

现代医学和传统医学对复发性 HSK 的研究进展

何玉清¹, 亢泽峰², 李 凌¹, 关瑞娟¹, 王江辉²

基金项目: 青海省科学技术厅资助项目 (No. 2007-N-129)

作者单位:¹(810001) 中国青海省西宁市, 青海大学医学院;

²(100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 何玉清, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 单纯疱疹性角膜炎。

通讯作者: 亢泽峰, 博士研究生导师, 教授. zefeng2531@163.com

收稿日期: 2012-03-31 修回日期: 2012-06-12

Research progress of modern medicine and traditional medicine on recurrent herpes simplex keratitis

Yu-Qing He¹, Ze-Feng Kang², Ling Li¹, Rui-Juan Guan¹, Jiang-Hui Wang²

Foundation item: Science and Technology Agency of Qinghai, China (No. 2007-N-129)

¹Medical College of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China; ²Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Correspondence to: Ze-Feng Kang, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. zefeng2531@163.com

Received: 2012-03-31 Accepted: 2012-06-12

Abstract

• Through literature research, recurrent herpes simplex keratitis (HSK) has been a heated subject in ophthalmology research, the pathogenesis and treating drugs of HSK has become a focus. With the development of medical research we have a new understanding of HSK. However it is not consistent on specific pathogenesis and therapy of HSK, and further study is needed.

• KEYWORDS: modern medicine; traditional medicine; recurrent herpes simplex keratitis; pathogenesis; therapy

Citation: He YQ, Kang ZF, Li L, et al. Research progress of modern medicine and traditional medicine on recurrent herpes simplex keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12(7): 1281-1284

摘要

从近年来大量的研究文献可以看出, 复发性单纯疱疹病毒性角膜炎一直是眼科学研究的一个热点, 其发病机制及治疗药物的探索早已成为研究的焦点。随着医学研究的深入, 我们对单纯疱疹性角膜炎有了新的认识, 但目前

对其具体发病机制和治疗手段尚不一致, 还需进一步研究。

关键词: 现代医学; 传统医学; 单疱性角膜炎; 发病机制; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.17

引用: 何玉清, 亢泽峰, 李凌, 等. 现代医学和传统医学对复发性 HSK 的研究进展. *国际眼科杂志* 2012; 12(7): 1281-1284

0 引言

单纯疱疹病毒 (herpes simplex, HSV) 引起的角膜感染称为单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK), 在角膜病中致盲率占第一位, 本病的临床特点为反复发作等。由于目前尚无有效控制复发的药物, 多次发作后角膜混浊逐次加重, 最终导致失明。在中医眼科学, HSK 属“聚星障”、“花翳白陷”等范畴^[1], 患者机体免疫功能低下是诱发病毒活化, 产生复发的重要原因。目前国内外科及临床工作者正致力于对 HSK 的研究, 以期能找到有效抗 HSK 复发药物和预防措施。现就近几年对 HSK 的研究现状做如下综述。

1 HSK 发病机制的研究

1.1 免疫机制 目前 HSK 的发病机制尚不完全清楚, 以往的研究表明, 复发性 HSK 是一种由 HSV-1 抗原引起的由 T 细胞介导的免疫病理性疾病, 属于迟发型超敏反应 (delayed hypersensitivity, DTH), 也称 IV 型超敏反应, 即抗原诱导的一种 T 细胞免疫应答, 以单核细胞浸润和组织损伤为主要特征的炎症反应, 它的发生和抗体与补体无关, 而与效应 T 细胞和吞噬细胞及其产生的细胞因子或细胞毒性介质有关。故 T 细胞在 HSK 的免疫病理机制的研究过程中受到了广泛的关注。夏立坤等^[2]研究发现, 排除鼠体内的 CD4⁺T 淋巴细胞后, 降低了 HSK 的复发率, 减轻了 HSK 的疾病程度和 DTH 的反应能力, 因此认为 CD4⁺T 淋巴细胞是介导复发性 HSK 免疫病理反应的主要因子。在随后的试验中, 将 OX40-Ig 融合蛋白注射到 HSK 的 BALB/c 鼠的复膜下, 能阻断 OX40-Ig/OX40L 协同刺激途径, 抑制 CD4⁺T 淋巴细胞增生, 从而阻止 HSK 的发病, 减轻 HSK 的严重程度^[3], 进一步证实了 CD4⁺T 淋巴细胞是介导复发性 HSK 免疫病理反应的主要因子。综上, CD4⁺T 淋巴细胞为免疫病理机制的焦点, 因为 CD4⁺T 淋巴细胞根据其分泌细胞因子的不同分为 Th1 型和 Th2 两种亚型^[4]; Th1 分泌细胞因子 INF- γ , IL-2, 主要介导细胞免疫和引起迟发型超敏反应, 过度激活 Th1 反应会引起器官特异性自身免疫性疾病。IL-10 是由 Th2 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞产生的多效免疫调节因子, 它能抑制 Th1 细胞中 INF- γ , IL-2, TNF- α 等细胞因子的合成, 抑制活化的单核细胞合成细胞因子如 IL-1 α , IL-6, TNF- α , 并能抑制复发性 HSK 的发展及 DTH。T 细

胞免疫球蛋白粘蛋白分子3(Tim-3)受体(Tim-3L)主要表达于CD4⁺T细胞。研究发现Tim-3与Tim-3L相互作用产生负性调节信号,抑制Th1细胞增殖,下调Th1型免疫应答^[5]。夏丽坤等^[6]对HSV潜伏感染期的BALB/c鼠进行研究,发现sTim-3(可溶性Tim-3)的高表达与角膜基质炎的复发和发展有关,flTim-3(膜型Tim-3)可能有助于角膜基质炎的恢复。并发现,Tim-3作为一个免疫调节分子,是通过抑制Th1型免疫反应,调节HSK的疾病发展。

HSV的感染可分为原发感染,潜伏感染和复发感染。HSV-1的原发感染以腰上部的黏膜与皮肤的局部疱疹为主要特点;潜伏感染主要潜伏于三叉神经和颈上神经节,潜伏后HSV并不复制,故对抗病毒药物不敏感。研究发现^[7],HSV-1感染兔的早期即可诱导潜伏相关转录体(latency-associated transcript, LATs)在角膜的表达,并持续存在,证明LATs在HSV-1潜伏感染的建立、维持和再激活中都有着重要作用。当机体发热、月经、感染等非特异性刺激,可短暂抑制细胞免疫,促进病毒复制而激活潜伏病毒,复发性感染的特点是病程短,组织损伤轻,且感染更为局限化。

HSV具有多种特异性抗原糖蛋白,是细胞免疫与体液免疫的主要靶标,研究发现糖蛋白C(gC)与补体C3b结合,参与免疫逃避过程^[8]。糖蛋白K(gK)是一种CD8⁺T细胞表面的八聚体抗原表位,在HSV-1感染BALB/c鼠角膜的后期,影响鼠固有免疫,参与病毒的复制,从而加重角膜的混浊程度^[9]。HSV感染后,角膜上皮炎和基质炎是最常见的角膜病变,角膜内皮炎的发生与角膜基质炎有关,纯粹的无角膜基质炎症的角膜内皮炎是罕见的,由于基质的混浊,通常在裂隙灯和角膜内皮镜下无法对角膜内皮进行评价。Hillenaar等^[10]用活体共交显微镜研究发现43%的患者在角膜感染HSV后,角膜内皮已有炎症表现,如细胞间隙增宽,炎性细胞的浸润,细胞边界不清,内皮脱落等。HSV-1感染角膜上皮,通过病毒蛋白或包括ICP0, ICP27或ICP34.5在内的早期调节基因诱导宿主来源的转录抑制和转录活化,并以此作为最初的防御体系,启动HSV感染后的促炎性调节机制^[11]。但角膜内皮分布于眼内,并不与HSV直接接触,那么角膜内皮炎是如何发生的呢?分子诊断证实^[12],角膜内皮炎的发病是由HSV-1感染所导致。运用生物信息法进一步证实,人角膜内皮细胞是通过启动线粒体活化的蛋白激酶相关的转录对HSV-1的感染进行应答,并增加IL-6的释放,以诱导多种炎症介质的分布。IL-6将T细胞转化为细胞毒性T细胞和Th17祖细胞,并刺激B细胞的分化,此外IL-6还能促使大量中性粒细胞向角膜基质趋化,并刺激角膜上皮诱导生成血管内皮生长因子(VEGF)^[13]。Miyazaki等^[14]研究证明,人的角膜内皮细胞具有抗原提呈功能,它对HSV感染的应答是通过抗原提呈相关炎症反应进行的。

1.2 凋亡机制研究 随着生物学的发展,凋亡在HSK发病机制研究中日益受到重视。凋亡是指细胞受到某种信号或某些因素刺激后为了维持细胞内环境的稳定而发生的一种主动消亡过程,是一种自杀性死亡。诱发凋亡的常见因素主要有紫外线、 γ 射线、化疗药物及病毒感染等。细胞凋亡受多种基因调控,通常将这些基因分为细胞生存基因和细胞死亡基因两类。细胞生存基因又可分为促进细胞增生的基因如C-myc, C-abl, Ras等和促进细

胞存活基因如Bcl-2, E1B, Bcl-x等。前者具有促进细胞增生,拮抗凋亡的作用,后者促进细胞的生存。细胞死亡基因包括细胞生长抑制基因如p53, RB, DCC等和细胞死亡促进基因如Fas/FasL, TGF, Bax, ICE。病毒感染细胞后可通过自身基因的表达或激活宿主细胞凋亡相关基因,启动或抑制细胞凋亡。

1.2.1 角膜上皮的凋亡 角膜上皮凋亡与HSV感染有关, Sanfilippo等^[15]研究发现HSV-1感染角膜后, ICPO基因中 $\alpha 0$ 基因的表达是细胞凋亡的诱因,并认为感染细胞凋亡的发生是由单一病毒基因表达引起的。王又冬等^[16]研究发现 β -1整合素过度表达能够明显增加角膜上皮对细胞外基质蛋白的黏附力,抑制角膜上皮细胞凋亡及促使MAPK磷酸化。Aubert等^[17]发现,添加pancaspase抑制剂或半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-9(cysteine aspartate-specific protease-9, caspase-9)特异性抑制剂可使HSV-1感染的细胞免于死亡。因而认为, HSV-1依赖性凋亡是通过阻止线粒体细胞色素C的释放而抑制细胞凋亡。HSV感染可先诱导随后抑制角膜上皮凋亡, Miles等^[18]亦证实HSV-1可诱导并随后抑制宿主角膜上皮凋亡,且认为抑制细胞凋亡发生在HSV-1感染期间。

1.2.2 角膜基质细胞的凋亡 研究认为角膜上皮损伤后浅基质层细胞的消失是由细胞凋亡所介导的,角膜上皮损伤后通过上皮细胞立即释放多种细胞因子包括L-1, TNF- α , EGF, PDGF等诱发细胞凋亡^[19]。当炎症累及深层基质时,多可出现角膜基质混浊、坏死、瘢痕形成和新生血管形成。另有研究证明^[20],角膜损伤后,损伤角膜释放或诱导的细胞因子和趋化因子可将骨髓源性干细胞诱导到角膜基质,继而发生细胞凋亡。据研究报道^[21],角膜上皮受轻微感染即可诱发凋亡,而三叉神经节神经元受到重度感染后并无凋亡发生,证明感染所导致的细胞凋亡信号蛋白的活化取决于宿主细胞的类型和HSV感染细胞的诱导调节。许多HSV基因产物具有抑制细胞凋亡的能力,这些基因产物包括US3, UL39, US5, US11, UL14和 γ 34.5,是病毒复制和病理过程的关键。近年来c-Jun N-terminal Kinase(JNK)在凋亡研究中受到重视, JNK的活化在诱导细胞凋亡中起着重要作用, HSV在复制早期通过IE基因蛋白 $\alpha 0$ 和 $\alpha 27$ 介导JNK活化^[22]。

1.3 中医学研究概况 在祖国医学,根据HSK损伤程度和范围不同相当于“银星独现”、“聚星障”、“花翳白陷”、“凝脂翳”、“混睛障”的范畴。认为病发于黑睛,在五轮学说中病属风轮,在脏属肝。本病多为风热之邪诱发,起初毒邪尚浅,黑睛出现星点状翳称“银星独现”。如风热之邪更进一步则生簇片状树枝状云翳,称聚星障,随着外邪的进一步炽盛,向内深入,易产生花翳白陷,凝脂翳、混睛障等重症^[1]。也有认为,本病反复发作则“久病必虚”。主要病因是伏邪内伤,新感即发,病机为气虚邪留,邪热内伏,是在邪侵正虚的基础上,演变为正虚邪恋的互患之势,治宜益气扶正,清热解毒^[23]。

2 西医治疗 HSK 的现状

2.1 抗病毒药物治疗 目前国内用于治疗HSK的首选药物是无环鸟苷(ACV),它是一种高效抗病毒药物,能够选择性的作用于HSV感染的细胞,竞争性抑制病毒DNA合成,阻碍病毒的生长、繁殖。但随着抗疱疹病毒药物

的广泛、反复使用,关于耐药株的报道也越来越多。国外已大量报道从临床标本中分离出耐药株,并且已有学者用药物诱导的方法培养出耐药株^[24]。故单纯抗病毒显然已不再适应当前的治疗。

2.2 免疫学治疗进展 细胞因子的生物学作用极其广泛而复杂,它能作为分子信号和介质,结合到细胞受体,单独或协同地参与免疫应答或炎症反应,具有强效调控免疫功能的作用。复发性 HSK 患者的细胞免疫功能是低下的,而这种低下是由于免疫调节的辅助性 T 细胞的数量减少而引起的,主要表现在辅助性 CD4⁺T 细胞下降,CD4/CD8 比值下降和 NK 细胞数目下降,且血清 IL-2,IL-18 及 γ 干扰素 (γ -IFN) 低于正常。刘静坤等^[25]研究证明,胸腺肽除促进 HSK 患者机体细胞免疫功能外,还能促进淋巴细胞分泌白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 和干扰素 (interferon) α , β , γ , 增加自然杀伤细胞数量和活性,以增加机体免疫功能,达到抗病毒感染的作用。干扰素可通过人体免疫细胞的细胞酶效应,诱发出多种抗病毒蛋白,激活自然杀伤细胞,抑制病毒复制与繁殖,另外还能干扰 RNA 复制酶及 DNA 多聚酶抑制新的病毒合成。近年来以干扰素联合其它药物治疗 HSK,显著降低了复发率^[26]。IL-2 是一种 T 细胞产生的细胞因子,具有促进 T 细胞及 B 细胞增殖和分化,增强杀伤细胞活性,诱导干扰素产生等重要功能。以 IL-2 联合抗病毒药物治疗 HSK 已取得显著疗效^[27]。前已述及,角膜内皮炎的发生与 HSV 感染和自身免疫有关。抗病毒药物联合皮质类固醇可阻滞角膜组织免疫反应,消除角膜基质和内皮及小梁网炎症,恢复内皮泵和小梁网的完整功能,提高疗效,降低复发率^[28]。据报道^[29],免疫抑制剂环孢素 A 也可用来治疗角膜基质炎,可减少复发率和潜伏期病毒感染。

2.3 疫苗研究进展 至今,尚无报道有哪一种特效药物能从根本上消除 HSV 的潜伏感染和复发感染。由于糖皮质激素的严重副作用,抗病毒药物和免疫抑制剂只能对发病期的病毒复制有效,但不能有效治愈 HSV 感染。故以抗病毒疫苗预防和控制 HSK 的感染,已成为目前迫切需要。

包膜糖蛋白是 HSV 感染发病的关键所在,免疫学研究证明,糖蛋白 D (glycoprotein D, gD) 和糖蛋白 B (glycoprotein B, gB) 能诱导细胞免疫和体液免疫。HSV22gD 能诱导细胞和体液免疫,故被认为是制备 DNA 疫苗的最佳选择^[30],但是这些疫苗在严格控制的临床试验中被证明对人体的保护效果不理想。其原因如下:(1) HSV22 的某一种糖蛋白免疫原性不强、保护不完全。(2) HSV 糖蛋白均较大,极有可能存在抑制表位。(3) 糖蛋白序列太大,难以导入基因在体中。后来人们又以佐剂来增强 HSV22DNA 疫苗的免疫原性。动物实验研究发现^[31],以 DNA 疫苗 pRSC-gD-IL-21 接种雌性 Balb 鼠可减轻因 HSV-1 感染引起的免疫反应和角膜炎的发展,但该疫苗并不能阻滞 HSV-1 感染,且尚处于动物实验阶段,并不能应用于临床。

3 现代中医治疗概况

较传统中医,现代中医对 HSK 的研究有其自身特点,从 HSK 的分型和用药途径,均有了新的突破。按病机可分为风热克目证,肝胆火炽证型,湿热犯目证,阴虚夹分证^[1]。按病变部位分为浅层型、深层型。用药途径已从传统的口服煎剂发展为肌肉注射、静脉给药,结膜下

注射、滴眼雾化、熏眼等^[32],使治疗方法不再单一。随着免疫学的发展,中医对 HSK 的治疗研究,已从传统的中药临床疗效观察深入到动物实验研究、中药药理学成分分析、免疫学角度研究中药抗 HSK 复发的分子机制^[33,34],并取得了一定的进展。在 HSK 的研究方面有了新的突破,在防治 HSK 的方面积累了一定的经验。

4 思考

单纯疱疹性角膜炎是全球性致盲的主要眼病之一,由于 HSV 的复发感染及耐药等特点,使得 HSK 反复发作,最终导致角膜白斑而失明。西医治疗 HSK 以抗病毒及免疫抑制药物为主,但无论那种治疗都难以从根本上消除 HSK 的复发。虽然中医以整体调理、辨证施治治疗 HSK 取得了一定进展,但是对 HSK 复发与免疫调节平衡之间的联系,辩证论治方药对免疫调节作用及对免疫调节平衡之间联系的研究相对较少,因此,要想进一步探讨 HSK 复发机制,提高抗 HSK 复发疗效,必须与现代免疫学结合,在临床观察的基础上进一步研究中药方剂抗 HSK 复发的免疫学机制,为中西医结合预防 HSK 复发提供科学的理论依据。

参考文献

- 1 曾庆华. 中医眼科学. 第2版. 北京:中国中医药出版社 2007;153
- 2 夏丽坤,舒红. 鼠淋巴细胞对复发性单纯疱疹病毒性基质性角膜炎的免疫介导作用. 中华眼科杂志 2000;36(1):27-30
- 3 夏丽坤,陈晓隆. OX40-Ig 融合蛋白对鼠单纯疱疹病毒性角膜基质炎的抑制作用. 眼科研究 2006;24(5):479-483
- 4 关瑞娟,亢泽峰. T 淋巴细胞与单纯疱疹病毒性角膜炎的研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(6):1015-1016
- 5 王毓琴,杨培增. T 细胞免疫球蛋白粘蛋白分子 3 与免疫调节的研究进展. 国际免疫学杂志 2006;29(2):107-111
- 6 夏丽坤,李琰. T 细胞免疫球蛋白粘蛋白分子 3 度单纯疱疹病毒性角膜基质炎的免疫调节作用. 眼科新进展 2009;29(10):730-734
- 7 廖素华,庄晋峰. 单纯疱疹病毒性角膜炎潜伏期 HSV-1 LATs 功能研究. 医学临床研究 2007;24(10):1765-1766
- 8 郑秀峰,韩金祥. 单纯疱疹病毒研究进展. 中国麻风皮肤病杂志 2007;36(4):404-406
- 9 Mott KR, Cbentoufi AA, Carpenter D, et al. The role of a glycoprotein K (gK) CD8⁺ T-Cell epitope of herpes simplex virus on virus replication and pathogenicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):2903-2912
- 10 Hillenaar T, Weenen C, Wubbels RJ, et al. Endothelial involvement in herpes simplex virus keratitis: an *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2077-2086
- 11 Terasaka Y, Miyazaki D, Yakura K, et al. Induction of IL-6 intranuclear networks in corneal epithelial cell after herpes simplex virus type 1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):2441-2449
- 12 Kakimaru-Hasegawa A, Kuomatsu N, Komatsu K, et al. Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmology* 2008;52(4):24-31
- 13 Gao W, Thompson L, Zhou Q, et al. Treg versus Th17 Lymphocyte lineages are cross-regulated by LIF versus IL-6. *Cell Cycle* 2009;8(2):1444-1450
- 14 Miyazaki D, Haruki T, Takeda S, et al. Herpes simplex virus Type 1-Induced Transcriptional networks of corneal endothelial cell indicate antigen presentation function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4282-4293
- 15 Sanfilippo CM, Blaho JA. ICPO gene expression is a herpes simplex virus type 1 apoptotic trigger. *J Virol* 2006;80(14):6810-6821

- 16 王又冬, 张劲松. β -1 整合素过度表达抑制角膜上皮细胞凋亡的研究. 眼科研究 2007;25(10):736-740
- 17 Aubert M, Pomeranz LE. Herpes simplex virus blocks apoptosis by precluding mitochondrial cytochrome c release independent of caspase activation in infection in infected human epithelial cell. *Apoptosis* 2007;12(1):19-35
- 18 Miles DH, Thakur A, Cole N, *et al*. The induction and suppression of the apoptotic response of HSV-1 in human corneal epithelial cell. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):89-96
- 19 陆勤康, 盛艳. 准分子激光原位角膜磨镶术后角膜细胞凋亡的研究. 中国实用眼科杂志 2007;25(9):1041-1044
- 20 Carlson CE, Drazba J, Yang X, *et al*. Visualization and characterization of inflammatory cell recruitment and migration through the stroma in endotoxin-induced keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):241-248
- 21 Esaki S, Goshima F, Katsumi S, *et al*. Apoptosis induction after herpes simplex virus infection differs according to cell type *in vivo*. *Arch Virol* 2010;155(8):1235-1245
- 22 Hargett D, McLean T, Bachenheimer SL, *et al*. Herpes simplex virus ICP27 activation of stress kinases JNK and p38. *J Virol* 2005;79(7):8348-8360
- 23 亢泽峰, 高健生. 益气解毒方抗单纯疱疹病毒性角膜炎复发的疗效评价. 中国实用眼科杂志 2004;22(5):391-393
- 24 Zhang W, Suzuki T, Shiraishi A, *et al*. Dendritic Keratitis caused by an acyclovir-resistant herpes simplex virus with frameshift mutation. *Cornea* 2007;26(1):105-106
- 25 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. 国际眼科杂志 2008;8(3):526-527
- 26 张兰英. 干扰素结膜下注射联合贝复舒点眼治疗单纯疱疹性角膜炎. 临床医学实践 2010;19(4A):307-308
- 27 徐静静. 重组白细胞介素 II 治疗单纯疱疹性角膜炎的临床观察. 现代预防医学 2009;36(6):1182-1183
- 28 王洪涛, 崔哲. 更昔洛韦联合皮质类固醇治疗角膜内皮炎临床观察. 中国误诊学杂志 2010;10(12):2804-2805
- 29 Knickelbein JE, Hendricks R, Charukamnoetkanok P, *et al*. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv Ophthalmol* 2009;54(4):226-234
- 30 Cooper D, Mester JC, Guo M, *et al*. Epitope mapping of full-length glycoprotein D from HSV-2 reveals a novel CD4⁺ CTL epitope located at the transmembrane- cytoplasmic junction. *Cell Immunol* 2006;239(2):113-120
- 31 Hu K, He X, Yu F, *et al*. Immunization with DNA vaccine Expressing Herpes Simplex Virus Type 1 Gd and IL-21 Protects against Mouse Herpes Keratitis. *Immuno Invest* 2011;40(3):265-278
- 32 廖炳光, 王宏. 中药治疗单疱病毒性角膜炎的研究概况. 云南中医药杂志 2009;30(5):61-63
- 33 王宏伟, 王文. 环香酮滴眼液治疗家兔单纯疱疹病毒性角膜炎. 中国中医眼科杂志 2009;19(5):255-259
- 34 吴惠琴, 汪玲. 解毒明目方对鼠复发性单纯疱疹病毒性角膜炎的治疗机制. 国际眼科杂志 2008;8(9):1795-1797