

傅青主火丹神方加味对肝经郁热型带状疱疹患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的调控作用

韩晓东*, 温馨, 张海霞, 杨静, 黄炜
(唐山市工人医院, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的:**通过观察傅青主火丹神方对带状疱疹患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的影响,探讨其临床疗效及机制。**方法:**选择 136 例带状疱疹患者随机分为观察组和对照组,每组 68 例。对照组予常规西药治疗,观察组加用傅青主火丹神方治疗,观察两组患者临床疗效,并测定比较两组患者治疗前后 T 细胞亚群,白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,实时荧光定量 PCR 测定血清信号转导和转录激活因子 3(STAT3),磷酸化-STAT3(p-STAT3)mRNA 水平。**结果:**观察组的总有效率为 97.1%,明显高于对照组的 83.8% ($\chi^2 = 5.146, P < 0.05$)。治疗后,两组患者的疼痛视觉(VAS)评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),观察组较对照组下降更为明显($P < 0.05$)。随访 6 个月,观察组的后遗神经痛发生率 5.9%,明显低于对照组的 26.5% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 CD3⁺, CD4⁺ 细胞比例均较治疗前明显升高($P < 0.05$),观察组 CD8⁺ 细胞明显降低($P < 0.05$), CD4⁺/CD8⁺ 明显升高($P < 0.05$),且高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 IL-4, IL-6 均较治疗前明显降低, TNF- α 明显升高($P < 0.05$),观察组变化更加明显($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的 STAT3, p-STAT3 在同一水平。治疗后,两组患者的 STAT3, p-STAT3 均较治疗前明显降低($P < 0.05$),观察组降低更加明显($P < 0.05$)。**结论:**在常规西药基础上,加用傅青主火丹神方治疗能更好的减轻临床症状,提高临床疗效,其机制可能通过调节机体免疫功能,减轻两面神激酶(Janus kinase, JAK)/STAT 通路激活,减少炎症因子释放,并进一步减轻炎症反应有关。

[关键词] 火丹神方; 带状疱疹; T 细胞亚群; 细胞因子

[中图分类号] R287; R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)18-0198-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017180198

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170612.0945.008.html>

[网络出版时间] 2017-06-12 9:45

Effect of Fuqingzhu Huodan Shenfang on Regulation of T Cell Subsets and Related Cytokines in Patients with Herpes Zoster

HAN Xiao-dong*, WEN Xin, ZHANG Hai-xia, YANG Jing, HUANG Wei
(Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical effect and mechanism by observing the effect of Fuqingzhu Huodan Shenfang on the cell subsets and related cytokines in patients with herpes zoster. **Method:** The 136 cases of herpes zoster were randomly divided into observation group and control group, 68 cases in each group. The patients in control group were treated with conventional western medicine, and patients in observation group were treated with FU Qing-zhu Huodan Shenfang based on the treatment in control group. Then the clinical efficacy of the two groups was observed, and T cell subsets, interleukin-4 (IL-4) and interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels before and after treatment were detected and compared between two groups, and serum STAT3, p-STAT3 levels were detected by Real-time PCR. **Result:** The total efficiency was 97.1% in observation group, significantly higher than 83.8% in control group ($\chi^2 = 5.146, P < 0.05$). After treatment, the visual

[收稿日期] 20170113(013)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(20160504)

[通讯作者] *韩晓东,副主任医师,从事皮肤性病学的诊断与研究, Tel:13930513520, E-mail:hanxiaodong11@yeah.net

analogue scale (VAS) scores were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in observation group ($P < 0.05$). After 6 months of follow-up, the incidence of postherpetic neuralgia was 5.9% in observation group, significantly lower than 26.5% in control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD3⁺, CD4⁺ were significantly increased in both groups ($P < 0.05$); the CD8⁺ count was significantly decreased ($P < 0.05$) and CD4⁺/CD8⁺ was significantly increased in observation group, and the CD4⁺/CD8⁺ was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6, IL-4 levels were significantly decreased and TNF- α was significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the changes were more obvious in observation group ($P < 0.05$). Before treatment, the STAT3 and p-STAT3 levels were at the same level in two groups, and after treatment, they were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** On the basis of conventional western medicine, Fuqingzhu Huodan Shenfang can better reduce the clinical symptoms, improve clinical curative effect, and the mechanism may be relate to regulating immune function, inhibiting the JAK/STAT pathway, and reducing the inflammatory factors and inflammatory response.

[**Key words**] Fuqingzhu Huodan Shenfang; herpes zoster; T cell subsets; cytokines

带状疱疹是一种由水痘-带状疱疹病毒引起的急性皮肤黏膜感染性疾病^[1-2]。若治疗不彻底,可导致脑膜炎^[3]、脊髓炎^[4]及运动神经麻痹等严重并发症。其中最常见的带状疱疹并发症为带状疱疹后遗神经痛,疼痛症状可持续数月至数年,严重影响患者生活质量。目前,带状疱疹的发病机制尚不清楚。研究发现其发病机制与人体的免疫功能状态密切相关^[5-6]。水痘-带状疱疹病毒长期潜伏在人体脊髓神经根或神经节的组织中,与机体成共生状态,当人体处于劳累、感冒及月经等免疫力低下情况下可被激活^[7],病毒增殖导致神经和皮肤的炎性损伤。因此,通过改善机体的免疫功能,提高免疫防御机能可能是治疗带状疱疹的有效治疗途径。但西医对于带状疱疹的治疗目前主要以抗病毒和神经营养药等为主^[8],虽取得一定的疗效,但仍有一部分患者出现后遗神经痛等并发症。傅青主火丹神方是记载于《傅青主男科》中的经典方剂,具有清泻肝火,利湿热,止痛透表的功效,主要用于治疗小儿口疮疾病。本研究在傅青主火丹神方基础上,对方剂加以增减,将丝瓜子换为丝瓜络,同时加入乳香、没药、延胡索及伸筋草等行气止痛通经之中药,加强其通络止痛之功。前期研究结果显示其可显著改善带状疱疹患者的神经痛症状^[9-10],但具体作用机制未明,其是否与其对机体免疫功能的调节作用有关尚未见报道。故本研究在前期研究基础之上观察了傅青主火丹神方治疗带状疱疹患者的临床疗效及其对 T 细胞亚群及相关细胞因子的调控作用,旨在进一步证实傅青主火丹神方与免疫功能之间的关系,为临床用药提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 6 月至 2016 年 4 月唐山市工人医院门诊收治的带状疱疹患者 136 例,男 56 例,女 80 例;年龄 20 ~ 75 岁,平均(48.3 ± 12.5)岁;病程 3 ~ 7 d,平均病程(4.7 ± 1.9)d。136 例患者均完成全部研究过程,无病例脱失。根据入组顺序按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 68 例。其中观察组男 29 例,女 39 例,平均年龄(48.5 ± 13.6)岁,平均病程(4.6 ± 2.1)d。对照组男 27 例,女 41 例,平均年龄(48.1 ± 13.2)岁,平均病程(4.9 ± 1.8)d。两组患者在性别构成、平均年龄等一般资料上差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 依据《皮肤性病学》^[11]中关于带状疱疹的诊断标准进行确诊,①有轻度乏力、发热、食欲不振等前驱症状;②沿肋间神经、颈神经、三叉神经、腰骶神经分布区域出现成簇水泡,排列成带状,水疱干涸结痂后可留有暂时性淡红斑或色素沉着;③皮损多发生于皮肤黏膜交界处,单侧出现,一般不超过中线;④可出现明显的神经痛症状,老年人尤为剧烈。中医诊断参照《中医皮肤科病证诊断疗效标准》^[12]中“缠腰火丹”的肝经郁热型的诊断标准,①可见成簇出现的绿豆大小的水疱,疱壁紧张,基底为红色,单侧排列成带状分布,严重者可见出血性或坏疽性皮损;②可伴有皮肤刺痛或烧灼感,及发热、全身不适症状;③自觉疼痛症状尤为显著,甚至难以忍受,大部分患者皮疹消退后可后遗疼痛;④通过辨证可见,皮损鲜红,疱壁紧张,基地红润,灼热刺痛,伴有咽干口苦,情绪烦躁易怒,大便干或小便黄。舌质

红,舌苔簿黄或黄厚,脉弦滑数。

1.3 纳入标准 符合《皮肤性病学》^[11]制定的带状疱疹诊断标准;符合《中医皮肤科病证诊断疗效标准》^[12]中“缠腰火丹”的肝经郁热型;疱疹发生在7 d内,且未经治疗者;无认知障碍,所有患者均对本研究知情同意,并签署知情同意书,愿意配合治疗,且经医院伦理委员会批准进行(编号 20130611)。

1.4 排除标准 ①带状疱疹特殊类型,如眼、耳带状疱疹及脑膜带状疱疹、内脏带状疱疹、无疹型带状疱疹、泛发性带状疱疹者;②对中药过敏者;③光感性皮肤病或皮肤癌者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤合并活动性结核、糖尿病、恶性肿瘤等危重疾病影响治疗者;⑥1个月内应用过免疫抑制剂或皮质类固醇激素者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予常规治疗,阿昔洛韦片(湖南迪诺制药有限公司,国药准字 H43020657,0.1 g/片)0.3 g,3次/d,局部疱疹以阿昔洛韦乳膏(江苏亚邦强生药业有限公司,国药准字 H32025837)外涂,3次/d。对照组在上述治疗基础上给予口服甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H20031126,0.5 mg/片]0.5 mg,3次/d,加服巴喷丁胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20030662,批号 130109,0.3 g/粒)首剂量 0.3 g,临睡前口服,根据疼痛情况酌情增加剂量,第 2 天服用 0.6 g,分 2 次服完;第 3 天服用 0.9 g,分 3 次服完,直至疼痛缓解,每天最大剂量不超过 1.8 g;同时给予龙胆泻肝丸(北京同仁堂制药有限公司,国药准字 Z11020653),口服,6 g/次,2次/d。观察组在常规治疗基础上加用傅青主火丹神方加减治疗,中药材由唐山市工人医院中药房提供,经唐山市工人医院药剂科主任药师张丽霞鉴定为正品,药物组成:丝瓜络 30 g,玄参 30 g,当归 15 g,升麻 3 g,柴胡 3 g,乳香 6 g,没药 6 g,延胡索 15 g,伸筋草 30 g,每日 1 剂,每剂药材取水 300 mL 浸泡 30 min,以淹没药材为度,第 1 煎煮沸后 20~30 min,取煎液 250 mL,第 2 煎再加入水 200 mL,煮沸后 15~25 min,取煎液 150 mL,2 次药液混合后,分早晚 2 次服用,每次 200 mL,口服。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 以视觉模拟评分法(VAS)量化患者疼痛程度,0分为无疼痛,10分为疼痛最强。比较治疗前后两组患者 VAS。参照《中医皮肤科病证诊断疗效标准》^[12]中带状疱疹的疗效标准制定,皮疹完全消退,疼痛消失为痊愈;皮疹消退 > 70%,

疼痛基本消失,偶有刺痛为显效;皮疹消退 50%~70%,疼痛减轻为有效;皮疹消退 < 50%,疼痛无减轻为无效。随访 6 个月,比较 2 组治疗后遗神经痛发生率。其中后遗神经体诊断标准,带状疱疹消退后出现持续性疼痛 ≥ 3 个月。

1.6.2 T 细胞亚群测定 所有研究对象于就诊当天和治疗结束后 1 d,清晨空腹抽取外周静脉血 10 mL,肝素抗凝,流式细胞仪测定外周血 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 比例,并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.6.3 炎症因子水平 抽取治疗前后外周静脉血 5 mL,收集血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清白细胞介素(IL)-4, IL-6, 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,所用 ELISA 试剂盒均由武汉博士得生物有限公司生产,批号分别为 120611, 120913, 130107。

1.6.4 实时荧光定量 PCR 测定血清信号转导和转录激活因子 3(STAT3),磷酸化-STAT3(p-STAT3)水平 两组患者均于治疗前后抽取肘静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸抗凝, -80 °C 保存备用。trizol 法提取总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 浓度,应用 TAKARA 反转录及 PCR 试剂盒进行 PCR 反应。采用 Primer Premier 5.0 及 Oligo 6 软件设计引物,选用 GAPDH 基因作为内参。引物序列, STAT3 (133 bp): 上游 5'-GTCAGATGCCAAATGC-3', 下游 5'-TGATGTACCCCTTCGTTTC-3'; p-STAT3 (136 bp): 上游 5'-GTCAGATGCCAAATGC-3', 下游 5'-TGATGTACCCTTCGTTTC-3'; GAPDH (210 bp): 上游 5'-ATCGTCCGTGACATTAAGGAGAAG-3', 下游 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG-3'。采用 25 μL PCR 反应体系对目的基因引物和内参基因引物进行扩增。扩增条件:94 °C 预变性 5 min, 94 °C 变性 30 s, 50 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 30 个循环;最后 72 °C 延伸 5 min, 并进行融解曲线分析。采用 2^{-ΔΔC_t}法进行数据相对定量分析。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组患者间均数比较采用独立样本 *t* 检验,同组干预前后均数比较采用配对 *t* 检验。率比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为 97.1%,对照组的总有效率 83.8%。观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 5.146, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (n = 68)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups (n = 68)

组别	痊愈 /例 (%)	显效 /例 (%)	有效 /例 (%)	无效 /例 (%)	总有效率 /%
对照	33(48.5)	13(19.1)	11(16.2)	11(16.2)	83.8
观察	39(57.4)	20(29.4)	7(10.3)	2(2.9)	97.1 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ P < 0.05。

2.2 两组患者 VAS 评分及后遗神经痛发生率比较

治疗前两组患者的 VAS 评分均无统计学差异。治疗后,两组患者的 VAS 评分均较治疗前明显降低 (P < 0.05)。与对照组治疗后比较,观察组治疗后 VAS 评分下降更为明显 (P < 0.05)。随访 6 个月,观察组后遗神经痛发生率为 5.9%,对照组为 26.5%,观察组后遗神经痛的发生率明显低于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 3 两组患者 T 细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 68$)

Table 3 Comparison of T cell subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照	治疗前	38.12 ± 3.99	31.34 ± 2.76	31.64 ± 2.43	0.97 ± 0.15
	治疗后	69.11 ± 4.67 ¹⁾	34.19 ± 2.07 ¹⁾	32.13 ± 2.66	1.06 ± 0.19 ¹⁾
观察	治疗前	36.61 ± 3.77	30.22 ± 2.78	32.25 ± 2.47	0.96 ± 0.16
	治疗后	56.34 ± 4.23 ^{1,2)}	39.88 ± 2.69 ^{1,2)}	29.26 ± 2.64 ^{1,2)}	1.39 ± 0.38 ^{1,2)}

2.4 两组患者炎症因子水平比较 治疗前,两组患者 IL-4, IL-6, TNF-α 水平比较均无统计学差异。与治疗前比较,两组患者治疗后 IL-4, IL-6 水平均明显

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 68$)

Table 4 Comparison of inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	时间	IL-4	IL-6	TNF-α
对照	治疗前	79.36 ± 8.79	84.13 ± 10.66	15.69 ± 6.99
	治疗后	67.44 ± 7.66 ¹⁾	73.47 ± 11.58 ¹⁾	22.57 ± 8.78 ¹⁾
观察	治疗前	78.75 ± 8.92	85.77 ± 13.65	16.46 ± 7.98
	治疗后	60.22 ± 7.68 ^{1,2)}	64.12 ± 10.97 ^{1,2)}	29.66 ± 8.14 ^{1,2)}

2.5 两组患者血清 STAT3, p-STAT3 mRNA 水平比较 治疗前两组患者 STAT3, p-STAT3 mRNA 比较均无统计学差异。与治疗前比较,两组患者治疗后 STAT3, p-STAT3 mRNA 均明显降低 (P < 0.05)。与对照组治疗后比较,观察组治疗后各项指标降低更加明显 (P < 0.05)。见表 5。

2.6 两组患者不良反应比较 两组患者治疗期间

表 2 两组患者 VAS 及后遗神经痛发生率比较 (n = 68)

Table 2 Comparison of VAS and incidence of postherpetic neuralgia between two groups (n = 68)

组别	VAS ($\bar{x} \pm s$) / 分		后遗神经痛 /例 (%)
	治疗前	治疗后	
对照	7.46 ± 2.31	3.72 ± 1.44 ¹⁾	18(26.5)
观察	7.37 ± 2.19	1.27 ± 1.36 ^{1,2)}	4(5.9) 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(表 3~5 同)。

2.3 两组患者 T 细胞亚群比较 治疗前两组患者的 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 比较均无统计学差异。治疗后,两组患者 CD3⁺, CD4⁺ 细胞均较治疗前明显升高 (P < 0.05)。对照组治疗前后比较 CD8⁺ 细胞无统计学差异。与治疗前比较,观察组 CD8⁺ 细胞明显降低, CD4⁺ / CD8⁺ 明显升高 (P < 0.05)。且与对照组治疗后比较,观察组治疗后 CD4⁺ 细胞, CD4⁺ / CD8⁺ 明显升高 (P < 0.05)。见表 3。

降低, TNF-α 水平明显升高 (P < 0.05)。与对照组治疗后比较,观察组 IL-4, IL-6, TNF-α 水平变化更加明显 (P < 0.05)。见表 4。

未出现明显不良反应,治疗前后血常规、尿常规及肝肾功能检查均无异常。

3 讨论

机体对带状疱疹病毒主要通过特异性的细胞免疫起抗病毒作用,因此机体的免疫功能状态对疾病的发生及严重程度至关重要。T 淋巴细胞是机体细胞免疫系统中重要组成,机体正常状态下各 T 淋巴

表 5 两组患者 STAT3 及 p-STAT3 mRNA 的表达水平比较
($\bar{x} \pm s, n = 68$)

Table 5 Comparison of STAT3 and p-STAT3 mRNA levels between two groups($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	时间	STAT3	p-STAT3
对照	治疗前	94.12 ± 12.35	122.66 ± 17.13
	治疗后	83.15 ± 14.22 ¹⁾	101.63 ± 14.66 ¹⁾
观察	治疗前	93.57 ± 11.38	125.45 ± 15.79
	治疗后	72.11 ± 10.57 ^{1,2)}	89.54 ± 10.66 ^{1,2)}

细胞亚群维持一定的平衡,以确保机体免疫功能的正常。当不同淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时,可导致机体免疫系统功能紊乱,并发生一系列的病理改变,从而使机体抵抗力下降,增加病毒感染及发病的机会。已有研究显示带状疱疹患者的细胞免疫功能存在异常^[13-14]。已知机体成熟 T 细胞包括辅助性 T 细胞(Th) CD4⁺ 和抑制性 T 细胞(Ts) CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 可作为判断机体免疫功能的重要指标^[15-16]。CD4⁺/CD8⁺ 降低,提示机体免疫功能低下。

本研究显示,对照组经抗病毒治疗后,CD3⁺, CD4⁺ 细胞,CD4⁺/CD8⁺ 明显升高,VAS 评分较治疗前明显降低,说明经抗病毒治疗后,机体的免疫功能增强,改善临床症状。然而单纯抗病毒治疗及西药对照治疗,虽可达到一定的临床疗效,但经 10 d 疗程治疗后,临床有效率为 83.8%,经随访后遗神经痛的发生率为 26.5%,疗效不尽满意。

带状疱疹在中医称为“缠腰火丹”、“蛇串疮”,其病机多由情志内伤,肝郁化火,脾湿内蕴,湿热与毒火相搏发于肌肤而为疱疹,热毒相间,耗伤阴血,淤血阻于络,不通则痛,瘀热搏结,经络失养,不荣则痛^[17-18]。因此,该病总属实证范畴,肝脾湿热、瘀血阻络为其致病关键,故其治疗多以清利湿热、泻火解毒、通络止痛为治则。本研究在傅青主火丹神方基础上,对方剂加以增减,将丝瓜子换为丝瓜络,同时加入乳香、没药、延胡索及伸筋草等行气止痛通经之中药,加强其通络止痛之功,前期将其运用于带状疱疹患者的治疗中,并与西医抗病毒药物联合应用,一方面,利用西药抗病毒治其标,另一方面,运用中药的双项调节作用,调节机体免疫功能,解毒通络止痛,治其本,取得了较好的临床疗效^[19],方中丝瓜络、玄参清热解毒、养阴润燥利肠,使湿热之邪从肠道而解;当归活血养血止痛;升麻清热解毒,发表透疹,使疱疹迅速发散透表,缩短病程;柴胡疏散退热,升阳疏肝,能泻肝火,清湿热,同时在此方基础上

加用乳香、没药活血化瘀、通络止痛,延胡索行血中气滞,气中血滞,专治一身上下诸痛,伸筋草加强活血化瘀通络之功,诸药配合,既能清泻肝火,利湿热,又能活血化瘀,通络止痛。

本文在西药基础上联合使用傅青主火丹神方加减治疗,结果显示,其较对照组能更加明显地改善了临床症状,且后遗神经痛的发生率降至 5.9%,明显低于对照组,临床有效率达 97.1%,疗效满意。观察对 T 细胞亚群的影响,观察组治疗后 CD3⁺, CD4⁺ 细胞均较治疗前明显升高,CD8⁺ 细胞明显降低,CD4⁺/CD8⁺ 升高较对照组更加明显,说明,联合傅青主火丹神方加减治疗能更好的调节 T 淋巴细胞平衡,提高机体免疫功能。

研究显示,炎性因子失衡在带状疱疹的发生发展过程及预后中具有重要作用^[20]。CD4⁺ 根据分泌细胞因子的不同,可分为 Th0, Th1, Th2。Th1 主要分泌 IL-2, IFN- γ , TNF- α , Th2 主要分泌 IL-4, IL-10 等。研究显示带状疱疹患者 Th1 型细胞因子较正常人明显降低,而 Th2 型细胞因子则明显增高,说明 Th1 细胞免疫功能减弱,机体对疱疹病毒的抑制作用降低,IL-4 水平升高,Th2 类细胞功能增强,加强了对 TNF- α 生物活性的抑制,从而导致机体对病毒的清除能力降低,致机体发病^[21-22]。IL-6 是一种前炎性因子,与神经痛密切相关,能够迅速提高神经元的兴奋性,诱发并维持疼痛状态^[23]。因此,促进炎性因子平衡对带状疱疹的治疗中具有重要意义。本文结果显示,观察组治疗后 IL-4, IL-6 水平均较对照组降低更加明显, TNF- α 水平升高更加明显,说明,联合治疗可有效提高 Th1 细胞免疫功能,减轻 Th2 细胞因子的抑制作用,从而更好的调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡,提高机体免疫功能。

STAT 是 JAK/STAT 信号转导途径的重要底物,在抑制炎症反应^[24]、神经退行性变、神经病理性疼痛^[25]等均发挥重要作用。目前认为 STAT 家族尤其是 STAT3,是免疫调节及应激反应中的核心环节之一。研究证实^[26]在神经病理性疼痛中 JAK/STAT 信号通路呈激活状态。本研究观察了治疗前后两组患者的 STAT3 及活化形式 p-STAT3 水平,治疗后两组患者的 STAT3, p-STAT3 均较治疗前明显降低,观察组降低更加明显,说明联合傅青主火丹神方加减治疗带状疱疹可能通过抑制 JAK/STAT 信号转导途径的激活来抑制炎症反应,从而进一步改善临床症状。

综上,在常规西药基础上,联合傅青主火丹神方

加减治疗能更好的减轻临床症状,提高临床疗效,其机制可能通过调节机体免疫功能,减轻 JAK/STAT 通路激活,从而调控炎症因子释放,减轻炎症反应有关。但由于本研究仅为该方剂化裁后的初步机制研究,仅观察了方剂与西药联合的作用,未加入方剂的单独应用方面的观察,在下一步的研究中将观察傅青主火丹神方加味单独应用对带状疱疹的疗效及其具体的作用机制。

[参考文献]

[1] 王晶晶,贾和平. 胸背部带状疱疹后神经痛的综合治疗浅见[J]. 临床荟萃,2012,27(17):1517-1518.

[2] 沈杰,江文. 更昔洛韦治疗眼部带状疱疹临床效果观察[J]. 实用医院临床杂志,2012,9(5):182-183.

[3] 牛亚飞. 带状疱疹性脑膜炎 24 例临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(3):61-62.

[4] 刘蔚,朱余友,蒋法兴,等. 系统性红斑狼疮并发带状疱疹性脊髓炎[J]. 临床皮肤科杂志,2013,42(7):412-413.

[5] 陈丽. 不同年龄段带状疱疹患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(10):1431-1432.

[6] 任妮娜,刘刚,李靖,等. 过敏性哮喘特异性免疫治疗中调节性 T 细胞与辅助性 T 细胞的动态变化[J]. 中华医学杂志,2015,95(18):1438-1440.

[7] 李国辉,马纪林,石占利,等. 重症脓毒症患者辅助性 T 细胞 17 及调节性 T 细胞的监测及意义[J]. 中华全科医学,2015,13(7):1045-1047,1094.

[8] 李艳,乌日娜. 带状疱疹患者外周血 T 细胞及 NK 细胞检测[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30(11):647-649.

[9] 韩晓东,刘洪敏. 傅青主火丹神方治疗带状疱疹 40 例[J]. 中医杂志,2008,49(5):438.

[10] 韩晓东,许静,吴范武,等. 傅青主火丹神方治疗带状疱疹 37 例临床观察[J]. 四川中医,2007,25(4):91-92.

[11] 张学军,高兴华. 皮肤性病学[M]. 武汉:华中科技大学出版社,2008:23-25.

[12] 陈佑邦. 中医皮肤科病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:158.

[13] 韩莉,林昭春,付柏林,等. 带状疱疹 44 例细胞及体液免疫功能变化与临床分析[J]. 四川医学,2014,35

(3):336-338.

[14] 陈丽. 不同年龄段带状疱疹患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(10):1431-1432.

[15] 高存志. 外周血 T 细胞亚群与带状疱疹中医证型的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.

[16] 郝蓬亮,杨一玲,关玲,等. 刺络拔罐加围刺法对急性期带状疱疹患者末梢和局部血炎性相关指标的影响[J]. 中国针灸,2016,36(1):37-40.

[17] 杨洋,李军. 带状疱疹中医治疗的研究进展[J]. 环球中医药,2013,6(2):155-158.

[18] 李东华. 中医治疗带状疱疹的方证用药规律研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2015.

[19] 韩晓东,许静,吴范武,等. 傅青主火丹神方治疗带状疱疹 37 例临床观察[J]. 四川中医,2007,25(4):91-92.

[20] 张弘,徐晓丹,杨娇,等. 电针联合紫外线治疗对带状疱疹急性期患者细胞因子的影响[J]. 中国针灸,2015,35(2):145-148.

[21] 张美芳,马静,杨励,等. 带状疱疹患者血清 Th 细胞因子的检测[J]. 中国皮肤性病杂志,2008,22(12):721-722,725.

[22] 周彩霞,张鹏,张学文,等. 电针结合半导体激光治疗仪对带状疱疹患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的调控[J]. 针灸临床杂志,2015,11(6):14-17.

[23] 邹恩苗,王赛,李江筵,等. 针刺水沟、风府穴对急性大鼠脊髓损伤后炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症,2013,22(6):883-886.

[24] 谢秀芳,李多,熊彬,等. Ghrelin 对脓毒症小鼠肺脏炎症及 JAK/STAT 通路的影响[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(10):730-734.

[25] 袁超,曹红. 胶质细胞 MCP-1-Jak/STAT 作用于神经元 NMDAR 参与神经病理性疼痛的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(8):584-587.

[26] Dominguez E, Mauborgne A, Mallet J et al. SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT3 signaling pathway reveals its major contribution to spinal cord neuroinflammation and mechanical allodynia after peripheral nerve injury[J]. J Neurosci,2010,30(16):5754-5766.

[责任编辑 张丰丰]