

银屑病的中西医药物治疗近况

蒋宁君¹, 毕新岭¹, 顾 军¹, 宋书伟² (1. 第二军医大学长海医院皮肤科, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 银屑病是一种慢性炎症性疾病, 发病机理尚未完全清楚, 且易复发, 目前无理想的治疗方法, 主要以药物控制症状治疗为主。本文从中西医两个方面对银屑病的药物治疗进展进行综述。

关键词 银屑病; 药物治疗; 生物制剂

中图分类号: R986 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)06-0412-03

银屑病是一种以表皮过度增殖、伴角化不全及真皮淋巴细胞浸润为特征的慢性炎症性皮肤病, 难治易复发。目前治疗主要是药物治疗, 分为内治法和外治法。本文将中西医治疗银屑病的代表性药物及其分类做一综述。

1 发病机制

银屑病发病机制尚未完全明了, 可能由多种途径诱发, 如遗传因素, 免疫功能异常, 代谢障碍, 感染和精神应激反应等, 导致表皮角质形成细胞增殖过度, 角化不完全及真皮炎症反应。转基因小鼠模型的应用使银屑病发病机制的研究取得了较大的进展, K14-VEGF(血管内皮生长因子)转基因鼠表现为皮肤血管增生、异常表皮增殖、分化和炎症, 与人银屑病相似。单核苷酸多态性研究发现, VEGF 基因 +405C/C 基因型和 +405C 等位基因频率显著增高, 个体血管遗传组成可能决定银屑病的易感性。K5、STAT3C(信号传导与转录活化因子3)小鼠自发产生银屑病损害的全部特征, STAT3 在活化的角质形成细胞和免疫细胞之间提供了重要的联系, 二者相互依赖参与银屑病的发病。另外, 表皮 Jun 蛋白缺失也可导致银屑病和银屑病性关节炎。这些研究为进一步阐明银屑病的发病机制和探索新的治疗方法提供了实验依据^[1]。

2 中医治疗

2.1 内治法 牟艳华等^[2]通过对国内近 10 年来中医药治疗银屑病相关文献的分析, 发现银屑病进行期多属血热型, 常用中药依次为生地、茯苓、紫草、丹皮、赤芍、白藓皮、金银花、白茅根、槐花、甘草、白花蛇舌草、丹参、当归、栀子。为研究治疗进展期寻常

型银屑病提供了依据。

中成药治疗^[3]主要有以下几种: 复方青黛胶囊具有清热解毒、活血化瘀、祛风止痒等功效, 服用方便, 不良反应小, 便于携带, 患者乐于接受, 尤其适用于进展期银屑病患者。一清胶囊不仅具有广谱抗菌作用, 同时具有清热燥湿、泻火解毒作用, 治疗伴有扁桃体肿大的寻常型银屑病疗效好, 且无不良反应, 值得临床推广使用^[4]。另外还有银屑灵冲剂、靛玉红等。

中药针剂临床应辨证论治。如证候表现以热毒、湿热、血热证为主者, 可选用清开灵注射液、鱼腥草注射液、双黄连注射液等。对于各种原因不方便服中药的患者, 可辨证组方中药煎液进行保留灌肠, 此法不失为治疗银屑病的一种新的给药途径。

2.2 外治法 朱仁康^[5]强调银屑病进行期皮疹宜安抚, 可用性质温和、刺激性小的凡士林软膏、玉黄膏等治疗。有报道称以明矾、地榆、大黄、苦参等组成消疹汤, 煎汤外洗; 或用消炎止痒洗剂通过中药气疗仪对患者进行熏蒸治疗; 或用丹参注射液穴注足三里, 均取得较好的疗效^[6]。切忌使用刺激性强的角质剥脱剂, 或用热水烫洗。若无明显干燥瘙痒等不适, 可不涂外用药物, 仅以内服为主。

3 合成药物及生物制剂

西医治疗方案必须结合具体情况具体分析。一般公认的治疗原则是: 长期性与阶段性结合, 内用药与外用药结合。寻常型的轻、中度银屑病以外用药为主, 中、重度用药则应内外结合; 特殊型则以内用为主, 内外结合。

3.1 内治法 内用药物很多, 主要有抗生素, 最常用的是青霉素; 维 A 酸, 主要为阿维 A 酯和阿维 A 酸; 甲氨蝶呤, 经适应证严格筛选后如果使用得当并注意监测, 则肝纤维化等副作用的发生率可以大大减低; 环孢菌素 A 与他克莫司, 但禁用于严重感染、恶性肿瘤、肾功能不全以及重度高血压患者; 皮质类

固醇激素,一般只用于危及生命的严重银屑病患者,如严重的全身性脓疱型银屑病、关节病型银屑病和红皮病型银屑病,使用应该严格限制,切勿滥用^[8]。

利阿唑(Liarozole)^[9]是咪唑类衍生物,一种维A酸模拟物,为维A酸代谢阻滞剂,作用于核受体,抑制全反式维A酸的代谢,以增加内源性维A酸的水平。病人最常见的副作用是瘙痒、干燥病、唇炎,但通常不严重,治疗停止后能很快消失。Neovastat(AE-941)^[10],具有抑制基质金属蛋白酶和抑制血管内皮生长因子的双重作用,是一种抗血管生成药物。病人最常见的副作用表现在胃肠系统反应,皮肤和附属器病变,主要是恶心、呕吐、腹泻、胃肠胀气、便秘、痤疮等。

3.2 外治法 如果皮损面积不超过其体表面积的25%,暂不考虑内服药物治疗,使用外用药物即可达到比较理想的目的。外用药物如果使用面积小,吸收少,药物毒副反应较少,不容易引起肝、肾功能损害,比较安全。

外用药物种类较多,主要有润肤剂、角质促成剂、焦油类制剂、蒽林、皮质类固醇制剂、喜树碱、维A酸类、维生素D衍生物、辣椒辣素、芥子气软膏、基因工程单克隆抗体等,可根据病情单独使用,也可联合应用,达到延长疗效减少不良反应的目的^[11]。

他克莫司^[12]是一种大环内酯物,也是一种免疫抑制剂。他克莫司的软膏可作为面部银屑病的首选用药。匹美克莫司^[13](pimecrolimus)主要作用于T细胞,对炎性皮损渗透性好,故目前皮肤科以外用为多。钙泊三醇^[7](calcipotriol,CPT):是维生素D₃活性代谢产物25-(OH)₂D₃的类似物,可抑制表皮细胞增殖、促进正常分化、抑制中性粒细胞积聚和改善皮肤炎症,对于重度银屑病推荐采取环孢素A系统用药和钙泊三醇局部外用的联合治疗方法。

3.3 新型生物制剂 新型生物制剂主要有英利昔单抗(infliximab)、依法利珠单抗(efalizumab)、依那西普(etanercept)、阿法赛特(alefacept)、CNTO 1275、阿达木单抗等^[14]。

英利昔单抗可显著改进重度银屑病人生活质量,还可以改善银屑病性关节炎的症状和体征,注意并尽量避免血清病。依法利珠单抗作用温和,对大部分病人有效,每周一次皮下注射的方式维持治疗可改进银屑病患者生活质量,且病人对该药都能很好耐受,可用于长期治疗银屑病。依那西普适用于中重度斑块型银屑病,可单独使用,也可与甲氨蝶呤合用治疗银屑病性关节炎,安全性好,适用于小儿和成人患者。阿法赛特是FDA第一个批准用于中至重度斑块型银屑病治疗的生物制剂,能够使患者

长期缓解,也可用于长期治疗^[7]。

CNTO 1275^[15]是白细胞介素-12(IL-12)和IL-23拮抗剂,IL-12和IL-23可刺激1T型-辅助细胞的应答,这些细胞介导的异常免疫应答在斑块型银屑病的发展中起关键作用。CNTO 1275可以皮下注射给药,而不是象英利昔单抗那样需每两个月在医院滴注。抗肿瘤坏死因子(TNF)药Cimzia(I)有望成为中、重度银屑病的治疗药物^[16]。Cimzia(I)是人抗TNF抗体,选择性地靶向人TNF α ,从而中和其病理生理效应,UCB公司在化合物的组分中加入聚乙二醇,使其与目前的抗TNF药区别开来,后者因没有这种调整,故功能性半衰期较短。

阿达木单抗可用于严重银屑病和银屑病关节炎^[17]。阿达木单抗是单克隆抗体IgG1,靶向肿瘤坏死因子 α ,但试验设计无安慰剂对照、无随机分组、实验人数较少,决定了阿达木单抗还需要进一步的临床研究。

4 小结

根据目前对银屑病发病机制的研究以及药物治疗实践证明,合成药的近期疗效确切,行之有效,但同时治疗不彻底,复发率高,副作用较大;而中医治疗历史悠久,经验丰富,治疗效果作用持久,复发率低,不良反应轻,但服用不方便,且作用机制不十分明确,故采用中西医结合治疗,可取长补短,优势互补,在提高疗效的同时也能降低不良反应,值得大力推广。近年来新型生物制剂的出现为银屑病的治疗提供了新的选择^[18],但要注意使用得当,尽量作到“最大药效,最小毒性”。

参考文献:

- [1] 满孝勇,郑敏.银屑病发病机制的研究进展[J].浙江大学学报,2006,35(6):673.
- [2] 牟艳华.近10年来国内中医药治疗银屑病的状况分析[J].中国皮肤性病学杂志,2004,18(3):181
- [3] 杜锡贤,范玉.寻常型进行期银屑病药物治疗进展[J].山东中医杂志,2006,25(1):67.
- [4] 曹冰青,高志,李景林.一清胶囊治疗寻常型银屑病的疗效观察[J].医药论坛杂志,2006,27(19):90.
- [5] 朱坪,李博鉴.从血论治诸法合用朱仁康研究见治疗银屑病经验(一)[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2004,3(1):1.
- [6] 练嵩云.范瑞强教授治疗银屑病经验漫谈[J].现代中西医结合杂志,2004,13(5):582.
- [7] Tse WP,Che CT,Liu K,et al. Evaluation of the anti-proliferative properties of selected psoriasis-treating Chinese medicines on cultured HaCaT cells[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 108(1):133.

(下转第449页)

A, 以及最优的反应条件为 A2, B2, 即温度为 85℃, I 和 II 投料的摩尔比为 1:1.3。

表 2 M 制备的正交实验结果

序号	A	B	收率(%)
实验 1	1	1	8
实验 2	1	2	25
实验 3	1	3	12.5
实验 4	2	1	10
实验 5	2	2	42.5
实验 6	2	3	15
实验 7	3	1	10
实验 8	3	2	32.5
实验 9	3	3	16
均值 1	15.17%	9.33	
均值 2	22.5%	33.33	
均值 3	19.5%	14.5	
极差	7.33%	24	

表 3 M 制备的正交试验方差分析

因素	A	B	误差
自由度	2	2	18
SS	244.670	3 872.170	11 875.313
MS	122.350	1 436.085	659.73
F 比	0.185	2.177	

4 讨论

由正交实验结果分析可以看出, 温度对反应的影响(因素 A)要小于投料比例的影响(因素 B), 温度高时(100℃), 随着反应的进行, 反应液的颜色变深, 副产物增多, 温度低时(75℃), 反应时间过长, 达到 35 h(85℃为 26 h, 100℃为 24 h)才可以反应完全。并且温度过高时, N, N-二甲基甲酰胺容易分解。

增大脲的比例, 相应得到的咪唑酮环合收率较高, 分析原因很有可能因为脲在较高的温度下很容易分解, 但是过多的加大脲的量则会导致副产物的比例增大, 收率降低。由于此反应的副产物较多, 因此造成了后处理极为复杂, 除了在最优化条件下, 主产物能够从溶液中析出, 并经重结晶纯化外, 其他反应条件下的主产物均很难从溶液中析出, 要经过多次柱层析分离纯化。

本试验对芳基取代咪唑酮的环合反应进行了合成工艺研究, 提出了最佳的环合条件。最佳条件下的环合反应收率由原工艺的 < 10% 提高至 42.5%, 且分离纯化操作简便, 对于芳基取代咪唑酮的放大合成提供了新工艺。

参考文献:

- [1] 蒋剑峰, 马月龙, 朱映光, 等. 苯并咪唑酮类镇痛新药重要中间体的合成研究[J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 2004, 12(4):134.
- [2] 赵 洸, 秦 宁, 韩 忠. 苄基吡啶基苯并咪唑酮的合成研究[J]. 山东化工, 1999, (2):14.
- [3] 穆振义. 苯并咪唑酮类高档有机颜料及其专用中间体[J]. 化工中间体, 2002(4), 10.
- [4] John MF, Donald JP. Synthesis and SAR of benzamide factor Xa inhibitors containing a vicinally-substituted heterocyclic core [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11(5): 641.
- [5] Amedeo P, Gianpiero B, Battistina A, et al. Synthesis of N-[4-(propyl)cyclohexyl]-amides with anti-inflammatory and analgesic activities II Farmaco[J]. 2000, 55: 439.
- [6] Kiyoshi T, Tsuneo S, Yoko N. A mild and efficient procedure for a-bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate Chem[J]. Commun, 2004:470.

收稿日期:2008-09-28

(上接第 413 页)

- [8] 张建中. 银屑病的内用药物治疗[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12):952. [9] 肖李李, 黄进华. 银屑病药物治疗的新进展[J]. 实用预防医学, 2006, 13(5):1395.
- [10] Sauder DN, Dekoven J, Champagne P, et al. Neovastat (AE-941), an inhibitor of angiogenesis: Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 47(4):535.
- [11] 张建中. 银屑病的外用药物治疗[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12):954.
- [12] Kroft EB, Erceg A, Maimets K, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005, 19(2):249.
- [13] 周密妹, 姚伟星. 银屑病发病机理及药物治疗进展[J]. 抗感染药学, 2006, 3(3):97.

- [14] Paolo G, Giampiero G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach[J]. Autoimmunity Reviews, 2007, 6(8): 515.
- [15] 张 宇. Centocor 公司的新银屑病治疗药 CNT01275.
- [16] 范丽珠. Cinzia 有望用于银屑病治疗[J]. 国外药讯, 2007, (2), 23.
- [17] Marina P, Maria-Sole C, Antonio C, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007, 57(2):269.
- [18] Joshua A, Zeichner, Mark L. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis[J]. Dermatologic Clinics, 2007, 25(2):207.

收稿日期:2008-04-08