

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.08.04

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.08.04>

药物治疗单纯疱疹病毒基质型角膜炎的研究进展

李鹏伟¹, 刘江川¹ 综述 卢萍², 胡燕燕³ 审校

- (1. 黄河三门峡医院眼科, 河南 三门峡 472000; 2. 河南省人民医院眼科药剂室, 郑州 450000;
3. 黄河三门峡医院药学部, 河南 三门峡 472000)

[摘要] 单纯疱疹病毒基质型角膜炎是引起角膜盲的主要原因之一, 目前以局部使用糖皮质激素联合口服抗病毒药物治疗为主。传统治疗存在生物利用度低、药物不良反应等缺点, 因此亟需寻找替代药物、开发新剂型。环孢素A和他克莫司等免疫抑制剂疗效明显、不良反应少, 可能是糖皮质激素的潜在替代品。 α 干扰素联合阿昔洛韦可缩短病程, 而单独使用效果有限。基质再生剂具有新的抗病毒机制, 值得进一步研究。此外, 纳米载体递送系统, 如脂质体、纳米胶束、立方液晶纳米粒, 由于能够增强药物角膜穿透性和延长药物释放, 在治疗基质型单纯疱疹性角膜炎方面具有巨大潜力。

[关键词] 单纯疱疹病毒基质型角膜炎; 免疫抑制剂; 基质再生剂; 脂质体; 立方液晶纳米粒

Research progress in drug treatment of herpes simplex virus stromal keratitis

LI Pengwei¹, LIU Jiangchuan¹, LU Ping², HU Yanyan³

- (1. Department of Ophthalmology, Huanghe Sanmenxia Hospital, Sanmenxia Henan 472000; 2. Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000; 3. Department of Pharmacy, Huanghe Sanmenxia Hospital, Sanmenxia Henan 472000, China)

Abstract Herpes simplex virus stromal keratitis is one of the leading causes of corneal blindness. A topical corticosteroid agent in conjunction with an oral antiviral agent is the preferred treatment, which has the disadvantages of low bioavailability and drug side effects. Therefore, there is an urgent need to find alternative drugs and develop new dosage forms. Immunosuppressants such as cyclosporine A and tacrolimus have obvious curative effects and few side effects, and may be potential substitutes for glucocorticoids. Interferon- α combined with acyclovir can shorten the course of disease, but the effect is not obvious when used alone. Matrix regenerating agents have new antiviral mechanisms and deserve further study. In addition, nanocarriers delivery systems, such as liposomes, nanomicelles and cubosomes, have great potential in the treatment of herpes simplex virus stromal keratitis due to their ability to enhance drug corneal penetration and prolong drug release.

Keywords herpes simplex virus stromal keratitis; immunosuppressant; matrix regenerating agents; liposomes; cubosome

收稿日期 (Date of reception): 2022-07-04

通信作者 (Corresponding author): 李鹏伟, Email: 1354972836@qq.com

人类是单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)的唯一自然宿主, HSV1型是引起单纯疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)的病原体。HSK根据角膜解剖部位可分为上皮型、基质型和内皮型, 其中基质型HSK通常分为基质免疫型和基质坏死型^[1]。基质免疫型HSK的角膜上皮通常完好无损, 由角膜基质对HSV抗原的迟发超敏反应引起; 而基质坏死型的角膜上皮缺损伴基质浸润, 由HSV活动性感染和免疫性炎症共同引起。基质型HSK的这两种分类术语存在问题——基质坏死型HSK也存在免疫反应, 而“基质免疫型”术语会误导人们将免疫与基质坏死独立区分, 因此建议将基质型HSK分为上皮溃疡和非溃疡两型。

基质型HSK的复发可导致基质变薄、瘢痕形成、新生血管形成和视力丧失^[2], 因此对基质型HSK的治疗和预防复发同样重要。HSV属于双链DNA病毒, 目前外用、口服的抗HSV药物均通过抑制DNA转录来实现治疗^[3]。基质型HSK发病机制复杂, 机体免疫系统、细胞因子和微小RNA反应等多种机制均参与其中^[4]。适当的免疫反应可清除病毒, 然而过度的免疫反应会导致角膜损害, 因此如何控制免疫反应的程度、避免角膜损害, 一直是临床治疗基质型HSK的研究方向。严重的基质坏死型HSK存在角膜穿孔风险, 可采用深板层角膜移植等手术治疗^[5]。本文不讨论手术治疗方式, 仅对药物治疗基质型HSK的相关研究进行综述。

1 基质型HSK的经典治疗方案

1.1 抗病毒药物与局部糖皮质激素联合使用至少10周

疱疹性眼病研究(Herpetic Eye Disease Study, HEDS)认为, 抗病毒药物与局部糖皮质激素联合使用是治疗基质型HSK的首选方案^[6]。研究人员将106名有活动性基质型HSK的患者随机分为两组并进行10周治疗, 两组均用三氟胸苷点眼液抗病毒治疗。其中一组联合使用泼尼松龙磷酸钠点眼液, 从高浓度、高频率开始, 然后逐渐减少: 在治疗的前5周, 泼尼松龙磷酸钠浓度为1%, 点眼频率由最初的8次/d逐渐减至1次/d; 而在治疗的后5周, 浓度降为0.125%, 频率由4次/d逐渐减至1次/d, 直到第10周停药。另一

组使用安慰剂。经过治疗, 安慰剂组中73%的患者治疗失败, 而激素组的失败率只有26%。但该研究还表明, 50%的激素组患者和76%的安慰剂组患者在停药后6周内复发, 两组复发率无显著差异($P=0.9$)。提示使用糖皮质激素可以降低疾病的进展速度、加快病情的恢复, 但最终结果对视力没有影响。这可能与激素使用剂量少、疗程短有关, 因此尚需进一步研究是否需要加大激素用量。

笔者认为, 抗病毒和糖皮质激素之间的平衡应根据HSK患者的角膜上皮溃疡程度进行调整。对于无角膜上皮溃疡的HSK患者, 可局部用糖皮质激素并逐渐减少用量和频率, 在治疗期间, 应预防性口服适当剂量的抗病毒药物; 而对于角膜上皮溃疡的HSK患者, 除口服适当剂量的抗病毒药物外, 可有限地使用糖皮质激素并密切观察角膜溃疡面积, 如溃疡面逐渐愈合, 可继续使用, 一旦发现溃疡发展, 应及时停药。这一观点目前尚需临床研究支持。

1.2 长期、低剂量口服抗病毒药物可预防基质型HSK复发

HEDS发现口服阿昔洛韦3周无法预防HSV上皮型角膜炎进展为基质型角膜炎^[7], 而持续口服阿昔洛韦10周也不能明显改善HSV基质型角膜炎^[8]。然而, 口服阿昔洛韦可以降低基质型HSK的复发率^[9]——将337例有基质型HSK病史的患者分为两组: 每天2次口服400 mg的阿昔洛韦组和安慰剂组, 治疗持续12个月, 阿昔洛韦组复发概率为14%, 安慰剂组为28%, 两组有显著性差异($P=0.005$)。停止阿昔洛韦治疗后的6个月内, 未见阿昔洛韦组复发率提高。该研究还显示在治疗期间两组均无严重不良反应, 仅有32名患者(阿昔洛韦组15名vs安慰剂组17名)因胃肠道反应或皮疹等副作用而停止治疗。通过以上研究, HEDS认为对于有复发性基质型HSK的患者, 建议长期(1年或1年以上)、低剂量口服抗病毒药物进行预防。

1.3 经典治疗方案的缺陷

众所周知, 局部点眼需要药物穿透眼表屏障, 而角膜有亲脂性和亲水性区域, 是药物穿透的最大屏障。传统的点眼液由于眼部应用渗透性

差、生物利用度低、眼表滞留时间短,因此需要频繁点眼,但常引起结膜充血、疼痛和烧灼感等副作用。此外,含有防腐剂的药物长期使用可引起细胞毒性和眼表微生态失调,造成药源性眼表损伤^[10]。由于以上原因,美国眼科学会认为口服抗病毒药物是治疗基质型HSK的首选方式,优于使用局部抗病毒药物^[11]。然而,长期口服抗病毒药物存在肾毒性等不良反应。长期局部使用糖皮质激素滴眼液可能会引起眼压升高、后发性白内障、黄斑囊样水肿等并发症^[12]。此外,糖皮质激素在抑制炎症反应、减轻症状的同时也降低了机体的防御功能,还可增强HSV的复制,因此禁用于上皮型HSK。

对于经典治疗方案的缺陷,目前亟需开发新的局部抗病毒、糖皮质激素制剂,克服眼部屏障,高效和选择性地将治疗药物输送到病灶部位,同时降低毒副作用,这是药物学研究亟需解决的问题。

2 免疫抑制药物是治疗基质型HSK的有效方法

T淋巴细胞被认为是导致基质型HSK角膜瘢痕形成和感染性失明的重要原因^[4]。因此针对T淋巴细胞的免疫抑制药物,理论上可能是糖皮质激素的潜在替代品。

环孢素A(cyclosporine A, CsA)是抑制T淋巴细胞活化的免疫抑制剂。由于不良反应小,目前0.05% CsA被推荐用于干眼的治疗^[13]。Gunduz等^[14]研究发现:10例HSK患者局部接受每日4次的2%CsA和3%阿昔洛韦软膏,2个月后,所有患者的基质浸润均消失。在Heiligenhaus等^[15]进行的另一项研究中,每天3次2%CsA和3%阿昔洛韦软膏,18名HSK患者中有12名得到缓解。Peyman等^[16]将基质免疫型HSK患者随机分配到1%醋酸泼尼松龙组和2%CsA滴眼液组,经过1个月的治疗,两组疗效无显著差异。作者认为2%CsA可能是治疗HSK的有效方法,然而此研究没有长期随访,因此缺乏复发率的评估。

梁凌毅等^[17]采用0.05%他克莫司点眼液联合0.15%更昔洛韦凝胶对18例活动期HSV盘状角膜基质炎患者进行治疗,16例患者在治疗2周内角膜水肿减轻,14例在治疗5周内水肿完全消退。

这表明他克莫司对基质型HSK具有免疫抑制作用,有利于减轻角膜基质的瘢痕化。值得注意的是,该实验纳入的HSV盘状角膜基质炎患者包含HSV角膜上皮型。Akbari等^[18]通过随机临床试验,将50例基质免疫型HSK患者随机分为实验组(N=25)和对照组(N=25),两组均接受了口服阿昔洛韦和局部泼尼松龙的常规治疗,其中实验组另外使用了0.05%他克莫司滴眼液,每日4次。经过1个月治疗,同时使用他克莫司治疗的患者视力提高,角膜炎症、新生血管和瘢痕均较对照组改善,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,作者认为0.05%他克莫司可以作为基质免疫型HSK患者的辅助治疗。此外,以上两项研究均未发现他克莫司对眼睛造成不良反应,这可能与用药时间较短有关。

长期全身使用CsA和他克莫司会出现肾毒性和高血压等不良反应,使得各种感染性疾病的发病率增加。还可导致体内病毒的再激活,引起巨细胞性视网膜炎等眼部并发症^[19]。而长期局部使用CsA和他克莫司滴眼液的基质免疫型HSK患者是否会出现其他不良反应,尚需要进行进一步临床研究。

3 α 干扰素需要与抗病毒药物联合治疗基质型HSK

目前临床上常用的抗HSV药物更昔洛韦和阿昔洛韦属于鸟嘌呤核苷的类似物,二者只在被病毒感染细胞中磷酸化激活,并通过干扰病毒DNA多聚酶而抑制DNA合成,属于选择性抗病毒药物。而 α 干扰素通过刺激宿主细胞表达抗病毒蛋白,从而降解病毒RNA并抑制病毒的RNA和蛋白质合成,由于产生的抗病毒蛋白并不针对特定的病毒,因此 α 干扰素属于广谱抗病毒药物^[20]。临床研究发现,单独使用干扰素滴眼剂既不能预防HSK复发,也不能加速上皮型HSK的角膜溃疡的愈合,但是与抗病毒药物联合使用时,可促进角膜溃疡在3~4 d内愈合^[21]。其原因在于HSK的复发机制:在初次感染后,HSV潜伏于神经节内,一旦被重新激活,则通过神经从“内部”感染角膜。而干扰素是一种大分子,局部治疗并不能穿透完整的角膜直接到达病毒起始部位,因此干扰素仅仅是治疗从角膜“外部”入侵的HSV。目前认为,

单一使用 α 干扰素对基质型HSK疗效有限, 而联合阿昔洛韦等抗病毒治疗, 可能缩短病程。

4 基质再生剂具有新的抗病毒机制

基质再生剂(regenerating agents, RGTA)属于纯生物工程聚合物, 其结构和功能与细胞外基质中的硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)类似, 可特异性结合基质蛋白、细胞因子、生长因子, 使其免受蛋白质酶解, 从而修复细胞外基质微环境、促进组织修复。此外, RGTA可完全抵抗HS酶的降解, 因此较HS更稳定。由于以上优点, 目前RGTA已经在临床用于治疗持续性角膜上皮缺损和慢性角膜溃疡^[22]。Deback等^[23]通过体外研究表明, RGTA对HSV-1有显著的抗病毒活性, 作者认为, HSV-1包膜的糖蛋白通过与HS结合促使病毒进入细胞内, 而RGTA则通过与HS竞争性结合HSV-1糖蛋白, 从而阻断HSV进入细胞。这种既不同于鸟嘌呤核苷类似物, 也不同于 α 干扰素的新型抗病毒机制值得进一步研究。

5 纳米载体药物新剂型尚在实验阶段

纳米载体递送系统, 如脂质体、纳米胶束、立方液晶纳米粒, 由于能够增强药物角膜穿透性和延长药物释放, 已被广泛用于体外和动物研究^[24]。

5.1 抗病毒纳米载体剂型

5.1.1 阿昔洛韦和更昔洛韦脂质体可提高角膜穿透性

脂质体是仅有纳米尺寸的双层膜结构, 能够与角膜表面相互作用, 在眼部应用具有较高的角膜渗透性和生物利用度, 因此适合作为渗透性较差的阿昔洛韦和更昔洛韦的载体。Chetoni等^[25]使用磷脂酰胆碱胆固醇和硬脂胺合成带正电的单层脂质体, 研究了阿昔洛韦脂质体(acyclovir liposomes, LIPO-ACVs)在兔眼房水中的药代动力学特征。与阿昔洛韦软膏相比, LIPO-ACVs在房水中的生物利用度增加了11倍, 这归因于带正电的脂质体与带负电的角膜表面相互作用, 提高了药物的角膜穿透性。同样的, Asasutjarit等^[26]开发了转铁蛋白偶联更昔洛韦脂质体(transferrin-conjugated liposomes for ganciclovir, Tf-GCV-

LPs), 发现转铁蛋白促进药物与细胞表面的选择性受体结合, 增强细胞对更昔洛韦的摄取, Tf-GCV-LPs可以在12 h内有效抑制病毒复制。因此, 脂质体作为一种潜在的抗病毒药物载体剂型, 值得临床进一步研究。

5.1.2 纳米胶束

纳米胶束是通过两亲性分子在水介质中自组装形成的有序超分子结构, 亲水性的外壳结构与外部水溶液相互作用, 增加了亲脂性药物的溶解度。这种胶体剂型能够形成透明的水溶液, 可用作局部滴眼液。纳米胶束由于其尺寸小、生物相容性好、能够有效地将亲脂性药物包埋在其核心中而显示出作为纳米药物载体的良好应用前景。卢萍等^[27]通过兔眼内药代动力学实验证明聚合物D- α 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯可明显提高布替萘芬在兔眼角膜中的生物利用度, 增加药物经角膜的渗透力, 该研究制备成的布替萘芬纳米胶束有望在临床上局部治疗真菌性角膜炎。聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)是另一种聚合物材料, 具有毒性低、可降解等特点。Varela-Garcia等^[28]用Soluplus聚合物制备了阿昔洛韦纳米胶束, 发现Soluplus可明显增加阿昔洛韦的溶解度, 并提高了阿昔洛韦在角膜和巩膜组织中的渗透性。Soluplus是一种生物可降解聚合物, 可降低药物毒性、减少药物降解, 提高纳米胶束的稳定性。而Vadlapudi等^[29]制备了包裹阿昔洛韦的维生素E TPGS纳米胶束。维生素E TPGS已获FDA批准, 已广泛用于制备水溶性和渗透性较差的药物的纳米微丸或其他制剂, 具有缓释、生物可降解、无刺激和高渗透性等优点。总之, 纳米胶束药物传递系统可以作为抗病毒药物的载体有效地治疗HSV基质型角膜炎。

此外, 聚合物纳米粒子(polymeric nanoparticles)和纳米悬浮液(nanosuspensions)也具有眼部刺激小、角膜前滞留时间长、控制药物释放、防止药物降解等特点, 因此也具有靶向治疗基质型HSK的潜力^[30]。

5.2 糖皮质激素立方液晶纳米粒具有巨大潜力

为了克服传统的糖皮质激素药物溶液和悬浮液的局限性, 科研人员同样开发了各种先进的纳米载体剂型, 包括纳米悬浮液、纳米胶束、脂质体、囊泡和立方液晶纳米粒^[13]。

立方液晶纳米粒是两亲性脂质, 在水中自组装形成的含双连续水区和脂质区的纳米粒子, 其蜂窝状结构可运载药物^[31]。这些新的剂型可以包裹糖皮质激素靶向输送到特定位置, 提供可持续的药物释放。Li等^[32]研制的地塞米松立方液晶纳米粒的角膜穿透性是地塞米松磷酸钠滴眼液的4.5倍。同样的, 倍氯米松立方液晶纳米粒具有角膜前滞留时间长(>300 min)、眼部生物利用度高等优势, 通过点眼可将倍氯米松输送到眼后段, 已经成功治疗实验性诱发的兔葡萄膜炎^[33]。因此, 糖皮质激素纳米载体对于治疗基质型HSK, 具有巨大潜力。

5.3 纳米载体面临的挑战

临床试验纳米制剂主要挑战之一是赋形剂和聚合物的毒性尚未明确。此外, 大多数关于纳米制剂的研究都是在体外而不是在体内进行的。而对于报告的体内数据, 常采用兔子模型, 而兔眼又不能完全等同于人眼。与人眼相比, 兔眼表现黏液生成多和眨眼率低, 因此生物黏附性更好。此外, 纳米颗粒聚集可能会阻塞泪小点, 阻断泪液引流。总之, 目前纳米载体的安全性需要克服, 也需要更多灵长类动物模型提供更多体内数据。

6 结语

对于基质型HSK的药物治疗, 目前仍以激素联合抗病毒药物治疗为主。免疫抑制药物是治疗基质型HSK的有效方法, 而其他药物疗效目前尚需更多研究支持。此外, 开发新的纳米载体剂型, 可提高药物利用率。随着纳米载体剂型开发、临床试验数据的积累, 纳米载体剂型可能在将来取代传统的眼药水, 成为眼部治疗的主要选择。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、

仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

1. Chodosh J. The herpetic eye disease study: topical corticosteroid trial for herpes simplex stromal keratitis: a paradigm shifting clinical trial[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(4S): S3-S4.
2. Rodriguez-Garcia A, Alfaro-Rangel R, Bustamante-Arias A, et al. In vivo corneal microstructural changes in herpetic stromal keratitis: a spectral domain optical coherence tomography analysis[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2020, 15(3): 279-288.
3. Kalezić T, Mazen M, Kuklinski E, et al. Herpetic eye disease study: lessons learned[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(4): 340-346.
4. 曹楠珏, 夏丽坤. 单纯疱疹性角膜炎发病机制的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(2): 175-179.
CAO Nanjue, XIA Likun. Research progress in pathogenesis of herpes simplex keratitis[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2017, 35(2): 175-179.
5. 李素霞, 王敬亭, 江音, 等. 深板层角膜移植联合抗病毒药物治疗严重基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(2): 97-104.
LI Suxia, WANG Jingting, JIANG Yin, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty combined with antiviral therapy in the treatment of severe herpes necrotizing stromal keratitis[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2018, 54(2): 97-104.
6. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis[J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(12): 1883-1895.
7. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. The Herpetic Eye Disease Study Group[J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115(6): 703-712.
8. Barron BA, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis[J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(12): 1871-1882.
9. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(5): 300-306.
10. 潘志强. 合理使用眼局部药物以避免药源性眼表损伤[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(8): 561-563.

- PAN Zhiqiang. Rational use of topical drugs to avoid drug-induced ocular surface injury[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2021, 57(8): 561-563.
11. White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline – 2014[EB/OL]. <https://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline>.
 12. Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(3): 866-893.
 13. Rodriguez-Garcia A, Babayan-Sosa A, Ramirez-Miranda A, et al. A practical approach to severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican dry eye disease expert panel[J]. *Clin Ophthalmol*, 2022, 16: 1331-1355.
 14. Gündüz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis[J]. *Ophthalmic Res*, 1997, 29(6): 405-408.
 15. Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999, 237(5): 435-438.
 16. Peyman A, Nayebzadeh M, Peyman M, et al. Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2): e194-e198.
 17. 梁凌毅, 林丽霞, 刘祖国. 他克莫司点眼治疗单纯疱疹病毒性盘状角膜基质炎的疗效及其对泪膜的影响[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(1): 60-65.
LIANG Lingyi, LIN Lixia, LIU Zuguo. Efficacy of tacrolimus eyedrops topical application for herpes simplex disciform stromal keratitis and its influence on tear[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2015, 33(1): 60-65.
 18. Akbari M, Soltani Moghadam R, Elmi R, et al. Topical tacrolimus as an adjunct to conventional therapy for stromal herpetic keratitis: a randomized clinical trial[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2019, 14(4): 400-411.
 19. 郝昕蕾, 袁满, 武丽娜, 等. 肾移植手术后应用他克莫司引发巨细胞病毒性视网膜炎一例[J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(4): 309-310.
HAO Xinlei, YUAN Man, WU Lina, et al. A case of tacrolimus causing CMV retinitis after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2021, 37(4): 309-310.
 20. Samuel CE. Antiviral actions of interferons[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14(4): 778-809.
 21. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments[J]. *Ann Med*, 1995, 27(1): 23-28.
 22. 李鹏伟, 郭建强, 刘江川, 等. 基质再生剂促进角膜上皮损伤愈合的研究进展[J]. *国际眼科纵览*, 2021, 45(4): 322-325.
LI Pengwei, GUO Jianqiang, LIU Jiangchuan, et al. Research progress of matrix regenerating agents in promoting corneal epithelial wound healing[J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2021, 45(4): 322-325.
 23. Deback C, Rousseau A, Breckler M, et al. Antiviral effects of Cacicol®, a heparan sulfate biomimetic for corneal regeneration therapy, for herpes simplex virus type-1 and varicella zoster virus infection[J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(8): 665-675.
 24. 陈香, 徐雯. 眼表药物递送系统新进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(12): 1091-1096.
CHEN Xiang, XU Wen. Advances of ocular surface drug delivery system[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2020, 38(12): 1091-1096.
 25. Chetoni P, Rossi S, Burgalassi S, et al. Comparison of liposome-encapsulated acyclovir with acyclovir ointment: ocular pharmacokinetics in rabbits[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004, 20(2): 169-177.
 26. Asasutjarit R, Managit C, Phanaksri T, et al. Formulation development and in vitro evaluation of transferrin-conjugated liposomes as a carrier of ganciclovir targeting the retina[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119084.
 27. 卢萍, 梁珍, 张振, 等. 布替萘芬纳米胶束兔眼局部点眼药代动力学研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(12): 1038-1044.
LU Ping, LIANG Zhen, ZHANG Zhen, et al. Ocular pharmacokinetics of topical administration of butenafine nanomicelles in rabbit eyes[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2020, 38(12): 1038-1044.
 28. Varela-Garcia A, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Soluplus micelles for acyclovir ocular delivery: Formulation and cornea and sclera permeability[J]. *Int J Pharm*, 2018, 552(1-2): 39-47.
 29. Vadlapudi AD, Cholkar K, Vadlapatla RK, et al. Aqueous nanomicellar formulation for topical delivery of biotinylated lipid prodrug of acyclovir: formulation development and ocular biocompatibility[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(1): 49-58.
 30. Pandey M, Choudhury H, Abdul-Aziz A, et al. Advancement on sustained antiviral ocular drug delivery for herpes simplex virus keratitis: recent update on potential investigation[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13(1): 1.
 31. Garg M, Goyal A, Kumari S. An update on the recent advances in cubosome: a novel drug delivery system[J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(6): 441-450.

32. Gan L, Han S, Shen J, et al. Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as a novel ophthalmic delivery system for dexamethasone: Improving preocular retention and ocular bioavailability[J]. Int J Pharm, 2010, 396(1/2): 179-187.
33. Gaballa SA, El Garhy OH, Moharram H, et al. Preparation and evaluation of cubosomes/cubosomal gels for ocular delivery of beclomethasone dipropionate for management of uveitis[J]. Pharm Res, 2020, 37(10): 198.

(责任编辑: 董诺; 责任编辑: 李扬桦)

本文引用: 李鹏伟, 刘江川, 卢萍, 胡燕燕. 药物治疗单纯疱疹病毒基质型角膜炎的研究进展[J]. 眼科学报, 2022, 37(8): 651-657. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.08.04

Cite this article as: LI Pengwei, LIU Jiangchuan, LU Ping, HU Yanyan. Research progress in drug treatment of herpes simplex virus stromal keratitis[J]. Yan Ke Xue Bao, 2022, 37(8): 651-657. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.08.04