

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.11.009

临床研究

疏肝健脾颗粒联合除湿止痒软膏治疗特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证的随机对照试验

李丹阳¹, 尹强², 朱泽兵³, 段行武^{2✉}, 赵久丽²

1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路6号; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 湖北省中医院

[摘要] **目的** 观察疏肝健脾颗粒口服联合除湿止痒软膏外用治疗特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者的疗效, 并探讨可能作用机制。**方法** 将66例特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者随机分为治疗组及对照组各33例。两组均给予除湿止痒软膏外用, 治疗组再予疏肝健脾颗粒口服, 每日1剂; 对照组再予盐酸西替利嗪片口服, 每日10 mg, 睡前服用。两组均治疗4周。治疗结束后统计特应性皮炎临床疗效, 并分别于治疗前后记录两组患者特应性皮炎指数 (SCORAD) 评分、瘙痒视觉模拟量表 (VAS) 评分、失眠严重程度指数 (ISI) 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分, 检测血清褪黑素 (MLT)、白细胞介素4 (IL-4)、白细胞介素6 (IL-6)、白细胞介素13 (IL-13)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。治疗前后检测患者血常规、肝功能、肾功能, 同时观察不良事件发生情况。**结果** 治疗组特应性皮炎临床疗效总有效率为90.63% (29/32), 明显高于对照组的66.67% (20/30, $P<0.05$)。治疗后两组患者SCORAD评分、VAS评分、ISI评分、PSQI评分以及血清IL-4、IL-6、IL-13、TNF- α 水平较本组治疗前下降, 治疗组血清MLT水平上升 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后两组间比较, 治疗组SCORAD评分、ISI评分、PSQI评分、VAS评分、血清IL-4及IL-13水平均低于对照组, 而MLT水平则高于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗前后两组血常规、肝功能、肾功能均无明显异常, 治疗组不良反应发生率为9.38% (3/32), 对照组为13.33% (4/30), 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 在除湿止痒软膏外用基础上联合应用疏肝健脾颗粒口服, 可明显减轻特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者皮损和瘙痒程度, 改善睡眠质量, 其机制可能与调节免疫平衡、减少炎症因子分泌、提升MLT水平有关。

[关键词] 特应性皮炎; 睡眠障碍; 疏肝健脾颗粒; 肝郁脾虚证; 炎症因子; 褪黑素

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是以皮肤瘙痒及皮损反复发作作为特点的炎症性皮肤病, 成人患病率为2%~10%, 可出现皮肤粗糙与苔藓样变等屏障受损表现, 常与睡眠障碍等精神障碍性疾病合并发生^[1-2]。临床研究显示, 合并睡眠障碍的AD患者占患者群体的33%~87.1%, 而睡眠障碍可加重AD炎症反应并引发多系统共病, 影响患者身心健康^[3]。并且, AD与睡眠障碍间存在交互加重关系, 其机制可能与免疫失衡诱发的炎症因子大量分泌以及皮肤屏障功能受损有关^[4]。课题组临床观察

发现, AD合并睡眠障碍成人患者多具肝郁脾虚及心火旺盛的表现, 如焦虑易怒、腹胀、心烦失眠等。基于此, 我们从肝、脾、心三脏论治AD合并睡眠障碍, 运用有疏肝健脾、清心安神之效的疏肝健脾颗粒临床治疗, 观察其临床疗效, 并从炎症因子方面探究疏肝健脾颗粒对AD合并睡眠障碍的可能作用机制。本研究已通过北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会批准 (批号: 2022DZMEC-222-03)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

AD诊断标准参照《中国特应性皮炎诊疗指南 (2020版)》^[5]拟定。主要症状标准: 皮肤瘙痒。

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费新入职青年科研人员培养专项 (ZZ17-XRZ-067)

✉ 通讯作者: xwduan@sina.com

次要症状标准：1) 屈侧受累史，包括肘窝、腘窝、踝前、颈部；2) 有支气管哮喘或过敏性鼻炎史；3) 全身皮肤干燥史；4) 有屈侧湿疹；5) 2 岁前发病。主要症状标准+次要症状标准 3 条及以上即可诊断。

睡眠障碍诊断标准参照《中国精神障碍分类与诊断标准》^[6] 拟定：1) 以睡眠障碍为主要症状，其他症状均继发于失眠，如难以入睡、睡眠不深、易醒、多梦、早醒、醒后难以入睡及醒后不适、头晕、乏力、困倦等；2) 每周至少发生 3 次，并持续 1 个月以上；3) 对睡眠数量、质量的不满引起明显的苦恼或社会功能受损；4) 排除躯体疾病或精神障碍症状导致的继发性失眠。

AD 肝郁脾虚证辨证标准参照《中医外科学》^[7] 及《中医皮肤病学》^[8] 制定。主症：1) 亚急性或急性湿疹样改变（丘疹、丘疱疹、水疱等）；2) 皮肤干燥；3) 好发于肘、膝关节屈侧。次症：1) 瘙痒；2) 倦怠乏力，食欲不振，腹胀满；3) 烦躁易怒，情志不遂；4) 舌红苔白，脉弦缓。具备全部主症和 2 项及以上次症即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准者，年龄 18~60 岁；2) 轻中度 AD 患者，即特应性皮炎指数 (SCORAD) 评分^[5] ≤ 50 分；3) 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分^[9] > 7 分；4) 自愿参与本研究，签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 其他系统性疾病引起的血清 IgE 及外周血嗜酸性粒细胞水平升高；2) 合并血液系统、心、肝、肾、精神系统疾病；3) 妊娠或哺乳期妇女；4) 对本次研究所使用的药物有过敏现象或者不耐受；5) 近 1 个月系统使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物，2 周内使用光化学疗法及其他局部治

疗；6) 在 30 天内使用了一种研究性药物或参加过任何其他研究项目。

1.4 剔除标准

不能严格执行治疗方案者。

1.5 脱落标准

患者进入临床研究但未能完成全部访视过程，包括患者失访、因任何原因提前退出。

1.6 一般资料

收集 2022 年 6 月 1 日至 12 月 31 日在北京中医药大学东直门医院就诊的 AD 合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者 66 例，随机分为治疗组和对照组各 33 例。表 1 示，两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具可比性。

2 方法

2.1 研究设计方法

本研究采用随机对照研究方法。既往文献显示，盐酸西替利嗪片对 AD 的有效率为 50%~70%^[10-11]，预试验显示，疏肝健脾颗粒联合除湿止痒软膏对 AD 合并睡眠障碍有效率为 90%，盐酸西替利嗪片联合除湿止痒软膏的有效率为 55%。研究采用均等 (1:1) 优效性设计方案，根据样本量公式^[12] 计算出治疗组与对照组样本数均为 29 例，考虑试验过程中 15% 的脱落率，最终计算每组样本量为 33 例，总样本量为 66 例。

采用简单随机法，使用 SPSS 23.0 软件由不参与试验设计及实施的非课题组成员，按照 1:1 的比例确定随机数字的分组。将 66 个随机数字卡片装入密封不透光信封，按患者就诊顺序随机入组。本研究属于开放性试验，未设置盲法，评估症状时由同一研究者进行评分，以避免不同观察者因主观因素所致的偏倚。

2.2 治疗方法

两组患者均使用除湿止痒软膏（每支 20 g，主

表 1 两组特异性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline information in two groups of patients with atopic dermatitis combined with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome

项目	治疗组 (33 例)	对照组 (33 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 (男/女) /例	9/24	14/19	1.668	0.196
年龄/岁, $M (P_{25}, P_{75})$	37.00 (29.50, 42.00)	31.00 (29.00, 41.50)	-0.095	0.365
特异性皮炎病程/月, $\bar{x} \pm s$	11.50 ± 8.32	15.50 ± 7.22	0.375	0.628
睡眠障碍病程/月, $\bar{x} \pm s$	12.00 ± 4.73	16.50 ± 3.96	0.258	0.452
特异性皮炎程度/例 (%)			0.254	0.614
轻度	14 (42.42)	12 (36.36)		
中度	19 (57.58)	21 (63.64)		

要成分包括蛇床子、黄连、黄柏、白鲜皮、苦参等，国药准字 Z20103068，亿帆医药股份有限公司）涂抹患处，每日 3~4 次，并联合睡眠卫生教育宣教。

治疗组在外用除湿止痒软膏基础上给予疏肝健脾免煎颗粒（四川新绿色药业科技发展有限公司）口服，药物组成：北柴胡 6 g，黄芩 15 g，生地黄 20 g，白芍 20 g，炒酸枣仁 10 g，当归 10 g，海桐皮 10 g，白术 20 g，炒芡实 10 g，丹参 15 g，茯神 15 g，黄连 6 g。每日 1 剂，分早晚 2 次口服。

对照组在外用除湿止痒软膏基础上给予盐酸西替利嗪片（每片 10 mg，国药准字 H19990095，新华制药有限公司）口服，每日 1 片，睡前服用。

两组均持续干预 4 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 AD 临床疗效^[5]。疗效指数（%）=（治疗前 SCORAD 评分-治疗后 SCORAD 评分）/治疗前 SCORAD 评分×100%。痊愈：疗效指数≥90%；显效：疗效指数<90%且≥60%；有效：疗效指数<60%且≥30%；无效：疗效指数<30%。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

2.3.2 次要结局指标 1) SCORAD 评分^[5]：由皮损范围、皮损的严重程度、主观症状 3 部分组成，得分 0~103 分，SCORAD 评分越高，AD 越严重。2) 瘙痒视觉模拟量表（VAS）评分^[13]：用于评估瘙痒程度，得分 0~10 分，VAS 评分越高瘙痒越严重。3) 失眠严重程度指数（ISI）评分^[14]：用于评估对失眠的治疗效果，得分 0~28 分，评分越高失眠程度越重。4) PSQI 评分^[6]：用于评估患者的睡眠质量，得分 0~21 分，分数越高睡眠质量越差。评分由主观睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、睡眠时间、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍 7 部分组成，相加为 PSQI 总分。每部分按 0~3 分计，0 分=很好；1 分=较好；2 分=较差；3 分=很差。5) 血清褪黑素（MLT）、白细胞介素 4（IL-4）、白细胞介素 6（IL-6）、白细胞介素 13（IL-13）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）水平：采用酶联免疫吸附（ELISA）

法检测，MLT 试剂盒由 Abcam 公司提供（批号：GR3393445-1），IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 试剂盒由 Proteintech 公司提供（批号分别为 40232146、30139040、40020134、30154305）。以上各指标均分别于治疗前后记录 1 次。

2.4 安全性评价

治疗前后检测患者血常规、肝功能、肾功能，同时观察不良事件发生情况。

2.5 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件分析数据。计数资料用例（%）表示，比较使用卡方检验。符合正态分布的计量资料以均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）进行描述，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验；对于非正态分布的计量资料采用中位数（四分位数）[*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 描述，组间比较采用独立样本 Mann-Whitney *U* 非参数检验，组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

本研究因治疗体验不佳、失访等原因导致受试者脱落 4 例（治疗组 1 例，对照组 3 例），最终纳入分析 62 例，其中治疗组 32 例，对照组 30 例。

3.1 两组患者 AD 临床疗效比较

表 2 示，治疗组总有效率为 90.63%，对照组为 66.67%，治疗组优于对照组（ $\chi^2=5.36, P=0.021$ ）。

3.2 两组患者治疗前后 SCORAD、VAS、ISI、PSQI 评分比较

表 3 示，两组患者治疗前 SCORAD、VAS、ISI、PSQI 评分比较差异均无统计学意义（*P*>0.05）。两组患者治疗后 SCORAD、VAS、ISI、PSQI 评分均较本组治疗前显著下降（*P*<0.01）。治疗后组间比较，治疗组 SCORAD、VAS、ISI、PSQI 评分均低于对照组（*P*<0.05 或 *P*<0.01）。

3.3 两组患者治疗前后血清 MLT、IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 水平比较

收集血清样本完好共 41 例，其中治疗组 22 例，对照组 19 例，进行统计分析。表 4 示，两组患者治疗前血清 MLT、IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 水平比

表 2 两组特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者特应性皮炎临床疗效比较
Table 2 Comparison of clinical effectiveness in two groups of patients with atopic dermatitis combined with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	32	3 (9.38)	15 (46.88)	11 (34.38)	3 (9.38)	29 (90.63)
对照组	30	1 (3.33)	7 (23.33)	12 (40.00)	10 (33.33)	20 (66.67)

表3 两组特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者治疗前后 SCORAD 评分、VAS 评分、ISI 评分、PSQI 评分比较

Table 3 Comparison of SCORAD, VAS, ISI, PSQI scores before and after treatment in two groups of patients with atopic dermatitis combined with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome [分, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	SCORAD 评分		Z 值	P 值	VAS 评分		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	32	28.3±7.99	11.00(8.25,16.75)	16.562	<0.001	7.00(5.00,8.00)	3.00(2.00,3.00)	15.622	<0.001
对照组	30	28.1±6.57	17.50(10.00,22.25)	15.044	<0.001	6.00(5.00,7.25)	4.00(2.00,5.25)	-4.749	<0.001
t/Z 值		0.131	-2.018			-1.455	-2.793		
P 值		0.896	0.044			0.146	0.005		

组别	例数	ISI 评分		Z 值	P 值	PSQI 评分		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	32	10.00(8.00,11.75)	4.00(3.00,5.75)	-4.964	<0.001	9.00(8.00,11.75)	4.00(3.00,5.00)	-4.957	<0.001
对照组	30	9.00(8.00,13.50)	7.00(6.00,8.00)	-4.728	<0.001	8.00(8.00,11.25)	6.50(5.00,7.25)	-4.809	<0.001
Z 值		-0.105	-4.841			-0.542	-5.319		
P 值		0.269	<0.001			0.588	<0.001		

注: SCORAD, 特应性皮炎指数; VAS, 视觉模拟量表; ISI, 失眠严重程度指数; PSQI, 匹兹堡睡眠质量指数。

表4 两组特应性皮炎合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者治疗前后血清 MLT、IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 水平比较

Table 4 Comparison of serum MLT, IL-4, IL-6, IL-13, and TNF-α levels before and after treatment in two groups of patients with atopic dermatitis combined with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome [pg/ml, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	MLT		Z 值	P 值	IL-4		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	22	30.57(25.75,45.05)	50.94(41.78,62.63)	-4.107	<0.001	47.27±10.17	27.99(22.84,31.85)	9.913	<0.001
对照组	19	34.52(25.06,40.95)	37.45(33.29,44.51)	-1.257	0.219	42.69±7.27	32.83(30.71,43.26)	3.670	0.002
t/Z 值		-0.471	-3.137			1.633	-2.981		
P 值		0.638	0.002			0.112	0.003		

组别	例数	IL-6		t 值	P 值	IL-13		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	22	231.92±108.16	178.93±81.56	4.214	<0.001	212.30±100.97	123.08(83.72,151.35)	6.490	<0.001
对照组	19	221.17±98.52	186.10±72.37	2.337	0.031	192.19±78.81	174.83(107.04,221.98)	3.633	0.002
t/Z 值		0.330	-0.296			0.702	-2.222		
P 值		0.743	0.362			0.487	0.026		

组别	例数	TNF-α		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
治疗组	22	58.31±13.35	45.01±15.83	4.253	<0.001
对照组	19	52.59±14.14	44.14±10.99	2.311	0.033
t 值		1.330	0.200		
P 值		0.191	0.842		

注: MLT, 褪黑素; IL-4, 白细胞介素 4; IL-6, 白细胞介素 6; IL-13, 白细胞介素 13; TNF-α, 肿瘤坏死因子 α。

较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后治疗组血清 MLT 水平上升, 两组 IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 水平均下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗后组间比较, 治疗组较对照组血清 MLT 水平上升, IL-4、IL-13 水平下降 ($P<0.01$), 而 IL-6 及 TNF-α 水平两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患者安全性评价结果

临床试验期间两组患者血常规及肝肾功能检测

结果未见明显异常。治疗期间治疗组 3 例(9.38%)患者报告不良反应, 均为服药期间出现轻度胃肠道反应, 如大便稀溏、次数增多等, 均未予特殊处理, 嘱饭后马上服药后症状缓解; 对照组 4 例(13.33%)患者报告不良反应, 为服药后困倦、轻微头痛、口干等, 均未予特殊处理, 嘱晚上睡觉前服药后症状缓解。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.008, P=0.928$)。

4 讨论

AD 是临床常见的慢性炎症性皮肤病, 睡眠障碍是导致 AD 患者生活质量下降的核心因素, 二者常合并发生、共同加重^[15]。AD 与睡眠障碍间的相互作用机制复杂, 当前认为可能与瘙痒-搔抓循环、炎症因子、MLT 水平及昼夜节律失衡间的相互影响有关^[16]。AD 属中医学“四弯风”范畴, 发病与肝郁脾虚关系密切。肝郁失疏, 阻滞气血运行, 日久则肝血不能正常充盈血脉, 导致肝血不充; 肝郁化火可进一步煎灼营阴, 耗损阴血; 肝郁则易克伐脾土, 加剧脾胃失运, 使气血生化不足, 腠理不固, 致风邪侵袭, 患者皮损表现为干燥、肥厚、瘙痒、毛发失泽枯落等血虚风燥之候。睡眠障碍属中医学“不寐”范畴, 肝郁脾虚日久可耗损阴血并郁化痰火, 使相火离位而上扰于心, 心不守神而魂不安藏, 患者出现失眠、多梦、烦躁等表现。因此, 肝郁、脾虚、心火是 AD 与睡眠障碍的共同病机, 故治以疏肝健脾、清心安神, 以期心身同调 AD 合并睡眠障碍。疏肝健脾颗粒功能疏肝健脾、清热养心安神, 方中柴胡疏肝和胃, 白术健脾益气, 共为君药, 奏疏肝健脾之效。臣药中生地黄、当归、白芍滋阴养血; 酸枣仁、茯神、炒芡实健脾养心、安神定志。佐以黄芩、黄连、丹参, 黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒, 丹参活血祛瘀、清心除烦, 与黄连均入心经, 清泻心火, 防止心火上炎扰乱神明。海桐皮为使, 久病入络, 引药入皮, 达以皮治皮之效。

盐酸西替利嗪片是临床上治疗 AD 常用的第二代抗组胺药, 也是目前治疗 AD 的指南推荐用药^[5], 是控制变态反应的临床常用选择性组胺 H1 受体拮抗剂, 可通过抑制嗜酸性粒细胞趋化并阻断组胺等炎症物质释放, 减轻患者瘙痒与炎症反应^[17], 因此本研究选择为阳性对照药物。除湿止痒软膏是临床上外用治疗 AD 常用的中成药, 具有清热除湿、祛风止痒的功效。本研究结果显示, 在外用除湿止痒软膏基础上联合应用疏肝健脾颗粒口服治疗 AD 的临床总有效率为 90.63%, 显著优于外用除湿止痒软膏联合盐酸西替利嗪片的 66.67%。同时, 治疗组治疗后患者的 SCORAD、VAS、ISI、PSQI 评分均下降, 且治疗后亦低于对照组, 提示在外用除湿止痒软膏基础上联合应用疏肝健脾颗粒口服对 AD 与睡眠障碍的治疗效果均优于口服盐酸西替利嗪片, 可更好地减轻患者 AD 严重程度、抑制瘙痒并提升睡眠质量。

现代研究^[17]认为, AD 炎症反应与辅助型 T 细胞 1/辅助型 T 细胞 2 (Th1/Th2) 细胞失衡介导的免疫异常密切相关。Th2 型细胞比例升高可介导 Th2 型细胞因子 IL-4 与 IL-13 分泌增加, 同时在炎症因子刺激下核因子 κ B (NF- κ B) 可发生活化, 介导非辅助型 T 细胞型炎症因子 IL-6 与 TNF- α 等表达升高, 刺激 NF- κ B 通路进一步活化并放大 AD 炎症反应^[18]。同时, 促炎因子释放引发的 AD 瘙痒-搔抓循环可能是诱发睡眠障碍合并发生的关键因素, 而睡眠障碍又进一步加剧 AD 免疫失衡及促炎因子分泌^[19]。研究发现, AD 伴睡眠低下患者的干扰素 γ (IFN- γ) /IL-4 比例显著低于单纯 AD 患者^[20], 睡眠剥夺会导致白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6 及 TNF- α 水平上升^[21]。以上研究结果提示, AD 炎症反应与睡眠障碍间双向相关, 二者共同加剧促炎因子分泌、免疫细胞紊乱以及皮肤屏障损伤。此外, MLT 作为松果体分泌的重要激素, 在睡眠与昼夜节律调节中发挥关键作用, 可通过下调血清 IgE 及 IL-4 水平缓解 AD^[22]。同时, 合并睡眠障碍的 AD 小鼠的 MLT 水平显著低于单纯 AD 小鼠, 与皮损 IL-4 表达水平呈负相关^[23]。本研究结果显示, 治疗组患者治疗后血清 MLT 水平较本组治疗前明显上升, 并明显高于对照组治疗后, 治疗组 IL-4 及 IL-13 水平较本组治疗前明显下降, 并明显低于对照组治疗后, 提示在外用除湿止痒软膏基础上联合应用疏肝健脾颗粒口服可能通过提升 MLT 含量, 调节 Th1/Th2 细胞平衡并下调促炎因子 IL-4、IL-13 水平抑制 AD 炎症与睡眠障碍间的恶性循环。

综上所述, 疏肝健脾颗粒联合除湿止痒软膏可以有效减轻 AD 合并睡眠障碍肝郁脾虚证患者皮损和瘙痒的严重程度, 改善睡眠质量, 其作用机制可能与平衡 Th1/Th2 细胞、调控促炎因子分泌、提升 MLT 水平相关, 充分发挥了中医药身心同调以及多靶点系统治疗的优势。本研究属探索性研究, 病例数较少, 且无法设盲, 可能会对结果造成偏倚。此外, 由于 MLT 分泌与时间密切相关, 门诊患者无法严格遵守检测时间, 可能存在一定误差。今后我们将完善睡眠检测和实验设计, 并扩大样本量, 以进一步验证药物疗效并探析作用机制。

参考文献

- [1] CAMERON S, DONNELLY A, BRODERICK C, et al. Mind and skin: exploring the links between inflammation, sleep disturbance and neurocognitive function in patients with atopic dermatitis[J]. Allergy, 2024, 79(1): 26-36.

- [2] RØNNSTAD ATM, HALLING-OVERGAARD AS, HAMANN CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(3):448–456.
- [3] SILVERBERG JI, GELFAND JM, MARGOLIS DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(3):340–347.
- [4] XERFAN EMS, TOMIMORI J, ANDERSEN ML, et al. Sleep disturbance and atopic dermatitis: a bidirectional relationship? [J]. Med Hypotheses, 2020, 140:109637. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109637.
- [5] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2):81–88.
- [6] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:150–160.
- [7] 陈红凤. 中医外科学 [M]. 11 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021:171–175.
- [8] 李元文. 中医皮肤病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2023: 143–147.
- [9] MANKOVA D, DUDYSOVA D, NOVAK J, et al. Reliability and validity of the czech version of the Pittsburgh sleep quality index in patients with sleep disorders and healthy controls [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:5576348. doi: org/10.1155/2021/5576348.
- [10] 高珊珊, 郭林涛, 鲍身涛, 等. 消风散加减治疗特应性皮炎风湿蕴肤证的临床研究 [J]. 北京中医药, 2019, 38(11):1139–1141.
- [11] 杨艳, 周欣, 罗育武, 等. 卡介菌多糖核酸联合西替利嗪治疗特应性皮炎的疗效观察 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(4):290–291.
- [12] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法 [J]. 上海医药, 2023, 44(1):48–52.
- [13] 曹卉娟, 邢建民, 刘建平, 等. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7):600–602.
- [14] MORIN CM, BELLEVILLE G, BÉLANGER L, et al. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response [J]. Sleep, 2011, 34(5):601–608.
- [15] WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T, et al. Atopic dermatitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):1–20.
- [16] CHANG YS, CHIANG BL. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4):462–475.
- [17] 向展翔, 王军. 特应性皮炎发病机制的研究进展 [J]. 牡丹江医学院报, 2022, 43(4):127–129.
- [18] 王欣欣. 基于 Th1/Th2 平衡研究沙棘果油及其有效成分对特应性皮炎小鼠的干预作用 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [19] CHANG YS, CHIANG BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: a 2-way street? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(4):1033–1040.
- [20] CHANG YS, CHOU YT, LEE JH, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance [J]. Pediatrics, 2014, 134(2):e397–e405.
- [21] PAREKH PJ, OLDFIELD IV EC, CHALLAPALLISRI V, et al. Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg? [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(4):484–488.
- [22] FAVERO G, FRANCESCHETTI L, BONOMINI F, et al. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation [J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017:1835195. doi:org/10.1155/2017/1835195.
- [23] THI HUONG NGUYEN L, CHOI MJ, SHIN HM, et al. Seungmagalgeun-tang, a traditional herbal formula, alleviates skin inflammation and depression-like behavior in atopic dermatitis mice under sleep deprivation conditions [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1307173. doi:org/10.1155/2022/1307173.

Shugan Jianpi Granules (疏肝健脾颗粒) Combined with Chushi Zhiyang Ointment (除湿止痒软膏) for Atopic Dermatitis with Sleep Disturbance of Liver Constraint and Spleen Deficiency Syndrome: A Randomized Controlled Trial

LI Danyang¹, YIN Qiang², ZHU Zebing³, DUAN Xingwu², ZHAO Jiuli²

1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the effectiveness and potential mechanism of *Shugan Jianpi Granules* (疏肝健脾颗粒) combined with *Chushi Zhiyang Ointment* (除湿止痒软膏) in the treatment of atopic dermatitis with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome. **Methods** Sixty-six patients with atopic dermatitis combined with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome were randomly divided into 33 cases

each in the treatment group and the control group. Both groups were treated with *Chushi Zhiyang Ointment* for external use. The treatment group additionally received *Shugan Jianpi Granules* orally, one dose per day; and the control group received cetirizine hydrochloride tablets orally, 10mg per day, taken before bedtime. Both groups were under the treatment for 4 weeks. Clinical effectiveness was evaluated after treatment, and the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index, pruritus visual analog scale (VAS) score, Insomnia Severity Index (ISI) score, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score were recorded before and after treatment, and serum levels of melatonin (MLT), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-13 (IL-13), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured. The patients were also tested for blood routine, liver function and kidney function before and after treatment, and the occurrence of adverse events was also observed. **Results** The total effective rate in the treatment group (90.63%, 29/32) was significantly higher than that in the control group (66.67%, 20/30, $P < 0.05$). After the interventions, the scores for SCORAD, VAS, ISI, and PSQI, as well as the levels of IL-4, IL-6, IL-13, and TNF- α , were significantly reduced in both groups. In contrast, the MLT levels in treatment group significantly elevated compared to that before treatment ($P < 0.05$). Comparing between the two groups after treatment, the scores of SCORAD, ISI, PSQI, and VAS, as well as the levels of serum IL-4 and IL-13 in the treatment group were significantly lower than those in the control group, while the MLT levels were markedly higher than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no obvious abnormality in blood routine, liver function and kidney function in both groups when compared before and after treatment. The incidence rate of adverse reactions was 9.38% (3/32) in the treatment group and 13.33% (4/30) in the control group, and the difference between groups showed no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of topical application of *Chushi Zhiyang Ointment*, the combined application of *Shugan Jianpi Granules* can significantly alleviate the degree of skin lesions and itching, and improve the quality of sleep in atopic dermatitis patients with sleep disturbance of liver constraint and spleen deficiency syndrome, and its mechanism may be related to regulating the immune balance, reducing the secretion of inflammatory factors, and elevating the level of MLT.

Keywords atopic dermatitis; sleep disturbance; *Shugan Jianpi Granules* (疏肝健脾颗粒); liver constraint and spleen deficiency syndrome; inflammatory factors; melatonin

(收稿日期: 2024-10-11; 修回日期: 2025-03-10)

[编辑: 叶晨]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001年合订本每本100元, 2002、2003年合订本每本105元, 2004年合订本115元, 2005年合订本125元, 2007—2010年合订本, 每本140元。2011(缺5、6期)—2013年每册9.80元, 2014(缺21期)—2017年(缺3、5、15、18期)每册15元, 2018年(缺5、7、9期)每册20元, 2020年(缺7、8、9期)每册20元, 2021年每册20元。2022、2023年每册30元。2011—2013年合订本, 每年4本, 全年280元; 2014年合订本, 共4本, 全年400元; 2018—2021年合订本, 每年4本, 全年600元; 2022、2023年合订本, 共4本, 全年800元。《中医杂志》2006—2008年增刊每册40元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加3元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街16号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信(zyzzgzh)购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。