

在流行性角结膜炎的伪膜形成阶段是否使用激素的探讨

郑晓硕¹, 杨程成¹, 练文飞²

¹中山大学附属第五医院眼科, 广东 珠海

²中山大学附属第五医院泌尿外科, 广东 珠海

收稿日期: 2021年10月12日; 录用日期: 2021年10月26日; 发布日期: 2021年11月12日

摘 要

目的: 探讨在流行性角结膜炎的伪膜阶段使用激素是否能够缩短病程、减少或减轻角膜上皮浸润的发生。方法: 回顾性分析自2012年9月至2020年8月期间在中山大学附属第五医院眼科就诊的流行性角结膜炎患者共105例发病时间<72小时并出现伪膜形成的第一只眼(105只眼)。其中56例为局部糖皮质激素治疗组, 49例为非激素治疗组。记录结膜炎痊愈时间、角膜上皮脱落发生率、角膜上皮浸润发生情况, 对数据进行统计分析。结果: 局部糖皮质激素治疗组较非激素治疗组的结膜炎痊愈时间长、角膜上皮脱落发生率高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 局部糖皮质激素治疗组与非激素治疗组的角膜上皮浸润发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。局部糖皮质激素治疗组较非激素治疗组的角膜上皮浸润程度轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 局部糖皮质激素治疗组与非激素治疗组均无不良事件发生, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在流行性角结膜炎的伪膜形成阶段使用局部糖皮质激素能够减轻角膜上皮浸润程度, 但是会延长结膜炎痊愈时间、增加角膜上皮脱落发生率, 并且不能减少角膜上皮浸润发生率。

关键词

流行性角结膜炎, 伪膜, 激素, 角膜上皮

Whether to Use Corticosteroids in the Pseudomembrane Formation Stage of Epidemic Keratoconjunctivitis

Xiaoshuo Zheng¹, Chengcheng Yang¹, Wenfei Lian²

¹Department of Ophthalmology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai Guangdong

²Department of Urology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 郑晓硕, 杨程成, 练文飞. 在流行性角结膜炎的伪膜形成阶段是否使用激素的探讨[J]. 眼科学, 2021, 10(4): 125-129. DOI: 10.12677/hjo.2021.104014

Abstract

Objective: To investigate whether the use of corticosteroids in the pseudomembranous stage of epidemic keratoconjunctivitis can shorten the course of disease and reduce or mitigate the occurrence of subepithelial keratitis. **Methods** The first eyes (105 eyes) of 105 patients with epidemic keratoconjunctivitis onset time <72 hours and had pseudomembrane formation were analyzed retrospectively from September 2012 to August 2020. Among them, 56 cases were treated with topical corticosteroids and 49 cases were not treated with corticosteroids. The healing time of conjunctivitis, the incidence of corneal epithelial exfoliation and the incidence of subepithelial keratitis were recorded, and the data were statistically analyzed. **Results:** The healing time of conjunctivitis in the topical corticosteroids treatment group were longer than those in the noncorticosteroids treatment group ($P < 0.05$); the incidence of corneal epithelial exfoliation in the topical corticosteroids treatment group were higher than those in the noncorticosteroids treatment group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the incidence of subepithelial keratitis between the two groups ($P > 0.05$). The degree of subepithelial keratitis in the topical corticosteroids treatment group was less than that in the noncorticosteroids treatment group ($P < 0.05$); there were no adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the pseudomembrane formation stage of epidemic keratoconjunctivitis, the use of topical corticosteroids can reduce the degree of subepithelial keratitis, but it may prolong the healing time of conjunctivitis, increase the incidence of corneal epithelial exfoliation, and can not reduce the incidence of subepithelial keratitis.

Keywords

Epidemic Keratoconjunctivitis, Pseudomembrane, Corticosteroids, Corneal Epithelium

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

流行性角结膜炎是由腺病毒引起的，传染性强、发病急剧的一种角结膜病变。糖皮质激素眼液滴眼是治疗角膜上皮浸润的有效手段。在伪膜形成阶段，部分学者建议应用糖皮质激素点眼[1][2]。笔者在临床工作中发现部分流行性角结膜炎患者在伪膜形成阶段使用糖皮质激素眼液角膜上皮片状脱落的发生和持续时间较长，部分未使用糖皮质激素眼液的患者也可获得较好的恢复，现将本次研究的过程结果总结如下。

2. 资料与方法

1、研究对象：回顾性分析自2012年9月至2020年8月期间在中山大学附属第五医院眼科就诊的流行性角结膜炎患者共105例(105只眼)。入选标准：①符合流行性角结膜炎诊断标准(急性起病的睑、球结膜充血，疼痛，畏光，伴有水样分泌物为主要表现的急性滤泡性结膜炎)，发病的第一只眼并有伪膜形成，并且排除流行性出血性结膜炎、慢性滤泡性结膜炎、急性细菌性结膜炎等其他类型角结膜炎的可能；②发病时间 < 72小时；③年龄18岁~55岁；④排除合并有免疫性疾病、其他系统感染性疾病、精神病患的患者。其中0.1%氟米龙眼液治疗组有56例患者，非0.1%氟米龙眼液治疗组有49例患者。该研究获得相应的伦理许可。

2、0.1%氟米龙治疗组治疗用药：0.15%更昔洛韦眼用凝胶滴眼4次/日；玻璃酸钠眼液滴眼4次/日；

0.5%左氧氟沙星滴眼液滴眼 4 次/日；0.1%氟米龙眼液滴眼 3 次/日；其中 0.1%氟米龙眼液用药至结膜伪膜消失停药，其余用药至患者角膜结膜炎痊愈停药。

3、非 0.1%氟米龙治疗组治疗用药：0.15%更昔洛韦眼用凝胶滴眼 4 次/日；玻璃酸钠眼液滴眼 4 次/日；0.5%左氧氟沙星滴眼液滴眼 4 次/日；用药至患者角膜结膜炎痊愈停药。

4、两组患者均予每日一次棉签擦拭去除伪膜并 0.9%氯化钠注射液 100 ml 冲洗结膜囊直至结膜伪膜消失。

5、复查时间：伪膜形成阶段：每日一次；伪膜消失后~发病 3 周：每 3~5 日一次，如患者有畏光、溢泪、眼部不适症状加重随诊，根据患者病情减轻或加重情况部分缩短复查间隔；发病 3 周~发病 8 周，每周一次，如患者有畏光、溢泪、眼部不适症状加重随诊，根据患者病情减轻或加重情况部分缩短复查间隔。

6、观察时间：自首次就诊至发病 8 周结束。

7、疗效性指标：

1) 结膜炎痊愈时间：结膜炎痊愈标准：球结膜充血完全消退，分泌物消失，睑结膜无或轻微充血。记录结膜炎痊愈时间。

2) 角膜上皮脱落发生率：记录急性期伪膜形成阶段出现角膜上皮脱落的频率。

3) 角膜上皮浸润发生情况：笔者按照角膜上皮点状浸润的个数，将上皮浸润分度：无：0 个；轻度：<5 个；中度：5~10 个；重度：>10 个。

8、统计学分析方法：

所得实验数据中结膜炎痊愈时间为定量资料，符合正态分布时采用 t 检验，定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义；角膜上皮脱落发生率、不良事件发生率为定性资料则采用卡方检验，其中角膜上皮浸润发生率为有序多分类资料则采用秩和检验，定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本文采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析。

3. 结果

3.1. 结膜炎痊愈时间

0.1%氟米龙治疗组结膜炎痊愈时间最小值 8 天，最大值 15 天，均数为 9.5 天，标准差为 1.89 天；非 0.1%氟米龙治疗组结膜炎痊愈时间最小值 6 天，最大值 11 天，均数为 7.2 天，标准差为 2.13 天。两组经正态性检验均服从正态分布。两组经方差齐性检验符合成组 t 检验的方差齐性要求，进行 t 检验， $P \leq 0.001$ ，可推断出：0.1%氟米龙治疗组较非 0.1%氟米龙治疗组的结膜炎痊愈时间长。

3.2. 角膜上皮脱落发生率

0.1%氟米龙治疗组 56 例，其中 48 例发生角膜上皮脱落，8 例未发生角膜上皮脱落；非 0.1%氟米龙治疗组 49 例，其中 22 例发生角膜上皮脱落，27 例未发生角膜上皮脱落(见表 1)。

Table 1. Comparison of the incidence of corneal epithelial abscission between 0.1% flutamilon treatment group and non 0.1% flutamilon treatment group

表 1. 0.1%氟米龙治疗组与非 0.1%氟米龙治疗组角膜上皮脱落发生率的比较

组别	角膜上皮脱落		合计
	有(%)	无(%)	
0.1%氟米龙治疗组	48 (85.7)	8 (14.3)	56
非 0.1%氟米龙治疗组	22 (44.9)	27 (55.1)	49
合计	70 (66.7)	35 (33.3)	105

经卡方检验 $P \leq 0.001$, 可推断出: 0.1%氟米龙治疗组较非 0.1%氟米龙治疗组的角膜上皮脱落发生率高。

3.3. 角膜上皮皮下浸润发生情况

0.1%氟米龙治疗组 56 例, 其中 14 例未发生角膜上皮皮下浸润, 22 例发生轻度角膜上皮皮下浸润, 13 例发生中度角膜上皮皮下浸润, 7 例发生重度角膜上皮皮下浸润; 非 0.1%氟米龙治疗组 49 例, 其中 10 例未发生角膜上皮皮下浸润, 9 例发生轻度角膜上皮皮下浸润, 17 例发生中度角膜上皮皮下浸润, 13 例发生重度角膜上皮皮下浸润(见表 2)。

Table 2. Comparison of supracorneal subcutaneous infiltration between 0.1% flumolone treatment group and non 0.1% flumolone treatment group

表 2. 0.1%氟米龙治疗组与非 0.1%氟米龙治疗组角膜上皮皮下浸润发生的比较

组别	角膜上皮皮下浸润				合计
	无(%)	轻度(%)	中度(%)	重度(%)	
0.1%氟米龙治疗组	14 (25.0)	22 (39.3)	13 (23.2)	7 (12.5)	56
非 0.1%氟米龙治疗组	10 (20.4)	9 (18.4)	17 (34.7)	13 (26.5)	49
合计	24 (22.9)	31 (29.5)	30 (28.6)	20 (19.0)	105

0.1%氟米龙治疗组角膜上皮皮下浸润发生率为 75%, 非 0.1%氟米龙治疗组角膜上皮皮下浸润发生率为 79.6%, 两组卡方检验 $P = 0.681$, 两组之间的角膜上皮皮下浸润发生率无区别。其中 0.1%氟米龙治疗组中发生轻度、中度、重度角膜上皮皮下浸润的所占百分比分别为 39.3%、23.2%、12.5%, 非 0.1%氟米龙治疗组发生轻度、中度、重度角膜上皮皮下浸润的所占百分比分别为 18.4%、34.7%、26.5%。

对两组等级资料行秩和检验 $U = 1044$, $Z = -2.182$, $P = 0.029$, 有统计学意义, 说明 0.1%氟米龙治疗组和非 0.1%氟米龙治疗组中角膜上皮皮下浸润等级分布有差异, 且 0.1%氟米龙治疗组较非 0.1%氟米龙治疗组的角膜上皮皮下浸润程度轻。

3.4. 不良事件发生率

0.1%氟米龙治疗组与非 0.1%氟米龙治疗组治疗流行性角结膜炎, 两组均未出现角膜结膜细菌性感染、眼压升高等不良事件。

4. 讨论

流行性角结膜炎是由腺病毒引起的, 传染性强、发病急剧的一种角结膜病变。潜伏期 5~7 天, 大部分病例一眼先发病, 超过 50%病例 3~5 天后另眼也发病, 但后发病者往往症状较轻[2]。本研究均将入选患者先发病眼入组。

流行性角结膜炎病情较轻者, 可出现弥漫性结膜充血, 滤泡和乳头增生, 下睑结膜更明显。病情较重者, 可有结膜下出血及假膜或真膜出现。真膜或假膜会摩擦角膜, 造成机械损伤, 出现类似疱疹病毒性角膜炎样的地图状角膜溃疡[1]。角膜上皮的大面积缺损使患者出现难以忍受的疼痛、异物感以及畏光流泪症状。在本研究中, 这种在伪膜阶段的角膜上皮缺损范围超过 1 mm 直径大小, 被称为角膜上皮脱落。

流行性角结膜炎的角膜炎分为 5 期, 0 期和 1 期为角膜上皮泡性隆起; 2 期为病灶融合及病变累及深层上皮, 表现为点状角膜上皮炎; 3 期不仅有点状角膜上皮炎, 还出现了边界不清的角膜上皮皮下浸润; 4

期表现为典型的角膜上皮下浸润；5期是点状混浊形成，常覆盖上皮下混浊[1]。

角膜上皮下浸润灶是机体对腺病毒抗原的免疫应答，主要由淋巴细胞浸润角膜浅层基质层和深部上皮层引起[1]。角膜上皮下浸润可引起患者视物模糊、炫光、对比敏感度下降等视功能异常的症状，特别是当病变位于视轴时。并且角膜上皮下浸润一般发生在发病后第2周以后，此时病毒的复制已不活跃或停止[3]，此时使用局部糖皮质激素治疗不再影响病毒复制、清除和播散，所以此时使用糖皮质激素眼液滴眼是治疗角膜上皮下浸润的适当的有效的有效的手段。

流行性角结膜炎急性炎症期局部抗炎治疗可明显缓解患者痒、痛症状，但是激素抗炎治疗可能促进病毒复制、延长急性炎症病程，并且有研究表明，1%醋酸泼尼松龙[1][4]和0.12%醋酸泼尼松龙、0.1%氟米龙[1][5]局部应用都会增强病毒的复制能力并延长病毒清除时间。在伪膜形成阶段，部分学者建议应用糖皮质激素点眼[1][2]。

本研究表明在流行性角结膜炎的伪膜形成阶段使用0.1%氟米龙眼液能够减轻角膜上皮下浸润程度，但是会延长结膜炎痊愈时间、增加角膜上皮脱落发生率，并且不能减少角膜上皮下浸润发生率，所以，在流行性角结膜炎的伪膜形成阶段使用激素眼液可能导致患者角结膜炎病程延长，患者眼部疼痛、异物感、畏光等症状持续时间更长，并且角膜上皮下浸润的发生率并未减少。所以笔者认为，流行性角结膜炎患者在伪膜阶段使用局部糖皮质激素治疗给患者是否带来更大获益仍有待商榷。

另外，流行性角结膜炎的伪膜形成阶段伪膜粘附于睑结膜甚至穹隆结膜，及时有效的清除伪膜不但减少急性期伪膜对角膜的机械摩擦，还可减少睑结膜伪膜或膜形成导致的扁平瘢痕、睑球粘连的发生[6]，并且联合0.9%氯化钠注射液冲洗结膜囊可以进一步降低结膜囊病原体及炎症因子的浓度。笔者认为，伪膜去除联合结膜囊冲洗明确有效的去除了伪膜、稀释结膜囊的炎症因素，并且不存在副作用、患者耐受性良好，应该在治疗过程中引起重视。

基金项目

广东省中医药局(项目编号：20191073；申请者：郑晓硕)。

参考文献

- [1] 史伟云. 角膜[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 498-502.
- [2] 葛坚. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 164-165.
- [3] 刘祖国. 眼表疾病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 350-352.
- [4] Anderson, N.J. and Edelhauser, H.F. (1999) Toxicity of Ocular Surgical Solutions. *International Ophthalmology Clinics*, **39**, 91-106. <https://doi.org/10.1097/00004397-199903920-00008>
- [5] Huhtala, A., Mannerstrom, M., Alajuuma, P., et al. (2002) Comparison of an Immortalized Human Corneal Epithelial Cell Line and Rabbit Corneal Epithelial Cell Culture in Cytotoxicity Testing. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **18**, 163-175. <https://doi.org/10.1089/108076802317373914>
- [6] Ward, J.B., Sijao, L.G. and Waller, S.G. (1993) A Prospective, Masked Clinical Trial of Trifluridine, Dexamethazone, and Artificial Tears in the Treatment of Epidemic Keratoconjunctivitis. *Cornea*, **12**, 216-218. <https://doi.org/10.1097/00003226-199305000-00006>