

· 临床研究 ·

基于 Th17/Treg 平衡轴观察桂枝汤合玉屏风散加减治疗慢性自发性荨麻疹的临床疗效

刘春保, 陆江涛, 孔珍珍, 关吉利(广州中医药大学附属三亚市中医院皮肤科, 海南 三亚 572000)

摘要: **目的** 评价桂枝汤合玉屏风散加减治疗慢性自发性荨麻疹(风寒袭表、营卫不和证)的临床疗效及对辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)平衡轴的影响。**方法** 将 116 例慢性自发性荨麻疹患者随机分为试验组(58 例)和对照组(58 例)。对照组口服抗组胺药物(依巴斯汀片、地氯雷他定片);试验组在对照组的基础上加用桂枝汤合玉屏风散加减;疗程 12 周,治疗结束后随访 8 周。检测指标:7 d 荨麻疹活动度评分(UAS7)、慢性荨麻疹患者生活质量评估问卷(CUQ2oL)、荨麻疹控制程度测试(UCT)达标率、中医证候评分、相关生物学指标[D-二聚体(D-D)、总免疫球蛋白 E(TIgE)及补体 C3、C4 水平;Th17、Treg 细胞占比及 Th17/Treg 比值;白细胞介素 17(IL-17)、IL-23、IL-35 和转化生长因子 β (TGF- β)水平]。采用 UAS7 评分下降指数(SSRI)作为疗效评价标准。**结果** 治疗后,两组患者不同时点的 UAS7 评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),且试验组明显低于同期对照组($P < 0.05$);在治疗后 4、8、12 周和随访 4、8 周,试验组患者的 UCT 达标率均明显高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的 CUQ2oL 量表各因子评分及总评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),外周血 D-D、TIgE 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),C3、C4 水平明显高于治疗前($P < 0.05$);Th17 细胞水平及 Th17/Treg 比值明显低于治疗前($P < 0.05$),Treg 细胞水平明显高于治疗前($P < 0.05$);IL-17、IL-23、TGF- β 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),IL-35 水平明显高于治疗前($P < 0.05$);两组患者的证候积分明显下降($P < 0.05$);试验组与治疗后对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),以试验组效果更为明显。试验组的愈显率为 60.34%(35/58),明显高于对照组的 39.66%(23/58),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在抗组胺药物基础上联合桂枝汤合玉屏风散加减治疗,可控制慢性自发性荨麻疹患者的疾病活动度,提高病情控制效果,改善患者生活质量,提高疗效,其作用机制可能与调节 Th17、Treg 细胞水平及相关炎症因子的表达,维持 Th17/Treg 免疫平衡有关。

关键词: 慢性自发性荨麻疹;桂枝汤;玉屏风散;辅助性 T 细胞 17;调节性 T 细胞;免疫平衡**中图分类号:** R275.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2024)11-1781-07**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.11.018**To Observe the Clinical Efficacy of Modified Guizhi Decoction Combined with Yupingfeng Powder in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Based on Th17/Treg Balance Axis**

LIU Chunbao, LU Jiangtao, KONG Zhenzhen, GUAN Jili (Department of Dermatology, Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Sanya 572000 Hainan, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of modified Guizhi Decoction combined with Yupingfeng Powder on chronic spontaneous urticaria (CSU) (wind-cold invading exterior, *ying-wei* disharmony syndrome) and its influence on Th17/Treg balance axis. **Methods** A total of 116 patients with CSU were randomly divided into control group (58 cases) and test group (58 cases). The control group was treated with oral antihistamines (ebastine tablets, loratadine tablets). The test group was additionally treated with Guizhi Decoction and modified Yupingfeng Powder on

收稿日期: 2024-05-31

作者简介: 刘春保,男,硕士,副主任医师,研究方向: 皮肤病的临床治疗。Email: lcb77446510@163.com。

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(15A200031)。

the basis of the control group. The course of treatment was 12 weeks and followed up for eight weeks. Indices detection include: the weekly score of urticaria severity (UAS7), chronic urticaria quality of life questionnaire (CUQ2oL), the standard-reaching rate of urticaria control test (UCT), TCM syndrome score, and related biological parameters [levels of D-dimer (D-D), total immunoglobulin E (TlgE), complement C3 and C4, Th17, proportion of Th17 and Treg cells, ratio of Th17/Treg, levels of interleukin (IL) -17, IL-23, IL-35, and transforming growth factor- β (TGF- β)]. UAS7 symptom score reduce index (SSRI) was used as a criterion for efficacy evaluation. **Results** After treatment, the UAS7 scores of the two groups at different time points were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those were significantly lower in the test group than in the control group ($P < 0.05$). At 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment, and at 4 weeks and 8 weeks of follow-up, the standard-reaching rate of UCT in the test group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the factor scores and total scores of CUQ2oL scale of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of D-D and TlgE of peripheral blood were also significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). But the levels of C3 and C4 were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of Th17 cells and the ratio of Th17/Treg were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Treg cell level was obviously increased after treatment ($P < 0.05$). In addition, the levels of IL-17, IL-23 and TGF- β were obviously decreased after treatment ($P < 0.05$). IL-35 level was obviously increased after treatment ($P < 0.05$). TCM syndrome score of two groups reduced obviously ($P < 0.05$). The difference was statistically significant ($P < 0.05$) by comparison between the control group after treatment and the test group. Furthermore, the test group showed a significant effect. The cure-markedly effective rate of test group was 60.34% (35/58), which was significantly higher than that of control group [39.66% (23/58)]. The difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** A combination of modified *Guizhi* Decoction and *Yupingfeng* Powder therapies on the basis of antihistamines can control the disease activity of CSU patients, improve the disease control effect, improve the quality of life, and increase effectiveness. Its mechanism of action may be related to the regulation of the levels of Th17, Treg cells and the expression of related inflammations, and the maintenance of Th17/Treg immune balance.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria; *Guizhi* Decoction; *Yupingfeng* Powder; Th17 cells; Treg cells; immune balance

慢性荨麻疹是指风团每天发作或间歇发作, 持续时间 > 6 周, 包括慢性自发性荨麻疹(Chronic spontaneous urticaria, CSU)和慢性诱导性荨麻疹2类, 其中CSU约占2/3。CSU的人群患病率为0.5%~5%, 女性患病率高于男性^[1-2]。慢性荨麻疹的病因或诱因复杂, 常难以明确。肥大细胞是慢性荨麻疹的关键效应细胞, 但其发病机制复杂, 涉及多种炎症因子、免疫细胞及免疫微环境等^[3]。CSU被认为是自身免疫性疾病, 除肥大细胞外, 嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T细胞等也参与了CSU的自身免疫反应, 使炎症反应更为复杂; 非组胺依赖性炎症反应使得部分患者对抗组胺药物无效, 导致病情反复发作、迁延不愈, 患者生活质量受到严重影响, CSU已成为临床上亟待解决的难题之一^[4-6]。

中医将CSU归为“瘾疹”范畴, 其病机为禀赋不耐, 卫外不固, 腠理开合失司, 风邪为患, 挟寒、热、湿之邪入侵, 客于肌表, 使营卫失调、腠理郁闭而发病^[7-8]。《金匱要略》有云: “寸口脉迟而缓, 迟则为寒, 缓则为虚, 营缓则为亡血, 卫缓则为中风。邪气中经, 则身痒而瘾疹。”外感风寒, 营卫运行失和, 气血津液运行不调, 是引起风团瘙痒的重要病机。《灵枢·营卫生会》曰: “气血衰……其营气衰少, 而卫气内伐。”可见“营卫不和”是瘾疹发生的重要病因。因此, 本课题组以“和”法为基础, 采用调和营卫之法, 临床上以桂枝汤合玉屏风散加减、瘾疹丸、加味玉屏风散等方药治疗慢性荨麻疹, 疗效确切^[9-11]。

免疫失衡是CSU发病的主导机制, 既往研究多

集中于辅助性 T 细胞 1(Th1)/辅助性 T 细胞 2(Th2)失衡, 近来研究发现辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)失衡亦是 CSU 发病的重要机制。Th17 细胞及其效应因子白细胞介素 17(IL-17)、IL-23 增加, Treg 细胞及其效应因子 IL-35 减少, 转化生长因子 β 1(TGF- β 1)增加, 导致 Th17/Treg 失衡, 免疫应答紊乱, 与 CSU 病情严重程度和疾病活动度密切相关^[4,12]。因此, 本研究拟观察桂枝汤合玉屏风散加减治疗 CSU (风寒袭表、营卫不和证)的疗效, 并基于 Th17/Treg 平衡轴探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 根据前期临床观察^[9-11]情况, 本研究拟以荨麻疹控制程度测试(UCT)达标率为主要疗效指标; 采用两组率检验的样本量计算公式, 其中显著性检验水平双侧 $\alpha=0.05$, 检验效能 $(1-\beta)=0.80$; 两组样本量按 1:1 设计, 计算每组需要 55 例受试者, 考虑脱落率(不超过 20%)后计划每组纳入 64 例; 采用 SPSS 26.0 软件生成 128 个随机数字。患者根据就诊先后顺序入组, 所有受试者均来源于广州中医药大学附属三亚市中医院皮肤科门诊, 纳入时间为 2022 年 10 月至 2023 年 10 月。实际纳入了 125 例受试者, 3 个随机号未使用; 其中对照组纳入 63 例, 试验组纳入 62 例; 对照组剔除 3 例, 脱落、失访 2 例, 完成 58 例; 试验组剔除 1 例, 脱落、失访 3 例, 完成 58 例。两组患者基线资料的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 结果见表 1。本研究经广州中医药大学附属三亚市中医院医学伦理委员会批准, 伦理编号: BF202210075。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	男性例数 /女性例数	年龄/岁	病程/年	疾病活动度/例		身体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
					中度	重度	
对照组	58	40/18	36.49 $\pm$ 9.71	3.72 $\pm$ 3.05	37	21	21.95 $\pm$ 2.37
试验组	58	37/21	35.92 $\pm$ 10.36	3.95 $\pm$ 3.27	35	23	21.77 $\pm$ 2.45

1.2 诊断标准

1.2.1 CSU 西医诊断标准 参照《中国荨麻疹诊疗指南(2022 版)》^[2]制定: 皮损为自发性风团和/或血管性水肿, 伴瘙痒, 一般 24 h 内可消退, 消退后不留痕迹, 每日或间歇发作, 持续时间 >6 周, 自发发生, 无明确诱因。

1.2.2 中医辨证标准(风寒袭表、营卫不和证) 参照

《瘾疹(荨麻疹)中医治疗专家共识》^[13]制定。主证: 淡红色风团, 瘙痒, 遇冷则剧, 得暖则减; 或伴恶风畏寒, 口不渴; 舌质淡红, 苔薄白, 脉浮紧。

1.3 纳入标准 ①西医诊断为 CSU; ②中医辨证为风寒袭表、营卫不和证; ③每周至少发作 2 次; ④标准剂量的二代抗组胺药物治疗超过 2 周, 病情仍未得到控制; ④中、重度疾病活动度, 即 7 d 荨麻疹活动度评分(UAS7) ≥ 16 分; ⑤年龄 18~65 岁, 性别不限; ⑥患者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①各种慢性诱导性荨麻疹、急性荨麻疹; ②近 2 个月系统接受糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗者; ③合并特异性皮炎、湿疹、神经性皮炎等慢性瘙痒性皮肤病者; ④合并严重哮喘或严重心肺、肝肾、凝血功能障碍者; ⑤妊娠或哺乳期妇女; ⑥合并肿瘤、精神类疾病、认知功能障碍者; ⑦有酒精、药物滥用病史者; ⑧合并血液系统、免疫系统疾病者。

1.5 剔除标准 误纳入的受试者及严重违背治疗方案的受试者作剔除处理。

1.6 脱落、失访标准 因不良事件、缺乏疗效要求撤回知情同意者, 作脱落处理; 连续 2 个访视点未就诊, 无法取得联系者, 作失访处理。

1.7 治疗方法

1.7.1 对照组 参照《中国荨麻疹诊疗指南(2022 版)》^[2], 采用依巴斯汀片(艾美罗医用药物工业有限公司, 批准文号: H20140856)加倍剂量口服, 每次 20 mg, 每天 1 次, 连续 2 周; 若病情未得到控制(UAS7 ≥ 7 分), 加用地氯雷他定片(海南普利制药股份有限公司, 国药准字 H20020088), 每次 5 mg, 每天 1 次, 连续 2 周; 诱导缓解后进行维持治疗, 共 12 周。治疗结束后随访 8 周。

1.7.2 试验组 在对照组的治療基础上给予桂枝汤合玉屏风散加减内服。处方: 桂枝 10 g、白芍 10 g、大枣 10 g、黄芪 20 g、白术 10 g、防风 10 g、生姜 10 g、甘草 10 g、苏叶 10 g、荆芥 10 g、白蒺藜 15 g、浮萍 10 g、蝉蜕 10 g、当归 10 g。每日 1 剂, 饮片由本院中药房提供, 采用煎药机统一煎煮; 每剂煎取 250 mL, 分 2 袋真空包装, 早、晚餐后各温服 1 袋。连续治疗 12 周, 治疗结束后随访 8 周。

1.8 指标检测

1.8.1 UAS7 评估^[2] 采用 UAS7 评估疾病活动度。记录每天的风团数目(0~3 分)和瘙痒程度(0~3 分), 共 0~6 分, 连续评估 7 d, 总分为 0~42 分; 周评

分<7分为活动度低,周评分>28分为活动度高,病情严重。治疗前及治疗后2、4、8、12周各评价1次。

1.8.2 慢性荨麻疹患者生活质量评估问卷(CUQ2oL)^[2]

通过23个问题评价疾病影响程度,包括瘙痒、皮损、对生命活动的影响、睡眠问题、生活限制、外表影响等6个维度,每题记0~4分。得分越高,表示荨麻疹对生活质量影响越大,生活质量越差。治疗前后各评价1次。

1.8.3 UCT达标率评估^[2] 采用UCT达标率评估病情控制情况。治疗后评估过去4周的症状、体征,以及对生活质量的影响、药物的治疗效果和总体控制情况,分数越高则认为荨麻疹病情控制越好。最高评分16分(完全控制/完全反应),≥12分即认为治疗达标,否则为未达标(未控制)。治疗后及随访期每4周测试1次,比较各访视点的达标率。

1.8.4 疾病活动度相关生物学指标检测 晨起空腹采集静脉血,采用免疫比浊法检测外周血D-二聚体(D-D)水平;采用免疫散射比浊法检测外周血总免疫球蛋白E(TIgE)水平;采用酶标仪检测补体C3、C4水平。治疗前后各检测1次。

1.8.5 细胞免疫功能检测 晨起空腹采集静脉血,采用流式细胞仪分析外周血中CD4⁺T淋巴细胞,并计算Th17、Treg细胞占比及比值。治疗前后各检测1次。

1.8.6 Th17、Treg相关细胞因子检测 晨起空腹采集静脉血,采用酶联免疫吸附法测定IL-17、IL-23、IL-35和TGF-β水平。治疗前后各检测1次。

1.8.7 中医证候评分 参照《瘾疹(荨麻疹)中医治疗专家共识》^[13],对风团(数量、大小、持续时间、发作频率)、瘙痒、恶风、畏寒等各症状按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分,各症状评分相加作为CSU风寒袭表、营卫不和证积分。治疗前后各评价1次。

1.8.8 安全性评价 记录临床不良事件,检测治疗前后血/尿常规、肝/肾功能及心电图等安全性指标。

1.9 疗效评价标准^[10,13] 采用UAS7评分下降指数(SSRI)作为疗效评价标准。SSRI(%)=[(治疗前UAS7评分-治疗后UAS7评分)/治疗前UAS7评分]×100%。治愈:SSRI≥90%;显效:SSRI为60%~90%;有效:SSRI为20%~59%;无效:SSRI<20%。

1.10 统计学处理方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;其中符合正态分布的数据,组间比较采用两独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;不同

时点UAS7评分比较采用重复测量方差分析;不符合正态分布的数据则采用非参数检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的UAS7评分比较 结果见表2。治疗前,两组患者的UAS7评分无明显差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者不同时点的UAS7评分均明显低于治疗前($P<0.05$),且试验组明显低于同期对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者治疗前后的UAS7评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of UAS7 scores before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	治疗前UAS7评分/分	治疗后UAS7评分/分			
			2周	4周	8周	12周
对照组	58	30.93±4.71	17.64±2.95*	13.19±2.42*	10.13±1.87*	6.79±1.05*
试验组	58	31.14±4.59	14.37±2.52**	9.63±1.37**	6.82±1.09**	4.77±0.86**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时点对照组比较,** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗后的UCT达标率比较 结果见表3。在治疗后4、8、12周和随访4、8周,试验组患者的UCT达标率均明显高于同期对照组($P<0.05$)。

表3 两组患者治疗后的UCT达标率比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the standard-reaching rate of UCT after treatment between the two groups[n(%)]

组别	例数/例	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周	随访4周	随访8周
对照组	58	19(32.76)	43(74.14)	45(77.59)	44(75.86)	41(70.69)
试验组	58	30(51.72)*	52(89.66)*	55(94.83)*	52(89.66)*	50(86.21)*
χ^2 值		4.275	4.709	7.250	3.866	4.130
P 值		0.039	0.029	0.007	0.049	0.042

注:与同时点对照组比较,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后的CUQ2oL评分比较 结果见表4。治疗前,两组患者的CUQ2oL量表各因子(瘙痒、皮损、对生命活动的影响、睡眠问题、生活限制、外表影响)评分及总评分均无明显差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者的CUQ2oL量表各因子评分及总评分均明显低于治疗前($P<0.05$),且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后的疾病活动度相关生物学指标比较 结果见表5。治疗前,两组患者的疾病活动度相关生物学指标(D-D、TIgE、C3、C4)均无明显差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者的外周血D-D、

表 4 两组患者治疗前后的 CUQ2oL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of CUQ2oL scores before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	瘙痒/分	皮损/分	对生命活动的影响/分	睡眠问题/分	生活限制/分	外表影响/分	总评分/分
对照组	治疗前	58	6.84±0.97	6.14±0.87	18.21±3.79	11.74±2.13	12.68±2.32	13.94±2.68	69.56±10.42
	治疗后	58	2.65±0.49 [*]	2.30±0.52 [*]	10.67±1.94 [*]	6.51±0.88 [*]	6.77±0.94 [*]	6.07±1.14 [*]	34.98±5.64 [*]
试验组	治疗前	58	6.91±0.94	6.21±0.89	18.46±3.99	11.62±2.34	12.44±2.16	14.16±2.78	79.81±9.84
	治疗后	58	1.32±0.24 ^{*#}	1.04±0.22 ^{*#}	5.05±1.01 ^{*#}	3.26±0.75 ^{*#}	3.19±0.63 ^{*#}	3.25±0.81 ^{*#}	17.82±2.55 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较，[#] $P < 0.05$

TIgE 水平明显低于治疗前($P < 0.05$)，C3、C4 水平明显高于治疗前($P < 0.05$)，且试验组与治疗后对照组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5 两组患者治疗前后的疾病活动度相关生物学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of biological indicators related to disease activity before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	D-D/(mg·L ⁻¹)	TIgE/(IU·mL ⁻¹)	C3/(g·L ⁻¹)	C4/(g·L ⁻¹)
对照组	治疗前	58	0.79±0.06	173.52±21.74	0.71±0.09	0.11±0.03
	治疗后	58	0.46±0.05 [*]	112.49±15.15 [*]	1.24±0.13 [*]	0.23±0.05 [*]
试验组	治疗前	58	0.76±0.06	177.21±20.61	0.74±0.10	0.11±0.02
	治疗后	58	0.35±0.04 ^{*#}	91.38±11.25 ^{*#}	1.53±0.16 ^{*#}	0.36±0.07 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较，[#] $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后的 Th17、Treg 细胞水平比较

结果见表 6。治疗前，两组患者的 Th17、Treg 细胞水平及 Th17/Treg 比值均无明显差异($P > 0.05$)。治疗后，两组患者的 Th17 细胞水平及 Th17/Treg 比值明显低于治疗前($P < 0.05$)，Treg 细胞水平明显高于治疗前($P < 0.05$)，且试验组与治疗后对照组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 6 两组患者治疗前后的 Th17、Treg 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of Th17 and Treg cell levels before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照组	治疗前	58	3.57±0.46	2.36±0.36	1.51±0.28
	治疗后	58	2.68±0.37 [*]	3.22±0.43 [*]	0.83±0.12 [*]
试验组	治疗前	58	3.61±0.48	2.26±0.33	1.59±0.25
	治疗后	58	2.14±0.31 ^{*#}	3.78±0.51 ^{*#}	0.57±0.11 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较，[#] $P < 0.05$

2.6 两组患者治疗前后的 Th17、Treg 相关细胞因子水平比较

结果见表 7。治疗前，两组患者的 IL-17、IL-23、IL-35、TGF-β 水平均无明显差异($P > 0.05$)。治疗后，两组患者的 IL-17、IL-23、TGF-β 水平明显低于治疗前($P < 0.05$)，IL-35 水平明显高于治疗前

($P < 0.05$)，且试验组与治疗后对照组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 7 两组患者治疗前后的 Th17、Treg 相关细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of Th17 and Treg related cytokine levels before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-23/(ng·L ⁻¹)	IL-35/(ng·L ⁻¹)	TGF-β/(ng·mL ⁻¹)
对照组	治疗前	58	27.48±3.81	46.79±6.38	31.24±4.52	192.87±22.49
	治疗后	58	20.63±3.11 [*]	34.18±4.69 [*]	37.75±5.38 [*]	146.34±19.63 [*]
试验组	治疗前	58	28.06±3.74	47.11±6.85	32.16±4.68	196.25±21.74
	治疗后	58	16.83±1.95 ^{*#}	28.26±3.53 ^{*#}	44.79±6.28 ^{*#}	107.45±16.37 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较，[#] $P < 0.05$

2.7 两组患者治疗前后的中医证候积分比较

结果见表 8。治疗前，两组患者的证候积分无明显差异($P > 0.05$)。治疗后，两组患者的证候积分明显下降($P < 0.05$)，且试验组明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 8 两组患者治疗前后的中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	治疗前证候积分/分	治疗后证候积分/分
对照组	58	15.73±2.64	5.57±0.78 [*]
试验组	58	15.49±2.71	2.63±0.42 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P < 0.05$ ；与治疗后对照组比较，[#] $P < 0.05$

2.8 两组患者的临床疗效比较

结果见表 9。试验组的愈显率为 60.34%(35/58)，明显高于对照组的 39.66%(23/58)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 9 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

Table 9 Comparison of clinical efficacy between the two groups[n(%)]

组别	例数/例	治愈	显效	有效	无效	愈显率
对照组	58	10(17.24)	13(22.41)	27(46.55)	8(13.79)	23(39.66)
试验组	58	15(25.86)	20(34.48)	18(31.03)	5(8.62)	35(60.34) [*]

注：与对照组比较，^{*} $P < 0.05$

2.9 两组患者的安全性比较 对照组出现3例嗜睡, 2例乏力, 2例口干; 试验组出现2例嗜睡, 1例乏力, 3例口干; 不良反应均为轻度, 考虑与服用抗组胺药物有关。试验组有1例患者空腹服中药后出现轻度腹泻, 对症处理后消失, 改为饭后0.5 h服中药。研究期间无严重不良事件发生, 未发现与服用中药相关的肝、肾功能损害及心电图异常改变。

3 讨论

中医认为先天禀赋不足, 营卫气血不和, 卫外不固是慢性自发性荨麻疹(CSU)发病的内因, 而风邪为其发病之外因。《诸病源候论·风病诸候下》有云:“人皮肤虚, 为风邪所折, 则起隐疹……”。《医宗金鉴》云:“此证俗名鬼饭疙瘩, 由汗出受风, 或露卧乘凉, 风邪多中表虚之人”。风邪客于肌表, 与气血相搏, 风强则腠理疏松, 营卫失和, 腠理毛窍开宣失司, 发为瘾疹^[15]。《素问》有言:“风邪客于肌中则肌虚, 真气发散, 又挟寒搏皮肤, 外发腠理, 开毫毛, ……风疹痒痒”。《诸病源候论》记载:“邪气客于皮肤, 复逢风寒相折, 则起风瘙隐疹。”风为百病之长, 风易挟寒, 皮肤络脉空虚, 风寒外邪侵袭肌表, 乘虚伏于皮肤络脉, 致营卫不和, 内不疏泄, 外不透达, 发为风团^[7, 14]。可见, CSU具有风邪伏留, 营卫失和, 遇邪引发的病机特点。基于此, 当以调和思维, 采用疏风散寒、调和营卫之法, 故以桂枝汤合玉屏风散加减治疗CSU。

桂枝汤调和营卫、疏风散寒, 是“和”法的代表方, 常用于治疗风寒袭表而引发的瘾疹^[16]。研究^[17]发现, 桂枝汤有调节免疫、抗炎、抗过敏等作用, 可能通过NF- κ B信号通路、Th17细胞分化等多通路、多靶点, 发挥治疗荨麻疹的作用。玉屏风散益气固表, 专为风邪久留不散而设, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫、调节激素等药理作用, 是治疗慢性荨麻疹的有效方剂^[18]。本研究采用桂枝汤合玉屏风散加减治疗CSU, 方中桂枝辛甘, 发表散寒以调卫, 芍药酸寒, 益阴敛营, 二者邪正兼顾, 调和营卫; 黄芪甘温, 益气以固卫表, 使腠理固密; 大枣、生姜、甘草益气调营和中; 当归补血活血以和营卫, 白术健脾益气以助黄芪固表; 防风、苏叶、荆芥疏风散寒、透疹止痒; 白蒺藜祛风止痒, 浮萍宣散风邪、透疹利尿, 蝉蜕疏散风热、透疹止痒。全方共奏调营和卫, 益气固表, 疏风散寒, 透邪止痒之功。本研究结果显示, 经桂枝汤合玉屏风散加减治疗后, 试验

组的UAS7评分均低于同期对照组, UCT达标率均高于同期对照组, CUQ2oL量表各因子评分及总分、中医证候积分均低于对照组, 愈显率明显高于对照组。结果表明, 在抗组胺药物基础上联合桂枝汤合玉屏风散加减治疗CSU, 可控制疾病活动度, 改善病情控制效果及患者生活质量, 提高最终治疗效果。

凝血和纤溶机制与CSU关系密切。有研究^[19]证实, CSU患者血浆D-D水平明显升高, 且与疾病严重程度呈正相关, 经抗组胺药物治疗后其水平下降, D-D可作为判断CSU疗效和预后的指标。IgE介导肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞激活, 在补体(C3、C4)的作用下, 促进其脱颗粒, 是引发CSU的主要机制, 因此IgE可作为评估疾病活动度的标志物之一^[19-20]。CSU患者血浆中的C3、C4水平降低, 且与疾病严重程度相关, 亦可作为疾病活动度评价指标^[19, 21]。本研究结果显示, 经桂枝汤合玉屏风散加减治疗后, 试验组的D-D、TIgE水平明显低于对照组, C3、C4水平明显高于对照组, 表明在抗组胺药物基础上联合桂枝汤合玉屏风散加减治疗CSU, 可控制疾病严重程度, 降低病情活动度。

Th17细胞是促炎细胞, 是引发某些自身免疫性疾病的重要效应细胞, 可刺激T、B细胞生长和分化, 产生细胞毒性T细胞。Treg细胞是抑制免疫效应细胞, 维持免疫自我耐受及内环境稳定性, 能抑制肥大细胞脱颗粒过程, 避免过敏反应^[12, 22]。研究^[12]证实, 在CSU患者的CD4⁺T细胞和肥大细胞中, Th17细胞数量和IL-17表达量增加, Treg细胞数量降低, Th17/Treg比例失衡, 这可能是诱发CSU的重要机制。研究^[23]显示, CSU患者的瘙痒程度、生活质量、疾病严重程度与Th17细胞呈正相关, 与Treg细胞呈负相关。因此, CSU患者存在Th17/Treg细胞免疫应答紊乱现象。IL-17是Th17细胞的效应因子, 具有较强的促炎功能, 能刺激巨噬细胞等炎症细胞产生大量的炎症因子如IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等, 放大炎症反应, 加重炎症损伤^[24]。IL-23能使Th17细胞增殖、活化, 促进其分泌IL-17。IL-23是分泌IL-17的效应细胞发育的必需条件, IL-23/IL-17炎症轴对维持Th17细胞稳定、增殖具有重要作用^[25-26]。IL-35是Treg细胞效应因子, 可通过抑制ROR γ t激活来下调IL-17表达, 也可促进Treg细胞增殖和Th1细胞分化, 发挥免疫调节作用^[12, 25]。TGF- β 可调节Treg和Th17的谱系分化, CSU患者因Treg细胞表达水平降低, 导致非淋巴细胞分泌TGF- β 1增加, 而后者会诱导Th17细胞分泌增

加^[27]。本研究结果显示,经桂枝汤合玉屏风散加减治疗后,试验组 Th17、Th17/Treg、IL-17、IL-23 和 TGF- β 水平明显低于对照组,Treg 和 IL-35 水平明显高于对照组。结果表明,在抗组胺药物基础上联合桂枝汤合玉屏风散加减治疗,可通过调节 CSU 患者的 Th17、Treg 细胞水平及相关炎症因子的表达,纠正免疫应答紊乱状态,维持 Th17/Treg 免疫平衡,从而有利于控制病情。

综上所述,在抗组胺药物基础上联合桂枝汤合玉屏风散加减治疗,可控制 CSU 患者的疾病活动度,提高病情控制效果,改善患者生活质量,提高疗效,其作用机制可能与调节 Th17、Treg 细胞水平及相关炎症因子的表达,维持 Th17/Treg 免疫平衡有关。

参考文献:

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心.抗IgE疗法——奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹专家共识[J].中华皮肤科杂志, 2021, 54(12): 1057-1062.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心.中国荨麻疹诊疗指南(2022版)[J].中华皮肤科杂志, 2022, 55(12): 1041-1049.
- [3] 王佳怡,李捷.慢性荨麻疹发病机制的研究进展[J].中南大学学报(医学版), 2023, 48(10): 1602-1610.
- [4] 张立明,肖汀.慢性自发性荨麻疹的自身免疫发病机制研究进展[J].中华皮肤科杂志, 2023, 56(6): 567-570.
- [5] GREINER B, NICKS S, ADAME M, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of chronic spontaneous urticaria: A literature review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2022, 63(3): 381-389.
- [6] PHINYO P, KOOMPAWICHIT P, NOCHAIWONG S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: A network meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(2): 956-970.
- [7] 卫亚丽,赵娟,曾雪.朱仁康治疗慢性荨麻疹经验探析[J].辽宁中医杂志, 2022, 49(3): 27-29.
- [8] 岳颖,侯淑萍.中医药治疗慢性荨麻疹药理作用和临床应用的研究进展[J].中草药, 2022, 53(23): 7596-7605.
- [9] 刘春保.从《内经》之“和”思辨慢性荨麻疹之治[J].中医药导报, 2018, 24(10): 123-125.
- [10] 陆江涛,孔珍珍,刘春保,等.瘾疹丸联合盐酸西替利嗪片治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].新中医, 2018, 50(7): 154-156.
- [11] 关吉利,陆江涛,孔珍珍,等.加味玉屏风散联合枸地氯雷他定治疗老年慢性荨麻疹的疗效及对患者凝血指标的影响[J].中国老年学杂志, 2022, 42(22): 5552-5555.
- [12] 张勇龙,逮子衡,林晓云,等.基于Th17/Treg平衡轴探讨中医药治疗慢性荨麻疹的作用及机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(6): 2159-2167.
- [13] 中华中医药学会皮肤科分会.瘾疹(荨麻疹)中医治疗专家共识[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(3): 274-275.
- [14] 曹露,谭艳,徐敏,等.章薇从调和营卫论治慢性荨麻疹经验[J].中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(3): 195-199.
- [15] 胡荟婕,冯娅娅,邢爽洁,等.荨麻疹临证辨治体会[J].亚太传统医药, 2022, 18(2): 180-182.
- [16] 杨中阳,徐庆武,姚颖玉,等.桂枝汤加味治疗寒冷性荨麻疹体会[J].中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3404-3406.
- [17] 朱明明.基于Meta分析与网络药理学探讨桂枝汤加味治疗慢性荨麻疹的疗效和机制[D].武汉:湖北中医药大学, 2022.
- [18] 申倩,李俊辰,熊万涛,等.基于网络药理学及分子对接技术探讨玉屏风散治疗慢性荨麻疹的作用机制[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(5): 390-397.
- [19] 焦晴晴,张晓艳,季江.慢性自发性荨麻疹活动度相关生物学指标的研究进展[J].中华皮肤科杂志, 2023, 56(6): 559-562.
- [20] ALTRICHTER S, FOK JS, JIAO Q, et al. Total IgE as a marker for chronic spontaneous urticaria[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(2): 206-218.
- [21] PLAVSIC A, TOMIC-SPIRIC V, ARANDJELOVIC S, et al. Biomarkers of disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2021, 38(6): 1017-1022.
- [22] YU Q, LIN W, ZHANG J, et al. The association of Th17/Treg cells expression in peripheral blood and chronic spontaneous urticaria: A protocol of systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(36): e22014.
- [23] YANG X, CHEN L, WANG S, et al. The correlation between Th17/Treg immune dysregulation and the disease severity in chronic spontaneous urticaria patients[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(7): e920.
- [24] TOUBI E, VADASZ Z. The emerging role of IL-17 in the immunopathogenesis of chronic spontaneous urticaria[J]. Immunotargets Ther, 2020, 9: 217-223.
- [25] 杨舜雪,金园,张欣,等.中医药基于白细胞介素相关效应机制治疗荨麻疹的研究进展[J].中国医药导报, 2023, 20(10): 63-66.
- [26] SHARMA P, SHARMA PK, CHITKARA A, et al. To evaluate the role and relevance of cytokines IL-17, IL-18, IL-23 and TNF- α and their correlation with disease severity in chronic urticaria[J]. Indian Dermatol Online J, 2020, 11(4): 594-597.
- [27] 秦凯炜,陶艳霞,王家瑞.慢性自发性荨麻疹患者血清IL-35、IL-17和TGF- β 1水平变化及临床意义[J].中国医药导报, 2021, 18(4): 94-97.

(编辑:邹元平)