

龙胆泻肝汤加减联合针灸治疗肝火炽盛证 单纯疱疹病毒性角膜炎

鲁士友^{1*}, 宿艳²

(1. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011; 2. 济南市第二人民医院, 济南 250005)

[摘要] 目的:观察龙胆泻肝汤加减联合针灸治疗肝火炽盛证单纯疱疹病毒性角膜炎(HSK)的疗效及机体免疫炎症因子的调节作用。方法:将120例HSK患者随机按数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组患者均给予局部抗病毒治疗。对照组56例(59眼),采用针灸治疗,1次/d,6次/周。观察组55例(58眼),在对照组治疗的基础上采用龙胆泻肝汤加减内服,1剂/d。两组患者均连续治疗4周。进行治疗前后主要症状、体征评分、视力检查和角膜荧光染色,并计算病损面愈合指数;检查治疗前后T细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺),自然杀伤细胞(NK),白细胞介素-2(IL-2),IL-10,干扰素- γ (IFN- γ)和核转录因子- κ B(NF- κ B)水平。结果:治疗后观察组患者各主要症状、体征评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组的视力改善优于对照组,观察组视力恢复正常率为77.59%,好于对照组的57.63%($\chi^2 = 5.313, P < 0.05$);经秩和检验,治疗后观察组患者角膜病损面愈合指数优于对照组($P < 0.05$),观察组患者临床疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组患者NK,CD3⁺·CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺比值均高于对照组,CD8⁺低于对照组($P < 0.05$);观察组IL-2和IFN- γ 水平均高于对照组,IL-10和NF- κ B水平均低于对照组($P < 0.01$)。结论:采用龙胆泻肝汤加减内服联合针灸治疗肝火炽盛型HSK临床疗效优于单纯针灸治疗,并能起到调节机体免疫炎症因子反应作用。

[关键词] 单纯疱疹病毒性角膜炎;肝火炽盛证;龙胆泻肝汤;针灸;免疫功能;炎症因子

[中图分类号] R289;R276;R276.7;R245;R246 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0216-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181537

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180517.1321.001.html>

[网络出版时间] 2018-05-17 15:20

Clinical Efficacy of Addition and Subtraction Therapy of Longdan Xiegan Tang Combined with Acupuncture on Herpes Simplex Keratitis (HSK) with Syndrome of Exuberance of Liver Fire

LU Shi-you^{1*}, SU Yan²

(1. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250011, China;

2. The Second People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan 250005, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of addition and subtraction therapy of Longdan Xiegan Tang combined with acupuncture for herpes simplex keratitis (HSK) with syndrome of exuberance of liver fire and observe its regulation effect on immune inflammatory factors. **Method:** One hundred and twenty patients with HSK were randomly divided into control group and observation group by random number table. Both groups received local antiviral treatment. Patients in control group (56 cases and 59 eyes) received acupuncture, 1 time/day, 6 times/week. Based on the treatment in control group, the patients in observation group (55 cases and 58 eyes) got addition and subtraction therapy of Longdan Xiegan Tang, 1 dose/day. The treatment was continued for 4 weeks in both groups. Before and after treatment, the main symptoms, signs, visual examination and fluorescent

[收稿日期] 20180105(101)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2015HM062)

[通信作者] *鲁士友,博士,主治医师,从事眼科疾病的临床工作,E-mail:luaszhongxin@sina.com

staining to corneal were detected and healing index of lesion surface were calculated. In addition, the levels of T cell subgroups ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), natural killer cells (NK), interleukin-2 (IL-2), interleukin-10 (IL-10), interferon- γ (IFN- γ) and nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) were detected. **Result:** After treatment, the scores of main symptoms and signs in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, the ameliorate of vision was superior to that in control group; rate of vision recovery in observation group was 77.59%, higher than 57.63% in control group ($\chi^2 = 5.313$, $P < 0.05$). In rank sum test, the healing index of lesion surface in observation group was better than that in control group after treatment ($P < 0.05$), and the clinical efficacy was also superior to that in control group ($P < 0.05$). Levels of NK, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IL-2 and IFN- γ were all higher than those in control group, while levels of $CD8^+$, IL-10 and NF- κ B were lower than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Addition and subtraction therapy of Longdan Xiegan Tang combined with acupuncture has better clinical efficacy than acupuncture alone in the treatment of HSK with syndrome of exuberance of liver fire, and it can also regulate immune inflammation of the body.

[Key words] herpes simplex keratitis; syndrome of exuberance of liver fire; Longdan Xiegan Tang; acupuncture; immunity; inflammatory factors

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是当今最严重的角膜感染性疾病之一,是由单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 引起的角膜感染,具有较高的复发率和致盲率,临床表现为发红、疼痛、畏光、流泪等症状,给患者躯体及精神带来严重损害。HSV 的潜伏后再活化所致慢性病程可导致永久性角膜瘢痕,使角膜混浊,最终可导致视力下降,甚至失明,被认为是世界范围内致盲的一个主要原因,受到临床的高度重视^[1-2]。HSK 的发病是感染了 HSV 的毒力及侵袭力,与宿主机体免疫力“角力”的过程,包含多个复杂的环节、涉及多类细胞和分子^[3]。现代医学主要采用抗病毒治疗,其中阿昔洛韦的应用最为广泛,引发了人们对其病毒耐药性的关注^[1]。且现有的治疗并不能完全治愈,只能减轻症状,维持病毒的潜伏状态,因此积极去探索 HSK 的发病机制,并寻求可替代的治疗药物或方法成为临床研究的热点^[1,4]。

中医学者将 HSK 归为“聚星障”“花翳白陷”“白睛干涩”等病证范畴进行论治,乃外感风寒或风热之邪,上犯于目,外邪入里,引动肝经伏火,致黑睛混浊生翳,若病情发展,肝胆火盛,热毒入里上攻,导致黑睛混浊加重,病久则正虚,致黑睛翳障反复发作^[2,5]。龙胆泻肝汤引自《医方集解》清泻肝胆实火、清利三焦湿热之功效,前期研究显示龙胆泻肝汤联合基础治疗用于 HSK 的可改善症状、减少复发和缩短病程方面具有一定的优势,但研究质量不高,且可能存在较高的偏倚,临床缺乏高质量试验验证^[6]。针灸具有调整或增强机体免疫机能的作用,

具有防御感染、增强抗病毒能力等扶正祛邪的功能,配合药物治疗 HSK 能提高临床疗效,降低复发率,缓解临床症状^[6]。目前认为机体免疫功能与 HSK 的发生、复发有关,免疫应答所致的角膜基质损伤是导致失明的重要原因^[3]。本研究采用随机对照的方法,评价了龙胆泻肝汤加减联合针灸的综合疗法治疗 HSK 的临床疗效,对机体免疫炎症的调节作用和机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择 2015 年 5 月至 2017 年 6 月山东中医药大学附属医院和济南市第二人民医院就诊的 120 例患者,随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组 60 例 (65 眼),男性 34 例,女性 26 例;年龄 16 ~ 68 岁,平均 (41.37 ± 16.75) 岁;本次病程 5 ~ 36 d,平均 (18.96 ± 6.77) d;初发 21 例,复发 39 例;其中地图状角膜溃疡 28 例,树枝状角膜溃疡 25 例,盘状角膜基质炎 7 例。观察组 60 例 (66 眼),男性 31 例,女性 29 例;年龄 18 ~ 70 岁,平均 (43.26 ± 15.38) 岁;本次病程 7 ~ 44 d,平均 (20.51 ± 7.42) d;初发 18 例,复发 42 例;其中地图状角膜溃疡 25 例,树枝状角膜溃疡 29 例,盘状角膜基质炎 6 例。两组患者年龄、性别、病程、发作情况及类型等基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。研究期间对对照组和观察组分别有 4 例和 5 例患者脱落,两组患者均无严重不良事件发生。临床研究流程,见图 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 HSK 的西医诊断标准 参照《眼科学》^[7] 标准制定。有反复发作的病史或特定的发病诱因如感

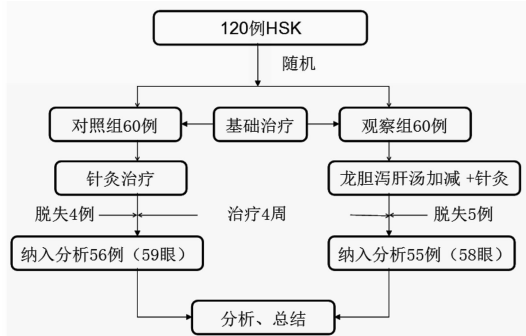


图 1 临床研究流程

Fig. 1 Test flow chart

冒、发热、劳累等；临床表现有疼痛，畏光流泪，及视力下降等；睫状充血或混合性充血；角膜呈星状、树枝状、地图状或盘状病损；角膜知觉减退、荧光素染色阳性；病变组织可 PCR 可检出 HSV。

1.2.2 HSK 的中医诊断标准 参照卫生部“十二五”规划教材《中医眼科学》^[8] 制定肝火炽盛型标准，主证为星翳逐渐扩大加深，或树枝状、地图状，次证为白睛混赤，畏光流泪，头痛溲赤，口苦口干，苔黄，脉弦数。主证必备 + 1 项次证，结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 HSK 的西医诊断标准，初发或复发均可；②符合肝火炽盛型辨证标准；③本次发病 7 d 内未使用过激素和免疫制剂治疗，3 d 内未使用过抗病毒药物治疗；④年龄 16 ~ 70 岁，男女不限；⑤研究获得各医院伦理委员会审查批准，并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并细菌性角膜炎、真菌性角膜炎患者；②做过角膜移植或角膜屈光手术者；③妊娠或哺乳期妇女；④合并心血管、肝、消化、肾和造血系统等内科疾病或外科疾病，需要紧急治疗者；⑤精神病和肿瘤病患者；⑥对本研究已经药物成分过敏者；⑦正在参与其他临床试验者；⑧同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗，采用更昔洛韦滴眼液（湖北远大天天明制药有限公司 国药准字 H20041429），日间滴入眼睑内，2 滴/次，1 次/2 h，7 ~ 8 次/d；更昔洛韦眼用凝胶（湖北科益药业股份有限公司，国药准字 H20050406），夜间涂入结膜囊中，1 滴/次，4 次/d；同时给予维生素 C 和维生素 B2 口服。对照组采用针灸治疗，取穴有太阳（双），睛明（患侧），四白（患侧），以上穴位直刺，平补平泻；足三里（双），直刺，补法；太冲（双），直刺，泻法；以 75% 乙醇常规消毒，采用一次性不锈钢针（0.30 mm × 25 mm，苏州针灸用品有限公司），为

2 名课题组针灸医生执行操作，1 次/d，6 次/周。观察组针灸治疗同对照组，并内服龙胆泻肝汤加减，药物组成龙胆草 10 g，黄芩 10 g，栀子 10 g，泽泻 15 g，车前子 20 g（布包煎），金银花 20 g，板蓝根 20 g，地黄 30 g，柴胡 10 g，茺蔚子 15 g，谷精草 15 g，密蒙花 10 g，甘草 6 g。随证加减，疼痛明显者加赤芍、姜黄各 10 g；黑睛肿胀者可加金银花 20 g，秦皮 10 g；轮红赤明显者加黄连 5 g，黄芩 10 g；小便黄赤者可加瞿麦、萹蓄各 10 g；1 剂/d。药物均由医院中药房提供，煎药室采用煎药机煎煮 2 次，混合药液至 400 mL，200 mL/次，分早、晚 2 次；1 剂/d。两组疗程均为连续治疗 4 周。

1.6 观察指标 ①两组患者主要症状、体征评分，参照《中药新药临床研究指导原则》制定，治疗前后各评价 1 次。②两组患者视力检查，采用国际标准视力表检查最佳矫正视力（BCVA），治疗前后各检查 1 次。③两组患者角膜荧光染色（FL），采用 FL 法观察角膜病损面愈合状况，计算病损面愈合指数 = (治疗前病损面积 - 治疗后病损面积) / 治疗前病损面积 × 100%^[6]。④检测两组患者 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞（NK），外周血 CD3⁺，CD4⁺，CD8⁺，CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 的水平，治疗前后各检测 1 次。清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL，采用 XL/XL-MCL 型流式细胞仪（美国贝克曼公司）检测，治疗前后各检测 1 次。⑤检测两组患者细胞因子，白细胞介素-2（IL-2），IL-10，干扰素-γ（IFN-γ）和核转录因子-κB（NF-κB）德尔水平，均采用酶联免疫吸附测定法检测，治疗前后各检测 1 次。清晨空腹采集肘静脉血 4 mL，以 3 000 r·min⁻¹，离心 10 min 后分离血清，于 -80 °C 冰箱保存，待测；试剂盒（上海华生生物科技公司提供，批号 20170841）。

1.7 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9] 制定，以临床症状和角膜荧光素染色为指标。治愈为疼痛、流泪、畏光等临床症状消失，角膜上皮损伤愈合，角膜荧光素染色阴性；好转为疼痛、流泪、畏光等临床症状减轻，角膜上皮损伤部分好转，角膜荧光素染色范围较治疗前缩小；无效为疼痛、流泪、畏光等临床症状无变化或加重，角膜上皮损伤无变化或扩大，角膜荧光素染色无变化。

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，等级资料组间比较采用秩和检验，以 *P* < 0.05 为判断差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者各主要症状、证

候、体征评分均较治疗前明显降低($P < 0.01$);治疗后观察组患者各主要症状、证候、体征评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 两组患者治疗前后主要症状、证候、体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	时间	眼睛涩痛	畏光	流泪	视物模糊	口干	大便干
对照	59	治疗前	4.47 ± 0.69	4.59 ± 0.72	4.19 ± 0.64	4.05 ± 0.67	3.87 ± 0.51	3.92 ± 0.56
		治疗后	1.49 ± 0.36 ¹⁾	1.33 ± 0.32 ¹⁾	1.51 ± 0.38 ¹⁾	1.42 ± 0.35 ¹⁾	1.69 ± 0.36 ¹⁾	1.22 ± 0.34 ¹⁾
观察	58	治疗前	4.53 ± 0.71	4.61 ± 0.68	4.22 ± 0.70	4.11 ± 0.72	3.85 ± 0.56	3.88 ± 0.62
		治疗后	0.92 ± 0.21 ^{1,2)}	0.69 ± 0.29 ^{1,2)}	0.75 ± 0.30 ^{1,2)}	0.69 ± 0.27 ^{1,2)}	0.74 ± 0.26 ^{1,2)}	0.57 ± 0.19 ^{1,2)}

组别	眼数	时间	溲赤	睫状充血	角膜知觉	角膜星翳	角膜生翳	角膜生翳深度
对照	59	治疗前	4.55 ± 0.84	4.26 ± 0.74	4.02 ± 0.79	4.19 ± 0.68	4.36 ± 0.72	4.31 ± 0.69
		治疗后	1.19 ± 0.28 ¹⁾	1.23 ± 0.36 ¹⁾	1.12 ± 0.38 ¹⁾	1.30 ± 0.44 ¹⁾	1.36 ± 0.45 ¹⁾	1.27 ± 0.38 ¹⁾
观察	58	治疗前	4.63 ± 0.81	4.34 ± 0.79	4.15 ± 0.84	4.07 ± 0.64	4.28 ± 0.65	4.42 ± 0.65
		治疗后	0.63 ± 0.18 ^{1,2)}	0.64 ± 0.25 ^{1,2)}	0.58 ± 0.23 ^{1,2)}	0.71 ± 0.23 ^{1,2)}	0.79 ± 0.31 ^{1,2)}	0.63 ± 0.24 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表5同)。

2.2 两组患者治疗前后视力矫正比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者的视力矫正均较治疗前有明显改善;治疗后观察组的视力矫正改善明显优于对照组,其中对照组视力恢复正常(≥ 0.5)眼数比例为57.63%,观察组视力恢复正常(≥ 0.5)眼数比例为77.59%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.313, P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后视力矫正比较($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	时间	视力情况			
			< 0.2	0.2 ~ 0.5	0.5 ~ 1.0	> 1.0
对照	59	治疗前	15	35	9	0
		治疗后	5	20	29	5
观察	58	治疗前	14	38	6	0
		治疗后	3	10	38	7

表4 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群和NK细胞变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of T lymphocyte subsets and NK cells in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK /%
对照	56	治疗前	55.65 ± 6.92	34.65 ± 4.11	30.43 ± 3.88	1.12 ± 0.23	18.16 ± 2.75
		治疗后	60.41 ± 7.16 ¹⁾	38.83 ± 4.91 ¹⁾	27.21 ± 3.19 ¹⁾	1.33 ± 0.28 ¹⁾	19.43 ± 2.51
观察	55	治疗前	54.81 ± 7.04	34.17 ± 4.26	30.75 ± 3.63	1.13 ± 0.25	17.95 ± 2.64
		治疗后	66.78 ± 7.63	42.58 ± 5.69 ^{1,2)}	24.13 ± 3.04 ^{1,2)}	1.61 ± 0.32 ^{1,2)}	22.36 ± 3.05 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者角膜病损面愈合指数比较 经秩和检验,治疗后观察组患者角膜病损面愈合指数优于对照组($Z = 2.637, P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者角膜病损面愈合指数比较

Table 3 Comparison of healing index of lesion surface in two groups

组别	眼数	> 75%	51% ~ 75%	25% ~ 50%	< 25%
对照	59	28	17	11	3
观察	58	35	18	5	0

2.4 两组治疗前后T淋巴细胞亚群和NK细胞变化比较 治疗后两组患者CD3⁺, CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均升高($P < 0.05$), CD8⁺下降($P < 0.05$);治疗后观察组CD3⁺, CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组, CD8⁺低于对照组($P < 0.05$);对照组治疗前后NK水平变化无统计学意义,治疗后观察组NK水平升高,并高于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-2, IL-10, IFN- γ 和 NF- κ B 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 IL-2 和 IFN- γ 水平均升高, IL-10 和 NF- κ B

水平均下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 IL-2 和 IFN- γ 水平均高于对照组, IL-10 和 NF- κ B 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 IL-2, IL-10, IFN- γ 和 NF- κ B 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of IL-2, IL-10, IFN- γ and NF- κ B in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IFN- γ /ng·L ⁻¹	IL-2/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	NF- κ B/ μ g·L ⁻¹
对照	56	治疗前	10.34 \pm 2.58	9.83 \pm 2.02	18.42 \pm 3.36	16.58 \pm 2.64
		治疗后	13.78 \pm 2.81 ¹⁾	13.26 \pm 2.65 ¹⁾	14.53 \pm 2.81 ¹⁾	12.62 \pm 2.18 ¹⁾
观察	55	治疗前	9.73 \pm 2.42	10.06 \pm 2.18	19.02 \pm 3.24	16.39 \pm 2.55
		治疗后	16.49 \pm 3.05 ^{1,2)}	17.12 \pm 3.14 ^{1,2)}	11.74 \pm 2.02 ^{1,2)}	10.13 \pm 1.85 ^{1,2)}

2.6 两组患者临床疗效比较 经秩和检验, 治疗后观察组患者临床疗效优于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($Z = 2.561, P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者临床疗效比较

Table 6 Comparison of clinical efficacy in two groups

组别	例数	治愈	好转	无效
对照	56	27	22	7
观察	55	36	19	0

3 讨论

HSV 引起 HSK 的病理机制包括 HSV 对角膜细胞的直接损害和其淋巴细胞介导的迟发型变态。对角膜组织造成损害。初次感染者仅有温和的自然免疫, 患者鲜有明显症状; 复发引起的免疫应答属于获得性免疫应答, 因此 HSK 开始复发的过程较为短暂, 并且能够导致角膜基质层不可逆的损伤, 造成严重且反复发作的临床症状^[3,10-11]。临床应用抗病毒药物对 HSK 患者的角膜病变起到一定效果, 但病毒潜伏存在, 无法根除, 病毒活化后轴浆运输至角膜, 从而引起该病的复发, 且由于基质型 HSK 患者的角膜基质细胞免疫反应可诱发炎症反应, 导致角膜水肿、新生血管形成、角膜混浊甚者造成盲症^[12], 因此单纯的抗毒治疗收效不佳。糖皮质激素的使用具有两面性, 可明显抑制细胞浸润、毒性水解酶的释放、瘢痕组织形成和新生血管化, 起到治疗 HSK, 但可使表面的病毒感染有可能更深广的扩散, 导致角膜对激素的依赖性, 也可能导致角膜细菌或真菌感染, 还可以引起激素性青光眼或白内障^[13]。

中医对本病的记载颇为久远, 如《诸病源候论·目诸病》载:“目睛上生翳, 翳久不散”, 并指出其病因:“此言肝脏不足, 为风热之气干之。”《圣惠方》言:“因脏腑壅塞, 不能宣通, 风邪热毒传于肝肺, 攻

注眼目, 结成翳膜, 渐侵睛也。”肝开窍于目, 目为之外候; 黑睛属风轮, 内应肝脏, 病机实多虚少, 初期多为肝胆风热, 风热邪毒乘袭, 聚积于目, 上扰风轮而致黑睛云翳; 疾病发展多为肝胆湿热或火盛, 病程缠绵难愈, 多次复发者多为瘀血内阻、阴虚火旺、气阴亏虚, 久病致虚, 虚易受邪^[5,14]。

龙胆泻肝汤加减方中龙胆草清热燥湿, 泻肝胆实火; 黄芩清热燥湿, 凉血解毒; 泽泻、车前子清热利湿; 金银花宣散风热, 清解血毒; 板蓝根清热解毒, 凉血止痛; 地黄滋阴清热, 凉血补血; 柴胡透表泄热, 疏肝解郁; 茺蔚子清肝明目; 谷精草疏散风热, 明目退翳; 密蒙花祛风凉血, 润肝明目; 甘草清热解毒。全方共奏清泻肝火, 解毒利湿, 明目退翳之功效。

太阳穴是常用的经外奇穴能清热祛风, 解痉止痛。睛明穴主目视不明, 目赤肿痛, 迎风流泪, 能解毒除浊化湿; 四白穴目赤痛痒、目翳, 能化湿祛风解毒; 足三里穴补中益气, 通经活络, 疏风化湿, 扶正祛邪; 太冲穴燥湿祛风, 疏肝解郁。诸穴合用共奏疏肝解毒, 利湿祛风之功。

本组资料显示采用龙胆泻肝汤加减内服联合针刺治疗肝火炽盛型 HSK 患者后各主要症状、体征评分均低于对照组, 视力恢复情况和角膜病变面愈合指数均好于对照组, 临床疗效优于对照组, 提示了二者联合使用能有效的减轻临床症状, 促进视力、角膜知觉的恢复和角膜病变面的愈合。

T 淋巴细胞和 NK 细胞是机体细胞免疫的重要组成部分, 在清除病原菌入侵中发挥重大作用。HSK 患者存在免疫功能改变, 外周血 T 淋巴细胞亚群处于异常, CD4⁺ 减少表示机体免疫功能和抗病毒能力降低, CD8⁺ 升高提示抑制性 T 细胞和杀伤性 T 细胞的平衡失调, 是导致 HSK 发生和复发的原因^[14-15]。NK 细胞及炎症单核细胞聚集至角膜并进行 HSV 病

毒清除, NK 细胞可因激活的树突细胞及相关释放多种细胞因子(如 IFN- γ , 肿瘤坏死因子- α)而激活与聚集^[16]。本组资料显示治疗后观察组患者 NK 细胞, CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 提示了针药结合加强机体抵抗病毒入侵或抑制潜伏 HSV 活化、复制, 提高机体对 HSV 的清除作用, 从而促进疾病愈合。

CD4 主要反映 T 辅助细胞, 包括 Th1, Th2, Th17 和 Treg 细胞。Th1 细胞介导细胞内免疫反应, 负责细胞内病原体的清除, 并在自身免疫性疾病发病中发挥作用, Th1 细胞因子有 IL-2, 肿瘤坏死因子- α , IFN- γ 等, Th2 细胞如 IL-4, IL-5, IL-10 等与细胞外免疫有关, 引起机体强烈的免疫应答反应^[17]。IFN- γ , IL-10 在 HSK 患者表达异常, 与角膜基质混浊的发生、发展过程密切相关^[18]。IL-2 是调节 HSK 免疫病理反应的主要细胞因子, 其在 HSK 患者血清中降低, 可能与 HSV 达高浓度时, 能与 IL-2 结合并灭其活性有关, 有可能为病毒直接感染了免疫细胞, 引起基因成分的改变, 从而使细胞功能改变, 或者淋巴细胞和单核细胞之间的相互作用障碍, 最终导致 IL-2 活性降低^[19]。NF- κ B 为炎症反应和免疫调控重要因子, HSV 感染后使 NF- κ B 持续活化, 促进病毒复制、抑制抗原递呈细胞成熟及凋亡, 参与了 HSV 的免疫逃避^[20-21]。本组资料显示治疗后观察组患者 IL-2 和 IFN- γ 水平高于对照组, IL-10 和 NF- κ B 水平均低于对照组, 提示了龙胆泻肝汤加减内服联合针刺能调节 HSK 患者免疫反应达到起到抑制病毒活性的作用, 减轻免疫炎症反应对角膜的损伤, 有利于疾病的恢复。本次研究时间的限制, 没有观察对 HSK 复发的影响。

[参考文献]

[1] 黎玥, 徐建江. 神经生长因子对单纯疱疹病毒性角膜炎的治疗作用与机制[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017, 17(6):436-440.

[2] 谢有良. 连花清瘟胶囊辅助治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 30 例[J]. 中医杂志, 2013, 54(16):1415-1416.

[3] 吴甦潜, 徐建江. 单纯疱疹病毒性角膜炎的发病机制[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2014, 14(5):330-332, 336.

[4] Azher T N, Yin X T, Tajfirouz D, et al. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management [J]. Clinl Ophthalmol, 2017, 11:185-191.

[5] 刘明君, 杨海昊, 韩涛, 等. 基于中医传承辅助系统

的现代中医文献治疗病毒性角膜炎新方发现研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8):2025-2027.

[6] 于莹, 张功, 黄海量, 等. 龙胆泻肝汤治疗单纯疱疹性角膜炎的系统评价[J]. 世界中医药, 2016, 11(9):1901-1906.

[7] 葛坚. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:180-182.

[8] 段俊国. 中医眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:103-104.

[9] 中华人民共和国中医药行业标准——中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:103.

[10] Shah A, Farooq A V, Tiwari V, et al. HSV-1 infection of human corneal epithelial cells: receptor-mediated entry and trends of re-infection[J]. Mol Vis, 2010, 16(5):2476-2486.

[11] Rowe A M, St Leger A J, Jeon S, et al. Herpes keratitis[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 32(1):88-101.

[12] 陈弘弋. 更昔洛韦联合蒲地蓝消炎口服液治疗基质型单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(2):13-16.

[13] 李莹. 单纯疱疹病毒性角膜炎的临床特点及诊疗思维[J]. 眼科, 2012, 21(3):157-161.

[14] 王玉中, 徐艳, 王利群, 等. 益气解毒冲剂联合西药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 107 例临床研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(2):133-136.

[15] 关瑞娟, 亢泽峰, 李凌, 等. 益气解毒中药减少单纯疱疹病毒性角膜炎复发的免疫机理研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2013, 23(1):17-20.

[16] Kim M, Osborne N R, ZENG W, et al. Herpes simplex virus antigens directly activate NK cells via TLR2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes[J]. J Immunol, 2012, 188(9):4158.

[17] 关瑞娟, 亢泽峰, 李凌. T 淋巴细胞因子与单纯疱疹病毒性角膜炎的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(6):1015-1016.

[18] Darrah P A, Patel D T, De Luca P M, et al. Multifunctional TH1 cells define a correlate of vaccine-mediated protection against leishmania major[J]. Nat Med, 2007, 13(7):843-850.

[19] 刘梅英. 血清多项细胞因子检测在单纯病毒性角膜炎诊断中的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(12):1272-1273.

[20] Rowe A M, St Leger A J, Jeon S, et al. Herpes keratitis[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 32(1):88-101.

[21] Farooq A V, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update[J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57(5):448-462.

[责任编辑 何希荣]