

龙胆泻肝汤加减对带状疱疹的临床疗效观察 及对免疫功能的影响

白桦¹ 刘法²

(1 253 医院保健科,呼和浩特,010051; 2 呼和浩特市第一医院中医科,呼和浩特,010010)

摘要 目的:分析龙胆泻肝汤加减对带状疱疹的临床疗效观察及对免疫功能的影响。方法:将本院 60 例带状疱疹患者根据数字随机法分为对照组和观察组,各 30 例。对照组口服巴喷丁胶囊+阿昔洛韦,观察组在对照组治疗方案基础上加用龙胆泻肝汤,于治疗后第 1 周、第 4 周进行简易 McGill 疼痛评分、Oswestry 功能障碍指数、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)量表评分的变化,以及治疗前及治疗 4 周后 Th17 细胞浓度变化。结果:1)治疗前 2 组 McGill 疼痛评分比较无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后 2 组患者的 McGill 疼痛评分均有所下降,但是观察组下降的趋势更明显;2)治疗前 2 组 Oswestry 功能障碍指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后 2 组患者的 Oswestry 功能障碍指数均有所下降,但是观察组下降的趋势更明显。3)2 组治疗前 HAMA、HAMD 负面情绪积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 HAMA 和 HAMD 负面情绪积分与治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),其中观察组 HAMA 和 HAMD 负面情绪积分降低趋势更明显($P<0.05$);4)2 组治疗前 Th17 表达差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月后,观察组的 Th17 细胞表达明显低于对照组。结论:龙胆泻肝汤加减能有效治疗带状疱疹,其机制可能与改善患者 Th17 细胞相关。

关键词 带状疱疹;龙胆泻肝汤;Th17 细胞

Clinical Curative Effect Observation of Modified Longdan Xiegan Decoction on the Treatment of Herpes Zoster and Immune Function

Bai Hua¹, Liu Fa²

(1 Medical Care Department, the 235 Hospital, Hohhot 010051, China; 2 Department of TCM, No. 1 Hospital of Hohhot, Hohhot 010010, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical curative effect observation of Modified Longdan Xiegan decoction in the treatment of herpes zoster and its effects on the immune function. **Methods:** Sixty cases of patients with herpes zoster in our hospital were randomly divided into the control group and the observation group according to Random Number Table, 30 cases in each group. The control group had oral Gabapentin capsule, the observation group had Longdan Xiegan decoction on the basis of treatment of the control group. Changes of simplified McGill pain scores, Oswestry disability index, Hamilton anxiety scale (HAMA) scores, Hamilton depression scale (HAMD) scale score were observed at 1st week and 4th week after treatment. Th17 cell concentration changes before and 4 weeks after the treatment were also measured. **Results:** 1) The McGill pain scores were with no statistical differences between the two groups before the treatment ($P>0.05$), after the treatment. McGill pain scores decreased in the two groups of patients, but the downward trend of the observation group was more obvious; 2) the comparison of the Oswestry disability index were with no statistical differences between the two groups before treatment ($P>0.05$), after treatment, Oswestry disability index declined in the two groups of patients, the downward trend of observation group was more obvious. 3) HAMA and HAMD negative emotions integral comparison of the two groups were with no statistically significant differences before treatment ($P>0.05$), HAMA and HAMD negative emotions integral of the two groups were statistical differences before treatment compared to after treatment ($P<0.05$), the observation group decreased more significantly of HAMA and HAMD negative emotions integral ($P<0.05$); (4) the human peripheral blood mononuclear cells assay of Th17 were detected in patients of different treatment group by using flow cytometry, the results showed that: Th17 expression of the two groups had no obvious differences before treatment ($P>0.05$); Th17 cells expression of observation group was obviously lower than the control group 1 month after the treatment. **Conclusion:** Modified Longdan Xiegan decoction can treat herpes zoster effectively, and its mechanism may be related to the improvement of Th17 cells in patients.

Key Words Herpes Zoster; Longdan Xiegan Decoction; Th17 cells

中图分类号: R275.9 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.015

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒引起的急性感染性皮肤病,由于病毒具有亲神经性,转为疱疹后神经疼痛的发生率为 10%^[1],感染后可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内,当抵抗力低下或劳累、感染、感冒时,病毒可再次生长繁殖,并沿神经纤维移至皮肤,使受侵犯的神经和皮肤产生强烈的炎性反应。研究表明带状疱疹与机体的免疫功能状态,尤其是细胞免疫功能紊乱有关^[2]。细胞免疫功能减弱的正常人发生带状疱疹的几率明显增高。因此我们设想:适当提高患者的免疫功能是否可以达到治疗带状疱疹的目的。

中医学认为带状疱疹属于“缠腰火丹”“蛇串疮”“蛇丹”等范畴,肝郁气滞、郁而化火,中医予清肝胆、利湿热、和气血为主要治则^[3]。龙胆泻肝汤出于《兰室秘藏》,是治疗肝胆实火或湿热循经上炎或下注的经典方,临床不乏它治疗带状疱疹的报道,但是多数资料仅停留于临床疗效观察,对于龙胆泻肝汤治疗带状疱疹的机制尚未明确。根据上述思路我们设想:龙胆泻肝汤是否可以通过提高机体免疫功能达到治疗带状疱疹的目的?因此本文拟通过检测带状疱疹患者在常规治疗基础上加用龙胆泻肝汤后疗效及免疫功能的改善,以期对带状疱疹患者估计预后、指导临床产生积极作用。

1 资料及方法

1.1 一般资料 本院 2009 年 1 月至 2013 年 1 月 60 例带状疱疹患者,其中男性 38 例,女性 22 例,年龄 24~72 岁,平均 (49.17 ± 11.34) 岁。病程 6~120 d,平均 (37.29 ± 11.28) d;发病部位:头面部 4 例,胸背部 38 例,腰及下肢 18 例。所有患者均具有典型临床症状和体征,符合《皮肤性病学》中关于带状疱疹的诊断标准^[4]。60 例患者根据数字随机法分为常规组 30 例及电针组 30 例,2 组患者的年龄、性别、基础疾病构成、病程、发病部位等方面比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。具有均衡性和可比性。

1.2 排除标准 1)常规实验室检查提示有其他自身免疫性疾病并发症者;2)严重肝脏、肾脏、或心功能异常者;3)妊娠或近 3 个月内有免疫调节剂使用史;4)恶性肿瘤及重症感染患者。

1.3 治疗方法 对照组:患者口服加巴喷丁胶囊(纽洛汀恩华药业有限公司 H20100708),第 1 天口服加巴

喷丁胶囊 600 mg(分 3 次),第 2 天增至 900 mg/d;第 3~7 天 900~1 200 mg/d;1 周后增至 1 200~1 800 mg/d,维持至第 4 周末。阿昔洛韦(H53020156 0.1 g/片)0.3 g/次,2 次/d,连续服用 4 周。

观察组在对照组治疗基础上加服龙胆泻肝汤加减,具体方药如下:龙胆草 12 g、柴胡 12 g、黄芩 6 g、栀子(炒)6 g、泽泻 12 g、关木通 6 g、车前子(盐炒)6 g、当归(酒炒)6 g、生地黄 12 g、川芎 9 g、炙甘草 6 g。病变部位于头面者:加用牛蒡子 6 g、菊花 6 g;病变部位于胸胁者:加用川楝子 6 g、延胡索 6 g;疼痛明显者加用香附 9 g、乳香 6 g、没药 9 g。水煎药方 200 mL,日 1 剂,早晚分服,温服。连续口服 4 周。

1.4 疗效评估指标^[5] 观察治疗后 1 周、1 月 2 组患者简易 McGill 疼痛评分、Oswestry 功能障碍指数的变化,以及治疗前及治疗 1 个月后人外周血 Th17 细胞的表达;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)量表评分。

1.5 检测方法

1.5.1 简易 McGill 疼痛评分 包括疼痛分级指数(PRI)、目测类比定级法(VAS)和现有疼痛强度(PPI)3 部分,总分 60 分,得分越高,疼痛程度越重。

1.5.2 Oswestry 功能障碍指数问卷表 包括疼痛程度、日常生活活动能力、提物、行走、坐、睡眠、性生活、社会活动和旅行活动等 10 项目,总分 45 分,得分越高,功能障碍越严重。

1.5.3 Th17 细胞检测 取 2 组患者治疗前及治疗 1 个月随访时前臂外周抗凝血 5 mL,用人淋巴细胞分离液提取外周血单核细胞(PBMC, 1×10^6 /mL) 200 μ L,置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1 640 培养基中,加入刺激剂佛波醇乙酯(PMA)及离子霉素、莫能霉素等工作液并混匀,置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 。培养箱中培养 4~6 h。用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,离心收集细胞,加入 5 μ L 异硫氰酸荧光素标记的 CD4 (CD4-FITC)、5 μ L 藻红蛋白标记的 IL-17(IL-17A-APC),操作按试剂盒说明书进行,采用流式细胞仪检测 Th17 细胞。

1.6 统计学处理 数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行录入、整理及统计分析处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较行 t 检验,组间采用方差分析,计数资料以%表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 龙胆泻肝汤持续性降低简易 McGill 疼痛评分

治疗前 2 组 McGill 疼痛评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后 2 组患者的 McGill 疼痛评分均有所下降,但是观察组下降的趋势更明显。具体见表 1。

表 1 2 组 McGill 疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗后	
			1 周	4 周
对照组	30	43.9 $\pm$ 2.4	38.6 $\pm$ 3.1 [*]	35.7 $\pm$ 2.7 [*]
观察组	30	44.3 $\pm$ 2.1	39.5 $\pm$ 2.3 [*]	19.5 $\pm$ 3.2 ^{*▲}
<i>F</i>		0.98	0.869	0.884
<i>P</i>		0.872	0.348	0.023

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗前比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.2 龙胆泻肝汤持续降低 Oswestry 功能障碍指数

治疗前 2 组 Oswestry 功能障碍指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后 2 组患者的 Oswestry 功能障碍指数均有所下降,但是观察组下降的趋势更明显。具体见表 2。

表 2 2 组 McGill 疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗后	
			1 周	4 周
对照组	30	41.8 $\pm$ 1.1	30.6 $\pm$ 2.1 [*]	21.7 $\pm$ 2.9 [*]
观察组	30	42.5 $\pm$ 0.9	29.8 $\pm$ 3.2 [*]	13.6 $\pm$ 2.1 ^{*▲}
<i>F</i>		1.83	2.19	2.192
<i>P</i>		0.492	0.426	0.017

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗前比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.3 龙胆泻肝汤降低患者负面情绪积分

2 组治疗前 HAMA、HAMD 负面情绪积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 HAMA 和 HAMD 负面情绪积分与治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),其中观察组 HAMA 和 HAMD 负面情绪积分降低趋势更明显($P<0.05$)。具体见表 3。

表 3 2 组治疗前后疼痛评分及负面情绪积分比较($\bar{x}\pm s$,分)				
组别	例数	时间	HAMA 积分	HAMD 积分
对照组	30	治疗前	42.53 $\pm$ 4.39	44.67 $\pm$ 4.73
		治疗后	23.24 $\pm$ 4.49 [*]	31.23 $\pm$ 5.16 [*]
观察组	30	治疗前	43.11 $\pm$ 4.53	45.11 $\pm$ 4.75
		治疗后	13.70 $\pm$ 3.82 ^{*▲}	13.68 $\pm$ 3.77 ^{*▲}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗前比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.4 龙胆泻肝汤显著抑制患者外周血中 Th17 细胞的表达

采用流式细胞检测法对不同治疗组患者人外周血单核细胞 Th17 进行检测,结果发现:2 组治疗前 Th17 表达差异无统计学意义($P>0.05$);治疗

1 个月后,观察组的 Th17 细胞表达明显低于对照组,具体见图 1。

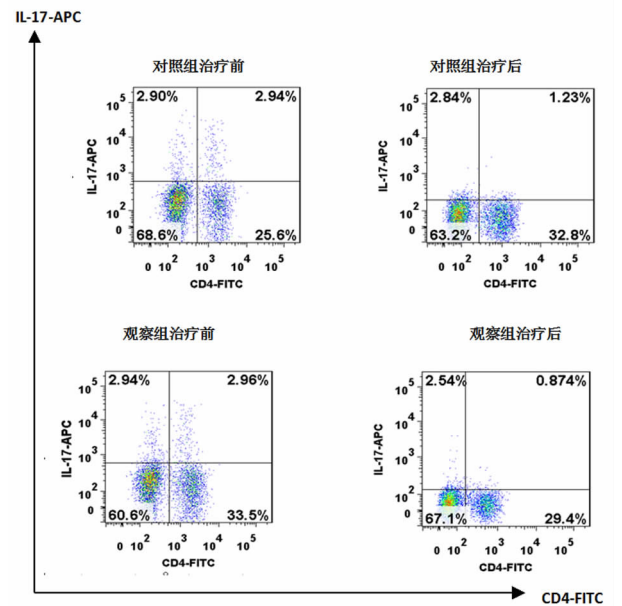


图 1 各组患者外周血中 CD4 IL-17 + T 细胞百分率变化

3 讨论

带状疱疹属于 DNA 病毒组的水痘-带状疱疹病毒在婴幼儿期初次侵犯宿主潜伏于脊神经后根或脑神经元。由于该病毒主要对患者神经后根的神经节造成侵犯,导致被侵犯神经节产生程度非常剧烈的炎性反应。当免疫力低下时,机体对病毒的抵抗力发生改变从而激发潜伏的病毒的重新活动和生长繁殖,使受侵犯的神经节发炎坏死,产生神经痛,正是因为带状疱疹病毒具有亲皮肤和嗜神经性,因此神经疼痛是本病的特征之一^[6-8]。

原发性带状疱疹病毒感染时激发了机体的体液免疫和细胞免疫,增强吞噬细胞的抗感染机制,Th17 细胞是近年发现的一种新的不同于 Th1、Th2 的 CD4⁺T 细胞亚群,研究发现^[9-11],Th17 可能是重要的自身免疫性和炎症疾病发病过程的主要调节者。在 IL-6 和 TGF- β 的存在下,幼稚的 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞,并产生其主要效应因子是 IL-17(主要是指 IL-17A)。IL-17 是 1995 年发现的一类来源于 T 细胞的促炎细胞因子。IL-17 与受体结合后,可以作用于多种细胞类型来诱导产生细胞因子(包括 TNF- α 、IL-6、GM-CSF、IL-23),发挥着促进炎症反应发展、免疫应答等多种功能。因此,Th17 细胞分化和免疫功能的调控研究具有重要的基础和临床应用价值。本研究发现对照组患者使用加巴喷丁后不但降低了患者的 McGill 疼痛评分、Oswestry 功能障碍指数积分及负面情绪积分,说明加巴喷丁联合阿昔

洛韦通过抗病毒抗焦虑改善了患者病情,同时我们检测发现患者外周血 Th17 细胞浓度出现下调,考虑加巴喷丁联合阿昔洛韦改善病情可能与下调 Th17 细胞表达有关。

通过查阅近几年大量文献我们肯定了中药在治疗带状疱疹甚至预防其后遗神经痛有明显优势,其中龙胆泻肝汤有独特的优势和潜力,诸多医家从辨病与辨证相结合的角度进行治疗并均取得理想效果。传统医学认为带状疱疹属于“缠腰火丹”“蛇串疮”“蛇丹”等范畴,由于情志不畅、肝郁化火后熏于肌表,内有湿热蕴结,溢于肌肤,湿热邪毒相交错,营卫不和而致此病。龙胆泻肝汤中方中选用龙胆草泻肝胆实火,兼清利湿热,为主药;配以黄芩、栀子清热凉血,泻心肺之火;辅之以木通、泽泻、车前子利小便,祛湿热,为辅主药;当归、生地黄、川芎养血活血、益阴,与清利药合用,泻中有补,利中有养,作为佐药;柴胡疏肝胆,甘草和中,调和诸药之性,并起引经的作用,皆为使药。再根据不同症状予以加减配药进一步加强疏肝解郁止痛之功效。但多数文献^[12-15]仍处于对龙胆泻肝汤临床疗效的报道,对其作用机制仍无明确定论,我们基于“带状疱疹病毒导致机体免疫功能紊乱”这一理论研究的指导下进行观察,发现龙胆泻肝汤能够降低了患者的 McGill 疼痛评分、Oswestry 功能障碍指数积分及负面情绪积分,且其改善程度远远超过了单纯口服西药的对照组,研究中我们发现在治疗第 1 周时,2 组的临床疗效是相近的,直到第 4 周中药辅助疗效才愈加明显,说明中药对带状疱疹患者的治疗具有一定的时间依赖性,坚持服用更可以改善患者由于疼痛而导致的情绪低落,更有利于患者生活质量的提高。同时我们发现观察组患者外周血 Th17 细胞表达量较对照组明显减少,说明龙胆泻肝汤抑制了带状疱疹大量被活化的 Th17 细胞,通过减少 IL-6、IL-17、IL-23 的分泌,抑制由此招募来中性粒细胞细胞等,进一步减轻疼痛症状,

通过本研究我们有理由相信龙胆泻肝汤确实对带状疱疹患者的免疫功能产生促进作用,从而改善

患者预后。由于此次入选样本量较小有关,故有待于增加样本量,进一步扩大研究予以证实龙胆泻肝汤对于改善带状疱疹患者的免疫功能的明确机制,为指导临床治疗提供参考价值。

参考文献

- [1] 任勇,路麒. 带状疱疹的病因及发病机制[J]. 中国临床医生, 2003,31(5):4-5.
- [2] 郭淑兰,孙青,李诚菊,等. 带状疱疹患者细胞免疫功能的测定[J]. 临床皮肤科杂志,1999,28:25.
- [3] 戴慎,薛建国,岳沛平. 中医病证诊疗标准与方剂选用[M]. 北京: 人民卫生出版社,2001:834-837.
- [4] SVAHN A, LNDE A, THORSTENSSON R, et al. Development and evaluation of a flow-cytometric assay of specific cell-mediated immune response in activated whole blood for the detection of cell-mediated immune response in activated whole blood for the detection of cell-mediated immunity against varicella-zoster virus[J]. Journal of Immunological Methods, 2003, 277(1):17-25.
- [5] 张美芳,马静,杨励,等. 带状疱疹患者血清 Th17 细胞因子的检测[J]. 中国皮肤性病学杂志,2008,22(12):721-723.
- [6] 金京南,李跃华,相田园. 抑郁症中医辨证特点及 S-ET 分析的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):215.
- [7] Malavige GN, Jones L, Paul BA. Rapid effect or function of varicella-zoster virus glycoprotein I-specific CD4⁺ T cells many decades after primary infection[J]. Brief Rep, 2013, 195(1):660-664.
- [8] 黎明. 阿昔洛韦联合双黄连(冻干)剂、复方丹参针剂治疗带状疱疹[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):244.
- [9] 赵云. 药物配合神经阻滞治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,9(17):115-116.
- [10] 黄中华. 神经阻滞治疗带状疱疹后神经痛临床观察[J]. 现代医药卫生,2008,24(14):211.
- [11] 陈力,徐春晖,曹鸿伟. 黛力新对带状疱疹患者伴焦虑抑郁情绪的疗效观察[J]. 中国社区医师,2010,12(255):41.
- [12] 霍则军,刘青云. 龙胆泻肝汤加减治疗带状疱疹伴中、重度抑郁情绪[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):300-303.
- [13] 李成宾,李芸. 加味龙胆泻肝汤治疗带状疱疹 60 例[J]. 光明中医,2010,25(5):800-801.
- [14] 李伟峰,李培芳,程露,等. 瓜蒌红花甘草汤合龙胆泻肝汤治疗带状疱疹神经痛 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2013,45(7):33-34.
- [15] 廖兴隆,张新强. 龙胆泻肝汤加减联合康复新液外敷治疗带状疱疹疗效观察[J]. 山西中医,2013,29(11):45-47.

(2014-12-04 收稿 责任编辑:王明)