

真菌性角膜炎的治疗进展

姜亚萍, 陈轶卉

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81300771)
作者单位:(200072) 中国上海市, 同济大学附属第十人民医院眼科
作者简介:姜亚萍, 本科, 住院医师, 研究方向: 眼表角膜疾病。
通讯作者:陈轶卉, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表角膜疾病及白内障. drchenyihui@163.com
收稿日期:2015-05-05 **修回日期:**2015-08-04

Advances of the treatment for fungal keratitis

Ya-Ping Jiang, Yi-Hui Chen

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81300771)

Department of Ophthalmology, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Correspondence to: Yi-Hui Chen. Department of Ophthalmology, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China. drchenyihui@163.com

Received: 2015-05-05 Accepted: 2015-08-04

Abstract

• Fungal keratitis (FK) is an infectious corneal disease caused by pathogenic fungi and has an extremely high rate of blindness. With the development of modern medicine, drugs or surgery treatment rate had more obvious enhancement than before for fungal infection in patients at early stage or with drug sensitivity. However, difficulty of being controlled through drugs, resulting the delayed healing of ulcer, deterioration of disease progression are still one of the main clinical causes of corneal blindness at present for fungal infection in patients at advanced stage and without drug sensitivity. In this paper, we reviewed about the drugs and surgical treatment progress of FK according to the studies in the past 5a at home and abroad.

• **KEYWORDS:** keratitis; fungal; medication; surgery

Citation: Jiang YP, Chen YH. Advances of the treatment for fungal keratitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(9):1542-1545

摘要

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种由致病真菌引起的、致盲率极高的感染性角膜病,随着现代医学的发展,早期患者或者对药物敏感的真菌感染患者,药物或手术治

愈率较前有了明显的提高,但是晚期患者及对药物不敏感的致病真菌感染患者,药物难以控制、溃疡迁延不愈、病情进展恶化,目前仍旧是临床上角膜盲的主要病因之一。在文中我们将就真菌性角膜炎药物及手术治疗的近5a国内外的研究进展作一综述。

关键词: 角膜炎; 真菌性; 药物; 手术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.13

引用:姜亚萍,陈轶卉. 真菌性角膜炎的治疗进展. 国际眼科杂志 2015;15(9):1542-1545

0 引言

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是感染性角膜炎的常见类型,其发病多与外伤有关,特别是植物性外伤,在我国致病菌主要为镰刀菌、曲霉菌和念珠菌,常合并细菌感染。近年来FK的发病率呈上升的趋势,可能是由于广谱抗生素及皮质类固醇激素的广泛应用、长期配戴角膜接触镜、免疫抑制剂的使用及眼部手术的增加,其次检测方法的灵敏度不断改进也是一个不可小觑的原因^[1]。以往由于受限于治疗手段与技术水平的不足,其治疗效果不理想,致盲率居高不下,新型而有效的抗菌药物、抗菌制剂以及手术方式亟需开发与应用。本文就真菌性角膜炎药物及手术治疗的近5a国内外的研究进展作一综述。

1 传统治疗

多烯类抗真菌药物是目前抗真菌活性最高的药物。多烯类药物与真菌细胞膜中的麦角固醇结合,破坏细胞膜通透性和电解质平衡,导致真菌停止生长。由于哺乳动物细胞(如红细胞、肾小管上皮细胞等)的细胞膜含固醇,故全身应用时可导致溶血和肾脏等器官的毒性反应。目前临床上多采用眼局部给药方式,如两性霉素B(Amphotericin B, AMB),常用0.25%溶液,因其眼用制剂不稳定,一直无商品化滴眼液供应临床使用,只能用水现配现用,极大限制了临床使用。而那他霉素(Natamycin)由于难溶于水,临床常用5%混悬液,但此混悬液对角膜结膜通透性极差,因此,滴眼液仅适用于治疗浅表的角膜感染灶,且其进口价格昂贵,未能得到普及。

三唑类(Triazoles)药物,是通过与细胞内的细胞色素P450结合,抑制真菌细胞膜上麦角固醇的生物合成,从而损坏真菌细胞膜的结构和功能,同时使细胞内过氧化物大量堆积,造成真菌死亡。氟康唑(Fluconazole)是临床上广泛应用的广谱、高效、安全的三唑类药物,临床可用0.5%~1.0%滴眼液、口服片剂、静脉注射溶液、亦可结膜下注射,其对眼部刺激小,无明显毒副作用,但抗真菌作用弱于两性霉素B。

其他药物如 5-氟胞嘧啶, 单用时真菌易产生耐药性, 一般与两性霉素 B 合用, 也可与酮康唑合并使用。聚六亚甲基胍具有广谱抗菌活性, 长期抑菌无副作用, 其对白色念珠菌杀菌率为 100%^[2]。在临床上合理采用单药或联合给药对早期感染并得到早期诊断的患者可以起到很好的抗真菌疗效, 而多种药物的联合应用对减轻患者症状、缩短病程、控制溃疡进展、改善预后等效果更佳。

针对部分患者病程迁延不愈, 往往需要手术干预, 清创术、结膜瓣覆盖多在药物治疗早期或是浸润早期即联合应用, 羊膜移植术则可以促进角膜上皮生长, 加快溃疡愈合^[3], 基质内给药、前房内注射途径的运用也大大缩短了病程^[4]。但溃疡迁延不愈或进展至深基层时往往只能行板层或穿透性角膜移植术才能彻底解决^[5], 术后药物治疗尚需维持一段时间^[1,6]。

2 新型治疗

2.1 伏立康唑 伏立康唑 (Voriconazole, VCZ) 第二代合成的三唑类药物, 作用机制与传统的三唑类药物相似, 但其口服生物利用度高, 穿透力强, 在血浆、房水和玻璃体内均能达到大部分眼部分离真菌的体外试验治疗质量浓度, 特别是对镰刀菌属有良好的抗菌活性^[7], 是 FDA 批准使用的抗真菌药物, 其治疗方式包括局部点眼、角膜基质内注射、前房内注射、玻璃体注射、口服及静脉滴注等多种途径给药, 单独使用或联合其他抗真菌药物如两性霉素 B、那他霉素、卡泊芬净等都起到了治疗效果^[8]。RT 等对 26 例确诊为 FK 的中重度病例 (27% 为镰刀菌属感染, 15.4% 为念珠菌感染, 61.5% 合并细菌感染) 使用 VCZ 滴眼液联合氟氧沙星滴眼液, 其中 57% 联合使用那他霉素和/或两性霉素 B, 16 例同时口服 VCZ 片剂, 7 例基质内注射 VCZ 眼液, 2 例前房内注射 VCZ 眼液。50% 的病例彻底痊愈, 11 例角膜溃疡浸润至深层甚至穿孔, 需要手术干预治疗, 而 2 例最终因为病情严重摘除眼球^[9]。此研究表明伏立康唑滴眼液局部应用显示出强大的组织穿透力和抗真菌活性, 但目前没有眼用商品化滴眼液。

2.2 泊沙康唑 泊沙康唑 (Posaconazole) 一种新型三唑类抗真菌药物, 具有高亲脂性, 渗透性强, 可用于治疗和预防侵袭性真菌感染, 体内外试验表明, 其具有广谱抗真菌活性, 对念珠菌属、新隐球菌属、曲霉菌属、接合菌属和地方真菌有效, 并有良好的耐受性, 不良反应轻微^[10]。Altun 等^[11]报道了 2 例泊沙康唑治疗成功的案例, 1 例是由外伤引起的真菌性角膜炎, 治疗初期使用了妥布霉素, 病情未得到改善, 出现了角膜溃疡深层浸润。另 1 例则是由隐形眼镜引起的感染, 初期治疗使用了莫西沙星、妥布霉素, 治疗未愈后溃疡浸润基层, 前房积脓。确诊后, 两者都使用了氟康唑、两性霉素 B、那他霉素、伏立康唑, 治疗并未得到改善, 反而恶化, 之后改用泊沙康唑悬浮液及口服片剂治疗, 症状改善, 预后良好。泊沙康唑对于顽固性深层浸润的耐常规抗真菌药的角膜溃疡具有较好疗效。目前, 临床上可供使用的只有口服悬液剂。

2.3 生物活性肽 生物活性肽 (bioactive peptides) 是蛋白质中 25 个天然氨基酸以不同组成和排列方式构成的从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称, 是源于蛋

白质的多功能化合物。活性肽具有多种人体代谢和生理调节功能, 易消化吸收, 有促进免疫、激素调节、抗菌、抗病毒、降血压、降血脂等作用, 食用安全性极高, 是当前国内外最热门的研究课题和极具发展前景的功能因子之一^[12]。多肽疗法用于治疗眼表感染的报道在近几年屡见不鲜^[13]。Zhao 等^[14]认为肽可以有效抑制曲霉菌粘附于角膜从而起到保护作用, 且对于眼表无任何毒副作用, 另外在联合那他霉素治疗的同时, 肽的使用能够明显地减少那他霉素使用剂量, 减轻其毒副作用。所以, 生物活性肽眼用制剂的生产应用势必会对真菌性角膜炎的治疗起到重要补充作用, 降低由药物对患者带来的毒副作用。

2.4 纳米颗粒 纳米颗粒 (Nanoparticles) 是指纳米量级的微观颗粒, 在医学和生物工程已有许多应用。成功开发的有以纳米磁性材料为药物载体的靶向药物, 称为“生物导弹”, 即以纳米微粒包敷的蛋白质表面携带药物, 注射进入人体血管, 到达病变部位后释放药物, 可减少由于药物产生的对于肝、脾、肾等的副作用。Chhonker 等^[15]的研究表明通过纳米粒子包裹卵磷脂/壳聚糖, 表面携带两性霉素 B, 其悬浮剂滴眼液对抗真菌性角膜炎较两性霉素 B 滴眼液具有更好的缓释作用和生物利用度, 药物浓度较稳定, 作用时间较长, 弥补了两性霉素 B 的高刺激性和毒副作用。银化合物具有针对细菌、病毒和真菌的广谱抗菌活性已备受熟知, 但银离子的细胞毒性也是众所周知的, 所以纳米银 (Nano-Ag) 的开发似乎可以起到一定弥补作用。Xu 等^[16]对 216 例真菌感染病例的回顾性分析发现, Nano-Ag 相较于那他霉素滴眼液表现出了对丝状真菌的强有力的体外活性和安全性, 然而其体内有效性和安全性仍有待评价, 以确定其真正的临床价值, Fazly 等^[17]将 Nano-Ag 运用到隐形眼镜材料中, 可以有效预防和辅助治疗配戴者感染的不良事件发生。可以预言, 随着制备纳米材料技术的发展和功能开发, 新型纳米材料运用于真菌性角膜炎的治疗会愈来愈成熟。

2.5 载药角膜接触镜 这种新型隐形眼镜是将抗真菌药物附着于隐形眼镜内部, 在配戴过程中释放出来达到相应的浓度从而起到预防或者治疗真菌性角膜炎的作用。Ciolino 等^[18]诠释了这种方法的详细情况, 他使用的是将含有不同浓度梯度的益康唑聚合物薄膜附着在隐形眼镜内部, 通过观察其对培养基中白色念珠菌的抑制作用得出这种载药隐形眼镜对真菌性角膜炎可能是一种新型有效的途径。其疗效和产生药效的持续时间取决于接触镜的载药量。相较于使用抗菌药物滴眼液存在的药效持续时间不稳定, 使用频率高, 患者依从性差等问题, 这种新型隐形眼镜可以弥补这些问题。但是不得不考虑的是, 隐形眼镜的配戴本身就是真菌性角膜炎发生的高危因素, 其透氧性、储存、日常护理等应予以考虑。有效载药种类、载药预防剂量、治疗剂量及在人体试验的结果仍需大量实践。

2.6 角膜胶原交联 角膜胶原交联 (corneal cross linking, CCL) 是使用 370nm 波长的紫外线, 激活光敏剂核黄素, 使其转化成活性氧族, 活性氧族再诱导角膜胶原纤维的氨基之间发生化学交联反应, 使角膜胶原纤维直径增粗, 从而使角膜基质的机械强度增加, 提高角膜基质对多种降解酶

作用的抵抗力等多重生物学效应。CCL 用于治疗初期圆锥角膜,避免病情恶化已得到运用,而近年来不少学者提出了将其运用到中度真菌性角膜炎的治疗中^[19-20]。Vajpayee 等^[21]的回顾性分析中报道了 41 例患者的治疗情况,以 20 例 CLL 干预治疗,21 例那他霉素治疗,对比发现,CLL 治疗后患者的治愈率与那他霉素无差异,他认为其机制可能为:首先 CCL 引起的核糖核酸失活对微生物具有直接细胞毒性;其次,胶原交联增加了角膜组织抗病原相关酶的溶解作用,而 CCL 后的细胞凋亡可能对炎症细胞有所影响,从而减轻由真菌感染引起的炎症反应。且 CCL 治疗的操作简单、无痛苦、恢复快,小于 400nm 的波长对角膜也无穿透性,不会损伤角膜深层内皮组织,其联合羊膜移植的疗法也被提出^[22],是值得应用在临床的新型干预疗法。

2.7 氩激光治疗 氩激光在眼科的治疗运用中已经具有悠久的历史,近年有研究提出将氩激光用于辅助治疗顽固性真菌性角膜炎^[23]。Pellegrino 等^[24]报道了 3 例经过多种抗真菌药物局部、全身联合治疗,甚至行角膜移植后又复发的极其顽固性病例,经过氩激光辅助治疗预后良好,但是目前还需要更多的研究来确定其可行性、安全性及适用范围等。

2.8 体外紫外线-A (UV-A) 联合伏立康唑 抗真菌药物的单一治疗往往无法达到可观的成效,新型治疗手段联合某种抗真菌药物可以作为尝试。Choi 等^[25]提出采用 375nm UV-A 联合抗真菌药物伏立康唑的方法。他的研究采用了兔眼模型,基质内注射茄病镰刀菌致感染后,分别观察了单一使用伏立康唑眼液(3 次/d),单一使用 UV-A 照射(2J/cm², 1 次/d)及联合使用伏立康唑眼液与 UV-A 照射的感染兔眼的转归与预后情况。结果得出,伏立康唑眼液联合 UV-A 照射的治疗确实收获了满意的疗效。然而其在人体的运用是否能收获同样疗效,若有效,UV-A 使用能量大小、频次、所针对真菌种类是否有差异则是更具体深远的考虑。

2.9 基质内注射抗菌药物途径 那他霉素、伏立康唑对镰刀菌属具有较高抗菌活性,联合其他抗菌药物如两性霉素 B、卡泊芬净的抗菌疗效亦被证实^[7-8]。然而外用抗真菌药物滴眼液有限的渗透性对于顽固性深层浸润的真菌性角膜炎来说却难以达到理想效果,所以基质内注射途径已逐渐被重视^[4]。基质内注射那他霉素在兔严重镰刀菌角膜炎模型中已被证实其优于滴眼液的治疗效果^[26]。而在 1 例 14 岁儿童的茄镰菌角膜感染的治疗过程中,Taylan 等^[27]首先采用的就是 10mg/mL 伏立康唑、5% 那他霉素 5 次/d 联合口服酮康唑 500mg 2 次/d,1wk 后溃疡面扩大加深,2 次角膜清创后,改用 0.15% AMB、1% 卡泊芬净以及伏立康唑眼液频点,病情仍然不理想,最终使用基质内注射 50 μ g/0.1mL 伏立康唑联合原外用抗真菌药物及口服药物,2mo 后,溃疡愈合,角膜几乎完全透明。由此可知,基质内注射伏立康唑可以作为顽固性真菌性角膜炎有力的辅助治疗方法,可以多次注射。其他有效抗真菌药物是否也可以利用基质内注射的方式来弥补药物渗透性差的不足,今后可以尝试更多研究。

2.10 两性短链米唑类聚合物 PIM-45 和 IBN-1 肽与合成聚合物的发展已经吸引了大量研究者的兴趣,两性性肽或者合成的聚合物具有独特的生物杀伤机制,可能缓解其耐药性。然而,许多新型材料都不具有抗真菌生物膜的特性,因此 Liu 等^[28]提出了 PIM-45 和 IBN-1 这种聚合物。由他的研究可知,相较于两性霉素 B 和氟康唑的昂贵、不稳定性,PIM-45 和 IBN-1 易于制备且价廉,高渗透且稳定,可以安全有效地清除真菌的生物膜,而且只需储存在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中可供长期使用,是值得推广到真菌性角膜炎的治疗中去的新型材料。

3 小结

真菌性角膜炎是眼科感染中的一个难题,传统的抗菌药物以及手术方式在合理应用的前提下对早期诊断和早期感染的患者有很高的治愈率,药物治疗多采用联合治疗,随着新型抗真菌眼液的研制开发,纳米颗粒、准分子激光、胶原交联等的应用,羊膜移植、角膜移植等手术技巧的提高和眼库技术的不断完善,以及药物与手术的联合应用,许多真菌性角膜炎患者能得到有效治疗。临床上,眼科医师应该熟悉真菌性角膜炎的各种临床表现,对高度怀疑患者早期进行实验室检查,早期明确诊断,实施正确的治疗,从而使患者不要错过最佳治疗时间,防止病情恶化。而在选择治疗方案上,眼科医师要谨慎、权衡利弊,不能盲目用药,熟悉了解各抗真菌药物的优缺点及适应证十分必要,及时采取必要的手术介入,新型的抗菌眼液、干预手术方式需要更多的实践来完善其适应证、用法、安全性等问题,以期能在真菌性角膜炎的治疗中得到最优运用,部分高效传统药物的商品制剂缺乏,仍需开发,而偏远地区及医疗水平有限地区,抗真菌药物获取难,检查技术条件差,角膜材料供体不足,几乎无法开展角膜移植手术。相反地,这些地区植物性外伤感染率极高,这种真菌性角膜炎高感染率和治疗条件的低匹配可能是比研发新型抗真菌药物和手术方式更亟需解决的问题。

参考文献

- 1 Cheikhrouhou F, Makni F, Neji S, et al. Epidemiological profile of fungal keratitis in Sfax (Tunisia). *J Mycol Med* 2014;24(4):308-312
- 2 Behrens-Baumann W, Seibold M, Hofmuller W, et al. Benefit of polyhexamethylene biguanide in Fusarium keratitis. *Ophthalmic Res* 2012;48(4):171-176
- 3 Zeng B, Wang P, Xu LJ, et al. Amniotic membrane covering promotes healing of cornea epithelium and improves visual acuity after debridement for fungal keratitis. *Int J Ophthalmol* 2014;7(5):785-789
- 4 Tu EY, Hou J. Intrastromal antifungal injection with secondary lamellar interface infusion for late-onset infectious keratitis after DSAEK. *Cornea* 2014;33(9):990-993
- 5 Rogers GM, Goins KM, Sutphin JE, et al. Outcomes of treatment of fungal keratitis at the University of Iowa Hospitals and Clinics: a 10-year retrospective analysis. *Cornea* 2013;32(8):1131-1136
- 6 Gajjar DU, Pal AK, Ghodadra BK, et al. Microscopic evaluation, molecular identification, antifungal susceptibility, and clinical outcomes in fusarium, Aspergillus and, dematiaceous keratitis. *Bio Med Res Int* 2013;2013:605308
- 7 Prajna NV, O'Brien KS, Acharya NR, et al. Voriconazole for fungal keratitis. *Ophthalmology* 2013;120(9):e62-63

- 8 Troke P, Obenga G, Gaujoux T, *et al.* The efficacy of voriconazole in 24 ocular Fusarium infections. *Infection* 2013; 41(1): 15–20
- 9 Ramakrishnan T, Constantinou M, Jhanji V, *et al.* Factors affecting treatment outcomes with voriconazole in cases with fungal keratitis. *Cornea* 2013; 32(4):445–449
- 10 Arnoldner MA, Kheirkhah A, Jakobiec FA, *et al.* Successful treatment of Paecilomyces lilacinus keratitis with oral posaconazole. *Cornea* 2014;33(7):747–749
- 11 Altun A, Kurma SA, Sengor T, *et al.* Effectiveness of posaconazole in recalcitrant fungal keratitis resistant to conventional antifungal drugs. *Case Rep Ophthalmol Med* 2014; 2014:701653
- 12 Singh BP, Vij S, Hati S. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides* 2014;54:171–179
- 13 Brandt CR. Peptide therapeutics for treating ocular surface infections. *J Ocul Pharmacol* 2014;30(9): 691–699
- 14 Zhao G, Li S, Zhao W, *et al.* Phage display against corneal epithelial cells produced bioactive peptides that inhibit Aspergillus adhesion to the corneas. *PLoS One* 2012;7(3):e33578
- 15 Chhonker YS, Prasad YD, Chandasana H, *et al.* Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application. *Int J Bio Macromol* 2015;72:1451–1458
- 16 Xu Y, Gao C, Li X, *et al.* *In vitro* antifungal activity of silver nanoparticles against ocular pathogenic filamentous fungi. *J Ocul Pharmacol* 2013;29(2): 270–274
- 17 Fazly BS, Khameneh B, Jalili-Behabadi MM, *et al.* Preparation, characterization and antimicrobial study of a hydrogel (soft contact lens) material impregnated with silver nanoparticles. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37(3): 149–152
- 18 Ciolino JB, Hudson SP, Mobbs AN, *et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9): 6286–6291
- 19 Zhang ZY. Corneal cross-linking for the treatment of fungal keratitis. *Cornea* 2013; 32(2): 217–218
- 20 Tabibian D, Richoz O, Riat A, *et al.* Accelerated photoactivated chromophore for keratitis–corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis. *J Refract Surg* 2014; 30(12): 855–857
- 21 Vajpayee RB, Shafi SN, Maharana PK, *et al.* Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015;43(2):103–107
- 22 Mattila JS, Korsback A, Krootila K, *et al.* Treatment of Pseudomonas aeruginosa keratitis with combined corneal cross-linking and human amniotic membrane transplantation. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(5): e410–411
- 23 Khater MM, Selima AA, El-Shorbagy MS. Role of argon laser as an adjunctive therapy for treatment of resistant infected corneal ulcers. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1025–1030
- 24 Pellegrino F, Carrasco MA. Argon laser phototherapy in the treatment of refractory fungal keratitis. *Cornea* 2013;32(1):95–97
- 25 Choi KS, Yoon SC, Rim TH, *et al.* Effect of voriconazole and ultraviolet-A combination therapy compared to voriconazole single treatment on Fusarium solani fungal keratitis. *J Ocul Pharmacol* 2014;30(5): 381–386
- 26 Mimouni M, Tam G, Paitan Y, *et al.* Safety and efficacy of intrastromal injection of 5% natamycin in experimental fusarium keratitis. *J Ocul Pharmacol* 2014;30(7):543–547
- 27 Taylan Sekeroglu H, Erdem E, Yagmur M, *et al.* Successful medical management of recalcitrant Fusarium solani keratitis: molecular identification and susceptibility patterns. *Mycopathologia* 2012;174(3): 233–237
- 28 Liu L, Wu H, Riduan SN, *et al.* Short imidazolium chains effectively clear fungal biofilm in keratitis treatment. *Biomaterials* 2013; 34(4): 1018–1023