

桐油联合阿维 A 酸对银屑病的疗效及其对 IL-23/Th17 信号通路的影响

宋欣, 陈欢, 周雯露, 熊文, 吴绍芳(丽水市中心医院皮肤科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 观察桐油联合阿维 A 酸对轻、中度寻常型银屑病的疗效及其对 IL-23/Th17 信号通路的影响。方法 将 196 例寻常型银屑病患者随机分为桐油组及对照组, 每组 98 例, 对照组患者均给予阿维 A 酸联合窄谱中波紫外线(NB-UVB)治疗, 桐油组患者在对照组治疗基础上给予桐油外敷。以银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评价桐油组及对照组疗效。酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测治疗前后 2 组皮损组织中 IL-17、IL-22、TNF- α 和 IL-23 水平变化。免疫组织化学法分析治疗前后 2 组皮损组织中 Th17 细胞含量变化。结果 桐油组的总有效率(94.90%)显著高于对照组(76.53%)($P<0.05$)。与治疗前相比, 治疗后 2 组 PASI 评分均显著降低($P<0.01$), 且治疗后桐油组显著低于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比, 治疗后 2 组皮损中 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 水平均显著降低($P<0.05$), 且治疗后桐油组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后 2 组患者皮损组织中 Th17 细胞百分比显著低于治疗前, 且桐油组显著低于对照组($P<0.05$)。桐油组不良反应发生率(14.29%)略高于对照组(10.20%), 但差异不具有统计学意义。结论 桐油外敷联合阿维 A 酸治疗轻、中度寻常型银屑病有较好的疗效, 其机制可能与抑制患者皮损组织中 IL-23/Th17 信号通路的活性有关。

关键词: 桐油; 阿维 A 酸; 寻常型银屑病; IL-23/Th17 信号通路

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)22-2843-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.019

引用本文: 宋欣, 陈欢, 周雯露, 等. 桐油联合阿维 A 酸对银屑病的疗效及其对 IL-23/Th17 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2843-2847.

Effect of Tung Oil Combined with Acitretin on Psoriasis Vulgaris and Its Effect on IL-23/Th17 Signaling Pathway

SONG Xin, CHEN Huan, ZHOU Wenlu, XIONG Wen, WU Shaofang(Department of Dermatology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of Tung oil combined with acitretin on mild to moderate psoriasis vulgaris and its effect on IL-23/Th17 signaling pathway. **METHODS** One hundred and ninety six patients with psoriasis vulgaris were randomly divided into tung oil group($n=98$) and control group($n=98$). The control group were treated with acitretin combined with narrow-band UVB (NB-UVB) treatment. The patients of tung oil group were given a topical application of Tung oil on the basis of the control group. The efficacy of the tung oil group and the control group was evaluated by the psoriasis area and severity index(PASI). The levels of IL-17, IL-22, TNF- α and IL-23 in the lesions of the two groups before and after treatment were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemistry was used to analyze the changes of Th17 cell in the lesions of the two groups before and after treatment. **RESULTS** The total effective rate of the tung oil group (94.90%) was significantly higher than that of the control group (76.53%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment, the PASI scores of the two groups were significantly lower after treatment($P<0.01$). And the PASI score of the tung oil group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of IL-23, IL-17, IL-22 and TNF- α in the lesions of the two groups were significantly lower after treatment($P<0.05$), and the tung oil group were significantly lower than those in the control group after treatment($P<0.05$). The percentage of Th17 cells in the lesions of the two groups was significantly lower than that before treatment, and the tung oil group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the tung oil group (14.29%) was slightly higher than that in the control group (10.20%), but the difference was not statistically significant. **CONCLUSION** Tung oil external application combined with acitretin has a good curative effect on mild to moderate psoriasis vulgaris. The mechanism may be related to the inhibition of IL-23/Th17 signaling pathway activity in skin lesions.

KEYWORDS: Tung oil; acitretin; psoriasis vulgaris; IL-23/Th17 signaling pathway

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 病程较长, 易复发, 部分病例几乎终生不愈, 严重影响患者的身体健康和精神状况。根据临床和病理特征,

银屑病可分为寻常型、关节炎型、脓疱型和红皮病型 4 大种类。其中, 寻常型银屑病临床上最为常见, 是免疫介导的慢性皮肤病之一^[1], 其发病率

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2018PR905); 丽水市科技局计划项目(20140221043)

作者简介: 宋欣, 女, 副主任医师 Tel: 13567638863 E-mail: zhubang055@163.com

约为 2%~5%，好发于 20~40 岁的人群^[2]，大多急性发病，由于患者皮肤可出现红斑鳞状丘疹，并伴有灰白色或银白色鳞屑，引起皮肤瘙痒和疼痛，且可迅速扩延全身，严重影响患者的日常生活。目前，白细胞介素 23(IL-23)/T 辅助细胞 17(Th17) 轴已被鉴定为银屑病发病机制中的主要途径。IL-23 能够促进 Th17 细胞的增殖，并促进其分泌 IL-17A、IL-22 以及肿瘤坏死因子(TNF)^[3]，导致促炎细胞因子的产生(包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF)以及表皮角质细胞的依赖性增殖。因此，阻断 IL-17A 或 IL-17 受体可能成为治疗寻常型银屑病的有效疗法^[4]。

桐油(Tung Oil)为油桐(*Aleurites fordii* Hemsl.)的种子中所提取的油脂，味甘、辛，性寒，具有涌吐痰涎，清热解毒，收湿杀虫，润肤生肌之效^[5]。据《本草纲目》记载，桐油主治摩疥癬虫疮毒肿等。许慧文等^[6]研究发现，桐油调入中药外敷联合阿昔洛韦治疗带状疱疹，能显著改善患者皮损状况，且对机体免疫功能有一定的调节作用。郑若菲等^[7]研究表明，桐油石膏能减轻盐酸胺碘酮注射液所致静脉炎的疼痛，缓解红肿，恢复血管弹性，提示桐油对皮肤疾病具有良好的治疗作用。但桐油对寻常型银屑病的疗效尚未见报道，因此笔者团队研究桐油在临床中治疗轻、中度寻常型银屑病的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 9 月—2018 年 3 月丽水市中心医院皮肤科门诊及住院轻、中度寻常型银屑病患者 196 例作为研究对象，采用随机数字表法分为桐油组及对照组。桐油组中男 55 例，女 43 例，年龄 22~47 岁，平均(33.61 $\pm$ 10.46)岁；对照组男 50 例，女 48 例，年龄 20~50 岁，平均(36.30 $\pm$ 9.64)岁。所有寻常型银屑病患者均符合以下纳入标准：①符合《中国临床皮肤病学》对寻常型银屑病的诊断标准^[8]，且运用银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评估患者的病情，入选者 PASI $\leq$ 12 分；②患者年龄在 20~60 岁；③治疗前 3 个月内未服用糖皮质激素、免疫抑制剂及维 A 酸类药物，同时治疗前 1 个月内未予银屑病外用药物；④自愿参加，签署知情同意书。排除标准：①妊娠或哺乳期妇女，3 个月内有生育计划者；②近 1 个月内服糖皮质激素和(或)

免疫抑制剂类药物以及维 A 酸类药物，2 周内外用糖皮质激素制剂、维 A 酸类药物及维生素 D3 衍生制剂；③合并有心血管、脑血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。2 组患者在性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

对照组患者均给予阿维 A 酸(重庆华邦制药有限公司，规格：10 mg) 40 mg，每日 1 次，口服，同时给予配合窄谱中波紫外线(NB-UVB)治疗，起始剂量为 0.5 J $\cdot$ cm⁻²，根据照射后患者皮肤的反映情况进行调整，若皮肤照射部位未出现红斑等症状，可在上次照射剂量基础上每次增加 20%，若出现轻度瘙痒、红斑等症状，可暂用原剂量，待症状消失后再增加，若出现水疱、疼痛性红斑等严重情况，可暂停，待皮肤恢复正常后，再进行治疗，剂量可减少 20%，隔日 1 次，连续治疗 8 周，最大累计剂量应 $\leq$ 2.0 J $\cdot$ cm⁻²。注意龟头等生殖器的皮损部位不接受 NB-UVB 治疗。桐油组患者在对照组治疗基础上，外敷桐油石膏，治疗方法为取桐油 20 mL、石膏 40 g，先将石膏调成细粉，加入桐油调成糊状，直接涂于患处，外以纱布固定^[9]，每日 2 次，共治疗 8 周。

为了确保研究数据的完整准确，所有入选对象就诊时均建立健康档案，并由专门的工作人员进行随访，若为门诊病例，应根据健康档案通知患者的就诊时间，保证患者每日治疗的依从性；若为住院患者，应由专门的治疗医师进行治疗方案的制定，保证医嘱的及时执行，出院后归入门诊病历建立健康档案，保证治疗的依从性。详细记录治疗过程中患者的银屑病皮损面积的变化、起效时间、疗效指数，监测并记录患者的血常规、尿常规、肝肾功能、皮肤黏膜不良反应等情况。

1.3 观察指标

1.3.1 皮肤损伤评分方法^[10] 使用 PASI 评估量表作为评价皮损的指标。

1.3.2 疗效判定 根据疗效指数对临床疗效进行判定。疗效指数=(治疗前 PASI 评分-治疗后 PASI 评分)/治疗前 PASI 评分 $\times$ 100%。治愈：疗效指数 $\geq$ 90%；显效：60% $\leq$ 疗效指数 $<$ 90%；有效：20% $\leq$ 疗效指数 $<$ 60%；无效：疗效指数 $<$ 20%。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

1.3.3 皮损处 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 细胞因子的测定 分别于治疗前以及治疗 8 周后取皮损组织,加入 PBS 缓冲液进行匀浆,以 3 000 r·min⁻¹ 速度离心 5 min,取上清液置于-80 °C 冰箱内待测。使用 ELISA 测定皮损中 IL-17、IL-23、IL-22 以及 TNF- α 的水平(ELISA 试剂盒均购自美国 Abcam,批号分别为 ab10745、ab10771、ab10792、ab10704)。操作方法严格按试剂盒说明书进行。

1.3.4 皮损中 Th17 细胞的表达 分别于治疗前以及治疗 8 周后取皮损组织,进行常规石蜡包埋,切取厚度 3 μ m 的切片,脱蜡水化并微波抗原修复后加入生物素化二抗,DAB 显色,苏木素复染,封片后镜检,图像分析、拍照。采用免疫组织化学法检测 CD4 及 IL-17 在细胞中的表达,在荧光显微镜下观察成像情况:红色为 CD4;绿色为 IL-17;黄色为 CD4+IL-17,即为 Th17 细胞。通过多光谱成像仪采集图像并分析光谱信号,每张切片 3 个高倍视野,取其平均值。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组患者的 PASI 评分、治疗前后的细胞因子水平变化以及 Th17 细胞含量变化等免疫调节指标采用 *t* 检验;2 组患者治疗总的有效率、不良反应发生率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

桐油组的总有效率(94.90%)显著高于对照组(76.53%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 2 组治疗前后 PASI 评分的比较

与治疗前相比,2 组治疗后 PASI 评分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 8 周后,桐油组的 PASI 评分显著低于对照组,差异具有统

计学意义($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 1 2 组患者治疗有效率($n=98$)

Tab. 1 Effective rate of treatment in 2 groups of patients ($n=98$)

分组	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总的有效率/例(%)
桐油组	50	30	13	5	93(94.90) ¹⁾
对照组	20	30	25	23	75(76.53)

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 2 桐油组与对照组治疗前后 PASI 评分比较($n=98$)

Tab. 2 Comparison of PASI scores before and after treatment between tung oil group and control group($n=98$)

分组	治疗前	治疗 8 周后
桐油组	13.05 $\pm$ 3.87	6.23 $\pm$ 3.21 ¹⁾²⁾
对照组	12.74 $\pm$ 2.62	8.21 $\pm$ 4.46 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with the control group, ²⁾ $P < 0.05$.

2.3 2 组治疗前后 Th17 相关细胞因子水平的比较

治疗前,2 组皮损组织中 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 比较差异不具有统计学意义。经 8 周治疗后,2 组皮损中 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 水平均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且桐油组患者治疗 8 周后 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF α -水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 3。

2.4 2 组治疗前后 Th17 细胞百分比比较

2 组治疗前患者皮损组织真皮层中均可见大量的 Th17 细胞浸润,血管周围也可见部分表达;而治疗后仅有少量 Th17 细胞浸润。2 组患者治疗后皮损组织中 Th17 细胞百分比显著低于治疗前,且桐油组患者治疗后 Th17 细胞百分比显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 3 2 组治疗前后细胞因子的比较($n=98$)

Tab. 3 Comparison of cytokines before and after treatment in both groups($n=98$)

分组	时间	IL-17	IL-23	IL-22	TNF- α
桐油组	治疗前	231.27 $\pm$ 38.45	31.29 $\pm$ 16.24	108.47 $\pm$ 8.56	78.27 $\pm$ 6.67
	治疗 8 周后	197.87 $\pm$ 21.56 ¹⁾²⁾	17.21 $\pm$ 9.8 ¹⁾²⁾	72.81 $\pm$ 9.67 ¹⁾²⁾	65.78 $\pm$ 5.21 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	247.21 $\pm$ 71.27	35.39 $\pm$ 18.26	111.35 $\pm$ 9.21	81.32 $\pm$ 9.25
	治疗 8 周后	227.21 $\pm$ 86.32 ¹⁾	28.42 $\pm$ 16.92 ¹⁾	87.65 $\pm$ 8.67 ¹⁾	59.21 $\pm$ 4.17 ¹⁾

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 4 桐油组与对照组治疗前后细胞因子的比较($n=98$)
Tab. 4 Comparison of cytokines before and after treatment of tung oil group and control group($n=98$)

分组	时间	Th17 细胞比率/%
桐油组	治疗前	10.23±2.54
	治疗 8 周后	5.87±1.76 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	11.18±3.27
	治疗 8 周后	8.21±4.86 ¹⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与对照组比较，²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.5 不良反应观察

在治疗期间，对照组 6 例患者出现皮肤干燥，2 例出现皮肤瘙痒，2 例出现皮肤发热；桐油组 8 例患者出现皮肤干燥，2 例出现皮肤瘙痒，4 例出现皮肤发热。桐油组不良反应发生率(14.29%)略高于对照组(10.20%)，但差异不具有统计学意义。

3 讨论

寻常型银屑病是一种慢性、较难治愈的、免疫介导的皮肤疾病。银屑病的发病是由于多种免疫细胞(淋巴细胞、树突细胞和角质形成细胞)之间复杂的相互作用造成的。皮肤中免疫系统的失调促进表皮角质形成细胞的异常增殖，导致在银屑病中看到明显增厚的鳞片状斑块。病理性的 T 淋巴细胞和树突细胞释放各种细胞因子，促进了角质形成细胞的异常增殖。目前大量的研究已经证实，IL-23/Th-17 轴是导致银屑病皮肤特征性分子、细胞和结构变化的主要信号通路^[11-12]。

在寻常型银屑病皮肤病变的起始阶段，未知的环境刺激或耐受性丧失(例如自身抗原活化)导致 TNF 的产生和随后皮肤树突细胞的活化。来自皮肤树突细胞的细胞因子 IL-23 大量增加，随后刺激产生 IL-17 的不同亚群的细胞大量增殖，包括 CD4+辅助性 T 细胞，细胞毒性 CD8+T 细胞。在存在 IL-23 的含量上升的情况下，Th17 细胞数量增加，并产生大量 IL-17、IL-22 和 TNF- α 。IL-22 与 IL-17 诱导的角质形成细胞产生的 IL-19 和 IL-36 一起促成表皮增生和终末分化改变，导致慢性银屑病患者皮肤增厚的特征性增厚。此外 TNF- α 能通过激活银屑病相关基因与 IL-17 协同作用，从而促进角质形成细胞的过度增殖^[13]。总而言之，IL-23、IL-22、IL-17 以及 Th17 细胞是治疗银屑病的关键靶点。因此，通过干预该通路的活性对于缓解银屑病患者病情具有重要临床意义。

寻常型银屑病在传统中医学中可归属于“白

疔风”“松皮癣”范畴，其主要病机为先天不足、饮食劳伤、情志不遂、外感邪气等因素侵袭，导致邪郁化火，热毒壅滞于皮肤，气血流窜于外发而为疹，日久肌肤失于濡养，则皮损瘙痒、干燥、脱屑，因此，本病初期皮肤外在之邪多以热毒壅滞，气血不流通为主，故本病初期外敷疗法应以清热解毒、疗疮止痒为主。桐油是大戟科油桐属植物油桐 *Vernicia fordii* (Hemsl.) Airy Shaw 种子榨出的油，是一种传统的外用中药，甘辛，性寒，有毒，主要用于探吐风痰，外用治疥癣，脓疮，汤火伤，冻疮皲裂等，具有良好的疗疮解毒的功效。笔者所在医院将桐油结合石膏制成特制的外用制剂，成为长期治疗银屑病的经验用方，对治疗寻常型银屑病有较好的疗效。

阿维 A 酸是第 2 代芳香维甲酸依曲替酯代谢产物，具有抑制肌体表皮细胞过度增殖、分化，控制皮损部位的炎症反应的作用，是临床治疗中、重度银屑病的主要药物^[14]。本研究采用桐油外敷联合阿维 A 酸治疗寻常型银屑病，结果显示，桐油组治疗后寻常型银屑病的红斑、丘疹、鳞屑、皮损面积等症状显著改善，PASI 评分显著低于对照组，且总有效率高于对照组，提示桐油外敷联合阿维 A 酸可显著改善寻常型银屑病的红斑、丘疹、鳞屑等症状，减少皮损面积，临床疗效优于单纯使用阿维 A 酸。

同时，本研究结果还显示，桐油组干预 8 周后，患者皮损组织中 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 含量均显著降低，皮损组织中 Th17 细胞百分比显著低于治疗前，且优于对照组，提示桐油可能通过降低皮损中 IL-23、IL-17、IL-22 和 TNF- α 等细胞因子的含量以及 Th17 细胞百分率，从而参与寻常型银屑病的治疗过程。

综上所述，桐油治疗轻、中度寻常型银屑病有较好的疗效，其机制可能与抑制皮损组织中 IL-23/Th17 信号通路的活性有关。

REFERENCES

- [1] ZANINZHOROV A, WEISS J M, TRZECIAK A, et al. Cutting edge: selective oral ROCK2 inhibitor reduces clinical scores in patients with psoriasis vulgaris and normalizes skin pathology via concurrent regulation of IL-17 and IL-10 [J]. J Immunol, 2017, 198(10): 3809-3814.
- [2] WANG L, YANG H, LI N, et al. Acupuncture for psoriasis: protocol for a systematic review [J]. BMJ Open, 2015, 5(6): e007526. Doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007526.
- [3] WANG X Y, CHEN X Y, LI J, et al. MiR-200a expression in CD4⁺ T cells correlates with the expression of Th17/Treg cells

- and relevant cytokines in psoriasis vulgaris: A case control study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017(93): 1158-1164. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.055.
- [4] HUANG M X, ZHU L, WU H H, et al. Common animal models in the research process of psoriasis [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2018, 28(9): 640-645.
- [5] MENG S, LIN Z, WANG Y, et al. Psoriasis therapy by Chinese medicine and modern agents [J]. *Chin Med*, 2018, 13(1): 16. Doi: 10.1186/s13020-018-0174-0.
- [6] 许慧文, 陈尚懿, 钟柳美, 等. 桐油调入中药外敷联合阿昔洛韦对带状疱疹患者皮损恢复效果及对免疫功能的影响[J]. *新中医*, 2016, 48(8): 120-121.
- [7] 郑若菲, 王淑玉. 两种方法治疗盐酸胺碘酮注射液所致静脉炎的临床研究[J]. *海峡药学*, 2015, 27(12): 191-192.
- [8] ZHAO B. *China Clinical Dermatology* [M]. Nanjing: Phoenix Science Press, 2009: 1166
- [9] CAO J R, LIANG Y H, ZHENG Y L. An analysis of the efficacy of Tung oil gypsum treating suppurative phlebitis [J]. *J Clin Med Pract(实用临床医药杂志)*, 2011, 15(6): 22-23.
- [10] 徐文俊, 毛常亮, 冯仁洋, 等. 凉血活血汤对寻常型银屑病进展期患者外周血 Th17 相关因子的干预作用[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018, 34(1): 45-47.
- [11] 钟道清, 林玲, 罗权. 寻常型银屑病患者外周血中 Th17 细胞的表达及临床意义[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2012, 19(3): 154-156.
- [12] HAWKES J E, CHAN T C, KRUEGER J G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017(140): 645-653.
- [13] WANG C Q, AKALU Y T, SUAREZ-FARINAS M, et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2013(133): 2741-2752.
- [14] HE F, YIN Z Q. Biologic therapy for pustular psoriasis [J]. *China J Leprosy Skin Dis(中国麻风皮肤病杂志)*, 2019, 35(4): 249-252.
- 收稿日期: 2018-12-28
(本文责编: 蔡珊珊)