

环孢素 A 胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎的临床观察^Δ

韦侃侃^{1*}, 胡滨青², 侯习武³, 杨白冰³(1. 郑州大学第四附属医院药学部, 郑州 450044; 2. 郑州大学第二附属医院药剂科, 郑州 450044; 3. 郑州大学第四附属医院眼科, 郑州 450044)

中图分类号 R773 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2611-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.06

摘要 目的: 观察环孢素 A 胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎的疗效和安全性。方法: 选择糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎患者 56 例(72 眼), 根据患者情况给予环孢素 A 胶囊 50~75 mg, 口服, bid, 并联合妥布霉素地塞米松滴眼液局部点眼治疗; 伴有前节炎症者, 采用复方托吡卡胺滴眼液散瞳; 虹膜前、后粘连严重者给予散瞳合剂 3 d(1% 阿托品+2% 利多卡因+0.1% 肾上腺素等体积混合) 结膜下注射, qd。治疗 6 个月后观察患者临床疗效、视力改善情况及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 治愈 29 眼(40.28%), 好转 31 眼(43.06%), 无效 12 眼(16.67%), 总有效率为 83.33%。视力明显提高 25 眼, 好转 36 眼, 无变化 11 眼, 共有 39 眼达到脱残标准。治疗期间患者出现肝肾功能损害 3 例、血常规异常 5 例、血糖升高 3 例、血压升高 4 例、胃肠道反应 3 例, 经对症治疗后各项指标均控制在正常范围, 且未见严重不良反应发生。结论: 环孢素 A 胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎疗效较好, 且安全性较好。

关键词 环孢素 A 胶囊; 激素不敏感; 特发性葡萄膜炎; 疗效; 安全性

Efficacy Observation of Cyclosporin A Capsules in the Treatment of Idiopathic Uveitis Insensitive to Glucocorticoid

WEI Kan-kan¹, HU Bin-qing², HOU Xi-wu³, YANG Bai-bing³(1. Dept. of Pharmacy, The Forth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China; 3. Dept. of Ophthalmology, The Forth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Cyclosporin A capsules in the treatment of idiopathic uveitis insensitive to glucocorticoid. METHODS: 56 patients (72 eyes) with idiopathic uveitis insensitive to glucocorticoid were selected. According to the condition of patients, they were given Cyclosporin A capsules 50-75 mg orally, twice a day, and Tobramycin dexamethasone eye drops for local treatment. The patients with prosthomere inflammation were given Compound tropicamide eye drops for mydriasis, and the patients with severe iris adhesions were given subconjunctival injection of Mydriatic mixture (balanced mix of 1% atropine, 2% lidocaine and 0.1% adrenalin) once a day for consecutive 3 days. Clinical efficacy and the improvement of vision were observed after 6 months. ADR was observed regularly. RESULTS: After 6 months of treatment, 29 eyes were cured (40.28%), 31 eyes improved (43.06%) and 12 invalid (16.67%), the effective rate was 83.33%. The vision of 25 patients was improved significantly, that of 36 patients were recovered and 11 patients had no change in vision. A total of 39 eyes were in line with the standard of nursed back to health. 3 patients had liver and kidney dysfunction, 5 had blood abnormalities, 3 had high blood sugar, 4 had high blood pressure, and 3 had gastrointestinal reaction. All indicators were in normal range after symptomatic treatment, and no systemic progression was found. CONCLUSIONS: Cyclosporine capsule is effective and safe for idiopathic uveitis insensitive to glucocorticoid.

KEYWORDS Cyclosporin A capsules; Hormone insensitivity; Idiopathic uveitis; Efficacy; Safety

葡萄膜炎是一类常见的严重致盲眼病, 在发达国家, 它是致盲的第五大因素。该病病因十分复杂, 可由细菌、病毒、真菌和寄生虫等多种病原体感染以及自身免疫、风湿性疾病、外伤和肿瘤等多种原因引起, 其中绝大部分为非感染性葡萄膜炎^[1]。根据炎症累及的解剖位置将其分为前、中间、后和全葡萄膜炎 4 种类型。既不能确定病因又无法归入特定类型的葡萄膜炎称为特发性葡萄膜炎, 约占我国葡萄膜炎发病患者的

40%^[2], 其致盲因素主要是并发白内障和玻璃体混浊, 目前尚无较好的预防方案。糖皮质激素是治疗葡萄膜炎的主要药物, 而对于糖皮质激素不敏感的患者, 则采用免疫抑制剂治疗。环孢素 A 为特异性的胸腺细胞及 T 淋巴细胞抑制剂, 通过降低 1 型辅助 T 细胞(Th1) 和 17 型辅助 T 细胞(Th17) 的数量来发挥其免疫抑制作用, 从而达到治疗葡萄膜炎的作用^[3]。目前, 国内仅有环孢素联合糖皮质激素治疗 vogt-小柳原田病取得较好疗效的报道^[4], 而未有环孢素用于其他类型葡萄膜炎的报道。因此, 本研究观察了环孢素 A 胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎患者的疗效与安全性, 以为临床治疗

Δ 基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(No: 201303095)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 遗传药理学、医院药学。

E-mail: wjkkk-123@163.com

提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年3月—2013年9月在郑州大学第四附属医院眼科治疗的对糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎患者56例(72眼),其中男性33例(47眼),女性23例(25眼);年龄6~71岁,平均(43.52±4.60)岁;前葡萄膜炎合并中间葡萄膜炎38眼,后葡萄膜炎合并中间葡萄膜炎21眼,全葡萄膜炎13眼;虹膜粘连8眼,并发性白内障26眼,继发性青光眼5眼。

1.2 诊断方法与纳入、排除标准

参照杨培增教授主编的2009版《临床葡萄膜炎》中葡萄膜炎相关诊断标准,经详细询问病史,行裂隙灯和直接检眼镜检查,必要时散瞳后行三面镜、眼底荧光血管造影等检查后诊断,并根据病情的特点行相关辅助检查,包括红细胞沉降率、抗链球菌溶血素、C反应蛋白、针刺试验、类风湿因子、结核抗体、抗核抗体、单纯疱疹病毒-1抗体、梅毒抗体、人白细胞抗原B27以及骶髂关节片和胸部影像学等检查,排除可明确病因的葡萄膜炎患者。纳入标准:炎症反复发作,视力低于0.5,或已出现并发症的患者;经糖皮质激素治疗后疗效较差或对糖皮质激素不敏感,或病史较长、多次复发且未使用其他免疫抑制治疗的特发性葡萄膜炎患者。排除标准:依从性差,不能坚持接受随访者。本研究方案得到了郑州大学第四附属医院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

根据患者病情给予环孢素A胶囊(华北制药股份有限公司)50~75 mg,口服,bid,并联合妥布霉素地塞米松滴眼液局部点眼治疗;对伴有前节炎症者给予复方托吡卡胺滴眼液散瞳;虹膜前后粘连严重者给予散瞳剂3 d(1%阿托品+2%利多卡因+0.1%肾上腺素等体积混合)结膜下注射,qd。疗程为6个月。

1.4 观察指标

观察所有患者视力改善情况及不良反应发生情况。玻璃体混浊分级:0级,无改变;I级,轻微混浊(眼底细节清晰可见);II级,轻度混浊(眼底细节轻度模糊);III级,中度混浊(眼底细节模糊);IV级,显著混浊(眼底细节几乎看不到);V级,严重混浊(眼底细节不可辨)。

1.5 疗效判定标准

(1)治愈:炎症症状消失,角膜后沉着物(KP)基本消失,每视野细胞数较治疗前明显减少,玻璃体混浊0级;(2)好转:炎症症状有所减轻,KP有所消失,每视野细胞数较治疗前略有减少,玻璃体混浊I~II级;(3)无效:炎症症状无明显变化,或加重。总有效率=(治愈眼数+好转眼数)/总眼数×100%。

视力恢复标准 (1)明显提高:提高3行及以上;(2)好转:提高1~2行;(3)无效:视力未提高或下降。总有效率=(明显提高眼数+好转眼数)/总眼数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,统计学结果以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床疗效

治疗后,56例(72眼)中治愈29眼(40.28%),好转31眼(43.06%),无效12眼(16.67%),总有效率为83.33%。

2.2 治疗后患者视力改善情况

治疗后,56例(72眼)中视力明显提高25眼,好转36眼,无

变化11眼,总有效率为84.72%。以0.3为视力脱残标准,治疗后39眼达脱残标准,与治疗前比较差异有统计学意义($\chi^2=6.136, P<0.05$),详见表1。

表1 治疗前后患者视力脱残结果比较(眼)

Tab 1 Results of vision nursed back to health before and after treatment(eyes)

时间	视力	
	<0.3	≥0.3
治疗前	41	31
治疗后	33	39*

与治疗前比较: * $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

2.3 不良反应

2.3.1 白细胞 白细胞计数降低2例,升高3例,给予对症治疗后均恢复至正常范围。

2.3.2 肝、肾功能 肝功能损害2例,主要表现为丙氨酸氨基转移酶、总胆红素升高;肾功能损害1例,表现为球蛋白降低及尿素、肌酐升高。给予患者多饮水和必要时行保肝治疗后相关指标均恢复至正常范围。

2.3.3 血糖 血糖升高3例,经饮食改善和给予降糖药物治疗后均恢复至正常范围。

2.3.4 血压 血压升高4例,原有高血压患者调整降压药类型、剂量,继发增高者给予降压药物治疗后血压均恢复至正常范围。

2.3.5 其他 呕吐3例,腹胀3例,经对症治疗后均恢复正常。

3 讨论

研究表明,葡萄膜炎的病因和类型有100余种,是眼科疾病中最为复杂的疾病之一^[1]。引起葡萄膜炎的原因较多,除感染性葡萄膜炎外,绝大多数是由自身免疫性疾病所致,大约40%的葡萄膜炎伴有全身性疾病^[2],如强直性脊柱炎、白塞病、溃疡性结肠炎、牛皮癣等。葡萄膜炎的类型和疾病性质根据病情需要进行相关的实验室检查和辅助检查^[3]进行确认。对糖皮质激素治疗不敏感的患者,常使用免疫抑制剂,如环孢素、环磷酰胺,但环磷酰胺的不良反应较大^[4]。环孢素是真菌的代谢产物,可抑制T细胞聚集,干扰T细胞识别抗原提呈细胞表面的人白细胞DR抗原(HLA-DR)受体,从而抑制T细胞的激活^[4,8]来控制炎症反应。对于糖皮质激素不敏感或病情反复不易控制的非感染性葡萄膜炎,可单独或联合使用糖皮质激素。本研究结果显示,经环孢素A胶囊治疗,患者视力明显提高,总有效率为84.72%;治愈率为40.28%,总有效率为83.33%。通过炎症的控制,可减缓并发症的发生或发展,为进一步的手术治疗创造条件。安全性方面,虽然个别患者出现肝、肾功能异常、血常规异常、血糖升高及血压升高等不良反应,但通过对症支持治疗后均好转,且无未见严重不良反应发生,提示环孢素A安全性较好。

综上所述,环孢素A胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎疗效较好,且安全性较好。由于本研究纳入样本量较小,此结论尚需大样本、多中心的随机对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] 杨培增.葡萄膜炎治疗研究进展[J].继续医学教育,2006,20(21):28.
- [2] Diaz-Ilopis M, Gallego-Pinazo R, Garcia-Delpech S, et al. General principles for the treatment of non-infectious uveitis[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(4):

舒芬太尼复合布托啡诺自控静脉镇痛在老年腰椎内固定术后的应用^Δ

吴勇辉*, 黄金平, 龚 耘(佛山市南海区第三人民医院, 广东 佛山 528000)

中图分类号 R614.2⁺4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2613-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.07

摘要 目的:观察舒芬太尼复合布托啡诺自控静脉镇痛在老年腰椎内固定术后的疗效和安全性。方法:60例老年腰椎内固定术患者按随机数字表法均分为舒芬太尼组(S组)和舒芬太尼复合布托啡诺(B组)。两组患者经诱导后,B组患者给予布托啡诺4 mg+舒芬太尼100 μg+0.9%氯化钠注射液100 ml;S组患者给予舒芬太尼100 μg+0.9%氯化钠注射液100 ml。两组患者首剂负荷量5 ml,维持量0.04 ml/kg,单次负荷量5 ml,锁定时间15 min,开始自控静脉镇痛。观察两组患者手术结束时(T₀)、术后1 h(T₁)、术后4 h(T₂)、术后12 h(T₃)、术后24 h(T₄)、术后48 h(T₅)时心率(HR)、平均动脉压(MBP)、呼吸频率(RR)、血氧饱和度(SPO₂)、静态疼痛视觉模拟(VAS)评分、Ramsay镇静评分及不良反应发生情况。结果:两组患者T₁~T₅各时点的HR、MBP、RR均显著低于同组T₀时,B组患者T₁~T₅各时点HR、MBP均显著低于S组,T₁~T₃各时RR均显著低于S组(P<0.05);两组患者T₀~T₅各时点的SPO₂比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者T₁~T₅各时点的VAS评分均显著高于同组T₀时,且S组显著低于B组(P<0.05);B组患者T₁~T₄各时点的Ramsay镇静评分均显著高于同组T₀时,且B组T₁~T₅显著高于S组(P<0.05)。S组患者不良反应发生率显著高于B组(P<0.05)。结论:舒芬太尼复合布托啡诺自控静脉镇痛在老年腰椎内固定术后具有较好镇痛疗效,且安全性较好。

关键词 舒芬太尼;布托啡诺;腰椎内固定术;自控静脉镇痛

Application of Sufentanil Combined with Butorphanol Patient-controlled Intravenous Analgesia in Elderly Patients Underwent Lumbar Internal Fixation

WU Yong-hui, HUANG Jin-ping, GONG Yun(Foshan Nanhai District Third People's Hospital, Guangdong Foshan 528000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of sufentanil combined butorphanol patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in elderly patients underwent lumbar internal fixation. METHODS: 60 elderly patients underwent lumbar internal fixation were randomly divided into sufentanil group (group S) and sufentanil combined with butorphanol group (group B). After induction, group B was given butorphanol 4 mg+ sufentanil 100 μg+0.9% Sodium chloride injection 100 ml; group S was given sufentanil 100 μg+0.9% Sodium chloride injection 100 ml; 2 groups were given loading-amount of initial dose 5 ml, maintenance dose 0.04 ml/kg, single loading-amount 5 ml and locking time 15 min for PCIA. HR, MBP, RR, SPO₂, VAS, Ramsay sedation score and ADR of 2 groups were observed at the end of operation (T₀), 1h after operation (T₁), 4 h after operation (T₂), 12 h after operation (T₃), 24 h after operation (T₄) and 48 h after operation (T₅). RESULTS: HR, MBP and RR of 2 groups at T₁-T₅ were significantly lower than at T₀. HR and MBP of group B were significantly lower than those of group S at T₁-T₅, and RR of groups were significantly lower than those of group S at T₁-T₃ (P<0.05); there was no statistical significance in SPO₂ between 2 groups at T₀-T₅ (P>0.05). VAS of 2 groups at T₁-T₅ were significantly higher than at T₀, that of group S was lower than that of group B (P<0.05). Ramsay sedation score of group B at T₁-T₄ were significantly higher than at T₀, that of group B at T₁-T₅ was higher than that of group S (P<0.05). The incidence of ADR in group S was significantly higher than in group B (P<0.05). CONCLUSIONS: Sufentanil combined with butorphanol PCIA have good analgesia effect and safety in elderly patients underwent lumbar internal fixation.

KEYWORDS Sufentanil; Butorphanol; Lumbar internal fixation; Patient-controlled intravenous analgesia

260.

- [3] 龙娟.选择性应用环孢霉素A联合激素治疗 Vogt-小柳-原田综合征的临床研究[D].广州:中山大学硕士学位论文,2009.
- [4] 杨培增,邢琳.我国近5年葡萄膜炎临床与基础研究进展[J].中华眼科杂志,2005,41(8):743.
- [5] 宋振英.眼科诊断学[M].北京:人民卫生出版社,1985:

Δ基金项目:2013年佛山市卫生局医学科研立项课题(No.306)

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:0757-85623005。E-mail:282618821@qq.com

501-502.

- [6] Jones NP. *Uveitis: an illustrated manual*[M]. Oxford: Butterworth, 1998:68-72.
- [7] Okada AA. Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: a basic manual and review of the literature [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2005, 13(5):335.
- [8] 郑曰忠,时冀川.免疫抑制剂在顽固性葡萄膜炎治疗中的应用[J].中华眼底病杂志,2010,26(5):492.

(收稿日期:2014-03-13 修回日期:2014-06-08)