

# 更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗病毒性角膜炎疗效对比

孙伟峰, 秦海峰, 顾 操

作者单位: (200433) 中国上海市, 第二军医大学长海医院眼科  
作者简介: 孙伟峰, 毕业于南通医学院, 住院医师, 助教, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 顾操, 毕业于中国医科大学, 住院医师, 助教, 研究方向: 眼表疾病. michaelkoo@126.com

收稿日期: 2015-03-05 修回日期: 2015-09-17

## Comparison on the effect of ganciclovir ophthalmic gel and aciclovir eye drops on viral keratitis

Wei-Feng Sun, Hai-Feng Qin, Cao Gu

Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Correspondence to:** Cao Gu. Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. michaelkoo@126.com

Received: 2015-03-05 Accepted: 2015-09-17

### Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of ganciclovir ophthalmic gel on viral keratitis.

• **METHODS:** Eighty - six cases (101 eyes) with viral keratitis in our hospital from May 2013 to October 2014 were randomly selected as the research subjects and were divided into the ganciclovir group and the control group, the patients in ganciclovir group were given ganciclovir ophthalmic gel and those in control group were given aciclovir eye drops. The curative effect were observed after 2wk.

• **RESULTS:** After treatment, the symptoms of viral keratitis ( photophobia, tears, pain, foreign body sensation) and the signs ( ciliary congestion, corneal epithelial defect, corneal stromal edema, corneal fluorescein staining) scores of the two groups were significantly improved than before treatment, those of ganciclovir group were improved more obviously ( $P < 0.05$ ). The efficiency of the ganciclovir group (92.9%) was significantly higher than that of the control group (59.5%) with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference between the two groups of patients with adverse reactions ( $P > 0.05$ ). The recurrence rate of ganciclovir group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Ganciclovir ophthalmic gel is a safe and effective antiviral eye drops, has exact effect on viral keratitis, and is worth of clinical application.

• **KEYWORDS:** viral keratitis; ganciclovir; aciclovir; effect

**Citation:** Sun WF, Qin HF, Gu C. Comparison on the effect of ganciclovir ophthalmic gel and aciclovir eye drops on viral keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(10):1797-1799

### 摘要

**目的:** 探讨病毒性角膜炎应用更昔洛韦眼用凝胶的疗效。

**方法:** 随机选择 2013-05/2014-10 我院收治的 84 例 101 眼病毒性角膜炎患者作为研究对象, 随机分为更昔洛韦组和对照组, 分别给予更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗, 2wk 后观察疗效。

**结果:** 两组患者治疗后较治疗前病毒性角膜炎各症状(畏光、流泪、疼痛、异物感)及各体征(睫状充血、角膜上皮缺损、角膜基质水肿、角膜荧光素染色)评分均有显著改善, 更昔洛韦组改善更为明显( $P < 0.05$ ); 更昔洛韦组有效率(92.9%)明显高于对照组(59.5%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者不良反应无统计学差异( $P > 0.05$ ), 更昔洛韦组复发率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

**结论:** 更昔洛韦眼用凝胶是一种安全有效的抗病毒滴眼液, 治疗病毒性角膜炎疗效确切, 值得临床中推广应用。

**关键词:** 病毒性角膜炎; 更昔洛韦; 阿昔洛韦; 疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.34

**引用:** 孙伟峰, 秦海峰, 顾操. 更昔洛韦眼用凝胶和阿昔洛韦滴眼液治疗病毒性角膜炎疗效对比. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1797-1799

### 0 引言

病毒性角膜炎是眼科的一种常见角膜病变, 主要有单纯疱疹病毒 I 型(herpes simplex virus, HSV-1) 病毒引起。病毒性角膜炎一般病程较长, 患者容易反复发作, 病情迁延难愈, 严重时可引起患者角膜混浊最终导致患者失明<sup>[1]</sup>, 因此给临床治疗带来了严峻的挑战。为提高临床治愈率, 本研究重点对病毒性角膜炎患者采用更昔洛韦眼用凝胶进行治疗, 并与阿昔洛韦滴眼液进行了比较, 现将结果报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 随机选择我院 2013-05/2014-10 收治的病毒性角膜炎患者 84 例 101 眼作为研究对象, 所有患者依据临床症状和体征, 角膜深层有盘状浸润、角膜知觉减退、视

表1 两组患者治疗前后症状评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

分组	眼数	时间	畏光	流泪	疼痛	异物感
更昔洛韦组	50	治疗前	1.21±0.89	1.63±0.65	1.73±0.78	2.63±1.65
		治疗后 2wk	0.45±0.31	0.28±0.48	0.54±0.44	0.75±0.53
对照组	51	治疗前	1.28±0.87	1.71±0.82	1.76±0.83	2.67±1.67
		治疗后 2wk	0.82±0.65	0.74±0.61	0.92±0.63	1.26±1.23

注:畏光:两组治疗后  $t=3.599, P=0.00$ ;流泪:两组治疗后  $t=3.137, P=0.00$ ;疼痛:两组治疗后  $t=2.104, P=0.00$ ;异物感:两组治疗后  $t=2.467, P=0.01$ 。

表2 两组患者治疗前后体征评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

分组	眼数	时间	睫状充血	角膜上皮缺损	角膜基质水肿	角膜荧光素染色
更昔洛韦组	50	治疗前	2.03±0.78	1.93±0.65	2.11±0.89	2.13±1.65
		治疗后	0.48±0.69	0.62±0.78	0.65±0.63	0.61±0.57
对照组	51	治疗前	2.08±0.72	1.99±0.81	2.01±0.77	2.04±0.81
		治疗后	0.92±0.71	1.01±0.77	1.12±0.72	0.94±0.76

注:睫状充血:两组治疗后  $t=2.880, P=0.00$ ;角膜上皮缺损:两组治疗后  $t=2.306, P=0.02$ ;角膜基质水肿:两组治疗后  $t=3.183, P=0.00$ ;角膜荧光素染色:两组治疗后  $t=2.251, P=0.02$ 。

力下降明显,并结合是否有既往复发病史、近期有受凉感冒等诱因等诊断,最终由ELISA法检测血清中特异性IgM确诊为HSV感染。排除对阿昔洛韦、更昔洛韦等药物过敏患者;排除合并有严重中性粒细胞减少、血小板减少患者;排除其他眼病者;排除妊娠期及哺乳期患者。将其按照随机数字法分成两组:更昔洛韦组(42例50眼)和对照组(42例51眼)。更昔洛韦组中,男23例29眼,女19例21眼,年龄19~72(平均35.3±11.2)岁;首发18例22眼,复发24例28眼;病程3mo~6a,平均3.5±1.2a;对照组中,男22例27眼,女20例24眼,年龄20~71(平均36.2±11.5)岁;首发19例22眼,复发23例29眼;病程3mo~7a,平均3.6±1.5a。两组患者在治疗前其年龄、性别、病程及是否为首发等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 本试验按照单盲方法(即被研究对象不知道而研究者知道所选用的药)。所有患者均经过知情同意以及医院伦理委员会批准开展此项研究。更昔洛韦组采用1.5g/L更昔洛韦眼用凝胶(规格为5g:7.5mg)滴眼,每日5次,间隔2~3h,每次1滴;对照组予采用1g/L阿昔洛韦滴眼液(规格为8mL:8mg)滴眼,每日5次,间隔2~3h,每次2滴,2wk为一个疗程,治疗一个疗程。同时两组患者均给予氯霉素滴眼液滴眼,每日3次,双黄连粉针剂按60mg/kg体重加入5%葡萄糖液500mL中静注,2wk为一个疗程,治疗一个疗程。同时嘱咐患者加强营养,保持充足的睡眠,养成良好的卫生习惯等。观察指标:治疗一个疗程后对患者进行症状积分评定,症状为:(1)畏光:无症状者“0分”,在强光下畏光者“1分”,在自然光下“2分”,睁眼畏光“3分”;(2)流泪:无症状者“0分”,在强光下流泪者“1分”,在自然光下“2分”,睁眼流泪者“3分”;(3)异物感:无症状者“0分”,轻度“1分”,中度“2分”,重度“3分”;(4)疼痛:无疼痛者“0分”,轻度“1分”,中度“2分”,重度“3分”。体征为:(1)睫状充血:轻度“1分”,中度“2分”,重度“3分”;(2)上皮缺损:缺损面积<1/3者1分,1/3~2/3之间者2分,>2/3者3分;(3)荧光素染色:

表3 两组患者治疗前后疗效比较 眼

分组	眼数	治愈	显效	好转	无效	有效率(%)
更昔洛韦组	50	20	14	12	4	92.0
对照组	51	10	10	11	20	60.7

有效率=(治愈+显效+好转)/总眼数×100%。

无变化0分,病灶消失<1/3者1分,1/3~2/3之间者2分,>2/3者3分;(4)角膜基质水肿、浸润:轻度“1分”,中度“2分”,重度“3分”。随访治疗后1a观察两组患者复发率。

疗效评定标准<sup>[2]</sup>:根据治疗后积分改善率(%)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。临床治愈:改善率≥85%;显效:改善率65%~84.9%;好转:改善率为50%~64.9%;无效:改善率<50%,有效率=(治愈+显效+好转)/总眼数×100%。

统计学分析:对本研究数据采用SPSS 16.0统计学软件包进行统计分析。计量资料结果以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间的比较采用两独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料采用卡方检验,两组患者不良反应比较采用Fisher确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后临床症状评分** 治疗2wk后更昔洛韦组病毒性角膜炎各症状(畏光、流泪、疼痛、异物感)评分明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

**2.2 两组患者治疗前后体征评分比较** 治疗2wk后更昔洛韦组病毒性角膜炎各体征(睫状充血、角膜上皮缺损、角膜基质水肿、角膜荧光素染色)评分明显优于对照组( $P<0.05$ ,表2)。

**2.3 两组患者疗效比较** 经治疗2wk后,两组患者疗效评价见表3,结果显示,更昔洛韦组有效率明显高于对照组( $\chi^2=13.64, P<0.05$ )。

**2.4 不良反应和复发率情况对比** 对照组有3例3眼滴药后出现局部刺激症状,更昔洛韦组有2例2眼出现类似

症状,但无1例因此而停药,经 Fisher 确切概率法分析,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗后均随访1a,结果更昔洛韦组复发3例,复发率为7.1%,对照组复发例10例,复发率为23.8%,观察组复发率明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

病毒性角膜炎是眼科一种严重的致盲性的感染性眼病,居于角膜病首位,其主要是由单纯疱疹病毒 I 型病毒感染引起。Kaufman 等<sup>[3]</sup>研究显示,HSV-I 病毒可潜伏于三叉神经节等部位,在人感冒、发热、疲劳、创伤、手术及情绪波动等情况下导致的免疫力低下时,病毒从三叉神经节等潜伏部位释放出神经束,传递至角膜,从而导致病毒性角膜炎的反复发作,患者常因长期使用抗病毒药物导致病毒耐药性的产生,可导致角膜混浊、角膜瘢痕形成,轻者可有轻微的视觉障碍,重者可导致患者视力丧失。因此病毒性角膜炎是角膜病的首要致盲因素。Chou 等<sup>[4]</sup>研究证实,角膜本身也可以是 HSV-I 的潜伏部位,在人免疫力低下的时候可引起病毒性角膜炎的发生。5 岁以下的儿童其眼部为原发感染灶,常呈自限性。成年人感染 HSV-I 后导致的病毒性角膜炎多为继发性感染,病情常迁延难愈,病变可深入角膜基质层<sup>[5-6]</sup>。

临床上对病毒性角膜炎的治疗主要以局部滴用抗病毒滴眼液为主。阿昔洛韦是一种常用的广谱抗病毒药物,其可以选择性地抑制 HSV-I 型病毒 DNA 的合成酶磷酸化,阻碍病毒的生长复制。阿昔洛韦的选择性较好,但水溶性、稳定性差,且由于多年普遍应用,病毒对其耐药性较强。更昔洛韦是一种新型广谱抗病毒药,其分子结构和阿昔洛韦较类似,相比于阿昔洛韦对 HSV-I 型病毒 DNA 的合成酶具有更高的亲和力,通过多环节对病毒的合成复制进行抑制。Croxtall<sup>[7]</sup>研究显示,更昔洛韦在细胞内活化程度是高于阿昔洛韦的 5 倍,且具有良好的水溶性,作用时间更长更持久。

本研究结果显示,在治疗由于 HSV-I 型病毒浸润而导致的角膜上皮损害时,更昔洛韦眼用凝胶比利阿昔洛韦滴眼液显示了更强更迅速的作用效果。连续使用 2wk 后疗效明确,更昔洛韦眼用凝胶的有效率高达 92.9%,且治疗后病毒性角膜炎各症状(畏光、流泪、疼痛、异物感)及各体征(睫状充血、角膜上皮缺损、角膜基质水肿、角膜炎

光素染色评分)明显优于阿昔洛韦滴眼液( $P<0.05$ ),显示了更好的治疗效果。另一方面本研究采用的更昔洛韦眼用凝胶不同于以往传统的水性制剂,其以卡波姆作为基质,具有较强的黏附力、润滑性,有稳定泪膜的作用,比一般水性滴眼液能容纳更多的药物成分,并使药物作用维持更长时间,在角膜炎期间,患者的泪膜常有破坏,角膜刺激症状较重,而更昔洛韦眼用凝胶可作为一种人工泪液,加速角膜修复。Majumdar 等<sup>[8]</sup>研究发现,更昔洛韦眼用凝胶能保护眼表上皮细胞,降低药物毒性作用,增强泪膜的稳定性,可以更好地发挥抗病毒作用,促进患者的早日康复。另外对两组患者不良反应进行观察,结果显示更昔洛韦组患者仅有 2 例 2 眼出现局部刺激症状但并不影响继续治疗,表明其安全性较好。

综上所述,更昔洛韦眼用凝胶是一种安全、有效的抗病毒滴眼液,但病毒性角膜炎复发率较高,虽然本研究中更昔洛韦眼用凝胶的近期疗效较好,但对于远期疗效尚缺乏探讨,有待今后进一步研究。

### 参考文献

- 1 刘春霞,蓝育青,伍俊妍,等.更昔洛韦眼用凝胶联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗病毒性角膜炎的临床观察.南方医科大学学报 2007;27(4):571
- 2 毕秀芝,刘晶晶,林丽丽,等.联合中药熏眼治疗病毒性角膜炎的临床观察.哈尔滨医科大学学报 2006;40(2):179-180
- 3 Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res* 2012;37(7):654-660
- 4 Chou TY, Hong BY. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10(3):665-681
- 5 张小薇,曾远宏.病毒性角膜炎临床治疗效果观察.海南医学 2011;22(12):80-81
- 6 石东.阿昔洛韦治疗深层单疱性病毒性角膜炎的体会.海南医学 2009;20(11):251-252
- 7 Croxtall JD. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers). *Drugs* 2011;71(5):603-610
- 8 Majumdar S, Nashed YE, Patel K, et al. Dipeptide monoester ganciclovir prodrugs for treating HSV-1-induced corneal epithelial and stromal keratitis: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(6):463-474