

增色方联合毫火针治疗对白癜风患者血清中 IFN- γ 及 CXCL-10 影响的研究

陈用军, 童辉, 王今朝, 石年, 王建, 毛辉

鄂东医疗集团黄石市中心医院皮肤科(湖北理工学院附属医院皮肤科), 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 探讨干扰素- γ (IFN- γ)、CXC 趋化因子配体 10(CXCL10) 在气滞血瘀型白癜风患者外周血中的表达及增色方联合火针治疗白癜风的临床疗效。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 8 月在黄石市中心医院皮肤科就诊的 120 例证气滞血瘀型白癜风患者作为研究对象。按数字表法随机分为增色方治疗组(n=40)、毫火针治疗组(n=40)和联合治疗组(n=40)。增色方治疗组单纯口服中药增色方治疗, 毫火针治疗组单纯外用毫火针治疗, 联合治疗组在口服增色方的基础上外用毫火针治疗。疗程 3 月, 观察三组患者临床疗效, 检测三组患者外周血 IFN- γ 、CXCL10 表达水平并进行分析比较, 并随访患者复发率情况。结果 联合治疗组治疗后外周血 IFN- γ 、CXCL10 水平均低于增色方治疗组和毫火针治疗组治疗后 IFN- γ 、CXCL10 水平, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 且联合治疗组复发率同增色方治疗组和毫火针治疗组相比明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 在口服增色方的基础上外用毫火针治疗气滞血瘀型白癜风患者, 疗效确切且复发率低, 其作用机制可能是通过调控 IFN- γ 、CXCL10 的表达发挥调节机体免疫平衡, 减少白癜风患者表皮和体内的炎症反应。

关键词: 白癜风; 干扰素- γ ; CXC 趋化因子配体 10; 增色方; 毫火针

Study on the effect of Zengsefang combined with milli-fire needle on the expression of IFN- γ and CXCL-10 in vitiligo patients

CHEN Yongjun, TONG Hui, WANG Jingzhao, SHI Nian, WANG Jian, MAO

Hui

Department of Dermatology, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei 435000

基金项目: 湖北省卫生健康委中医药科技项目 (项目编号: ZY2021Q011)

作者简介: 陈用军 (1981-), 男 (汉族), 湖北黄石人, 黄石市中心医院皮肤科副主任医师, 主要从事中西医结合皮肤病防治研究。

*通讯作者简介: 毛辉 (1970-), 男 (汉族), 湖北黄石人, 黄石市中心医院皮肤科副主任医师, 主要从事皮肤病及皮肤美容研究。

Abstract: **Objective** To investigate the expression of interferon- γ (IFN- γ) and CXC chemokine ligand10(CXCL10) in the peripheral blood of patients with vitiligo of Qi stagnation and blood stasis type and the clinical efficacy of Zengsefang combined with milli-fire needle in the treatment of vitiligo .**Methods** A total of 120 patients with vitiligo of qi stagnation and blood stasis type who visited the Department of Dermatology of Huangshi Central Hospital from May 2019 to August 2021 were selected as the research subjects .According to the digital table method, they were randomly divided into Zengsefang treatment group (n=40), milli-fire needle treatment group (n=40) and combined treatment group (n=40).The Zengsefang treatment group was treated with the oral traditional Chinese medicine Zengsefang alone, and the milli-fire needle group was only treated with external milli-fire needle. The combined treatment group was treated with milli-fire needle externally on the basis of oral Zengsefang. After 3 months of treatment, the clinical efficacy of the three groups of patients was observed, the expression levels of IFN- γ and CXCL10 in the peripheral blood of the three groups of patients were detected and analyzed , and the recurrence rate of the patients was followed up. **Results** After treatment, the levels of IFN- γ and CXCL10 in peripheral blood in the combined treatment group were lower than those in the Zengsefang treatment group and the milli-fire needle treatment group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The recurrence rate in the combined treatment group was significantly lower than that in the Zengsefang treatment group and the milli-fire needle treatment group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).**Conclusion** On the basis of oral Zengse recipe, external use of milli-fire needle acupuncture in the treatment of vitiligo patients with qi stagnation and blood stasis type has definite curative effect and low recurrence rate.Its mechanism of action may be to regulate the immune balance of the body by regulating the expression of IFN- γ and CXCL10, and reduce the inflammatory response in the epidermis and body of patients with vitiligo.

Key words: vitiligo; IFN- γ ; CXCL-10; Zengse recipe; milli-fire needle

白癜风是皮肤科常见皮肤色素脱失性疾病，病程较长，治疗棘手，且白癜风好发于暴露部位，严重影响患者的心理健康和生活质量^[1]。白癜风的病因及发病机制目前还不是非常清楚，遗传、神经精神因素、氧化应激、黑素细胞自毁学说等都与白癜风发病相关，但自身免疫学说为其主要发病因素^[2]。目前西医治疗主要集中在使用免疫调节剂、糖皮质激素，以及光疗和黑色素细胞移植等方面，但曾在疗效欠佳，且费用高、复发率高等不足的问题。而中药内服和中医外治在白癜风方面逐渐显示出独特优势，本研究旨在观察增色方口服联合豪火针治疗白癜风的临床疗效，并通过检测患者血清中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、CXC趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand-10, CXCL10) 的表达并探讨其作用机制。

1.对象和方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 2 月至 2021 年 2 月在黄石市中心医院皮肤科就诊的 120 例气滞血瘀型白癜风患者，按数字表法随机分为增色方治疗组 (n=40)、豪火针治疗组 (n=40) 和联合治疗组 (n=40)。纳入标准：(1) 参照《中国临床皮肤病学》白癜风诊断标准和《白癜风中医治疗专家共识 2017 版》的白癜风中医气滞血瘀证的证候标准；(2) 近 3 个月未服用糖皮质激素和免疫抑制剂，近 1 个月未接受黑光治疗；(3) 无重大精神疾病及光敏性疾病史；(4) 经医院伦理委员会同意，患者自愿配合治疗及随访。排除标准：(1) 进展期、泛发型白癜风；(2) 妊娠期和哺乳期妇女，近期有妊娠计划妇女；(3) 痕体质者、严重疼痛不耐受者；(4) 不能配合长期治疗和随访者；(5) 有其他严重系统性疾病不适合参与此研究者。本次研究已获得黄石市中心医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 增色方治疗组给予中药增色方（当归 15g、川芎 15g、丹参 20g、鸡血藤 15g、红花 15g）水煎服，1 剂/d，分早晚 2 次口服。豪火针治疗组给与豪火针治疗（将毫火针针尖端在酒精灯上烧至白亮后，迅速垂直点刺白斑区域，每针间隔约 2mm 左右，点刺的深度达表皮即可）术后碘伏消毒。联合治疗组在口服增色方治疗的基础上给予豪火针治疗。三组患者治疗周期均为三个月，治疗前均由同一操作者拍照留档，每次治疗前后详细监测并记录不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 通过图像分析软件对白斑面积进行计算 评价标准为：痊愈（白斑面积消退 $\geq 95\%$ ）、显效（白斑面积消退 $\geq 50\%$ ）、好转（白斑面积消退面积 $< 50\%$ 但 $\geq 10\%$ ）、无效（白斑消退面积 $< 10\%$ ），总有效率=（痊愈+显效+好转）/总人数 $\times 100\%$ ，分别统计三组痊愈、显效、好转、无效人数，对三组总有效率进行评估。

1.3.2 外周血 IFN- γ 、CXCL10 检测两组患者均于治疗前后取静脉血，采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 IFN- γ 、CXCL10 的水平，具体检测方法安装 ELISA 试剂盒(上海识仕生物科技股份有限公司)说明书操作。

1.3.3 观察不良事件并统计复发率情况 治疗中和治疗后 1 周观察不良事件发生情况，包括记录皮肤局部异常，如丘疹，红斑水疱；全身异常，如恶心、腹痛腹泻等，以及进行三大常规及肝肾功能实验室检查，对治疗的安全性进行评估。治疗结束后随访三个月，观察复发率情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件统计分析相关数据，所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计量资料用 t 检验，计数资料用 X^2 检验， $P<0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 三组患者性别、年龄、病程经比较无统计学意义，具有可比性 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者一般情况比较

组别	例数 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$) 岁	病程 ($\bar{x} \pm s$) 月
增色方治疗组	40 20/20	31.08 $\pm$ 9.02	23.04 $\pm$ 17.60
豪火针治疗组	40 21/19	29.76 $\pm$ 10.01	22.89 $\pm$ 18.45
联合治疗组	40 19/21	29.58 $\pm$ 10.23*	23.10 $\pm$ 16.95*

与增色方治疗组和豪火针治疗组比较，* $P>0.05$

2.2 临床疗效比较 治疗后，增色方治疗组与豪火针对照组的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组有效率 80.0% 明显高于增色方治疗组与豪火针对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后三组疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效数	有效率 (%)
增色方治疗组	40	2	7	12	19	52.5
豪火针治疗组	40	2	8	10	20	50.0 [#]
联合治疗组	40	6	18	8	8	80.0*

注：有效数包括痊愈、显效、好转人数。与增色方治疗组比较，[#] P>0.05；与增色方治疗组和豪火针治疗组比较，* P<0.05

2.3 三组患者治疗前外周血 IFN- γ 、CXCL10 表达水平无统计学意义(P>0.05)。治疗后联合治疗组患者外周血 IFN- γ 、CXCL10 水平同治疗前比较明显降低，差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后联合治疗组外周血 IFN- γ 、CXCL10 水平同增色方治疗组和豪火针治疗组比较明显降低，差异具有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 三组患者外周血 IFN- γ 、CXCL10 水平比较

组别	例数	时间	IFN- γ	CXCL10
增色方治疗组	40	治疗前	87.40 $\pm$ 28.36	13.25 $\pm$ 3.51
		治疗后	73.16 $\pm$ 27.22	12.08 $\pm$ 4.70
豪火针治疗组	40	治疗前	72.31 $\pm$ 26.40	13.06 $\pm$ 3.15
		治疗后	72.66 $\pm$ 26.15	12.18 $\pm$ 4.52
联合治疗组	40	治疗前	105.25 $\pm$ 25.19	15.66 $\pm$ 4.21
		治疗后	75.12 $\pm$ 26.30	11.85 $\pm$ 4.55* [#]

联合治疗组治疗后同治疗前比较，* P<0.05，联合治疗组治疗后同增色方治疗组和豪火针治疗组治疗后比较，[#] P<0.05

2.4 三组治疗有效患者治疗结束后随访 6 个月，联合治疗组复发率明显低于增色方治疗组和豪火针治疗组(P<0.05)，差异具有统计学意义。见表 4。

表 4 三组患者复发率比较

组别	例数	复发例数	复发率 (%)
增色方治疗组	21	9	42.9
豪火针治疗组	20	10	50.0
联合治疗组	32	3	9.4*

联合治疗组同增色方治疗组和豪火针治疗组比较，* P<0.05

2.5 三组患者不良事件发生情况

在治疗过程中，豪火针治疗组有 2 例患者，联合治疗组有 3 例患者皮肤治疗

区域出现毛囊炎；增色方治疗组中有 2 例患者服药期间出现腹泻，联合治疗组有 1 例患者出现恶心呕吐，但程度均较轻，不影响治疗。肝肾功能均未出现明显异常，两组患者均无其它明显不良反应发生。

2.6 典型病例展示 患者，女，29 岁，颈部白斑 2 年。查体：颈部可见地图样白色斑片，形状不规则(见图 1) 。患者舌质紫暗伴瘀点，脉涩。诊断：白癜风（气滞血瘀型），给予口服增色方，同时局部豪火针治疗三个月。治疗区白斑可见色素岛生成，治疗区白斑复色 95% 。



图 1 联合治疗组颈部白斑在治疗前、治疗后皮损变化

3.讨论

白癜风是一种临床上常见的色素脱失性皮肤病, 因为白癜风多发生于面部、手部等暴露部位, 对患者的生活质量造成很大影响, 同时白癜风临床上治疗棘手, 疗程长且容易复发^[3], 给患者及其家庭造成较大经济和心理负担, 因此亟需寻找治疗白癜风的有效方法。

西医认为白癜风发病机制中自身免疫学说占重要地位。祖国医学称之为“白癜”、“白驳风”等。白癜风的中医辨证分型多分为“气滞血瘀”和“肝肾阴虚”两种类型^[4]。白癜风虽然病因较多，气虚、气滞、内外伤等原因均可导致血瘀，

中医认为“久病必瘀”，故临床上白癜风的治疗多强调活血化瘀。

增色丸由中医经典方剂四物汤加减而来，主要由当归、川芎、丹参、鸡血藤、红花等中药依据中医理论配方组成，其中当归：补血活血。川芎：行气活血。丹参：活血化瘀。鸡血藤：补血活血。红花：活血祛瘀通经。方中当归、川芎为君药，鸡血藤、红花为臣药，丹参为佐药，全方诸药多归心肝二经，行气补血活血，共奏活血化瘀之功效。

火针疗法，最早见于《黄帝内经》，是一种将针具烧红后快速刺入人体皮肤或穴位达到治病驱邪的方法，火针兼有针的刺激作用同时还有灸的温热效应，具有良好的行气活血、疏经通络、温阳散寒等多种作用，临床广泛用于治疗白癜风。现代研究表明火针可以改善局部微循环，活血化瘀来增加白斑区域的色素生长。有学者通过红外线热像图发现火针治疗部位的皮肤温度明显上升，血流加快，认为火针可以加快皮肤新陈代谢，增强白斑部位的营养输送^[5]，火针在治疗的同时，通过刺激皮肤产生炎症反应可能激活了毛囊外毛根鞘的黑素细胞，促进黑色素生长。此外，还有研究表明，火针的热刺激可提高酪氨酸酶活性，具体作用机制是通过增加 HSP-70 来到达减少氧化应激造成的黑素细胞损伤^[6]。

研究发现，CXC 趋化因子（CXCL）10 和趋化因子受体（CXCR）3 表达水平异常与白癜风发病密切相关。白癜风患者大都存在 T 细胞亚群失衡现象^[7-8]，特别是 CXCL10 水平与白癜风病情高度相关，临床可作为白癜风诊断的血清标志物^[9]。IFN- γ 作为 Th1 细胞表达的炎症因子，IFN- γ 水平高低可直接影响 Th1/Th2 失衡^[10]，大量证据也表明：IFN- γ /CXCL10 是白癜风自身免疫发病机制中重要的环节^[11]。

我们的研究表明，火针作为中医外治方法，主要通过针的刺激还有灸的温热效应来达到促进皮肤白斑复色的效果，但单纯火针治疗对患者血清中 IFN- γ 、CXCL10 水平没有影响，通过中药增色方内服配合毫火针治疗气滞血瘀型白癜风，中医内治和中医外治相互结合，可以明显提高有效率，并通过调控 IFN- γ ，而 IFN- γ 属于 Th1 型细胞因子，IFN- γ 表达水平的降低，亦可诱导了 CXCL10 的低表达表达，综上所述，通过中药增色方内服和毫火针外治，针药结合调控 IFN- γ 及 CXCL10 的表达，减少白癜风患者表皮和体内的炎症反应，在提高临床疗效的同时复发率明显下降，充分发挥中医辨证论治和中医外治的优势，标本兼治，

值得临床推广。

参考文献:

- [1]李强,丁明,刘丹,王清玉,陈红,陈杰,毕世鹏,李鸣,黄峰,焦彬. 白癜风复发因素回顾性调查与统计分析[J]. 临床皮肤科杂志,2021,02:81-84.
- [2]曹凯娜, 陈宁, 朱威,等. IFN- γ -CXCL9/10-CXCR3 信号轴与白癜风的研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志,2020,03:157-159.
- [3]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组.白癜风诊疗共识 (2018 版) [J]. 中华皮肤科杂志,2018, 51(4):247.
- [4] 孙璐璐,刘华绪,王真真,等.毫火针联合 308nm 准分子激光治疗白癜风的自身对照临床研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(11):2667-2670.
- [5] 郭喜利,王敏,胡政,等.火针疗法作用机制的探讨[J].光明中医,2016,31(05):683-685.
- [6] Bivik C,Rosdahl I,Ollinger K.Hsp70 protects against UVB induced opoptosis by preventing release of cathepsins and cytochrome c in human melanocytes[J].Carcinogenesis,2007,28(3):537-544.
- [7] Abdallah M, El-Mofty M, Anbar T, et al. CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(2):330-336.
- [8] Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, et al. Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T-cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(2):350-358
- [9] Mehdi Rashighi,Priti Agarwal,Jillian M,et al.CXCL10 Is Critical for the Progression and Maintenance of Depigmentation in a Mouse Model of Vitiligo[J]; Sci Transl Med.2014 Feb 12,6(223):223ra23.
- [10] 程军民, 周秀娟, 张玉红.白癜风患者治疗前后血清 IL -2,IL -4 和 IFN- γ 检测的临床意义[J].放射免疫学杂志, 2010, 23 (5) :505-506.
- [11] Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN-gamma/CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo[J]. Ann Transl Med. 2015;3(21):343