

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.02.012

# 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

王玉中<sup>\*</sup>, 徐 艳<sup>2</sup>, 王利群<sup>3</sup>, 辛云芳<sup>3</sup>, 杨小生<sup>2</sup>, 顾光霞<sup>2</sup>

(1. 漯河医学高等专科学校, 河南省漯河市大学路 148 号, 462002; 2. 河南省洛阳市疾病预防控制中心; 3. 河南省洛阳市中心医院)

**摘要** 目的 评价益气解毒冲剂治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 (HSK) 的临床疗效, 并探讨其可能作用机制。方法 将 213 例 (217 眼) HSK 患者随机分为对照组 106 例 (108 眼) 和治疗组 107 例 (109 眼)。对照组用 0.15% 更昔洛韦滴眼液点眼, 并对症处理; 治疗组在对照组治疗的基础上, 同时加服院内制剂益气解毒冲剂, 每次 20 g, 每日 2 次。治疗 4 周后评价临床疗效, 观察两组治疗前后症状体征、角膜知觉、角膜病损面积变化及外周血 CD4、CD8 水平, 记录治愈患者 1 年内复发情况。结果 治疗组临床疗效治愈率、显效率和有效率分别为 53.21%、26.61% 和 20.18%, 对照组分别为 28.70%、38.89% 和 32.41%, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P=0.001$ )。两组治疗后角膜知觉敏感、迟钝、消失眼数均较治疗前明显减少 ( $P<0.05$ ); 治疗组角膜知觉改善明显优于对照组 ( $P<0.01$ )。治疗后治疗组角膜病损面愈合指数优于对照组 ( $P<0.01$ )。治疗组治疗后 CD4、CD8 和 CD4/CD8 与对照组比较差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。治疗组 1 年累计复发率为 20.50%, 对照组为 38.00%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。结论 益气解毒冲剂联合西药治疗 HSK 较单纯西药干预可以更好地缓解患者临床症状体征和减少复发, 提高 CD4、降低 CD8 T 淋巴细胞亚群表达、调节免疫功能可能是其作用机制之一。

**关键词** 单纯疱疹病毒性角膜炎; 益气解毒冲剂; T 淋巴细胞

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是由单纯疱疹病毒及病毒抗原引起的 T 淋巴细胞介导的迟发型变态反应性疾病<sup>[1]</sup>。由于其病程迁延, 反复发作, 最终造成角膜混浊甚至失明。HSK 反复发作的原因与机体的免疫功能紊乱有密切的关系<sup>[2]</sup>。促炎性因子与抑炎性因子之间的平衡在 HSK 复发过程中具有重要作用。本研究观察益气解毒冲剂联合西药治疗 HSK 的临床疗效, 并探讨其可能作用机制。现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集 2011 年 1 月至 2012 年 3 月漯河医学高等专科学校附属医院 (34 例)、河南省洛阳市疾病预防控制中心 (36 例) 和河南省洛阳市中心医院 (143 例) HSK 患者 213 例 (217 眼), 采用随机数字表法分为治疗组 107 例 (109 眼) 和对照组 106

例 (108 眼)。治疗组男 62 例, 女 45 例; 年龄 16~68 岁, 平均 ( $38.27 \pm 7.31$ ) 岁; 病程 2~65 天, 平均 ( $18.38 \pm 12.38$ ) 天; 角膜树枝状溃疡 57 眼, 地图状溃疡 39 眼, 盘状溃疡 13 眼。对照组男 59 例, 女 47 例; 年龄 13~70 岁, 平均 ( $39.07 \pm 8.85$ ) 岁; 病程 1~73 天, 平均 ( $17.96 \pm 13.07$ ) 天; 角膜树枝状溃疡 52 眼, 地图状溃疡 41 眼, 盘状溃疡 15 眼。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 诊断标准

HSK 诊断标准参照《中华眼科学》<sup>[3]</sup> 拟定。①有感冒、发热、外伤等诱发因素, 或反复发作史。②以畏光流泪、干涩刺痛、视物模糊等为主要眼部症状。③结膜或睫状体充血。④角膜呈星状、树枝状、地图状或盘状病损。⑤角膜知觉减退。⑥荧光素角膜染色阳性。

### 1.3 纳入标准

符合上述诊断标准; 病程 < 3 个月; 入选前 1

\* 通讯作者: wangyuzhong65@126.com, 13839522432

周内未用抗病毒西药或中药干预; 患者知情同意。

#### 1.4 排除标准

合并细菌性角膜炎、真菌性角膜炎者; 妊娠或哺乳期妇女; 有严重心、肺、肝、肾功能异常者。

### 2 方法

#### 2.1 治疗方法

对照组给予 0.15% 更昔洛韦滴眼液 (武汉天目药业有限责任公司, 国药准字 H20041429, 规格: 8 ml: 8 mg) 滴眼, 每次 1~2 滴, 每日 3~4 次。同时根据病情采用个体化治疗, 如有角膜基质水肿、炎症反应明显者给予 0.1% 氟美龙滴眼液 (日本参天株式会社, 注册证号 H20020542, 规格: 5 ml: 5 mg), 每次 1~2 滴, 每日 3~4 次; 合并虹膜睫状体炎者给予 1% 阿托品眼膏 (上海通用药业股份有限公司, 国药准字 H31021160, 规格: 2 g: 20 mg) 适量涂眼, 每日 1 次; 眼干涩不舒者给予人工泪液滴眼液 (山东博士伦福瑞达制药有限公司, 国药准字 H37023431, 规格: 5 ml: 0.15 g), 每次 1~2 滴, 每日 4~6 次; 重症患者可考虑抗病毒、糖皮质激素口服或静脉滴注给药。

治疗组在对照组的基础上加服益气解毒冲剂, 组成: 黄芪 120 g, 党参 120 g, 白术 90 g, 金银花 80 g, 连翘 88 g, 板蓝根 100 g, 防风 80 g, 荆芥 70 g, 大青叶 70 g, 密蒙花 80 g, 蝉蜕 20 g, 决明子 100 g。遵《中华人民共和国药典》工艺制成颗粒冲剂, 每包 20 g。每次 1 包, 每日 2 次, 共治疗 4 周。

#### 2.2 观察指标与方法

①主要症状体征: 包括眼干涩、刺痛、畏光、流泪、视物不清、异物感、角膜水肿炎症反应、结膜充血、睫状体炎等。②角膜知觉定性检查: 将消毒棉花捻成细长的棉丝, 用其尖端从受检眼侧面轻触角膜表面, 立即发生反射性瞬目运动为知觉正常 (敏感); 瞬目缓慢或感知不敏感为知觉迟钝; 若无瞬目反射或无感知为知觉消失。③角膜病损面积变化: 通过荧光素染色观察角膜病损面愈合情况, 根据尼莫地平法<sup>[4]</sup>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%。④T 淋巴细胞亚群的检测与提取: 鼠抗人 CD4、CD8 单克隆抗体 (Murine Monoclonal Antibody) 购于上海恒远生物科技有限公司, 抗体间接免疫荧光标记法检测, 按说明书操作, 流式细胞仪检测外周血 CD4、CD8 T 淋巴细胞亚群占 T 淋

巴细胞总数的百分比。⑤随访: 疗程结束后对治愈的患者随访, 预设最长随访时间 12 个月, 记录是否复发和首次复发时间, 以复发作为终点事件, 失访和研究结束作为截尾处理。

#### 2.3 疗效判定标准

参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>拟定。治愈: 眼部症状体征全部消失, 角膜水肿消退, 厚度正常。显效: 症状体征基本消失, 角膜水肿基本消退。有效: 症状体征明显减轻, 角膜水肿减轻。无效: 治疗后症状体征无改善或恶化。

#### 2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析, 综合临床疗效、角膜知觉和角膜病损面愈合情况均为有序等级资料, 采用 Mann-Whitney 法非参数检验。CD4、CD8 和复发频次用均值和标准差描述, 正态分布者采用 *t* 检验, 非正态分布者非参数检验。复发为终点事件, 符合生存分析条件, 采用 Kaplan-Meier 法计算复发率和 95% 可信区间 (95% CI)。

### 3 结果

#### 3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组治愈率、显效率和有效率分别为 53.21%、26.61% 和 20.18%, 对照组分别为 28.70%、38.89% 和 32.41%, 两组比较差异有统计学意义 ( $Z = -3.434, P = 0.001$ )。

表 1 两组 HSK 患者临床疗效比较 (眼 (%))

| 组别  | 眼数  | 治愈         | 显效         | 有效         | 无效 |
|-----|-----|------------|------------|------------|----|
| 治疗组 | 109 | 58 (53.21) | 29 (26.61) | 22 (20.18) | 0  |
| 对照组 | 108 | 31 (28.70) | 42 (38.89) | 35 (32.41) | 0  |

#### 3.2 两组患者角膜知觉变化比较

表 2 示, 两组患者治疗后角膜知觉敏感、迟钝、消失眼数均较治疗前明显减少 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组角膜知觉改善明显优于对照组 ( $Z = -2.999, P = 0.003$ )。

表 2 两组 HSP 患者角膜知觉变化比较 (眼)

| 组别  | 时间  | 眼数  | 敏感 | 迟钝 | 消失 |
|-----|-----|-----|----|----|----|
| 治疗组 | 治疗前 | 109 | 13 | 72 | 24 |
|     | 治疗后 | 109 | 73 | 35 | 1  |
| 对照组 | 治疗前 | 108 | 14 | 74 | 20 |
|     | 治疗后 | 108 | 54 | 41 | 13 |

#### 3.3 两组患者角膜病损面愈合情况比较

表 3 示, 治疗组角膜病损面愈合指数优于对照组 ( $Z = -3.516, P < 0.001$ )。

表 3 两组 HSK 患者角膜病变面愈合指数比较 眼(%) ]

| 组别  | 眼数  | >75%       | 51% ~75%   | 25% ~50%   | <25%     |
|-----|-----|------------|------------|------------|----------|
| 治疗组 | 109 | 77 (70.64) | 21 (19.27) | 8 (7.34)   | 3 (2.75) |
| 对照组 | 108 | 52 (48.15) | 30 (27.78) | 19 (17.59) | 7 (6.48) |

### 3.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

表 4 示, 治疗后对照组 CD4、CD8 计数和 CD4/CD8 值与治疗前比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而治疗组 CD4、CD4/CD8 升高, CD8 下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组治疗后各指标比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 4 两组 HSK 患者治疗前后 CD4、CD8、CD4/CD8 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间  | 眼数  | CD4 (%)                        | CD8 (%)                        | CD4/CD8                       |
|-----|-----|-----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 109 | 29.46 $\pm$ 3.59               | 24.14 $\pm$ 5.81               | 1.22 $\pm$ 0.30               |
|     | 治疗后 | 109 | 35.39 $\pm$ 5.69 <sup>*△</sup> | 20.38 $\pm$ 6.57 <sup>*△</sup> | 1.78 $\pm$ 0.34 <sup>*△</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 108 | 30.11 $\pm$ 4.27               | 23.65 $\pm$ 6.03               | 1.27 $\pm$ 0.29               |
|     | 治疗后 | 108 | 31.28 $\pm$ 5.04               | 23.21 $\pm$ 5.39               | 1.34 $\pm$ 0.35               |

注: 与本组治疗前比较,  $* P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

### 3.5 两组患者复发率及 1 年内复发频次比较

治疗组治愈的 58 眼中, 1 年内随访到 50 眼 (失访 8 眼), 其中复发 11 眼, 累计复发率 20.50%, 95% CI: 9.72% ~ 31.28%。对照组治愈的 31 眼中, 随访到 26 眼 (失访 5 眼), 复发 11 眼, 累计复发率 38.00%, 95% CI: 19.97% ~ 56.03%, 两组复发率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.916, P = 0.048$ )。

治疗组 (50 眼) 和对照组 (26 眼) 1 年内分别复发 (1.25  $\pm$  0.63) 次和 (2.68  $\pm$  0.83) 次, 两组比较差异有统计学意义 ( $t = 4.329, P < 0.001$ )。

## 4 讨论

HSK 是严重危害视觉健康的眼部感染性疾病, 其发病机制与免疫调节系统紊乱有密切关系<sup>[1]</sup>。当机体免疫功能低下时, 潜伏的单纯疱疹病毒与机体免疫力之间的相对平衡被打破, 病毒被激活, 从而导致 HSK 发生、发展或复发<sup>[2]</sup>。T 淋巴细胞参与机体细胞免疫, CD4/CD8 值在一定程度上反映了机体的细胞免疫状态<sup>[3]</sup>。CD4 细胞减少导致机体细胞免疫功能和抗病毒能力降低。血中 CD8 细胞水平升高意味着抑制性 T 细胞和杀伤性 T 细胞的平衡失调, 也是导致 HSK 发生和复发的原因之一。

HSK 属中医“聚星障”范畴, 系机体正虚的基础上, 风热邪毒乘袭, 聚积于目, 上扰风轮而致黑睛云翳, 畏光流泪等, 久则气虚渐甚, 邪热内伏, 演变为正虚邪恋, 反复发作, 常伴体虚乏力。根据“久病致虚, 虚易受邪”的中医理论, 结合 HSK 的现代病机特点, 治疗上应以扶正祛邪为大法, 在此治则指导下遣方用药<sup>[4]</sup>。益气解毒冲剂方中黄芪、党参、白术健脾益气, 金银花、连翘、板蓝根、大青叶清热解毒, 防风、荆芥宣散风邪, 使病邪从表而解, 密蒙花、蝉蜕、决明子退翳明目, 同时配合西药更昔洛韦加强抗病毒效果。现代医学研究表明, 金银花、连翘、板蓝根、大青叶对病毒有明显的抑制作用<sup>[10-11]</sup>。本研究治疗组患者的临床疗效、角膜知觉改善以及膜病变面愈合情况均优于对照组, 提示在西药常规干预的基础上联合益气解毒冲剂治疗 HSK 的临床效果更明显。本研究结果与既往相关研究<sup>[12-13]</sup>结果一致。

动物实验证明, 扶正祛邪中药可以调节 HSK 模型小鼠机体免疫功能, 增强抗病毒能力, 减轻病毒对角膜的破坏<sup>[14]</sup>。本研究治疗组患者 CD4、CD4/CD8 明显增高, CD8 则明显降低, 而对照组 CD4、CD8 治疗后虽有变化, 但无统计学意义, 与关瑞娟等<sup>[15]</sup>研究结果一致。这表明益气解毒冲剂具有提高 HSK 患者体内 CD4 淋巴细胞及 CD4/CD8 值的水平, 并降低 CD8 淋巴细胞的表达, 从而增强机体抵抗病毒入侵或抑制潜伏病毒活化、复制的能力, 促进疾病愈合, 这可能是益气解毒冲剂延缓复发的机制之一。

总之, 在西药常规干预的基础上加用益气解毒冲剂治疗 HSK 不论近期症状体征控制, 还是抗远期复发均较单纯西药有明显的优势, 改善 T 淋巴细胞亚群 CD4 细胞和 CD8 细胞的表达水平, 可能是其重要的作用机制之一。

## 参考文献

- [1] Banerjee K, Biswas PS, Rouse BT. Elucidating the protective and pathologic T cell species in the virus-induced corneal immunoinflammatory condition herpetic stromal keratitis [J]. J Leukoc Biol, 2005, 77(1): 24-32.
- [2] 李志杰. 单纯疱疹病毒性角膜炎的免疫学 [J]. 眼科新进展, 2002, 22(1): 1-3.
- [3] 李凤鸣. 中华眼科学: 中册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1220-1224.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 311.

- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 103.
- 刘静坤, 王兵. 胸腺肽应用于复发性单纯疱疹病毒性角膜炎外周血 T 淋巴细胞亚群观察 [J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(3): 526-527.
- Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(5): 559-568.
- 裴森, 王炳亮, 据怀民, 等. 单纯疱疹病毒性角膜炎 78 例临床分型治疗 [J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(4): 821-822.
- 牛俊波. 中药为主治疗复发性单纯疱疹病毒性角膜炎 53 例 [J]. 安徽中医临床杂志, 2002, 14(4): 177.
- 刘静, 崔晓兰, 张炜. 明目退翳方对单纯疱疹病毒性角膜炎抗病毒的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(12): 42-43.
- 李红艳, 张茂菊. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效观察 [J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(4): 650-651.
- 袁昌亮. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 18 例 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1526, 1538.
- 胡素英. 扶正祛邪法治疗复发性单纯疱疹病毒性角膜炎 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2006, 13(1): 17-18.
- 卜倩, 李全智. 退翳片对单纯疱疹病毒性角膜炎小鼠血清 IL-2 水平的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(9): 1812-1813.
- 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.

# Clinical Study on Yiqi Jiedu Granules Combined With Western Medicine for 107 Cases of Herpes Simplex Keratitis

WANG Yuzhong<sup>1</sup>, XU Yan<sup>2</sup>, WANG Liqun<sup>3</sup>, XIN Yunfang<sup>3</sup>, YANG Xiaosheng<sup>2</sup>, GU Guangxia<sup>2</sup>

(1. Luohe Medical College, Henan Province 462002; 2. Luoyang Center for Disease Control and Prevention, Henan Province; 3. Luoyang Central Hospital, Henan Province)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the therapeutic effect and research the possible mechanism of *Yiqi Jiedu Granules* (qi-boosting toxin-resolving granules) combined with western medicine for herpes simplex keratitis (HSK). **Methods** Totally 213 cases (217 eyes) of HSK were randomized into the control group of 106 cases (108 eyes) and treatment group of 107 cases (109 eyes). The control group was given 0.15% ganciclovir eye drops and symptomatic treatment. The treatment group was added with 20 g *Yiqi Jiedu Granules* twice daily. The therapeutic effect was evaluated after 4-week treatment. The symptoms, signs, corneal sensitivity, corneal lesion and recurrence within 1 year were observed in both groups. The levels of CD4 and CD8 were detected. **Results** The cure rate, significant efficiency and effectiveness were 53.21%, 26.61% and 20.18% in the treatment group and 28.70%, 38.89% and 32.41% in the control group, with significant difference between groups ( $P=0.001$ ). The eyes of sensitivity, retardation and disappearance of corneal sensation in both groups were significantly decreased after treatment ( $P<0.05$ ), especially in the treatment group ( $P<0.05$ ). The healing index of corneal lesion in the treatment group was superior to that in the control group after treatment ( $P<0.01$ ). There were significant differences between groups in the levels of CD4, CD8 and CD4/CD8 after treatment ( $P<0.01$ ). The 1-year cumulative recurrence rate in the treatment group and control group was 20.5% and 38.00% respectively, with a significant difference between groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The combo therapy of *Yiqi Jiedu Granules* and western medicine can obviously relieve the symptoms and signs, reduce recurrence, increase CD4 expression and decrease CD8 expression as compared with single western medicine therapy and the regulation of immune function may be one of its mechanisms.

**Keywords** herpes simplex keratitis; *Yiqi Jiedu Granules* (qi-boosting toxin-resolving granules); T lymphocytes

(收稿日期: 2013-05-30; 修回日期: 2013-09-11)

编辑: 侯建春