

## 前节光学相干断层扫描在病毒感染性角膜炎诊治中的临床应用

单白洋,赵海雁

辽阳市中心医院眼科, 辽宁 辽阳 111000

**【摘要】目的:**使用前节光学相干断层扫描(AS-OCT)研究早期体内单疱病毒感染性角膜炎治疗前后变化,为临床合理诊治提供依据。**方法:**3名角膜炎患者参与此项试验,采用共聚焦显微镜(CM)和AS-OCT观察3名患者不同药物治疗前后角膜变化。**结果:**通过AS-OCT显示的角膜强反光条带,成功获得所有患者的高分辨率疑似单疱病毒性角膜炎症状图片。强反光带的深度和宽度各不相同。一些条带从基质深层外围弯曲到前基质,另一些条带位于基质的不同深度,并且与角膜层相对平行。相比CM,AS-OCT更适用于角膜基质混浊形态宽度和深度的测量。**结论:**AS-OCT为早期单疱病毒性角膜炎的诊治提供了一种较为有效的辅助方法。

**【关键词】**前节光学相干断层扫描;单疱病毒;感染性角膜炎;共聚焦显微镜

**【中图分类号】**R772.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2020)01-0079-04

## Clinical application of anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis and treatment of virus infectious keratitis

SHAN Baiyang, ZHAO Haiyan

Department of Ophthalmology, Liaoyang Central Hospital, Liaoyang 111000, China

**Abstract: Objective** To investigate *in vivo* corneal changes before and after treatment in early-stage herpes simplex keratitis (HSK) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) so as to provide a reasonable basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Three patients with keratitis were enrolled in the study. Confocal microscope and AS-OCT were used to observe corneal changes of 3 patients before and after being treated with certain medications. **Results** Based on the highly reflective bands in the corneal stroma displayed by AS-OCT, the high-resolution images of suspected HSK in all patients were successfully obtained. The depths and widths of the highly reflective bands varied from case to case. Some bands ran obliquely from the deep peripheral stroma toward the anterior stroma, and some were located at different depths and ran relatively parallel to the corneal layers. Compared with confocal microscope, AS-OCT was more suitable for the width and depth measurements of corneal stromal opacity. **Conclusion** AS-OCT provides a useful auxiliary method for the early diagnosis and treatment of HSK.

**Keywords:** anterior segment optical coherence tomography; herpes simplex virus; infectious keratitis; confocal microscope

### 前言

角膜疾病是失明的第二大途径,而感染性角膜炎是角膜病致盲的首要病因<sup>[1-2]</sup>。许多患者常因误诊或得不到及时有效的治疗而导致失明。单纯疱疹病毒性角膜炎是目前最严重的常见病毒性角膜病<sup>[3-4]</sup>。由于反复发作,重症病例增多,严重威胁视功能<sup>[5]</sup>。原发感染的角膜炎多发生于幼儿时期,成人较

少见,出现眼部症状者仅占1%左右,主要表现为疱疹性水疱、急性滤泡性结膜炎及点状角膜炎,愈后不留瘢痕,偶见树枝状角膜炎,其诊断主要依靠血清学检查<sup>[6-7]</sup>。

傅里叶域前节光学相干断层扫描(AS-OCT)是一种快速、高分辨率的非接触性眼科检查设备,其原理是根据眼组织结构的不同光学散射性,采用光干涉法进行二维显像和定量分析<sup>[8]</sup>,具有安全、精确以及操作简单等优点<sup>[9-10]</sup>。近几年该技术被广泛应用于角膜和晶状体等眼前节结构的生物测量和眼科病研究<sup>[11]</sup>。另外方便于术前、术后动态观察和实时成像<sup>[12]</sup>。本研究应用AS-OCT观察被单疱病毒感染角膜在治疗前后的变化。

**【收稿日期】**2019-07-11

**【基金项目】**辽宁省教育厅基金(JYTQN201730)

**【作者简介】**单白洋,硕士,主治医师,E-mail: zuozhuoc910@163.com

# 1 对象与方法

## 1.1 研究对象

疑似单疱病毒感染性角膜炎患者3名,性别不

限,具体年龄及治疗如表1所示。术前由医生详细告知临床试验相关内容,患者同意并签署知情同意书。

表1 经裂隙灯检查疑似感染的患者情况及治疗方法

Tab.1 Clinical information and treatments of patients with suspected herpes simplex keratitis detected by slit-lamp examination

患者	性别	年龄/岁	临床表现	治疗
1	男	46	初次,较轻	更昔洛韦滴眼液,4次/d,及0.25%地塞米松滴眼液,3次/d
2	男	22	反复,较重	0.5%利巴韦林滴眼剂,1次/h,连用8次
3	女	34	初次,较重	更昔洛韦滴眼液,4次/d,及0.25%地塞米松滴眼液,3次/d

患者1和患者3由于是初次感染,故用同一种治疗方法

## 1.2 共聚焦显微镜(CM)检查

患者先用0.4%盐酸奥布卡因滴眼液滴眼2次,然后将眼用凝胶涂抹于共聚焦显微镜的圆锥物镜上,并将无菌角膜接触帽盖住物镜。随后对患者进行检查,方法参考文献[13]。

## 1.3 AS-OCT检查

光源为超发光二极管,波长1300nm。扫描模式采用Anterior Segment Single和HighRes Corneal。两个模式分别为16和10mm单线扫描,扫描速度分别为0.125s和0.250s/轴,分辨率分别为16和8μm。被

检查患者头部固定于额颌支架上,选择外固视装置,获取角膜中点水平和垂直位置横断面图像,随机软件对图像进行量化分析。

# 2 结果

## 2.1 临床表现

裂隙灯照片显示3名患者均有明显的放射状角膜炎(图1),其中图1B较为严重。3名患者接受不同的药物治疗。

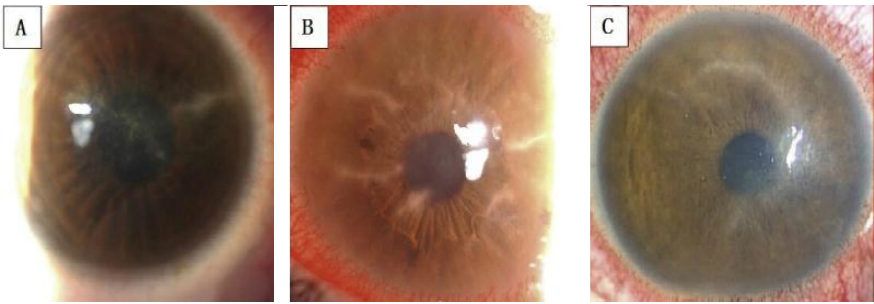


图1 3名患者的裂隙灯观察图片

Fig.1 Slit-lamp observations of 3 patients

A:患者1,右上角有明显炎症;B:患者2,有多条放射状炎症;C:患者3,上端有明显炎症

## 2.2 CM观察

共聚焦显微图显示所有患者角膜感染部位均有不同程度炎症(图2)

## 2.3 AS-OCT观察

通过AS-OCT,成功获得角膜基质的高分辨率反光条带,即疑似角膜炎部位。图3显示角膜感染部位的宽度和深度。患者1的AS-OCT显示角膜厚度520μm,且在左侧部位浸润深度190μm处有一条明显的反光条带,其宽度约75μm;患者2角膜厚度590μm,浸润深度85和260μm处分别呈现一条浸润

宽度90和170μm反光带;患者3角膜厚度640μm,角膜基质反光较强,在基质中间可明显发现一条清晰条带,其浸润宽度约25μm。

# 3 讨论

单疱病毒性角膜炎是临床最为常见的角膜炎,其特点为反复发作,多次发作后角膜混浊加重,且最终可能导致角膜模糊,是引起失明最主要的角膜病<sup>[14]</sup>。临床上多采用裂隙灯进行观察,但其放大倍数太小,无法从细胞水平对角膜进行更为详细的观

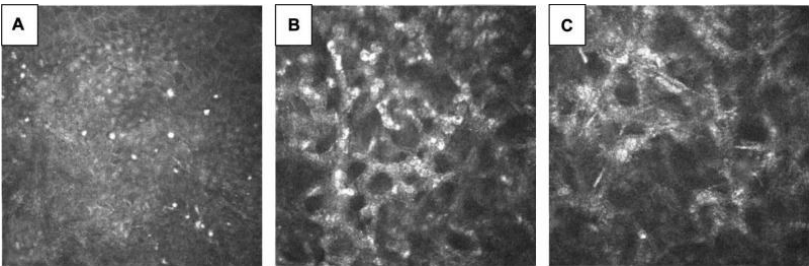


图2 3名患者角膜的共聚焦显微图片

Fig.2 Confocal micrographs of the corneas in 3 patients

A: 患者1, 颗粒状角膜炎; B: 患者2, 蜂巢状角膜炎; C: 患者3, 树枝状角膜炎

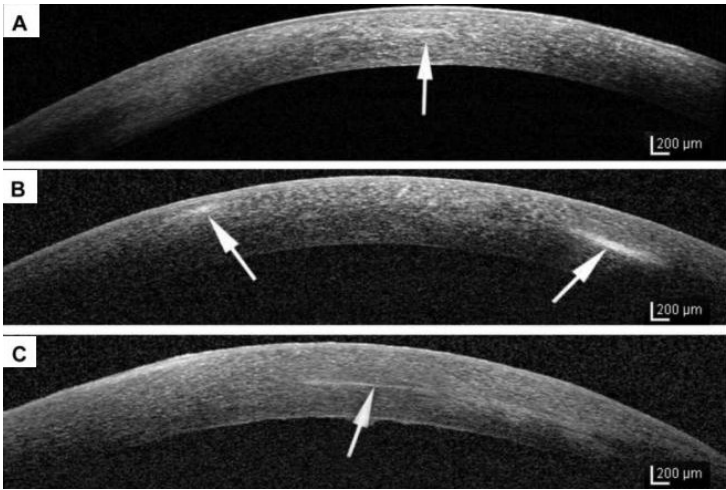


图3 3名患者角膜的AS-OCT 图片

Fig.3 Anterior segment optical coherence tomography images of the corneas in 3 patients

A: 患者1, 角膜上发现疑似炎症部位; B: 患者2, 角膜上发现两处疑似炎症部位; C: 患者3, 角膜上发现疑似炎症部位

察<sup>[15]</sup>。本组3名患者的角膜表面均有明显炎症,从反光条带看,3名患者症状分别为轻度、重度和重度。根据病史,患者2是经过抗病毒治疗后恢复一段时间后呈现第2次临床感染。

为提供更为详细的病灶信息,我们采用CM进行观察。CM作为一种新的检测设备,可对活体角膜进行非接触性检查,实时观察角膜组织细胞变化。从镜检照片上看,3名患者的角膜炎症程度被进一步放大,区别也很明显。角膜基质层的病灶部位可见大量的树突状细胞(DC)。DC是机体功能最强的专职抗原递呈细胞,它能高效地摄取、加工处理和递呈抗原,未成熟DC具有较强的迁移能力,成熟DC能有效激活初始型T细胞,在免疫应答过程中具有重要作用<sup>[16]</sup>。正常情况下,DC位于角膜周边区域,很少位于中央部位,在有免疫性炎症反应刺激下,DC向角膜中央区域聚集<sup>[17]</sup>。CM观察结果表明DC参与单疱病毒性角膜炎的免疫反应。本研究中后两名患者的DC浓度要明显高于患者1。经过药物治疗后,DC数量减少,高反光部位有明显缩小。

角膜基质细胞在正常状态下体积较小,成长梭

状,而且细胞核也较小,细胞质也较少。从共聚焦显微照片上看,炎症严重的角膜基质细胞普遍体积较大,细胞质增多,细胞内部有大量反光物质。这在丁刚<sup>[18]</sup>的研究论文里也得到了验证。通过治疗,这些病变的细胞都有不同程度的恢复。

由于CM显示的是横向视野,且分辨率较低,未观察到角膜更为微观的结构。本研究中我们成功地应用AS-OCT观察到3名患者角膜基质不同深度和宽度的高度反光条带。经抗病毒治疗后,再次用AS-OCT观察,发现患者1角膜厚度有变薄趋势,最终趋于正常厚度,且反光条带消失;但另2名患者在恢复一段时间后又有增厚现象,疑似复发感染,说明更昔洛韦、0.25%地塞米松和利巴韦林对单疱病毒性角膜炎重度感染患者没有很好的疗效。很少文献涉及AS-OCT对单疱病毒的诊断。而本研究结果表明,AS-OCT对单疱病毒诊断及早期跟进观察具有良好的辅助作用。通过AS-OCT观察角膜基质所获得的强反光条带具有独特性。另外,AS-OCT图片上可明显观察到角膜基质的神经组织,很容易区别单疱病毒所显示的强反光带和其他角膜炎的反光带。



本研究发现AS-OCT照片显示的角膜水肿、内皮面角膜沉着物具有不同的形态特点,这与裂隙灯镜检查结果较为一致。角膜水肿表现为角质层变厚,反射变弱,吸水力变强,当治疗后内皮细胞功能恢复,容易将水分排出,恢复角膜厚度。在观察角膜结构方面,AS-OCT可以实时显示角膜病变及恢复过程中形态的变化,这与CM检查相比,更为直观、详细。本研究结果表明AS-OCT分辨率更高,可以清晰地显示病变范围及治疗前后的变化,适用于混浊形态、深度的测量。AS-OCT为早期单疱病毒性角膜炎的诊治提供了一种较为有效的辅助方法。

## 【参考文献】

- [1] WHITCHER J P, SRINIVASAN M, UPADHYAY M P. Prevention of corneal ulceration in the developing world[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2002, 42(1): 71-77.
- [2] LEAL S J, PEARLMAN E. The role of cytokines and pathogen recognition molecules in fungal keratitis insights from human disease and animal models[J]. *Cytokine*, 2012, 58: 107-111.
- [3] 邹文进, 刘祖国. 单纯疱疹病毒性角膜炎的发病机制[J]. *国际眼科杂志*, 2013, 6(6): 1131-1133.  
ZOU W J, LIU Z G. Pathogenesis of herpes simplex keratitis[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2013, 6(6): 1131-1133.
- [4] CHOONG K, WALKER N J, APEL A J, et al. Aciclovir-resistant herpes keratitis[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 38(3): 309-313.
- [5] 李靖宁. 更昔洛韦眼用凝胶治疗单疱病毒性角膜炎疗效观察[J]. *工企医刊*, 2007, 20(50): 30.  
LI J N. Efficacy of ganciclovir ophthalmic gel in the treatment of herpes simplex keratitis [J]. *The Medical Journal of Industrial Enterprise* 2007, 20(50): 30.
- [6] 薛秋萍. 典必殊联合阿昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的疗效观察[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 6(10): 1123.  
XUE Q P. Observation on the curative effect of Dianbishu combined with acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2010, 6(10): 1123.
- [7] 谷莉英. 单疱病毒性角膜炎的临床治疗体会[J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(14): 89.  
GU L Y. Experience in clinical treatment of herpes simplex keratitis [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2010, 4(14): 89.
- [8] CHIN E K, SEDEEK R W, LI Y, et al. Reproducibility of macular thickness measurement among five OCT instruments: effects of image resolution, image registration, and eye tracking[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2012, 43: 97-108.
- [9] FERCHER A F, MENGEDOHT K, WERNER W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light[J]. *Opt Lett*, 1988, 13: 186-188.
- [10] 韩云飞, 郭海科, 张洪洋. 老年人黄斑部视网膜光学相干断层扫描分析[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(3): 447-449.  
HAN Y F, GUO H K, ZHANG H Y. Optical coherence tomography analysis of macular retina in the elderly[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010, 26(3): 447-449.
- [11] 徐桂花, 宋跃. 眼前节相干光断层扫描仪在眼科的应用[J]. *国际眼科杂志*, 2008, 8(10): 2110-2112.  
XU G H, SONG Y. Application of anterior segment coherence tomography in ophthalmology [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2008, 8(10): 2110-2112.
- [12] 王春筱. 眼前段光学相干断层扫描仪在角膜病诊治中的应用[D]. 广州: 中山大学, 2010.  
WANG C X. Application of an optical coherence tomography scanner in the diagnosis and treatment of corneal disease[D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2010.
- [13] 张凯, 高胡进, 肖立萍. 单纯疱疹病毒性角膜炎感染的临床诊断及治疗[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(7): 1640-1641.  
ZHANG K, GAO H J, XIAO L P. Clinical diagnosis and treatment of latent infections of herpes simplex virus keratitis[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2015, 25(7): 1640-1641.
- [14] 彭伟, 黄菊天, 罗小玲, 等. 角膜移植联合FK506治疗单疱病毒性角膜炎[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(4): 742-743.  
PENG W, HUANG J T, LUO X L, et al. Corneal transplantation combined with FK506 for herpes simplex keratitis[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2010, 10(4): 742-743.
- [15] 杨华, 唐德荣. 共聚焦显微镜在感染性角膜炎诊断及疗效判定中应用价值[J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(4): 23-25.  
YANG H, TANG D R. Application of confocal microscopy in the diagnosis and efficacy evaluation of infectious keratitis[J]. *Modern Instruments and Medical Treatment*, 2016, 22(4): 23-25.
- [16] BROOKS A M, GRANT G B, GILLIES W E. The identification of corneal guttae[J]. *Cornea*, 1991, 10(3): 249-260.
- [17] 谢立信, 史伟云, 郭萍. 正常人活体角膜组织结构的共焦显微镜观察[J]. *中华眼科杂志*, 2000, 36(3): 235-237.  
XIE L X, SHI W Y, GUO P. Confocal microscopy observation of normal human corneal tissue structure [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2000, 36(3): 235-237.
- [18] 丁刚. 单纯疱疹病毒性角膜炎内皮型药物治疗转归的动态观察[D]. 济南: 济南大学, 2011.  
DING G. Dynamic observation on the outcome of endothelial drug therapy for herpes simplex viral keratitis[D]. Ji'nan: Ji'nan University, 2011.

(编辑:黄开颜)