

中医药调节免疫和炎症细胞因子治疗肛周湿疹

李倩蓉¹, 张武剑², 程丽敏^{2*}

¹黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年4月14日; 录用日期: 2022年5月23日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

肛周湿疹, 是肛肠科中常见的一种肛门周围皮肤病变, 以瘙痒、渗出、顽固难愈为主要的临床特点。近年来的科学研究表明, 其发生原因与机体免疫中Th1/Th2/Th17/Treg细胞亚群的功能失调有关。而中医药对调整相关细胞因子的效果尤其突出, 主要体现在缓解炎症反应、提高免疫功能、维持机体稳定。本文整理近几年相关文献, 以肛周湿疹的发病机制为线索, 分析中医药治疗肛周湿疹的优势及其对相关细胞因子的影响。

关键词

肛周湿疹, 中医药疗法, 免疫, 炎症细胞因子

Traditional Chinese Medicine Regulates Immune and Inflammatory Cytokines to Treat Perianal Eczema

Qianrong Li¹, Wujian Zhang², Limin Cheng^{2*}

¹Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 14th, 2022; accepted: May 23rd, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Perianal eczema is a common perianal skin lesion in anorectal medicine, with pruritus, oozing, and intractability as the main clinical features. Recent scientific studies have shown that the cause

*通讯作者。

is related to the dysfunction of Th1/Th2/Th17/Treg cell subsets in the body's immune cells. Chinese medicine is particularly effective in regulating the relevant cytokines, mainly in alleviating the inflammatory response, improving immune function, and maintaining the stability of the body. In this paper, relevant literatures in recent years are sorted out, and the pathogenesis of perianal eczema is used as a clue to analyze the advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of perianal eczema and the influence of its related cytokines.

Keywords

Perianal Eczema, Chinese Medicine Therapy, Immunity, Inflammatory Cytokines

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肛周湿疹具有过敏性、炎症性且无传染性，病灶多局限于肛门和周围皮肤。病因涉及多种体内外因素[1]，如环境、免疫、遗传，但西医大多认为其发病与 I 型、IV 型变态反应有关，而辅助性 T 淋巴细胞的亚型 Th1/Th2/Th17/Treg 功能失衡又在相关变态反应中起了重要作用，所以，探讨 CD4+ T 淋巴细胞功能亚群的相关因素对肛周湿疹的治疗具有重要参考价值。西医系统治疗用药以抗组胺、消炎止痒、调节免疫为主，见效快但不良反应多，常不能根治疾病。而近年来中医药调节免疫与炎症因子治疗肛周湿疹取得了一定的进展，兹综述如下。

2. 肛周湿疹的发病机制

2.1. 细胞因子在肛周湿疹中的作用机制

目前研究发现，肛周湿疹的发病与免疫系统中辅助型 T 细胞 1 (Th1)/辅助型 T 细胞 2 (Th2)的失衡有着紧密的联系[2]。Th1、Th2 是 CD4+ T 淋巴细胞的两大功能亚群，Th1 细胞活化分泌促炎因子如 IFN- γ 、IL-2 介导机体免疫应答；Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-13 等抗炎因子，主要功能为刺激 B 淋巴细胞产生抗体 IgE 参与变态反应性疾病[3]。CD4+ T 淋巴细胞除了 Th1、Th2，还有 Th17 和 Treg (调节性 T 细胞)，Th17 细胞群能产生 IL-17、IL-22 等细胞因子，与湿疹发病也密切相关[4] [5]。此外 IgE、IgM、IgG 等抗体也参与了肛周湿疹的发病过程[6]。

2.2. 肛周湿疹发病机理的中医学认识

肛周湿疹属于祖国医学“肛门湿疮”、“肛周风”等畛域，对于肛周湿疹的发病，古老的中医已有较为深入的研究如：血风疮“为风热、湿热、血热三者交感而生”；“湿毒疮……此因脾胃亏损，湿热下注，以致肌肉不仁而成”。旨在说明本病多外因风、湿、热邪阻于皮肤，内责禀赋不耐、脾失健运。病理基础为湿热、血热及血燥。按中医证候可分为湿热下注型、脾虚湿蕴型、血虚风燥型。因此，对于肛门湿疹的中医治法，以利湿止痒为基本，急证清热祛风，慢证养血润肤。古代医家多以黄连、金银花、黄芩等中药组方，以发挥或清热解毒或祛风止痒或活血润燥的作用来治疗肛周湿疹治疗。目前，临床实践证明，中药坐浴等中医外治法对肛周湿疹疗效确切。此外，诸如艾灸、耳穴压豆等这些具有中医文化特色的治疗技术，都已收到良好效果。

3. 中医药治疗肛周湿疹的研究进展

3.1. 中医内治法

内治法是中医治疗疾病的主要方法之一,汪雪清[7]的课题是把观察组在对照组基础上予以金蝉止痒颗粒治疗慢性肛周湿疹。经过3个疗程治疗,用ELISA测定两组血清指标比较,一方面观察组IgE、抑炎因子IL-4含量下降水平显著优于对照组($P < 0.01$),另一方面INF- γ 水平较对照组升高更明显($P < 0.01$)。这项临床观察提示金蝉止痒颗粒可通过升高血清INF- γ 水平,降低IL-4水平,恢复Th1/Th2平衡状态,从而降低IgE水平来治疗肛周湿疹。

3.2. 中医外治法

3.2.1. 中药药膏

陈雷[8]等给予对照组慢性肛周湿疹患者睡前口服盐酸左西替利嗪片,另一组在对照组基础上患处涂抹肤痔清软膏。两组连续治疗12周后,两组患者IL-6和TNF- α 均获得降低,而INF- γ 浓度明显升高($P < 0.05$),且使用肤痔清软膏组IL-6、TNF- α 和INF- γ 改善情况明显好于对照组($P < 0.05$)。可以证实肤痔清软膏能显著改善慢性肛周湿疹临床症状,减少复发率,降低炎症因子水平。

李志强[9]等观察肤专家软膏(白藜、防风、黄连等提取物)治疗肛周湿疹的疗效及治疗前后血清Th1相关因子INF- γ 、Th2相关因子IL-4和IL-10、Th17相关因子IL-6浓度变化。治疗频率为一日三次,疗程为两周。涂肤专家软膏组治疗后炎症因子IL-4、IL-6、IL-10数值均低于涂糠酸莫米松凝胶组,INF- γ 值高于西药组($P < 0.05$),且该组总有效率明显高于西药组($P < 0.01$)。结果表明:肤专家软膏能有效地调整Th1/Th2/Th17亚群,从而抑制多源性肛周湿疹的炎症反应。

谢沐初[10]等将84例肛门湿疹患者随机分为观察组(42例)和对照组(42例),主要探究在对照组基础上采用湿毒膏(炉甘石、青黛、五倍子等)治疗患处的效果。已知测定IgE水平便于评估皮损及变态反应轻重程度,所以酶联免疫捕获法检测IgE数值。结果显示:加入湿毒膏治疗后IgE水平低于对照组($P < 0.05$)。此试验中湿毒膏治疗肛门湿疹不仅能减轻患者临床症状提高疗效,还能抑制Th2体液免疫,减少复发。

中医药膏在治疗肛周湿疹上优势不但在于应用简便,而且药物能够长时间充分地与健康皮肤接触,更利于中药有效成分的发挥。

3.2.2. 中药坐浴法

葛小栋[11]等的临床观察中,将79例肛门湿疹实验对象按治疗方法分为观察40例和对照39例,对照组给予龙胆泻肝汤内服治疗,观察组再联合自拟三黄苦参汤(黄柏、苦参、芒硝、威灵仙、川椒、土茯苓等)坐浴治疗。治疗2周后两组血清Th1相关因子(IL-2)与Th2相关因子(TNF- α 、IL-4和IL-5)浓度均较治疗前降低,且使用中药坐浴的一组降幅较对照组更可观。由实验结果可见,中药含有多种药物可消炎、抗变态反应;中药坐浴调整Th1/Th2失衡疗效确切。

李远志[12]等检测Th1/Th2相关因子的变化,以外搽曲安奈德益康唑乳膏医治肛周湿疹为对比,探讨苦黄燥湿汤早晚坐浴对肛周湿疹的疗效及细胞因子影响。治疗3周后,苦黄燥湿汤组患者血清中的INF- γ 、IL-2上升程度及IL-4下降程度比对照组更胜一筹($P < 0.05$)。试验结果显示,加入苦黄燥湿汤治疗后,患者Th1、Th2相关的炎症因子水平获得纠正,机体变态反应产生的症状从而得以改善,此方法值得推广应用。

韩克舜[13]将52例对照组肛周湿疹患者单用马应龙麝香痔疮膏医治,研究组52例则在对照组基础上加用自拟清热愈疡汤坐浴医治。治疗两周后,研究组总有效率达90.38%高于对照组的69.23%,研究组抗

体 IgE 和嗜酸性粒细胞水平低于对照组($P < 0.05$)。结果提示清热愈疡汤坐浴联合马应龙麝香痔疮膏通过调节血清 IgE 和 EOS 水平改善肛周湿疹临床症状疗效肯定。

祝琦[14]把 140 例肛周湿疹患者采用随机数字表法分为两组,观察养血祛风止痒汤坐浴治疗肛周湿疹症状的效果,2 周后与对照组相比,加入养血祛风止痒汤坐浴的血清 IL-2、INF- γ 显著升高,IL-4 显著降低($P < 0.05$),且改善幅度明显优于卤米松软膏组。推测该方剂中的荆芥具有一定的免疫调节作用,总之本方中药坐浴可以调节 IL-4、IL-2、INF- γ 等炎症因子水平提高了临床疗效。

中药坐浴疗法遵循辨证论治的治则,使药物直达病所,促进局部的血液循环,且坐浴热效应还通过刺激机体的调节功能,增强免疫力,减轻超敏反应,充分利用药物达到最佳疗效。

3.2.3. 中药溻渍法

早在《素问》就可见“其有邪者,渍形以为汗”的例子。现代医学认为溻渍是湿敷使低浓度的组织液流入高浓度的药液,起到减轻患处皮肤充血、渗出、瘙痒的效果[15]。冯常青[16]的研究中给予湿疹患者自拟中药溻渍方进行溻渍,实验数据表明其能显著降低湿疹患者血清炎症因子 IL-2、IL-4、IL-10 的浓度及 EOS、IgE 水平。柯于培[17]建立肛周湿疹大鼠模型并使用参术止痒方溻渍治疗患处皮肤,一个疗程后,患病大鼠皮损中 TNF- α 、IL-1 β 降低,得出参术止痒方溻渍可能通过降低炎症细胞因子的方式来减轻炎症反应。

3.2.4. 艾灸治疗

徐海霞[18]等给予肠风穴雷火灸治疗脾虚湿热型慢性肛周湿疹,雷火灸内含艾绒、沉香、茵陈、干姜等多种中药。结果:雷火灸组血清 Th1 相关因子 IL-2、IL-5 与 Th2 相关因子 TNF- α 、IL-10 改善情况均明显优于对照组($P < 0.05$)。血清 TNF- α 、IL-5、IL-10 水平下降,血清 IL-2 水平升高是雷火灸发挥治疗作用的重要机制。虽然本研究样本量小,但为治疗肛门湿疹提供了行之有效的方案。

3.3. 中医内外治结合法

张莹[19]等将 108 例辨病辨证为湿热下注型肛周湿疹患者分两组,在对照组的基础上,观察组采用清湿驱毒汤(荆芥、防风、白藓皮、丹参、土茯苓、白芷等)口服加外用治疗。与对照组相比,观察组血清 IL-4、IgE 水平改善幅度更大($P < 0.05$)。方中中药白藓皮、丹参、土茯苓、白芷、白术、金银花对多种病菌具有抑制作用且可增强免疫力。可见清湿驱毒汤可降低患者炎症因子 IL-4、血清 IgE 含量水平,从而起到抗过敏与抗炎作用,实现对肛周湿疹临床症状的控制。

已知 Th17/Treg 细胞参与多种炎症和免疫性疾病,故李晓燕[20]等探讨祛风止痒汤治疗湿热下注型肛周湿疹的效果及其对 Treg/Th17 免疫功能的影响。治疗两周后,祛风止痒汤组的 Th17 细胞比率、IL-6 与 TNF- α 水平显著低于曲奈德益康唑乳膏组,Treg 细胞的比率明显高于对照组。现代药理证实方中的荆芥等具有良好的消炎作用,而地肤子、白鲜皮则能起到免疫调节作用。可以得出:祛风止痒汤能显著改善受试者 Treg/Th17 的免疫平衡及炎症反应,为临床上通过纠正 Th17/Treg 失衡治疗肛周湿疹的方法提供了理论依据与研究方向。

赵长胜[21]等采用自拟健脾祛浊通络汤内服与熏洗治疗脾虚痰瘀阻滞证慢性肛门湿疹。治疗前后分别用 ELISA 试剂盒测定血清指标,结果显示两组患者血清 IL-4、IL-6、TNF- α 、总 IgE 含量明显下降($P < 0.05$),治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:自拟健脾祛浊通络汤改善慢性肛周湿疹瘙痒、皮损等疗效理想,其治疗机理亦或与抑制炎症因子及变态反应介质的表达相干。

中药内服和外用可以促进二者的协同效应,使肛门湿疹病人的免疫功能得到明显的改善,从而抑制炎症反应,达到理想的治疗目的,缺点是治疗方式相对复杂。

3.4. 综合治疗

徐晶[22]等把 124 位肛周湿疹湿热证患者作为临床观察受试对象, 研究组实验方法为以使用曲安奈德在会阴、长强穴注射, 然后予中药皮肤康洗液外洗患处组。对比两组治疗前后细胞因子指标, 发现研究组促炎因子 IL-2 水平较对照组显著提升, 血清 IL-4、IL-6 及胃泌素 Gas 水平则较对照组显著降低($P < 0.05$)。治疗前后受试者外周血中 IL-2、4、6 与 Gas 含量的变化验证: 研究组治疗湿热证肛周湿疹取得好的临床疗效与其可调整血清炎症因子的表达、影响 Th1/Th2 比例有关、抑制变态反应有关。

4. 结语

综上所述, 从肛周湿疹发病机制来说, Th1/Th2/Th17/Treg 亚群相关因子的变化, 可以反应肛周湿疹的病情进展, 故纠正 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群紊乱是肛周湿疹临床治疗的重要方面。中医内治法、中医外治法、中医内外治结合法和综合疗法均可以直接或间接调节免疫和炎症细胞因子来维持机体免疫反应的平衡, 发挥中医药积极的治疗作用, 为临床推广应用奠基一定的理论和实践基础。但是, 纵观近几年的文献报道, 肛周湿疹机制研究、动物实验相对较少, 尚需进一步完善。

参考文献

- [1] Lenhard, B.H. (2004) Diagnosis and Treatment of Perianal Dermatitis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **154**, 88-91. <https://doi.org/10.1007/s10354-004-0046-3>
- [2] Eyerich, K. and Novak, N. (2013) Immunology of Atopic Eczema: Overcoming the Th1/Th2 Paradigm. *Allergy*, **68**, 974-982. <https://doi.org/10.1111/all.12184>
- [3] 许雯, 厉玉鹏, 于淑珍. 湿疹患儿免疫功能评估与其生活质量的关系[J]. 山东医药, 2012, 52(9): 77-78.
- [4] Souwer, Y., Szegedi, K., Kapsenberg, M.L., et al. (2010) IL-17 and IL-22 in Atopic Allergic Disease. *Current Opinion in Immunology*, **22**, 821-826. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.10.013>
- [5] Hirota, K., Martin, B. and Veldhoen, M. (2010) Development Regulation and Functional Capacities of Th17 Cells. *Seminars in Immunopathology*, **32**, 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0187-y>
- [6] 卿勇, 褚宏飞, 王维丽, 李薇. 肛周湿疹相关免疫指标及作用机制研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(2): 192-194.
- [7] 汪雪青. 金蝉止痒颗粒联合苯磺贝他斯汀治疗慢性肛周湿疹的临床研究[J]. 中外医学研究, 2022, 20(9): 147-150. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.09.042>
- [8] 陈雷, 李忠正, 席强. 肤痔清软膏联合左西替利嗪治疗慢性肛周湿疹的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 142-145.
- [9] 李志强, 陈继贵, 李佳, 李伶华, 徐爱琴, 周炎. 肤专家软膏治疗肛周湿疹的临床疗效及血清中 IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平变化[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2021, 20(5): 480-483.
- [10] 谢沐初, 刘歆, 张晓飞, 黄德荣, 王莹, 张金凤, 卢彦. 湿毒膏联合肛周局部皮肤封闭术治疗肛周湿疹临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(12): 2032-2034.
- [11] 葛小栋, 白锦, 崔娟娟, 李大海. 自拟三黄苦参汤坐浴联合龙胆泻肝汤内服治疗肛周湿疹效果观察[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 108-111.
- [12] 李远志, 岳朝驰, 龙庆. 苦黄燥湿汤坐浴治疗肛周湿疹的疗效及对 Th1/Th2 相关因子的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(8): 57-59. <https://doi.org/10.16254/j.cnki.53-1120/r.2021.08.017>
- [13] 韩克舜. 自拟清热愈疡汤坐浴联合马应龙麝香痔疮膏治疗肛周湿疹 52 例疗效观察[J]. 国医论坛, 2021, 36(1): 44-46.
- [14] 祝琦. 养血祛风止痒汤坐浴配合卤米松软膏治疗肛周湿疹临床观察[J]. 四川中医, 2020, 38(8): 165-168.
- [15] 汤勇, 孙平良, 张琴, 廖志远, 梁运特, 赖斯华. 外治法治疗肛周湿疹的研究现状[J]. 医学信息, 2020, 33(14): 21-23.
- [16] 冯常青. 中医漏渍法治疗对慢性湿疹患者免疫因子水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(5): 565-566.
- [17] 柯于培. 参术止痒方漏渍治疗大鼠慢性肛周湿疹的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27812/d.cnki.glnyx.2019.000155>

-
- [18] 徐海霞, 赵长胜, 张妍, 张天鹏, 刘春景. 肠风穴雷火灸联合亚甲蓝混合液肛周封闭治疗脾虚湿热型慢性肛周湿疹的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(10): 1944-1949. <https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2020.10.020>
- [19] 张莹, 魏旭凤. 清湿驱毒汤联合左西替利嗪治疗湿热下注型肛周湿疹的临床疗效及对血清免疫球蛋白 E 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(10): 1938-1940+1951. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.211035>
- [20] 李晓燕, 李月英, 王良, 马国安, 王鹏程, 王君敬. 祛风止痒汤对湿热下注型肛周湿疹患者 Treg/Th17 免疫平衡的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 492-496.
- [21] 赵长胜, 张妍, 徐海霞, 王艳成, 刘春景. 自拟健脾祛浊通络汤治疗慢性肛周湿疹脾虚痰瘀阻滞证的效果及机制研究[J]. 北京中医药, 2020, 39(3): 277-280. <https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2020.03.024>
- [22] 徐晶, 张懿, 杨平安, 沈悦, 刘武林. 曲安奈德穴位注射联合中药皮肤康洗液治疗肛门湿疹的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1238-1241. <https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2017.06.045>