

## ·临床研究·

本文引用: 吴治民, 段行武, 雷天浩, 高玥璇, 李峻崎, 陈李源. 血热证银屑病患者血清褪黑素的相关性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 928-934.

## 血热证银屑病患者血清褪黑素的相关性研究

吴治民<sup>1,2</sup>, 段行武<sup>1\*</sup>, 雷天浩<sup>2</sup>, 高玥璇<sup>1</sup>, 李峻崎<sup>1</sup>, 陈李源<sup>1</sup>

1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;2.北京中医药大学,北京 100029

**〔摘要〕**目的 探究血热证银屑病患者与健康人群血清褪黑素(melatonin, MLT)分泌水平的差异,分析血热证银屑病患者血清MLT与病情严重程度、睡眠状况、氧化应激及炎症因子的相关性。**方法** 检测80例血热证银屑病患者组及32例健康人组血清MLT含量进行组间比较,并依据病情严重程度及睡眠质量对银屑病患者分组,进行组间比较,同时收集患者的皮损面积和严重程度指数评分(psoriasis area and severity index, PASI)、匹兹堡睡眠质量指数表评分(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、中医证候评分,检测血清中的丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-px)、白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),进行相关性研究。**结果** 血热证银屑病患者血清MLT水平低于健康人( $P<0.05$ ),重度银屑病患者血清MLT水平低于轻中度患者( $P<0.05$ ),有睡眠障碍患者血清MLT低于无睡眠障碍患者( $P<0.05$ )。血热证银屑病患者血清MLT与PASI、PSQI、中医证候评分均呈负相关( $P<0.05$ ),与血清中MDA、IL-17A呈负相关( $P<0.05$ ),与血清中SOD、GSH-px呈正相关( $P<0.05$ ),未发现与IL-6、TNF- $\alpha$ 的相关性( $P>0.05$ )。**结论** MLT与血热证银屑病患者病情严重程度、血热程度、睡眠状况密切相关,对评判患者的病情有着参考意义;MLT与炎症因子IL-17A、氧化产物MDA呈负相关,与抗氧化酶SOD、GSH-px呈正相关,提示MLT可能在银屑病氧化应激及炎症因子相关通路中发挥积极作用。

**〔关键词〕** 银屑病;血热证;褪黑素;睡眠状况;氧化应激;炎症因子;相关性

**〔中图分类号〕**R275

**〔文献标志码〕**A

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.05.026

## Correlation study of serum melatonin in patients with psoriasis of blood heat syndrome

WU Zhimin<sup>1,2</sup>, DUAN Xingwu<sup>1\*</sup>, LEI Tianhao<sup>2</sup>, GAO Yuexuan<sup>1</sup>, LI Junqi<sup>1</sup>, CHEN Liyuan<sup>1</sup>

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**〔Abstract〕 Objective** To investigate the differences in serum melatonin (MLT) secretion levels between patients with psoriasis of blood heat syndrome (PBHS) and healthy people, and to analyze the correlation between serum MLT, and disease severity, sleep quality, oxidative stress and inflammatory factors of PBHS patients. **Methods** Serum MLT levels were measured in groups of 80 PBHS patients and 32 healthy individuals for comparison. Then, PBHS patients were grouped according to their severity and sleep quality for comparison. At the same time, psoriasis area and severity index (PASI), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), and TCM syndrome score were obtained; malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-px), Interleukin-17A (IL-17A), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected; correlation study was finally performed. **Results** The serum MLT levels of PBHS patients were lower than those of healthy people ( $P<0.05$ ), the serum MLT levels of patients with severe PBHS were lower than those of patients with mild to moderate PBHS ( $P<0.05$ ), and the serum MLT levels of patients

**〔收稿日期〕**2022-11-23

**〔基金项目〕**国家自然科学基金面上项目(82074436);北京市财政项目(PXM2019\_026273\_000005)。

**〔第一作者〕**吴治民,男,博士研究生,研究方向:中医药防治皮肤病。

**〔通信作者〕\***段行武,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:xwduan@sina.com。

with sleep disorders were lower than those of patients without sleep disorders ( $P<0.05$ ). Serum MLT of PBHS patients was negatively correlated with PASI, PSQI, and TCM syndrome scores ( $P<0.05$ ), negatively correlated with serum MDA and IL-17A ( $P<0.05$ ), and positively correlated with serum SOD and GSH-px ( $P<0.05$ ), and no correlation was found between IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Being closely related to the severity of the disease, the degree of blood heat and the quality of sleep in PBHS patients, MLT can help diagnose PBHS. Further more, MLT is negatively correlated with inflammatory factor IL-17A and oxidation product MDA, and positively correlated with antioxidant enzyme SOD and GSH-px, suggesting that MLT may play an active role in oxidative stress and inflammatory factor related pathways in PBHS.

[**Keywords**] psoriasis; blood heat syndrome; melatonin; sleep status; oxidative stress; inflammatory factors; correlation

银屑病是一种由多种因素相互作用导致的慢性炎症性皮肤病,其全球发病率为1%~3%<sup>[1]</sup>。银屑病的临床特征表现为皮肤炎症性红斑,其上覆有白色鳞屑,具有病程长、易反复的特点<sup>[2]</sup>。中医学认为银屑病发病与气血相关,并通过辨证论治,确立了血热证、血燥证、血瘀证3种临床主要证型<sup>[3]</sup>,其中血热证的发病率及病情严重程度高于血燥证与血瘀证<sup>[4]</sup>。现代医学对于银屑病具体的发病机制尚未明确,当前研究认为其与Th细胞及其异常分泌的细胞因子相关,其中白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子被认为与银屑病密切相关<sup>[5]</sup>。另有研究表明,银屑病患者存在氧化应激失衡<sup>[6]</sup>,氧化应激失衡也被认为在银屑病的发生机制中起着不可或缺的作用<sup>[7]</sup>。

褪黑素(melatonin, MLT)是一种由脊椎动物的松果体合成和分泌的内源性吲哚类激素,作为一种已被证实的免疫抑制剂,具有调控睡眠、抗炎、抗氧化的作用。国外有研究显示,银屑病患者体内存在MLT分泌水平异常<sup>[8]</sup>,但MLT与银屑病之间的联系尚未明确。国内研究对银屑病患者体内的MLT的分泌水平鲜有报道,同时缺少对银屑病患者体内MLT与其病情严重程度、睡眠状况、氧化应激及炎症因子分泌水平的相关性研究。故本研究收集80例血热证银屑病患者皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分、中医证候评分(血热证)、匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分及外周血,检测血清中的MLT、氧化应激因子[丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-px)]、炎症因子[白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]含量进行相关性分析。此外,检测32例健康人血清MLT含量进行对照,评价血热证银屑病

患者体内MLT与病情严重程度、睡眠状况、氧化应激及炎症因子的相关性,以期进一步为诊疗治疗及机制探索提供指导意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

招募2021年8月至2022年8月就诊于北京中医药大学东直门医院皮肤科80例血热证银屑病患者及32例健康对照人群。80例银屑病患者中,男54例,女26例,年龄20~65( $41.35\pm 2.27$ )岁;健康对照组男21例,女11例,年龄19~62( $40.72\pm 1.90$ )岁。银屑病组与健康对照组的性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已获得东直门医院伦理委员会批准,伦理编号为:2021DZMEC-056-02,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 银屑病诊断标准

依据《中国临床皮肤病学(第2版)》制定<sup>[9]</sup>:皮损以红色炎性丘疹、斑丘疹和大小不等的红色斑片为主,上覆多层银白色鳞屑,刮除鳞屑可见一层光亮的薄膜,薄膜下可有点状出血。皮疹形式可有点滴状、钱币状、地图状、混合状等多种类型,但境界明显。皮疹可发生在身体表面各处:发生在头皮者,毛发呈束状;发于甲板(指、趾)者,可有点状凹坑呈顶针状或甲板不平整、变黄增厚,可伴有不同程度的瘙痒。

### 1.3 中医辨证标准

遵循《寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013版)》<sup>[9]</sup>银屑病血热证辨证标准。主症:(1)皮损鲜红;(2)新出皮疹不断增多或迅速扩大。次症:(1)心烦易怒;(2)小便黄;(3)舌质红或绛;(4)脉弦滑或数。证候确定标准为具备全部主症和1项以上次症。

### 1.4 纳入标准

(1)符合银屑病的诊断标准;(2)符合中医血热证的诊断标准;(3)年龄在18~65岁;(4)自愿签署知情同意书。

## 1.5 排除标准

(1)危重症、急性病以及严重精神疾病患者;(2)感染、妊娠、分娩、外伤等应激状态者;(3)既往或当前患者有任何可能影响本研究结果的系统性疾病或其他活动性的皮肤病;(4)在近30天内使用过维A酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等影响研究结果的药物。

## 1.6 观察指标及方法

**1.6.1 血热证银屑病病情严重程度相关指标** (1)PASI评分:由经规范培训的专业皮肤科医生参照PASI评分标准进行皮损面积和皮损严重程度评估,计算出PASI评分,分数越高,代表银屑病患者皮肤受累越严重。本研究根据PASI评分得分将受试者划分为轻中度银屑病组(PASI<10)、重度银屑病组(PASI≥10)<sup>[10]</sup>。(2)中医证候评分(血热证):依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[11]</sup>中“血热证”主要中医证候制定,对瘙痒、心烦易怒、口干、口苦等16项进行量化评分,评分标准为无0分、轻度1分、中度2分、重度3分,各项积分总和为中医证候评分,以反映血热证严重程度。

**1.6.2 睡眠状况指标 PSQI 评分** 根据PSQI评分细则进行评估,包括睡眠质量、睡眠时间、入睡时间等7个项目。单项为0~3分,总分为21分,分数越高,代表睡眠状况越差。本研究根据PSQI评分得分将受试者划分为有睡眠障碍组(PSQI≥7)、无睡眠障碍组(PSQI<7)<sup>[12]</sup>。

**1.6.3 MLT、氧化应激因子及炎症因子** 受试者均于上午8:00—10:00之间空腹采集肘静脉血8 mL,静置30 min后,离心半径10 cm,以3000 r/min离心15 min,取上层血清1000 μL,分装后置于-80℃冰箱冷冻保存。采用ELISA法检测IL-6、IL-17A、TNF-α及MLT,TBA法检测MDA,WST-1法检测SOD,比色法检测GSH-px。严格按照试剂盒[AuthentiKine™人IL-6 ELISA试剂盒(批号:KE00139,美国Proteintech公司);人IL-17A ELISA试剂盒(批号:ab216167)、人TNF alpha ELISA试剂盒(批号:ab181421)、Melatonin ELISA试剂盒(批号:ab283259)均来自英国Abcam公司;MDA测定试剂盒(批号:A003-1)、SOD测定试剂盒(批号:A001-3)、GSH-px测定试剂盒(批号:A005-1)均来自南京建成生物工程研究所]说明书操作。

## 1.7 统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量

资料符合正态分布以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,不符合正态分布用中位数“ $M(P_{25}, P_{75})$ ”表示;组间比较采用非参数秩和检验,采用Spearman分析两因素相关性。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。箱式图采用graphPad Prism 9绘制;线性图采用R软件3.6.0版本绘制。

## 2 结果

### 2.1 血热证银屑病患者与健康人血清 MLT 表达水平对照分析

经统计分析,血热证银屑病患者血清MLT表达水平低于健康人,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表1及图1。

表1 血热证银屑病患者与健康人血清 MLT 表达水平对比[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	MLT/(pg/mL)
血热证银屑病患者	80	44.36(36.08,61.04)
健康人	32	55.63(38.54,85.46)
Z值		-2.770
P值		P<0.05

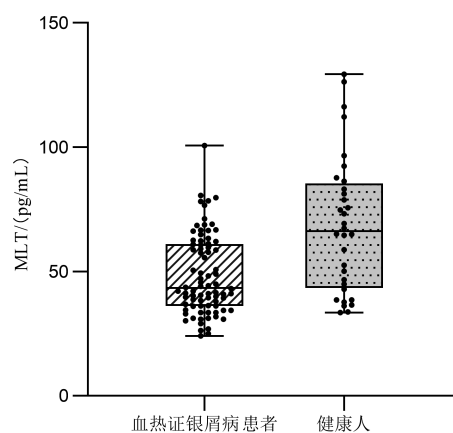


图1 血热证银屑病患者与健康人血清 MLT 水平对比

### 2.2 血热证银屑病患者血清 MLT 表达水平分组对照分析

依据PASI评分,将银屑病患者划分为重度银屑病组、轻中度银屑病组,研究结果显示,重度银屑病患者血清MLT表达水平低于轻中度银屑病患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表2及图2。

依据PSQI评分,将银屑病患者划分为银屑病伴睡眠障碍组、银屑病不伴睡眠障碍组,研究结果显示,银屑病伴睡眠障碍患者血清MLT表达水平低于银屑病不伴睡眠障碍患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表3及图2。

表2 重度与轻中度银屑病患者血清 MLT 表达水平 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	MLT/(pg/mL)
重度银屑病组	41	37.87(32.41,44.25)
轻中度银屑病组	39	57.74(41.24,66.68)
Z 值		-3.733
P 值		<0.05

表3 银屑病伴睡眠障碍与不伴睡眠障碍患者血清 MLT 表达水平 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	MLT/(pg/mL)
银屑病伴睡眠障碍组	49	40.17(33.53,50.13)
银屑病不伴睡眠障碍组	31	59.18(43.57,68.57)
Z 值		-3.847
P 值		<0.05

### 2.3 血热证银屑病患者血清 MLT 与病情严重程度及睡眠状况的相关性分析

在病情严重程度及睡眠状况方面,经统计分析80例血热证银屑病患者 PASI 评分为 10.35(3.8, 18.33)分,中医证候评分为 7.50(5.00, 12.00)分,PSQI 评分为 8.00(3.00, 10.00)分。采用 Spearman 分析 80 例血

热证银屑病患者血清 MLT 与病情严重程度及睡眠状况的相关性,结果表明,在病情严重程度方面,MLT 与 PASI 评分、中医证候评分呈负相关( $r=-0.520$ 、 $-0.455$ ,  $P<0.05$ );在睡眠状况方面,MLT 与 PSQI 评分呈负相关( $r=-0.467$ ,  $P<0.05$ )。详见图 3 及表 4。

### 2.4 血热证银屑病患者血清 MLT 与氧化应激因子的相关性分析

在氧化应激因子方面,经统计分析 80 例血热证银屑病患者血清 MDA 水平为 36.39(21.23, 59.10) nmol/mL,血清 SOD 水平为 12.11(9.15, 13.99) U/mL,血清 GSH-px 水平为 126.29(106.63, 148.92) U/mL。采用 Spearman 分析 80 例血热证银屑病患者血清 MLT 与氧化应激因子的相关性,结果表明 MLT 与氧化产物 MDA 呈负相关( $r=-0.481$ ,  $P<0.05$ ),与抗氧化酶 SOD、GSH-px 呈正相关( $r=0.466$ 、 $0.383$ ,  $P<0.05$ )。详见图 4 及表 4。

### 2.5 血热证银屑病患者血清 MLT 与炎症因子的相关性分析

在炎症因子方面,经统计分析 80 例血热证银屑病患者血清 IL-17A 水平为 2.35(2.12, 3.32) pg/mL,血清 IL-6 水平为 1.33(1.13, 1.88) pg/mL,血清 TNF-

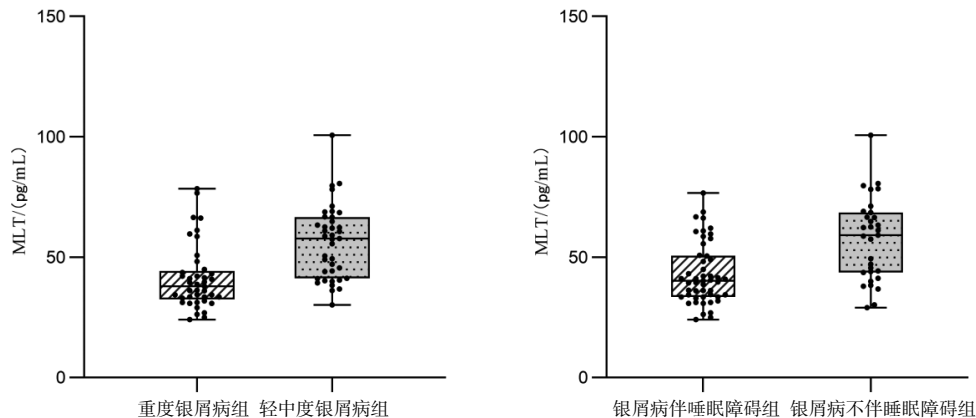


图2 血热证银屑病患者血清 MLT 表达水平分组分析

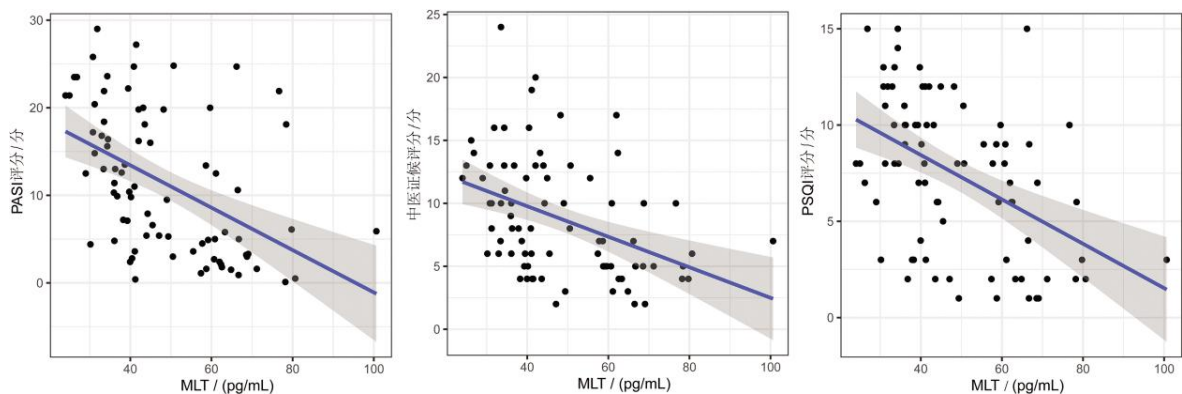


图3 血热证银屑病患者血清 MLT 与病情严重程度及睡眠状况的相关性

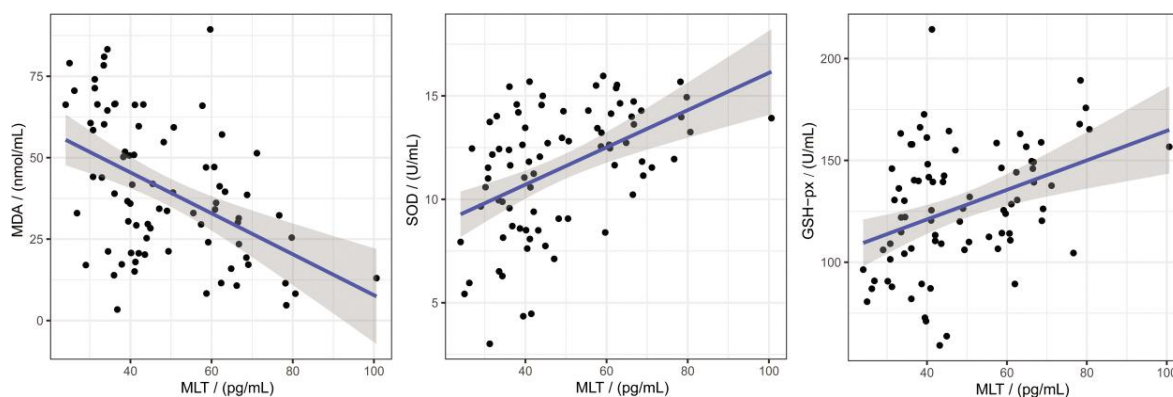


图4 血热证银屑病患者血清 MLT 与氧化应激因子的相关性

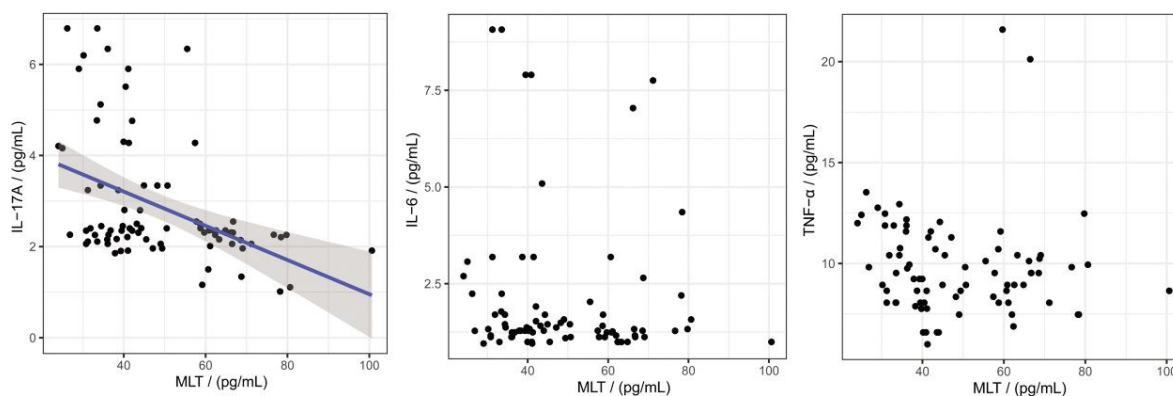


图5 血热证银屑病患者血清 MLT 与炎症因子的相关性

$\alpha$  水平为 9.53(8.06, 11.16) pg/mL, 采用 Spearman 分析 80 例血热证银屑病患者血清 MLT 与炎症因子的相关性, 结果表明, MLT 与 IL-17A 呈负相关( $r = -0.416, P < 0.05$ ), 与血清中 IL-6 及 TNF- $\alpha$  无明显相关性( $r = -0.123, -0.207, P > 0.05$ )。详见图 5 及表 4。

表 4 血热证银屑病患者血清 MLT 的相关性分析[M( $P_{25}, P_{75}$ )]

项目	统计值	MLT	
		r 值	P 值
PASI 评分/分	10.35(3.8, 18.33)	-0.520	<0.05
中医证候评分/分	7.50(5.00, 12.00)	-0.455	<0.05
PSQI 评分/分	8.00(3.00, 10.00)	-0.467	<0.05
MDA/(nmol/mL)	36.39(21.23, 59.10)	-0.481	<0.05
SOD/(U/mL)	12.11(9.15, 13.99)	0.466	<0.05
GSH-px/(U/mL)	126.29(106.63, 148.92)	0.383	<0.05
IL-17A/(pg/mL)	2.35(2.12, 3.32)	-0.416	<0.05
IL-6/(pg/mL)	1.33(1.13, 1.88)	-0.123	>0.05
TNF- $\alpha$ /(pg/mL)	9.53(8.06, 11.16)	-0.207	>0.05

### 3 讨论

中医学认为“五脏应四时, 各有收受”, 人与自然相互顺应。人体 MLT 的分泌受松果体的影响呈现出与自然相应的多种周期性变化规律, 例如昼高夜低的日夜变化规律<sup>[13]</sup>、冬高夏低的变化规律<sup>[14]</sup>等。

从“天人相应”的理论来看, MLT 分泌规律与人体的生理昼夜节律一致, 伴随昼夜的阴阳变化相应消长, 呈现出自身“阴阳消长变化”的节律性。MLT 作为生物钟的调节因子, 其昼夜分泌规律与营卫之气昼夜循行规律相似, 在对睡眠及机体昼夜节律的调节上两者有异曲同工之妙<sup>[15]</sup>。MLT 可以诱导自然睡眠, 调控睡眠生物钟, 帮助人体维持自然生物节律, 是“天人相应”理论中自然与人体相应的物质中介<sup>[16]</sup>。

银屑病在中医学中属于“白疔”“松皮癣”的范畴。《医学入门·卷五外科》曰:“疥癣皆血分热燥, 以致风毒客于皮肤, 浮浅者为疥, 深沉者为癣。”可见诸癣大多与血热有关, 内外合邪, 郁久化热, 热毒之邪伏于营血, 血热毒蕴外发于皮肤腠理之间而成银屑病。《素问·五藏生成篇》云:“诸血者, 皆属于心。”心主神明而任万物, 血热内蕴心神不安, 则阳不入于阴, 神不安难寐。血热向内扰动心神, 故而夜卧不安; 向外搏于腠理而成银屑病, 热盛风动, 风热袭于肌肤营卫, 皮损瘙痒难耐, 入夜而甚, 故不寐难眠。相关研究表明, 皮肤生理功能与银屑病病情受昼夜节律的调控<sup>[17]</sup>, 昼夜节律对银屑病的影响及皮肤瘙痒夜重昼轻的节律变化与中医“天人相应”的理论相呼应。MLT 在调节昼夜节律中起重要作用, 相关研究表

明,MLT可作用于视交叉上核及其相关受体,调节 $\gamma$ -氨基丁酸、皮质醇、雌激素的浓度变化,进而影响睡眠-觉醒周期,调控昼夜睡眠节律,MLT夜间大量分泌时会导致核心体温、近端皮肤温度下降,而远端皮肤温度升高,进而调节昼夜体温节律<sup>[15]</sup>。此外,MLT可通过影响生物钟基因甲基化水平,促进生物钟基因节律表达,稳定昼夜节律<sup>[18]</sup>。因此,MLT作为沟通银屑病与昼夜节律的桥梁,是银屑病病情变化符合“天人相应”理论的关键。现代研究发现,中草药中富含天然MLT,疏肝及安神类中药尤甚<sup>[19]</sup>。丁姗姗等<sup>[20]</sup>倡导从抗抑郁角度论治银屑病,疏肝养心,身心同治。胡凯舒<sup>[21]</sup>采用凉血疏肝类中药治疗血热证银屑病,对患者皮损及情志的改善效果颇佳。刘成波<sup>[22]</sup>使用安神抚疔汤治疗银屑病,发现其具有疗效好、安全性高、身心同调等优势。

现代医学研究认为,炎症因子与氧化应激的失衡对银屑病发病起到关键作用<sup>[5,7]</sup>。在炎症因子方面,白细胞介素被认为是银屑病发病的主要效应因子,相关研究表明,随着血清中IL-17含量的增加,银屑病发病愈严重<sup>[23]</sup>。GHORESCHI等<sup>[24]</sup>针对银屑病IL-23和IL-17通路的一个治疗进展中提出,银屑病是由IL-23和IL-17通路的免疫介质引起的表皮角质细胞的过度增殖和分化紊乱造成的。在氧化应激方面,DOBRICÁ等<sup>[25]</sup>研究表明,MDA、SOD等氧化应激标志物与银屑病病程和严重程度密切相关。氧化应激可以通过多种信号通路促进炎症反应,进而加重银屑病<sup>[26]</sup>。当人体出现睡眠障碍时,机体抗氧化应激能力下降,促炎因子水平升高和抗炎因子水平下降,会诱发和加重银屑病<sup>[27]</sup>。此外,相关研究表明,MLT与银屑病关系密切,KARTHA等<sup>[28]</sup>发现银屑病患者中MLT水平较低,随着银屑病病变的清除,MLT逐渐趋于正常水平,MLT分泌水平与银屑病严重程度呈现负相关。MLT对皮肤具有抗炎、抗氧化作用,可以缓解皮肤急慢性瘙痒<sup>[29]</sup>。在抗炎作用方面,相关研究提示,MLT可以调节体液和细胞免疫反应,并调节炎症因子IL-17、干扰素的释放<sup>[30]</sup>。CHANG等<sup>[31]</sup>局部使用MLT干预小鼠皮炎模型,发现MLT可以降低浅表皮引流淋巴结中IL-17和IL-14水平。在抗氧化作用方面,MLT不仅能维持线粒体内膜稳定,调节线粒体基因表达,增强线粒体电子转移链活性,减少电子渗漏,抑制活性氧产生,发挥直接抗氧化作用<sup>[32]</sup>;还可以诱导细胞产生SOD等抗氧化酶,通过增强抗

氧化酶活性进而减少活性氧的产生,间接发挥抗氧化作用<sup>[33]</sup>。MLT对皮肤的抗炎、抗氧化作用可能是其与银屑病联系的关键。

本研究结果显示,血热证银屑病患者血清中MLT比健康人明显下调,重度银屑病患者MLT分泌水平明显低于轻中度银屑病患者,表明银屑病会影响人体血清MLT分泌水平。银屑病患者血清MLT与银屑病患者的PASI评分及中医证候评分呈负相关,表明血清MLT与银屑病病情密切相关,随着银屑病皮损严重程度及血热程度的加重,MLT的分泌水平呈现下降趋势,也提示血清MLT含量对评判血热证银屑病的病情严重程度有着参考意义。银屑病伴睡眠障碍患者MLT分泌水平低于银屑病不伴睡眠障碍患者,且MLT与PQSI评分、中医证候评分呈负相关关系,表明MLT分泌水平与患者的睡眠状况也密切相关,MLT可能是银屑病血热内扰心神,导致夜卧难寐的物质中介。在MLT与氧化应激及炎症因子相关性分析中,MLT与炎症因子IL-17A、氧化产物MDA呈负相关,与抗氧化酶SOD、GSH-px呈正相关,提示MLT可能在银屑病氧化应激及炎症因子相关通路中发挥着积极作用。

通过上述讨论,血热证银屑病患者血清MLT与皮损严重程度、血热程度、睡眠状况有着密切联系。血清MLT水平可在一定程度上提示银屑病病情严重程度以及判断疗效及预后,从而扩展银屑病的诊疗手段。MLT与氧化应激因子及炎症因子的密切联系,也为银屑病的机制研究提供了新途径,为今后的治疗提供了新思路。但MLT对银屑病影响的机制目前尚未明确,有待进一步研究。MLT具有昼夜周期变化,由于收集时间客观因素无法进行多时间采样,对样本存在一定的影响。考虑到本课题样本量有限、证型单一、无法多时间采样、检测因子较片面等因素,今后的工作中可进一步扩大样本量、扩展中医证型、合理优化指标采集时间、增加因子检测,以深入延伸至MLT与各证型银屑病及相关因子的关系研究。

## 参考文献

- [1] MENTER A, GELFAND J M, CONNOR C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 82(6): 1445-1486.
- [2] ZHANG X, XIE B B, HE Y L. Efficacy of systemic treatments

- of nail psoriasis: A systemic literature review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 620562.
- [3] 中华中医药学会皮肤科分会, 北京中医药学会皮肤病专业委员会, 北京中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 寻常型银屑病(白疕)中医药循证临床实践指南(2013 版)[J]. *中医杂志*, 2014, 55(1): 76-82.
- [4] 谭 萌, 高玥璇, 徐 菁, 等. 不同中医证型寻常性银屑病患者睡眠质量、瘙痒程度与病情严重程度的相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(15): 125-128.
- [5] 于冠宇, 孙 立. 银屑病发病机制相关信号通路的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53(4): 439-442.
- [6] CANNAVÒ S P, RISO G, CASCIARO M, et al. Oxidative stress involvement in psoriasis: A systematic review[J]. *Free Radical Research*, 2019, 53(8): 829-840.
- [7] 孙冷冰, 龚 坚, 刘 巧. 银屑病角质形成细胞增殖机制的研究进展[J]. *天津医药*, 2021, 49(5): 545-549.
- [8] MOZZANICA N, TADINI G, RADAELLI A, et al. Plasma melatonin levels in psoriasis[J]. *Acta Dermato-Venereologica*, 1988, 68(4): 312-316.
- [9] 赵 辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 1104-1126.
- [10] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(10): 667-710.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 299-302.
- [12] 章美花, 陈彦灵, 林基伟, 等. 调神平亢汤治疗甲状腺功能亢进症失眠患者的临床疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(12): 2787-2792.
- [13] CIPOLLA-NETO J, AMARAL F G D. Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights[J]. *Endocrine Reviews*, 2018, 39(6): 990-1028.
- [14] 张和韡. “肝应春, 主疏泄、调节情志”理论与实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018: 99-104.
- [15] 罗 峰, 张 羽, 谭金晶, 等. 论中医营卫之气与褪黑素的相关性[J]. *中医杂志*, 2022, 63(20): 1901-1905, 1915.
- [16] 李文娜, 刘雷蕾, 马淑然. 基于褪黑素调节水通道蛋白探讨“肺应秋、主通调水道”的物质基础[J]. *环球中医药*, 2022, 15(5): 775-779.
- [17] 解欣然. 昼夜节律钟和银屑病的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(9): 1083-1086.
- [18] 秦 歌, 马增友, 赵源杰, 等. 褪黑素在动物机体中的多重作用[J]. *畜牧与兽医*, 2022, 54(8): 145-151.
- [19] 张 锦, 王 登, 周 珺, 等. 中草药对机体外源性和内源性褪黑素影响的研究进展[J]. *中药材*, 2015, 38(10): 2207-2214.
- [20] 丁姗姗, 王晓旭, 侯艺涵, 等. 从抗抑郁角度论治银屑病[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(5): 815-819.
- [21] 胡凯舒. 泻肝凉血解毒方对白疕血热证患者皮损和情志的调节作用[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [22] 刘成波. 安神抚疔汤对伴有不同程度焦虑的寻常型银屑病的疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [23] GREEN L, WEINBERG J M, MENTER A, et al. Clinical and molecular effects of interleukin-17 pathway blockade in psoriasis[J]. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2020, 19(2): 138-143.
- [24] GHORESCHI K, BALATO A, ENERBÄCK C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 397(10275): 754-766.
- [25] DOBRICĂ E C, COZMA M A, GĂMAN M A, et al. The involvement of oxidative stress in psoriasis: A systematic review[J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2022, 11(2): 282.
- [26] MEDOVIC M V, JAKOVLJEVIC V L, ZIVKOVIC V I, et al. Psoriasis between autoimmunity and oxidative stress: Changes induced by different therapeutic approaches[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 2249834.
- [27] MISERY L. Sleep disturbance and psoriasis[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2022, 36(5): 633.
- [28] KARTHA L B, CHANDRASHEKAR L, RAJAPPA M, et al. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2014, 52(6): e123-e125.
- [29] ZHANG L, ZHANG J T, HUANG Y, et al. Melatonin attenuates acute and chronic itch in mice: The antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin receptors[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(18): 972.
- [30] ZHAO C N, WANG P, MAO Y M, et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2019, 48: 1-10.
- [31] CHANG Y S, TSAI C C, YANG P Y, et al. Topical melatonin exerts immunomodulatory effect and improves dermatitis severity in a mouse model of atopic dermatitis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1373.
- [32] ZHANG H M, ZHANG Y Q. Melatonin: A well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions[J]. *Journal of Pineal Research*, 2014, 57(2): 131-146.
- [33] GALANO A, REITER R J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection[J]. *Journal of Pineal Research*, 2018, 65(1): e12514.

(本文编辑 匡静之)