



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103083289 A

(43) 申请公布日 2013.05.08

(21) 申请号 201310029596.3

(22) 申请日 2013.01.25

(71) 申请人 广东省中医院

地址 510000 广东省广州市越秀区大德路  
111 号

(72) 发明人 卢传坚 贺嵩敏 朱伟

(51) Int. Cl.

A61K 31/12(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,其包括治疗有效量的姜黄素和医药学上可接受的载体,并且姜黄素的重量含量为 1 ~ 99%。将其制成临床上或药学上可接受的剂型包括胶囊剂、片剂常用口服固体制剂或乳膏、霜剂、凝胶剂外用制剂,通过外用和口服的途径施加于需要治疗的患者,具有明显的抑制 HaCaT 细胞增值的作用,能够用于制备治疗银屑病药物。本发明的有益效果在于,动物实验和临床试验证实效果显著,安全性好,是一种新型的银屑病治疗药物,具有良好的开发前景。

1. 姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用。
2. 根据权利要求 1 所述的姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,其特征在于,包括治疗有效量的姜黄素和医药学上可接受的载体。
3. 根据权利要求 2 所述的姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,其特征在于,姜黄素的重量含量为 1%~99%,医药学上可接受的载体重量含量为 99%~1%。
4. 根据权利要求 2 所述的姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,其特征在于,该有效量的姜黄素和医药学上可接受的载体制成任何一种临床上或药学上可接受的剂型,该临床上或药学上可接受的剂型为胶囊剂、片剂常用口服固体制剂或乳膏、霜剂、凝胶剂外用制剂。
5. 根据权利要求 1 所述的姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,其特征在于,通过外用和口服的途径施加于需要治疗的患者。

## 姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及姜黄素的新用途,具体涉及姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用。

### 背景技术

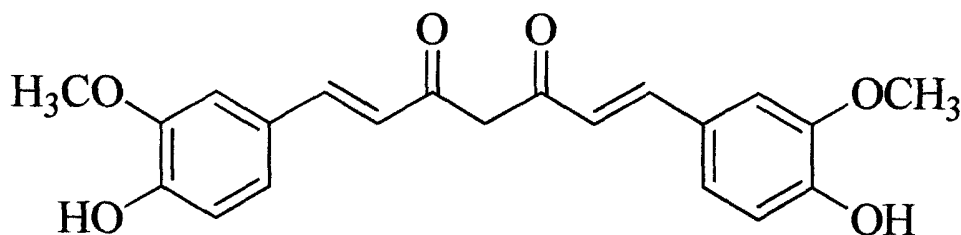
[0002] 银屑病俗称“牛皮癣”,是一种常见的易于复发的慢性炎症性皮肤病,特征性损害为红色丘疹或斑块上覆有多层银白色鳞屑。青壮年发病最多,男性发病多于女性,北方多于南方,春冬季易发或加重,夏秋季多缓解。病因和发病机理未完全明确,研究发现,本病的发病与遗传因素、感染链球菌、免疫功能异常、代谢障碍及内分泌变化等有关。(Frank O.Nestle, Daniel H.Kaplan, Jonathan Barker.Psoriasis[J].N Engl J Med,2009,361:496-509;Parrish L.Psoriasis:symptoms, treatments and its impact on quality of life[J].Br J Community Nurs,2012,17(11):524-8)。临床上有四种类型:寻常型、脓疱型、红皮病型和关节病型。寻常型银屑病最常见,病情较轻。本病呈慢性经过,治愈后容易复发,对患者的身心影响极大。(Rabin F, Bhuiyan SI, Islam T, et al.Psychiatric and psychological comorbidities in patients with psoriasis-a review[J].Mymensingh Med J,2012,21(4):780-786;Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, et al.Combination Treatments for Psoriasis:A Systematic Review and Meta-analysis[J].Arch Dermatol,2012,148(4):511-522)

[0003] 目前银屑病尚无有效的治疗药物,《中国银屑病治疗指南(2008版)》提出银屑病的治疗原则为:银屑病治疗的目的在于控制病情,延缓向全身发展的进程,减轻红斑、鳞屑、局部斑片增厚等症状,稳定病情,避免复发,尽量避免副作用,提高患者生活质量(中华医学学会皮肤性病学会银屑病学组.中国银屑病治疗指南(2008版)[J].中华皮肤科杂志,2009,42(3):213-214)。

[0004] 中医中药治疗银屑病具有改善病情、延长缓解期、副作用小且费用低廉等特点,(闫玉红、卢传坚.银屑灵片优化方治疗寻常型银屑病的临床探索性研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(6):695-698)因此,深入筛选中草药抗银屑病有效的成分,已经成为药物学家研究的热点。

[0005] 姜黄素为姜黄的重要活性成分之一,IUPAC命名1,6-Heptadiene-3,5-dione,1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-,英文名称Curcumin,分子式C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>,分子量368.37;CAS号458-37-7,物理性质:橙黄色结晶性粉末,熔点183°。不溶于水及乙醚,溶于乙醇及冰醋酸。其结构简式如下:

[0006]



[0007] 目前文献报导,所述姜黄素具有利胆、抗菌、抗氧化、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗癌、抗炎、抗类风湿关节炎、预防老年痴呆等多种药理作用,但国内外尚未见将姜黄素用于治疗银屑病的相关报道。

## 发明内容

[0008] 本发明的目的是公开姜黄素在制备治疗银屑病药物中的应用,以克服现有技术中的不足。试验证明,所述的姜黄素,具有明显的抑制 HaCaT 细胞增值的作用,能够用于制备治疗银屑病药物,所述的姜黄素,可采用文献(尤本明、王忠壮、胡晋红. 姜黄中姜黄素的提取及分离工艺研究 [J]. 药学服务与研究,2006,6(4):277-279)报导的方法制备,具体过程如下:姜黄素药材 20kg 粉碎,过 80 目筛,9 倍体积的 70%乙醇渗滤提取,回收溶剂得浸膏,浸膏湿法上 D101 大孔吸附树脂柱,料液 pH 为 7,用 80%乙醇以 2mL/min 的流速洗脱。水~95%乙醇梯度洗脱,其中 30%乙醇部位含目标化合物,回收得浸膏 1260g。取氯仿部位浸膏 80g,进行硅胶柱色谱,石油醚-乙酸乙酯 30:1~1:1 梯度洗脱,各组分再反复进行硅胶柱色谱,得姜黄素,经薄层色谱检视和高效液相色谱对照检查,其中姜黄素的含量为 98%以上。或者采用商业化的产品,如成都植标化纯生物技术有限公司的产品。

[0009] 本发明还涉及一种用于治疗银屑病的药物组合物,包括治疗有效量的姜黄素和医药学上可接受的载体,所述的载体是指药学领域常规的载体,例如:稀释剂、赋形剂如水等;粘合剂包括:纤维素衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等;填充剂包括:淀粉等;崩裂剂包括:碳酸钙、碳酸氢钠;另外,还可以在组合物中加入其他辅助剂如防腐剂、抗菌剂等。

[0010] 本发明的组合物可以制备成胶囊剂、片剂等常用口服固体制剂和乳膏、霜剂、凝胶剂等外用制剂。

[0011] 所述用于治疗银屑病的药物组合物中,姜黄素的重量含量为 1~99%,医药学上可接受的载体用量为 1%~99%。

[0012] 本发明的药物组合物,可以通过外用和口服的途径施加于需要治疗的患者,口服剂量一般为 10~30mg/公斤体重/天,外用剂量则是皮损部位 100~300mg/cm<sup>2</sup>/天,具体可根据患者的年龄、病情,由医师决定。

[0013] 综上所述,目前银屑病缺乏有效的治疗手段,本发明的有益效果在于根据银屑病的病因和病理机制,大量筛选了一千多种中草药化合物,终于筛选出能够有效治疗银屑病的姜黄素。本发明的姜黄素经细胞实验、动物实验和临床试验证实效果显著,安全性好,是一种新型的银屑病治疗药物,具有较强的发展前景。

## 具体实施方式

[0014] 以下通过实施例进一步说明本发明,但不用来限制本发明。

[0015] 实施例 1

[0016] 制备口服治疗银屑病的姜黄素胶囊(1000 粒),组分的重量如下:

[0017]

原料	重量 (g)	供应商
姜黄素	100	成都植标化纯生物技术有限公司
乳糖	80	广州利源化工
硬脂酸镁	5	郑州远大化工

[0018] 生产工艺:将姜黄素、乳糖混合均匀,用水润湿,然后过 20 目筛,干燥,再次过 22 目筛,然后加入硬脂酸镁,混合均匀,装入胶囊。

[0019] 实施例 2

[0020] 制备外用治疗银屑病的姜黄素乳膏,组分的重量百分比如下:

[0021]

原料	比例 (%)	供应商
A 相		
十六十八醇	15	晨茜化工
尿囊素	0.2	东雄化工
硬脂酸	5	晨茜化工
白凡士林	4	晨茜化工
X, Y—二甲基硅油	30	晨茜化工
单硬脂酸甘油酯	3	晨茜化工
液体石蜡	1	晨茜化工
B 相		
甘油		晨茜化工
姜黄素	5	成都植标化纯生物技术有限公司
聚山梨酯	0.1	成冠化工
尼泊尔金甲酯	0.1	锐谷生物科技
尼泊尔金丙酯	0.2	锐谷生物科技
去离子水	余量	

[0022] 生产工艺:

[0023] 1. 称取 A 相所有组分,90℃条件下混合;

[0024] 2. 称取 B 相所有组分,90℃条件下混合;

[0025] 3. 将 A 相缓慢加入 B 相中,边加边搅拌,时间约 20 分钟;

[0026] 4. 均质 20 分钟后,降至室温即得乳膏。

[0027] 实施例 3

[0028] 姜黄素抑制人角质形成细胞 (HaCaT 细胞) 增值的实验研究报告:

[0029] 1. 材料与方法

[0030] 1.1 材料姜黄素标准品购自中国药品生物制品检定所;阳性对照药物地蒽酚购自

武汉同兴生物科技公司;3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)购自北京鼎国生物技术有限公司;Hoechst33258 荧光染料购自美国 sigma 公司;Annexin V 细胞凋亡检测试剂盒购自联科生物技术有限公司。

[0031] 1.2 仪器日本奥林巴斯公司 BX-61 荧光显微镜;美国贝克曼库尔特有限公司 FC-500 流式细胞仪;美国 Biotek 公司 Epoch 酶标仪。

[0032] 1.3 方法

[0033] 1.3.1 MTT 检测细胞增殖及  $IC_{50}$  计算

[0034] 选择对数生长期 HaCaT 细胞,消化液消化, MEM 完全培养液调制成  $1.5 \times 10^4$ /ml 细胞悬液,接种在 96 孔培养板内,每孔 100  $\mu$ l, 24h 后见细胞完全贴壁,分别换入含姜黄素或地萘酚的 MEM 液,每孔 100  $\mu$ l,使药物终浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0mg/ml,对照组加入 MEM 液,每组浓度均设 6 个复孔。培养 48 小时后,每孔加入 MTT10  $\mu$ l (5mg/ml),继续孵育 4 小时,此时镜检可观察到、活细胞内形成的颗粒状蓝紫色结晶。小心吸去上清,加 DMSO150  $\mu$ l/孔终止反应。在微型振荡器上摇匀 15min,溶解形成的结晶,立即比色,在主波长 570nm,参比波长 655nm 处用酶标仪检测吸光度 A 值。比色以空白孔调零,细胞增殖率 =  $(A_{\text{实验组}} - A_{\text{对照组}}) / A_{\text{对照组}} \times 100\%$ ,增殖抑制率 =  $(1 - \text{增殖率}) \times 100\%$ ,每组实验重复 3 次。根据增殖抑制率计算  $IC_{50}$ 。

[0035] 1.3.2 Annexin V-FITC, PI 双染,流式细胞仪检测细胞早期凋亡

[0036] 选择对数生长期 HaCaT 细胞,消化液消化, MEM 完全培养液调制成  $5 \times 10^5$ /ml 细胞悬液,接种在 60mm 培养板内,每孔 5ml, 24h 后见细胞完全贴壁,分别换入含姜黄素的 MEM 液,使药物终浓度分别为 0.5、1.0、5.0、10.0mg/ml,对照组加入 MEM 液,培养 48h 后,弃去培养基, PBS 洗一遍, 0.25%胰酶(无 EDTA)消化细胞呈单细胞悬液,离心收集细胞, PBS 洗一遍,重悬细胞于 0.5ml binding buffer,分别加入 FITC 荧光标记的 Annexin V(100  $\mu$ g/ml)5  $\mu$ l 和 PI(10  $\mu$ g/ml)10  $\mu$ l,室温下避光孵育 5min,流式细胞仪检测细胞早期凋亡率。

[0037] 2. 结果

[0038] 2.1 姜黄素对 HaCaT 细胞增殖抑制作用 MTT 实验结果显示,作用 24 小时最小抑制浓度为 0.1mg/mL,  $IC_{50}$  采用直线回归方程分析,作用 24 小时为 4.52mg/mL,与地萘酚( $IC_{50}$  = 1.31mg/mL)在同一数量级。

[0039] 2.2 流式细胞仪检测细胞周期的变化及细胞凋亡不同浓度的姜黄素作用于 HaCaT 细胞 48 小时后,  $G_2/M$  期细胞百分比与对照组相比明显增加,  $G_1$  期百分比减少,细胞阻滞于  $G_2/M$  期,且随着浓度增加,  $G_2/M$  期比例不断上升,  $G_1$  期比例不断减少(表 1)。

[0040] 表 1 不同浓度姜黄素作用 48 小时对 HaCaT 细胞周期的影响(%)

[0041]

姜黄素浓度 (mg/mL)	48 小时			
	G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M	凋亡率
0	67.6	32.4	0	—
0.1	57.2	36.1	6.7	3.8
1	41.2	40.5	18.3	6.7
5	35.1	37.6	27.3	12.7
10	30.5	27.6	41.9	15.4

[0042] 综上所述,姜黄素可以通过抑制 HaCaT 细胞的增值,诱导其凋亡来达到治疗银屑病的目的。

[0043] 实施例 4

[0044] 姜黄素治疗银屑病的动物实验研究报告:下述实验中,所用的药物为实施例 2 的配方制备的乳膏。

[0045] 1 材料与方法

[0046] 1.1 动物普通级豚鼠 30 只,雌雄各半,体重范围 180 ~ 250g,购买于广东省医学实验动物中心,实验动物生产许可证号为 SCXK(粤)2008-0002。饲养于广东省中医院实验动物中心普通区动物房,环境设施许可证号:SYXK(粤)2008-0094,试验期间,室温 20℃ ~ 22℃,湿度 40% ~ 67%,照明 12h/12h 昼夜明暗交替。

[0047] 1.2 试药与仪器:普萘洛尔乳膏(规格:5%,上海长海医院制剂室)。手持式测厚仪,精密密度为 0.001mm。

[0048] 1.3 分组及给药豚鼠随机分为 3 组,对照组、模型组、姜黄素软膏组,每组 10 只。把豚鼠双耳剃毛,对照组在豚鼠双侧耳廓均匀涂抹乳膏基质,其余各组均用 5%普萘洛尔乳膏均匀涂抹豚鼠一侧耳廓,面积 1.5cm,厚度为 1mm,另一侧耳廓涂抹乳膏基质,两次/天,持续 28 天。实验进行至第 21 天时,姜黄素软膏组开始涂抹涂有普萘洛尔乳膏的模型侧耳廓,持续 7 天。

[0049] 1.4 耳廓厚度测定分别于实验第 1,3,5,7,14,21,28 天采用手动测厚仪精确测定豚鼠耳廓相同部位厚度。

[0050] 1.5 组织学观察末次给药后,将豚鼠用 5%乌拉坦麻醉数分钟,颈动脉采血后处死,随即取耳廓皮肤标本,用 10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红(HE)染色,在光学显微镜观察病理改变下,每组耳组织各作切片 2 张并同时摄像。参考 BAKER 等介绍的方法,积分评估标准如下,角质层有过度角化 0.5 分;Munro 小脓肿 2.0 分;棘层肥厚 1.0 分;角化不全 1.0 分;颗粒层变薄或消失 1.0 分;皮突延长、起伏,根据轻、中、重程度分别计 0.5,1.0,1.5 分;真皮层单核细胞及多形核细胞浸润,根据轻、中、重程度分别计 0.5,1.0,2.0 分;毛细血管扩张 0.5 分;乳突上顶 0.5 分。

[0051] 2 结果

[0052] 2.1 皮肤形态观察豚鼠涂抹 5%普萘洛尔乳膏 1 周后,耳廓厚度增加,耳部毛发涂药处局部皮肤红肿,发热,并覆有细小银白色鳞屑。2 周后红肿加重,镜下可见灶状角化不

全,颗粒层消失,表皮突下延,鳞屑脱落加重,毛细血管扩张充血,真皮浅层可见多形核细胞浸润。3 周后红肿明显,耳廓厚度明显增加,银屑症状更为严重。对照组豚鼠精神状态良好,耳廓皮肤平坦,真皮浅层毛细血管扩张不明显,双耳无红肿。给予姜黄素软膏治疗 7 天后,豚鼠耳廓厚度明显缩小,鳞屑消失。

[0053] 2.2 病理切片观察及组织学评分光镜下对照组耳廓皮肤组织形态学正常;模型组镜下可见棘层肥厚,乳突内有炎性细胞浸润,颗粒层变薄或消失,表皮突延伸呈棒状,乳突上呈杵状延伸。给予姜黄素软膏治疗后,角化不全减轻,炎细胞浸润减少,表皮变薄,未见 Munro 微脓肿,提示姜黄素对豚鼠耳部银屑病样病理改变和炎症现象具有抑制作用。按照 Baker 评分标准,组织学评分结果表明,模型组评分较对照组评分有明显升高,表明造模成功;给予姜黄素软膏治疗后,其评分较模型组均差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

[0054] 2.3 耳廓厚度测定涂普萘洛尔乳膏第 1,3,5,7,14,21,28 天,用测厚仪精确测定豚鼠同一部位耳廓厚度,结果见表 1。涂普萘洛尔乳膏 21 天后,模型组,姜黄素组与对照组相比,耳廓厚度明显增加,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。继续给予姜黄素软膏治疗 7 天后,豚鼠耳廓厚度明显缩小,与对照组相比,无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

[0055] 姜黄素软膏治疗前后豚鼠耳廓厚度变化

组别	涂5%普萘洛尔乳膏			涂姜黄素乳膏	
	第1天	第7天	第14天	第21天	第28天
对照组	1.040±0.021	1.053±0.030	1.051±0.032	1.047±0.034	1.049±0.032
模型组	1.041±0.024	1.163±0.035 <sup>△△</sup>	1.164±0.038 <sup>△△</sup>	1.165±0.045 <sup>△△</sup>	1.071±0.052
姜黄素组	1.040±0.021	1.050±0.029 <sup>**</sup>	1.052±0.042 <sup>**</sup>	1.048±0.022 <sup>**</sup>	1.048±0.029

[0057]

[0058] 注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

[0059] 采用其它实施例的姜黄素制剂进行动物实验,结果也证明具有相同的作用。

[0060] 实施例 5

[0061] 姜黄素治疗银屑病的临床试验研究报告:下述实验中,所用的药物为实施例 2 的配方制备的乳膏。

[0062] 1. 材料与方法

[0063] 1.1 银屑病患者的病例选择

[0064] 总共纳入 60 名 24 ~ 42 岁的银屑病患者,随机分为对照组和姜黄素组,每组 30 例,2 组在性别、年龄、平均病程、皮损严重程度评分方面经统计学检验,差异无统计学意义。

[0065] 纳入标准:符合进行期寻常型银屑病的诊断标准(赵辨主编《临床皮肤病学》)及《中药新药临床研究指导原则》)

[0066] 1. 本病皮肤损害以红色炎性丘疹、斑丘疹逐渐扩大,融合成大小不等的红色斑片,上覆多层银白色鳞屑,刮除鳞屑可见一层光亮的薄膜,薄膜下可有点状出血。

[0067] 2. 皮疹形式可有点滴状、钱币状、地图状、混合状等多种类型,但境界明显。

[0068] 3. 皮疹可发生在身体表面各处。发生头皮处者,毛发呈束状;发于甲板(指、趾)



者,可有点状凹坑呈顶针状或甲板不平整、变黄增厚。

[0069] 4. 可伴有不同程度的瘙痒。

[0070] 5. 病程慢,易复发。

[0071] 6. 发病急,新皮疹不断出现,旧皮疹不断扩大,鳞屑厚积,炎症明显,痒感显著,可见同形反应。

[0072] 排除标准:1. 不符合纳入标准者。

[0073] 2. 感染、妊娠、分娩、外伤等应激状态者。

[0074] 3. 对乳膏过敏者。

[0075] 4. 合并有严重心、肝、肾疾病及精神病患者。

[0076] 5. 关节型、脓疱型、红皮病型银屑病。

[0077] 1.2 治疗方法治疗组采用实施例2的含有姜黄素的乳膏,按日常方法清洁皮肤后,每日早晚两次将含有本发明姜黄素的乳膏涂抹于患处,平均涂药约  $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ 。对照组,按日常方法清洁皮肤后,每日早晚两次,涂抹于患处,平均涂药约  $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0078] 1.3 疗程治疗组、对照组和空白组均连续用药8周,第2、4、8周复诊,疗程结束后分别统计疗效。

[0079] 1.4 不良反应记录详细记录不良反应出现的时间、症状、程度、是否经过特殊处理、消失时间等。

[0080] 1.5 观察指标

[0081] 1.5.1 评分标准详细记录患者红斑、鳞屑、浸润、瘙痒程度及皮损面积大小,并按改良银屑病面积严重程度指数(改良 PASI)积分(依据《中药新药临床研究指导原则》,国家药品监督管理局,2002年5月第1版)。

[0082] 临床疗效评定标准

[0083] 1.5.2 总体疗效评价:

[0084] 观察指标及评分标准详细记录患者红斑、浸润、鳞屑、瘙痒程度及皮损面积大小,并评定改良 PASI 积分。红斑评分:0分:皮损消退;1分:皮损色淡或暗;2分:皮损色红;3分:皮损色鲜红。浸润评分:0分:无浸润;1分:皮损略高于皮面,外观不明显;2分:皮损明显高于皮面;3分:皮损中度肥厚或苔藓化。鳞屑:0分:无鳞屑;1分:可见鳞屑;2分:鳞屑较厚;3分:鳞屑堆积。瘙痒评分根据首都医科大学附属北京中医医院、北京赵炳南皮肤病医疗研究中心长期医疗实践所制定的评分方法:0分:无瘙痒;3分:轻度瘙痒,不影响睡眠学习生活工作;5分:阵发性瘙痒,时重时轻,影响睡眠学习生活工作;7分:瘙痒剧烈,严重影响睡眠学习生活工作。靶皮损面积评分:治疗前均为3分;治疗后,0分:皮损消退100%;1分:皮损消退70~99%;2分:皮损消退50%~69%;3分:皮损消退<50%。依据《中药新药临床研究指导原则》(国家药品监督管理局,2002年5月第1版)疗效判定标准,治疗后根据改良 PASI 积分下降程度判断疗效,按尼莫地平公式计算,将疗效评定标准分为痊愈、显效、有效、无效4个等级。

[0085] 计算公式(尼莫地平法)为:

[0086] 疗效指数 =  $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$

[0087] 1. 基愈:疗效指数  $\geq 90\%$ ;

[0088] 2. 显效:  $90\% \geq \text{疗效指数} \geq 60\%$

[0089] 3. 进步 :60% > 疗效指数  $\geq 20\%$

[0090] 4. 无效 :疗效指数  $< 20\%$

[0091] 1.5.3 皮肤刺激性评价 :参考《中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学)》制定,评价皮损周围皮肤的刺激性。由临床研究人员在受试患者用药后第2周及治疗结束时进行试验药物及对照药物的皮肤刺激性评分,并评价刺激性强弱。

[0092] 1.6. 统计学处理采用 SSPS11.5 软件进行统计学处理。

[0093] 2. 结果

[0094] 2.1 两组疗效比较对照组痊愈0例,显效3例,有效2例,无效25例,愈显率10.00%,姜黄素组痊愈6例,显效12例,有效4例,无效3例,愈显率60.00%,秩和检验结果显示姜黄素组的疗效大大优于对照组 ( $P < 0.01$ )。疗程结束时,对照组皮损面积评分较治疗前无明显改善,而姜黄素组的皮损面积评分较治疗前则有显著性改善 ( $P < 0.01$ ,表1)。

[0095] 表12 组治疗前后改良 PASI 积分及皮损面积分值比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )

[0096]

组别	时间	改良PASI积分	皮损面积(分)
对照组	治疗前	15.95 $\pm$ 2.80	3.00
	治疗8周	15.76 $\pm$ 3.91	2.91 $\pm$ 0.46
姜黄素组	治疗前	15.94 $\pm$ 3.05	3.00
	治疗8周	3.58 $\pm$ 1.82 <sup>***<math>\Delta\Delta</math></sup>	1.01 $\pm$ 0.29 <sup>***<math>\Delta\Delta</math></sup>

[0097] 注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ 。2.2 两组单项症状评分比较治疗8周后,姜黄素组的红斑、浸润、鳞屑、瘙痒改善程度与治疗前比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,表2),且优于对照组 ( $P < 0.01$ ,表2)。

[0098] 表22 组不同时间单项症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )

[0099]

组别	时间	红斑	鳞屑	浸润	瘙痒
对照组	治疗前	2.88 $\pm$ 0.71	1.76 $\pm$ 0.63	1.96 $\pm$ 0.74	5.25 $\pm$ 1.22
	治疗8周	2.75 $\pm$ 0.77	1.11 $\pm$ 0.35 <sup>*</sup>	1.24 $\pm$ 0.47	2.70 $\pm$ 0.89 <sup>*</sup>
姜黄素组	治疗前	2.89 $\pm$ 0.60	1.85 $\pm$ 0.67	1.93 $\pm$ 0.68	5.26 $\pm$ 1.17
	治疗8周	0.74 $\pm$ 0.25 <sup>***<math>\Delta\Delta</math></sup>	0.24 $\pm$ 0.13 <sup>***<math>\Delta\Delta</math></sup>	0.20 $\pm$ 0.11 <sup>***<math>\Delta\Delta</math></sup>	1.02 $\pm$ 0.36 <sup>***<math>\Delta</math></sup>

[0100] 注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ 。2.3 安全性评估治疗前后均未发生不良反应,无1例患者脱落。整个研究过程未发生与该试验产品相关的不良反应事件。

[0101] 采用其它实施例的姜黄素制剂进行临床试验,结果也证明具有相同的作用。