

# 更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜内皮炎的疗效观察

孙昱昭, 陈 亢

作者单位:(110004) 中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第一医院眼科 中国医科大学眼科中心  
作者简介:孙昱昭,女,博士,副主任医师,研究方向:眼底病的基础研究及眼表疾病的临床研究。  
通讯作者:孙昱昭. sunyz91667@sina.com  
收稿日期:2013-01-10 修回日期:2013-03-20

## Curative effect assessment of oral ganciclovir capsules on the treatment of cortical endotheliitis

Yu-Zhao Sun, Kang Chen

Department of Ophthalmology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yu-Zhao Sun. Department of Ophthalmology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. sunyz91667@sina.com

Received:2013-01-10 Accepted:2013-03-20

## Abstract

• AIM: To evaluate the clinical values of oral ganciclovir on the treatment of corneal endotheliitis.

• METHODS: The data of 14 eyes of 14 patients with corneal endotheliitis diagnosed in China Medical University Eye Center from October 2011 to October 2012 were retrospectively analyzed. Oral ganciclovir was orally administered 1.0g 3 times per day for 2-4 weeks, and then by 0.5g 3 times per day for 4 weeks; 1.5g/L ganciclovir ophthalmic gel and 10g/L prednisolone acetate eye drops were adopted in eyes. The symptoms and signs, together with effective rate and cure rate were evaluated before and after the therapy 1<sup>st</sup> week, 2<sup>nd</sup> week, 4<sup>th</sup> week and 8<sup>th</sup> week respectively. The recurrence was followed up. The score before and after the treatment by Rank-sum test was compared.

• RESULTS: One week after therapy of oral ganciclovir, the symptoms and signs bettered, the score changed from 19.14±4.57 to 11.43±3.86, then 6.93±2.59 for 2<sup>nd</sup> week, and 0.29±0.87 for 4<sup>th</sup> week. Till 8<sup>th</sup> week, the symptoms and signs of all the patients disappeared completely. The effective rate was 71%, 100%, 100%, 100% after the therapy 1<sup>st</sup> week, 2<sup>nd</sup> week, 4<sup>th</sup> week and 8<sup>th</sup> week respectively. Compared with the vision of before, 10 cases fully recovered, 3 cases declined mildly, and 1 case significantly reduced. None of the cases recurred during the follow-up time.

• CONCLUSION: Treating corneal endotheliitis by oral ganciclovir combined with eye drops is effective. Oral ganciclovir could prevent recurrence.

• KEYWORDS: corneal endotheliitis; ganciclovir; capsules

Citation: Sun YZ, Chen K. Curative effect assessment of oral ganciclovir capsules on the treatment of cortical endotheliitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(4):706-709

## 摘要

目的:探讨更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜内皮炎的临床疗效。

方法:收集2011-10/2012-10在中国医科大学附属第一医院眼科门诊确诊的病毒性角膜内皮炎患者14例14眼,排除高血压病史、白细胞、血小板减少及肝肾功异常后,予更昔洛韦胶囊1.0g,3次/d,口服,持续2~4wk后,改为0.5g,3次/d,口服,持续4wk后停药;同时联合眼部应用1.5g/L更昔洛韦凝胶及10g/L醋酸泼尼松龙滴眼液点眼;观察用药后眼痛、视物模糊、畏光、异物感、视力、结膜充血、角膜水肿、角膜后弹力层皱褶及角膜后沉着物(KP)等指标,评价治疗有效率与治愈率,并观察用药后复发情况。治疗前后评分比较采用秩和检验方法。

结果:采用更昔洛韦胶囊口服治疗后眼部症状及眼部体征从第1wk开始逐渐好转,评分由治疗前的19.14±4.57逐渐下降为第1wk的11.43±3.86,第2wk的6.93±2.59,第4wk的0.29±0.87;至治疗后第8wk 14例患者眼部症状及体征完全消失。第1,2,4,8wk有效率分别为71%,100%,100%,100%。与发病之前比较,14例患者中10例视力完全恢复,3例轻度下降,1例视力明显下降。14例患者随访观察中均未见复发。

结论:更昔洛韦胶囊联合眼部用药治疗病毒性角膜内皮炎有效,并且可以预防复发。

关键词:角膜内皮炎;更昔洛韦;胶囊

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.04.18

引用:孙昱昭,陈亢.更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜内皮炎的疗效观察.国际眼科杂志2013;13(4):706-709

## 0 引言

病毒性角膜炎是目前我国最常见的致盲性角膜病之一<sup>[1]</sup>。按发病部位不同临床分为三类:上皮型、基质型和内皮型。其中角膜内皮炎因角膜上皮及基质的明显水肿、内皮侧的炎症沉积物对视力影响严重,同时因其易于继发青光眼,而给患者带来较多的痛苦,临床治疗也相对棘手。本研究探讨更昔洛韦胶囊口服治疗病毒性角膜内皮炎的疗效,以期对单疱病毒性角膜内皮炎的患者提供更有效的治疗方法和可能的预防复发的方法。

## 1 对象和方法

1.1 对象 收集2011-10/2012-10在中国医科大学附属第一医院眼科门诊确诊的病毒性角膜内皮炎患者14例14眼,其中盘状型6例(图1),弥漫型7例(图2),线状型角

膜内皮炎 1 例(图 3)。年龄 42 ~ 70(平均  $54.69 \pm 9.39$ ) 岁,男 8 例,女 6 例。诊断标准:参照《中华眼科学》<sup>[2]</sup> 的诊断标准;睫状或混合充血、角膜上皮和基质水肿,无角膜浸润。角膜水肿的部位伴有羊脂状 KP 的存在和虹膜睫状体炎,可合并小梁网炎、眼压升高。根据角膜病变的部位不同,角膜内皮炎分为三种类型:(1)盘状型;(2)弥漫型;(3)线状型。排除标准:(1)对药物成分过敏者。(2)排除高血压病史、白细胞、血小板减少(白细胞  $<3.0 \times 10^9$  个/L,血小板  $<5.0 \times 10^9$  个/L 定为异常减少)及肝肾功异常等疾病。(3)有严重局部或全身不良反应者及未能按时随诊者。

**1.2 方法** 参照洪晶<sup>[3]</sup>。全身用药:使用更昔洛韦胶囊,3 次/d,口服,每次 1.0g,根据病情轻重程度维持时间为 2 ~ 4wk,之后改为 0.5g,3 次/d,口服,持续 4wk 后停药;除 1 例合并前房积脓的弥漫型角膜内皮炎患者全身静脉滴注地塞米松 5mg/d,连续 5d 停药,其余患者均未予全身激素应用。眼部用药:1.5g/L 更昔洛韦凝胶,4 次/d,随着炎症恢复逐渐减量,4wk 后改为 2 次/d 维持,8wk 停药;10g/L 醋酸泼尼松龙滴眼液,根据病情轻重程度 4 ~ 6 次/d,1 ~ 2wk 病情缓解后逐渐减量至停药,共达 8wk,用药期间定期复查眼压,一旦出现眼压升高改为 1g/L 氟米龙眼液联合降眼压药物点眼;合并有眼压升高的患者,局部给予降眼压药物,待眼压恢复正常即停药。疗效判定<sup>[4]</sup>:分别记录治疗前及治疗后第 1,2,4,8wk 眼部症状、视力及体征的变化判断疗效。症状包括:眼痛、视物模糊、畏光、流泪、异物感;检查视力(国际标准视力表);观察体征包括:睫状充血或混合充血、角膜水肿、角膜后弹力层皱褶、角膜后沉着物(KP)以及眼压情况。评分标准如下:眼痛(剧痛 4 分,重度痛 3 分,中度痛 2 分,轻微痛 1 分,不痛 0 分)、视物模糊(严重模糊 3 分,模糊 2 分,轻度模糊 1 分,无视物模糊 0 分)、畏光、流泪(严重畏光无法睁眼伴泪液持续溢出睑缘 3 分,自然光眼部不适,在暗光下可缓解,偶有泪液溢出睑缘 2 分,轻微畏光强光下眼部不适无泪液溢出睑缘 1 分,无畏光无流泪 0 分)、异物感(严重异物感无法睁眼 3 分,中度异物感似有灰沙入眼伴眨眼 2 分,轻微异物感似有粉尘入眼 1 分,无异物感 0 分);睫状充血或混合充血(重度混合充血 4 分,中度弥漫性混合充血 3 分,轻度混合充血 2 分,仅睫状充血或局限性混合充血 1 分,无充血 0 分);角膜水肿(全角膜基质伴上皮重度水肿 4 分,局部角膜中度基质伴上皮水肿 3 分,轻度基质伴上皮水肿 2 分,仅基质或上皮水肿 1 分,无水腫 0 分);角膜后弹力层皱褶(大量粗大后弹力层皱褶 3 分,较多后弹力层皱褶 2 分,少量细小后弹力层皱褶 1 分,无后弹力层皱褶 0 分);角膜后沉着物(KP)(前房积脓 4 分,大量羊脂状 KP 无法计数 3 分,较多尚可计数 KP 2 分,可计数的少于 5 个 KP 1 分,无 KP 0 分);眼压:无眼压升高 0 分,合并眼压升高但  $<40\text{mmHg}$  1 分,合并眼压升高  $>40\text{mmHg}$  2 分。

统计学分析:本文数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计。治疗前后不同时间症状与体征评分值的差异比较应用秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

疗效判定标准:(1)治愈:复查时症状、体征均消失;(2)显效:与用药前相比,复查时症状和体征记分之和至少减少 40% 者;(3)有效:与用药前相比,复查时症状和体征记分之和减少不到 40% 者;(4)无效:与用药前相比,复查时症状和体征记分之和不变或增加者。有效率为治愈和显效病例数之和除以总病例数。

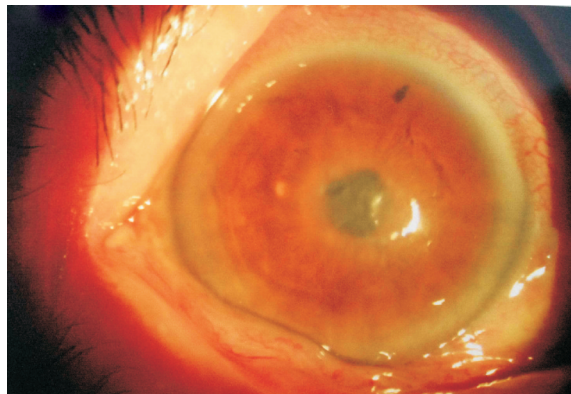


图 1 患者,男,69 岁,右眼盘状病毒性角膜内皮炎。治疗前视力 FC/20cm,裂隙灯下见中央角膜盘状水肿,约 4mm,后弹力层皱褶(+),KP 隐见(+),房闪(-),眼压 Tn。治疗方法:更昔洛韦胶囊,1.0g,3 次/d,口服,2wk 后改为 0.5g,3 次/d,口服,持续至 8wk 后停药;眼部用药按照常规。4wk 后眼部症状及体征全部消失,视力恢复为 0.6(患者拒绝复查前节照因此缺少治疗后照片)。

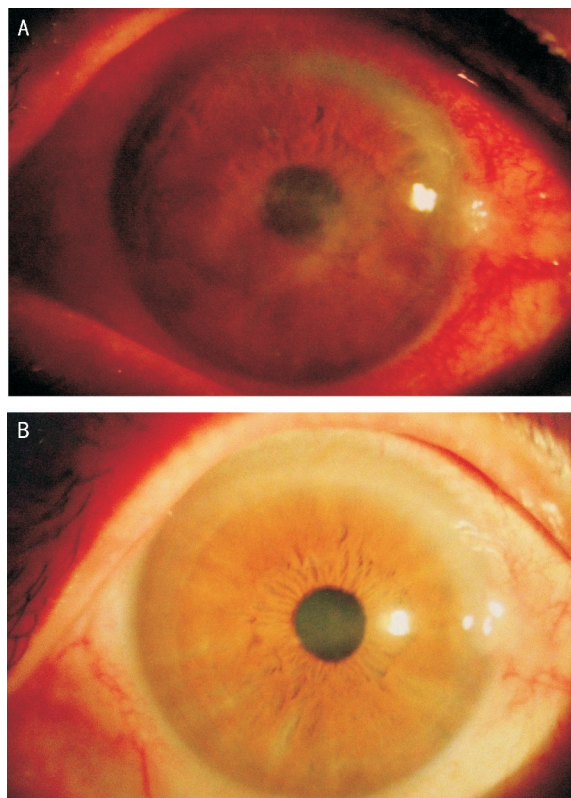


图 2 患者,男,61 岁,右眼病毒性角膜内皮炎,弥漫型 A:治疗前前节照:视力 HM/眼前,裂隙灯下见全角膜水肿,内皮侧大量 KP,呈环形附着于内皮侧,房闪窥不清,眼压 Tn。治疗方法:更昔洛韦胶囊,1.0g 3 次/d,口服,4wk 后改为 0.5,3 次/d,口服,持续至 8wk 后停药;眼部用药按照常规;B:治疗后前节照:4wk 后眼部症状及体征全部消失,视力恢复为 1.0。

## 2.1 治疗效果

**2.1.1 眼部症状** 眼部用药联合更昔洛韦胶囊口服后眼痛、视物模糊、畏光、异物感、流泪等症状从治疗后第 1wk 始好转;治疗后第 2wk 眼部症状明显好转,至治疗后第 4wk 复查时 13 例眼部症状已经完全消失,1 例因来我院治疗前病情延误过久,仍存在视物模糊症状;至治疗后第 8wk 该例患者眼部症状完全消失。



表1 更昔洛韦胶囊治疗前后眼部症状与体征总评分值的比较  $\bar{x} \pm s$

评分	治疗前	治疗后第1wk	治疗后第2wk	治疗后第4wk	治疗后第8wk
总评分	19.14±4.57	11.43±3.86	6.93±2.59	0.29±0.87	0
Z	-	-3.643	-4.513	-4.750	-4.818
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.1.2 视力 (1)治疗后视力完全恢复至发病之前视力水平者共10例,视力为0.8~1.0;(2)治疗后视力基本恢复至发病之前视力水平、伴轻度视力下降3例(视力表下降1行),发病前视力为0.6~0.8,治疗前视力在FC/眼前~0.1,治疗后视力0.5~0.6;(3)治疗后视力明显恢复但较发病之前视力水平显著下降1例,发病前视力0.6,治疗前视力均为HM/眼前,治疗后视力0.3。

2.1.3 眼部体征 治疗后第1wk,14例患者睫状充血或混合充血、角膜水肿、角膜后弹力层皱褶、角膜后沉着物(KP)均减轻;治疗后第2wk,14例患者眼部体征均明显减轻,至治疗后第4wk,仅1例患者仍存在少量KP及轻度基质水肿,其余眼部体征均消失;治疗后第8wk,14例患者眼部体征均消失。2例并发小梁网炎继发青光眼患者,经联合20g/L卡替洛尔眼液点眼1wk后眼压恢复至正常水平,停用降眼压眼液,未见青光眼复发。1例患者至治疗8wk时仍存在非药物性瞳孔散大,直径约5mm,光反应迟钝。14例患者在治疗期间均未见激素眼部应用所致眼压升高。治疗前后眼部症状与体征总评分值的比较见表1。

2.1.4 治疗有效率和治愈率 治疗后有效率见表2,治愈率在治疗后第1,2,4,8wk分别为71%,100%,100%,100%。

2.2 不良反应 其中2例患者在治疗过程中出现轻度腹胀症状,后自行缓解;14例患者在随访期内均未发现明显的药物毒副作用,如粒细胞减少、血小板下降、肝肾功能异常等。

2.3 复发 所选14例患者在随访期间无1例复发。14例患者中2例既往为病毒性角膜内皮炎患者,以往采用单纯眼部用药治疗方式时曾在1a内复发2~3次,使用更昔洛韦胶囊口服治疗后1a内未见复发。

### 3 讨论

病毒性角膜内皮炎是由单纯疱疹病毒(HSV)或带状疱疹病毒引起角膜内皮细胞的迟发型免疫反应,常表现为角膜上皮及基质的明显水肿、内皮侧的炎症沉积物,同时因其易于继发青光眼,对视力影响严重,也给患者带来巨大的痛苦。及时有效的治疗对于患者视功能的恢复至关重要。

以往治疗病毒性角膜内皮炎,眼局部应用1.5g/L更昔洛韦眼用凝胶是主要方式<sup>[5,6]</sup>,但是单独眼局部用抗病毒药物见效较慢、不易完全控制病情发展,且长期用药表现出一定的眼表毒性,进一步加重了角膜上皮的损伤。本研究2例弥漫型角膜内皮炎患者就诊时合并上皮的缺损(图2),与既往更昔洛韦眼用凝胶频繁点眼有关。同时,在14例患者中2例患者为既往病毒性角膜内皮炎患者,以往采用单纯眼部用药治疗方式时曾在1a内复发2~3次,说明单纯眼部抗病毒治疗力量薄弱。

表2 更昔洛韦胶囊治疗后疗效 例

随访时间	治愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗后第1wk	0	10	4	0	71
治疗后第2wk	0	14	0	0	100
治疗后第4wk	13	1	0	0	100
治疗后第8wk	14	0	0	0	100

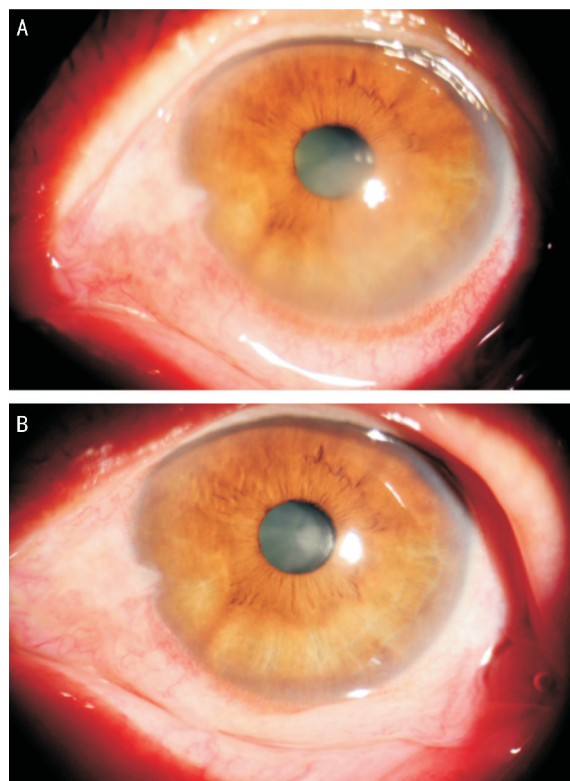


图3 患者,女,70岁,左眼线状病毒性角膜内皮炎 A:治疗前前节照:视力0.1m,裂隙灯下见下方角膜病灶呈线状向角膜中央区扩散,已累及瞳孔区,后弹力层皱褶(-),KP(+),房闪(-),眼压40mmHg。治疗方法:更昔洛韦胶囊,1.0g 3次/d,口服,4wk后改为0.5,3次/d,口服,持续至8wk后停药;眼部用药除常规外加用酒石酸溴莫尼定眼液,2次/d点眼。1wk后眼压14mmHg,停用降眼压药物后眼压未见升高;B:治疗后前节照:用药后4wk后眼部症状及体征全部消失,视力恢复为0.6。

因HSV可残留在眼部或潜伏在三叉神经内,机体免疫功能紊乱时而易于复发,所以对于重症或反复发作的病例需全身应用抗病毒药物,但是以往多采用阿昔洛韦,因阿昔洛韦受药代动力学影响,需5次/d口服方可维持药物血药浓度,给患者带来一定不便。更昔洛韦是升级的抗病毒药物,对HSV-1,HSV-2,EB病毒,水痘疱疹病毒及巨细胞病毒均敏感,只需3次/d口服,相对方便,为此本研究观察了口服更昔洛韦胶囊治疗14例病毒性角膜内皮炎患者的疗效。

本研究发现,联合更昔洛韦口服治疗后第1wk,治愈率已达71%,14例患者的眼痛、视物模糊、畏光、异物感、流泪等症状好转,充血、角膜水肿、角膜后弹力层皱褶、KP均减轻,眼部症状及体征总评分下降为 $11.43\pm 3.86$ ;治疗后第2wk治愈率已达100%,眼部症状及体征明显好转,总评分下降为 $6.93\pm 2.59$ ;至治疗后第8wk 14例患者眼部症状及体征完全消失。这些结果说明,更昔洛韦治疗病毒性角膜内皮炎有效,并且缓解症状与体征时间短。

以往研究<sup>[7]</sup>发现对于接受过诱导治疗的移植患者,更昔洛韦胶囊预防性治疗对预防CMV病的发生具有优势。为此本研究随访观察了更昔洛韦治疗14例病毒性角膜内皮炎患者的复发情况,结果发现,这些患者在随访期内均无复发,其中包括2例既往单纯采用眼部用药治疗方式、曾在1a内复发2~3次的病毒性角膜内皮炎患者,这说明更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜内皮炎具有预防复发的作用。王欣等曾报道更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜炎的过程中观察到少数患者HSK复发,这与本研究结果存在差异,分析原因,首先可能与更昔洛韦用药剂量不同有关,本研究在患者治疗后第4wk眼部体征消失后将更昔洛韦口服剂量减半维持,而不是以较大剂量直接停药,这在一定程度上避免了药物减量过快所引起的复发;另外,病毒性角膜内皮炎存在较强的免疫反应,治疗上激素使用至关重要,本研究采用的是10g/L的醋酸泼尼松龙滴眼液点眼,因该药物所含激素浓度高且眼内穿透力强,对于控制内皮

及前房内的免疫炎症反应较彻底,而王欣等采用1g/L氟米龙滴眼液滴眼,药物浓度较低,且作用表浅,控制前房炎症的作用较弱,所以在停药时各病例可能仍存在裂隙灯检查无法发现的内皮炎<sup>[8]</sup>,故停药后出现“复发”,考虑这种“复发”其实并非复发而是炎症尚未痊愈。

综上所述,根据本研究结果可以看出更昔洛韦胶囊治疗病毒性角膜内皮炎有效,缓解症状与体征较快,并且可以预防复发。临床确诊病毒性角膜内皮炎患者应在排除用药禁忌后常规应用更昔洛韦胶囊抗病毒治疗,将明显提高疗效。

#### 参考文献

- 1 刘祖国. 眼表疾病学. 北京:人民卫生出版社 2003:410
- 2 李凤鸣. 中华眼科学(中册). 北京:人民卫生出版社 2005:1220-1224
- 3 洪晶. 病毒性角膜内皮炎的诊治探讨. 眼科 2010;19(3):158-160
- 4 王欣,徐建江,乐琦骅,等. 更昔洛韦胶囊治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察. 中华眼科杂志 2010;46(11):994-998
- 5 Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel,0.15% :a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin Ophthalmol* 2007;1(4):441-453
- 6 赵林,刘新,王树纲,等. 更昔洛韦眼用凝胶在单纯疱疹病毒性角膜炎中的应用. 眼科新进展 2006;26(11):809
- 7 Kalil AC, Levitsky J, Lyde E, et al . Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005;143(12):870-880
- 8 邓世靖,李炜炜,侯文博,等. 角膜内皮炎的激光共聚焦显微镜活体观察. 中华眼科杂志 2012;48(1):9-15