

龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的临床研究

陈小波¹, 卞坤鹏², 黄立新¹

1. 南阳市中心医院 整形外科, 河南 南阳 473000

2. 南阳市中心医院 皮肤科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的临床效果。**方法** 选取 2018 年 10 月—2020 年 9 月南阳市中心医院收治的 80 例带状疱疹患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者餐前空腹口服盐酸伐昔洛韦片, 0.3 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服龙胆泻肝丸, 6 g/次, 2 次/d。两组均连续治疗 10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组 McGill 疼痛问卷量表 (SF-MPQ) 评分、焦虑自评量表 (SAS) 评分及血清 P 物质 (SP)、白细胞介素-4 (IL-4) 水平和外周血 T 淋巴细胞亚群水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 97.5%, 显著高于对照组的 85.0% ($P < 0.05$)。治疗组止疱时间、结痂时间及疼痛缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组后遗神经痛发生率为 5.0%, 较对照组 20.0% 显著降低 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 SF-MPQ 中各部分 (PRI、VAS、PPI) 评分及 SAS 评分均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组 SF-MPQ、SAS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 SP、IL-4 及外周血 CD8⁺ 水平均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$), 但外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平则均显著高于本组治疗前 ($P < 0.05$); 但均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的总体疗效确切, 能安全有效地改善患者临床症状, 减轻疼痛, 缓解焦虑情绪, 降低后遗神经痛的发生风险, 并使患者体内疼痛介质和外周血 T 淋巴细胞亚群的表达得到改善, 值得临床推广应用。

关键词: 龙胆泻肝丸; 盐酸伐昔洛韦片; 带状疱疹; P 物质; 白细胞介素-4; T 淋巴细胞亚群

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)04-0731-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.019

Clinical study on Longdan Xiegan Pills combined with valacyclovir in treatment of herpes zoster

CHEN Xiao-bo¹, BIAN Kun-peng², HUANG Li-xin¹

1. Department of Plastic Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

2. Department of Dermatology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Longdan Xiegan Pills combined with valacyclovir in treatment of herpes zoster. **Methods** A total of 80 patients with herpes zoster admitted to Nanyang Central Hospital from October 2018 to September 2020 were randomly divided into control group and treatment group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Valacyclovir Hydrochloride Tablets on an fasting stomach before meal, 0.3 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Longdan Xiegan Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) score, SAS score, serum substance P (SP), interleukin-4 (IL-4) levels and peripheral blood T lymphocyte subsets were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.5%, which was significantly higher than that of the control group (85.0%, $P < 0.05$). The blister stopping time, scab forming time and pain relief time in treatment group were significantly shorter than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of neuralgia in the treatment group was 5.0%, which was significantly lower than that in the control group (20.0%, $P < 0.05$). Compared with before treatment, SF-MPQ scores (PRI, VAS, PPI) and SAS scores in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The scores of SF-MPQ and SAS in treatment

收稿日期: 2021-02-08

基金项目: 南阳市卫计委科研项目 (ZD201738)

作者简介: 陈小波, 主治医师, 研究方向是创面愈合机制。E-mail: chen xiaobo2000@163.com

group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum SP, IL-4, and peripheral blood CD8⁺ levels in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), but the peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ levels were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). However, the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Longdan Xiegan Pills combined with valacyclovir has a definite overall effect in treatment of herpes zoster, and can safely and effectively improve the clinical symptoms of patients, and relieve pain and anxiety, also can reduce the risk of neuralgia occurrence, and improve the expression of pain mediators and peripheral blood T lymphocyte subsets in patients, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: Longdan Xiegan Pills; Valacyclovir Hydrochloride Tablets; herpes zoster; substance P; interleukin-4; T lymphocyte subsets

带状疱疹是皮肤科常见的急性感染性疾病,是由潜伏于脊髓神经后根神经节的水痘-带状疱疹病毒引起,病程一般2~3周(老年人3~4周)。该病好发于成人,女性发病风险略高于男性,其发病率和病情严重程度随年龄增长而增加,60%以上患者年龄超过50岁^[1]。患者典型临床表现为成簇分布的水疱状皮疹,基底处有潮红斑,也可无前驱症状(如低热、食欲不振、乏力等)即发疹。除皮肤损害外,神经痛是本病的主要特征之一,可在发疹前或伴随皮损出现,皮损痊愈后疼痛仍可持续一段时间,9%~34%带状疱疹患者会发生后遗神经痛(即皮疹痊愈后疼痛持续1个月以上),老年患者常较为剧烈,且部分可持续数月或年余,严重影响患者睡眠和情绪,甚至导致精神焦虑、抑郁等表现^[2]。带状疱疹的治疗目标为缓解急性期疼痛,防止皮损扩散,缩短病程,预防和缓解神经痛。目前西医治疗方法主要有抗病毒、神经营养药物及糖皮质激素疗法等,能有效减轻炎症,缓解疼痛。伐昔洛韦属于嘌呤核苷酸类抗病毒药物,是阿昔洛韦的前体药物,具有毒性小、治疗指数高等特点,是当前临床治疗带状疱疹的常用药^[3]。带状疱疹中医又名“蛇串疮”,多认为由湿热困阻、湿毒火盛引起。龙胆泻肝丸为中药制剂,有清肝胆、利湿热之功效,适用于肝胆湿热型带状疱疹^[4]。因此,本研究对带状疱疹采取龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2020年9月南阳市中心医院收治的80例带状疱疹患者,其中男32例,女48例;年龄27~78岁,平均年龄(60.3±5.7)岁;出疹至就诊时间1~5 d,平均时间(2.2±0.5) d;发病部位:胸背部39例,颈部和上肢17例,头面部14例,腰臀部和下肢10例。

纳入标准 (1)符合带状疱疹的诊断标准^[5];(2)自愿签订知情同意书;(3)就诊前未进行抗病

毒、止痛等相关药物治疗;(4)近1个月内未有免疫抑制剂或皮质类固醇激素使用史;(5)无周围神经病变史;(6)年龄18~80岁。

排除标准 (1)合并其他皮肤疾病者;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)过敏体质或对本研究所用药物过敏者;(4)眼带状疱疹及其他不典型(如顿挫型、泛发型、不全型等)的特殊类型带状疱疹;(5)合并精神心理疾病者;(6)伴有心脑血管、造血及消化系统等其他系统严重原发性疾病者。

1.2 药物

龙胆泻肝丸由北京同仁堂制药有限公司生产,规格每100粒重6 g,产品批号180708、200109;盐酸伐昔洛韦片由珠海润都制药股份有限公司生产,规格0.15 g/片,产品批号180811、191220。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将80例患者随机分成对照组($n=40$)和治疗组($n=40$)。其中对照组男15例,女25例;年龄27~78岁,平均年龄(60.9±5.6)岁;出疹至就诊时间2~5 d,平均时间(2.2±0.6) d;发病部位:胸背部19例,颈部和上肢9例,头面部7例,腰臀部和下肢5例。治疗组男17例,女23例;年龄30~78岁,平均年龄(58.8±6.2)岁;出疹至就诊时间1~4 d,平均时间(2.1±0.7) d;发病部位:胸背部20例,颈部和上肢8例,头面部7例,腰臀部和下肢5例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的基础治疗,包括镇痛、健康教育、营养神经及局部治疗。对照组餐前空腹口服盐酸伐昔洛韦片,0.3 g/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服龙胆泻肝丸,6 g/次,2次/d。两组均连续治疗10 d。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治愈:皮疹及自觉症状(如神经痛、灼热感等)全部消失,未留后遗症;**好转:**皮疹及自觉症状均明显减轻;**无效:**经治疗1周以上,皮疹及自觉症

状均无好转。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 统计两组止疱时间、脱痂时间及疼痛缓解时间。

1.5.2 后遗神经痛发生率 于患者皮疹痊愈 1 个月后进行随访,记录疼痛仍持续者,计算发生率。

1.5.3 相关评分 采用 McGill 疼痛问卷简表(SF-MPQ)^[7],疼痛分级指数(PRI)分为感觉项(11项)和情感项(4项),每项根据无、轻、中、重计 0~3 分,相加所得为疼痛总分,分值范围 0~45 分;视觉模拟评分法(VAS)根据无痛~极痛分为 0~10 分;现时疼痛程度(PPI)根据无痛~极痛苦计 0~5 分。分数越高提示被调查者疼痛越严重。焦虑自评量表(SAS)^[8],共含 20 个项目,采用 4 级评分(1~4 分),各项得分相加×1.25,取整数部分为标准分,划界分为 50 分(小于该分数表示无焦虑症状),分数越高,症状越严重。

1.5.4 血清学指标 治疗前后采集两组患者肘静脉血 3 mL,离心取上清液;血清 P 物质(SP)和白细胞介素-4(IL-4)选用酶标仪(上海拜格生物,型号 BIO-RAD)以酶联免疫法(上海酶联生物)测定。

1.5.5 免疫指标 收集治疗前后患者肘静脉血 3 mL,采取 Ficoll 密度梯度离心法获得外周血单个核细胞,进行直接免疫荧光抗体标记后上流式细胞仪(美国贝克曼库尔特,型号 CytoFLEX)检测,主要记录患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平变化。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间患者出现的不良反应。

1.7 统计学分析

应用统计软件 SPSS 23.0 处理数据,计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 97.5%,显著高于对照组的 85.0% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状改善时间和后遗神经痛发生率比较

治疗组止疱时间、结痂时间及疼痛缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$);治疗组后遗神经痛发生率为 5.0%,较对照组 20.0%显著降低 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 SF-MPQ、SAS 评分比较

与本组治疗前比较,两组治疗后 SF-MPQ 中各部分(PRI、VAS、PPI)评分及 SAS 评分均显著下降 ($P < 0.05$);且治疗组 SF-MPQ、SAS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清学指标和免疫指标比较

治疗后,两组血清 SP、IL-4 及外周血 CD8⁺水平均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$),但外周血 CD3⁺、CD4⁺水平则均显著高于本组治疗前 ($P < 0.05$);但均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组患者有 1 例头晕,不良反应发生率是 2.5%;治疗组出现食欲减退、恶心各 1 例,不良反应率是 5.0%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	15	6	85.0
治疗	40	25	14	1	97.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间和后遗神经痛发生率比较

Table 2 Comparison on clinical symptoms improvement time and incidence of sequelae neuralgia between two groups

组别	n/例	止疱时间/d	结痂时间/d	疼痛缓解时间/d	后遗神经痛发生率/%
对照	40	4.42±1.03	7.76±2.12	6.56±1.74	20.0
治疗	40	3.16±1.17*	5.02±1.51*	4.08±1.93*	5.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 SF-MPQ、SAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on SF-MPQ and SAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SF-MPQ			SAS 评分
			PRI 评分	VAS 评分	PPI 评分	
对照	40	治疗前	26.31±4.12	7.63±1.42	4.08±0.26	59.68±6.35
		治疗后	15.67±3.74*	3.47±1.20*	2.71±0.30*	40.51±5.45*
治疗	40	治疗前	26.53±3.85	7.44±1.57	3.97±0.34	61.07±5.88
		治疗后	10.03±2.46*▲	2.12±0.98*▲	1.95±0.37*▲	32.60±4.79*▲

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

表 4 两组血清学指标和免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on serological indexes and immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SP/(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%
对照	40	治疗前	138.63±14.45	42.38±5.15	51.06±6.27	31.04±4.67	30.12±5.06
		治疗后	100.49±6.77*	31.86±4.24*	59.32±6.95*	37.51±4.58*	28.91±4.71*
治疗	40	治疗前	137.97±13.36	43.05±5.68	48.88±7.11	31.15±5.23	29.87±4.88
		治疗后	84.65±5.32*▲	23.66±4.10*▲	66.37±6.82*▲	42.19±5.04*▲	24.62±3.54*▲

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

3 讨论

带状疱疹是以节段性分布的水疱为特征、常伴明显神经痛的临床常见感染性皮肤病。水痘-带状疱疹病毒的唯一宿主为人体, 可经飞沫和(或)飞沫传播并于脊髓神经后根神经节、颅神经节内潜伏, 在细胞免疫缺陷、高龄、系统性疾病、精神压力大等诱因的作用下, 当机体抵抗力下降时被激活, 通过大量复制转移至皮肤, 引起带状疱疹^[9]。据报道, 该病全球普通人群的发病率为每年每千人中有 3~5 个, 无明显地域差异, 并呈逐年递增趋势; 住院率为每年每十万人中有 2~25 个, 死亡率为每年每十万人中有 0.017~0.465 个; 另外患者发生后遗神经痛的风险较高, 30%~50% 的后遗神经痛患者持续时间大于 1 年, 部分病程甚至超过 10 年, 疼痛性质(包括烧灼样、刀割样、针刺样、电击样等)多样, 往往为一种疼痛为主, 或多种疼痛并存, 明显扰乱患者日常生活、工作及情绪、睡眠, 严重者可产生焦虑抑郁情绪和精神障碍, 给患者生命质量带来极大冲击, 也增加了社会疾病经济负担^[1]。因此, 加速疱疹吸收、尽早有效地控制疼痛、缓解伴随的情感障碍及预防并发症的发生是临床治疗带状疱疹的关键。西医常规方法中以抗病毒药物治疗为主, 能有效加速皮疹愈合, 缩短病程, 减少病毒播散到内脏。目前批准使用的系统抗病毒药物包括阿昔洛韦、

伐昔洛韦等, 其中伐昔洛韦是阿昔洛韦的 L-缬氨酸酯, 口服后可迅速分解为阿昔洛韦, 能高度选择性作用于病毒感染的细胞, 通过被脱氧核苷激酶活化→磷酸化为三磷酸酯→抑制脱氧核糖核酸(DNA)聚合酶→与增长的 DNA 链结合→终止病毒复制的这一过程, 达到抗病毒的效果; 其抗病毒谱广, 对带状疱疹病毒有较强的抑制作用, 具有生物利用度高、适合口服、疗效好等优点^[10]。

然而西医治疗带状疱疹的总体效果仍有待提高, 部分患者病程长, 基础疾病较多, 成本过高, 药物副作用大, 对后遗神经痛的防治效果不足。中医在本病治疗上具有独特的优势, 且随着国家对中医药的日益重视, 中成药种类增多, 为中西医结合方案提供了便利, 正逐步得到临床的广泛认可和应用。中医认为带状疱疹多与饮食、情绪、外感邪毒等因素有关, 主要由肝气郁结, 久而化火, 肝胆热盛, 脾湿郁久, 湿热内阻, 火毒湿热之邪蕴结于肌肤而致。故应以清利湿热、解毒止痛为治疗原则。龙胆泻肝丸是包含 10 味药材(包括龙胆、黄芩、柴胡、泽泻、栀子等)的中药制剂, 为清热剂—龙胆泻肝汤的丸剂, 出自清·汪昂《医方集解》, 有清泻肝胆实火、清利肝经湿热之功效, 正契合肝胆湿热型带状疱疹的病机要点。廖兴隆等^[11]报道证实, 龙胆泻肝丸联合抗病毒药治疗带状疱疹能明显改善患

者临床症状,降低后遗神经痛发生率,且安全有效,服用方便。本研究中治疗组及对照组的总有效率分别为97.5%、85.0%,治疗组显著升高,且患者临床症状(止疱、结痂、疼痛缓解)的改善时间和后遗神经痛发生率(5.0% vs 20.0%)均显著优于对照组;另外两组不良反应均较少,均未影响治疗进程,提示带状疱疹应用龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦治疗的效果确切,安全性较高。

SP 是广泛分布于神经纤维的一种伤害性神经肽,可由神经末梢释放,能促进谷氨酸等神经毒性物质的释放,参与带状疱疹患者的痛觉传递,且其可引起神经支配区血管扩张、血浆蛋白外渗等神经源性炎症反应^[13]。另外,有研究表明,SP 参与情绪等方面调节,与焦虑症、抑郁症的发病机制有关^[14];这可能是 SP 水平增高对带状疱疹患者情绪影响的原因之一。辅助性 T 细胞 1 型/2 型(Th1/Th2)相对平衡状态是维持机体正常免疫功能的重要因素,而带状疱疹患者 Th1/Th2 水平明显失衡,在本病发生、发展中有着重要作用。IL-4 由 Th2 细胞分泌,是公认的抗炎细胞因子,参与机体免疫反应,当患者免疫能力下降时,IL-4 则会反应性的病理性增高,Th2 细胞功能增强, Th1 细胞功能相对减弱,免疫效应器功能受抑制,导致水痘-带状疱疹病毒复制,从而加重和延缓了疾病进程^[15]。T 淋巴细胞在人体免疫系统中扮演重要角色,细胞免疫功能对维持病毒的潜伏状态至关重要。CD3⁺是成熟 T 淋巴细胞,表示细胞免疫功能状态;CD4⁺辅助性 T 细胞(CD4⁺T, 即 Th 细胞)是调控免疫反应重要的枢纽细胞,能在提呈的病毒抗原激活后成熟并分化为 Th1 和 Th2,通过分泌不同的细胞因子辅助免疫反应;CD8⁺细胞毒性 T 细胞为直接杀伤性细胞,其水平的升高反映带状疱疹患者体内病毒复活免疫传导信息及早期免疫变化,其功能亢进可进一步导致体液免疫紊乱。本研究显示治疗后治疗组比对照组对血清 SP、IL-4 及外周血 CD8⁺水平的降低作用更显著,而对外周血 CD3⁺、CD4⁺水平的升高作用更显著;说明龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦在减轻带状疱疹患者疼痛介质、改善机体免疫状况方面效果更突出。

综上所述,龙胆泻肝丸联合伐昔洛韦治疗带状

疱疹的总体疗效确切,能安全有效地改善患者临床症状,减轻疼痛,缓解焦虑情绪,降低后遗神经痛的发生风险,并使患者体内疼痛介质和外周血 T 淋巴细胞亚群的表达得到改善,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马心静,卫飞雪,苏迎盈,等.带状疱疹流行病学研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(12):948-953.
- [2] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组.带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(3):161-167.
- [3] 姚文冰.伐昔洛韦的药理与临床应用浅析[J].青海医药杂志,2001,31(4):58-59.
- [4] 中国药典[S].一部,2015:770.
- [5] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组.带状疱疹中国专家共识[J].中华皮肤科杂志,2018,51(6):403-408.
- [6] 吴少祯.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:619.
- [7] Melzack R. The Short-form McGill Pain Questionnaire[J]. Pain, 1987, 30(2): 191-197.
- [8] Zung W W. The differentiation of anxiety and depressive disorders: A biometric approach[J]. Psychosomatics, 1971, 12(6): 380-384.
- [9] 陈 妮,刘军连.带状疱疹发病机制的研究进展[J].中国医学文摘:皮肤科学,2017,34(1):33-38.
- [10] 丁 莉.抗病毒新药:盐酸伐昔洛韦[J].医药导报,1998,17(6):408.
- [11] 廖兴隆,张新强.龙胆泻肝丸联合抗病毒药治疗带状疱疹 30 例临床观察[J].医学临床研究,2014,31(4):785-787.
- [12] 任长和,尹 利,张 悦,等.神经肽 Y 及 P 物质在带状疱疹后神经痛中的临床意义研究[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(12):900-902,911.
- [13] 廖继武,杨海华,王丝丝,等.广泛性焦虑障碍血浆神经肽 Y、P 物质水平及相关因素分析[J].广东医学,2019,40(7):1012-1015.
- [14] 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,2002,22(12):721-722,725.
- [15] 张美芳,杨 励,马学良,等.带状疱疹患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的检测[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2009,8(3):133-135.

[责任编辑 金玉洁]