

不同程度真菌性角膜溃疡的综合治疗

惠玲, 宋金鑫, 程燕, 吴洁, 朱海峰, 程钰, 刘先宁

引用: 惠玲, 宋金鑫, 程燕, 等. 不同程度真菌性角膜溃疡的综合治疗. 国际眼科杂志 2019;19(4):654-656

基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目 (No.2011JE005)

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市, 西北大学附属第一医院
西安市眼科医院 陕西省眼科研究所

作者简介: 惠玲, 女, 毕业于第四军医大学, 学士, 主任医师, 研究方向: 白内障、角膜病。

通讯作者: 吴洁, 女, 毕业于西安医科大学, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 角膜病、眼表疾病及眼科疑难杂症。Wutu63@163.com

收稿日期: 2018-12-18 修回日期: 2019-03-06

摘要

目的: 探讨不同程度的真菌性角膜溃疡综合治疗的效果及临床转归。

方法: 收集我院 2017-11/2018-02 确诊为真菌性角膜溃疡患者 85 例 85 眼, 根据病情的严重程度, 采取 11 项综合措施治疗, 围手术期药物治疗, 应用相应的手术治疗, 所有患者随访 6~8mo, 观察角膜溃疡愈合情况及最终疾病转归。

结果: 真菌性角膜溃疡平均住院时间 12d, 85 眼中有 79 眼 (93%) 治愈, 好转 5 眼 (6%), 无效 1 眼 (1%)。

结论: 真菌性角膜溃疡采用全身及局部药物治疗, 联合手术治疗, 据病变深度及范围分别行角膜清创术、碘酊烧灼术、羊膜移植术、结膜瓣遮盖术、治疗性角膜移植术等综合方法治疗, 才能收到理想的治疗效果, 保留及恢复视力。

关键词: 角膜溃疡; 真菌性; 综合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.28

Comprehensive treatment of fungal corneal ulcer of different degrees

Ling Hui, Jin-Xin Song, Yan Cheng, Jie Wu, Hai-Feng Zhu, Yu Cheng, Xian-Ning Liu

Foundation item: Shaanxi Natural Science Foundation (No. 2011JE005)

The First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an Ophthalmology Hospital, Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jie Wu. The First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an Ophthalmology Hospital, Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. Wutu63@163.com

Received:2018-12-18 Accepted:2019-03-06

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and clinical outcomes of combined treatment for fungal corneal ulcer in Western China.

• **METHODS:** Totally 85 cases (85 eyes) of fungal corneal ulcer diagnosed in our hospital from November 2017 to February 2018 were determined according to the severity of the disease. Took 11 comprehensive measures to treat, they were treated with corresponding drugs and combined operation respectively, all patients were followed up for 6-8mo to observe corneal ulcer healing and final disease outcomes.

• **RESULTS:** The average length of hospital stay for fungal corneal ulcer was 12d, and 79 eyes were cured in 85 eyes. The cure rate was 93%, 5 eyes improved (6%), and 1 eye was invalid (1%).

• **CONCLUSION:** Systemic and local drug therapy for fungal corneal ulcer, the operation was performed by corneal debridement, iodine cautery, conjunctival flap covering, amniotic membrane transplantation and keratoplasty, which will receive ideal therapeutic effects and restore vision.

• **KEYWORDS:** corneal ulcer; mycosis; combined treatment

Citation: Hui L, Song JX, Cheng Y, et al. Comprehensive treatment of fungal corneal ulcer of different degrees. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(4):654-656

0 引言

真菌性角膜溃疡是一种致盲率很高的感染性疾病,近年来,真菌性角膜溃疡发病率上升为感染性角膜疾病的首位。临床上治疗真菌性角膜溃疡的方法较多,目前许多抗真菌药对角膜的穿透性较差、易产生耐药性、价格昂贵患者依从性差,单纯药物治疗无法有效控制感染等成为眼科具有挑战性的角膜疾病之一^[1]。随着现代各类技术的发展,我院 2017-11/2018-02 对收治的真菌性角膜溃疡 85 例进行综合治疗,取得了较好的效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析我院 2017-11/2018-02 收治的真菌性角膜溃疡患者 85 例 85 眼,经角膜刮片脱落学细胞检查联合细菌+真菌荧光染色诊断确诊为真菌感染。其中男 53 例,女 32 例,年龄 6~85 (平均 58±0.2) 岁,18 岁以下 1 例,18~44 岁 6 例,45~65 岁 52 例,65 岁以上 26 例。患者中农民 55 例,其他各类职业 18 例,工人 6 例,退休 6 例。患者地区分布情况:陕西关中地区 46 例,陕南地区 26 例,

陕北地区 8 例,甘肃地区 4 例,宁夏地区 1 例。致伤原因:树叶、玉米等植物外伤史 17 例,无明确原因 63 例,其他原因 5 例。外院治疗史 32 例,其中治疗 1wk 以内 3 例,2wk 以内 5 例,2wk 以上 24 例,外院治疗药物有左氧氟沙星眼液、普拉洛芬眼液、更昔洛韦眼液、重组牛碱性成纤维生长因子眼液等。

术前视力:光感 14 眼(16%),手动~指数者 46 眼(54%),0.1~0.2 者 12 眼(14%),0.3 以上 13 眼(15%)。角膜溃疡直径 1~3mm 28 眼,4~6mm 53 眼,7mm 以上 4 眼。角膜中央溃疡 38 眼,角膜旁中心溃疡 41 眼,角膜缘溃疡 6 眼。眼部其他诊断:前房积脓、眼内炎 20 眼(24%),角膜移植术后 6 眼(7%),角膜溃疡穿孔 4 眼(5%),青光眼 3 眼(4%),眼部其他手术后 7 眼(8%)。患者全身病况:高血压 14 例,糖尿病 6 例,类风湿关节炎 4 例,其他 5 例,健康 64 例。该研究由医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者住院后常规行角膜刮片脱落学细胞检查与诊断,细菌+真菌荧光染色诊断,刮除病变角膜组织涂片,用染色剂染色固定后,置于高倍显微镜下检查。进行前节 OCT、共焦显微镜、UBM、B 超、眼压检查。

患者住院期间局部及全身用药,根据疾病情况不同,进行综合个性化治疗(所有患者对治疗方案均知情同意):(1)全身抗真菌药物治疗:静脉滴注伏立康唑注射液 0.2g,2 次/d,或两性霉素 B 脂质体注射液 2.0g,2 次/d。(2)局部抗真菌:氟康唑眼液或两性霉素 B 眼液点眼,频率为 1 次/h,那他霉素眼膏、伏立康唑眼膏,2 次/d。(3)预防细菌感染、抗炎:左氧氟沙星眼液,普拉洛芬眼液。(4)角膜溃疡清创术:即角膜病灶切除术,手术剥切角膜溃疡坏死组织,板层刀水平在层间滑动保证创面平整,通过角膜点水使残留浸润区显现灰白色判断是否有病灶未清除干净,切除范围大于病灶 1mm。根据角膜溃疡面的大小和位置采用不同治疗方案。(5)角膜碘酊烧灼术,表面麻醉后清除角膜溃疡病灶,使用蘸有 20g/L 碘酊的棉签从中央到周边灼烧溃疡灶,待病灶均匀着色后留置 2min,用大量生理盐水彻底冲洗。(6)羊膜(单层、多层)移植术,使用我院陕西省红十字眼库制备的羊膜组织,将羊膜上皮面向上置于已清创的角膜溃疡表面,根据溃疡深度可固定多层羊膜,10-0 缝线间断缝合羊膜于溃疡边缘角膜浅基质层,使其与角膜基质贴附良好。(7)结膜瓣(常规、改良)遮盖术,球周麻醉后,依据角膜病灶大小和位置在相邻区取带蒂结膜瓣,带少量筋膜组织,结膜瓣比角膜溃疡面边缘大 2mm,清创后以 10-0 线缝合结膜瓣与角膜创缘旁角膜区基质,固定结膜瓣蒂部。尽量使结膜瓣蒂部较宽,以保证血液循环,缝合后张力适中。(8)治疗性角膜(板层、穿透)移植术,患者基础麻醉联合球周阻滞麻醉,根据溃疡面积大小使用环钻,在角膜表面划痕,使环钻面积超过溃疡直径 0.5mm,环钻固定角膜溃疡,角膜刀剖切分离病变角膜至清亮,碘伏烧灼角膜病变处,冲洗角膜表面,取甘油保存的角膜植片放置于植床上并使其紧密贴附,10-0 线间断缝合角膜植片于植床,线节转入线道,涂

妥布霉素眼膏于结膜囊并加压包扎^[2]。(9)前房冲洗联合注药术,球周阻滞麻醉,去除角膜溃疡坏死组织后,角膜穿刺刀自上方角膜穿刺进入前房,两性霉素 B 脂质体稀释液 20 μ g 或氟康唑注射液前房冲洗,完全去除前房积脓^[3]。前房脓性物送微生物室查病原菌。(10)对症治疗:前房有炎症反应时,给予托吡卡胺眼液散瞳,2 次/d;眼压高使用卡替洛尔眼液,2 次/d;口服多种维生素等营养支持;促进愈合支持治疗:感染得到控制,使用眼表保护性用药,玻璃酸钠眼液、卡波姆眼液,3 次/d。(11)眼部免疫抑制剂,角膜移植术后 1wk,角膜上皮化后使用 1g/L 他克莫司滴眼液,4 次/d;环孢素眼液,4 次/d 点眼治疗。(12)患者术后继续抗真菌治疗,口服伊曲康唑片 0.2g,1 次/d;局部使用那他霉素眼膏,2 次/d,左氧氟沙星眼液,4 次/d。

1.2.2 术后随访及疗效判断 术后随访 6~8mo,详细记录患者情况(视力、眼压、角膜、前房),手术后根据情况调整用药,密切观察角膜移植片愈合情况等,根据手术种类视病情拆线。患者角膜术后 1mo 内每周就诊,3mo 内每 2wk 复诊 1 次,以后每月 1 次。

疗效判断标准:治愈:患者溃疡面愈合修复,基质炎性浸润基本消退,前房积脓消失。好转:患者自觉症状减轻,角膜溃疡面积缩小,前房积脓减少。无效:患者角膜溃疡增大,有穿孔倾向,前房积脓增多。

2 结果

我院 2017-11/2018-02 收治的住院患者中角膜溃疡 138 眼,真菌性角膜溃疡 85 眼(62%)。此 85 例 85 眼中,经脱落细胞检查与诊断,细菌+真菌荧光染色诊断,角膜刮片确诊可见真菌菌丝 16 眼和真菌孢子 69 眼,患者共焦显微镜检查见角膜真菌菌丝 53 眼,占真菌荧光染色诊断的检出率 62%^[4]。85 例真菌性角膜溃疡患者分别行以下手术:角膜清创术 85 眼,板层角膜移植术 22 眼(26%),穿透性角膜移植术 8 眼(9%),改良结膜瓣遮盖术 29 眼(34%),羊膜移植术 16 眼(19%),前房冲洗联合注药术 20 眼(24%),其他手术 5 眼(6%)。

85 眼中治愈 79 眼(93%),好转 5 眼(6%),无效 1 眼(1%)。最终视力:光感 7 眼(8%),手动~指数 51 眼(60%),0.1~0.2 者 16 眼(19%),0.3 以上 11 眼(13%)。患者平均住院时间 12d,住院 1wk 内 22 例,2wk 内 41 例,2wk 以上 22 例。

3 讨论

真菌是一种广泛存在于植物和泥土中的微生物,真菌在感染角膜后繁殖并侵蚀角膜组织,产生的霉菌毒素、蛋白溶解酶等及真菌自身携带可溶性抗原引起角膜和前房内严重的炎性反应。角膜基质因炎症反应坏死脱落形成溃疡、穿孔,真菌侵入前房引起炎性反应,出现前房积脓。目前缺乏高效广谱的抗真菌药物,治疗采用多种抗真菌药物联合角膜手术的综合治疗,眼科手术常见的有角膜清创术、角膜移植术及结膜瓣遮盖术等^[5-6]。

本文回顾分析在我院综合治疗的不同程度真菌性角膜溃疡患者,进行临床观察分析,为真菌性角膜炎的药物治疗和手术治疗提供理论依据。感染性角膜炎患者就诊

后,医生应了解感染程度,快速诊断,明确治疗方案。我院真菌性角膜溃疡的患者,均通过脱落细胞学检查,细菌+真菌荧光染色诊断确诊。85例患者均行角膜共焦显微镜检查,其中检查结果中见真菌菌丝53例,未见孢子。患者行角膜共焦显微镜检查未检出真菌者,不能排除真菌感染,应行脱落细胞学检查。

本次真菌性角膜溃疡确诊的患者中,西部地区80例(94%),平均年龄58岁左右,其中35~65岁患者占总数65%,该年龄段的患者多为劳动者,容易发生角膜损伤,患者职业多数为农民(55例),农民户外工作者受外伤的几率大,建议农民应做好防护工作。患者角膜受到植物外伤后,应考虑真菌感染的可能性,到有条件的医院行病原菌涂片培养及角膜共焦显微镜检查。本研究患者有院外基层治疗超过2wk的患者24例(28%),在基层医院治疗时给予抗生素、抗病毒、角膜营养治疗,但缺少抗真菌治疗,考虑基层医院对真菌性角膜炎缺乏认识和警惕。

不同种类真菌在角膜中的生长方式不同,镰刀菌平行于角膜板层生长,烟曲霉菌垂直或倾斜于角膜板层生长,酵母菌多垂直于角膜板层生长。两性霉素B脂质体是多烯类广谱抗真菌药,在眼科中应用广泛,我院治疗真菌性角膜炎采用静脉注射,配制成2.5g/L滴眼液点眼,结膜下注射或前房冲洗20 μ g稀释液,玻璃体腔注射10 μ g,对真菌性角膜炎治疗有一定的疗效,使用安全,全身应用时注意检查肾功能^[7]。

目前治疗真菌性角膜溃疡主要的手术方式有角膜溃疡清创、前房积脓冲洗、结膜瓣遮盖、羊膜移植、治疗性板层及穿透性角膜移植术。我们根据患者入院时病情进行分类,通过裂隙灯及前节OCT进行病灶深度判定,B超检查玻璃体炎症反应情况。角膜尽早清创,根据角膜病灶深浅选择治疗性手术方式。对于轻度患者,角膜溃疡病变较小、浸润较浅,先进行药物保守治疗,根据药敏检查结果,选择敏感的抗感染药物,抗真菌药物点眼、结膜下注射、球旁注药,观察患者病情未见好转者,行角膜溃疡清创术。角膜溃疡灶清创术作为一种简单、有效的手术方式,清除了感染组织,增加了局部抗真菌药物的通透性,能使感染得到快速控制。角膜碘酊烧灼术,碘酊中的碘离子对真菌芽孢具有杀菌作用,氧化酶蛋白使其失活,碘离子可快速破坏菌丝,促使溃疡组织坏死脱落,缩小溃疡面积,促进角膜恢复。角膜溃疡深度 $<1/3$ ct,可以进行羊膜覆盖手术,羊膜含有多种活性成分,能抑制角膜炎性反应,减少新生血管的形成,作为一种屏障起到保护创面的作用。羊膜覆盖前要彻底清除感染的角膜溃疡,根据溃疡大小深度,采用多层羊膜平铺植床,紧密缝合羊膜,对创面机械性保护作用,重建眼表。对于中度角膜溃疡患者,角膜病灶深度 $1/3\sim 1/2$ ct,角膜溃疡苔被较厚、浸润较深,药物难以渗透,需行角膜溃疡板层清创,联合前房冲洗、结膜瓣遮盖术。结膜瓣供血及药物渗透性较好,可促进角膜溃疡修

复,移植的结膜上皮可转化为角膜上皮,结膜瓣遮盖起到机械性保护创面的作用,可以保护角膜不受胶原酶等溶解酶的侵犯,免受炎性分泌物的刺激^[8],缺点是遮挡视线,影响患者视力,因此适用于偏视光学区或角膜缘部的溃疡。对于重度角膜溃疡患者,角膜移植是治疗真菌性角膜炎的有效方法,角膜深度 $>1/2$ ct,角膜溃疡深度未累及后弹力层组织行板层角膜移植。大量内皮斑及积脓的出现,提示真菌感染已浸润至角膜全层并深入前房,角膜穿孔或近穿孔的患者,行治疗性穿透性角膜移植术,手术中彻底清创,清除前房积脓及房角脓性渗出物,植片水密缝合。眼前节重建术,带巩膜瓣的全角膜移植术,适应证为全角膜溃疡或眼内容物脱出,药物无法控制,难以进行常规角膜移植术者。

角膜病灶清创,尽量清除真菌菌丝及孢子,手术中清创至角膜清亮,但植床周围可能存在单个真菌,这是导致术后复发的主要原因。真菌性角膜炎的一个基本特征是前房积脓,多半感染已达角膜深基质层或内皮层,部分患者前房积脓也可为并发葡萄膜炎的表现。在手术中行前房冲洗及注药术,根据菌种不同,选择不同的药物,抗真菌药物的前房冲洗减少真菌毒素,减少房角堵塞,增加房水循环,直接起到抗真菌作用,前房积脓的减少或消失是病情好转的重要指标。

真菌性角膜溃疡应尽早查明感染病原体,明确病变深浅范围,抓住手术时机,选择个体化手术治疗方案,方能取得满意的临床效果。对药物规范治疗,角膜感染灶无好转,应及时手术缩短病程。根据真菌性角膜溃疡的不同阶段,药物治疗的同时采取合适的手术方式取得良好的效果,除角膜移植外适用于各类基层医院开展,加强对该病的认识做出及时诊断,从而提高患眼治愈率,只要治疗及时、措施得当,感染及早得到控制,保留并争取提高视力,是临床上治疗真菌性角膜溃疡行之有效的办法。

参考文献

- 1 吴尚国.真菌性角膜溃疡治疗的研究进展.中外医学研究 2017;15(17):160-161
- 2 张婧,王万鹏,张文芳.板层角膜移植术联合前房注药治疗真菌性角膜溃疡.国际眼科杂志 2013;13(10):2025-2027
- 3 李贵刚,王娟,徐玲娟.氟康唑注射液前房冲洗治疗真菌性角膜炎.临床眼科杂志 2013;21(4):341-343
- 4 程燕,吴洁,高伟,等.共焦显微镜观察真菌性角膜溃疡多层羊膜移植术后的转归.眼科新进展 2012;32(10):972-975
- 5 中华医学会眼科学分会角膜病学组.感染性角膜病临床诊疗专家共识.中华眼科杂志 2012;48(1):72-75
- 6 中华医学会眼科学分会角膜病学组.我国角膜移植手术用药专家共识.中华眼科杂志 2016;52(10):733-737
- 7 吴洁,高伟,朱海峰,等.眼局部应用两性霉素B脂质体治疗外伤后真菌性角膜溃疡.眼外伤职业眼病杂志 2009;31(10):771-773
- 8 李娟,王卫华,谢慧.自体结膜瓣移植手术治疗重症真菌性角膜溃疡的临床价值.国际眼科杂志 2016;16(11):2115-2117