

# 单纯疱疹病毒性角膜炎的研究新进展

张晓英, 李 凌

作者单位: (810007) 中国青海省西宁市, 青海省人民医院眼科  
作者简介: 张晓英, 主治医师。  
通讯作者: 张晓英. 47265691@qq. com  
收稿日期: 2010-12-14 修回日期: 2011-02-11

## Research progress in herpes simplex virus keratitis

Xiao-Ying Zhang, Ling Li

Department of Ophthalmology, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Xiao-Ying Zhang, Department of Ophthalmology, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. 47265691@qq. com

Received: 2010-12-14 Accepted: 2011-02-11

### Abstract

• Herpes simplex keratitis (HSK) is one of the important causes of blindness. Its blinding and difficulty in treatment lies in its repeated attacks, leading to loss of vision. With the development of molecular biology, at present, great development has been made in the diagnosis of HSK, however, for the treatment of recurrent HSK, there is no effective drugs, which requires molecular biology, virology, traditional Chinese medicine and modern Western medicine working together.

• KEYWORDS: recurrent; herpes simplex virus; herpes simplex keratitis

Zhang XY, Li L. Research progress in herpes simplex virus keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(3):439-441

### 摘要

单纯疱疹病毒性角膜炎是一种重要的致盲性眼病。它的致盲性和治疗上的困难性在于它的反复发作, 从而引起角膜混浊, 最终导致视力的丧失。随着分子生物学的发展, 目前对于单纯疱疹病毒性角膜炎的诊断有着突飞猛进的发展, 然而对于治疗复发性单纯疱疹病毒性角膜炎却没有有效药物, 这将有待于分子生物学、病毒学、传统中医与现代西医的共同努力。

关键词: 复发性; 人类单纯疱疹病毒; 单纯疱疹病毒性角膜炎

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 03. 019

张晓英, 李凌. 单纯疱疹病毒性角膜炎的研究新进展. 国际眼科杂志 2011;11(3):439-441

### 0 引言

人类单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 感染

在全世界都非常普遍<sup>[1]</sup>, 它是由 HSV I 型引起, 其发病率和致盲率均占角膜病的首位, 且病程迁延, 易反复发作, 是当今世界上危害严重的感染性眼病之一, 对视功能损害较大, 给患者躯体及精神带来严重损害。实验和临床研究证明, 单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 患者机体细胞免疫功能低下是诱使病毒活化、产生复发的重要原因<sup>[2]</sup>。部分学者认为免疫增强治疗对控制病情和防止 HSK 的复发起十分重要的作用, 而扶正中药有明显的免疫调节作用<sup>[3]</sup>。现代医学认为 HSK 反复发作是因为 HSV 长期潜伏在角膜和三叉神经节内<sup>[4]</sup>, 机体的免疫功能失调诱使潜伏在角膜和三叉神经节的病毒 (HSV1) 再活化而产生复发。随着分子生物学的发展, 迅速而准确的诊断 HSK 已不是一件难事, 然而至今仍缺乏理想的抗复发治疗药物。本文将对 HSK 的检测及治疗做一简单综述。

### 1 检测

1.1 快速检测方法 目前最常用的快速检测方法是用荧光素标记或酶标记单克隆抗体对感染组织进行免疫荧光染色或免疫组化染色, 用荧光显微镜或光学显微镜检测细胞内 HSV 特异性抗原。

1.2 病毒分离培养 病毒分离培养是 HSV 感染实验室诊断最为敏感的方法, 并可对其分离株进行分型。病毒分离培养是以组织活细胞为母体, 使活病毒得到扩增, 引起宿主细胞病变。研究表明, 在细胞培养中, 只要有 1~10 个感染性 HSV 就可以检出, 而 ELISA 和核酸杂交则需要 104~106 个病毒颗粒, 因此病毒分离培养被广泛当作是“金标准”<sup>[5]</sup>。细胞分离 HSV 的临床标本检出率为 15%~99.5%。由于细胞培养费时、费事, 故在临床检验的应用受到限制。

1.3 PCR 法检测 PCR 法检测的灵敏度及敏感性均较细胞培养高, 已初步在临床病毒检验中显示了较大的优越性。大量研究表明<sup>[6,7]</sup>, PCR 能够准确检测眼分泌物中的 HSV1-DNA 病毒, 但对 HSK 患者进行检查或角膜上皮刮片取材时需局部应用荧光素钠染色剂或表面麻醉药物, 因此局部应用的药物会抑制病毒 DNA 的检测, 造成假阴性结果。我们在进行角膜上皮刮片取材时需进行结膜囊简单的冲洗或在局部用药前进行取材<sup>[8,9]</sup>, 但因角膜上皮取材较为困难以致 PCR 检测 HSV 较为困难。最新研究表明, 当角膜上皮取材无法进行时, 取泪液做为标本行 PCR 检测<sup>[10,11]</sup>以明确诊断 HSV1-DNA 感染是很好的方法。

1.4 DNA 探针杂交 DNA 探针杂交作为一种 HSV 检测手段具有先进性和准确性, 可检出 1Pg DNA, 2~8 个感染细胞。与细胞培养相比, 其特异性为 63%~100%, 敏感性为 25.4%~92%。但该方法要求试验条件高, 且标记同位素不仅有损害性, 还不易保存, 作常规检测受到限制。

### 2 治疗

目前西药最常用的是阿昔洛韦、更昔洛韦和细胞因子。

2.1 阿昔洛韦 阿昔洛韦是一种合成的化合物, 可以模仿作为模型酶系统的底物。阿昔洛韦的主要作用部位是病毒 DNA 链的末端, 可以迅速的使病毒 DNA 聚合酶失活。

阿昔洛韦经疱疹病毒编码的胸腺嘧啶脱氧核苷激酶(TK)磷酸化为单磷酸阿昔洛韦(ACV-MP),ACV-MP再进一步被病毒和细胞的磷酸化酶磷酸化为双磷酸阿昔洛韦(ACV-DP)和三磷酸阿昔洛韦(ACV-TP)。ACV-TP可以与病毒特异性DNA聚合酶的自然底物三磷酸脱氧尿苷竞争,不可逆的以ACV-MP的形式整合入正在延伸的病毒DNA链,从而使DNA的复制终止。实验模型研究证实:阿昔洛韦(100mg/L)可抑制三叉神经节离体组织内潜伏病毒的活性。然而阿昔洛韦药效消失后病毒滴度有所升高,因此提示阿昔洛韦并不能根除潜伏病毒。角膜应用30g/L阿昔洛韦眼膏后,未见角膜毒性作用,重新上皮化的速度、质量及角膜基质强度没有受影响。临床研究表明,在极少数情况下,阿昔洛韦停药后消失了的点状角膜炎出现弥漫。

**2.2 更昔洛韦** 在HSV感染中,更昔洛韦这一脱氧核苷类似物被病毒特异性TK激酶磷酸化后激活。由于更昔洛韦相对来说是更好的病毒TK激酶的作用物,HSV1感染的细胞中形成的更昔洛韦-5'-三磷酸盐几乎是ACV-TP的10倍。临床研究显示:1.5g/L更昔洛韦或30g/L阿昔洛韦3~5次/d,连用1wk以上疗效相同,但更昔洛韦局部用量更少。无论是阿昔洛韦还是更昔洛韦,停用药物后都容易复发。

**2.3 干扰素** 干扰素是一种诱生性蛋白,具有广谱抗病毒的特点,有抑制细胞增殖和调节免疫系统反应的作用,能抑制病毒角蛋白的合成,从而阻断病毒复制<sup>[12]</sup>,并且干扰素不容易产生耐药性<sup>[13]</sup>。IFN- $\gamma$ 是由Th1型细胞分泌的,在HSK感染早期角膜中存在有IL-1 $\alpha$ ,IFN- $\gamma$ 和IL-2,而在感染晚期可检测到IL-4的存在<sup>[2]</sup>。一些研究表明:在HSK复发的早期,Th1型细胞因子(IFN- $\gamma$ )和Th2型细胞因子(IL-10,IL-4)同时表达于角膜组织中。其中,IFN- $\gamma$ 和IL-10在角膜基质混浊的发生、发展过程中呈高表达,在角膜基质混浊减轻即疾病恢复过程中呈低表达,即IFN- $\gamma$ 和IL-10的表达水平与HSK的疾病程度密切相关,提示Th1型细胞因子反应和Th2型细胞因子反应可能均有助于小鼠抵御单纯疱疹病毒的复发感染<sup>[14]</sup>。Cantin等采用IFN- $\gamma$ 基因敲除鼠和IFN- $\gamma$ 受体基因敲除鼠,建立潜伏感染模型,然后用高热诱导病毒激活,发现尽管IFN- $\gamma$ 不涉及病毒激活的诱导,但是病毒一旦被激活,IFN- $\gamma$ 能迅速增加、抑制病毒的复制<sup>[15]</sup>。

**2.4 重组白介素-2** 重组白介素-2(IL-2)是一种由T细胞产生的淋巴因子,具有增加多种免疫活性的能力,有维持T细胞生长、增殖、分化,增强杀伤细胞活性,促进B细胞分化和增殖,诱导干扰素产生等重要功能。体内IL-2水平下降,可导致机体免疫功能低下,清除病毒的能力削弱甚至丧失。实验研究表明<sup>[11]</sup>,在治疗HSV感染方面,rIL-2可增强T细胞清除病毒的能力。

**2.5 胸腺肽** 胸腺肽是小牛胸腺提取物,无种属特异性,对T淋巴细胞亚群的异常具有双向的调节作用。除促进淋巴细胞在胸腺内增殖和成熟而调节细胞免疫功能外,它还能促进淋巴细胞分泌白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)和干扰素(Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ),增加自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)数量和活性,以增强机体免疫功能,达到抗病毒感染的作用。实验研究证明<sup>[16]</sup>:胸腺肽用于治疗HSK患者后未再次复发者CD3,CD4,CD4/CD8比值在治疗后明显增高,CD8则明显降低,表明经胸腺肽片剂治疗后患者免疫细胞功能提高。

**2.6 中医药疗法** 中医药疗法,近年来,传统中医药在治疗HSK表现出一定的优越性,HSK属中医“聚星症”,“花翳白陷”,中医理论认为“正气内存,邪不可干”,患者机体细胞免疫功能低下是诱导病毒活化,产生复发的重要原因。目前用于治疗HSK的中药主要有:解毒明目方、清热解毒汤、玉屏风散等。这些药物均是通过提高机体抗病毒能力来治疗单纯疱疹病毒性角膜炎。其中研究较为透彻的是:玉屏风散。动物实验<sup>[3]</sup>证实玉屏风散多糖类成分可影响复发性HSK小鼠外周血CD3,CD4细胞亚群,提高体内IL-1,IL-2水平。现代药理研究表明玉屏风散及其加味具有增强机体免疫力、抗应激作用,提高网状内皮系统吞噬功能,抑制流感病毒的作用,能够维持体内Th1型细胞因子和Th2型细胞因子在病毒复发位置上的平衡。

**2.7 手术治疗** 手术治疗HSK。HSV可终生潜伏在三叉神经节的感觉神经元内。从无复发感染征象的慢性HSK患者切除的角膜移植片中培养出HSV,提示人角膜也是HSV潜伏的场所。HSK是角膜病致盲中最主要的病因之一,严重HSK引起角膜穿孔及眼内炎症,威胁到全眼球安全。角膜移植术是恢复角膜透明性的最主要治疗方法,角膜移植特别是穿透性角膜移植可以比较彻底清除角膜病灶组织和可能潜伏在病灶组织中的病毒,暂时切断病毒抗原抗体的免疫反应,减少了术后角膜炎的复发率<sup>[17]</sup>。但有资料显示感染性角膜炎行角膜移植术的手术成功率较低<sup>[18]</sup>。

综上所述,随着分子生物学的发展,PCR检测能够帮助我们及时、准确的检测HSV1-DNA病毒,因此我们能够快速而准确的诊断HSK,然而在抗HSK复发方面并没有有效药物,这将需要我们尽快研发一种能够有效抗HSK复发的药物。

#### 参考文献

- 1 Haddow LJ, Mindel A. Genital herpes vaccines cause for cautious optimism. *Sex Health* 2006;3(1):124
- 2 李志杰.单纯疱疹病毒性角膜炎的免疫学. *眼科新进展* 2002;22(2):1-3
- 3 张磊,吴瑕,王岚,等.玉屏风散多糖类成分对免疫功能的影响. *中药药理与临床* 2006;22(1):2-4
- 4 谢立信,姜忠良,董晓光,等.角膜与三叉神经节内HSV-1潜伏相关转录启动子的核苷酸序列分析. *眼科研究* 2000;18(2):104-106
- 5 叶顺章.性传播疾病的实验室诊断.北京:科学出版社 2001:89-95
- 6 Kakimaru-Hasegawa A, Kuo CH, Komatsu N, et al. Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(1):24-31
- 7 Stroop WG, Chen TM, Chodosh J, et al. PCR assessment of HSV-1 corneal infection in animals treated with rose bengal and lissamine green B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):96-102
- 8 Goldschmidt P, Rostane H, Saint-Jean C, et al. Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of herpesviruses and acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1354-1356
- 9 Seitzman GD, Cevallos V, Margolis TP. Rose bengal and lissamine green inhibit detection of herpes simplex virus by PCR. *Am J Ophthalmol* 2006;141(4):756-758
- 10 Satpathy G, Mishra AK, Tandon R, et al. Evaluation of tear samples for herpes simplex virus 1 (HSV) detection in suspected cases of viral keratitis using PCR assay and conventional laboratory diagnostic tools. *Br J Ophthalmol* 2010 Sep 18:[Epub ahead of print]
- 11 Jin Y, Hong J. Detection of adenovirus and herpes simplex virus in the

tears of chronic conjunctivitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2010;46(5):419-422

12 周伟. 干扰素和莪术油治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效观察. *实用全科医学* 2007;5(7):577-578

13 今西二郎, 王静舒, 胡宜. 干扰素的基础知识及其临床应用. *日本医学介绍* 2003;24(5):193-195

14 夏丽坤, 张劲松, 陈晓隆, 等. 细胞因子在鼠复发性单纯疱疹性角膜基质炎角膜组织中的表达. *中华眼科杂志* 2005;41(5):403-407

15 Stumpf TH, Shimeld C, Easty DL, et al. Cytokine production in a

murine model of recurrent herpetic stromal keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:372

16 刘静坤, 王兵. 胸腺肽应用于复发性单纯疱疹病毒性角膜炎外周血 T 淋巴细胞亚群观察. *国际眼科杂志* 2008;8(3):526-527

17 彭伟, 黄菊天, 罗小玲, 等. 角膜移植联合 FK506 治疗单疱病毒性角膜炎. *国际眼科杂志* 2010;10(4):742-743

18 Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, et al. Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature. *CLAO* 2002;28(3):111-118

## 国际眼科杂志英文版聘请英文审稿人

国际眼科杂志英文版(International Journal of Ophthalmology—English edition)于2008年创刊,2009年申请SCI,2010年9月被SCIE正式收录,成为我国唯一被国际最权威检索系统SCIE收录的眼科专业学术期刊。现因编审工作需要,聘请数名兼职英文审稿人。条件如下:(1)具有优良的眼科专业知识及英语水平;(2)具有博士学位;(3)在国外研修一年以上;(4)以第一作者在国际著名眼科学术期刊发表英文论著2篇以上;(5)具有奉献精神和认真负责的工作作风,并热心支持本刊工作;(6)以上条件可根据个人综合素质灵活考虑。

有意者请与本刊联系,寄来简历及相关资料,经研究录用者本刊将通知本人并在本刊公布,赠送参与审稿当期杂志,可根据需要颁发聘书。

联系地址:(710054)西安市友谊东路269号

《国际眼科杂志》编辑部

电话:029-82210956 85569828

Email:IJO. 2000@163. com; IJO2000@126. com