【临床研究】

龙葵银消片联合阿维 A 胶囊治疗中重度寻常型银屑病血热证随机对照研究

赵淮波，王瑞平，陈 曦，谢韶琼，姜文成*
（上海市皮肤病医院，上海 200443）

摘要：目的 观察龙葵银消片联合阿维 A 胶囊治疗中重度寻常型银屑病血热证的临床效果及安全性。**方法** 将 134 例中重度寻常型银屑病血热证患者随机分为治疗组（67 例）和对照组（67 例）。治疗组予龙葵银消片联合阿维 A 胶囊口服，对照组予阿维 A 胶囊口服，两组均外用尿囊素维他乳膏，治疗 12 周。比较两组患者临床疗效、银屑病面积及严重程度指数（PASI）评分、视觉模拟评分（VAS）、皮肤病生活质量指数（DLQI）、汉密尔顿抑郁量表（HAMD）和不良反应发生情况。**结果** 最终共纳入 130 例患者，治疗组 66 例，对照组 64 例。治疗组有效率（87.50%）高于对照组（70.00%）（$P < 0.05$）。两组治疗后 PASI、VAS、DLQI、HAMD 评分均较治疗前显著降低（$P < 0.05$）。治疗组在改善 PASI 和瘙痒上优于对照组（$P < 0.05$）；而两组间 DLQI、HAMD 评分差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗组口干发生率为 4.55%，明显低于对照组的 18.75%（$P < 0.05$）；两组患者治疗过程中眼干、高脂血症、甲沟炎发生率比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 龙葵银消片联合阿维 A 胶囊较单用阿维 A 胶囊治疗中重度寻常型银屑病血热证的临床疗效更佳，同时可减少阿维 A 胶囊导致的不良反应，更好地改善瘙痒症状，值得临床推广应用。

关键词： 龙葵银消片；阿维 A 胶囊；中重度寻常型银屑病；血热证；临床疗效
中图分类号： R758.63 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2022）03-0248-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.007

A randomised controled trial of the combination therapy of Longkui Yinxiao tablets and acitretin A capsules on moderate to severe psoriasis vulgaris with bood heat syndrome

ZHAO Huaibo, WANG Ruiping, CHEN Xi, XIE Shaoqiong, JIANG Wencheng*
(*Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the therapeutic effect and safety of Longkui Yinxiao tablets combined with acitretin A capsules on moderate to severe psoriasis vulgaris with blood heat syndrome. ***Methods*** A total of 134 moderate to severe psoriasis vulgaris patients with blood heat syndrome were randomly divided into treatment group ($n=67$) and control group ($n=67$). The treatment group was treated with Longkui Yinxiao tablets combined with acitretin A capsales, and the control group was treated with the acitretin A capsules. Both groups were treated with allantoin vita cream. The course of treatment was 12 weeks. Clinical efficacy, psoriasis area and severity index (PASI), visual analogue scale (VAS), dermatology life quality index (DLQI), Hamilton depression scale (HAMD) and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** Finally, 130 patients were concluded in this study, 66 cases in the treatment group and 64 cases in the control group. The effective rate in the treatment group (87.50%) was higher than that in the control group (70.00%) ($P<0.05$). The scores of PASI, VAS, DLQI and HAMD in the two groups after treatment were all significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). The treatment group was superior to the control group in improving of PASI and pruritus ($P<0.05$). While, there was no significant difference in DLQI and HAMD between the two groups ($P>0.05$). The incidence of dry mouth in the treatment group was 4.55%, which was significantly lower than 18.75%

收稿日期： 2021-08-25
作者简介： 赵淮波，住院医师，研究方向：中西医结合防治皮肤病。
通信作者： 姜文成，副主任医师，博士，研究方向：中西医结合防治皮肤病。

in the control group of ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of eye dryness, hyperlipidemia and paronychia between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Longkui Yinxiao tablets combined with acitretin A capsules can improve the clinical efficacy of acitretin A capsules alone in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris with blood heat syndrome, reduce the adverse reactions of acitretin A capsules and better improve the pruritus symptoms, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: Longkui Yinxiao tablet; acitretin A capsule; moderate to severe psoriasis vulgaris; blood heat syndrome; clinical effect

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性疾病，其特征是炎症细胞浸润，表皮角质形成细胞过度增殖和异常分化[1]。目前，其发病机制尚不明确且发病率逐年升高。相比轻度银屑病，中重度银屑病更为多见且治疗难度更大，需接受系统治疗，如常见的免疫抑制剂、维 A 酸类药物、新兴生物制剂等[2]。阿维 A 是治疗中重度银屑病的常用维 A 酸类药物，但该药物起效慢且长期应用不良反应较多，整体疗效欠佳[3]。

龙葵银消片为上海市皮肤病医院院内制剂，临床应用 20 余年，前期临床研究显示，其治疗寻常性银屑病血热证安全性好，且价格低廉、疗效满意、可减少复发[4]，但是单用治疗中重度银屑病药力不够。因此，本研究通过随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）探讨龙葵银消片联合阿维 A 胶囊治疗中重度寻常型银屑病血热证的临床疗效及安全性，以期提高阿维 A 疗效并减少不良反应，为中重度银屑病的治疗提供新的、规范的中西医结合治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于上海市皮肤病医院门诊治疗的中重度寻常型银屑病患者共 134 例。西医诊断标准参照《临床皮肤病学》中寻常型银屑病的诊断标准[5]；中医证候诊断标准参照《中医外科学》中白疕血热证的辨证标准[6]。纳入标准如下。①年龄：18 ～ 70 岁。②符合寻常型银屑病血热证的诊断标准。③病程 0 ～ 20 年。④皮损严重程度：中度，皮损累及 3% ～ 10% 体表面积（body surface area，BSA），影响生活，患者期望治疗能改善生活质量，皮肤病生活质量指数（dermatology life quality index，DLQI）6 ～ 10 分；重度，皮损 > 10% BSA，极大影响患者生活质量，DLQI > 10 分。⑤治疗前血常规、肝肾功能无明显异常者。⑥签署知情同意书，同意接受治疗和各项检查并定期随访者。排除标准：①3 个月内曾进行系统治疗，包括大面积外用强效皮质内固醇或免疫抑制剂。②妊娠或哺乳期的女性患者。③合并有心脑血管以及肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者。④精神病患者。⑤治疗前血常规、肝肾功能异常者。⑥未按规定用药和配合检查导致无法判断疗效和安全性者。本研究涉及的治疗方案符合临床治疗指南规定。

1.2 研究方法

样本量以治疗有效率作为评价指标，根据两独立样本率的差异性检验计算公式计算。公式为：$n=[[p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)]/(p_1-p_2)^2]\times(\mu_{\alpha/2}+\mu_{\beta})^2$，取 $\alpha=0.05$（双侧），$\beta=0.20$（单侧），则 $\mu_{\alpha/2}=1.96$，$\mu_{\beta}=0.84$；设定预期阿维 A 胶囊联合龙葵银消片的总有效率 p_1 为 85.00%，取阿维 A 胶囊治疗银屑病有效率为 62.50%[7]，计算得出每组样本量约 56。按照脱失率为 20% 计算，共需要观察患者 134 例，每组 67 例。按随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组。

1.3 治疗方案

对照组：阿维 A 胶囊（规格：10 mg，批号：2016031、2017030、2018033，厂商：重庆华邦制药有限公司）口服，一日 2 次，每次 10 mg。治疗组：在对照组基础上加用龙葵银消片（规格：0.3 g，上

海市皮肤病医院自制制剂，由龙葵草、凤尾草、白芷、紫草、山药等药材组成，委托上海宝龙药业有限公司生产），一日 2 次，每次 2.4 g。两组均外用适量尿囊素维他乳膏（上海市皮肤病医院自制制剂），早晚各 1 次。连续治疗 12 周，治疗期间两组不能使用任何其他药物。

1.4 观察指标

主要疗效指标：临床疗效，用银屑病皮损面积和严重性指数（psoriasis area and severity index，PASI）表示。疗效指数＝（治疗前 PASI 总分－治疗后 PASI 总分）/ 治疗前 PASI 总分 ×100%。治愈：疗效指数≥ 90%；显效：60% ≤疗效指数≤ 89%；好转：20% ≤疗效指数≤ 59%；无效：疗效指数＜ 20%[4]。有效率＝（治愈＋显效＋好转）/ 总病例数 ×100%。

1.4.2 次要疗效指标

两组患者治疗前后 PASI 评分、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分，评估瘙痒、DLQI、汉密顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HAMD）。

1.4.3 安全性指标

包括血常规、肝肾功能及服药期间出现的不良反应发生情况。

1.5 不良反应

包括高脂血症、眼干、口干、甲沟炎等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析和处理。计量资料符合正态分布的以（$\bar{x}\pm s$）描述，采用 t 检验比较；不符合正态分布的采用中位数和四分位间距描述，采用非参数检验比较。计数资料采用频数（n）和构成比（%）描述，应用 χ^2 检验比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究流程图见图 1。研究过程中治疗组有 1 例患者因肝功能检查指标异常中止试验；对照组有 1 例

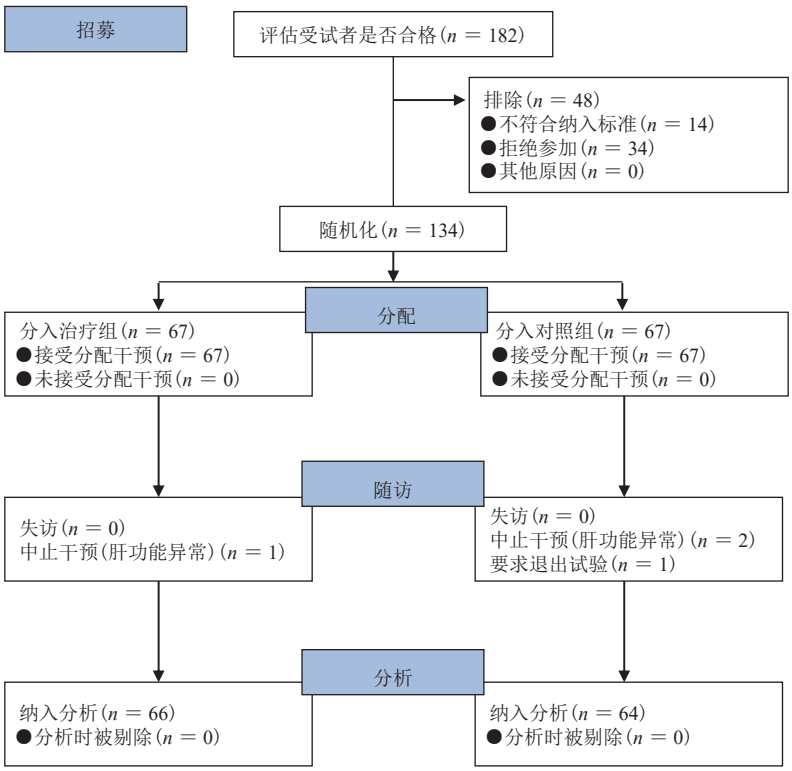


图 1 受试者纳入流程图

Figure 1 Flow chart of subject inclusion

患者自行要求退出，2 例患者因肝功能检查指标异常中止研究。最终共有 130 例患者完成研究，其中治疗组 66 例，对照组 64 例。治疗组中男 35 例，女 31 例；年龄 19 ～ 67 岁，平均（42.85±13.19）岁；病程 0.20 ～ 20.00 年，中位数为 8.50 年。对照组中男 31 例，女 33 例；年龄 20 ～ 69 岁，平均（45.08±13.87）岁；病程 0.20 ～ 20.00 年，中位数为 8.00 年。两组患者性别、年龄、病程、BSA、PASI、VAS、DLQI 及 HAMD（17 项）评分比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table Comparison of baseline characteristics of patients between the two groups

项目	治疗组（n=66）	对照组（n=64）	统计量	P值
性别（男/女）	35/31	31/33	3.33	0.07
年龄/岁	42.85±13.19	45.08±13.87	0.74	0.46
病程/年	8.50（13.00）	8.00（13.50）	−1.03	0.30
BSA/%	33.00（65.00）	22.00（62.00）	−0.73	0.47
PASI/分	10.50（18.80）	11.25（22.30）	−0.14	0.89
VAS/分	33.28±21.77	30.00±22.31	−0.66	0.51
DLQI/分	7.00（13.00）	7.50（14.00）	−0.30	0.77
HAMD/分	6.50（24.00）	6.00（25.00）	−1.05	0.30

2.2 两组临床疗效比较

治疗组有效率为 87.50%，对照组有效率为 70.00%，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。详见表 2。

2.3 两组 PASI、VAS、DLQI 及 HAMD 评分比较

两组患者治疗 12 周后的各项指标均较治疗前显著降低，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。两组间各指标变化比较，治疗组 PASI、VAS 评分降低幅度较对照组更大，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），而 DLQI 及 HAMD 评分两组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。详见表 3。

表 2 两组治疗前后疗效比较

Table 2 Comparison of curative effect between the two groups before and after treatment

组别	疗效/例				有效率/%	χ^2值	P值
	治愈	显效	好转	无效			
治疗组（n=66）	10	25	23	8	87.50	2.64	0.03
对照组（n=64）	5	16	14	19	70.00		

2.4 安全性比较

治疗过程中，治疗组不良反应发生率为 12.12%（8/66），2 例患者出现高脂血症，3 例眼干，3 例口干。对照组不良反应发生率为 34.38%（22/64），3 例患者出现高脂血症，6 例眼干，12 例口干，1 例甲沟炎，较治疗组升高（$P < 0.05$）。

3 讨论

寻常型银屑病属于自身免疫相关的慢性炎症性皮肤病，尚无根治方法。中国银屑病诊疗指南指出中重度寻常型银屑病需系统治疗[2]。传统的系统用药包括免疫抑制剂、维 A 酸类药物和富马酸酯等，但研究显示，这些药物治疗重度顽固性寻常型银屑病，达到 PASI 50 的患者占 20%，达到 PASI 75 的患者占 8%，达到 PASI 90 的患者占 4%，可见传统药物治疗重度银屑病较棘手[8-9]。目前，有很多研究报

表 3 两组治疗前后观察指标变化比较（单位：分）

Table3 Comparison of changes of observation indexes between the two groups before and after treatment（unit：score）

组别	PASI		VAS		DLQI		HAMD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	10.50（18.80）	2.15（7.21）*$^{\Delta}$	31.50（65.00）	5.00（32.00）*$^{\Delta}$	7.00（13.00）	5.00（8.00）*	7.00（24.00）	5.00（18.00）*
对照组	11.25（22.30）	4.20（9.50）*	26.50（62.00）	12.50（55.00）*	7.50（14.00）	5.50（9.50）*	6.00（25.00）	4.50（21.00）*
治疗组内	Z=−3.95	P=0.01	Z=−4.32	P=0.02	Z=−3.02	P=0.02	Z=−4.13	P=0.04
对照组内	Z=−3.81	P=0.01	Z=−3.83	P=0.03	Z=−3.27	P=0.02	Z=−4.00	P=0.04
组间	Z=−2.78	P=0.03	Z=−0.92	P=0.03	Z=−0.22	P=0.80	Z=−0.12	P=0.88

注：与治疗前比较，*$P < 0.05$；与对照组比较，$^{\Delta}P < 0.05$

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$; *vs* the control group, $^{\Delta}P < 0.05$

道中西医结合治疗中重度寻常型银屑病疗效肯定[10]。

中医认为寻常性银屑病属于血热风燥，肌肤失养，其中以血热为主[11]。针对银屑病的治疗方法主要是从血论治，以凉血为本。龙葵银消片是上海市皮肤病医院院内制剂，由龙葵、凤尾草、紫草、白芷、山药等五味药材组成。方中龙葵草，清热解毒散结，为君药。配以凤尾草、紫草，清热凉血、利湿解毒，为臣药。又以白芷，祛风解表，为正佐。以山药补脾胃、益肝肾，为反佐。众味协同，既能清热解毒、凉血祛风，又能匡扶正气。该药已在临床运用多年，前期随机、平行对照试验以郁金银屑片为对照[4]，观察龙葵银消片治疗寻常性银屑病的效果及安全性。结果显示，治疗组与对照组比较疗效差异无统计学意义。但该药有效率仅48.9%，说明单用龙葵银消片治疗中重度银屑病药力不足。本研究采用龙葵银消片联合阿维A胶囊治疗中重度寻常性银屑病，结果显示两组治疗后PASI、VAS、DLQI、HAMD评分均较治疗前显著降低，治疗组总有效率（87.50%）明显高于对照组（70.00%）。治疗组在改善PASI和瘙痒上优于对照组；而两组间DLQI、HAMD评分比较差异无统计学意义。

阿维A胶囊治疗中重度银屑病有效，该结果与既往研究结果一致[12]。阿维A胶囊属于第二代维A酸类药，其作用机制是调节皮肤增生和分化，抑制角质形成细胞增生，促进上皮角化恢复至正常；同时阿维A可以调节炎症和免疫反应，促进细胞分化，因此改善皮损情况[13]。从龙葵银消片的现代药理学角度分析，龙葵草中所含的生物碱和龙葵多糖等成分可以调节免疫，改善$CD4^+/CD8^+$T淋巴细胞比值[14]；凤尾草具有抗菌、抗氧化作用[15]；紫草中的有效成分紫草素、紫草多糖及萘醌类化合物等可抑菌、抗炎、调节机体免疫[16]；白芷具有抗炎抑菌、镇静作用[17]；山药具有抗氧化、调节免疫、保护胃肠作用[18]。概括起来，全方起到缓解炎症、改善免疫、镇静止痒作用，因此联合龙葵银消片可以提高单用阿维A胶囊的有效率，改善PASI评分和瘙痒。然而两组DLQI、HAMD评分比较差异无统计学意义，这可能与样本量较小有关。

治疗中出现了口干、眼干、高脂血症、甲沟炎等不良反应，这些不良反应多由阿维A胶囊引起[19]。本研究显示联合龙葵银消片后，治疗组不良反应发生率为12.12%，明显低于对照组的34.38%，说明龙葵银消片有助于防止阿维A胶囊引起的不良反应发生，主要是预防口干的发生。原因可能是该方有清热凉血作用，热去则口渴止；另一方面山药补脾胃，具有生津并防止口干的作用。

然而，本研究存在一定的局限性，本研究未设盲，未进行分配隐藏，研究结果可能存在偏倚，后期在此基础上可优化研究设计，增强结果的科学性。另外本研究无治疗结束后的随访观察，龙葵银消片联合阿维A胶囊的远期疗效有待于进一步探讨。

4 结论

龙葵银消片联合阿维A胶囊较单用阿维A胶囊治疗中重度寻常型银屑病血热证的临床效果更佳，同时可减少阿维A胶囊不良反应，更好地改善瘙痒症状，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, *et al*. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1549.

[2] 史玉玲 . 中国银屑病诊疗指南（2018版）解读 [J]. 同济大学学报（医学版）, 2019, 40(3): 265-267.

[3] 兰晓鸥 . 阿维A胶囊联合当归饮子加减治疗寻常型银屑病的临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用 , 2021, 15(6): 230-232.

[4] 章伟 , 戴尔红 , 张敏 , 等 . 龙葵银消片治疗寻常型银屑病的疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志 , 2011, 27(1): 24-25.

[5] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 科学技术出版社, 2010: 759-772.

[6] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 183-186.

（下转第258页）

与氯吡格雷的出凝血指标比较[J]. 安徽医药, 2019, 23(12): 2490-2493.
[12] 梁进杰, 陈协辉. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床应用进展[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2017, 5(3): 171-174.
[13] Ahn JH, Ahn Y, Jeong MH, *et al*. Ticagrelor versus clopidogrel in acute myocardial infarction patients with multivessel disease, from Korea acute myocardial infarction registry-national institute of health[J]. J Cardiol, 2020, 75(5): 478-484.
[14] Goto S, Huang CH, Park SJ, *et al*. Ticagrelor *vs* clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome-randomized, double-blind, phase III PHILO study[J].Circ J, 2015, 79(11): 2452-2460.
[15] Sun Y, Li CZ, Zhang LN, *et al*. Clinical outcomes after ticagrelor and clopidogrel in Chinese post-stented patients[J]. Atherosclerosis, 2019, 290(11): 52-58.
[16] 孙弋, 华尉利, 杨劲. 血小板功能检测指标的研究进展及其在新药研发中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(16): 1531-1536.
[17] 钟涛, 许伟, 胡海亮, 等. 应用TEG监测冠心病患者的凝血状态及评价抗血小板聚集效果的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1484-1491.
[18] 王丽丽, 李群, 康林, 等. 应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 281-284.
[19] 胡著涛, 刘子龙, 柯福升, 等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血小板抑制率情况的研究[J]. 北京医学, 2018, 40(9): 818-819.

(编辑：王 佳)

(上接第252页)

[7] 卢晓燕, 甘泉, 甘才斌. 苦丹丸联合阿维A胶囊治疗寻常型银屑病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 2063-2067.
[8] 李欣, 李斌, 李福伦, 等. 寻常型银屑病进行期血热证与方药的相关性研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 843-847.
[9] 邵娟, 陈树民. 寻常型银屑病患者求医行为的调查与分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, (2): 93-95.
[10] 龚丽萍, 黄港. 中西医结合治疗重度寻常型银屑病疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(5): 889-890.
[11] 尚俊良, 徐佳, 王莒生, 等. 银屑病中医研究概述[J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1971-1974.
[12] 梁俊明. 阿维A治疗重症银屑病临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(4): 179-180.
[13] 付芬, 谌莉媚. 阿维A联合中药药浴治疗脓疱型银屑病临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(1): 156-159.
[14] 宋文娟, 顾伟. 龙葵药理学研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(2): 304-308.
[15] 高燕萍, 吴强, 张亚梅, 等. 凤尾草化学成分及药理活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(29): 126-130.
[16] 王一全, 吕鹏. 紫草药理作用及应用现状[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(05): 373-75.
[17] 王蕊, 刘军, 杨大宇, 等. 白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 123-128.
[18] 陈梦雨, 刘伟, 俞桂新, 等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(2): 62-66.
[19] 林静, 杨学平, 单萍. 阿维A所致不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 528

(编辑：刘玲玲)