

蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素治疗 VKH 综合征 25 例临床观察

赵越娟 刘晓瑞

(河南省洛阳市第一人民医院 洛阳 471000)

摘要:目的:探讨蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素治疗 VKH 综合征葡萄膜炎的有效性和安全性。方法:病例回顾性研究,收集 25 例(50 只眼)VKH 综合征患者的临床资料,所有患者均接受蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素治疗。治疗前及治疗后每 1 个月随访 1 次,进行眼部检查和用药不良反应监测。记录矫正视力、炎症情况、眼部并发症及药物不良反应。结果:蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素可有效控制葡萄膜炎,减少眼病并发症,提高矫正视力,延长复发时间;同时全身药物反应较轻。结论:蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素治疗 VKH 综合征安全、有效。

关键词: VKH 综合征;葡萄膜炎;蒿甲醚胶丸;青蒿素;糖皮质激素

Clinical Observation on 25 Cases of VKH Syndrome treated by Artemether Soft Capsule Combined with Glucocorticoid

ZHAO Yue-juan, LIU Xiao-rui

(The First People's Hospital of Luoyang city, Henan, Luoyang471000)

Abstract: Objective: To investigate the effect and safety of artemether soft capsule combined with glucocorticoid in patients with VKH uveitis. Methods: 25 Cases (50 eyes) were retrospectively studied and the literature reviewed. All patients were treated by artemether soft capsules combined with glucocorticoid therapy. The patients were examined before the initiation and were followed up once every 1 month after the therapy. Eye examination and adverse drug reaction were monitored. The corrected visual acuity, inflammation score, ocular complications and side effects of drugs were recorded. Results: The use of artemether soft capsule combined with glucocorticoid was effective for the control of intraocular inflammation in patients with VKH uveitis, could reduce eye disease complications, improve the corrected visual acuity, and prolong recurrence time. At the same time, systemic drug reaction was mild. Conclusion: Artemether soft capsule combined with glucocorticoid is safe and effective in the treatment of VKH uveitis.

Key words: VKH; Uveitis; Artemether soft capsule; Artemisinin; Glucocorticoid

中图分类号: R773.9

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.02.003

Vogt- 小柳原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada, VKH) 是一种因免疫应答导致多系统失调的双眼肉芽肿性葡萄膜炎。常伴有脑膜刺激征、听力下降和耳鸣、毛发变白、皮肤色素脱失等^[1], 此病患者是葡萄膜炎致盲的高危人群。目前青蒿素及其衍生物在防治葡萄膜炎中的作用已被逐渐认识^[2], 但我国尚缺乏针对蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素治疗 VKH 综合征葡萄膜炎的研究报道。为探讨上述治疗方案的疗效和安全性, 我们设计并开展了本研究, 以了解此治疗方法在控制 VKH 综合征葡萄膜炎的眼内炎症、维持视力方面的作用, 以及药物治疗中的并发症和患者接受治疗的不良反应发生情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 6 月~2014 年 4 月 25 例(50 只眼)首诊于洛阳市第一人民医院门诊并新确诊 VKH 综合征患者的临床资料, 所有患者均自愿参加本次临床随访, 并签署知情同意书。其中男 11 例, 女 14 例, 男女比例为 0.8:1。患者就诊年龄 20~48 岁, 平均年龄(31.5± 10.5)岁, 均为双眼受累。VKH 病程 0~72 个月, 中位病程为 16 个月。6 只眼(12.0%)为首次急性发作 VKH, 44 只眼(88.0%)为

反复发作 VKH。矫正视力≥0.5 的 1 只眼 (2.0%), 0.1≤矫正视力<0.5 的 47 只眼(94.0%), 光感≤矫正视力<0.1 的 2 只眼(4.0%)。已存在的相关并发症有黄斑水肿(48.0%, 24/50)、虹膜后粘连(22.0%, 11/50)、并发性白内障(6.0%, 3/50)、严重玻璃体混浊(46.0%, 23/50)、3 次测量眼压均>30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)(2.0%, 1/50)。在本研究开始前, 11 只患眼正在接受球结膜下及球周注射糖皮质激素治疗, 35 只患眼曾经接受球结膜下及球周注射糖皮质激素治疗; 21 例患者规律口服醋酸泼尼松片(每日 30 mg 以上, 持续 3 个月以上), 4 例患者不规律口服醋酸泼尼松片治疗(两次用药之间停药间隔>1 个月); 1 例患者曾经接受环孢素 A 口服治疗, 1 例患者曾经接受硫唑嘌呤口服治疗, 已经分别停药 5 个月和 7 个月。

1.2 入选标准 (1)年龄>18 岁; (2)按照 1999 年美国洛杉矶召开的第一届 Vogt- 小柳原田病国际研讨会修订的 VKH 综合征的诊断标准诊断为完全型、不完全型和可疑型 VKH 综合征^[3]; (3)入选前 90 d 内葡萄膜炎反复发作或慢性葡萄膜炎未控制; (4)胸部 X 线检查、血常规、肝肾功能化验结果在正常

范围内。

1.3 排除标准 (1)准备生育子女者或孕妇、哺乳产妇;(2)入选前 3 个月内接受眼部手术或玻璃体腔内注射激素者;(3)患传染性疾病者,如艾滋病、梅毒、各型肝炎、结核等;(4)入选前 3 个月内有严重全身感染史或术后高热史;(5)有严重的高血压、糖尿病、胃溃疡、肝肾功能异常及血液系统等疾病;(6)有恶性肿瘤病史;(7)不能进行随访者。

1.4 基础检查项目 询问患者一般情况和既往病史,询问入选前 1 年用药和病情反复情况。进行矫正视力、裂隙灯、眼压、散瞳下前置镜检查,必要时进行眼底荧光血管造影及 B 型超声检查。记录患者年龄、性别、全身其他器官受累情况。按照以往病历记录的末次葡萄膜炎发作时间计算末次葡萄膜炎发作至本次发作间隔时间。记录葡萄膜炎累及部位及活动性。记录患者已有的相关并发症。

1.5 治疗方法 在炎症活动期,口服醋酸泼尼松的起始剂量为 1~1.2 mg/(kg·d),在眼部炎症反应控制后,醋酸泼尼松剂量逐渐减小,每 7 天减量 1 次,每次减 5~10 mg,当药物减至 15~20 mg 时,维持治疗 >6 个月,再逐渐减量直至停药。同时口服胃黏膜保护剂、补钾、补钙类药物。在口服醋酸泼尼松同时给予蒿甲醚胶丸(国药准字 H20063203)口服,每粒含蒿甲醚 40 mg,成人第 1 天首剂及首剂后 8 h 各服 2 粒,自第 2 天起,每日 1 次,每次 2 粒。随炎症反应减轻逐渐减量,减至每日 1 粒,总疗程 ≥1 年,随访观察 1 年以上。眼部给予妥布霉素地塞米松眼药水、普拉洛芬眼药水和散瞳药物点眼治疗。

1.6 随访方法 入组患者每 1 个月随访 1 次。进行眼部检查和用药不良反应监测。与基线视力相比,对于 logMAR 视力提高 2 行以上者定义为视力提高,对于 logMAR 视力降低 2 行以上者定义为视力下降。记录患者矫正视力、葡萄膜炎活动度、眼部炎症相关并发症和全身用药不良反应。记录每例患者(每只患眼)出现眼部并发症、全身药物不良反应及随访终止的时间。随访截止时间为 2015 年 5 月 31 日。

1.7 统计学方法 对符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,对不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数的描述。对于计数资料进行百分比及率的描述。使用统计软件 SPSS11.0 进行统计学分析。对眼内炎症复发间隔进行 Kaplan-Meier 生存分析检验。用对数秩检验比较治疗前和治疗后未复发比例。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者用药情况 (1)醋酸泼尼松治疗:25 例患者均接受口服醋酸泼尼松治疗,其中 11 例起始剂量为 1 mg/kg (≤ 80 mg),14 例起始剂量为 50 mg。醋酸泼尼松的使用时间为 11~24 个月,中位时间 18 个月,剂量维持在 7.5~20 mg,中位剂量 15 mg。随访终止时醋酸泼尼松维持剂量 < 10 mg/d 的 10 例,10~15 mg/d 的 11 例,15~25 mg/d 的 4 例。(2)免疫抑制剂治疗:所有患者均未联合免疫抑制剂。(3)其他治疗:眼部根据炎症的严重程度给予妥布霉素地塞米松眼药水、普拉洛芬眼药水和散瞳药物点眼治疗;眼压高的患者给予降眼压药物治疗。同时口服胃黏膜保护剂、补钾、补钙类药物。

2.2 随访结果 随访时间 13~24 个月,中位数时间 18 个月,其中 5 例完成 24 个月随访,8 例完成 13 个月随访,12 例随访时间为 13~24 个月。患者在随访过程中均未接受眼部手术治疗。随访终止时矫正视力 ≥ 0.5 的有 23 只眼 (46.0%, 23/50), $0.1 \leq$ 矫正视力 < 0.5 的有 26 只眼 (52.0%, 26/50),光感 \leq 矫正视力 < 0.1 的有 1 只眼 (2.0%, 1/50)。

2.3 生存分析结果 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,VKH 在 3 个月、1 年内未复发的比例在基线(末次 VKH 发作时间到本次发作之间的间隔)调查时分别为 42.0% (21/50) 和 4.0% (2/50),治疗后分别为 84.0% (42/50) 和 70.0% (35/50)。治疗后 VKH 复发的中位时间为 5 个月 (95.0% 可信区间为 7.0~8.7),较基线调查的 2 个月 (95.0% 可信区间为 1.6~2.3) 延长,经 Log-rank 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 76.50, P < 0.01$)。随访终止时黄斑水肿发生率为 (22.0%, 11/50),虹膜后粘连发生率为 (26.0%, 13/50),并发性白内障发生率为 (8.0%, 4/50),眼压 ≥ 30 mmHg 发生率为 (4.0%, 2/50),严重玻璃体混浊发生率为 (26.0%, 13/50)。

2.4 不良反应 口服醋酸泼尼松相关的不良反应依次为肥胖 (64.0%, 16/25)、高血压 (8.0%, 2/25)、血糖升高 (12.0%, 3/25),予降压、降糖药物口服,未停用醋酸泼尼松。口服蒿甲醚胶丸的最常见不良反应分别为胃肠不适 (60.0%, 15/25) 和可逆性白细胞降低 (32.0%, 8/25);未发现肾功能异常者;1 例患者发现肝功能异常(转氨酶升高,无黄疸),口服甘草酸二铵胶囊、肌酐片,同时停止应用蒿甲醚胶丸,2 周后肝功能恢复正常,因玻璃体混浊加重、视力下降,重新原量口服蒿甲醚胶丸,玻璃体混浊减轻,视力提高,至随访截止时间,复检肝功能一直正常。

3 讨论

葡萄膜炎是指虹膜、睫状体、脉络膜的炎症, 身体因为免疫、感染等因素引起眼内的葡萄膜组织炎症。发病时可累及眼内多个组织结构, 因此也被称为眼内炎症, 是一类病因复杂种类繁多的眼部疾病。根据眼的解剖位置, 可粗略将葡萄膜炎分为前、中、后及全葡萄膜炎四类^[1]。有报道称我国葡萄膜炎患者约有 300~400 万, 其中约有 10% 的患者有严重的视功能损害^[4]。葡萄膜炎乃现代医学之病名, 中医学没有统一名称, 根据其临床表现, 如虹膜后粘连、瞳孔不圆、视物模糊、玻璃体混浊等, 将其归于“瞳神紧小、瞳神干缺、视瞻昏渺、青盲”以及“云雾移睛”等病证范畴。VKH 综合征在全球各地区均有不同程度的发生, 在色素较多的人群中发生更常见, 例如亚洲人、黑人、印第安人等, 我国也属于高发地区, 约占我国葡萄膜炎患者人数的 14%, 多在 20~50 岁的青壮年中发病, 男女发病比例基本为 1:1^[1]。能发生于各个年龄阶段, 多数累及双眼并且容易反复发作, 如果治疗不及时或治疗不当会产生复杂的并发症, 如继发性白内障、继发性青光眼、视网膜脱离等, 严重者可致盲, 因此也是常见的致盲眼病之一, 给个人、家庭乃至社会都造成了巨大的危害和损失^[1]。目前无理想的治疗方法, 主要给予免疫抑制剂和激素治疗。

3.1 VKH 综合征诊断的国际标准 完全型 VKH 综合征(包含下面 5 种表现): (1) 第一次葡萄膜炎发生前没有内眼手术病史或眼球穿透伤; (2) 没有其他眼病的实验室检查依据或者临床依据; (3) 病情累及双眼; (4) 神经或者听觉系统有疾病改变(脑膜刺激征、头皮敏感、听力障碍等); (5) 皮肤表现(皮肤色素脱失等)。不完全型 VKH 综合征[必须具备(1)~(3)的标准再搭配(4)或(5)的表现]: (1) 第一次葡萄膜炎发生前没有内眼手术病史或眼球穿透伤; (2) 没有其他眼病的实验室检查依据或者临床依据; (3) 病情累及双眼; (4) 神经或听觉系统有疾病异常(同前); (5) 皮肤表现(同前)。拟 VKH 综合征: (1) 第一次葡萄膜炎发生前没有内眼手术病史或眼球穿透伤; (2) 没有其他眼病的实验室检查依据或者临床依据; (3) 病情累及双眼。

3.2 VKH 综合征发病有一定规律 炎症从眼后部逐渐向眼前部蔓延, 由非肉芽肿逐渐向肉芽肿转变。在临床上分为四个时期: 前驱期、后部葡萄膜炎期、前部葡萄膜炎期、前部葡萄膜炎反复发作期。其确切的病因和发病机制目前尚不清楚, 多数研究认为自身免疫反应参与 VKH 的发病, HLA-DR4、

HLA-DW53 是 VKH 综合征最主要的危险致病基因。黑色素相关抗原、视网膜 S 抗原等引起的自身免疫反应, 在本病的发生发展过程中起了重要作用。

3.3 VKH 综合征的治疗 VKH 综合征因治疗周期长, 且易复发并慢性化, 需长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。激素不良反应明显, 如库欣综合征、糖尿病、高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化、高脂血症、诱发血栓形成、骨质疏松或骨坏死、诱发或加重感染、诱发或加重胃十二指肠溃疡、诱发精神失常、癫痫发作、影响儿童生长发育等。另外, 糖皮质激素反复结膜下注射还易引起眼压升高和白内障。长期使用免疫抑制剂可导致机体抵抗力下降, 诱发严重感染、恶性肿瘤等疾病。妊娠期使用还可能导致胎儿畸形等。而中药免疫抑制剂具有毒副作用小、药理作用广泛等特点, 因此从天然药物中寻找提取高效低毒的免疫抑制剂已成为制药界的热点。近年来有许多基础与临床研究表明青蒿素及其衍生物对免疫系统有调节作用。在本研究中, 我们探讨了蒿甲醚胶丸联合醋酸泼尼松治疗 VKH 综合征在减少炎症复发、维持视力方面的作用, 以及患者眼部并发症和全身不良反应的发生情况。为更好地探讨蒿甲醚胶丸联合醋酸泼尼松治疗的效果, 本研究纳入的 VKH 综合征患者尽可能选择未经系统免疫抑制剂联合醋酸泼尼松治疗者; 且在整个研究过程中, 未联合应用免疫抑制剂。

青蒿素入药, 约在公元前 168 年, 最早见于马王堆 3 号汉墓出土帛书《五十二病方》的记载。公元 340 年, 葛洪在《肘后备急方》中, 首次描述了青蒿的抗疟功能。青蒿素(artemisinin)是从菊科植物黄花蒿叶中提取分离到的一种具有过氧化基团结构的倍半萜内酯化合物, 主要成分为挥发性成分和非挥发性成分。挥发性成分为挥发油, 包括蒿酮、异蒿酮、桉油精、左旋樟脑、丁香烯、蒎烯、龙脑、石竹烯氧化物、倍半萜醇等成分, 其中樟脑、龙脑、丁香烯、蒿酮、异蒿酮含量较高; 非挥发性成分为青蒿素, 青蒿甲素、乙素、丙素及青蒿酸、香豆素、黄酮、甾醇等, 其中青蒿素和青蒿甲素、乙素、丙素均为倍半萜内酯。青蒿素经化学改造可生成多种衍生物, 主要衍生物包括双氢青蒿素(dihydroartemisinin)、蒿甲醚(artemether)、蒿乙醚(arteether)、青蒿琥酯(artesunate)等^[5]。

双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)分子式 $C_{15}H_{24}O_5$, 分子量为 284.35, 它是青蒿素在体内主要的活性代谢产物, 半衰期为 13 h, 主(下转第 16 页)

容易导致腰椎周围肌群缺血萎缩、瘢痕化及脂肪化,甚则坏死;同时因术中牵拉强度过大,极易损伤腰背部脊神经后内支造成肌肉的失神经支配,从而诱发顽固性腰痛^[6]。而 Wiltse 手术入路整个分离显露过程都是在肌间隙内完成的,经多裂肌与最长肌间进入隙除掉单侧的关节突,不改变椎旁肌同棘突及椎板本身的解剖结构,从而维持了腰椎的生物力学方面的稳定性。因肌间隙内无血管、神经,并且还有些许脂肪组织填充,术中视野清晰,经钝性分离就可轻松显露,大大缩短了手术时间,同时术中对腰椎旁肌肉(特别是多裂肌)基本没有任何的创伤,完整的保留了多裂肌的结构和功能的完整性,这对维持脊柱本身的功能和术后行腰背部功能锻炼起了决定性作用。国外日本学者 Tsutsumimoto 等^[7]于 2009 年研究椎间隙入路方法后,将 Wiltse 入路与传统后正中入路的椎旁肌肌肉损伤及相关影像资料进行比较,利用 MRI 研究术后多裂肌萎缩和变性,最后表明 Wiltse 入路组萎缩和变性明显要少。同时手术本身对多裂肌的损伤越小,则后期遗留腰背部隐痛不适的可能性就越低。当然 Wiltse 入路本身也有它的局限性,在临床上对病例的选择亦至关重要。因 Wiltse 入路是经最长肌与多裂肌间隙进行显露,避开了脊柱正中的组织结构,这种方式对椎管显露不太理想,通过此手术入路进行椎管内减压有一定难度。所以,针对椎管被骨折块侵及,并出现了下肢神经症状或马尾综合征的患者,笔者不建议选用 Wiltse 入路。

(上接第 10 页)要通过粪便排泄,其次为尿液排泄。除抗疟作用之外,双氢青蒿素还具有多重的免疫抑制机制,主要通过抑制 T 细胞激活和分裂、B 细胞增殖和抗体分泌、APC 抗原提呈,以及阻断炎症相关信号通路 NF2_κB 活化而发挥其抗炎免疫抑制作用,在体内有吸收好、分布广、排泄和代谢迅速、高效、低毒等优点,其口服生物利用度可高于青蒿素 10 倍以上,抗疟疾作用是青蒿素的 4~8 倍。除疟疾外,还能有效治疗红斑狼疮、关节炎、肾小球肾炎等自身免疫性疾病^[6]。

蒿甲醚胶丸在体内通过脱甲基,缓慢和不完全地代谢为双氢青蒿素。目前蒿甲醚胶丸的作用机制研究主要集中在抗疟方面:主要是干扰表膜-线粒体的功能,首先作用于食物泡膜、表膜、线粒体,其次是核膜、内质网,此外对核内染色质也有一定的影响。其作用方式是通过其内过氧化物(双氧)桥,经血红蛋白分解后产生的游离铁所介导,产生不稳定的有机自由基及/或其他亲电子的中介物,然后与疟

因此这种手术入路更多适用于无椎管占位、不需椎管减压的钉棒内固定术,还可应用于腰椎后外侧横突间融合及极外侧椎间盘突出的摘除。

综上所述,对于无神经症状的腰椎骨折在手术入路的选择上,同传统后正中手术入路相比较,Wiltse 手术入路具有以下明显优越性:出血少、明显缩短手术时间、大大减小了对腰椎周围软组织的创伤,安全有效,更加符合现在提倡的微创手术理念,在临床上值得推广运用。

参考文献

[1]张鹏冀,于沈敏,蔡兵,等.椎旁肌间隙入路与传统后正中入路治疗胸腰段椎体骨折的比较研究[J].脊柱外科杂志,2013,11(2):72-74
 [2]Hoh DJ,Wang MY,Ritland SL,et al.Anatomic features of the paramedian muscle-splitting approaches to the lumbar spine [J].Neurosurgery,2010,66(3S):13-24
 [3]王世栋,邓雪飞,尹宗生,等.腰椎后路椎旁肌间隙入路的解剖学和影像学观察[J].中国脊柱脊髓杂志,2013,23(3):258-259
 [4]陆军海,贝抗胜,熊英辉.椎旁肌间隙入路在胸腰椎手术中的应用进展[J].中华损伤与修复杂志,2013,8(1):62-65
 [5]那孟奇.Wiltse 肌间隙入路与传统后正中入路在治疗胸腰段骨折的比较研究[J].右江民族医学院学报,2011,33(2):145-147
 [6]董锡亮,杨燕琼,杨子斌,等.不同手术入路治疗爆裂性胸腰椎骨折的临床分析[J].中国伤残医学,2012,20(12):37-38
 [7]Tsutsumimoto T,Shimogata M,Ohta H,et al.Mini-open versus conventional open posterior lumbar interbody fusion for the treatment of lumbar degenerative spondylolisthesis: comparison of paraspinal muscle damage and slip reduction [J].Spine (Phila Pa 1976),2009,34(18):1923-1928

(收稿日期: 2015-10-22)

原虫的蛋白质形成共价加合物,而使疟原虫死亡。

本研究结果显示,蒿甲醚胶丸联合糖皮质激素可有效控制葡萄膜炎,减少眼病并发症,提高矫正视力,延长复发时间;同时还能减少激素依赖及毒、副作用,全身药物反应较轻,具有较好的临床依从性,应用于葡萄膜炎前景十分广阔。针对眼科葡萄膜炎的作用机制研究尚有待进一步开展。

参考文献

[1]杨培增.葡萄膜炎的诊断与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2009.592-660
 [2]孙晓茹,毕宏生,郭俊国.青蒿素及其衍生物免疫抑制作用在防治葡萄膜炎中的前景[J].国际眼科杂志,2012,12(6):1078-1080
 [3]Read RW,Holland GN,Rao NA.Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature [J].Am J Ophthalmol,2001,131(5):647-652
 [4]杨培增.临床葡萄膜炎[M].北京:人民卫生出版社,2004.33-44
 [5]徐春芳,胡小龙,岳小庆,等.青蒿素及其衍生物抗肿瘤作用机制研究进展[J].吉林医药学院学报,2015,36(5):372-375
 [6]尹纪业,王和枚,丁日高.青蒿素及其衍生物毒理学研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(2):309-314

(收稿日期: 2015-10-19)