑小帆,刘 卉,等.银屑病治疗研究新进展[J].中国医学创新,2011,8(4):180-181.
- [2] 韩 兵.不同程度银屑病对患者生活质量的影响[J].大家健康,2015,9(23):97-98.
- [3] 赵 辨.临床皮肤病学[M].第3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:759-765.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社出版,2002:201.
- [5] Lane EB, Mclean WH. Keratins and skin disorders [J]. J Pathol, 2004,204(4):355-366.
- [6] Hesse M, Zimek A, Weber K, et al. Comprehensive analysis of keratin gene clusters in humans and rodents [J]. Eur J Cell Biol,2004,83(1):19-26.
- [7] 汪海珍,黄 盼,杨志波.当归饮子配方颗粒对血虚风燥型银屑病患者皮肤屏障功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(4):41-43.
- [8] Voss KE, Bollag RJ, Fussell N, et al. Abnormal aquaporin-3 protein expression in hyperproliferative skin disorders [J]. Arch Dermatol Res,2011,303(8):591-600.
- [9] Denecker G, Hoste E, Gilbert B, et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss[J]. Nat Cell Biol,2007,9(6):666-674.
- [10] Voss KE, Bollag RJ, Fussell N, et al. Abnormal aquaporin-3 protein expression in hyperproliferative skin disorders[J]. Arch Dermatol Res,2011,303(8):591-600.
- [11] 朱传美,许 斌,汪海珍,等.润肤保湿乳膏治疗血虚风燥型银屑病[J].吉林中医药,2015,35(3):268-271.

(本文编辑 李 杰)