

国内治疗单纯疱疹性角膜炎药物的临床应用进展

河北省峰峰矿务局第二医院(邯郸 056201) 高宏科

由于单纯疱疹病毒(HSV)的广泛存在, 抗生素与激素的广泛应用, 单纯疱疹性角膜炎(HSK)的发病率有明显上升趋势, 约占角膜病人的 50%, 已成为当今主要的致盲性角膜病变之一^[1]。HSK 主要由 I 型 HSV 引起, 为 DNA 病毒, 人体为其主要宿主, 且极易在人体内潜伏和复发。反复发作是造成角膜瘢痕形成和视力损害的原因。近年来由于抗病毒药物及免疫增强剂等的应用, 为治疗 HSK 带来了希望, 本文就本病治疗药物的临床应用现状做一概述讨论。

一、无环鸟苷(Acyclovir ACV)

本品是 1977 年美国首先报道的一种抗病毒新药, 对 HSV I、II 型、带状疱疹、巨细胞病毒和 E-B 病毒均有较强的抑制作用^[2]。组织室斑抑制实验证明, ACV 抗 HSV 的效力为碘苷的 10 倍, 阿糖胞苷的 2 倍, F₃T 的 15 倍, 阿糖腺苷的 160 倍, 亚磷酸乙酸(PAA)的 575 倍, 是现有抗病毒药物中最强的一种^[3,4]。ACV 主要在感染病毒细胞内抑制 DNA 聚合酶, 从而抑制病毒 DNA 合成。因其在未受病毒感染细胞中很少激活, 故对细胞毒性较小, 与对 HSV 的毒性相差 300~3000 倍之多^[2]。它在体内不被破坏, 可全身给药。研究表明, 国产 ACV 抗 HSV 的最低有效浓度为 1 μg/ml, 细胞最大耐受量为 1000 μg/ml^[5]。ACV 无论口服、注射或局部用药, 房水中均能维持较高浓度。

给接种 HSV 的实验家兔分别点用 0.1% ACV 眼药水, 0.5%、1% ACV 混悬液, 每 2~3h 1 次, 每天共 5 次, 平均治愈时间分

别为 6.95、3.59、1.47d, 以 1% 浓度效果较好, 疗效优于 0.1% 碘苷和 0.5% 病毒唑 ($P < 0.01$)。将 67 例 HSK 患者分成两组, 一组 50 例用 3% ACV 眼膏涂眼, 每天 3~4 次; 第二组 17 例用 0.1% ACV 眼药水, 每天 6~12 次, 3% ACV 眼膏睡前 1 次。均辅以抗生素等药物, 深层病变加用激素。结果第一组治愈率和基本治愈率为 90.0%, 有效率为 98.0%; 第二组为 94.4%, 二者疗效相似。此可能与 0.1% ACV 眼药水与 3% ACV 眼膏交替使用及频繁用药等有关。黄氏等^[6]用 0.1% ACV 眼药水和 3% ACV 眼膏, 配以氯霉素点眼, VitC、B₂、消炎痛等口服, 治疗 HSK 37 例 38 眼, 结果树枝状角膜炎 28 例 29 眼, 治愈率为 89.7%, 疗效优于 0.1% 碘苷 ($P < 0.05$); 治疗盘状角膜炎 9 例 9 眼。治愈率为 66.7%, 疗效与环胞苷相似。用药过程中未见局部刺激及其它不良反应。

二、病毒唑(Virazole)

病毒唑又名三氮唑核苷(Ribavirin), 是 1970 年国外人工合成的一种核苷类广谱抗病毒药物, 为单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶抑制剂, 在组织培养中对多种 DNA 和 RNA 病毒有明显抑制作用。将 0.5% 病毒唑、0.05% 环胞苷、0.1% PAA、0.1% 碘苷和 4% 吗啉胍等五种眼药水进行药敏试验, 结果显示病毒唑的抑毒作用最强^[7], 1:80 的稀释液已有明显的抑毒作用。而对正常细胞毒性较其它药物小, 故临床使用较为安全。

给接种 HSV 的实验家兔分别点用 0.1%、0.5% 病毒唑眼药水, 每日 5 次, 结

果以 0.5% 浓度者效果好, 平均 3.76d 治愈, 与 0.1% 碘苷相似 ($P>0.05$)。临床用 0.5% 病毒唑治疗 70 例 HSK 溃疡型的平均愈合时间为 15.9(2~68)d; 10 例基质类型平均愈合时间为 43.5(13~80)d。除 8 例儿童视力未测外, 其余 72 例视力有明显提高, 且在随访过程中, 视力仍继续提高。用药过程中未见眼部刺激、疼痛或过敏反应等^[7]。15 例树枝状角膜炎用病毒唑 0.5~1ml 行结膜下注射, 隔 1~2d 1 次, 结果 3~7 次均治愈^[8], 疗效较佳。此可能与进入房水中药物浓度较高有关。

三、干扰素(Interferon)

本品是一种在同种细胞上具有广谱抗病毒作用的蛋白质^[9], 药干扰素由人的白细胞制备而得, 分子量 20,000~30,000, 有的高达 90,000。对热具有相对稳定性, 无明显抗原性。其作用是渗入到邻近未被病毒感染的细胞, 阻止病毒复制。干扰素本身无毒性, 不影响正常细胞功能。全身用药有时可出现暂时的白细胞减少、低热、倦怠等, 停药后可自行消失, 这些反应被认为是由于制剂中不纯物质或干扰素诱生过程中细胞释放出的内源性致热原所致^[10]。

用脐血白细胞干扰素预先处理细胞, 发现对 HSV 有明显抑制作用, 可免于发病。于接种 HSV 前 24h 给实验家兔滴用干扰素, 可使 HSK 发病的潜伏期较对照组延长, 患病时间缩短, 有的甚至不发病。33 例 HSK 患者用 8~16 万 u/ml 的干扰素点眼, 每日 6 次, 每次 1 滴。结果治愈和基本治愈 18 例, 进步 9 例, 有效率 81.8%, 疗效优于碘苷组。用药过程中未见不良反应及过敏现象。30 例各型 HSK 患者, 用 100 万 u 的干扰素眼膏涂眼, 每日 3~5 次, 辅以其它药物, 结果治愈和基本治愈率为 74%, 有效率 83.87%。其中树枝状角膜炎疗效最佳, 治愈和基本治愈率为 88.89%, 有效率达 100%, 平均 6.6d 治愈^[11]。另有人报道用人

扁桃体白细胞干扰素结膜下注射, 每日一次, 结果治愈率为 92.3%(36/39), 有效率为 94.9%(36/39), 优于碘苷和环胞苷合用组。此结果提示干扰素结膜下注射效果优于局部滴眼。

四、聚肌胞(Polyl : C, PIC)

本品为一种高效内源性干扰素诱导剂, 能在细胞和动物体内诱生干扰素, 诱生能力强, 有广谱抗病毒、抗肿瘤、刺激吞噬作用, 能调整机体免疫功能。它非直接作用于病毒, 而是在体内诱生干扰素而发挥抗病毒作用。

97 例 100 眼 HSK (复发病例 86 眼, 初发病例 14 眼)用 PIC(0.1%)滴眼, 每日 8~14 次, 并辅以其它药物, 少数病例用 PIC 0.5mg 结膜下注射, q3d。结果浅层型的治愈率和基本治愈率 90.0%, 平均 16.1d 治愈; 深层型与角膜葡萄类型的治愈和基本治愈率为 68.0%, 平均 22.4d 治愈, 短于其它药物^[12]。27 例树枝状角膜炎用 5% PIC 溶液点眼, 每日 6 次, 对伴有实质浸润者加结膜下注射 0.5% PIC 0.3ml, 每周 2 次, 并以 0.1% 碘苷作对照。结果 PIC 组的治愈率 63%, 有效率为 85.2%, 与碘苷组差异极显著 ($P<0.01$); PIC 组平均治愈时间为 11.9d, 碘苷组 16.7d。PIC 球结膜下注射加清创术治疗 HSK 基本型 30 例, 结果治愈 24(80%) 例, 基本治愈 6(20%) 例, 平均 9(2~23)d 治愈。提示 PIC 结膜下注射加清创术治疗 HSK 比单用 PIC 疗效高, 疗程短。此法除注射时稍有眼痛外, 无其它不良反应。曾有报道例行 PIC 结膜下注射后出现一过性发热反应, 但次日即自行消退。

但 PIC 尚未能很好地控制 HSK 复发, 龚氏报道^[12]浅层型和深层型 1yr 内复发率均为 12%。并认为与药物剂量不足、全身机能状态及病变程度等有关。

五、左旋咪唑(Levamisole, LMZ)

本品为一种非特异性免疫增强剂, 能激

活受抑制的巨噬细胞和 T 淋巴细胞, 提高其吞噬能力, 使机体的细胞免疫反应和抗病毒能力增强。对复发病例, 服用 LMZ 可缩短疗程, 减少复发频率及病变程度, 延长复发间期^[13]。由于 LMZ 提高了机体的细胞免疫水平, 停止治疗后许多患者还能保持相当长期的稳定。45 例 HSK 复发病例 (复发 1~7 次以上), LMZ 50mg, po, tid, 浅、中基质层型每 2wk 连服 3d, 深基质层型每周连服 2d。结果治愈 24(53.3%) 例, 基本治愈 10(22.2%) 例, 进步 5(11.2%) 例, 总有效率为 86.7%。浅、中基质层型平均 20.5(13~35)d 治愈, 深基质层型平均 39.3(22~108)d。2 例晚变期 HSK 反复发作, 曾用多种抗病毒药无效, 用 LMZ 治疗后 1 例进步, 观察半年仍稳定, 1 例无效。25 例细胞免疫功能低下的 HSK 用免疫增强剂治疗, 其中 23 例用 LMZ, 2 例用转移因子。LMZ 用间歇服药法, 每周 450mg, 3 次服, 休息 4d, 连服 3~6mo, 辅其它抗病毒药物或 PIC 治疗。结果治愈和基本治愈率达 92%, 经测定 E-RFC 和 LTT 值, 均较治疗前有显著提高 ($P < 0.01$)^[14]。说明 LMZ 确能提高 HSK 患者的细胞免疫水平, 对临床上久治不愈的顽固病例也收到较满意的疗效。

六、转移因子(Transfer Factor, TF)

本品是从健康人的白细胞提取的小分子肽类物质(分子量小于 5,000), 由致敏 T 细胞受抗原刺激后合成并释放。TF 本身非抗体, 无抗原性, 可反复使用。它可传递免疫信息给正常淋巴细胞, 发挥细胞免疫机能。临床上治疗 81 例反复发作(最多者复发 10 次)的 HSK, 经测定 E-RFC 均明显低于正常人 ($P < 0.01$), 注射转移因子并辅以强的松龙、抗菌素等, 结果平均 13.8(3~58)d 全部治愈。其中 20 例经抗 HSV 药治疗无效, 用 TF 后治愈; 4 例经其它综合治疗半年以上无效, 用 TF 平均 26.5d 治愈。实践证明, TF 可提高 HSK 患者的细胞免疫水平, 降

低复发率。

七、病毒消滴眼液

本品为春末夏初采集的丁香树叶经提取、加工制成的中药滴眼剂, 浓度 20%, pH4.5~5.2。临床用本品治疗各型 HSK 81 例, q2h (重症 qh), 恢复期 qid, 用药 1~2mo, 并停用一切抗病毒药物。辅以氯霉素滴眼, VB₁、VB₂、VC 口服; 深层病变及并发虹膜睫状体炎病例加服地塞米松 0.75mg, tid。结果治愈率达 98~100%, 平均治愈天数 9.76~15.38d, 较西药对照组明显缩短。丁香为桃金娘科植物, 性温味辛, 具温中暖肾, 降逆之功。药理实验表明, 丁香的水提或醇提物对多种病原微生物有较强的抑制作用^[15,16]。其滴眼液对使用抗单疱病毒无效者, 也可收到很好的疗效。

八、联合用药

1. ACV 与糖皮质激素合用 多数学者认为 HSK 深层病变加激素治疗是合理的, 可明显缩短疗程, 提高疗效。激素治疗 HSK 旨在利用其非特异性抗炎作用, 减轻角膜组织的水肿和浸润, 减少组织破坏及疤痕形成, 促进视力恢复。但宜小剂量短疗程, 早期使用。临床报道 108 例 133 眼深层 HSK, 先用 0.1% ACV 点眼, 每日 6 次, 3% ACV 眼膏每晚 1 次; 5d 后随机分成两组: (1) 联治组, 除 ACV 点眼外, 加地塞米松球结膜下注射 2mg, 好转后改两天一次, 3~5 次后改点眼维持持续减量。(2) 对照组仅用 ACV 点眼。结果至分组后的第 10d, 联治组的炎症好转率 (26.7%) 即明显高于对照组 (8.6%) ($P < 0.01$)。至第 53d 左右, 联治组炎症平均等级接近痊愈水平, 其中以盘状角膜炎疗效最好, 至第 30d 时都近痊愈, 明显优于对照组 ($P < 0.01$)^[17]。愈后疤痕程度及后遗症, 治疗组较对照组为轻, 而视力较之提高明显。随访 10mo 以上, 两组的复发率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2. ACV 与免疫增强剂联用 HSK 最显

著的特点是潜伏与复发。据研究报导, PIC 能温和地治疗和有效地预防 HSK, 但其保护程度与病毒侵袭数量成反比, 当 HSV 的组织培养剂量达 50 时, PIC 的抗病毒作用被抵销。故单以 PIC 点眼治疗 HSK, 疗程较长, 而采用 PIC 与 ACV 合用, 二者可产生协同作用, 比单用任何一种疗效都好。临床上将 HSK 78 例 86 眼随机分成四组: A 组用 0.1% ACV 点眼, q2h; B 组 ACV 点眼加 0.1% PIC 点眼, q2h; C 组 ACV 点眼加 0.1% PIC 肌注 2ml, 每周 2 次; D 组 ACV 点眼加 LMZ 50mg 口服, tid, 每周连用 3d, 停药 4d, 用药 3mo。结果四组的总有效率为 93.3%, 愈后视力有明显提高。平均治愈天数, 浅层型以 B 组最短 (7.5d), A 组最长 (10.4d), 有显著性差异 ($P < 0.05$), C、D 组与 A 组相近。深层型除 B 组外, 三个组治愈天数相近。从控制复发看, ACV + LMZ 较理想, 且疗效较单用 LMZ 为好。

3. 阿糖胞苷与 LMZ、糖皮质激素联用 54 例 60 眼 HSK 深层病例 (复发者占 81.6%), 用 0.05~0.1% 阿糖胞苷点眼, q2h, 少数严

重者以 0.5ml 结膜下注射 2~4 次 (每周 2 次), 病情稳定后始服 LMZ 加地塞米松点眼。结果浅实质层型的治愈率为 86.36%, 深实质层型为 87.50%, 角膜葡萄炎型 66.67%, 疗效优于单用阿糖胞苷和 LMZ 者。

参考文献

- [1] 庞国祥. 国外医学(眼科学分册), 1986, 10(6): 235
- [2] 舒锦荣等. 药学通报, 1986, 21(2): 105
- [3] 张冻等. 中华眼科杂志, 1985, 21(4): 242
- [4] 郭丽等. 实用眼科杂志, 1988, 6(5): 268
- [5] 王香兰等. 中华眼科杂志, 1985, 21(5): 261
- [6] 黄叔仁等. 实用眼科杂志, 1984, 2(1): 30
- [7] 范德彰. 中华眼科杂志, 1983, 19(6): 332
- [8] 倪明保等. 实用眼科杂志, 1987, 5(12): 756
- [9] 杨占秋等. 中国医院药学杂志, 1985, 5(5): 13
- [10] 刘玘昌. 国外医学(流行病学, 传染病学分册), 1983, 7(1): 7
- [11] 吴志浩. 眼科研究, 1985, 3(2): 108
- [12] 瞿志然摘. 国外医学(药学分册), 1985, 12(3): 189
- [13] 金梅玲等. 实用眼科杂志, 1987, 5(2): 87
- [14] 周金黄等主编. 中药药理学. 第 1 版. 上海: 科学技术出版社, 1986, 148
- [15] 邢美玉等. 眼科新进展, 1987, 7(1): 43
- [16] 邢美玉等. 眼科研究, 1985, 3(2): 90

抗心绞痛药物选择与临床正确应用

南京军区总医院(南京 210002) 赵仲坤 赵宏轩

心绞痛, 通常分稳定型(Stable effort angina)、不稳定型(unstable angina)和变异型(Variant angina)三种。前者多见, 系由冠状动脉硬化, 血管腔变窄或闭塞所致, 患者即使在安静状态下心肌供血就不充分, 当情绪紧张、劳力或寒冷时就可诱发心绞痛。

不稳定型心绞痛 是新近发生或在原有稳定型心绞痛的基础上突然出现缺血缺氧症状。这种病人不论休息还是劳力时均可发

作, 发病原因多由血小板集聚或(和)动脉硬化斑块脱落阻塞冠脉而引起。因为血小板集聚与血栓形成都可能引发血管活性物质——前列腺素、5-HT、血小板活化因子的释放, 使冠状动脉痉挛。如果引发心绞痛的那些硬化斑块碎片附着在血栓上形成大的栓子, 就可能发生心肌梗塞或突然缺血死亡^[1]。

变异型心绞痛 比较少见。系由大的冠状动脉(正常的或患病的)发生痉挛收缩而引