

傅青主火丹神方加味联合西医治疗肝经郁热型老年胸段中重度带状疱疹的作用机制

韩晓东^{1*}, 黄炜¹, 常亚军¹, 张海霞², 温馨¹

(1. 唐山市工人医院, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学中医学院, 河北唐山 063009)

[摘要] **目的:**探讨傅青主火丹神方加味联合液氮冷冻疗法及阿昔洛韦片治疗老年胸段中重度带状疱疹肝经郁热型的疗效及其作用机制。**方法:**选择2013年1月至2014年12月于唐山市工人医院就诊的老年胸段中重度带状疱疹患者,随机数字分为治疗组和对照组,各90例。对照组患者给予阿昔洛韦片和甲钴胺分散片口服,同时,给予液氮冷冻疗法。观察组患者在上述治疗基础上给予傅青主火丹神方加味治疗。比较两组患者的临床疗效及后遗神经痛发生情况。采用酶联免疫吸附法检测并比较Th1细胞分泌因子白细胞介素(IL)-2,干扰素(IFN)- γ 水平,Th2细胞分泌因子IL-4,IL-10水平。采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群水平。实时荧光实时定量PCR法检测p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2,氨基末端激酶(JNK)基因的表达。比较两组患者治疗期间出现的不良反应。**结果:**治疗组临床有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗组止疱时间、结痂时间及脱痂时间均短于对照组($P < 0.05$)。治疗6个月后,治疗组后遗神经痛的发生率为41.1%;对照组为48.9%。两组患者后遗神经痛发生率比较无统计学差异。治疗组发生后遗神经痛患者的疼痛视觉模拟评分(VAS)显著低于对照组($P < 0.01$)。治疗后治疗组患者CD3⁺,CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于治疗前,CD8⁺水平低于治疗前($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后IL-2,IFN- γ 水平高于治疗前,IL-4,IL-10水平低于治疗前($P < 0.05$)。治疗后两组患者p38 MAPK,JNK mRNA表达较治疗前降低($P < 0.05$)。且治疗组治疗后p38 MAPK,JNK mRNA表达低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**傅青主火丹神方治疗老年胸段中重度带状疱疹有较好的临床疗效,可显著减轻后期发生后遗神经痛的疼痛程度,其机制可能与调节Th1/Th2细胞的失衡状态,提高机体免疫功能,增强机体抗病毒作用及抑制p38 MAPK及其下游因子JNK mRNA活性,从而调控MAPK信号转导通路的激活,抑制机体炎性细胞因子的表达,缓解机体神经炎性病理损伤有关。

[关键词] 傅青主火丹神方; 带状疱疹; 免疫; p38丝裂原活化蛋白激酶; Th1/Th2细胞

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0163-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010163

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1105.042.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 11:05

Effect of Fuqingzhu Huodan Shenfang in Treatment of Herpes Zoster with Liver Meridian

HAN Xiao-dong^{1*}, HUANG Wei¹, CHANG Ya-jun¹, ZHANG Hai-xia², WEN Xin¹

(1. Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063009, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and mechanism of Fuqingzhu Huodan Shenfang in the treatment of moderate to severe herpes zoster (liver meridian). **Method:** A total of 180 patients with severe herpes zoster treated in our hospital were randomly divided into the treatment group (90 cases) and the control group (90 cases) by the random number table. Another 90 healthy cases were also selected as the normal control group. Patients in control group were given oral acyclovir tablets, methylcobalamin dispersions, and liquid nitrogen cryotherapy. In addition to the above therapy, patients in observation group were also given modified Fuqingzhu Huodan Shenfang. A course of treatment was 14 days. The efficacy and the incidence of postherpetic neuralgia were

[收稿日期] 20170422(011)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(20160504)

[通信作者] *韩晓东,副主任医师,从事皮肤病性病的诊断与研究,Tel:13930513520,E-mail:hanxiaodong11@yeah.net

compared between two groups. Th1 factor [interleukin (IL) -2 and interferon (IFN) - γ], and Th2 factor (IL-4 and IL-10) expressions were observed by enzyme-linked immunosorbent assay. T lymphocyte subsets were measured by Flow cytometry. p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK), extracellular-signal regulated protein kinase (ERK) 1/2 and c-Jun NH2-terminal protein kinase (JNK) gene expressions were detected by Real-time PCR. Adverse reactions were compared. **Result:** The clinical efficiency of treatment group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the incidence of postherpetic neuralgia in the treatment group was 41.1%, while that of the control group was 48.9%. There was no significant difference in the incidence of postherpetic neuralgia between two groups. VAS score in the PHN patients of treatment group was significantly lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in treatment group were higher than before treatment, while $CD8^+$ level was lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IL-2 and IFN- γ levels in treatment group were higher than before treatment, while IL-4 and IL-10 levels were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, p38 MAPK and JNK mRNA expressions in two group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). And there were statistically significant differences in p38 MAPK and JNK mRNA expressions between the treatment group and control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuqingzhu Huodan Shenfang has a better clinical efficacy in treatment of moderate to severe herpes zoster (liver meridian), and can significantly reduce the occurrence of post-zoster pain. Its mechanism may be related to regulation of the imbalance Th1/Th2 cells, improvement of immune function and antiviral activity, inhibition of gene activities p38 MAPK and its downstream factor JNK, regulation of the activation of MAPK signal transduction pathway, inhibition of the expression of inflammatory cytokines in the body, and relief of neuritic pathology injury.

[Key words] Fuqingzhu Huodan Shenfang; herpes zoster; immunity; p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK); Th1/Th2 cell

带状疱疹主要由水痘-带状疱疹病毒所引起,往往好发于老年人及体质较差人群,目前治疗多以抗病毒和神经营养药等治疗为主^[1-2],处理及时,可缩短病程,但对于部分中重度患者,特别是老年人群,可留有顽固性、持续性的剧烈疼痛^[3-4],难以忍受,病程迁延,可持续数月,甚至数年,严重影响患者的生活质量。近年研究显示,T细胞免疫在带状疱疹发病中发挥重要作用^[5-6]。当人体受到发热、寒冷、劳累、创伤、糖尿病及肿瘤等应激反应时,可导致细胞免疫功能的降低,潜伏病毒被激活,皮肤出现炎症反应损伤^[7-8]而发病。因此,治疗带状疱疹需从调节机体的免疫功能,减轻皮肤炎症性损伤的途径入手。

傅青主火丹神方出自《傅青主男科》,具有清泻肝火,利湿热,止痛透表的功效,有研究报道称其运用于带状疱疹的疗效与更昔洛韦相当^[9-10],本课题组在前期研究中将其化裁加减,将丝瓜子换为丝瓜络,并加入乳香、没药、延胡索及伸筋草等行气止痛通经之中药,使其通络止痛之功效大大增强,并证实了加减后的方剂治疗带状疱疹具有较好的临床疗效,且其对免疫功能具有良好的调节作用。但目前对老年胸段中重度带状疱疹的疗效尚未见进行系统

研究,且具体作用机制未明。故本研究选取胸段中重度带状疱疹的老年患者作为研究对象,观察了傅青主火丹神方加减联合西医对其的治疗作用及其具体作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2014年12月于唐山市工人医院就诊的老年中重度胸段带状疱疹患者180例,其中,男96例,女84例;年龄40~78岁,平均年龄(63.14 \pm 6.79)岁;病程1~7d,平均病程(3.53 \pm 2.27)d。180例患者均符合上述纳入和排除标准,并完成整个研究过程,中间无脱落病例。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,且已经该医院伦理委员会批准进行(编号20130611)。采用随机数字表法将患者随机分为治疗组(90例)和对照组(90例)。两组在性别、年龄、病变部位及病程等方面比较无统计学差异,具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 所有患者均符合《皮肤性病学》^[11]中关于胸段中重度带状疱疹的西医诊断标准,①存在轻度乏力、发热、食欲不振等早期症状;②

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	性别 /男/女	出疹至就诊 时间/d	发生部位/例	
				胸背部	其他部位
治疗	62.95 ± 7.04	46/44	3.65 ± 2.03	90	90
对照	64.11 ± 6.53	50/40	3.51 ± 1.99	28	41

沿胸段的肋间神经分布区域出现成簇水泡,排列成带状,水泡干涸结痂后可留有暂时性淡红斑或色素沉着,其他部位亦可见;③经视觉模拟评分法评价疼痛强度评分(VAS)均 ≥ 40 分;④可出现明显的神经痛症状。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[12]中关于蛇串疮的中医诊断标准拟定,经中医辨证属肝经郁热型,皮损鲜红,疱壁紧张,灼热刺痛,口苦咽干,烦躁易怒,大便干或小便黄。舌质红,舌苔薄黄或黄厚,脉弦滑数。

1.3 纳入标准 ①符合中西医诊断标准;②年龄 ≥ 60 岁,且病程 ≤ 7 d;③VAS ≥ 40 分;④均为初次就诊者,在来院就诊前未给予抗病毒及止痛治疗。

1.4 排除标准 ①存在严重感染患者;②肿瘤及自身免疫病患者;③合并其他皮肤病及心、肝、肾等严重疾病患者;④哺乳、妊娠或正准备妊娠的妇女;⑤皮肤极易灼伤、冷过敏及对所研究药物过敏患者;⑥2周内曾运用过抗病毒、皮质类固醇激素、免疫抑制剂和其他物理治疗患者;⑦除胸段以外其他部位的带状疱疹者。

1.5 治疗方法 两组患者均常规西医治疗,包括阿昔洛韦片(浙江亚太药业公司,国药准字70H290952)800 mg/次,每日5次;甲钴胺分散片(江苏四环生物制药有限公司,国药准字H20080290)0.5 mg/次,每日3次,连用14 d。同时,给予液氮冷冻疗法,具体方法,用棉棒蘸取液氮后轻擦患者带状疱疹的皮损处液氮冷冻2~3次,范围控制在皮损周围0.5 cm为度,以局部皮损出现发红、结薄冰,并感觉冰凉和轻度疼痛为度,每日1次,共进行5次治疗。对照组在常规治疗基础上给予龙胆泻肝丸(北京同仁堂制药有限公司,国药准字Z11020653),口服,6 g/次,2次/d。观察组患者在常规治疗基础上给予傅青主火丹神方加味治疗,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,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,每日1剂,

水煎服,早晚分2次口服,连续口服14 d。

1.6 观察指标

1.6.1 基线资料 观察并比较两组患者性别、年龄、病变部位及病程等基线资料。

1.6.2 临床疗效 参照以下疗效标准进行疗效评价^[10],①痊愈,所有疱疹均干涸结痂且疼痛完全消失,局部皮肤色素沉着或干燥痂皮达到95%以上;②显效,3/4疱疹干枯结痂,仅感轻微疼痛,日常生活未受到影响;③有效,约1/2的疱疹干涸结痂,感到中度疼痛但可以忍受;④无效,治疗后疱疹虽消退结痂,但感到较重的疼痛。以痊愈和显效例数计算临床有效率。比较两组临床疗效。

1.6.3 疱疹恢复情况 分别观察并记录两组患者的水泡出现、干燥、结痂等皮损恢复情况,以水泡停止新发并结痂的日期减去开始起疱的时间作为止疱时间。以水泡干涸结痂面积超过一半的日期减去开始起疱的时间作为脱痂时间。以痂皮完全结痂并脱落的日期减去开始起疱的时间作为脱痂时间。若治疗期间患者皮损未完全恢复,无法完整记录上述时间,可在患者出院后的第1,2,3个月对患者进行随访并记录。

1.6.4 疼痛评分 若患者带状疱疹消退后出现持续性的神经痛 > 3 个月,可诊断为后遗神经痛。所有患者均随访6个月,比较后遗神经痛发生率。采用VAS评价发生后遗神经痛患者的疼痛程度。

1.6.5 炎性细胞因子检测 治疗组和对照组患者分别于治疗前后在查体时抽取空腹肘静脉血4 mL,离心沉淀后留取血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测并比较Th1细胞分泌因子白细胞介素(IL)-2,干扰素(IFN)- γ ;Th2细胞分泌因子IL-4,IL-5水平表达。IL-2,IFN- γ ,IL-4及IL-5 ELISA试剂盒均购自武汉博士得生物有限公司,批号分别为130411,130922,130215,121209。

1.6.6 采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群水平 两组患者均于治疗前和治疗结束后1 d抽取清晨空腹外周静脉血10 mL,通过肝素抗凝后,采用美国Becton Dickinson公司流式细胞仪,采用MultiSET软件,获取10 000个细胞,检测CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺水平及CD4⁺/CD8⁺。

1.6.7 实时荧光定量 PCR 法检测 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),调节蛋白激酶(ERK1/2),氨基末端激酶(JNK)mRNA 表达 两组患者分别于治疗前后分别抽取空腹肘静脉血2 mL,通过乙二胺四乙酸抗凝后,-80℃保存备用。采用trizol法提取总RNA,运用核酸蛋白测定仪检测吸光度 $A_{260\text{ nm}}$ /

$A_{280\text{ nm}}$ 以及总 RNA 浓度,用 Primer Premier5.0 及 Oligo6 软件进行引物的设计。按照反转录试剂盒说明书进行 cDNA 的反转录,得到反转录产物进行 PCR 扩增。选择甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参, p38 MAPK (152 bp): 上游 5'-GGACCTGCTGGAGAAGAT-3', 下游 5'-CCTTGTATGATGTGCTGCTT-3'; ERK1/2 (126 bp): 上游 5'-TGTGGACGAGGAAGAAGA-3', 下游 5'-GAATGTGAGAGCGGAGTT-3'; JNK (131 bp): 上游 5'-GTTATGGACTTGGAGGAGAG-3', 下游 5'-GACAGACGACGATGATGAT3-3'。反应条件: 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, 45 个循环; 最后 72 °C 延伸 10 min。目的基因引物和内参基因引物同时进行扩增,在 60 ~ 95 °C 进行溶解曲线分析,每个样本重复检测 3 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算数据相对表达。

1.6.8 不良反应 观察并计较两组患者治疗期间出现的不良反应。

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,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。率的比较采用 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 治疗组的临床有效率 95.6%,对照组的临床总有效率 77.8%。治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者后遗神经痛发生情况比较 治疗 6 个月后,治疗组共 37 例患者发生后遗神经痛,发生率为 41.1%;对照组共 44 例患者发生后遗神经痛,

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	48	38	4	0	95.6 ¹⁾
对照	33	37	16	4	77.8

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

发生率为 48.9%。两组患者后遗神经痛发生率比较无统计学差异。治疗组发生后遗神经痛患者的 VAS 评分为(3.7 ± 1.2)分,对照组为(6.3 ± 1.3)分。治疗组显著低于对照组($P < 0.01$)。

2.3 两组患者疱疹恢复情况比较 治疗组的止疱时间、结痂时间及脱痂时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者疱疹恢复情况比较($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 3 Comparison of recovery of herpes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	止疱时间	结痂时间	脱痂时间
治疗	4.3 ± 1.2 ¹⁾	6.7 ± 1.5 ¹⁾	14.1 ± 2.6 ¹⁾
对照	5.7 ± 1.5	9.4 ± 2.2	18.9 ± 4.3

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 与治疗前比较,治疗组患者治疗后 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平升高, CD8⁺ 水平降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组患者 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平明显升高, CD8⁺ 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者炎性细胞因子水平比较 与治疗前比较,治疗组患者治疗后 IL-2 和 IFN- γ 水平升高, IL-4, IL-10 水平降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组患者 IL-2, IFN- γ 水平升高, IL-4, IL-10 水平降低($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
治疗	治疗前	47.94 ± 6.08	27.55 ± 4.32	31.22 ± 4.16	1.02 ± 0.23
	治疗后	61.55 ± 6.71 ^{1,2)}	38.76 ± 4.94 ^{1,2)}	26.63 ± 5.23 ^{1,2)}	1.35 ± 0.22 ^{1,2)}
对照	治疗前	45.86 ± 6.03	28.99 ± 4.69	30.92 ± 3.44	1.04 ± 0.19
	治疗后	50.14 ± 5.98	30.35 ± 5.67	28.63 ± 3.21	1.12 ± 0.31

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 5, 6 同)。

表 5 两组患者炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 5 Comparison of levels of inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

ng·L⁻¹

组别	时间	Th1		Th2	
		IL-2	IFN- γ	IL-4	IL-10
治疗	治疗前	31.43 ± 5.69	81.99 ± 7.08	75.61 ± 7.99	89.74 ± 9.04
	治疗后	97.13 ± 10.02 ^{1,2)}	166.21 ± 17.17 ^{1,2)}	58.24 ± 7.35 ^{1,2)}	57.33 ± 7.25 ^{1,2)}
对照	治疗前	30.46 ± 7.97	78.92 ± 8.18	82.42 ± 8.09	85.52 ± 8.05
	治疗后	42.36 ± 6.14	91.44 ± 7.22	79.13 ± 8.32	79.77 ± 6.14

2.6 两组患者 p38 MAPK, ERK1/2, JNK mRNA 表达水平比较 治疗前两组患者相关指标 mRNA 表达无统计学差异。与本组治疗前比较, 两组患者

治疗后 p38 MAPK, JNK mRNA 表达量均降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组 p38 MAPK, JNK mRNA 表达均明显降低 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者 p38 MAPK, ERK1/2, JNK mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 6 Comparison of expressions of p38 MAPK, ERK1/2 and JNK mRNA between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	时间	p38 MAPK	ERK1/2	JNK
治疗	治疗前	0.051 8 ± 0.003 9	0.023 5 ± 0.002 6	0.044 7 ± 0.004 6
	治疗后	0.014 7 ± 0.002 1 ^{1,2)}	0.019 9 ± 0.004 4	0.021 1 ± 0.005 5 ^{1,2)}
对照	治疗前	0.057 3 ± 0.004 2	0.029 1 ± 0.004 8	0.049 6 ± 0.003 2
	治疗后	0.027 9 ± 0.003 5 ¹⁾	0.022 7 ± 0.003 7	0.031 6 ± 0.002 4 ¹⁾

2.7 不良反应 两组患者治疗过程中复查血常规、尿常规及肝肾功能检查均在正常范围, 均未发生严重不良反应。

3 讨论

胸部是带状疱疹的好发部位, 由于位置特殊, 疱疹常常因衣物摩擦导致愈合结痂困难, 发生感染, 影响患者的康复。而老年人由于机体免疫功能低下, 更易感染带状疱疹病毒, 且通常病情较重后才来就诊, 往往约 10% ~ 30% 的患者已合并了带状疱疹后遗神经痛 (PHN), 出现中度以上的神经疼痛症状, 错过了最佳的抗病毒时机, 导致治疗较为棘手, 即使给予了积极有效的治疗, 仍有部分患者会遗留后遗神经痛。因此, 合并中重度疼痛 (VAS ≥ 40 分) 和高龄 (≥ 60 岁) 成为 PHN 形成的高危因素。本研究将 VAS ≥ 40 分, 年龄 ≥ 60 岁的 PHN 患者纳入研究范围, 结果显示, 治疗组的皮损恢复情况显著优于对照组, 临床有效率显著高于对照组, 发生后遗神经痛患者的 VAS 评分显著低于对照组, 说明在西医疗法基础上, 联合傅青主火丹神方加减有效缩短了老年胸段中重度带状疱疹的病程, 促进了疱疹的愈合, 降低患者疼痛强度, 预防和降低 PHN 发生。

带状疱疹中属中医学蛇串疮、缠腰火丹范畴, 其病机是由于外感邪毒、湿热内蕴或肝郁化火, 导致湿热毒邪相搏结, 瘀阻经络, 壅于肌肤, 气发而为病。故该病总属邪毒、火热, 为实证范畴。治疗应以清热利湿、凉血解毒、活血化瘀止痛为主。傅青主火丹神方具有清利湿热、泻火解毒的功效, 本研究在原方基础上加以增减, 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。本研究主要纳入肝经郁热型的老年胸段中重度带状疱疹患者, 结果显示, 其对该类型患者亦具有良好的临床疗效, 且可减轻后期发生后遗神经痛的疼痛程度, 这与本课题前期的研究

结果相一致^[10]。

Th1/Th2 细胞亚群是维持机体正常细胞免疫的重要淋巴细胞亚群。正常机体内 Th1/Th2 细胞处于平衡状态, 各自分泌的多种细胞因子形成复杂的细胞网络, 调节并维持机体免疫功能的正常。其中, Th1 细胞主要分泌 IL-2, IFN- γ , 介导机体的细胞免疫应答, 在机体的炎症反应及组织损伤中发挥作用。Th2 细胞主要分泌 IL-4, IL-10, 介导体液免疫应答, 参与感染持续及慢性化过程。Th1 及 Th2 型免疫应答存在着负反馈调节, 维持着动态平衡, 一旦平衡被打破, 潜伏在机体的病毒就可复活与增殖, 导致感染的发生^[12-13]。据报道, 带状疱疹患者效应性 T 细胞活性功能可降低, 存在以 Th2 细胞处于优势地位的 Th1/Th2 细胞失衡状态, 导致细胞免疫功能受损或抑制^[14]。本研究结果显示, 治疗组治疗后 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平及 IL-2, IFN- γ 水平升高, CD8⁺ 及 IL-4 和 IL-10 水平降低。提示傅青主火丹神方可以改善效应 T 细胞的免疫抑制或受损状态, 有效恢复带状疱疹患者的 Th1/Th2 细胞失衡状态, 恢复免疫细胞数量及功能的平衡, 提高机体免疫功能, 增强机体抗病毒作用。

MAPK 属于丝氨酸(苏氨酸)蛋白激酶, 可被多种细胞因子和激素所活化, 是参与机体的炎症、应激和损伤启动的重要信号通路^[15-16]。ERK1/2, JNK, p38 MAPK 是 MAPK 信号通路中的重要亚型, 其中, p38 MAPK 被激活后可导致 IL-1, IL-6, IL-12 等多种炎性细胞因子的激活和释放, 加重机体的炎症反应和组织损伤。研究表明, 在外周神经损伤中, p38 MAPK 的表达明显升高, 其可能参与了神经病理性疼痛的形成, 而通过给予 p38 MAPK 抑制剂能够显著减轻机体的炎症反应^[17-18]。ERK1/2 信号可在多种生长因子和激素等因素刺激下被激活, 从而激活其下游的 JNK, p38 MAPK 信号转导通路, 从而调控

细胞的生长和分化,参与机体的炎症反应与细胞凋亡等应激反应^[19]。本研究结果显示,治疗组治疗后 p38 MAPK, JNK mRNA 表达显著低于治疗前及对照组治疗后。说明傅青主火丹神方可抑制 p38 MAPK 及其下游因子 JNK mRNA 活性,从而调控 MAPK 信号转导通路的激活,抑制机体炎性细胞因子的表达,从而抑制机体神经炎性病理损伤,缓解周围神经痛患者的临床症状。

综上所述,傅青主火丹神方加减联合西医对老年胸段中重度带状疱疹具有良好的临床疗效,其机制可能通过调节机体免疫功能,抑制 p38 MAPK 信号通路的激活,从而达到抑制炎症反应,缓解疼痛的目的。但由于本研究的样本量较少,且随访时间较短,对于方剂的远期疗效尚未做深入研究。在下一步的研究中将进一步扩大样本量及延长随访时间,研究其远期疗效。

[参考文献]

[1] 徐晓巍,王金忠. 干扰素联合更昔洛韦治疗带状疱疹的临床疗效及对患者后遗神经痛及 IL-6、IL-10 的影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(11): 55-57.

[2] 陈萍,许红,华焯,等. 加巴喷丁不同加量方法治疗老年带状疱疹急性期神经痛对比观察[J]. 山东医药, 2013, 53(44): 57-59.

[3] 罗裕辉,熊东林,蒋劲,等. 短时程脊髓电刺激治疗带状疱疹性神经痛的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(2): 118-122.

[4] 陈俭波,于碧慧,罗帅寒天,等. 伐昔洛韦联合膦甲酸钠治疗带状疱疹急性神经痛的回顾性分析[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(5): 695-698, 701.

[5] 钟世玉,张美芳. T 细胞免疫在带状疱疹发病及治疗中的作用[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2011, 37(1): 10-13.

[6] 安尔丹,肖旺频,周宗立,等. 老年带状疱疹患者急性期 T 细胞亚群变化及其与疱疹相关性疼痛的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(9): 757-759.

[7] 高月,季风清,李彦平,等. 带状疱疹急性期临床症状与皮损区病理性改变的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(1): 1-3, 6.

[8] 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.

[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] 李兵杰,李兵周. 火丹神方治疗带状疱疹 1 例[J]. 河北中医, 2001, 23(3): 192.

[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. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994: 158-158.

[12] 陈艳萍. 针灸对溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(3): 210-214.

[13] 万磊,刘健,黄传兵,等. Foxp3⁺ Treg, Th 细胞迁移及 ET-1 与佐剂关节炎大鼠模型肺功能的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(1): 93-99.

[14] 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.

[15] GE J, LIU Y, LI Q, et al. Resveratrol induces apoptosis and autophagy in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(11): 902-911.

[16] 吴海璇,冯璐璐,徐辉,等. 蛇床子素对髓核致神经根炎性痛大鼠 ERK/MAPK 信号通路及 COX-2 mRNA 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1096-1100, 1101.

[17] 张雪玲,齐晓岚,任家谋,等. SH-SY5Y 神经细胞中 $\alpha 3$ 神经型尼古丁受体对细胞凋亡及 p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(2): 116-120.

[18] 王超,张会欣,邢邯英,等. 通心络胶囊抑制 p38 MAPK 磷酸化抑制糖尿病周围神经病变小鼠氧化应激[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(5): 726-729, 730.

[19] 周俊,王汉兵,仲吉英,等. 鞘内注射 TRESK 基因重组腺病毒对神经病理性痛大鼠脊髓 p38 MAPK 和 ERK 活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(4): 470-473.

[责任编辑 张丰丰]