

氟米龙联合更昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的临床观察

刘 瑄*(武警工程大学医院五官科,西安 710086)

中图分类号 R772.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0771-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.18

摘要 目的:观察氟米龙联合更昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的疗效和安全性。方法:72例单疱病毒性角膜炎患者随机均分为对照组和研究组。对照组患者给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶1滴,每日4次;若为浅层型患者,在给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶2~5 d后,待角膜上皮修复至荧光素染色弱阳性时+阿昔洛韦片0.2 g,口服,每日3次+吲哚美辛片25 mg,口服,每日3次;深层型患者在浅层型患者治疗的基础上给予复方托吡卡胺滴眼液1滴,早晚各1次。研究组患者若为浅层型给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶2~5 d后,待角膜上皮修复至荧光素染色弱阳性时+0.02%氟米龙滴眼液1滴,每日4次+阿昔洛韦片(用法用量同对照组)+吲哚美辛片(用法用量同对照组);深层型患者在浅层型患者治疗的基础上给予复方托吡卡胺滴眼液(用法用量同对照组)。两组疗程均为7 d。观察两组患者的临床疗效,平均治疗时间,复发率及不良反应发生情况。结果:研究组患者总有效率显著高于对照组,平均治疗时间显著短于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者浅层型总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者深层型总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生,肝肾功能、血常规均无异常。结论:氟米龙联合更昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的疗效显著,可显著缩短病程,降低复发率,安全性较好,尤其适用于深层型单疱病毒性角膜炎患者。

关键词 氟米龙;更昔洛韦;单疱病毒性角膜炎;疗效;安全性

Clinical Observation of Fluorometholone Combined with Ganciclovir in the Treatment of Herpes Simplex Keratitis

LIU Xuan(Dept. of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Hospital of Engineering University of CAPF, Xi'an 710086, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of fluorometholone combined with ganciclovir in the treatment of herpes simplex keratitis. METHODS: 72 patients with herpes simplex keratitis were randomly divided into control group and study group. Control group was treated with 1 drop of 0.15% Ganciclovir ophthalmic gel, 4 times every day; shallow-type patients were treated with 0.15% Ganciclovir ophthalmic gel for 2-5 d, then 0.2 g Fluorometholone tablet was orally given when corneal epithelial repaired to positive fluorescein staining, 3 times a day + 25 mg Indomethacin tablet, orally, 3 times a day; deep-type patients were additionally treated with 1 drop of Compound tropicamide eye drop, once every morning and night. Shallow-type patients in study group were treated with 0.15% Ganciclovir ophthalmic gel for 2-5 d, then 1 drop of 0.025% Flumetholon eye drop was given when corneal epithelial repaired to positive fluorescein staining, 4 times every day+Indomethacin tablet (the same dose with control group)+Indomethacin tablet (the same dose with control group); deep-type patients were additionally treated Compound tropicamide eye drop(the same dose with control group). The treatment course for both groups was 7 d. Clinical efficacy, average treatment time, recurrence rate and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in study group was significantly higher than control group, average treatment time was significantly shorter than control group, recurrence rate was significantly lower than control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). There was no significant difference in the total effective rate for shallow-type patients between 2 groups($P>0.05$); the total effective rate for deep-type patients in study group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment, and liver and kidney function, blood and urine routine showed no abnormality. CONCLUSIONS: Fluorometholone combined with ganciclovir has significant efficacy in the treatment of herpes simplex keratitis, it can significantly shorten treatment course and reduce recurrence rate, with good safety, especially for deep-type patients.

KEYWORDS Fluorometholone; Ganciclovir; Herpes simplex keratitis; Efficacy; Safety

单疱病毒性角膜炎(Herpes simplex keratitis, HSK)是由单纯疱疹病毒 I 型(Herpes simplex virus-I, HSV-I)引起的角膜炎,可分为原发感染和继发感染。原发感染常见于6个月至5岁小儿,继发感染多发生于青壮年^[1-3]。该病难治疗、易复发、迁延不愈;其发病率占角膜病的首位,且男性多于女性,是重要的致盲原因之一^[4]。在现代眼科临床上治疗药物较多,其

中临床最常用的药物为阿昔洛韦或更昔洛韦,具有一定的疗效^[5-6]。HSK目前临床上多采用皮质激素或抗病毒药物单独治疗。为此,在本研究中笔者观察了氟米龙联合更昔洛韦治疗 HSK 的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月—2014年12月我院收治的 HSK 患者72例(72眼),其中男性32例、女性40例;年龄23~63岁,平均年

* 主治医师。研究方向:眼表部疾病诊断与治疗。电话:029-81498262。E-mail:2082191779@qq.com

龄(48.65±10.52)岁;病程0.5~8年,平均病程(4.11±3.10)年;初发39例,复发33例;浅层型49例,深层型23例。按随机数字表法将所有患者均分为研究组 and 对照组。两组患者年龄、性别、病程、复发情况等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	病程,年	复发情况,例		疾病类型,例	
		男性	女性			初发	复发	浅层型	深层型
研究组	36	15	21	48.01±10.48	4.32±3.06	20	16	24	12
对照组	36	17	19	49.03±10.64	4.00±3.18	19	17	25	11
χ^2/t		0.36		0.15	0.26	0.05		0.42	
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合 HSK 诊断标准^[7];(2)入选患者在纳入本研究之前未接受任何药物治疗;(3)经病原学检查确诊为单纯疱疹病毒感染;(4)年龄≥18岁。排除标准:(1)合并严重中性粒细胞减少或严重血小板减少者;(2)近3个月内眼部存在炎症感染者;(3)对治疗药物过敏者;(4)神经系统疾病及患有严重的呼吸系统疾病、心血管疾病、肝肾功能不全者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶(湖北科益药业股份有限公司,规格:5 ml:0.25 g)1滴,每日4次;若为浅层型患者,在给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶2~5 d后,待角膜上皮修复至角膜荧光素染色弱阳性时+阿昔洛韦片(浙江亚太药业股份有限公司,规格:0.1 g/片)0.2 g,口服,每日3次+吲哚美辛片(郑州环科药业有限公司,规格:25 mg/片)25 mg,口服,每日3次;深层型患者在浅层型患者治疗的基础上给予复方托吡卡胺滴眼液(沈阳兴齐眼药股份有限公司,规格:5 ml:25 mg)1滴,早晚各1次。研究组患者若为浅层型,给予0.15%更昔洛韦眼用凝胶2~5 d后,待角膜上皮修复至角膜荧光素染色弱阳性时,给予0.02%氟米龙滴眼液(参天制药株式会社,规格:5 ml:1 mg)1滴,每日4次+阿昔洛韦片(用法用量同对照组)+吲哚美辛片(用法用量同对照组);深层型患者在浅层型患者治疗的基础上给予复方托吡卡胺滴眼液(用法用量同对照组)。两组疗程均为7 d。随访观察3个月至1年。

1.4 观察指标

观察两组患者的临床疗效、平均治疗时间、复发率及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准^[8]

治愈:眼痛、畏光、流泪及异物感等临床症状消失,睫状充血消退,视力恢复正常,角膜荧光素染色阴性,角膜知觉恢复,基质浸润和水肿消退;好转:眼痛、畏光、流泪及异物感等临床症状略有减轻,睫状充血减轻,视力明显提高,角膜病变基本恢复,角膜荧光素染色少许着色,角膜知觉基本恢复;无效:眼痛、畏光、流泪及异物感等临床症状无减轻,角膜荧光素染色阳性或炎症向深部发展,睫状充血严重,角膜浑浊。总有效率=

(治愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	治愈	好转	无效	总有效率, %
研究组	36	30	5	1	97.22*
对照组	36	25	6	5	86.11

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者浅层型、深层型疗效比较

两组患者浅层型总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者深层型总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者浅层型、深层型疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of shallow-type and deep-type efficacy between 2 groups(case)

组别	n	疾病类型	治愈	好转	无效	总有效率, %
研究组	24	浅层型	22	2	0	100.00
	12	深层型	8	3	1	91.67*
对照组	25	浅层型	22	3	0	100.00
	11	深层型	3	3	5	54.55

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者平均治疗时间、复发率比较

研究组患者平均治疗时间显著短于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者平均治疗时间、复发率比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of average treatment time and recurrence rate between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	平均治疗时间,d	复发,例(%)
研究组	36	12.85±3.82*	4(11.11)*
对照组	36	18.02±4.50	12(33.33)

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生,肝肾功能、血尿常规均无异常。

3 讨论

HSK 的特点是多类型、易复发,为临床常见的较严重的眼科疾病,发病与被感染的单纯疱疹病毒株以及机体的免疫状态有关,是导致失明的主要原因^[9-10]。浅层型 HSK 的发病由单

单纯疱疹病毒直接感染角膜上皮细胞,病毒侵入上皮细胞后,引起细胞增殖变性,随之坏死脱落形成上皮缺损,形成树枝状角膜炎,病损区边缘部的上皮细胞显示病毒增殖活跃(即上皮细胞内浸润),如进一步扩大加深,则可形成地图状角膜炎^[11]。深层型HSK的发病并非HSV- I 的持续性增殖,而是一种宿主对HSV- I 病毒抗原的免疫反应,以细胞免疫为主的迟发性超敏反应^[12]。

更昔洛韦是一种2'-脱氧鸟嘌呤核苷酸的类似物,作用优于阿昔洛韦,对HSK的抑制作用强,可抑制疱疹病毒的复制,为广谱抗病毒药物,具有疗效确切、毒性低、不良反应少等优点,是目前临床用于治疗HSK的首选药物^[6]。其作用机制为:更昔洛韦首先被巨细胞病毒(CMV)编码(UL97基因)的蛋白激酶同系物磷酸化成单磷酸盐,选择性地进入单疱病毒感染的细胞内,通过细胞激酶进一步磷酸化成二磷酸盐和三磷酸盐,释放出的三磷酸更昔洛韦可抑制潜伏病毒脱氧核糖核酸(DNA)的复制和合成,共同进入病毒DNA内,从而导致病毒DNA延长的终止,阻碍病毒的生长和繁殖。临床已证实,更昔洛韦对CMV和单纯疱疹病毒所致的感染有效^[13]。但是,临床上单纯地使用滴眼液来治疗HSK,虽然对病毒有较好的作用,但总体疗效欠佳。相关文献报道,适当应用低浓度皮质激素可减轻病变过程中的炎症反应及组织损害,减少角膜疤痕形成和血管新生,有效促进HSK特别是深层型HSK的痊愈^[14-15]。

氟米龙属于皮质类固醇,具有抗炎、抗免疫、抗毒素作用,其抗炎作用为氢化可的松的40倍,局部外用有抗炎、血管收缩及止痒作用,可抑制宿主的抗原抗体反应,抑制组织胺和毒素溶解酶的释放,因此认为皮质类固醇可用于HSK的治疗。

本研究结果显示,研究组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者浅层型总有效率比较,差异无统计学意义;研究组患者深层型总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义,这与文献报道结果一致^[14]。研究组患者平均治疗时间显著短于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这表明,在使用抗病毒药物治疗的同时,采用皮质类固醇进行治疗可以有效减少HSK的复发。安全性方面,两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生,肝肾功能、血常规均无异常。这说明,氟米龙联合更昔洛韦安全性较好。

综上所述,氟米龙滴眼液联合更昔洛韦眼用凝胶治疗HSK的疗效显著,可显著缩短病程,降低复发率,安全性较好,尤其适用于深层型HSK患者。由于本研究纳入的样本量有

限,有待扩大样本量进行多中心研究。

参考文献

[1] 惠延年.眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:98.

[2] 李凤鸣.中华眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:1 220.

[3] 薛秋萍.典必殊联合阿昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的疗效观察[J].国际眼科杂志,2010,6(10):1 123.

[4] 李靖宁.更昔洛韦眼用凝胶治疗单疱病毒性角膜炎疗效观察[J].工企医刊,2007,20(50):30.

[5] 谷莉英.单疱病毒性角膜炎的临床治疗体会[J].中国现代药物应用,2010,4(14):89.

[6] 曾华.联合用药治疗单疱病毒性角膜炎疗效观察[J].海南医学,2011,22(1):39.

[7] Upadhyay MP, Srinivasan M, Whitcher JP. Managing corneal disease: focus on suppurative keratitis[J]. *Community Eye Health*, 2009, 22(71):39.

[8] 罗伟荣,施新秀,夏冰.更昔洛韦联合干扰素滴眼液治疗单疱病毒性角膜炎51例[J].中国药业,2013,22(9):104.

[9] 于希彦.更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗单疱病毒性角膜炎的疗效对比[J].中国现代药物应用,2013,7(13):130.

[10] 芦胜芝,范敏.更昔洛韦眼用凝胶联合干扰素治疗单疱病毒性角膜炎[J].武警医学院学报,2009,18(8):706.

[11] 陈海英.更昔洛韦与炎琥宁治疗单疱病毒性角膜炎的临床疗效及安全性评价[J].实用药物与临床,2014,17(4):507.

[12] 闫敏.阿昔洛韦滴眼液和更昔洛韦凝胶治疗单疱病毒性角膜炎的临床效果比较[J].中国当代医药,2015,22(6):138.

[13] 魏秀华,李蕾,苏金,等.聚肌胞联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单疱病毒性角膜炎[J].中国伤残医学,2012,20(9):27.

[14] 孙昊.炎琥宁联合阿昔洛韦与单独采用阿昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎疗效比较[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5 376.

[15] 陈耀华.口服阿昔洛韦联合玻璃酸钠及氟米龙眼液治疗带状疱疹性角膜炎[J].国际眼科杂志,2014,14(4):729.

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2015-12-24)

(编辑:陈 宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅