

更昔洛韦治疗病毒性角膜炎的疗效及对血清炎症因子的影响

张启明

引用:张启明.更昔洛韦治疗病毒性角膜炎的疗效及对血清炎症因子的影响.国际眼科杂志 2019;19(3):376-379

作者单位:(430014)中国湖北省武汉市,江汉大学附属武汉市第六医院眼科

作者简介:张启明,男,本科,主治医师,研究方向:白内障、角膜疾病。

通讯作者:张启明.zqm359359@163.com

收稿日期:2018-09-07 修回日期:2019-01-31

摘要

目的:研究生物人工角膜联合更昔洛韦治疗病毒性角膜炎的效果及对血清炎症因子的影响。

方法:选取病毒性角膜炎患者54例54眼,随机分为观察组和对照组,在生物人工角膜移植手术基础上,观察组予以更昔洛韦治疗,对照组予以阿昔洛韦治疗。观察两组视力、角膜透明度、血清炎症因子以及细胞因子的变化情况。

结果:观察组和研究组的脱盲率分别为93%、89% ($P=0.642$);两组术后1wk,6mo视力与术前相比均明显改善 ($P<0.05$)。术后7d,两组IL-6、TNF- α 、INF- γ 、SOD、NO、MDA水平均较治疗前明显改善,且观察组指标改善优于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应无显著差异 ($P=0.556$)。

结论:生物人工角膜联合更昔洛韦治疗病毒性角膜炎疗效良好,提高视力,改善炎症情况,降低MDA水平。

关键词:生物人工角膜;更昔洛韦;病毒性角膜炎; γ -干扰素;丙二醛

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.06

The effect of Ganciclovir Pellicles in patients with viral keratitis and the effect on serum levels of inflammatory factors

Qi-Ming Zhang

Department of Ophthalmology, Wuhan Sixth Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Correspondence to: Qi - Ming Zhang. Department of Ophthalmology, Wuhan Sixth Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuhan 430014, Hubei Province, China. zqm359359@163.com

Received:2018-09-07 Accepted:2019-01-31

Abstract

• **AIM:** To study the effect of biological keratoconjunctivitis

combined with Ganciclovir Pellicles in patients with infectious keratitis and the effect on serum levels of inflammatory factors.

• **METHODS:** In this study, 54 patients with 54 eyes were selected as the research object and divided into the observation group and the control group according to the random number table method. All patients were treated with bioartificial corneal transplantation. The patients in the observation group were treated with Ganciclovir eye drops, and the control group was treated with Aciclovir eye drops. The changes of LogMAR visual acuity, corneal transparency, serum inflammatory factors and cytokines were analyzed.

• **RESULTS:** The rates of getting rid of blindness in the observation group and the study group were 93% and 89% respectively ($P=0.642$). The LogMAR visual acuity of two groups were significantly improved in 1wk and 6mo after operation compared with that before operation ($P<0.05$). At 7d after operation, the levels of IL-6, TNF- α , INF- γ , SOD, NO and MDA in the two groups were significantly improved, and the improvement of the indexes in the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). The rate of adverse reaction rate between two groups showed no significant difference ($P=0.556$).

• **CONCLUSION:** Biological keratoconus combined with Ganciclovir has a good effect on viral keratitis, which can improve vision, inflammation and reduce the level of MDA.

• **KEYWORDS:** biologic keratoderm; Ganciclovir; viral keratitis; INF- γ ; MDA

Citation: Zhang QM. The effect of Ganciclovir Pellicles in patients with viral keratitis and the effect on serum levels of inflammatory factors. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(3):376-379

0 引言

角膜是眼睛前部的透明屏障,覆盖着虹膜、瞳孔、前房,并对其具有保护作用,同时角膜还具有屈光功能,是眼睛的重要屈光间质,对人体的视觉功能极其重要^[1-2]。但是当角膜由于细菌、病毒、真菌侵袭发生感染时,会导致感染性角膜炎发生,是严重的致盲性角膜疾病的一种,多与植物性外伤有关^[3-4]。该类患者若不及时且有效地进行治疗则会导致失明,临床多采取激素、广谱抗生素的治疗措施^[5-6],但是对于一些严重患者则需要采取角膜移植术进行治疗,人工角膜采用一种人造装置,能够代替混浊的角膜发挥角膜的屈光和保护功能^[7]。猪在解剖以及生理

表 1 两组的基线资料比较

组别	眼数	性别		眼别		病灶累计范围		深度	
		男	女	右眼	左眼	≤5mm	>5mm	≤2/3	>2/3
观察组	27	18(67)	9(33)	16(59)	11(41)	3(11)	24(89)	2(7)	25(93)
对照组	27	13(48)	14(52)	12(44)	15(56)	5(19)	22(81)	4(15)	23(85)
χ^2		1.893		1.187		-		-	
<i>P</i>		0.169		0.276		0.448		0.387	

注:观察组:术后予以更昔洛韦滴眼液治疗;对照组:术后予以阿昔洛韦滴眼液治疗。-:采用 Fisher 确切概率法。

表 2 两组研究对象的视力变化情况

组别	眼数	术前	术后 1wk	术后 6mo
观察组	27	2.11±0.36	1.04±0.33 ^a	0.43±0.22 ^{a,c}
对照组	27	2.09±0.35	0.95±0.41 ^a	0.41±0.24 ^{a,c}

注:观察组:术后予以更昔洛韦滴眼液治疗;对照组:术后予以阿昔洛韦滴眼液治疗。^a*P*<0.05 vs 术前;^c*P*<0.05 vs 术后 1wk。

等方面与人体具有相似性,以猪角膜作为生物人工角膜进行角膜移植术能够缓解角膜紧缺的临床现状^[8]。病毒性角膜炎是由于病毒感染而引起的,最常见的是单纯疱疹病毒感染,具有治愈难、易复发及病程长的特点^[9],更昔洛韦是一种抗病毒药物,本研究通过生物人工角膜联合更昔洛韦对病毒性角膜炎进行治疗,取得了良好的效果,结果如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-08/2017-08 本院收治的病毒性角膜炎患者 54 例 54 眼,其中男 31 例,女 23 例;年龄 22~66 (平均 42.09±6.37) 岁;按照随机数字表方法,将本次的研究对象随机分为观察组和对照组,各 27 例,两组研究对象的一般资料差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性(表 1)。本次研究方案已经在本院伦理委员会备案并获得批准,同时所有研究对象均对本研究了解并且签订知情同意书。纳入标准:(1)患者符合病毒性角膜炎的诊断标准且病变累及角膜基质;(2)术前患者的最佳矫正视力在 0.05 以下;(3)年龄 18~80 岁。排除标准:(1)对本研究用药过敏者;(2)具有血小板降低或其他血液系统疾病者;(3)治疗开始前 2wk 内服用过抗病毒药物者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 对患者进行术前准备,行球后麻醉,依据患者的病变范围进行环钻的选择,去除混浊以及病变的组织,接近后弹力层深度,将生物人工角膜在生理盐水漂洗约 10~20s 后,以相同型号的环钻取生物人工角膜植片缝于角膜植床上。全部患者均予以上述方式进行生物人工角膜移植,术后 2wk 内对照组患者予以阿昔洛韦滴眼液(规格:8mL:8mg)抗病毒治疗,5 次/d,2 滴/次;观察组患者予以更昔洛韦滴眼液(规格:8mL:8mg)进行抗病毒治疗,4 次/d,2 滴/次。此外,在术后的 6mo 内,患者需应用他克莫司滴眼液(规格:5mL:5mg)以及羟丙甲纤维素滴眼液(规格:15mL:75mg)。

1.2.2 分析指标

1.2.2.1 视力 分别于术前 1wk、术后 1wk、6mo 对患者进行视力检查,将 BCVA 框架眼镜的矫正视力转换成 LogMAR 视力,其中 2.2、2.3、2.5、3.0 依次表示数指、手动、光感以及无光感^[10]。

1.2.2.2 炎症因子检测 治疗前及治疗后 1wk 对研究对象的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(INF- γ)水平进行检测。于清晨抽取患者空腹血液 5mL,采用 ELISA 检测方法对 IL-6、TNF- α 、INF- γ 水平进行检测,试剂盒选自黄石研科生物科技有限公司,检测步骤严格遵照说明进行。

1.2.2.3 细胞因子 SOD、NO、MDA 水平检测 分别于治疗前以及术后 7d 时,清晨患者空腹时抽取 5mL 静脉血液,采用硝酸还原法对 NO 水平进行测定,以分光光度法对超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(matondialdehyde, MDA)水平进行测定。

统计学分析:本研究所有数据均采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。其中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量的方差分析,治疗前后的组内两两比较采用 LSD-*t* 检验,相同时间点的组间比较采用两独立样本 *t* 检验;治疗前后的组内比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料以 % 表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者的视力变化情况 本研究对患者进行随访 6mo,无失访病例。LogMAR 视力的脱盲标准是 0.05,观察组和研究组的脱盲人数分别为 25 例和 24 例,脱盲率分别为 93% 和 89%,差异无统计学意义(*P*=0.642)。术前术后两组间的视力比较,差异无明显统计学意义(*P*>0.05),两组术后 1wk、6mo 与术前相比均明显改善,且术后 6mo 比术后 1wk 效果显著,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 两组血清炎症因子变化情况 术前两组 IL-6、TNF- α 、INF- γ 水平差异无明显统计学意义(*P*>0.05)。术后 7d 时,均较治疗前明显改善,差异有统计学意义(*P*<0.05)。术后 7d 时,组间比较,观察组的 IL-6 明显低于对照组,INF- γ 明显高于对照组, TNF- α 低于对照组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.3 两组患者的 SOD、NO、MDA 水平比较 术前两组 SOD、NO、MDA 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。术后 7d 时,两组 SOD、NO、MDA 均较治疗前明显改善,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。术后 7d 时,观察组的 SOD

表3 两组血清炎症因子变化情况

组别	IL-6		TNF-α		INF-γ	
	术前	术后 7d	术前	术后 7d	术前	术后 7d
观察组	97.31±20.64	56.22±14.58 ^a	71.39±2.18	65.44±2.19 ^a	61.34±15.58	123.46±11.89 ^a
对照组	98.37±21.55	71.37±15.32 ^a	72.55±2.26	68.42±2.01 ^a	60.48±16.67	96.37±13.54 ^a
<i>t</i>	0.185	3.722	1.92	5.209	0.196	7.812
<i>P</i>	0.854	<0.01	0.060	<0.01	0.845	<0.01

注:观察组:术后予以更昔洛韦滴眼液治疗;对照组:术后予以阿昔洛韦滴眼液治疗。^a*P*<0.05 vs 术前。

表4 两组患者的SOD、NO、MDA水平比较

组别	NO(μmol/L)		SOD(U/mL)		MDA(nmol/L)	
	术前	术后 7d	术前	术后 7d	术前	术后 7d
观察组	153.47±32.09	70.21±19.26 ^a	89.25±14.31	116.51±23.55 ^a	6.85±1.28	4.21±1.12 ^a
对照组	158.39±35.46	88.54±23.09 ^a	87.43±12.58	90.46±21.49 ^a	6.79±1.44	5.69±1.28 ^a
<i>t</i>	0.535	3.168	0.496	4.246	0.162	4.522
<i>P</i>	0.595	0.003	0.622	<0.01	0.872	<0.01

注:观察组:术后予以更昔洛韦滴眼液治疗;对照组:术后予以阿昔洛韦滴眼液治疗。^a*P*<0.05 vs 术前。

明显高于对照组,NO、MDA明显低于对照组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),见表4。

2.4 随访情况 本研究中未出现失访病例。在随访过程中,观察组有1例患者发生移植后排斥反应,1例患者出现眼内压一过性升高,不良反应率为7%。对照组有1例患者出现眼压升高,不良反应率为4%。两组的不良反应率差异无统计学意义(*P*=0.556)。发生基质排斥的患者,人工角膜发生轻度的水肿,给予雌激素进行滴眼以及配戴治疗性的角膜接触镜干预后好转;出现眼内压升高的患者给予降眼压滴眼液滴眼后恢复正常眼压。

3 讨论

角膜移植术可以用于治疗角膜疾病,从而提高患者视力,并恢复其解剖结构,改善外观,但是,由于目前角膜的同种异体供体缺乏,许多患有角膜疾病的患者不能得到及时的治疗导致失明,因此急需安全有效的角膜移植术的材料。Zhang等^[11]通过对真菌性角膜炎患者实行角膜板层移植术发现效果良好,术后6mo未出现感染复发现象,以及排斥反应或其他严重的不良反应等,术后植片角膜片逐渐透明。郑钦象等^[8]通过研究发现由猪的角膜组织被生物技术处理之后所制成的角膜基质用于人体效果良好具有有效性和安全性。本研究中,两组患者的术后1wk,6mo视力均较术前显著提高(*P*<0.05),且术后6mo视力高于术后1wk(*P*<0.05),术后的视力恢复效果良好。

本研究中,血清炎症因子IL-6、TNF-α、INF-γ水平在观察组和治疗组在术后7d时均有显著的改善(*P*<0.05),且观察组优于对照组(*P*<0.05)。IL-6由机体的Th2细胞进行分泌,INF-γ由机体的Th1细胞进行分泌,当Th1/Th2水平失衡时,二者分泌的炎症因子水平也会出现异常,在病毒性角膜炎的患者体内,二者失衡,因此出现炎症因子异常分泌,其中具有抵抗、抑制病毒,减轻炎症效果的INF-γ分泌减少,而IL-6、TNF-α分泌却增加,本研究中通过更昔洛韦的应用,改善了二者的失衡状态。

此外,SOD、NO、MDA水平在术后7d时,观察组和对

照组也均出现了显著性改善(*P*<0.05),且术后7d时,观察组的SOD明显高于对照组(*P*<0.01),NO、MDA明显低于对照组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。病毒感染会导致患者角膜局部和血清中的SOD水平显著下降,影响细胞的功能,对于细胞内线粒体的能量代谢的影响尤为严重,可引起细胞自溶^[12-13];MDA能够反映出自由基的代谢水平,自由基反应能够引发直至发生过氧化从而形成脂质过氧化物(LPO),对内皮细胞造成损伤,从而发生通透性的改变以及退行性变,而MDA是LPO的产物,能够促发粥样斑块的形成,反映机体的自由基代谢水平,自由基的损伤与疱疹病毒所致的角膜炎具有一定关系^[13]。本研究中,治疗后两组患者的SOD和MDA水平均具有明显的改善。NO是一种氧化应激的指标,反映机体的氧化应激情况,在病毒性角膜炎患者的血清和泪液中均呈现异常的水平,反映出患者的抗氧化能力异常,此外NO对于机体的免疫失衡也有临床参考价值^[14]。在本研究中,患者的以上指标均有明显的改善。此外,更昔洛韦是一种核苷类广谱抗病毒药物,与阿昔洛韦相比,更昔洛韦的水溶性和生物利用度更好,因此观察组的治疗效果更好。

综上所述,生物人工角膜联合更昔洛韦对病毒性角膜炎疗效良好,不仅术后能够提高患者视力,改善患者的炎症情况,还能降低NO、MDA水平,提高SOD水平,改善患者的氧化应激状态。

参考文献

- 1 齐林嵩, 邹志康, 田青, 等. 中美空军飞行学员医学选拔对照实证研究——角膜异常. 空军医学杂志 2016;32(1):28-30
- 2 Kam KW, Yung W, Li G, et al. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection* 2017;45(6):1-9
- 3 杨华, 唐德荣. 共聚焦显微镜在感染性角膜炎诊断及疗效判定中应用价值. 现代仪器与医疗 2016;22(4):23-25
- 4 Zhu H, Kochevar IE, Behlau I, et al. Antimicrobial Blue Light Therapy for Infectious Keratitis: *Ex Vivo* and *In Vivo* Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1):586-593
- 5 Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A. Observation of Retrocorneal Plaques in Patients With Infectious Keratitis Using Anterior Segment

Optical Coherence Tomography. *Cornea* 2017;36(10):1237-1242
 6 杨杰, 汪恽, 温积权, 等. 感染性角膜炎患者的病原菌分布与耐药性分析. *中华医院感染学杂志* 2016;26(19):4497-4499
 7 孟晓丽, 黄一飞, 王丽强, 等. 国产化人工角膜植入兔眼的稳定性评估. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2016;18(4):203-208
 8 郑钦象, 华闪闪, 赵泽林, 等. 生物人工角膜治疗感染性角膜炎的安全性和有效性. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2016;18(4):215-218
 9 杨海昊, 汤继芹, 于莹, 等. 中药治疗病毒性角膜炎组方用药规律分析. *吉林中医药* 2016;36(8):808-810
 10 Liu W, Merrett K, Griffith M, *et al.* Recombinant human collagen for

tissue engineered corneal substitutes. *Biomaterials* 2008;29(9):1147-1158
 11 Zhang MC, Liu X, Jin Y, *et al.* Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma. *Am J Transplant* 2015;15(4):1068-1075
 12 边海霞, 张红兵. 单纯疱疹病毒性角膜炎抗氧化治疗的临床观察. *昆明医科大学学报* 2014;35(12):134-136
 13 胡军, 郭含睿, 熊渝进. 大剂量维生素 C 对单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效分析. *重庆医学* 2008;37(11):1226-1227
 14 王昕华. 更昔洛韦对单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清及泪液相关指标的影响. *海南医学院学报* 2016;22(3):300-302

最新中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2040(3435)	2(2)	0.953(1.073)	1(4)	78.4	1
眼科新进展	1273(545)	3(4)	0.690(1.344)	4(3)	60.5	2
国际眼科杂志	2446(5519)	1(1)	0.667(1.412)	5(2)	57.2	3
中华眼底病杂志	865	5	0.878	2	54.3	4
中华实验眼科杂志	1018	4	0.692	3	46.2	5
临床眼科杂志	513	7	0.523	6	38.5	6
眼科	387	8	0.398	8	27.1	7
中华眼视光与视觉科学杂志	528	6	0.390	9	25.5	8
中国斜视与小儿眼科杂志	256	9	0.470	7	10.1	9
9种期刊平均值	1036		0.629			

摘编自 2018 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)