

· 临床研究 ·

清开灵注射液联合羟苄唑滴眼液治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎疗效观察

郭宝, 张德勇, 蔡文茜, 孙莉

徐州市儿童医院小儿眼科, 江苏 徐州 221006

摘要: **目的** 探讨清开灵注射液静脉滴注联合羟苄唑滴眼液滴眼治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2018 年 1 月收治的单纯疱疹病毒性角膜炎患儿 84 例为研究对象, 随机分为治疗组与对照组, 每组 42 例。对照组患儿仅给予羟苄唑滴眼液滴眼治疗, 治疗组患儿给予清开灵注射液静脉滴注联合羟苄唑滴眼液滴眼治疗。两组均以 10 d 为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。对比两组临床疗效、角膜损伤愈合时间、疼痛缓解时间、治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平、视力改善情况, 并观察两组不良反应发生情况。**结果** 治疗组与对照组患儿总有效率分别 95.24%、73.81%, 两组比较有统计学差异 ($P < 0.01$); 治疗组患儿角膜损伤愈合时间 $[(7.18 \pm 0.45) \text{ d}]$ vs $[(10.43 \pm 0.57) \text{ d}]$ 、疼痛缓解时间 $[(2.09 \pm 0.26) \text{ d}]$ vs $[(5.45 \pm 0.61) \text{ d}]$ 均显著短于对照组 (P 均 < 0.05); 治疗后, 两组患儿 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD4^+ 均较治疗前明显升高, CD8^+ 较治疗前降低 (P 均 < 0.05), 且治疗组患儿的 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD4^+ 高于对照组, CD8^+ 低于对照组 (P 均 < 0.05); 治疗后, 两组患儿的总体视力较治疗前明显改善, 且治疗组视力改善情况优于对照组 (P 均 < 0.05)。**结论** 清开灵注射液静脉滴注联合羟苄唑滴眼液局部治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎, 临床疗效显著, 且能有效改善患儿免疫功能及视力。

关键词: 单纯疱疹病毒性角膜炎, 儿童; 清开灵注射液; 羟苄唑滴眼液; 视力; T 淋巴细胞亚群

中图分类号: R 779.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1413-03

Efficacy of Qingkailing injection combined with hydrobenzole eye drops in treatment of children with herpes simplex virus keratitis

GUO Bao, ZHANG De-yong, CAI Wen-qian, SUN Li

Department of Pediatric Ophthalmology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Qingkailing injection combined with hydrobenzole eye drops in the treatment of children with herpes simplex virus (HSV) keratitis. **Methods** Eighty-four children with HSV keratitis treated from September 2016 to January 2018 were selected as the objects and randomly divided into treatment group and control group ($n = 42$, each). Hydrobenzole eye drops alone was given in control group, and Qingkailing injection combined with hydrobenzole eye drops was given in treatment group. The clinical efficacy, corneal injury healing time, pain relief time, T lymphocyte subsets levels before and after treatment and visual acuity were compared between two groups, and adverse reactions were observed also. **Results** The total effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group (95.24% vs 73.81%, $P < 0.01$). Compared with control group, the corneal injury healing time $[(7.18 \pm 0.45) \text{ d}]$ vs $[(10.43 \pm 0.57) \text{ d}]$ and the pain relief time $[(2.09 \pm 0.26) \text{ d}]$ vs $[(5.45 \pm 0.61) \text{ d}]$ significantly shortened in treatment group (all $P < 0.05$). After treatment in both groups, the levels of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ and CD4^+ were significantly higher than those before treatment, and CD8^+ level was lower than that before treatment (all $P < 0.05$); and compared with control group, the levels of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ and CD4^+ increased, and CD8^+ level decreased significantly in treatment group (all $P < 0.05$). After treatment, the visual acuity of the children in both groups improved significantly, and it in treatment group was better than that in control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Qingkailing injection combined with hydrobenzole eye drop is effective in the treatment of children with HSV keratitis and can effectively improve the immune function and visual acuity of children.

Key words: Herpes simplex virus keratitis, children; Qingkailing injection; Hydrobenzole eye drops; Visual acuity; T lymphocyte subsets

单纯疱疹病毒性角膜炎是临床常见的眼科疾病,主要由单纯疱疹病毒 I 型感染引发^[1]。临床主要表现为眼痛、眼红、眼睑皮肤疱疹、畏光、视力下降等,多为单眼发病^[2],其特点为易复发、多类型,发病机制与机体免疫状态有关,近年来其发病率呈逐年上升趋势^[3],且其在儿童中有较高的发病率。目前,临床治疗单纯疱疹病毒性角膜炎尚无特效药,多应用抗病毒药物治疗。羟苄唑滴眼液的药理作用主要是通过抑制感染细胞内部 RNA 聚合酶,进而对 RNA 的合成进行抑制,多被用于流行性出血性结膜炎的治疗,同时对治疗病毒性角膜炎也具有一定的疗效^[4]。清开灵注射液是一种中药静脉注射剂,具有清热解毒抗感染的功效^[5]。本研究主要探讨清开灵注射液静脉滴注联合羟苄唑滴眼液局部滴眼治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效,旨在为临床治疗供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 1 月本院收治的单纯疱疹病毒性角膜炎患儿 84 例为研究对象。纳入标准:(1)均符合单纯疱疹病毒性角膜炎诊断标准^[3];(2)年龄在 5~14 岁;(3)患儿家长对本研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)过敏性体质的患儿;(2)伴有恶性肿瘤的患儿;(3)伴有免疫缺陷的患儿;(4)伴有全身系统性疾病的患儿。采用随机数字表法将 84 例患儿随机分为治疗与对照组,各 42 例。治疗组中男 27 例,女 15 例;年龄 5~12 (9.87±2.42)岁;病程 7~15 (12.46±3.12)d;首次发病 37 例,复发 5 例。对照组中男 24 例,女 18 例;年龄 5~14 (10.59±2.78)岁;病程 7~17 (13.78±3.46)d;首次发病 35 例,复发 7 例。两组患儿一般资料对比无统计学差异($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组患儿给予羟苄唑滴眼液(淮南佳盟药业,规格:8 ml:8 mg,批号:20110511)滴眼治疗:2 滴/次,6 次/d。治疗组患儿给予清开灵注射液(河北神威药业,规格:2 ml×10 支,批号:15100067)静脉应用联合羟苄唑滴眼液滴眼治疗,羟苄唑滴眼液治疗方法同对照组;清开灵注射液 20 ml/次,加入 5% 葡萄糖 120 ml 静脉滴注,1 次/d。两组患儿均以 10 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.3 疗效标准 临床疗效根据《实用中西医结合临床手册》^[6]中制定的标准判断。治愈:治疗后临床症状完全消失,角膜实质浸润吸收,角膜溃疡愈合,后弹力层皱褶、水肿消退,角膜后沉着物(KP)(-),房水

闪光(-),荧光染色(-),角膜恢复正常厚度;有效:治疗后临床症状基本消失,角膜实质浸润吸收,角膜溃疡愈合,KP 极少量,房水闪光(-),角膜上皮有粗糙点状染色;无效:治疗后临床症状无改善,角膜实质浸润未吸收,角膜溃疡未愈合。总有效率=(治愈+有效)例数/总例数×100%。

1.4 观察指标 对比两组患儿临床疗效、角膜损伤愈合时间、疼痛缓解时间、治疗前 1 d 和治疗结束后次日检测 T 淋巴细胞亚群水平和视力改善情况,并观察两组患儿不良反应发生情况。应用流式细胞分析仪检测 T 淋巴细胞亚群水平(CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺、CD4⁺)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例(%)的形式表示,经 χ^2 检验处理;等级资料的比较采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗组总有效率高于对照组(95.24% vs 73.81%, $P<0.01$)。见表 1。

2.2 两组角膜损伤愈合时间、疼痛缓解时间比较 治疗组患儿角膜损伤愈合时间、疼痛缓解时间均显著短于对照组(P 均 <0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平对比 治疗后,两组患儿 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺均较治疗前明显升高,CD8⁺较治疗前降低(P 均 <0.05),且治疗组患儿的 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组(P 均 <0.05)。见表 3。

2.4 两组治疗前后视力改善情况比较 治疗后,两组患儿总体视力较治疗前明显改善,且治疗组的视力改善情况优于对照组(P 均 <0.05)。见表 4。

2.5 不良反应 两组患儿在治疗期间均未发生严重的不良反应。

表 1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	42	22(52.38)	18(42.86)	2(4.76)	95.24*
对照组	42	16(38.10)	15(35.71)	11(26.19)	73.81

注:与对照组比较: * $P<0.01$ 。

表 2 两组角膜损伤愈合时间、疼痛缓解时间比较 (d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	角膜损伤愈合时间	疼痛缓解时间
治疗组	42	7.18±0.45*	2.09±0.26*
对照组	42	10.43±0.57	5.45±0.61

注:与对照组比较: * $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较
(*n* = 42, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)
治疗组	治疗前	1.45 ± 0.34	26.32 ± 3.67	31.32 ± 6.41
	治疗后	1.94 ± 0.42 ^{*#}	22.19 ± 2.58 ^{*#}	44.19 ± 7.56 ^{*#}
对照组	治疗前	1.42 ± 0.29	27.15 ± 3.47	32.58 ± 6.72
	治疗后	1.69 ± 0.36 [*]	25.88 ± 2.19 [*]	40.56 ± 7.03 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} *P* < 0.05;与对照组治疗后比较,[#] *P* < 0.05。

表 4 两组治疗前后视力改善情况比较 [*n* = 42, 例 (%)]

组别	时间	<0.1	0.1 ~ 0.3	0.4 ~ 0.6	0.7 ~ 1.0
治疗组	治疗前	10(23.81)	15(35.72)	12(28.57)	5(11.90)
	治疗后	5(11.90)	8(19.05)	16(38.10)	13(30.95)
对照组	治疗前	10(23.81)	17(40.48)	11(26.19)	4(9.52)
	治疗后	7(16.67)	14(33.33)	14(33.33)	7(26.67)
P1		<0.05			
P2		<0.05			
P3		<0.05			

注:P1 表示治疗组治疗前后比较;P2 表示对照组治疗前后比较;P3 表示两组治疗后比较。

3 讨 论

儿童单纯疱疹病毒性角膜炎临床表现为眼部刺激症状,主要为单眼发病,也有部分患儿为双眼发病,严重时可导致患儿失明,因此早期发现并进行及时有效的治疗,对改善患儿病情至关重要^[7]。目前临床上治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎的主要方法有病灶清创、抗病毒治疗、手术治疗等。常规西药治疗该病在短期内效果良好,但极易复发,且长时间应用容易产生耐药性。因此本研究在西药治疗的基础上,尝试联合中药治疗,以期为其临床治疗提供参考。

单纯疱疹病毒性角膜炎在中医中属“聚星障”、“白睛干涩”、“花翳白陷”等范畴,中医认为该病多由于肝胆内热、风热外侵,邪毒上攻角膜所致,治疗原则为凉血解毒、解表清热^[2,8]。羟苄唑滴眼液对单纯疱疹病毒有一定的疗效,其能够穿透患儿角膜,进而发挥抑制疱疹病毒的作用。清开灵注射液的有效成分包括胆酸、珍珠粉、板蓝根、水牛角、黄芩、栀子、猪去氧胆酸,具有化痰通络、清热解毒的功效^[9-10]。本研究联合清开灵注射液静脉滴注与羟苄唑滴眼液局部治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎,结果显示,治疗组患儿的总有效率高于对照组,且治疗组患儿角膜愈合时间、疼痛缓解时间均显著短于对照组。有研究显

示,单纯疱疹病毒性角膜炎的发生与机体免疫力降低有关,CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺、CD4⁺的改变可以反映机体免疫功能的变化,因此可通过检测 T 细胞亚群水平评估机体免疫功能状况^[11-12]。本研究对两组患儿 T 细胞亚群的分析显示,治疗后,两组患儿 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺均较治疗前明显升高,CD8⁺较治疗前降低,且治疗组患儿的 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组。同时治疗组患儿视力改善情况优于对照组。综合以上结果分析其原因可能是因为药物联合应用,通过不同机制来发挥抗病毒作用,使疗效进一步提高。本研究患儿均未发生严重不良反应,说明单纯应用羟苄唑滴眼液及联合应用清开灵注射液均具有较高的安全性。

综上所述,清开灵注射液静脉滴注联合羟苄唑滴眼液局部治疗儿童单纯疱疹病毒性角膜炎临床疗效显著,可缩短患儿角膜损伤愈合时间,减轻疼痛感,且能有效改善患儿免疫功能及视力。

参考文献

[1] 赵堪兴,杨培增. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:116 - 117.

[2] 谢有良. 莲花清瘟胶囊辅助治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 30 例[J]. 中医杂志,2013,54(16):1415 - 1418.

[3] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1220 - 1224,1379 - 1383.

[4] 许力行,王虹. 羟苄唑滴眼液——推荐治疗病毒性眼疾的新药[J]. 实用医学杂志,1988,4(3):53.

[5] 张真真,梁艳,崔瑛,等. 清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展[J]. 吉林中医药,2017,37(3):320 - 324.

[6] 杨思澍. 实用中西医结合临床手册[M]. 北京:学苑出版社,2011:967.

[7] 颜少彪. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 64 例[J]. 河南中医,2015,35(4):884 - 885.

[8] 司徒少金,周卫芬,王莎,等. 新工艺清开灵注射液药效学 and 安全性研究[J]. 广东药学院学报,2005,21(3):295 - 297.

[9] 尹婕,黄振平. 单纯疱疹性角膜炎的免疫发病机制[J]. 中华实验眼科杂志,2007,25(3):233 - 236.

[10] 欧阳菁,陈俊杰,邓代文. 中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志,2013,23(3):226 - 227.

[11] 李世敏,何润西. 中西医结合治疗复发性单纯疱疹性角膜炎 92 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2014,33(3):67 - 68.

[12] 王庆金,张沧霞. 单纯疱疹病毒性角膜炎的发病机制[J]. 中国中医眼科杂志,2011,21(4):243 - 244.