

膦甲酸钠滴眼液治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎

于 静¹, 张明昌²

作者单位:¹(431900) 中国湖北省钟祥市人民医院眼科;
²(430022) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学附属协和医院眼科

作者简介: 于静, 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 于静. 1650305918@qq.com

收稿日期: 2012-02-27 修回日期: 2012-04-09

Clinical investigation of foscarnet sodium eye drops for the treatment of epithelial herpes simplex keratitis

Jing Yu¹, Ming-Chang Zhang²

¹Department of Ophthalmology, Zhongxiang People's Hospital, Zhongxiang 431900, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Jing Yu. Department of Ophthalmology, Zhongxiang People's Hospital, Zhongxiang 431900, Hubei Province, China. 1650305918@qq.com

Received: 2012-02-27 Accepted: 2012-04-09

Abstract

• **AIM:** To investigate clinical effect of epithelial herpes simplex keratitis (HSK) treated by foscarnet sodium eye drops in the early and middle term.

• **METHODS:** Totally 60 cases (60 eyes) with HSK at Zhongxiang People's Hospital from March 2008 to December 2009 were enrolled. All the patients were divided into control group and experimental group randomly. Control group patients were treated by ganciclovir eye drops, 8 times per day, while experimental group patients were treated by foscarnet sodium eye drops, 6 times per day. All patients were treated for 14 days and were followed up for 2 years. The medication outcome and recurrence rate were investigated.

• **RESULTS:** There were no significant differences between control and experimental group in clinical characteristics of patients including age, gender, mean score of symptoms and signs before treatment ($P > 0.05$). After therapy, both the corneal ulcer area and the score of symptoms and signs in control group patients and experimental group patients decreased significantly than those before treatment ($P < 0.05$). But between two groups after treatment, the differences were not remarkable ($P > 0.05$). In the 2 years' follow-up, the recurrence rate in experimental group was significantly

reduced compared with that in control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Foscarnet sodium eye drops play a similar role in therapy of HSK with ganciclovir eyedrops in early stage, while may decrease the recurrence rate of HSK in the middle term.

• **KEYWORDS:** epithelial herpes simplex keratitis; foscarnet sodium; treatment effect

Yu J, Zhang MC. Clinical investigation of foscarnet sodium eye drops for the treatment of epithelial herpes simplex keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(5):899-901

摘要

目的: 探讨膦甲酸钠滴眼液治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 的近中期疗效。

方法: 选取 2008-03/2009-12 在钟祥市人民医院眼科门诊确诊的 60 例 60 眼上皮型 HSK 患者, 将其随机分为对照组和试验组两组。对照组采用更昔洛韦滴眼液, 8 次/d; 试验组采用膦甲酸钠滴眼液, 6 次/d, 用药时间均为 14d。观察治疗后 3, 7, 10, 14d 的角膜溃疡面积、眼部症状体征评分, 统计治愈率。随访 2a, 统计随访期间上皮型 HSK 的复发率。

结果: 两组患者治疗前的一般情况、症状体征评分无显著差异 ($P > 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组患者的角膜溃疡面积、眼部症状体征评分均明显下降 ($P < 0.05$), 但两组之间的角膜溃疡面积、眼部症状体征评分和治愈率均无明显差异 ($P > 0.05$)。随访 2a 期间, 试验组和对照组患者的复发率分别是 13%, 27%, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

结论: 膦甲酸钠滴眼液在治疗上皮型 HSK 的近期疗效与更昔洛韦滴眼液相同, 但中期复发率低于更昔洛韦滴眼液。

关键词: 上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎; 膦甲酸钠; 治疗效果

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.27

于静, 张明昌. 膦甲酸钠滴眼液治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎. 国际眼科杂志 2012;12(5):899-901

0 引言

单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 引起的角膜感染称为单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK), 根据角膜病变累及的部位和病理生理特点可将之分为四种类型, 即上皮型角膜炎、神经营养性角膜病变、基质性角膜炎、内皮型角膜炎^[1]。上皮型角膜炎是由于病毒在上皮细胞内复制增殖, 破坏细胞功能所致, 其主要治疗措施是局部使用抗病毒药物^[2]。膦甲酸钠

表1 两组间不同时间角膜溃疡面积的比较 ($\bar{x}\pm s, \text{mm}^2$)

组别	治疗前	治疗3d	治疗7d	治疗10d	治疗14d
对照组	30.26±11.16	27.33±10.54	19.00±12.24	7.73±7.96	3.40±6.17
试验组	32.46±11.08	28.80±10.96	20.66±12.40	8.13±7.70	4.26±6.80

表2 两组间不同时间症状体征评分的比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

组别	治疗前	治疗3d	治疗7d	治疗10d	治疗14d
对照组	2.46±0.50	2.33±0.45	1.83±0.69	0.93±0.78	0.43±0.67
试验组	2.56±0.50	2.40±0.49	1.93±0.37	0.78±0.74	0.53±0.73

表3 对照组和试验组治疗疗效比较 眼

组别	治疗3d				治疗7d				治疗10d				治疗14d			
	治愈	显效	有效	无效	治愈	显效	有效	无效	治愈	显效	有效	无效	治愈	显效	有效	无效
对照组	0	20	10	0	0	25	5	0	10	12	8	0	20	7	3	0
试验组	0	18	12	0	0	24	6	0	8	14	8	0	18	8	4	0

滴眼液是广谱抗病毒药物。本研究旨在探讨磷甲酸钠滴眼液治疗上皮型 HSK 的临床疗效,并评价其治疗上皮型 HSK 的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 所有患者均为 2008-03/2009-12 在钟祥市人民医院眼科门诊确诊的上皮型 HSK (包括树枝状和地图状)患者,共 60 例 60 眼。对入选病例进行前瞻性、随机、单盲、对照研究。入选条件为:确诊为上皮型 HSK 但尚未使用药物治疗、2wk 内未使用抗病毒药物、不伴有其它眼疾且肝肾功能正常的患者;排除患有严重心肺肝肾功能异常、急性或慢性感染、糖尿病及恶性肿瘤患者以及妊娠和哺乳期妇女。所有患者在入选前均签署本院伦理委员会批准的知情同意书。入选病例按随机数字表随机分为对照组和试验组两组。对照组患者 30 例,年龄 17~58 (平均 38.87±12.45)岁,其中男 17 例,女 13 例,右眼 18 例,左眼 12 例,树枝状病变 20 例,地图状病变 10 例;试验组患者 30 例,年龄 18~60 (平均 39.03±13.09)岁,男 15 例,女 15 例,右眼 14 例,左眼 16 例,树枝状病变 16 例,地图状病变 14 例。两组间的一般情况无明显差异 ($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组采用更昔洛韦滴眼液 (8mL:8mg),8 次/d,2 滴/次;试验组采用磷甲酸钠滴眼液 (5mL:0.15g),6 次/d,2 滴/次,用药时间均为 14d,观察治疗后 3,7,10,14d 的治疗效果。检查视力 (国际标准视力表),按照赵太宏等^[3]描述的方法在裂隙灯下观察和计算并记录角膜溃疡面积 (mm^2)。详细记录患者的症状和体征,包括眼痛、畏光、流泪、异物感、视力下降、睫状充血、角膜浸润溃疡等。计算症状体征的分值并根据分值进行分为:0 级,阴性 (0 分);1 级,轻度 (1 分);2 级,中度 (2 分);3 级,重度 (3 分)。所有患者在治疗完成后随访 2a,统计随访期间上皮型 HSK 的复发率。

统计学分析:使用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内治疗前后的比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效判定 参照赵家良等^[4]描述的方法进行临床疗效判断。具体标准为:(1)治愈:眼部症状、体征完全消

失;(2)显效:症状、体征计分之总和减少 $>40\%$;(3)有效:症状体征计分之总和减少 $20\% \sim 40\%$;(4)无效:症状体征计分之总和减少 $<20\%$ 或增加者。

2.2 角膜溃疡面积 对照组患者治疗前及治疗后各时间点的角膜溃疡面积存在显著差异 ($t=2.11, P<0.05; t=5.04, P<0.01; t=6.89, P<0.01; t=15.80, P<0.01$),试验组患者治疗前及治疗后各时间点的角膜溃疡面积也存在显著差异 ($t=2.41, P<0.05; t=6.68, P<0.01; t=6.77, P<0.01; t=12.54, P<0.01$),而且随着治疗时间的延长,两组患者的角膜溃疡面积呈逐渐下降的趋势,但是两组患者的角膜溃疡面积在各时间点上的差异并不明显 ($P>0.05$),表明两种药物均能有效治疗上皮型 HSK 且疗效相当 (表 1)。

2.3 眼部症状体征评分 对照组患者治疗前及治疗后各时间点的症状体征评分值差异有显著性 ($t=2.11, P<0.05; t=7.08, P<0.01; t=11.50, P<0.01; t=14.56, P<0.01$)。试验组患者治疗前及治疗后各时间点的症状体征评分值差异也有显著性 ($t=2.41, P<0.05; t=6.24, P<0.01; t=13.71, P<0.01; t=15.50, P<0.01$)。治疗后两组患者的症状体征明显改善,分值逐渐下降,但是两组患者治疗前后各时间点上症状体征评分的差异无显著性 ($P>0.05$),该结果亦表明两种药物均能有效治疗上皮型 HSK 且疗效相当 (表 2)。

2.4 疗效观察 如表 3 所示,对照组在治疗后各时间点的治愈率分别是 0,0,33%,67%,试验组在治疗后各时间点的治愈率分别是 0,0,27%,60%,两组之间各时间点的治愈率的比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.317, P>0.05; \chi^2=0.077, P>0.05$)。随访 2a 期间,对照组与试验组分别有 8 例和 4 例患者在治愈后出现上皮型 HSK 复发,两组的复发率分别是 27%,13%,两组间复发率的差异有统计学意义 ($\chi^2=1.667, P>0.05$)。

2.5 不良反应 对照组与试验组分别有 1 例和 3 例患者在用药后出现眼部刺激症状,如红肿、瘙痒、烧灼感、异物感等,症状较轻,继续用药后不适症状逐渐消失,两组间不良反应发生率统计分析无明显差异 ($\chi^2=1.071, P>0.05$)。

3 讨论

HSV 是一种对人具有高致病性的 DNA 病毒,包括 HSV-1 和 HSV-2 两个亚型,其中导致人群致病的多数为 HSV-1 型,少数为 HSV-2 型。HSV 引起的感染可分为原发和复发两种类型。HSV 侵入人体后可潜伏在三叉神经节,也可潜伏在非神经组织如角膜、泪腺、虹膜等组织^[5]; HSV 复发感染是由于潜伏在组织内的病毒再次活化,一旦机体抵抗力下降,活化的病毒即可沿神经轴突逆行到眼表或角膜的上皮细胞,导致 HSV 复发。多数 HSK 患者反复发作,病程迁延,最终导致严重的视力障碍,给临床治疗造成极大困扰^[6]。膦甲酸钠为一种焦磷酸盐类物质,能显著抑制病毒的 RNA 聚合酶、DNA 聚合酶以及反转录酶。体外试验显示本药可抑制所有疱疹病毒的复制,包括 HSV-1 型和 HSV-2 型单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、EB 病毒、人疱疹病毒-6 和巨细胞病毒等^[7]。膦甲酸钠还可用于对无环鸟苷耐药的 HSV 感染的治疗^[8]。本药为非核苷焦磷酸盐类似物,其本身即具有抗病毒活性,可非竞争性地阻断病毒 DNA 多聚酶的磷酸盐结合部位,抑制焦磷酸盐从三磷酸去氧核苷中分离及病毒 DNA 链的延长,发挥抗病毒作用。与阿昔洛韦和更昔洛韦不同的是,膦甲酸钠在细胞内的激活不依赖病毒的胸腺嘧啶激酶,故一旦停药病毒仍可恢复复制。

研究发现^[9],膦甲酸钠作为更昔洛韦的替代药物,还可以用于艾滋病患者并发的严重巨细胞病毒性视网膜炎的治疗,其优势在于对骨髓的抑制作用较轻,单用或与齐多夫定联合用药对人类免疫缺陷病毒具有较强的抑制作用。体外实验表明,本药与更昔洛韦或齐多夫定合用具有协同的抗巨细胞病毒的作用。该药虽与更昔洛韦一样不能治愈巨细胞病毒性视网膜炎,但能显著延缓此类患者的

病情发展。

在本研究中,我们观察了膦甲酸钠滴眼液治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎的近中期疗效。在 14d 的早期观察中,采用膦甲酸钠滴眼液治疗的患者,获得了与采用更昔洛韦治疗的患者相同的疗效($P>0.05$),且无明显不良反应。但在 2a 的随访期内,试验组患者复发上皮型 HSK 的比例明显低于对照组的患者($P<0.05$),表明膦甲酸钠的中期疗效优于更昔洛韦,为其在临床上的广泛应用提供了实验依据。

参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:186
- 2 Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Res* 2006; 25(4):355-380
- 3 赵太宏, 王林农. 膦甲酸钠滴眼液治疗单疱性角膜炎 101 例. *中国医师杂志* 2002;4:89-90
- 4 赵家良, 黎晓新, 董冬生, 等. 普拉洛芬滴眼液治疗白内障术后炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价. *眼科研究* 2000;18:560-565
- 5 Amano S, Oshika T, Kaji Y. Herpes simplex virus in trabeculum of an eye with corneal endothelitis. *Am J Ophthalmol* 1999;126:721-722
- 6 Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:559-568
- 7 Oberg B. Antiviral effects of phosphonoformate (PFA, foscarnet sodium). *Pharmac Ther* 1989;40:213-216
- 8 Sfrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir Q-resistant mucocutaneous herpes simplex in the AIDS. *N Engl J Med* 1991;325:551-555
- 9 何青, 许城, 王松, 等. 膦甲酸钠与更昔洛韦比较治疗艾滋病相关巨细胞病毒视网膜炎疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2006;7:324-332