

银屑灵优化方(PSORI-CM02)治疗寻常型银屑病的疗效和安全性观察*

姚丹霓^{1,2}, 叶舒妍^{1,2}, 余沐原³, 邓浩^{1,2}, 闫玉红^{1,2}, 卢传坚^{1,2,4,5,6**}

(1. 广东省中医院 广州 510120; 2. 广东省中医皮肤临床医学研究中心 广州 510120; 3. 广州中医药大学第二临床医学院 广州 510006; 4. 广州中医药大学第二附属医院省部共建中医湿证国家重点实验室 广州 510120; 5. 粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室 广州 510120; 6. 广东省中医证候临床研究重点实验室 广州 510120)

摘要:目的 评价PSORI-CM02汤剂治疗寻常型银屑病的临床疗效和长期服用的安全性,为进一步开发PSORI-CM02方治疗寻常型银屑病提供临床疗效和安全性数据。方法 采用单臂的临床观察,给予寻常型银屑病患者口服银屑灵优化方(PSORI-CM02)中药汤剂共24周,嘱患者每2周复诊,并记录皮损严重程度、瘙痒情况、患者主要症状、生活质量等,同时进行安全性指标监测。主要结局指标为自身治疗前后的银屑病皮损面积与严重程度指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)下降的分数值;次要结局指标包括治疗24周PASI改善率、医生总体评价PGA(Physician's Global Assessment)、皮损体表面积BSA(Body Surface Area)、视觉模拟瘙痒评分VAS(Pruritus Scores on the Visual Analogue Scale)、皮肤病生活质量指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI)、Skindex以及寻常型银屑病主症量表;安全性评价包括血常规、肝肾功等实验室指标,以及治疗过程中不良事件和严重不良事件的发生人次、比例。结果 本研究共招募了31例受试者,其中27例完成了试验。治疗前后PASI评分下降平均分为2.59分,平均PASI改善率为45.60%,PASI、BSA、VAS、主症量表、Skindex-16的情感维度得分治疗后均较治疗前明显下降,具有统计学意义($P<0.05$);DLQI以及Skindex其他维度得分治疗前后差异未见统计学差异。安全性方面,仅有1例(1.6%)患者皮肤出现红斑考虑为中药过敏而导致停药,停药后红斑消失,无其他药物相关不良事件和严重不良事件。结论 PSORI-CM02能改善银屑病患者的皮损和减轻皮肤瘙痒,改善银屑病患者的症状,长期使用安全性好,可作为治疗寻常型银屑病的一个有效验方,具有推广应用潜力,值得进一步研究和开发。

关键词:银屑灵优化方(PSORI-CM02) 寻常型银屑病 疗效 安全性

doi: 10.11842/wst.20220104007 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

银屑病是一种以红斑鳞屑为基本损害的慢性炎症性皮肤病,目前尚缺乏可完全治愈的手段^[1]。银屑病不仅影响患者的外貌形象,给患者造成极大的心理负担,甚至导致患者产生严重的心理压力如自卑、失落,产生自杀倾向。同时,银屑病还增加了患者发生

心脑血管等重大疾病的风险,极大程度地危害了患者的生存质量^[1-2]。目前,现代医学的治疗手段包括局部外用、光疗、系统治疗及生物制剂治疗,然而,无论是哪种治疗方法,均不能解决治疗后反复发作的问题。尽管目前生物制剂治疗临床疗效显著,但其昂贵的价

收稿日期:2022-01-04

修回日期:2022-08-21

* 广东省中医药局单方验方和特色技术项目(20183005):银屑灵方优化前后疗效对比临床研究,负责人:姚丹霓;广东省广州市科技计划“市校联合”项目(202102010335):银屑病中医患者报告结局的Rasch分析技术研究,负责人:姚丹霓;广东省科学技术厅项目协同创新与平台环境建设(2020B1111170012):广东省中医皮肤临床医学研究中心,负责人:陈达灿。

** 通讯作者:卢传坚,教授,主要研究方向:中医药防治银屑病。

格和停药后复发的的问题仍然限制其在我国的进一步推广,且全球的适应症均仅批准用于中重度斑块状银屑病,而对于轻中度患者而言,局部外用药物或光疗仍是首选。但无论是光疗还是局部外用药物,毒副作用的累积始终无法避免,不利于治疗方法的长期使用。因此,在现有的现代医学治疗方法中,不管是局部外用药物治疗、系统药物治疗还是生物制剂治疗,均不能很好地解决银屑病反复发作、缠绵不愈的瓶颈问题^[3],因此,如何有效缓解复发,开发安全有效、价格低廉、且适合长期使用的药物成为临床急需解决的问题。

中医治疗银屑病历史悠久,已有许多循证证据表明了中医在治疗银屑病方面疗效确切,且具有独特的优势^[4-6],主要体现在能够有效地改善症状,提高生活质量,联合西药时减少西药的毒副作用。当前银屑病治疗的策略仍是主要以“减少复发、控制发展、预防并发症、改善生存质量”,而上述4点也正是中医治疗的优势环节。因此,中医治疗银屑病,可以在有效缓解症状、控制疾病进程、减少复发等方面发挥优势,而且相对西药毒副作用低、价格适中、适合长期使用。

银屑灵方始创于我国著名皮肤病专家、国医大师禤国维教授,为禤老治疗银屑病的经验方。银屑灵片作为广东省中医院院内制剂,经二十余年的临床实践,经临床及基础研究证实其疗效确切。但此方剂存在中药药味多、药物物质基础繁杂、患者服药量大等缺点,影响了其临床推广。因此,禤老弟子、岐黄学者卢传坚教授带领研究团队对“银屑灵方”进行长达20年的持续深入研究,在“临床-实验-临床”的反复试验基础上,通过对药物和组方的不断优化,形成银屑灵优化方1号(PSORI-CM01)与银屑灵优化方2号(PSORI-CM02),并通过大量的基础研究,包括鼠尾鳞片动物模型、瘙痒动物模型、Hacat细胞模型及咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型等,证实了银屑灵优化方1号(PSORI-CM01)与银屑灵优化方2号(PSORI-CM02)均具有对抗细胞增殖、抗炎、调节免疫、缓解瘙痒等方面的药效。尽管PSORI-CM02较PSORI-CM01方少了“甘草与紫草”两味中药,其基础研究数据表明,两者药效类似。因此,PSORI-CM02药味更少,意味着毒副作用可能更小,更有利于长期使用,具有更大的开发和推广应用潜力。前期对PSORI-CM01进行大样本的双盲随机安慰剂对照试验^[7],并将PSORI-CM01与其优化前的原方银屑灵片进行双盲双模拟试

验^[8],研究结果表明,PSORI-CM01疗效确切,疗效优于其原始方剂银屑灵片方^[8],且能降低复发率^[9]。而PSORI-CM02从PSORI-CM01进一步优化而来,前期研究结果表明^[10],PSORI-CM02治疗银屑病疗效优于安慰剂,而且能提高患者生活质量。然而,目前我们对PSORI-CM02治疗寻常型银屑病的前瞻性临床观察数据仍未知,其长期使用的疗效和安全性数据急需补充。因此,本研究通过单臂临床试验,观察PSORI-CM02长期服用的疗效和安全性,并将数据结果报告如下,为进一步开发PSORI-CM02验方提升临床疗效,并为进一步开发具有推广应用潜力的中药复方提供临床依据。

1 资料

1.1 研究对象

选择在2018年11月-2020年7月期间通过临床试验招募和在广东省中医院皮肤科门诊就诊的患者,共纳入符合入选标准的斑块型银屑病患者共31例。本课题开始治疗前患者均签署知情同意书。本研究开始前通过我院医学伦理委员会审查(批件号:广东省中医院伦理委员会BF2018-145-01)并在中国临床试验中心进行注册(注册号:ChiCTR1800019905)。

1.2 诊断标准

寻常型银屑病的诊断标准:美国皮肤病学会推荐《2008版银屑病治疗指南》《中国临床皮肤病学(第2版)》^[11]。

1.3 纳入标准

①病程>1年,且处于稳定期的斑块状银屑病患者。②年龄18-65岁。③皮损严重程度: $3 < \text{PASI} \leq 30$,且 $\text{BSA} \leq 30\%$ 。④签署知情同意书者。

1.4 排除标准

①点滴型银屑病,或皮损单独见于颜面、指甲、头皮、皮肤皱褶部位、特殊部位如龟头、外阴或掌跖部位的患者。②有红皮病倾向的银屑病患者,或处于进展期,皮疹进展迅速的患者。③1年内计划妊娠或正处于妊娠期、哺乳期的患者。④合并其他精神疾病的患者,或心理测量量表评估超过以下分值的患者:焦虑自评量表得分(Self-rating anxiety scale, SAS)标准分大于50分,或抑郁自评量表得分(Self-rating depression scale, SDS)标准分大于53分。⑤伴有循环系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、内分泌系统和造血系统等

严重原发病但常规治疗无法控制,病情不稳定的患者,或合并肿瘤的患者,或伴有严重感染,或伴有水、电解质及酸碱平衡紊乱的患者,或临床安全性指标存在异常的患者,界定如下:谷草转氨酶或谷丙转氨酶升高超过其正常上限的1.5倍;肌酐升高超过正常上限的1.5倍;血红蛋白升高超过正常上限 $20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;血小板计数减少小于 $75.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;白细胞计数减少低于 $3.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;血钾升高大于 $5.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或降低小于 $3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,或其他实验室检查存在异常具有临床意义且研究者判断不适合参与此试验的患者。⑥患者药物过敏史中包含本研究中所用药物。⑦近1月内有参加其他药物临床试验的患者或正在参加其他药物临床试验的受试者。⑧12周内使用生物制剂的患者,或4周内使用传统系统治疗药物如甲氨蝶呤、阿维A胶囊、环孢菌素等的患者,或4周内接受光疗的患者,或2周内曾外用激素类、维甲酸类外用药的患者。⑨患者病情较重,研究者认为适合使用西医传统系统治疗的患者。⑩有其他特殊情况导致研究者认为不适合纳入的患者。

1.5 病例剔除标准

①入组后发现不符合纳入标准或符合排除标准的患者。②虽然入组,但未接受药物干预,数据不可利用者。

2 方法

2.1 干预措施

2.1.1 PSORI-CM02汤剂治疗

给予PSORI-CM02汤剂(统一由广东省中医院门诊药房代煎)每次1袋150 mL,每日2次,餐后服用,连续服用24周。

PSORI-CM02汤剂煎煮方法:PSORI-CM02由赤芍20 g、莪术18 g、肿节风30 g、土茯苓30 g、乌梅12 g组成,门诊药房代煎采用康美智慧药房大包装中药饮片自动调剂设备系统煎煮,煎煮全过程全自动化标准化控制。该系统煎煮方法大致如下:将药材用冷水浸泡30 min,系统自动加水(加水量根据饮片吸水系数、煎煮过程中蒸发量及煎煮后所需药液量精准计算),煎煮约90 min后过滤排液300 mL,药液留样,并把药液进行真空包装(药液复合膜包装卷:符合《国家药品包装容器(材料)标准》规定),制成每袋150 mL,每剂药制成2袋,并进行人工复核后发放给患者。

2.1.2 随访期用药

随访期间建议暂停一切可以治疗银屑病的药物或治疗手段,根据患者皮损和瘙痒情况,研究者适当给予尿素乳膏外用,每日2-3次。

2.2 疗程

本研究治疗期为24周,随访期为12周。

2.3 结局指标

2.3.1 主要结局指标

治疗前后的银屑病严重程度指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)^[12]下降的分数值。PASI评分治疗期间每2周记录1次;随访期间每4周记录1次。

2.3.2 次要结局指标

①PASI评分改善率:PASI评分改善率=干预前后PASI评分差值/干预前PASI评分 $\times 100\%$ 。②PASI-50达到率:治疗后PASI评分较基线下降50%的患者的比例。③医生总体评价(Physician's Global Assessment, PGA)^[13]。④视觉模拟瘙痒评分(Pruritus Scores on the Visual Analogue Scale, VAS)。⑤皮损体表面积(Body Surface Area, BSA)。⑥患者报告结局:皮肤病生活质量指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI)^[14-15]、Skindex-29^[16]、Skindex-16^[16]、寻常型银屑病主症量表^[17-18]。

2.4 统计分析

临床数据运用Epidata进行双人录入,并采用SPSS 20.0软件来进行统计学处理,计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用率(%)表示。治疗前后的计量资料指标采用 t 检验或非参数检验,计数资料指标采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,等级资料指标采用Kruskal Wallis秩和检验。取 $P<0.05$ 作为判断差异是否具有统计学意义的标准。

3 结果

3.1 一般情况

共有31例寻常型银屑病病例纳入本研究,中途因不良事件(考虑某些中药成份过敏)而退出本研究1例,2例失访,另有1例患者因至外地,最终有27例患者完成了研究,脱落率为12.9%,经过剔除无效数据,对28例患者进行数据统计。其中男性23例,女性8例;年龄平均(47.00 ± 13.105)岁。病程平均为11.8年(范围:2年-25年)。PASI、BSA、DLQI、主症量表总分等基线资料详见表1。

表1 31例患者各项评估指标基线值

项目	n		平均值	中位数	标准差	最小值	最大值	四分位间距
	有效	缺失						
PASI	31	0	5.8645	5.5000	2.08639	3.30	11.90	2.40
BSA	31	0	7.1197	6.5100	4.57433	1.90	24.50	4.30
VAS	31	0	4.874	5.900	2.4691	0.3	8.1	4.40
DLQI	31	0	7.71	6.00	6.289	1	29	8.00
主症量表总分	31	0	29.03	27.00	9.28	19	63	10.00

注:BSA:体表面积;PASI:银屑病皮损面积与严重程度指数;VAS:自评瘙痒评分;DLQI:皮肤病生活质量指数。

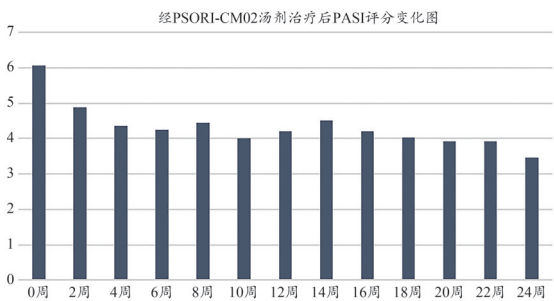


图1 经PSORI-CM02汤剂治疗后PASI评分变化图

3.2 PSORI-CM02方治疗前后的疗效对比

3.2.1 主要结局指标

28例患者治疗后的PASI下降均值及标准差为2.59±2.2,最大值为5.6,最小值为1.1,从治疗前到治疗后发生绝对值的下降,提示皮损严重程度较前有所改善。图1直观显示了在口服中药治疗前后PASI评分变化图,从0周到24周,呈逐渐下降趋势。

3.2.2 次要结局指标

28例患者的PASI评分改善率为45.60%±19.11%。其中PASI-50达到率为39.3%;从表2显示治疗前后皮损评估指标PASI、BSA、VAS、主症量表评分均较前明显下降,差异具有统计学意义(P<0.05)。而DLQI评价的是患者的生活质量下降不明显,差异不具有统计学意义(P>0.05)。其中Skindex-16的情感维度治疗前后差异有统计学意义(P<0.05)。而Skindex-29的3个维度以及Skindex-16的其余两个维度治疗前后差异均未见统计学意义。结果说明经过PSORI-CM02汤剂治疗后,疗效改善显著,不仅能控制皮损,亦可改善瘙痒和患者临床症状。

3.3 PSORI-CM02治疗寻常型银屑病长期服用的安全性

治疗前后对患者的血常规、尿常规、空腹血糖、血脂、肝肾功、心电图等进行相关安全性检查,未发现患者治疗后有意义的临床异常值。

治疗24周及随访12周,长达36周的研究周期,发生的不良事件共60人次,其中发生在治疗12周内的不良事件共32人次,发生在治疗12周后至随访期的不良事件共28人次。大部分为轻中度不良事件,共有中度不良事件19人次(占31.6%),主要为部分患者熬夜出现一过性肝转氨酶升高(2人次)、脂肪肝(1人次)、脂溢性皮炎(2人次)、泛发性神经性皮炎(1人次)、感冒(4人次)、外伤(3人次)、牙痛(1人次)、腹泻(1人次)、脚踝痛(1人次)、全身皮肤过敏(1人次)、咽痛(1人次)、急性肠胃炎(1人次)。本研究考虑为药物可能相关的不良反应事件1例(1.6%),该例患者既往较少服用中药,既往诉未有药物过敏,但本次研究中发现患者出现全身过敏症状(浮肿性红斑)与药物相关的可能性大,随后停药后红斑消失,患者因此而退出研究。其余不良事件与药物的相关性均考虑为“可能无关”。本研究严重不良事件发生率为0%。

4 结论与讨论

4.1 银屑灵优化方(PSORI-CM02)具有“化瘀而不耗血,养血而不助湿”的组方特点

中医治疗银屑病从“血”论治是行业共识^[19],国医大师、著名皮肤病专家禚国维教授对银屑病的治疗虽从燥毒瘀立论,但禚老认为该病发生发展的全过程中都皆有“血瘀”,因此,核心治疗需以“活血化瘀”为法^[20]。“银屑灵片”源于禚老多年的临床经验,在我院临床已使用多年。银屑灵片2000年获得了广东省中医院院内制剂生产批文(批文号为(2000)穗卫医制(省)第B-398),从2014年起“银屑灵片”更名为“银屑康片”(批文号:粤药制字Z20080123),作为我院治疗银屑病的常用药和特色药已有20年的历史。2009年至今超过26606人次使用,销售数量116748瓶,经多人临床应用证实疗效确切,可有效减轻患者皮损红斑鳞屑,改善瘙痒症状,未发现明显不良反应。岐黄学者、

表2 28例患者各项评估指标治疗前后疗效对比

项目	时间	n	均值	标准偏差	差值95%置信区间		t	P值
					下限	上限		
PASI	0周	28	6.0607	2.08493	2.17258	3.01314	12.659	<0.001
	24周	28	3.4679	2.09091				
BSA	0周	28	7.3968	4.68872	0.80457	2.65543	3.836	0.001
	24周	28	5.6668	5.81308				
VAS	0周	28	4.825	2.5805	0.1312	1.7260	2.389	0.024
	24周	28	3.896	2.5535				
DLQI	0周	28	7.8929	6.4253	-1.582	2.368	0.408	0.686
	24周	28	7.5000	6.2687				
主症量表总分	0周	28	29.14	9.767	0.240	6.046	2.221	0.035
	24周	28	26.00	7.888				

注：BSA：体表面积；PASI：银屑病皮损面积与严重程度指数；VAS：自评瘙痒评分；DLQI：皮肤病生活质量指数。

皮肤病专家卢传坚教授带领研究团队对“银屑灵片”进行长达20年的持续深入研究,在“临床-实验-临床”的反复试验基础上,将银屑灵片优化形成银屑灵优化方(PSORI-CM01、PSORI-CM02),而PSORI-CM02在PSORI-CM01的基础上再进一步优化而来,已获得国家发明专利授权(ZL201910139924.2)。PSORI-CM02由赤芍、乌梅、土茯苓、莪术、肿节风组成,其中莪术为君药,莪术味辛苦温,归肝、脾经,本草古籍中谓其“破气中之血”,为治疗血瘀的专用药;赤芍、乌梅两味药为臣药,赤芍味酸苦性寒而归肝经,《神农本草经》中描述赤芍具有“除血痹、破坚积、通顺血脉、散恶血、逐贼血”等功效;银屑病血瘀不润则化燥,其干燥鳞屑便为“死肌”,故先有莪术、赤芍化瘀养血,又加入生津润燥之乌梅,此三者互为助力,君臣相合以多角度攻克血瘀。土茯苓为佐药,味甘淡能健脾化湿,配合臣药养血润燥而不助湿;而肿节风用于本方中,一方面可助上药清热活血化瘀,另一方面可作为使药而导药力走向体表,使得药物的作用方向更有针对性。因此,综上,银屑灵优化方(PSORI-CM02)针对银屑病血瘀型之病机核心,以活血化瘀为主,兼有养血润燥,利湿通络之功效,具有“化瘀而不耗血,养血而不助湿”的组方特点。

4.2 本研究表明 PSORI-CM02 治疗银屑病长期疗效好,安全性高

结合本研究的临床单臂试验结果来看,PSORI-CM02初步展示了较好的临床效果,经治疗24周后,无论是皮损面积(BSA)、皮损严重程度(PASI)、还是瘙痒程度(VAS)或银屑病主要症状均较前明显下降,且差异具有统计学意义。这表明PSORI-CM02在控制皮

损严重程度、缓解瘙痒、改善症状等方面有具有优势。PASI在第24周PASI-50达到率约40%,这与前期银屑灵优化方(PSORI-CM01)^[21]相比疗效相似,也略高于既往银屑灵片及其优化方系列临床研究中的平均值36%^[22],说明优化后PSORI-CM02尽管比银屑灵片和PSORI-CM01药味更少,但疗效相似,不受药味减少而影响疗效,因此减少的药味的复方组方更简单,因而PSORI-CM02比其原方银屑灵方和PSORI-CM01方更具有新药研发优势。

本研究区别于既往同类采用中药复方治疗银屑病的临床试验还体现在评估药物的长期疗效和安全性。在既往报道的中药复方的临床试验中,大多以4周、8周、或者12周等短期疗效作为一个治疗的终点,而本研究旨在探讨长期口服PSORI-CM02方的疗效和安全性,设计的疗程为24周。我们从PASI评分下降曲线中看到,随着试验疗程的延长,疗效仍在持续,原本从0周到12周有一个缓慢的下降,随后在12周-24周中也呈缓慢下降的趋势。柱状图的终点24周的下降较12周更为明显,因此这也正好提示,PSORI-CM02的疗效随着时间的延长在持续,远期疗效可能较近期疗效更好。另外,从治疗周期延长是否影响药物安全性方面来看,整个试验的严重不良事件发生率为0,治疗12周后至随访期发生的不良事件的次数为28次,较治疗12周内发生的不良次数少,而同期的疗效还在持续增加。尽管治疗周期延长,安全性仍维持在较高的范围内。很多现代治疗手段如西药的系统治疗药物尽管短期疗效好,但长期使用容易产生毒副作用累积的问题从而导致安全性较差。而对于中医药治疗银屑病的特点而言,短期疗效可能无法

与现代医学手段例如生物制剂等相媲美,但远期疗效和安全性也许可作为优势的切入点。而本研究以观察中药复方长周期的疗效和安全性的试验,跟既往研究相比,是一种创新和探索。

从不良事件与 PSORI-CM02 的相关性看该复方使用的安全性,总疗程 24 周并随访 12 周共长达 36 周的时间里,共发生不良事件 60 人次,均为轻中度不良事件,且研究者考虑可能与试验药物相关的不良事件仅有 1 例,另外一例“胃部不适(反酸)”考虑为“待评价”,其余不良事件均考虑与试验药物可能无关。而这 1 例可能与药物相关的不良事件,考虑为患者部分中药成分过敏,31 例患者中有 1 例发生,本研究发生率约为 3%。因此,PSORI-CM02 方安全性良好,副作用小。

4.3 PSORI-CM02 治疗银屑病具有多靶点多通路调节的作用

既往对 PSORI-CM02 进行了大量的基础研究表明,PSORI-CM02 可以抑制 HaCat 细胞增殖和抑制细胞周期,调节 Th17/Treg 细胞平衡,同时改善咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠的皮损,并呈剂量依赖关系^[23];同时,PSORI-CM02 还具有抗血管新生、抑制炎症^[24]、影响巨噬细胞浸润和极化^[25]、并通过差异调控靶向 Th2 特异性转录因子 GATA3 的促炎和抗炎细胞因子来减轻咪喹莫特银屑病模型小鼠的皮损^[26],通过靶向单核细胞髓源性抑制细胞(Monocytic myeloid-derived suppressor cell, M-MDSC)诱导的 Arg1 抑制 Th17 细胞的增殖,从而改善银屑病模型小鼠的炎症^[27],同时,PSORI-CM02 在斑马鱼体内的抗炎作用和促进巨噬细胞吞噬作用是多组分相互作用的结果^[28]。因此,PSORI-CM02 治疗银屑病具有多靶点多通路调节的机制特点,无论从临床试验的疗效和安全性数据,到基础研究的结果均提示,PSORI-CM02 是治疗寻常型银屑病的一个有效方剂,值得进一步开发和研究。

4.4 本研究皮损评价指标易与国际接轨,主观评价指标提示 PSORI-CM02 能有效改善患者症状

本研究采用的疗效指标与国际接轨,不仅以 PASI-50 达到率作为客观皮损指标,还采用了患者报告的结局指标,包括 DLQI、Skindex-29 和 Skindex-16 等。而国内同类临床试验,疗效指标除外 PASI 评分外,还常常将 PASI 改善程度划分为 4 个等级,如无效、

有效、显效、治愈等,但实际上所谓的有效率是按照 PASI 评分改善 30% 来计算(其实这个标准还未达到国际认可的改善 50% 的指标),很少有直接报告达到 PASI-50 患者的比例。因此跟既往的同类研究相比,本研究所采用的疗效指标更能和临床的临床试验相接轨,客观地描绘了以 PSORI-CM02 在小样本人群试验中的 PASI-50 的比例。

在疗效指标的患者报告结局指标当中,我们采用了 DLQI、Skindex-29 和 Skindex-16,与主症量表相比,主症量表治疗前后差异有统计学意义,可能主症量表更灵敏,更能反应患者治疗后症状的改善,这也恰好说明了中医治疗对于改善症状具有独特的优势。

4.5 本研究的局限性和展望

本研究也存在一定的不足,本研究仅是一个单臂的临床试验,无对照组,是对该方剂的初步的疗效评价;其次,研究的样本量较小,仍需进一步扩大样本量;再者,在完善 PSORI-CM02 的随机对照安慰剂双盲的基础上,需进一步探索剂量和口服的周期,仍需对 PSORI-CM02 与 PSORI-CM01 的临床疗效对比研究,为进一步开发新药奠定临床研究基础。

本临床试验没有在纳入标准中限定患者的证候类型为血瘀证,尽管如此,本试验限定了纳入斑块状、稳定期、病程大于 1 年的患者,实际上上述标准中的大部分患者的中医辨证均属于血瘀证,这也正好提示病程长且主要表现为斑块状银屑病的患者血瘀证的比例大,且活血化瘀法在整个银屑病治疗过程中可能都有一定的疗效。虽然我们不能把血瘀证和斑块状稳定期病程大于 1 年的患者直接相等同,但具有上述特点的患者往往容易具有血瘀证的证候特点,斑块状银屑病和银屑病血瘀证患者之间的相关性也值得进一步探究。

4.6 结论

综上,尽管本研究存在一定的不足和局限,但对于同类研究,本研究采用国际通用的疗效评估指标评估了 PSORI-CM02 治疗斑块状银屑病的长期疗效和安全性。研究结果表明,PSORI-CM02 能有效改善银屑病患者的皮损和减轻皮肤瘙痒、改善银屑病患者的症状、长期使用疗效好、安全性高,可作为治疗寻常型银屑病的一个有效验方,具有推广应用潜力,值得进一步研究和开发。

参考文献

- Menter A, Korman N J, Elmets C A, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies.* *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(4):643–659.
- Alsufyani M A, Golant A K, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther*, 2010, 23(2):137–143.
- 郭杨. 中医药干预对银屑病复发影响的临床研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2010.
- Deng S Q, May B H, Zhang A L, *et al.* Topical herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305(3):179–189.
- Yu J J, Zhang C S, Zhang A L, *et al.* Add-on effect of Chinese herbal medicine bath to phototherapy for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:673078.
- Deng S, May B H, Zhang A L, *et al.* Plant extracts for the topical management of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2013, 169(4):769–782.
- Wen Z H, Xuan M L, Yan Y H, *et al.* Chinese medicine combined with calcipotriol betamethasone and calcipotriol ointment for Psoriasis vulgaris (CMCBCOP): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15:294.
- Yao D N, Lu C J, Wen Z H, *et al.* Comparison of PSORI-CM01 granules and Yinxieling Tablets for patients with chronic plaque psoriasis: A pilot study for a randomized, double-blinded, double-dummy, multicentre trial. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2):2036–2047.
- Yao D N, Lu C J, Wen Z H, *et al.* Oral PSORI-CM01, a Chinese herbal formula, plus topical sequential therapy for moderate-to-severe psoriasis vulgaris: Pilot study for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1):140.
- 吕萌. *PSORI-CM02*. 银屑灵片治疗稳定期斑块状银屑病疗效观察及机制初探. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2018.
- 赵辨. 中国临床皮肤病学(第2版)[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017:1108–1112.
- van Kerkhof P C. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: Persisting areas of confusion. *Br J Dermatol*, 1997, 137(4):661–662.
- Kurd S K, Smith N, VanVoorhees A, *et al.* Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(4):625–631.
- Loo W J, Diba V, Chawla M, *et al.* Dermatology Life Quality Index: Influence of an illustrated version. *Br J Dermatol*, 2003, 148(2):279–284.
- He Z, Lu C, Basra M A, *et al.* Psychometric properties of the Chinese version of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 851 Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(1):109–115.
- He Z H, Lu C J, Chren M M, *et al.* Development and psychometric validation of the Chinese version of Skindex-29 and Skindex-16. *Health Qual Life Outcomes*, 2014, 12:190.
- 姚丹霓, 何泽慧, 谢秀丽, 等. 基于寻常型银屑病患者报告结局评价量表的构建研究. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8):1595–1599.
- 姚丹霓, 何泽慧, 卢传坚, 等. 基于寻常性银屑病患者报告结局评价量表的研制及其信度和效度评价. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(1):82–86.
- 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017年版). 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3):273–277.
- 闫玉红, 卢传坚, 禚国维. 寻常型银屑病核心病机探讨. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6):1013–1015.
- 闫玉红, 卢传坚. 银屑灵优化方治疗寻常型银屑病的临床探索性研究. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6):691–693.
- 喻靖傑, 李子晴, 何泽慧, 等. 银屑灵片及其优化方治疗寻常型银屑病的疗效及安全性的Meta分析. 中药新药与临床药理, 2021, 32(7):1048–1054.
- Chen H M, Liu H Z, Lu C J, *et al.* PSORI-CM02 formula increases CD4+ Foxp3+ regulatory T cell frequency and ameliorates imiquimod-induced psoriasis in mice. *Front Immunol*, 2018, 8:1767.
- Lu Y, Yang Y Q, Zhang J H, *et al.* Anti-angiogenic efficacy of PSORI-CM02 and the associated mechanism in psoriasis *in vitro* and *in vivo*. *Front Immunol*, 2021, 12:649591.
- Li L, Zhang H Y, Zhong X Q, *et al.* PSORI-CM02 formula alleviates imiquimod-induced psoriasis via affecting macrophage infiltration and polarization. *Life Sci*, 2020, 243:117231.
- Wu DH, Zhang MM, Li N, *et al.* PSORI-CM02 alleviates IMQ-induced mouse dermatitis via differentially regulating pro- and anti-inflammatory cytokines targeting of Th2 specific transcript factor GATA3. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:265–274.
- Deng J W, Tan S Y, Liu R N, *et al.* Chinese medicine formula PSORI-CM02 alleviates psoriatic dermatitis via M-MDSCs and Th17 crosstalk. *Front Pharmacol*, 2021, 11:563433.
- Yuan X H, Huang L Y, Lei J Q, *et al.* Study on anti-inflammatory effect and major anti-inflammatory components of PSORI-CM02 by zebrafish model. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5604654.

Efficacy and Safety of Optimized Yinxieling Formula(PSORI-CM02) in the Treatment of Psoriasis Vulgaris

Yao Danni^{1,2}, Ye Shuyan^{1,2}, Yu Muyuan³, Deng Hao^{1,2}, Yan Yuhong^{1,2}, Lu Chuanjian^{1,2,4,5,6}

(1. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. Guangdong Provincial Clinical Research Center for Chinese Medicine Dermatology, Guangzhou 510120, China; 3. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 4. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 5. Guangdong-Hong Kong-Macau Joint Lab on Chinese Medicine and Immune Disease Research, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 6. Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510120, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and long-term safety of PSORI-CM02 decoction for patients with psoriasis vulgaris and to provide basic data of PSORI-CM02 for clinical application. **Method** This is a single center, open-label pilot study. 31 participants with psoriasis vulgaris received PSORI-CM02 decoction orally for 24 weeks. Skin conditions, symptoms and quality of life were assessed every 2 weeks and safety was evaluated throughout the trial. The primary outcome was the mean score changes of Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The secondary parameters were the improvement rate of PASI, the changes of PGA (Physician's Global Assessment), Body Surface Area (BSA) and Pruritus Scores on the Visual Analogue Scale (VAS), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Skindex, Psoriasis Vulgaris Main Symptom Scale. Safety was evaluated by recording adverse events and serious adverse events throughout the trial. **Result** A total of 31 subjects participated in the trial, and 27 completed the trial. The average change of PASI score after treatment at 24 week was 2.59, and the average PASI improvement rate was 45.60%. There were statistically significant differences in changes of PASI, BSA, VAS, Psoriasis Vulgaris Main Symptom Scale scores and the emotion domain of Skindex-16 from baseline ($P<0.05$). Meanwhile, there was no statistically significant difference in score changes of DLQI and other domains of Skindex. For safety, Only 1 patient (1.6%) had erythema on the skin, which was considered to be allergic to PSORI-CM02. Subject's erythema disappeared after PSORI-CM02 withdrawal. No other serious adverse events or adverse events were observed related to PSORI-CM02. **Conclusion** PSORI-CM02 can improve lesion condition, relieve skin itching, and improve symptoms in psoriasis patients. PSORI-CM02 is effective and safe for long-term usage for psoriasis vulgaris and further researches for application are needed.

Keywords: Optimized Yinxieling formula(PSORI-CM02), Psoriasis vulgaris, Efficacy, Safety

(责任编辑: 刘玥辰)