

## 单纯疱疹病毒性角膜炎抗氧化治疗的临床观察

边海霞<sup>1)</sup>, 张红兵<sup>2)</sup>

(1) 定州市妇幼保健院眼科, 河北 定州 073000; 2) 西安医学院附属第一人民医院眼科, 陕西 西安 710002)

**[摘要]** **目的** 探讨更昔洛韦联合依达拉奉对单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效。 **方法** 选择单纯疱疹病毒性角膜炎患者 65 例, 随机分为对照组和治疗组。对照组采取更昔洛韦治疗, 治疗组在此基础上采用依达拉奉治疗。治疗前及经治疗后分别记录两组溃疡长度、临床疗效、检测两组患者的丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH)。 **结果** 2 组治疗后溃疡长度 5 d、10 d 较治疗前均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后 5 d、10 d 较对照组治疗后均有显著好转 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后较对照组临床疗效有显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后 5 d MDA 较治疗前有显著下降且较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), SOD、GSH 较治疗前有显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后 10 d MDA、SOD、GSH 较治疗前有显著改善且较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 采用依达拉奉抗氧化治疗可以改善单纯疱疹病毒性角膜炎患者氧化应激状态, 有助于该类患者早期康复。

**[关键词]** 单纯疱疹病毒性角膜炎; 依达拉奉; 氧化应激

**[中图分类号]** R772.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0134-04

## Clinical Efficacy of Antioxidant Therapy for Herpes Simplex Virus Keratitis

BIAN Hai-xia<sup>1)</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Ophthalmology, Dingzhou Maternal and Child Health Hospital, Dingzhou Hebei 073000; 2) Dept. of Ophthalmology, The First Affiliated People's Hospital, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi 710002, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the clinical efficacy of antioxidant therapy using edaravone and ganciclovir for herpes simplex virus keratitis. **Methods** 65 patients with herpes simplex virus keratitis were randomly divided into control and treatment groups. The control group was given ganciclovir treatment, the treatment group was given edaravone on the basis of ganciclovir. Before treatment and after treatment, the ulcer length and clinical efficacy were recorded, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) were also detected. **Results** After treatment for 5 days and 10 days, the length of ulcer was significantly different to that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the symptoms of the treatment group was significantly improved as compared to the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the clinical efficacy of treatment group was significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment for 5 days, MDA levels in the treatment group were significantly decreased as compared to before treatment and the control group ( $P < 0.05$ ), SOD and GSH were also significantly higher than before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment for 10 days, MDA, SOD and GSH were significantly improved as compared to before treatment and the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Edaravone antioxidant therapy can improve the oxidative stress status of patients with herpes simplex virus and help these patients rehabilitate early.

**[Key words]** HSK; Edaravone; Oxidative stress

**[基金项目]** 西安市科技计划基金资助项目 (YF07136)

**[作者简介]** 边海霞 (1977~), 女, 河北定州市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事眼科临床研究工作。

**[通讯作者]** 张红兵. E-mail: zhanghb@163.com

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是由 1 型单纯疱疹病毒引起的感染性眼病之一, 发病率占角膜病的首位<sup>[1]</sup>. HSV 感染后多可引起局部免疫反应, 导致该病存在难治性及复发性等特点, 特别是随着临床上抗生素和皮质类固醇的广泛应用, 导致该病发病率有明显上升趋势, 若控制不及时多会反复发作而严重危害视功能<sup>[2]</sup>. 该疾病发病过程中, 自由基水平升高可加剧对角膜损伤, 对自由基的清除有助于缓解疾病进展<sup>[3]</sup>. 笔者对自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月就诊于定州市妇幼保健院眼科的急单纯疱疹病毒性角膜炎的患者在常规治疗基础上采用依达拉奉联合治疗, 可有效提高治疗的临床疗效, 现报告如下.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月期间到定州市妇幼保健院就诊的单纯疱疹病毒性角膜炎患者 65 例, 年龄 22~57 岁, 其中男性 36 例, 女性 29 例. 所有入选患者入院后均行眼科检查明确诊断, 诊断标准如下: (1) 患眼存在不同程度畏光、流泪等临床表现; (2) 角膜感觉迟钝且存在典型的角膜病灶形态 (树枝状或地图状), 荧光素染色均可着色. 所有患者入选后随机分为对照组和治疗组. 对照组患者共 31 例, 男性 17 例, 女性 14 例, 平均年龄为 (39.4 ± 14.2) 岁, 治疗组患者共 34 例, 其中男性 19 例, 女性 15 例, 平均年龄为 (40.1 ± 13.5) 岁. 两组患者在年龄以及性别比例等方面差异无统计学意义, 具有可比性 ( $P > 0.05$ ).

### 1.2 治疗方案

对照组患者给予 0.15% 更昔洛韦眼用凝胶治疗, 每日 4 次, 观察组在此治疗基础上加用依达拉奉 (南京先声东元制药有限公司, 批准文号 H20031341) 30 mg 静脉滴注, 每日 2 次, 30 min 内滴完. 2 组患者均接受 10 d 治疗, 且在角膜溃疡后治疗 3 d 后停止治疗. 两组患者均不服用其他抗氧化药物等可能会对实验结果造成影响的药物.

### 1.3 观察指标

**1.3.1 溃疡长度测量** 2 组患者分别于治疗前及治疗后 5 d、10 d 对角膜行荧光素钠染色后测量溃疡的最大长度, 各测量 3 次取平均值.

**1.3.2 临床疗效评价** 根据患者治疗后的情况将恢复状态分为治愈、好转和无效 3 个等级. 若患

者治疗后角膜刺激症状及角膜溃疡基本消失, 荧光素钠染色阴性则视为治愈; 角膜刺激症状较治疗前减轻显著且角膜溃疡基本愈合, 角膜行荧光素钠染色后着色点少于 5 点位好转; 若患者治疗后角膜刺激症状无改善且角膜溃疡无愈合征象, 角膜荧光素染色阳性则视为无效.

**1.3.3 血清氧化应激状态评估** 治疗前及治疗后 5 d、10 d 两组患者分别取静脉血 2 mL, 静置 30 min 后离心, 检测丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxidedismutase, SOD)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH).

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验、方差分析或秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 2 组治疗前后溃疡长度比较

2 组治疗后 5 d、10 d 较治疗前差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后 5 d、10 d 较对照组治疗后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1.

### 2.2 2 组治疗后临床疗效评价

对照组治疗 10 d 后治愈 24 例, 好转 4 例, 治愈率为 77.4%, 治疗组治疗后 32 例有效, 2 例好转, 治愈率为 94.1%, 两组治疗后临床疗效差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2.

### 2.3 2 组血清氧化应激状态评估

对照组与观察组治疗前 MDA、SOD、GSH 无统计学差异 ( $P > 0.05$ ). 对照组治疗后 MDA、SOD、GSH 虽略有改善但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ). 治疗组治疗后 5 d MDA 较治疗前有显著下降且较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), SOD、GSH 较治疗前有显著升高. 治疗组治疗后 10 d MDA、SOD、GSH 较治疗前有显著性改善且较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3.

## 3 讨论

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex virus, HSK) 是常见、严重的角膜病之一, 近年来随着单纯疱疹病毒播散增多, 该类型角膜炎成为目前最常见角膜病, 且抗生素和皮质类固醇的不恰当使用等因素加剧了发病率上升<sup>[4]</sup>. 由于尚无特效药物针对 HSV-1 进行治疗, 该病容易反复发作, 部

表 1 2 组治疗前后溃疡长度比较 [mm, ( $\bar{x} \pm s$ ) ]Tab. 1 Comparison of the ulcer length between before and after treatment and between two groups [mm, ( $\bar{x} \pm s$ ) ]

组 别	n	治疗前	治疗后 5 d	治疗后 10 d
对照组	31	3.08 ± 0.51	1.91 ± 0.29*	0.32 ± 0.05**
治疗组	34	3.12 ± 0.33	1.04 ± 0.21* <sup>△</sup>	0.07 ± 0.03 <sup>△△</sup>

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.05$ .

表 2 2 组治疗后临床疗效评价

Tab. 2 Comparison of the clinical efficacy after treatment between two groups

组 别	n	治愈	好转	无效
对照组	31	24	4	3
治疗组	34	32	2	0

表 3 两组氧化应激状态评估

Tab. 3 The oxidative stress status of patients in two groups

组 别	n	MDA (nmol/mL)	SOD (U/L)	GSH (mg/mL)
对照组				
治疗前	31	32.35 ± 5.47	20.86 ± 4.37	43.76 ± 6.82
治疗后 5 d	31	29.27 ± 4.29	20.75 ± 4.62	44.37 ± 5.73
治疗后 10 d	31	28.48 ± 3.84	22.10 ± 4.23	45.92 ± 6.05
治疗组				
治疗前	34	31.41 ± 4.04	20.17 ± 4.25	46.32 ± 7.61
治疗后 5 d	34	19.93 ± 4.23* <sup>△</sup>	31.56 ± 5.41*	58.94 ± 8.34*
治疗后 10 d	34	12.57 ± 2.15 <sup>△△</sup>	40.68 ± 5.96* <sup>△</sup>	76.31 ± 10.17* <sup>△</sup>

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后 5 d 及治疗后 10 d 比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.05$ .

分患者可出现失明等。在 HSV-1 导致角膜炎的病理生理过程中, 多会出现自由基水平升高及活性氧 (ROS) 损伤<sup>[9]</sup>, 细胞膜脂质过氧化明显增加导致 MDA 等代谢产物积聚, 成为该病发生过程中的重要环节。目前治疗多采用嘌呤核苷类似物类抗病毒药物治疗, 但存在治疗时间长, 效果欠佳等缺点<sup>[6]</sup>。依达拉奉等抗氧化剂可有效清除体内自由基损伤, 在单纯疱疹病毒性角膜炎患者中较少使用。

由本研究可以看出, 两组治疗后 5 d、10 d 较治疗前溃疡长度均有显著改善, 治疗组治疗后 5 d、10 d 较对照组治疗后溃疡长度均有统计学意义。对照组治疗 10 d 后治愈 24 例, 好转 4 例, 治愈率为 77.4%, 治疗组治疗后 32 例有效, 2 例好转, 治愈率为 94.1%, 治疗组较对照组统计学意义。对照组治疗后 MDA、SOD、GSH 虽略有改善, 但无统计学差异。治疗组治疗后 5dMDA 较治疗前有显著下降且较对照组有显著差异, SOD、GSH 较治疗前有显著性升高。治疗组治疗后 10 d MDA、SOD、GSH 较治疗前有显著性改善且较对照组有统

计学意义。提示依达拉奉有效清除体内活性氧损伤, 改善氧化-还原状态紊乱状态。在 HSK 发病过程中, 1 型 HSV 感染角膜上皮后整合入角膜上皮细胞的 DNA<sup>[7]</sup>, 并迅速增殖进而导致了上皮细胞变形坏死, 临床多表现为树枝状或者地图状深浅不等的溃疡, 是最严重的角膜病变之一<sup>[8]</sup>。近年来研究认为, HSV-1 感染可导致角膜局部及体内超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性明显下降, 造成血中自由基增多, 进而可破坏细胞膜的结构, 造成细胞功能障碍, 尤其对线粒体能量代谢过程产生严重影响<sup>[9]</sup>, 引起细胞自溶。依达拉奉在线粒体能量代谢途径中发挥着重要作用, 有助于维持线粒体正常功能状态, 调节细胞功能, 进而减少自由基生成并可以有效的降低体内氧化应激水平, 中和过多的活性氧, 进而阻断氧化应激在 HSK 的发生、发展中的致病作用<sup>[10]</sup>。因此, 在抗病毒药物治疗的基础上加用依达拉奉清除自由基, 有助于患者角膜溃疡的早期恢复。

综上所述, 采用依达拉奉联合更昔洛韦治疗单纯疱疹性角膜炎, 可以改善患者体内氧化应激状 (下转第 144 页)

高于仅有一次 TP 的患者,二者比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。说明与只有一次 TP 患者相比,两次及以上的 TP 患者 CT、UU、HCMV 检出率明显增高,进一步提示女性生殖道 CT、UU、HCMV 感染与 TP 的发生关系密切。TP 患者在排除其他因素的同时应考虑病原体感染的可能,积极治疗及预防感染,以免再次 TP 的发生,以期降低异位妊娠的发病率,提高妇女健康水平,保护生命安全。

#### [参考文献]

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:105-206.
- [2] 李先锋,吴瑾,张晓娥,等. 输卵管妊娠与血清CT-IgG, UU-IgG, HCMV-IgG 的联系探讨[J]. 中国妇产科临床杂志,2005,6(5):369-371.
- [3] 陈春英,杨舒盈,朱根海. 支原体及衣原体感染与输卵

- 管妊娠的关系[J]. 中国热带医学,2007,7(5):728.
  - [4] 邓玉清,吴瑞芳,郭燕燕,等. 病原体及巨细胞病毒感染与输卵管妊娠的关系[J]. 中华妇产科杂志,2004,39(2):94-96.
  - [5] 马文霞. 人巨细胞病毒感染与异位妊娠关系探讨[J]. 福建医药杂志,2005,27(40):55-56.
  - [6] MALLARD K, SCHOPFER K, BODMER T. Development of realtime PCR for the differential detection and quantification of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* J Microbiol Methods,2005,1(1):13-15.
  - [7] 巫朝霞,冯虹,黄敏,等. 巨细胞病毒感染与输卵管妊娠的关系分析[J]. 广东医学院学报,2005,23(5):542.
  - [8] 石一复. 异位妊娠的病因及危险因素[J]. 现代妇产科进展,2008,17(6):401-402.
  - [9] 董春富,朱以军. 巨细胞病毒感染与输卵管妊娠关系的Meta分析[J]. 检验医学,2009,24(11):787.
  - [10] STEPHEN M, JEFF D. Ectopic pregnancy[J]. Gynecol obstet Invest,2008,65(2):139-141.
- (2014-10-13 收稿)

(上接第 136 页)

态,阻断自由基在 HSK 发展中的作用,有助于角膜溃疡的早期恢复并减轻失明的风险,具有良好的社会效益,值得在临床推广。

#### [参考文献]

- [1] BARRADO L, SUAREZ M J, PEREZ-BLAZQUEZ E, et al. Could polymerase chain reaction tests on conjunctival swabs be useful to diagnose herpetic keratitis [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin,2013,24(1):141-153.
- [2] HARTHAN J S, REEDER R E. Peripheral ulcerative keratitis in association with sarcoidosis [J]. Cont Lens Anterior Eye,2013,8(7):355-364.
- [3] HOFFMANN S, SZENTMARY N, SEITZ B. Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Infectious Ulcerative Keratitis Before Elective Penetrating Keratoplasty [J]. Cornea,2013,37(5):1056-1068.
- [4] KIM J H, SEO H W, HAN H C, et al. The effect of bevaizumab versus ranibizumab in the treatment of corneal neovascularization: a preliminary study [J]. Korean J Ophthalmol,2013,27(4):235-242.
- [5] LEE S Y, KIM M J, KIM M K, et al. Comparative analysis of polymerase chain reaction assay for herpes simplex virus 1

- detection in tear [J]. Korean J Ophthalmol,2013,27(5):316-321.
  - [6] PAN D, KAYE S B, HOPKINS M, et al. Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient [J]. J Infect Dis,2013,4(4):421-423.
  - [7] PARK P J, ANTOINE T E, FAROOQ A V, et al. An investigative peptide-scyclovir vombination to control herpes dimplex birus yype 1 ocular Infection [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2013,54(9):6373-6381.
  - [8] RAJASAGI N K, REDDY P B, MULIK S, et al. Neuroprotectin d1 reduces the severity of herpes simplex virus-induced corneal immunopathology [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2013,54(9):6269-6279.
  - [9] SPIRA C, SZENTMARY N, HASENFUS A, et al. Therapy refractory stromal Herpes keratitis under aciclovir [J]. Ophthalmologie,2013,6(2):545-549.
  - [10] THOMAS P, BHATIA T, GAUBA D, et al. Exposure to herpes simplex virus, type 1 and reduced cognitive function [J]. J Psychiatr Res,2013,47(11):1680-1685.
- (2014-08-17 收稿)