

连花清瘟胶囊联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究

晁小蕊, 谢艳艳, 李权达, 石荣先

河南大学第一附属医院 眼科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨连花清瘟胶囊联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2020 年 4 月在河南大学第一附属医院就诊的 82 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者作为实验对象, 按照随机数字表法将 82 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组给予更昔洛韦眼用凝胶, 2 滴/次, 4 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服连花清瘟胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 14 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者的干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间、角膜病变面积及泪液中氧化应激指标表皮生长因子(EGF)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 95.12%, 对照组总有效率为 80.49%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的角膜病变面积显著降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组的角膜病变面积低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组泪液的 EGF、GSH-Px 水平明显升高, MDA 水平明显降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组泪液的 EGF、GSH-Px 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 连花清瘟胶囊联合更昔洛韦眼用凝胶可提高单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效, 减轻临床症状, 降低泪液氧化应激因子水平。

关键词: 连花清瘟胶囊; 更昔洛韦眼用凝胶; 单纯疱疹病毒性角膜炎; 临床症状改善时间; 角膜病变面积; 氧化应激指标

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)10-1990-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.012

Clinical study on Lianhua Qingwen Capsules combined with ganciclovir in treatment of herpes simplex keratitis

CHAO Xiao-rui, XIE Yan-yan, LI Quan-da, SHI Rong-xian

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Lianhua Qingwen Capsules combined with Ganciclovir Ophthalmic Gel in treatment of herpes simplex keratitis. **Methods** Patients (82 cases) with herpes simplex keratitis in the First Affiliated Hospital of Henan University from June 2018 to April 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were given Ganciclovir Ophthalmic Gel, 2 drops/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lianhua Qingwen Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and dry astringency disappearance time, photophobia disappearance time, hyperemia disappearance time, corneal healing time, corneal lesion areas, and the levels of oxidative stress index EGF, MDA, and GSH-Px in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.12%, and that of the control group was 80.49%, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the dry astringency disappearance time, photophobia disappearance time, hyperemia disappearance time, and corneal healing time of the treatment group were shorter than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the corneal lesion area of two groups was significantly reduced ($P < 0.05$). And after treatment, the corneal lesion area of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of EGF and GSH-Px in tear of two groups was significantly increased, but the levels of MDA in tear of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And after treatment, the level of EGF and GSH-Px in tear of the treatment group was higher than those in the control group, while the levels of MDA in tear of the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2020-06-28

基金项目: 开封市科技攻关项目(2003027)

作者简介: 晁小蕊(1984—), 女, 河南濮阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为角膜病、白内障、斜视、眼外伤及眼底病。E-mail: cxr10300@163.com

Lianhua Qingwen Capsules combined with Ganciclovir Ophthalmic Gel can improve the clinical efficacy of herpes simplex keratitis, reduce the clinical symptoms, and reduce the level of oxidative stress factor in tears.

Key words: Lianhua Qingwen Capsules; Ganciclovir Ophthalmic Gel; herpes simplex keratitis; clinical symptoms improvement time; corneal lesion area; oxidative stress index

单纯疱疹病毒性角膜炎是由单纯性疱疹病毒引起的角膜感染性病变, 临床主要症状包括刺痛、充血、畏光、视力模糊、水肿等^[1]。目前西医临床治疗以抗病毒为主。更昔洛韦具有广谱抗病毒作用, 能够阻断病毒 DNA 的延长和复制^[2]。莲花清瘟颗粒由连翘、麻黄、金银花等组成, 能清瘟解毒、泄热宣肺^[3]。本研究对在河南大学第一附属医院就诊的 82 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者采用莲花清瘟胶囊联合更昔洛韦眼用凝胶治疗, 分析其临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2020 年 4 月在河南大学第一附属医院就诊的 82 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者为实验对象。其中男 34 例, 女 48 例; 年龄 19~62 岁, 平均 (39.51 ± 6.52) 岁; 病程 0.5~7 个月, 平均 (3.91 ± 0.90) 个月; 其中首次发病 58 例、复发 24 例; 病变类型分为盘状角膜基质炎 12 例, 地图状溃疡 35 例, 树枝状溃疡 35 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 符合《眼科全书》中单纯疱疹病毒性角膜炎的诊断标准^[4], 均为单眼患病; (2) 有明确的发病原因; (3) 7 d 内无糖皮质激素、抗病毒药物治疗史; 患者自愿参与本研究, 均知情同意。

排除标准: (1) 伴有心脑血管、肝肾功能、骨髓功能等病变者; (2) 对本研究使用药物过敏; (3) 血液系统、凝血系统等病变者; (4) 哺乳、妊娠、备孕妇女; (5) 中性粒细胞降低、血小板降低者; (6) 伴有白内障、真菌角膜炎、细菌角膜炎等其他眼部病变; (7) 参与其他相关研究者。

1.3 分组方法

按照随机数字表法将 82 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组中男 18 例, 女 23 例; 年龄 19~62 岁, 平均 (39.72 ± 6.45) 岁; 病程 0.5~7 个月, 平均 (3.97 ± 0.87) 个月; 其中首次发病 30 例、复发 11 例; 病变类型分为盘状角膜基质炎 5 例, 地图状溃疡 19 例, 树枝状溃疡 17 例。治疗组中男 16 例, 女 25 例; 年龄 19~61 岁, 平均年龄 (39.38 ± 6.61) 岁; 病程 0.6~7 个月, 平均病程 (3.80 ± 0.92) 个月; 其中首次发病 28 例、复发 13

例; 病变类型分为盘状角膜基质炎 7 例, 地图状溃疡 16 例, 树枝状溃疡 18 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组给予更昔洛韦眼用凝胶 (湖北科益药业股份有限公司生产, 规格 5 g : 7.5 mg, 产品批号 20180510、20190630), 2 滴/次, 4 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服莲花清瘟胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格 0.35 g/粒, 产品批号 180212、191201), 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 14 d。

1.5 临床疗效评价标准^[5]

临床痊愈: 眼部干涩、刺激、充血、水肿等症完全消失, 角膜完全愈合并恢复至正常厚度, 房水闪光呈阴性, 视力值恢复; 显效: 眼部干涩、刺激、充血、水肿等症状基本消失, 角膜基本愈合, 房水闪光呈阴性, 视力值提高至少 4 行, 角膜后沉着物 (KP) 变棕色, 荧光素钠染色弱阳性; 有效: 眼部干涩、刺激、充血、水肿等症状明显减轻, 角膜愈合一半以上, 房水闪光呈阴性, 视力值提高至少 2 行, 荧光素钠染色阳性; 无效: 症状、体征较治疗前均明显改变。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状改善时间 记录两组患者在治疗期间临床症状的改善情况, 包括干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间。

1.6.2 角膜病损面积 使用德国 Oculus Keratograph 5M 型眼表综合分析仪采用角膜荧光染色法 (FL) 评估患者角膜的病损面积。

1.6.3 泪液氧化应激指标 采集患者治疗前后泪液标本, 在迈瑞 Mindray MR-96A 型全自动酶标仪上采用酶联免疫吸附法测定泪液中表皮生长因子 (EGF)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 试剂盒均由迈瑞公司生产。

1.7 不良反应观察

记录患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.8 统计学处理

全部数据录入 SPSS 24.0 处理, 计数资料以百

分比表示, 组间比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验比较组间数据, 以配对 t 检验比较组内数据。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 95.12%, 对

照组总有效率为 80.49%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组的干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	19	10	4	8	80.49
治疗	41	23	11	5	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on dry astringency disappearance time, photophobia disappearance time, hyperemia disappearance time, and corneal healing time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	干涩消失时间/d	畏光消失时间/d	充血消失时间/d	角膜愈合时间/d
对照	41	8.99 ± 2.46	6.91 ± 1.35	8.20 ± 2.01	11.95 ± 2.64
治疗	41	7.10 ± 1.85*	5.72 ± 1.06*	6.16 ± 1.87*	8.30 ± 2.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组角膜病损面积比较

治疗后, 两组患者的角膜病损面积均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的角膜病损面积低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组角膜病损面积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on corneal lesion areas between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	角膜病损面积/mm ²
对照	治疗前	31.06 ± 9.81
	治疗后	6.27 ± 1.31*
治疗	治疗前	31.45 ± 9.60
	治疗后	4.92 ± 1.04*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group

after treatment

2.4 两组泪液氧化应激指标比较

治疗后, 两组泪液的 EGF、GSH-Px 水平明显升高, MDA 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组泪液的 EGF、GSH-Px 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组泪液中 EGF、MDA、GSH-Px 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 4 Comparison on the levels of EGF, MDA and GSH-PX in tear between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	EGF/(pg·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	GSH-Px/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	84.09 ± 11.54	1.09 ± 0.22	4.41 ± 0.86
	治疗后	100.28 ± 12.73*	0.47 ± 0.11*	9.16 ± 1.53*
治疗	治疗前	82.17 ± 10.86	1.15 ± 0.20	4.32 ± 0.84
	治疗后	109.34 ± 15.07*▲	0.34 ± 0.08*▲	11.41 ± 2.30*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group

after treatment

2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间, 两组患者未发生明显的不良反应。

3 讨论

单纯疱疹病毒性角膜炎是临床常见的眼科病变, 与冷风、紫外线照射、发热、感冒、感染、皮质类固醇、外伤等因素有关, 若不及时有效的治疗, 可导致盲目^[6]。随着临床诊断技术的进步, 单纯疱疹

病毒性角膜炎的发病人群明显增大,但其临床治疗效果不尽理想,病程迁延难愈^[7]。西医治疗单纯疱疹病毒性角膜炎以抗病毒为主,抑制角膜内病毒的增殖和分化,降低角膜细胞的损伤和延缓组织重塑进程,以控制病情发展,保护视力功能^[8]。

更昔洛韦滴眼液能竞争性抑制单纯疱疹病毒 DNA 聚合酶的生长,阻断 DNA 的延长,从而有效消灭病毒和抑制其增殖^[9]。中医学暂无单纯疱疹病毒性角膜炎的确切名称,根据临床证候特点将其归为“白睛干涩”“混睛障”的范畴,主要病机为外感风热邪毒,或肝胆内热,上攻黑睛,发为此症^[10]。中医当以清热解毒、凉血解表^[10]。莲花清瘟胶囊是由连翘、金银花、炒苦杏仁、炙麻黄、石膏、板蓝根、广藿香、鱼腥草、绵马贯众、薄荷脑、甘草、红景天等组成,具有清热解毒、解表祛风、活血养血、宣散透热的功效,符合单纯疱疹病毒性角膜炎的病机^[11]。莲花清瘟胶囊具有广谱的抗病毒作用,可阻断多种病理改变的多个环节,还能抗炎、解热、免疫调节等,适用于上呼吸道感染、流感、肺炎、手足口病等^[12]。本研究结果发现,治疗组疗效比对照组高,干涩消失时间、畏光消失时间、充血消失时间、角膜愈合时间均短于对照组。结果提示莲花清瘟胶囊联合更昔洛韦能够提高单纯疱疹病毒性角膜炎患者的疗效,促进临床症状的恢复。

应激反应是单纯疱疹病毒性角膜炎主要的病理进程,大量的氧化应激指标参与其发生发展^[13]。MDA 是脂质过氧化反应最终产物,可直接导致生物膜的损伤,加重角膜的损伤^[14]。GSH-Px 具有良好的抗氧化作用,有助于减轻单纯疱疹病毒性角膜炎的氧化应激损伤^[15]。EGF 是强效的细胞分裂因子,能促进角膜上皮细胞、成纤维细胞、内膜细胞增殖,加快角膜损伤的恢复^[16]。本研究结果发现,治疗后治疗组泪液的 EGF、GSH-Px 水平高于对照组,MDA 水平低于对照组。结果提示莲花清瘟胶囊联合更昔洛韦有助于改善单纯疱疹病毒性角膜炎患者的氧化应激反应,降低氧化应激损伤,促进角膜损伤部位的恢复。

综上所述,莲花清瘟胶囊联合更昔洛韦眼用凝

胶可提高单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效,减轻临床症状,降低泪液氧化应激因子水平。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王昕华. 更昔洛韦对单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清及泪液相关指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(3): 300-302, 305.
- [3] 沈硕, 张创峰, 魏峰, 等. 莲花清瘟胶囊的化学成分研究(III) [J]. 中草药, 2019, 50(4): 814-820.
- [4] 李凤鸣. 眼科全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1379.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 308-311.
- [6] 张晓英, 李凌. 单纯疱疹病毒性角膜炎的研究新进展 [J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(3): 439-441.
- [7] 张颖, 吴欣怡. 单纯疱疹病毒性角膜炎的病原学检测技术进展 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(2): 308-310.
- [8] 张凯, 高胡进, 肖立萍. 单纯疱疹病毒性角膜炎感染的临床诊断及治疗 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(7): 1640-1641, 1644.
- [9] 张琇雯, 李玲, 卜凤娇, 等. 更昔洛韦联合中药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的系统评价 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(7): 1206-1210.
- [10] 刘嘉立. 中医治疗单纯疱疹病毒性角膜炎概况 [J]. 四川中医, 2011, 29(12): 34-36.
- [11] 谢有良. 莲花清瘟胶囊治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 30 例 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(6): 847-848.
- [12] 周晓平. 莲花清瘟胶囊(LHQW)药效与临床应用研究进展 [J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 107-111.
- [13] 邹文进, 刘祖国. 单纯疱疹病毒性角膜炎的发病机制 [J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(6): 1131-1133.
- [14] 马礼萍, 张雪, 何静. 单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清 IFN- γ 和 MDA 水平及意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2369-2371, 2375.
- [15] 边海霞, 张红兵. 单纯疱疹病毒性角膜炎抗氧化治疗的临床观察 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(12): 134-136, 144.
- [16] 胡竹林, 赵长松, 张晓农. 单纯疱疹病毒性角膜炎泪液中 EGF 检测分析 [J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(2): 173-174.