

Review on Treatments of Scleritis with Chinese Medicine and Western Medicine

Chaoran Li*, Yinjian Zhang#

Department of Ophthalmology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: lichaoan_sherry@163.com, zhangyinjin@126.com

Received: Jul. 27th, 2015; accepted: Aug. 11th, 2015; published: Aug. 20th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

Scleritis, also called “episcleritis” in Traditional Chinese Medicine, is an inflammation of sclera tissues. As sclera tissues are compactly composed of collagen fibers and a few of elastic fibers with few cellular constituents and vessels, this disease is uncommon. However, once happened, it has a lingering course due to the slow metabolism of sclera. Drugs mainly include non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressive agent, biological agent, herbal extracts and herbal decoction of Traditional Chinese Medicine. This paper reviewed the administration methods and their clinical effects in treating scleritis with drugs mentioned above, analyzed their advantages and disadvantages, and provided medical evidences for clinical medical staff.

Keywords

Scleritis, Episcleritis, Chinese and Western Medicine, Treatment

中西医药物治疗巩膜炎的研究进展

李超然*, 张殷建#

上海中医药大学附属龙华医院, 眼科, 上海
Email: lichaoan_sherry@163.com, zhangyinjin@126.com

收稿日期: 2015年7月27日; 录用日期: 2015年8月11日; 发布日期: 2015年8月20日

*第一作者。

#通讯作者。

摘要

巩膜炎(scleritis), 中医称之为“火疳”, 为巩膜组织的炎性反应疾病。因巩膜组织由胶原纤维和少量弹性纤维交错致密排列而成, 细胞成分和血管较少, 导致该疾病并不常见。然而, 由于巩膜代谢缓慢, 一旦患病, 病程往往迁延难愈。在药物治疗上主要有非甾体抗炎药、甾体抗炎药、皮质类固醇药、免疫抑制剂、生物制剂、中药提取物及中药汤剂。本文归纳了上述药物治疗巩膜炎的给药方式及各自临床疗效, 分析其中利弊, 为临床医疗工作人员提供医疗证据。

关键词

巩膜炎, 火疳, 中西医, 治疗

1. 前言

巩膜炎为巩膜组织的炎性反应疾病, 因巩膜组织由胶原纤维和少量弹性纤维交错致密排列而成, 导致该疾病并不常见, 一旦患病, 病程往往迁延。目前对于巩膜炎的研究还不是非常透彻, 其病因复杂, 且不易确定, 发病机制尚未完全阐明, 通常认为与自身免疫性疾病相关。

一些研究显示, 巩膜炎可能是某些自身免疫性疾病的首要表现。Seong 等[1]研究认为, 50%的巩膜炎患者都患有自身免疫性疾病。巩膜炎多伴有发生于中小血管的自身免疫性血管炎疾病, 如类风湿性关节炎(18.6%)、Wegener 肉芽肿(8.13%)、复发性多软骨炎(6.39%)、系统性红斑狼疮(4.06%)、结节性多动脉炎(1.16%)、Behcet 病(0.58%)和 Cogan 综合征(0.58%)等[2]。因此, 对所有巩膜炎患者进行全身系统性疾病状况的评估可能是防治一些相关疾病的有效手段。此外, 巩膜炎亦有可能为病原体直接感染引起, 如各种细菌、病毒、真菌、寄生虫以及结核等。另有可能发生眼部手术和眼部外伤之后。

巩膜炎的病因、病程及病情各有不同, 治疗方法差异明显, 预后各异。对于感染性巩膜炎, 通过针对病因治疗可控制疾病。而由其他原因(如系统性性疾病)引起的非感染性巩膜炎, 目前治疗多局限在对症治疗或采用缓解性治疗措施, 以实现减轻临床症状、预防复发的目的。

目前本领域国内发表综述时间多为数年之前, 且近年来国外巩膜炎治疗方面研究逐渐深入, 其中不乏大型多中心临床试验, 是以作者认为需要对现有治疗方法及药物进行更新。本文总结了巩膜炎现有药物的治疗及给药途径, 并对每类药物使用利弊进行分析, 指出不同病程患者适合的治疗方案, 同时总结传统医学干预治疗巩膜炎的辩证思路, 故将其综述如下。

2. 治疗药物与给药途径

治疗巩膜炎, 除一般使用的非甾体及皮质类固醇抗炎药物外, 还包括免疫抑制剂、生物制剂以及中药。

2.1. 局部点用抗炎药物

巩膜炎患者通常较少单纯使用局部抗炎药物, 例如皮质类固醇及非甾体药物。然而, 仍有少数患者使用浓度为 1% 的醋酸泼尼松龙即可缓解病情, 减少或避免使用口服药物。

2.2. 口服非甾体抗炎药物

部分巩膜炎患者对于口服非甾体抗炎药(NSAIDs)非常敏感, 且口服非甾体抗炎药通常作为治疗非坏死性巩膜炎的一线药物。研究表明[3]约有三分之一的弥漫性前巩膜炎患者及三分之二的结节性前巩膜炎

患者使用口服非甾体抗炎药疗效较为满意。选择性使用 COX-2 抑制剂可治愈前巩膜炎,但同时应注意该类药物可增加心血管疾病发生风险及胃肠道反应。对非甾体抗炎药敏感的巩膜炎患者可能为巩膜炎患者中的一个亚型,至于该类型患者在病理生理上有何特点目前还未明确。可以肯定的是,单纯使用口服非甾体抗炎药治疗坏死性前巩膜炎及伴有全身系统性疾病的非坏死性巩膜炎效果不明显。

2.3. 口服皮质类固醇药物

口服皮质类固醇药物是治疗巩膜炎的主要方式,特别是作为治疗坏死性巩膜炎的首要治疗方法。初次给药剂量应根据炎症的严重程度:在病情活动期,建议口服强的松 1 mg/kg/d,病情稳定后可逐渐停药或减至维持量。少部分患者可每日小剂量或隔日给药即能控制病情,但大多数患者仍需大剂量冲击治疗,且在减药时病情容易复发。对于每日口服强的松大于 7.5~10 mg 的患者,应考虑联合应用免疫抑制剂,如甲氨蝶呤。对于严重的坏死性巩膜炎及合并角膜溃疡者在更换口服药物前可考虑大剂量静脉注射。所有皮质类固醇药物的使用剂量都应以患者的耐受力及不发生药物反应为前提,治疗期间应定期监测患者的体重、血糖、骨密度等基础情况。

2.4. 非类固醇类免疫抑制剂

当患者长期口服类固醇药物或每日口服剂量大于 10 mg 时,应考虑联合使用其他免疫抑制剂。坏死性巩膜炎需从疗程开始时便联合应用免疫抑制剂。临床上常用的免疫抑制剂有:甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺及霉酚酸酯。Gangaputra 等[4]观察眼部炎性疾病患者 384 名(639 只眼),其中 14.6%为巩膜炎患者,持续使用甲氨蝶呤作为辅助药物治疗 6~28 个月后,巩膜炎痊愈率为 56.4%,37.3%的患者在六个月内口服泼尼松剂量减至 10 mg 以下。甲氨蝶呤作用机制为减少细胞增殖,加快 T 细胞凋亡,增加内源性腺苷浓度,调整细胞因子的生成及体液反应。虽然目前对于巩膜炎的发病机制研究尚未明确,但可以明确的是巩膜炎发生后辅助性 T 淋巴细胞显著升高,同时辅助性 T 淋巴细胞/异质性 T 淋巴细胞比率增高,而正常巩膜组织中不存在或很少存在淋巴细胞。这些发现可以为使用甲氨蝶呤治疗部分巩膜炎患者有效提供理论支持。因甲氨蝶呤毒副作用较大,16%患者在一年内逐渐停药[4]。虽然此类药物可以作为类固醇药物的助减剂,但在巩膜炎活动期用于控制炎症反应,作用并不突出。

2.5. 生物制剂

生物制剂通常用于治疗伴有全身系统疾病的巩膜炎患者。常用生物制剂包括干扰素、免疫球蛋白、单克隆抗体(抗肿瘤坏死因子、阿那白滞素、妥珠单抗、利妥昔单抗)。刘思伟等[5]利用干扰素治疗巩膜炎疗效较显著,尤其是对记分较低的病例。对于难治性巩膜炎选用抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂(主要为英夫利昔单抗和阿达木单抗)可获得满意疗效。因此部分研究[6] [7]认为该药物可作为免疫抑制剂的替代药物。其副作用(包括由于耳部感染导致的一过性听力下降,泌尿道感染,呼吸道感染,腹泻,头痛,鼻塞,脸红)为临床应用的主要限制因素。有病例报道[8]患者因使用抗 TNF- α 拮抗剂治疗感染性疾病导致葡萄膜黑色素瘤。这提示我们在使用该制剂前应细致眼部检查,对于有痣患者在使用药物后应定期随访。其他生物制剂对于治疗巩膜炎的疗效仍需要进一步研究。有个别病例[9]报道使用利妥昔单抗可治愈难治性巩膜炎。生物制剂治疗难治性巩膜炎疗效肯定,但同时存在增加感染的风险,使此类制剂无法作为治疗巩膜炎的常规药物。

2.6. 一种新的给药方式

近几年研究表明对非坏死性前巩膜炎患者结膜下注射曲安奈德可以有效控制炎症反应[10] [11]。根据病情给药时间为 6~18 周不等[12]-[14]。然而结膜下注射皮质类固醇药物依然无法解决病情反复发作的问题。

题。Sohn 等[15]对结膜下注射曲安奈德治疗非坏死性非感染性巩膜炎进行长期多中心疗效观察评估后发现, 53 名患者 68 只眼中, 66 只眼(97%)在第一次注射曲安奈德后症状显著好转, 平均随访 2.3 年(6~8.3 个月不等), 两年后患眼复发率为 33.4%, 四年后患眼复发率为 49.8%。局部治疗可以使局部保持高浓度药物水平, 有效避免全身应用皮质类固醇药物引起的副作用, 但依然存在潜在的眼部并发症, 如结膜下出血, 加速白内障形成, 约有 5%~16%的患者出现一过性眼压升高, 可通过局部使用治疗青光眼药物降低眼压[12]-[14]。

临床上并没有明确结膜下注射曲安奈德的应用条件, 但某些因素对治疗方案的确定起到决定性作用。例如, 由于儿童不宜使用麻醉药物, 因此更倾向使用口服或静脉给药作为首选治疗方案。另外, 考虑到低年龄儿童的配合度不高, 在治疗过程中难以检测眼内压也成为限制因素。坏死性巩膜炎同样不适合采用结膜下给药的方式。由于少有报道结膜下注射引起巩膜组织溶解穿孔, 所以很难判定该反应是由药物治疗的副作用引起或是疾病自身病程的表现。但绝大部分临床医生在治疗坏死性巩膜炎时采用全身治疗。

2.7. 中医药治疗

巩膜炎属中医学“火疳”范畴, 使用中药提取物制剂及中医经验方治疗巩膜炎可以有效缓解症状, 降低复发率, 减少因使用皮质类固醇及免疫抑制剂等药物引起的毒副反应。

2.7.1. 中药提取物

根据药理及临床研究, 治疗巩膜炎的中药提取物多取其抗菌抗病毒以及消炎的作用。近年来对于雷公藤治疗巩膜炎的作用研究成为热点。雷公藤目前广泛应用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾小球肾炎以及肾病综合征等疾病, 具有明显的抗炎和免疫抑制作用[16]。在抗炎作用方面, 可降低毛细血管通透性, 抑制炎性细胞浸润, 能拮抗和抑制炎性介质的释放, 在抗凝、镇痛和改善眼部血液理化性质等方面效果突出。因此, 对于伴有全身系统疾病的巩膜炎疗效显著。部分学者[17][18]应用雷公藤联合抗炎眼药水治疗巩膜炎, 平均疗程为 7 天(5~14 天), 总有效率为 91.3%~96.7%, 平均随访 1 年(0.5~1.5 年), 复发率在 15%以下。将雷公藤应用于巩膜炎的临床治疗, 虽能够有效改善患者的临床症状, 但仍缺乏大型临床研究, 且毒副反应较大, 进而限制了该药在临床上的推广[19]。

华蟾素是以我国地道野生药材——中华大蟾蜍的阴干全皮为主要原料的重要制剂, 具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒用, 可抑制组织的异常增生, 并可调节体液免疫和细胞免疫。而巩膜炎的发病多与自身免疫调节相关。有临床报道[20]对 18 例观察对象结膜下注射华蟾素注射液并结合抗炎眼水滴眼, 治疗 2~3 疗程(隔日注射, 5 次为 1 疗程), 治愈 8 例, 有效 10 例, 平均随访 1.5 年(0.5~1.5 年), 2 例复发。治疗过程中未见巩膜穿孔、溶解, 仅有轻微眼痒及眼痛, 未予治疗症状很快消失。华蟾素毒性极低[21], 配合局部使用激素、非甾体抗炎滴眼液, 在治疗眼部炎症性疾病, 尤其是与自身免疫疾病相关眼病, 具有广阔的应用前景, 值得在眼科临床上进一步研究和应用。

另有研究者[22]利用鱼腥草注射液超声雾化熏眼治疗巩膜炎, 治愈率不高。鱼腥草具有抗病毒、抗炎作用, 理论上对治疗巩膜炎是可行的。但因巩膜为结膜下层, 雾化熏洗使药物浓度降低, 故更改给药方式, 如结膜下注射, 可能会提高治愈率。

2.7.2. 中医经验方

巩膜为白睛, 属中医“五轮学说”之“气轮”, 为肺所主。其病因多为肺之实火上扰气轮, 肺热盛而宣降失司, 若气滞则热势更甚, 进则煎迫血络, 气血滞塞不通, 热势无从宣泄, 导致白睛脉络瘀滞, 积聚成疔, 故治疗多从肺入手。巨磊[23]利用泻白散加减治疗巩膜炎取得较好疗效, 同时提出汤药煎服前后熏洗热敷患眼效果更好, 其机理可能为眼部具有丰富的穴位和经络, 参与免疫应答的细胞在药物刺激

调控下, 表现出免疫效应增强, 使原来的病理反射或机体免疫应答在眼局部的反应得以阻断, 达到改善病理状态的目的。巩膜炎患者多伴有自身免疫疾病, 长期服用激素后易出现阴虚症状, 故有学者[24]选用养阴清肺汤治疗阴虚较重者, 对于减少复发, 减轻激素副作用, 疗效显著。肝开窍于目, 《审视瑶函》指出: “目为窍至高, 火性向上, 最易从窍出。”因此, 临床亦常用清泻肝火法治疗本病。研究者[25]-[27]以龙胆泻肝汤、小柴胡汤、大秦芩汤治疗巩膜炎, 均取得满意疗效。

3. 结语

巩膜炎病情多样, 轻者仅会出现轻微眼部红痛, 严重者可有失明的危险。皮质类固醇药物依然是治疗巩膜炎的首选药物, 但对于用量过大的患者, 可酌情使用免疫抑制剂及生物制剂来减少激素用量。同时, 为了减轻巩膜炎病情, 降低复发率, 减少激素等药物的毒副作用, 中医药治疗无疑也是较好选择, 其应用前景较为广阔, 但药物机理以及长期用药的安全性也需要进一步研究。巩膜炎多与自身免疫疾病相关, 仅局部控制眼部病情往往无法获得满意疗效, 需与内科医生共同制定综合治疗方案, 从而更好为患者除忧。

基金项目

范氏眼科, 上海卫生局海派中医流派扶持项目, ZYSNXD-CC-HPGC-FC-002。

参考文献 (References)

- [1] Ahn, S.J., Oh, J.Y., Kim, M.K., et al. (2010) Clinical features, predisposing factors, and treatment outcomes of scleritis in the Korean population. *Korean Journal of Ophthalmology*, **24**, 331-335. <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2010.24.6.331>
- [2] 方严, 魏文斌, 陈积中 (2005) 巩膜病学. 北京科技文献出版社, 北京, 163-165.
- [3] Jabs, D.A., Mudun, A., Dunn, J.P., et al. (2000) Episcleritis and scleritis: Clinical features and treatment results. *American Journal of Ophthalmology*, **130**, 469-476.
- [4] Gangaputra, S., Newcomb, C.W., Liesegang, T.L., et al. (2009) Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*, **116**, 2188-2198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.020>
- [5] 刘思伟, 杨戈, 张林, 等 (2005) 巩膜炎治疗的一种新方法: 干扰素的应用. *国际眼科杂志*, **4**, 693-695.
- [6] Sen, H.N., Sangave, A., Hammel, K., et al. (2009) Infliximab for the treatment of active scleritis. *Canadian Journal of Ophthalmology*, **44**, e9-e12. <http://dx.doi.org/10.3129/i09-061>
- [7] Levy-Clarke, G., Jabs, D.A., Read, R.W., et al. (2014) Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, **121**, 785-796. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.048>
- [8] Damento, G., Kavoussi, S.C., Materin, M.A., et al. (2014) Clinical and histologic findings in patients with uveal melanomas after taking tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clinic Proceedings*, **89**, 1481-1486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.012>
- [9] Bogdanic-Werner, K., Fernandez-Sanz, G., Alejandre, A.N., et al. (2013) Rituximab therapy for refractory idiopathic scleritis. *Ocular Immunology & Inflammation*, **21**, 329-332. <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2013.788724>
- [10] Athanasiadis, Y., Tsatsos, M., Sharma, A., et al. (2013) Subconjunctival triamcinolone acetonide in the management of ocular inflammatory disease. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics the Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology & Therapeutics*, **29**, 516-522. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2012.0208>
- [11] Rachitskaya, A., Mandelcorn, E.D. and Albini, T.A. (2010) An update on the cause and treatment of scleritis. *Current Opinion in Ophthalmology*, **21**, 463-467. <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e32833f1060>
- [12] Zamir, E., Read, R.W., Smith, R.E., Wang, R.C. and Rao, N.A. (2002) A prospective evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone acetonide for resistant anterior scleritis. *Ophthalmology*, **109**, 798-805. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)01018-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(01)01018-1)
- [13] Albini, T.A., Ehd, Z., Read, R.W., Smith, R.E., See, R.F. and Rao, N.A. (2005) Evaluation of subconjunctival triamcinolone for nonnecrotizing anterior scleritis. *Ophthalmology*, **112**, 1814-1820.
- [14] Roufas, A., Jalaludin, B., Gaskin, C. and McCluskey, P. (2010) Subconjunctival triamcinolone treatment for non-ne-

crotsing anterior scleritis. *British Journal of Ophthalmology*, **94**, 743-747.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.164962>

- [15] Sohn, E.H., Wang, R., Read, R., Roufas, A., Teo, L., Moorthy, R., et al. (2011) Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology*, **118**, 1932-1937. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.02.043>
- [16] 周云清 (2011) 雷公藤片治疗巩膜炎的临床疗效分析. *中国医药指南*, **12**, 137-138.
- [17] 邢杰, 曹丽杰, 赵艳辉 (2007) 雷公藤片治疗巩膜炎 18 例. *临床军医杂志*, **2**, 176.
- [18] 卞伟国 (2013) 雷公藤片治疗巩膜炎的疗效. *求医问药: 学术版*, **1**, 356.
- [19] 邱敏 (2014) 雷公藤片的临床应用及不良反应文献研究评析. *临床医药文献电子杂志*, **4**, 566-567.
- [20] 赵俊生 (2013) 华蟾素局部注射为主治疗结节性表层巩膜炎. *中国当代医药*, **1**, 179-180.
- [21] 王婷婷, 徐国兴 (2009) 华蟾素诱导兔晶状体上皮细胞凋亡的研究. *中华眼科杂志*, **8**, 752-755.
- [22] 王捷, 李宁泽, 刘志敏 (2001) 鱼腥草注射液超声雾化熏眼治疗外眼病的疗效观察. *中医药学报*, **1**, 20.
- [23] 巨磊 (2010) 中西医结合治疗巩膜炎 39 例临床观察. *江苏中医药*, **10**, 37-39.
- [24] 魏国英 (2009) 中西医结合治疗前巩膜炎 21 例临床观察. *内蒙古中医药*, **14**, 20.
- [25] 孔祥蕴 (2004) 中西医结合治疗浅层巩膜炎 34 例. *河南中医*, **5**, 48.
- [26] 童牧 (2001) 中西医结合治疗深层巩膜炎. *吉林中医药*, **1**, 42-43.
- [27] 李杰 (2007) 小柴胡汤临床治验. *陕西中医*, **9**, 1239.