

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

张琇雯, 李玲, 卜凤娇, 陈念祖

作者单位: (200031) 中国上海市, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院药剂科

作者简介: 张琇雯, 毕业于复旦大学药学院, 硕士, 药师, 研究方向: 临床合理用药。

通讯作者: 陈念祖, 副主任药师, 研究方向: 临床药学. nianzuch@163.com

收稿日期: 2018-01-21 修回日期: 2018-06-12

Systematic reviews of ganciclovir combined with traditional Chinese medicine for herpes simplex keratitis

Xiu-Wen Zhang, Ling Li, Feng-Jiao Bu, Nian-Zu Chen

Department of Pharmacy, Eye & Ear Nose Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Nian-Zu Chen. Department of Pharmacy, Eye & Ear Nose Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China. nianzuch@163.com

Received: 2018-01-21 Accepted: 2018-06-12

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and safety of ganciclovir combined with traditional Chinese medicine (TCM) in treatment of herpes simplex keratitis (HSK).

• **METHODS:** All randomized controlled trials (RCTs) of ganciclovir combined with TCM for HSK were searched in CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, Cochrane Library and EMBASE database. The clinical endpoints of the total effective rate, relapse rate, heal time, and adverse reaction rate were collected to assess the drugs' efficacy and safety. The improved Jadad Scale was used to evaluate the methodological quality of included literatures. The RevMan5.3 software and Stata 12.0 were applied for meta-analysis.

• **RESULTS:** We finally included 15 RCTs involving 1 285 patients. As for the total effective rate, relapse rate and heal time, significant differences were noted between ganciclovir combined with TCM group and ganciclovir alone group. For the total effective rate, *RR* and 95% *CI* were 1.23 (1.15 ~ 1.31) according to the number of patients and 1.18 (1.02 ~ 1.38) according to the number of diseased eyes. For relapse rate, *RR* and 95% *CI* were 0.25 (0.17 ~ 0.36). For heal time, *MD* and 95% *CI* were -7.58 (-10.89 to -4.26). No statistic difference of adverse

reaction rate between the two groups was observed [*RR* = 0.53, 95% *CI* (0.23 ~ 1.22)]. The side effects in the two groups were mild and could be relieved by themselves.

• **CONCLUSION:** The ganciclovir combined with TCM can improve the total efficacy, reduce the relapse rate, and shorten the course of treatment for HSK with good safety.

• **KEYWORDS:** ganciclovir; traditional Chinese medicine; herpes simplex keratitis; systematic reviews

Citation: Zhang XW, Li L, Bu FJ, *et al.* Systematic reviews of ganciclovir combined with traditional Chinese medicine for herpes simplex keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(7):1206-1210

摘要

目的: 评价更昔洛韦联合中药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的安全性和有效性。

方法: 分别在中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库等中文数据库和 PubMed、Cochrane Library、EMbase 等外文数据库上检索所有更昔洛韦联合中药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的随机对照试验, 以临床治疗总有效率、复发率、治愈时间和不良反应发生率作为结局指标评价药物的有效性和安全性。采用改良 Jadad 评分量表评价纳入研究的质量; 使用 RevMan5.3 和 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。

结果: 共纳入 15 篇文献, 包括 1 285 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者。Meta 分析结果: 更昔洛韦联合中药治疗组在总有效率 [患者例数: *RR* = 1.23, 95% *CI* (1.15 ~ 1.31); 患者眼数: *RR* = 1.18, 95% *CI* (1.02 ~ 1.38)]、复发率 [*RR* = 0.25, 95% *CI* (0.17 ~ 0.36)] 和治愈时间 [*MD* = -7.58, 95% *CI* (-10.89 ~ -4.26)] 方面优于更昔洛韦组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 [*RR* = 0.53, 95% *CI* (0.23 ~ 1.22)]。两组患者的不良反应均较轻微, 且能够自行缓解。

结论: 更昔洛韦联合中药治疗单纯疱疹病毒性角膜炎能够提高疗效, 减少复发, 缩短疗程, 且安全性好。

关键词: 更昔洛韦; 中药; 单纯疱疹病毒性角膜炎; 系统评价

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.09

引用: 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. 国际眼科杂志 2018;18(7):1206-1210

0 引言

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是由单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 引起的一种严重的感染性角膜疾病, 且病程迁延, 易潜伏和复发, 是目前国内外最常见的致盲性眼病之一^[1-2]。目前 HSK 的治疗以抗病毒药物治疗为主, 主要包括碘苷、腺苷类、三氟尿苷、阿昔洛韦等^[3-4]。更昔洛韦是一种新的核苷类广谱抗病毒药物, 可选择性抑制疱疹病毒的复制, 对 HSV 有很强的抑制作用, 现已在临床上广泛使用^[5-7]。然而单纯西医抗病毒治疗对机体免疫系统影响较大, 且易产生耐药, 在后期治疗阶段较易出现复发, 因此如何做到安全、有效地彻底根治, 是目前眼科临床研究的重点。近年来, 越来越多的文献报道了中西医结合治疗 HSK 取得很好的治疗效果^[8-9]。中医治疗本着整体观念, 通过辨证论治, 并结合西药抗病毒治疗, 标本兼治, 能加强抗病毒疗效, 缩短疗程, 并降低复发率, 体现了中西医结合的优势^[10-11]。目前临床上也有更昔洛韦联合中药治疗 HSK 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 的研究报道, 但对两者联合使用的有效性和安全性缺乏系统评价, 本研究首次采用 Meta 分析的方法对其有效性和安全性进行系统评价, 为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 计算机检索中文数据库: 万方数据库、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP), 以及外文数据库 PubMed、Embase、the Cochrane Library, 检索日期截止于 2017-12-30。中文检索词: 更昔洛韦、单纯疱疹病毒性角膜炎、中药、中医。英文检索词: “Ganciclovir”、“Herpes Simplex Keratitis”、“Chinese Traditional Medicine”。根据不同数据库的特征应用主题词联合自由词对题名、关键词、摘要和全文等进行综合检索。

1.1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准: (1) 研究对象: RCTs, 研究对象均满足 HSK 诊断标准, 且其年龄、性别、病程等比较, 差异无统计学意义, 具有基线可比性; (2) 干预措施: 试验组为更昔洛韦联合中药治疗, 对照组为单独使用更昔洛韦治疗, 或者在同用非抗病毒药物改善症状的基础治疗上试验组加用更昔洛韦联合中药, 对照组单独使用更昔洛韦。(3) 结局指标: 治疗总有效率、复发率、治愈时间以及不良反应发生率。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率; 复发率 = 复发例数 / 治愈例数。排除标准: (1) 动物的实验研究, 非 RCTs 以及试验组与对照组采用除更昔洛韦外其他抗病毒药物的研究; (2) 试验组和对照组基线不可比或者患者未被明确诊断; (3) 无法提取到有效结局指标的文献以及重复发表的文献。

1.2 方法 文献质量评价与资料提取: 按照改良的 Jadad 评分量表评价纳入文献的质量, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。评价内容主要包括: 随机分配的方法、分配方案的隐藏、盲法及失访记录四个方面^[12]。文献筛选由 2 位评价员独立进行, 并按照统一的提取表格对纳入文献的基本信息、患者的一般资料、干预措施、结局指标、文献质量评价等资料进行数据提取, 然后交叉核对, 若遇到不一致之处由第三方裁定。

统计学分析: 采用 RevMan5.3 进行 Meta 分析, 计数资料的效应值指标采用相对危险度 (relative risk, RR), 计量资料的效应值指标采用均数差 (mean difference, MD) 及 95% 可信区间 (CI) 表示。采用 I^2 和 χ^2 检验进行异质性分析, 若研究间异质性无统计学意义 ($P \geq 0.05$, $I^2 \leq 50\%$), 则运用固定效应模型进行 Meta 分析; 若异质性具有统计学意义 ($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$), 则首先分析产生异质性的原因, 在确定没有明显临床异质性的情况下可采用随机效应模型进行 Meta 分析, 并采用敏感性分析检验 Meta 分析结果的稳健性。若纳入研究在 10 个以上, 选用倒漏斗图进行发表偏倚分析, 同时采用 Stata 12.0 进行 Begger's 和 Egger's 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息与质量评价 剔除重复文献后, 共检索出相关文献 146 篇。依据纳入、排除标准, 本研究最终纳入 15 篇文献^[13-27], 共 1 285 例 HSK 患者, 其中治疗组 645 例, 对照组 640 例, 各临床研究的基本情况见表 1。所有文献均提及随机对照, 其中 5 篇^[17, 19-20, 22, 25]按照随机数字表法随机分配, 1 篇^[15]按照就诊时间随机分配, 仅 1 篇^[17]提及双盲, 1 篇^[22]报告失访, 所有文献均未提及分配方案的隐藏。15 篇文献中, 有 6 篇^[15, 17, 19-20, 22, 25]为高质量研究, 其余 9 篇^[13-14, 16, 18, 21, 23-24, 26-27]为较低质量研究。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 共 15 篇文献^[13-27]报道了有效率, 其中 3 篇^[19, 23, 27]只报道患者例数但未报道患者眼数; 6 篇^[13, 15, 17, 24-26]报道患者眼数且单眼发病; 6 篇^[14, 16, 18, 20-22]报道患者例数和患眼数, 且有双眼患者, 并以患者眼数为观察对象。

以患者眼数为观察对象, 共纳入 9 个研究^[13, 15, 17, 19, 23-27]。异质性分析结果提示各研究间的异质性无统计学意义 ($P = 0.05$, $I^2 = 48\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并结果表明更昔洛韦联合中药治疗的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 1.23$, 95% $CI (1.15 \sim 1.31)$] (图 1A)。以患者眼数为观察对象, 12 个研究^[13-18, 20-22, 24-26]间的异质性具有统计学意义 ($P < 0.05$, $I^2 = 95\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果表明更昔洛韦联合中药治疗的疗效优于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 1.18$, 95% $CI (1.02 \sim 1.38)$] (图 1B)。

2.2.2 复发率 共 12 篇文献^[13-14, 16-20, 22, 24-27]报道了复发率, 有 1 篇^[17]无法根据公式计算出准确的复发人数, 因此未纳入分析。纳入的 11 篇文献中, 有 1 篇^[25]只报道了患者例数, 其余 10 篇均以患眼数为研究对象, 考虑到剔除这个研究后, 其异质性和合并分析结果几乎无变化, 因此未分类进行亚组分析。各研究间的异质性无统计学意义 ($P > 0.05$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并结果显示联合治疗组的复发率明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 0.25$, 95% $CI (0.17 \sim 0.36)$], 见图 2。

2.2.3 治愈时间 共 5 篇文献^[14, 18, 20, 24, 26]报道了治疗后的治愈时间, 均以患者眼数为观察对象。其异质性检验结果显示, $P < 0.05$, 且 $I^2 = 94\%$, 表明各研究间治愈时间的异质性具有统计学意义, 故采用随机效应模型。Meta 分析结

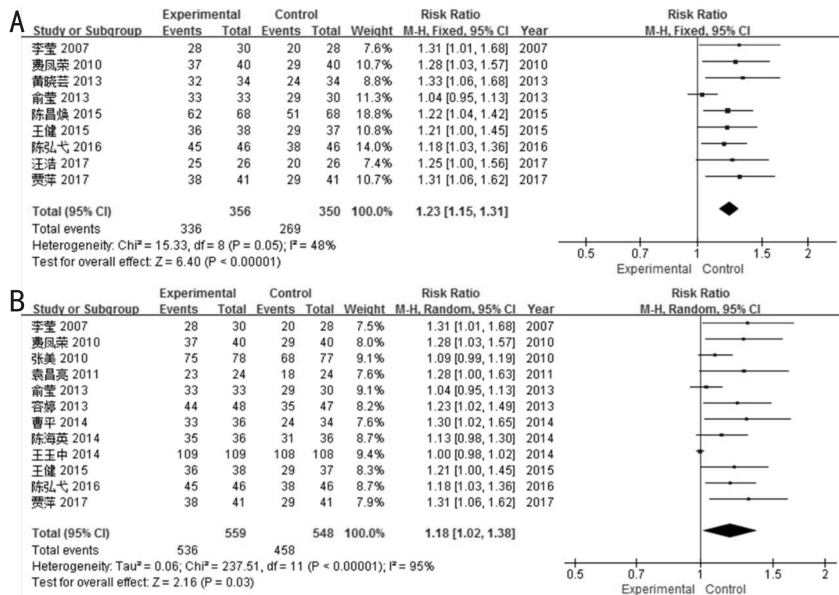


图 1 更昔洛韦联合中药治疗 HSK 总有效率的 Meta 分析结果 A: 以患者例数为观察对象; B: 以患者眼数为观察对象。

表 1 纳入研究的基本资料

纳入研究	干扰措施	患者例数	患眼数	平均年龄 (岁)	疗程 (d)	随访时间 (mo)	结局指标	Jadad 评分																																																																																																																																																																																																
李莹 2007 ^[13]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+炎琥宁注射液	30	30	38	14	12 ~ 18	①②④	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	28	28	38	14				张美 2010 ^[14]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+除翳明目片	70	78	16 ~ 69	用至痊愈	8	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	69	77	16 ~ 69	用至痊愈	费凤荣 2010 ^[15]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	40	40	53.1	30		①④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	40	40	53.1	30	袁昌亮 2011 ^[16]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+中药汤剂	18	24	24.7	14	6 ~ 24	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	17	24	24.1	14	俞莹 2013 ^[17]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒颗粒	33	33	52.8	56	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+中药安慰剂	30	30	45.1	56	容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14	黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶
张美 2010 ^[14]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+除翳明目片	70	78	16 ~ 69	用至痊愈	8	①②③	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	69	77	16 ~ 69	用至痊愈				费凤荣 2010 ^[15]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	40	40	53.1	30		①④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	40	40	53.1	30	袁昌亮 2011 ^[16]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+中药汤剂	18	24	24.7	14	6 ~ 24	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	17	24	24.1	14	俞莹 2013 ^[17]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒颗粒	33	33	52.8	56	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+中药安慰剂	30	30	45.1	56	容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14	黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28										
费凤荣 2010 ^[15]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	40	40	53.1	30		①④	4																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	40	40	53.1	30				袁昌亮 2011 ^[16]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+中药汤剂	18	24	24.7	14	6 ~ 24	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	17	24	24.1	14	俞莹 2013 ^[17]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒颗粒	33	33	52.8	56	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+中药安慰剂	30	30	45.1	56	容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14	黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																								
袁昌亮 2011 ^[16]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+中药汤剂	18	24	24.7	14	6 ~ 24	①②	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	17	24	24.1	14				俞莹 2013 ^[17]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒颗粒	33	33	52.8	56	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+中药安慰剂	30	30	45.1	56	容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14	黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																						
俞莹 2013 ^[17]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒颗粒	33	33	52.8	56	12	①②	5																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+中药安慰剂	30	30	45.1	56				容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14	黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																				
容婷 2013 ^[18]	更昔洛韦眼用凝胶+中药雾化熏眼	36	48	32	14	6	①②③	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	36	47	32	14				黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28	陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																		
黄晓芸 2013 ^[19]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	34	NR	36.8	28	6, 12	①②④	4																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	34	NR	36.4	28				陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR	曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																
陈海英 2014 ^[20]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	32	36	32.5	NR	NR	①②③④	4																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	32	34	33.8	NR				曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14	王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																														
曹平 2014 ^[21]	更昔洛韦眼用凝胶+复方双花片	26	36	31	14			3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	30	36	31	14				王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28	陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																												
王玉中 2014 ^[22]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+益气解毒冲剂	107	109	38.3	28	12	①②	5																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	106	108	39.1	28				陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28	王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																										
陈昌焕 2015 ^[23]	更昔洛韦眼用凝胶+双黄连滴眼液	68	NR	36.4	28			3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	68	NR	35.1	28				王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28	陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																																								
王健 2015 ^[24]	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗+疏风清热中药汤剂	38	38	32.3	28	6	①②③	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶+基础治疗	37	37	34.3	28				陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21	贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																																																						
陈弘弋 2016 ^[25]	更昔洛韦眼用凝胶+蒲地蓝消炎口服液	46	46	47.3	21	12	①②④	4																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	46	46	46.9	21				贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR	汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																																																																				
贾萍 2017 ^[26]	更昔洛韦滴眼液+基础治疗+炎琥宁注射液	41	41	38.8	NR	NR	①②③	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦滴眼液+基础治疗	41	41	38.8	NR				汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																																																																																		
汪浩 2017 ^[27]	更昔洛韦眼用凝胶+清肝解毒汤	26	NR	43.6	28	6	①②	3																																																																																																																																																																																																
	更昔洛韦眼用凝胶	26	NR	43.6	28																																																																																																																																																																																																			

注: NR: Not report; ①: 总有效率; ②: 复发率; ③: 治愈时间; ④: 不良反应。基础治疗: 指使用非抗病毒药物, 主要用于改善症状的治疗, 包括: (1) 有细菌感染, 给予抗生素; (2) 合并虹膜睫状体炎, 给予阿托品滴眼; (3) 有干眼症状, 给予人工泪液类药物; (4) 使用氟米龙等激素类药物抗炎; (5) 口服维生素等。

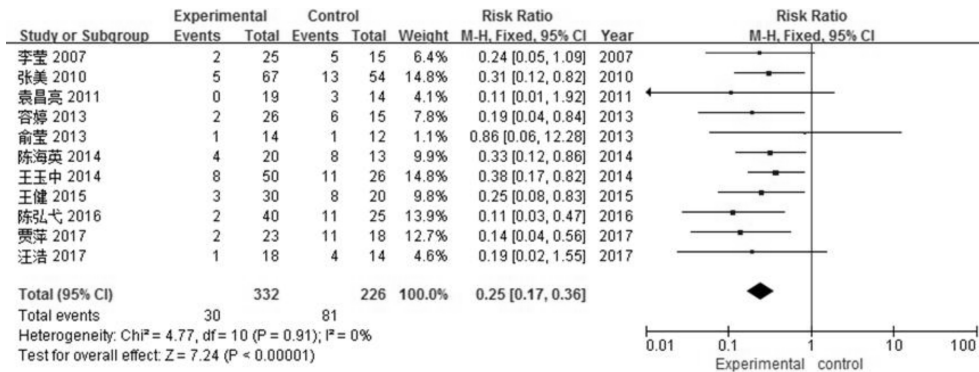


图2 更昔洛韦联合中药治疗 HSK 复发率的 Meta 分析结果。

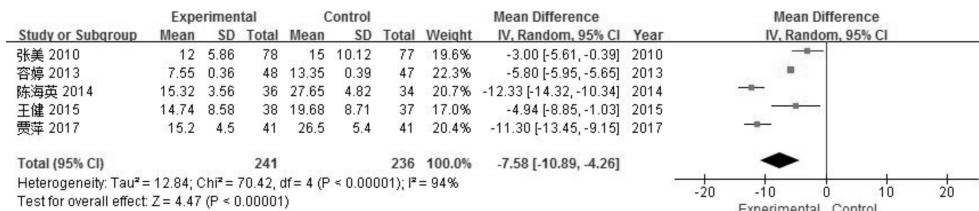


图3 更昔洛韦联合中药治疗 HSK 治愈时间的 Meta 分析结果。

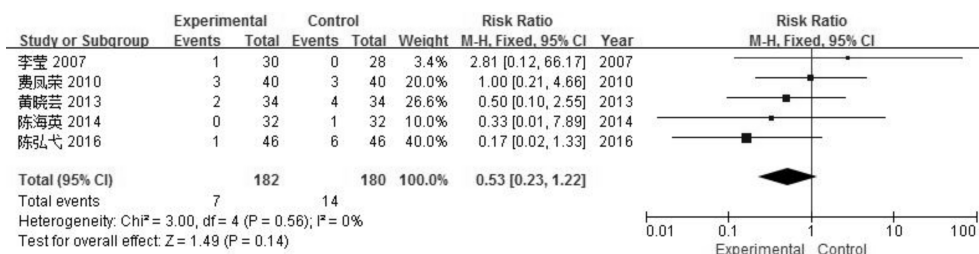


图4 更昔洛韦联合中药治疗 HSK 不良反应发生率的 Meta 分析结果。

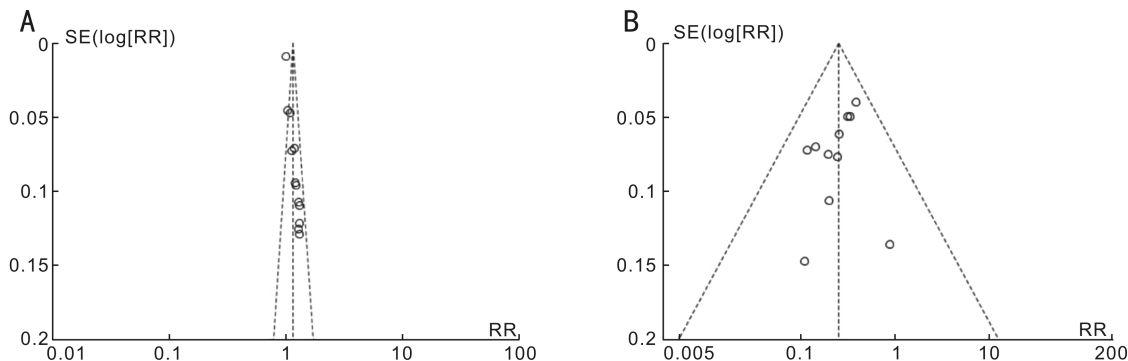


图5 发表偏倚漏斗图 A:总有效率;B:复发率。

表2 治愈时间的敏感性分析结果

研究	异质性检验		效应量合并 MD(95% CI)
	I ²	P	
原始 Meta 研究	94%	<0.00001	-7.58 (-10.89, -4.26)
(剔除)张美 2010	95%	<0.00001	-8.68 (-12.71, -4.65)
(剔除)容婷 2013	92%	<0.00001	-8.02 (-12.59, -3.46)
(剔除)陈海英 2014	90%	<0.00001	-6.37 (-9.42, -3.32)
(剔除)王健 2015	96%	<0.00001	-8.12 (-11.95, -4.28)
(剔除)贾萍 2017	93%	<0.00001	-6.63 (-10.24, -3.01)

果表明与对照组相比,更昔洛韦联合中药治疗组治愈 HSK 的疗程明显缩短,差异有统计学意义 [MD = -7.58, 95% CI (-10.89 ~ -4.26)],见图 3。

2.2.4 安全性分析 共 5 篇文献^[13,15,19-20,25]报道了不良反应,主要包括眼痒、灼热针刺感、结膜充血、眼部疼痛、胃肠道反应等,均可恢复或治愈,且未发生严重不良反应。异质性检验结果提示,各研究间不良反应发生率的异质性无

统计学意义 (P>0.05, I² = 0),因此采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并结果表明联合治疗组的不良反应发生率与对照组相比,差异无统计学意义 [RR = 0.53, 95% CI (0.23 ~ 1.22)],见图 4。

2.2.5 敏感性分析 本研究采用逐个剔除文献的方法分别对 Meta 分析中存在异质性的总有效率和治愈时间结果进行敏感性分析。结果显示,总有效率:当剔除王玉中等^[22]研究时,异质性显著降低,而合并结果未见明显变化 [剔除前: I² = 95%, RR = 1.18, 95% CI (1.02 ~ 1.38); 剔除后: I² = 39%, RR = 1.19, 95% CI (1.13 ~ 1.26)],表明王玉中等^[22]研究是导致总有效率产生异质性的原因;治愈时间:剔除任意一篇文献,前后 Meta 分析结果无显著差异 (表 2),表明合并结果稳健性较好,结果可靠。

2.2.6 发表偏倚分析 绘制总有效率和复发率的倒漏斗图 (图 5),同时使用 Stata12.0 对数据进行 Begger's 和 Egger's 检验。结果表明,总有效率: Begger's 检验 P =

0.0629, Egger's 检验 $P < 0.0001$ 。复发率; Begger's 检验 $P = 0.2183$, Egger's 检验 $P = 0.1903$ 。结合漏斗图和 P 值结果, 认为总有效率存在发表偏倚, 复发率无发表偏倚。

3 讨论

现代医学研究表明, 临床上以复发型 HSK 较为常见, 多因感冒、外伤、精神压力等因素导致机体免疫力降低, 使机体免疫系统与潜伏的病毒间平衡失调而激发^[11,28]。中药具有多靶点、多阶段作用的特点, 在抗病毒以及调节机体免疫方面具有独特优势^[29]。目前, 很多文献报道了更昔洛韦联合中药抗 HSV 治疗, 可以增强患者的抗病毒能力, 减少复发, 然而目前仍缺乏高级别的循证医学证据。

本文首次采用 Meta 分析方法对更昔洛韦联合中药治疗 HSK 的有效性和安全性进行了综合分析, 结果表明更昔洛韦联合中药可以提高治疗总有效率, 降低复发率, 并且缩短治愈疗程。在安全性方面, 联合治疗组和对照组在以眼痒、灼热针刺感、结膜充血等症状为主的不良反应发生率上无显著性差异, 且症状较轻, 在停药或者处理后均能恢复正常。HSK 在中医属“黑睛生翳”范畴, 外感风热毒邪, 肝内火炽致风火热毒相搏上攻于黑睛所致, 治疗上, 除翳明目片、益气解毒颗粒、清肝解毒汤、复方双花片、炎琥宁注射液等中药具有清热解毒, 疏散风热, 舒肝解郁等功效; 同时这些中药复方中更有金银花、连翘等能够直接抑制病毒的复制; 决明子、夏枯草等具有清除混浊, 退翳明目的功效; 黄芪、党参等能够健脾益气, 增加机体免疫力; 川芎、赤芍等成分具有促进眼血管循环、祛瘀痕等作用。

本研究也存在一定的局限性, 主要有: (1) 纳入研究质量较低, 本研究共纳入 15 篇文献, 文献中明确有随机对照方法描述文献较少, 其中仅 1 篇提及双盲^[17], 1 篇报告失访^[22], 所有文献均未提及分配方案的隐藏, 同时纳入研究的样本量不够大, 影响系统评价结论的可靠性; (2) 对于 HSK 而言, 复发率是非常重要的临床疗效指标, 但纳入的研究中部分文献对复发的定义不清晰, 缺乏统一的标准。其中有 2 篇研究^[20,26]未提及随访时间, 2 篇研究^[13,16]无确切的随访时间, 因此无法进一步分析随访时间与复发率的关系; (3) 本研究把中药当作一种整体的干预措施与更昔洛韦联用, 由于中药在辩证治疗、成方及用法等方面存在很大差异, 可能导致临床运用存在较大的变异性, 因此本研究合并不同中药联合更昔洛韦治疗得到的系统评价的结论仍需谨慎应用。未来在开展相关研究时, 可对中药组方按照有效成分或者按照辩证治疗分类, 以期更好地发挥中药的优势。

本文研究表明, 更昔洛韦联合中药相比单独使用更昔洛韦治疗 HSK 在总有效率、复发率、疗程方面显示出优势, 安全性较好, 提示应用更昔洛韦联合中药治疗 HSK 有望成为一种有效的治疗趋势。由于纳入研究质量较低, 样本量较小, 未来需要更多的严谨设计、高质量的多中心、大样本随机双盲对照临床研究加以证实。

参考文献

- 1 张晓英, 李凌. 单纯疱疹病毒性角膜炎的研究新进展. 国际眼科杂志 2011; 11(3): 439-441
- 2 Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemicologic update. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(5): 448-462
- 3 Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 505-532

- 4 Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, et al. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(9): 824-837
- 5 李婧媛, 李淑琴. 更昔洛韦对比阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的系统评价. 国际眼科杂志 2014; 14(9): 1590-1593
- 6 Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res* 2012; 37(7): 654-660
- 7 Wang X, Wang L, Wu N, et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(1): 46-50
- 8 华桂香, 郭晓慧, 向玉, 等. 玉屏风散加减联合常规药物治疗单纯疱疹病毒性角膜炎有效性和安全性的 meta 分析. 中药新药与临床药理 2016; 27(2): 290-294, 312
- 9 于莹, 张功, 黄海量, 等. 龙胆泻肝汤治疗单纯疱疹性角膜炎的系统评价. 世界中医药 2016; 11(9): 1901-1904, 1908
- 10 曹淑霞, 欧阳云, 张健. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎研究进展. 辽宁中医药大学学报 2009; 11(10): 77-79
- 11 唐勇华, 韦丽娇. 单纯疱疹病毒性角膜炎的中医治疗进展. 广西中医药 2015; 38(6): 401-404
- 12 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1-12
- 13 李莹, 欧阳静萍. 更昔洛韦联合炎琥宁治疗复发性单纯疱疹性角膜炎的临床研究. 湖北中医杂志 2007; 29(3): 17-18
- 14 张美. 除翳明目片联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹性角膜炎 70 例. 现代中医药 2010; 30(4): 40-41
- 15 费凤荣. 更昔洛韦滴眼液联合炎琥宁治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效观察. 中国现代药物应用 2010; 4(21): 111-112
- 16 袁昌亮. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 18 例. 中国中医急症 2011; 20(9): 1526-1538
- 17 俞莹, 缪晚虹, 赵峰, 等. 益气解毒方治疗复发性单纯疱疹性角膜炎的临床观察. 中国中医眼科杂志 2013; 24(4): 245-249
- 18 容婷, 杨多, 姜尚平. 中西医结合治疗单纯疱疹性病毒性角膜炎 36 例临床观察. 湖南中医杂志 2013; 29(4): 62-63
- 19 黄晓芸. 清肝解毒汤联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效及预防复发作用. 中国现代医生 2013; 51(25): 101-103
- 20 陈海英. 更昔洛韦与炎琥宁治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效及安全性评价. 实用药物与临床 2014; 17(4): 507-509
- 21 曹平, 仝警安. 复方双花片联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎临床观察. 中成药 2014; 36(9): 2008-2009
- 22 王玉中, 徐艳, 王利群, 等. 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. 中医杂志 2014; 55(2): 133-136
- 23 陈昌焕. 双黄连滴眼液联合更昔洛韦眼用凝胶治疗 68 例单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26(5): 1026-1027
- 24 王健, 李长生, 黄玉琴, 等. 疏风清热法联合西药治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎疗效. 国际眼科杂志 2015; 15(8): 1427-1428
- 25 陈弘弋. 更昔洛韦联合蒲地蓝消炎口服液治疗基质型单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究. 中国现代医药杂志 2016; 18(2): 13-16
- 26 贾萍. 用更昔洛韦和炎琥宁治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的效果分析. 当代医药论丛 2017; 15(7): 120-121
- 27 汪浩. 清肝解毒汤联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效及预防复发作用观察. 临床医药文献电子杂志 2017; 4(8): 1395-1396
- 28 刘嘉立. 中医治疗单纯疱疹病毒性角膜炎概况. 四川中医 2011; 29(12): 34-36
- 29 李慧, 贾新华. 中药抗病毒机制的研究进展. 江苏中医药 2015; 47(6): 82-85