

抗病毒药联合甲基强的松龙治疗病毒性视神经炎

李迎春¹,樊映川²,胡建斌²,陈豫川¹,刘娅莉¹,江梅¹

作者单位:¹(610041)中国四川省成都市,四川大学华西第四医院眼科;²(610072)中国四川省成都市,四川省医学科学院 四川省人民医院眼科

作者简介:李迎春,女,硕士,研究方向:眼底病、白内障。

通讯作者:樊映川,男,主任医师,硕士研究生导师,眼科主任,四川省学术及技术带头人,中华医学会眼科分会防盲学组副组长,四川省康复医学会眼科专委会主任委员,研究方向:眼底病。fanycw@126.com

收稿日期:2012-02-01 修回日期:2012-03-02

Preliminary clinical research on the viral optic neuritis in a comprehensive therapy of anti-viral drug combined methylprednisolone

Ying-Chun Li¹, Ying-Chuan Fan², Jian-Bin Hu², Yu-Chuan Chen¹, Ya-Li Liu¹, Mei Jiang¹

¹Department of Ophthalmology, No. 4 West China Teaching Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China;²Department of Ophthalmology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Chuan Fan. Department of Ophthalmology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. fanycw@126.com

Received:2012-02-01 Accepted:2012-03-02

Abstract

• **AIM:** To compare the effect of the treatment on viral optic neuritis in a comprehensive therapy of Ganciclovir combined methylprednisolone and comprehensive therapy of methylprednisolone.

• **METHODS:** Forty-one cases 41 patients (60 eyes) with viral optic neuritis were randomly divided into a control group with 20 cases (30 eyes) and a treatment group with 21 cases (30 eyes). Visual acuity and visual evoked potential (VEP) were observed on patients before treatment and on 3rd, 7th, 14th, 30th, 90th, 180th day after treatment.

• **RESULTS:** Visual acuity and LP₁₀₀ in two groups were improved over time ($P < 0.01$). Visual recovery had begun on 3rd day after treatment, visual acuity in the treatment group was better than that in the control group after 1 month ($P = 0.009$), no difference was between the two groups in improved visual acuity after 6 months ($P > 0.05$); the trend that LP₁₀₀ in both groups was improved with time ($P < 0.01$) was showed, a fast recovery rate was

showed for LP₁₀₀ in both groups in treatment early (within 2 weeks) stage, the difference was significant compared with pretreatment ($P < 0.01$). However, the recent recovery effect on LP₁₀₀ in the treatment group was better than that in the control group and a little difference was showed in the late treatment stage.

• **CONCLUSION:** Visual acuity and LP₁₀₀ can be more quickly improved and the optic nerve electrical activity be strengthened in the comprehensive therapy of Ganciclovir combined methylprednisolone to treat viral optic neuritis compared with the comprehensive therapy of methylprednisolone so as to improve the visual quality of patients.

• **KEYWORDS:** optic neuritis; Ganciclovir; methylprednisolone

Li YC, Fan YC, Hu JB, et al. Preliminary clinical research on the viral optic neuritis in a comprehensive therapy of anti-viral drug combined methylprednisolone. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(4):716-719

摘要

目的:比较更昔洛韦联合甲基强的松龙综合疗法和甲基强的松龙综合疗法治疗病毒性视神经炎(optic neuritis, ON)的疗效。

方法:将41例60眼病毒抗体检测阳性的ON患者随机分为治疗组(更昔洛韦组,21例30眼)和对照组(20例30眼)。于治疗前和治疗后3,7,14,30,90,180d观察两组患者的视力、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)。

结果:两组患者的视力、LP₁₀₀随时间得到改善($P < 0.01$)。两组患者视力在治疗的第3d开始恢复,治疗30d时治疗组视力明显优于对照组($P = 0.009$),治疗180d时两组视力改善无差异($P > 0.05$);两组LP₁₀₀在治疗初期(14d内),恢复速率均快,与治疗前差异具有统计学意义($P < 0.01$),但LP₁₀₀的近期恢复效果治疗组优于对照组,远期差别减小。

结论:更昔洛韦联合甲基强的松龙综合疗法较单纯甲基强的松龙综合疗法治疗ON能更快提高患者视力,增强视神经电活动,改善患者视觉质量。

关键词:视神经炎;更昔洛韦;甲基强的松龙

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.04.38

李迎春,樊映川,胡建斌,等.抗病毒药联合甲基强的松龙治疗病毒性视神经炎.国际眼科杂志2012;12(4):716-719

0 引言

视神经炎(optic neuritis, ON)是一种能够阻碍视神经传导功能,引起视功能一系列改变的视神经病变。其病因复杂,在西方国家约25%的多发性硬化患者首表现为ON^[1],其治疗目前仍以美国视神经炎治疗研究小组(ONIT)

表 1 两组患者一般资料和治疗前的视力及 VEP 分布情况

项目	治疗组(21 例)	对照组(20 例)	检验值	P
性别(男/女)	8/13	9/11	$\chi^2 = 0.201$	0.654
平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	31.2 ± 3.4	27.5 ± 3.1	$t = 1.307$	0.400
病程(最长 ~ 短, d)	13.62 (46 ~ 1)	18.90 (60 ~ 1)	$t = -0.851$	0.199
前驱病史(眼痛、头痛、发热、 上感史及神经病史等, 例)	13	15	$\chi^2 = 0.268$	0.605
视力(眼)				
无光感	3	5		
光感	2	1		
手动	4	2		
数指	4	4	$\chi^2 = 4.305$	>0.05
<0.1	4	6		
<0.4	9	8		
≤0.5	4	4		
P ₁₀₀ 潜伏时(ms)	128.33 ± 7.36	129.14 ± 9.11	$t = 0.242$	0.810
未记录到 P 波(眼)	7	7	$\chi^2 = 2.017$	0.365
P ₁₀₀ 波振幅降低(眼)	12	13		
P ₁₀₀ 波振幅正常(眼)	2	0		

的研究结果即糖皮质激素为主的综合治疗为主流方案。但文献报道既往病毒感染是健康人群发生视神经炎的一大原因^[2,3],不少学者认为其发病与病毒感染密切相关^[4,5],有个案报道^[6,9]抗病毒药用于视神经炎及其它颅神经病变的治疗显示出良好效果。但目前尚未见糖皮质激素联合运用抗病毒药治疗 ON 的随机对照研究,本研究对此进行了相关临床观察,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 对 2008-10/2010-03 收入院的 ON 患者进行系统的眼科学、神经内科学、影像学及实验室检查,将确诊为 ON、病毒血清学检测抗体阳性(ELISA 法进行血清中抗弓形虫、单纯疱疹病毒 I, II 型、巨细胞病毒、风疹病毒、带状疱疹病毒抗体检测)的 41 例患者纳入本研究,排除孕妇、胃溃疡、精神病史者。

1.2 方法

1.2.1 ON 诊断标准 诊断参考 ONTT 的 ON 诊断标准^[10]:(1)伴或不伴眼痛的急性视力下降;(2)神经纤维束损害相关的视野异常;(3)至少具备以下两项之一:相对性瞳孔传入障碍;视觉诱发电位异常;(4)无压迫性、缺血性、中毒性、遗传性、代谢性和浸润性视神经病临床和实验室证据;(5)无导致急性视力下降的视网膜疾病和其他眼部、神经系统疾病的临床和实验室证据。

1.2.2 治疗方法 对照组采用甲基强的松龙 + 神经营养药物的综合治疗:用复方丹参冻干粉针、能量合剂、维生素 B 族、复方血栓通胶囊等营养神经、扩血管治疗,总疗程 ≥ 47d。糖皮质激素的抗炎治疗:参照美国 ONTT 给药方案^[10]:甲基强的松龙 1g 静脉滴注, qd × 3d。继以口服泼尼松片 1mg/(kg · d), qd × 11d,后减为 20mg, qd × 15d,最后减为 10mg, qd × 18d 停药(其中儿童甲基强的松龙按 2 ~ 10mg/kg 静脉滴注 qd × 3d。激素减量期:继以改为口服强的松 1 ~ 1.5mg/kg, qd × 11d;短期减量过程:即 20mg, qd × 15d,最后减为 10mg, qd × 18d),疗程共计 47d。治疗组在对照组基础上添加注射用更昔洛韦 5mg/kg 静脉滴注, bid × 7d。两组治疗的全程均补钾补钙,应用保护胃黏膜的药

表 2 两组治疗后 30d 和 180d 视力比较 眼

组别	30d 后		180d 后	
	≥0.8	<0.8	≥1.0	<1.0
对照组	9	21	14	16
治疗组	18	12	19	11
χ^2	5.455		1.684	
P	<0.05		0.194	

物,并监控血压。在治疗前及治疗后 3, 7, 14, 30, 90, 180d 时门诊随访视力、VEP。

统计学分析:应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;经正态性检验及方差齐性检验,满足正态性、方差齐采用 t 检验;多组计量资料经正态性检验及方差齐性检验,满足正态性、方差齐采用重复序列方差分析;多重比较满足正态性、方差齐采用 SNK- q 检验;计数(分类)资料频数分布采用 χ^2 或秩和检验;检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般资料及并发症 两组患者的年龄、病程、前驱症状、治疗前视力和 VEP 等级均无明显差别(表 1)。两组患者治疗期间并发症情况及处理:共有 1 例在治疗过程中出现了较明显的激素副作用,急性胃黏膜出血,退出临床观察。其余常见为体质量增加,少许痤疮等均不影响继续治疗及观察。治疗组患者连续使用更昔洛韦 7d, 180d 内随访均未见粒细胞减少症(中性粒细胞减少症),贫血、血小板减少症、出血和感染等毒性副反应。

2.2 视力 两组患者治疗后各组段视力均较治疗前有显著提高($P < 0.01$),治疗第 3d 开始视力出现恢复,治疗 30d 后治疗组视力明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); 180d 后, ≥1.0 的眼数,治疗组为 19 眼(63%),对照组为 14 眼(47%),两组间无统计学差异(表 2)。

2.3 视觉诱发电位 两组 LP₁₀₀ 均有随时间改善的趋势,早期恢复速率快,在治疗第 14d 时与治疗前差异具有统计学

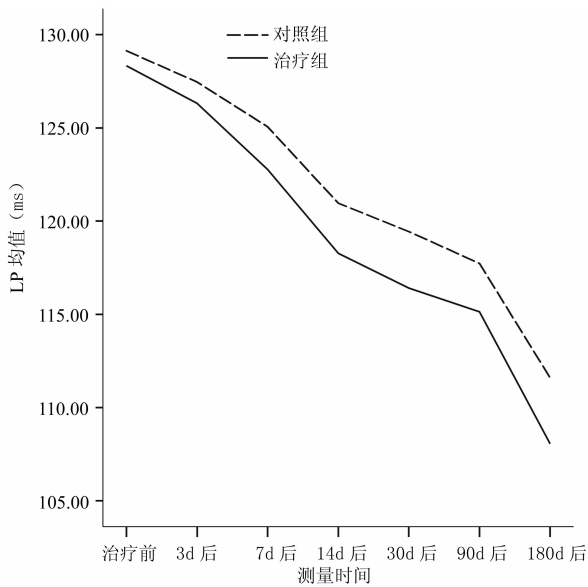


图1 两组不同时间点 LP 均值线图。

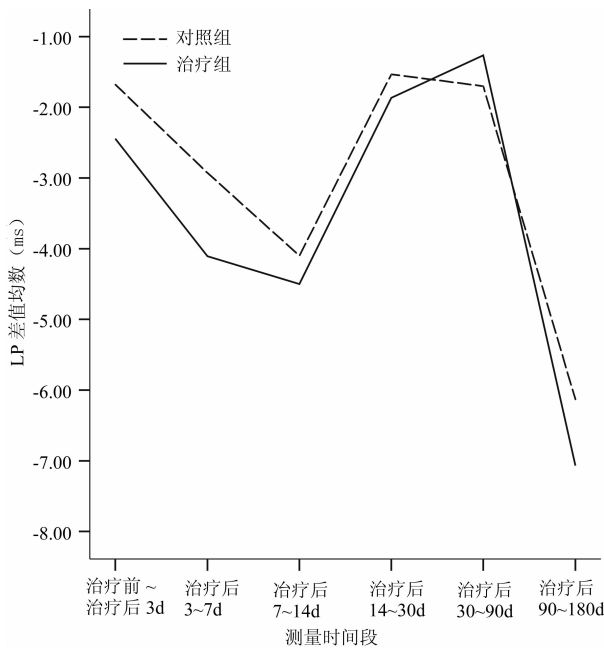


图2 两组不同时间段 LP 差值均数线图。

意义 ($P < 0.01$), 但随后减缓。如图 1 所示: 治疗组 LP₁₀₀ 前后测量点的差值在治疗初期低于对照组, 随后趋于接近, 说明 LP₁₀₀ 的近期恢复效果治疗组优于对照组, 远期差别减小 (图 2)。

3 讨论

视神经炎病因复杂, 诸多文献报道多发性硬化、免疫介导等是诱发该病的主要原因, 近年的研究认为病毒感染与视神经炎发病密切相关^[4,5,11,2], 可能是介导或参与其发病的重要病因^[12]。在治疗方面, 国外很多眼科学者认为急性视神经炎可以自愈, 可以不需要药物治疗; 而我国的临床观察认为, 急性视神经炎鲜有自愈者, 且病情常随时间不断加重, 甚至导致视神经萎缩、视功能丧失, 有必要给予药物治疗。目前我国 ON 的主流治疗方案^[13] 是给予大剂量糖皮质激素再换为口服类固醇为主的抗炎、改善微循环、营养神经、必要时联用抗生素等综合治疗法, 但疗效报道尚不令人满意。

贝尔氏面瘫也是一种临床上不能肯定病因、但与病毒感染密切相关的疾病, 其治疗手段也主要是激素。de Almeida 等^[9] 对激素及激素联合抗病毒治疗的随机对照临床试验进行系统评价和 META 分析显示: 用皮质类固醇治疗贝尔面瘫可降低面部康复不理想的危险, 而皮质类固醇与抗病毒药联用比单用抗病毒药疗效更好 ($RR = 0.48, P = 0.004$), 比单用皮质类固醇更能降低面部康复不理想的危险 ($RR = 0.75, P = 0.005$)。这提示我们, 可能由病毒感染引起“多因素”疾患使用相应的抗病毒药物治疗^[14] 可能是重要的病因治疗。

本研究纳入的 ON 患者血清病毒抗体检测阳性者, 占同期因 ON 住院患者的 63.0%, 而且临床观察发现患者多有近期感冒等病毒感染病史, 提示病毒感染是视神经炎的一大原因。免疫学检测 75.8% 血清免疫球蛋白 IgM, IgE, IgG 升高, 70.7% 补体 CH50, C4, B 因子降低, 43.9% 血沉增快, 抗“O”检测阳性率 39.0%, 与文献报道相似^[4], 提示变态反应与视神经炎的发病密切相关。而引起变态反应的原因可能为病毒感染, 有报道髓磷脂碱性蛋白 (MBP 是中枢神经髓鞘膜的主要蛋白, 占髓鞘蛋白总量的 30%, 被作为白质损伤的生化指标^[15]。国内有学者^[16] 报道重度病毒性脑炎患儿脑脊液中 MBP 显著增高。) 免疫大鼠可诱导出类似人类的急性视神经炎模型, 病理检查发现视神经局部有中性粒细胞、单核细胞浸润^[17], 因此病毒感染后引起自身视神经髓磷脂碱性蛋白抗原性发生变化, 从而激活免疫系统可能是临床视神经炎的重要发病机制之一。本研究用广谱抗病毒药更昔洛韦^[18] 联合甲基强的松龙治疗病毒抗体阳性的 ON 患者, 与常规单纯激素为主治疗 ON 相比, 早期疗效优于对照组, 对患者视功能恢复快。这些结果提示病毒感染可能是急性视神经炎的主要病因, 抗病毒治疗能够达到对因治疗的目的, 治疗效果更好。

综上, 急性视神经炎治疗前有必要进行病因分析, 对有病毒感染证据的患者, 治疗时联合抗病毒治疗疗效更佳。但本研究由于样本量小, 观察时间短, 其确切疗效有待大样本随机对照研究证明。

参考文献

- 1 Beck RW, Probe JD. What we have learned from the optic neuritis treatment trail. *Ophthalmology* 1995;102(10):1504-1508
- 2 Martin C, Enbom M, Soderstrom M, et al. Absence of seven human herpesviruses, including HHV-6, by polymerase chain reaction in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1997;95(5):280-283
- 3 Corssmit EP, Leverstein-van Hall MA, Portegies P, et al. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J Neurovirol* 1997;3(6):460-464
- 4 蔡莉, 王雨生, 胡丹. 视神经炎 98 例病因学临床分析. *国际眼科杂志* 2007;7(3):734-735
- 5 韦企平, 孙艳红, 宫晓红, 等. 儿童视神经炎 83 例的病因和预后. *国际眼科杂志* 2005;5(1):123-125
- 6 Roelandt V, Fayol L, Hugoneng C, et al. Retrobulbar optic nerritis and chicken pox: A case report in a child. *Arch Pediatr* 2005;12(3):278-280
- 7 Pless ML, Malik SI. Relapsing-remitting, corticosteroid-sensitive, varicella zoster virus optic neuritis. *Pediatric Neurology* 2003;29(5):

422-424

8 Mechai F, Boutolleau D, Manceron V, *et al*. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient; response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J Medical Virol* 2007; 79(7):931-934

9 de Almeida JR, Al Khabori M, Guyatt GH, *et al*. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302(9):985-993

10 Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, *et al*. A random sized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(9): 581-588

11 Nikoskelainen E, Salmi A, Nikoskelainen J, *et al*. Virus antibody levels in serum and cerebrospinal fluids specimens from patients with optic neuritis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977;63: 193-198

12 蓝育青,张驰,夏朝霞,等.急性视神经炎的临床特征和疗效分析.国际眼科杂志 2008;8(9):1935-1937

13 陈贻言.甲泼尼松龙联合施普善治疗急性视神经炎疗效观.国际眼科杂志 2004;4(3):576-577

14 金义翠.新一代抗病毒药物法昔洛韦.广州医药 2002;33(6):6

15 曹正霖,刘景发,尹庆水.脊髓损伤患者血清及脑脊液中髓鞘碱性蛋白的动态变化及意义.中国矫形外科杂志 2001;8(5):480-482

16 王炜,罗克嫫,李根山,等.病毒性脑炎患儿脑脊液中神经元特异性烯醇酶与髓鞘碱性蛋白的活性对比.临床荟萃 2004;19(11):645

17 Potter NT, Bigazzi PE. Acute optic neuritis associated with immunization with the CNS myelin proteolipid protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1717-1722

18 姜宏,李保院,韩业坤,等.更昔洛韦的临床应用进展.齐鲁药事 2006;25(3):166-168

《国际眼科杂志》中文版英文刊名 更改为 International Eye Science

遵照有关专家建议,为了把《国际眼科杂志》中文版和英文版共用的英文刊名彻底分开,经请示新闻出版主管部门同意,自2012年1月起,《国际眼科杂志》中文版英文刊名由原来的 International Journal of Ophthalmology 更改为 International Eye Science(IES),《国际眼科杂志》英文版专用刊名为 International Journal of Ophthalmology(IJO),特此公告。

国际眼科杂志社

2011-12-25