

角膜病灶板层切除联合胶原交联术治疗浅层真菌性角膜炎的疗效观察

刘丽梅¹, 韩新红¹, 明春秀¹, 张鹏飞¹, 王超²

引用: 刘丽梅, 韩新红, 明春秀, 等. 角膜病灶板层切除联合胶原交联术治疗浅层真菌性角膜炎的疗效观察. 国际眼科杂志, 2025, 25(5): 802-807.

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No. 202207020298)

作者单位: ¹(261041) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院; ²(261053) 中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学病原生物学教研室

作者简介: 刘丽梅, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 角膜病。
通讯作者: 王超, 博士, 讲师, 研究方向: 微生物的感染与免疫。
wangchao96981@126.com

收稿日期: 2024-10-05 修回日期: 2025-03-28

摘要

目的: 探讨角膜病灶板层切除联合胶原交联手术治疗浅层真菌性角膜炎的临床效果。

方法: 回顾性分析。纳入 2014-01/2023-10 来我院行角膜病灶板层切除联合胶原交联手术的浅层真菌性角膜炎患者 79 例 79 眼。入院后常规抗真菌药物治疗 7 d 病情无明显好转或进行性加重。所有患者的角膜病灶最大直径均 ≤ 7 mm, 最大深度均不超过所在位置 50% 角膜厚度且剩余健康角膜厚度 ≥ 300 μ m, 随访时间 90-112 d。

结果: 纳入 79 眼中, 病灶位于角膜中央区者 6 眼, 旁中央区者 61 眼, 周边区者 12 眼, 其中 5 眼同时合并前房积脓。79 眼均成功实施角膜病灶板层切除联合胶原交联术, 76 眼 (96%) 治愈, 3 眼 (4%) 失败。治愈眼的角膜上皮愈合时间为 3-15 d, 其中 51 眼 (67%) 在 7 d 内愈合, 24 眼 (32%) 在 3 d 内愈合。末次随访时 76 眼治愈患者 UCVA、BCVA 与术前相比均有差异 ($P < 0.0167$)。手术失败 3 眼中有 2 眼位于病灶边缘处, 再次行角膜病灶板层切除术后痊愈; 1 眼位于病灶中央处, 改行球结膜瓣遮盖后痊愈。末次随访时, 所有患者除病灶处角膜遗留浅层云翳、角膜变薄以外, 未见其他并发症。

结论: 角膜病灶板层切除联合胶原交联手术治疗浅层真菌性角膜炎快速、有效, 可以作为一种新的治疗选择。

关键词: 真菌; 角膜炎; 切除; 紫外线; 交联试剂

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.20

Clinical observation of lamellar keratectomy and corneal collagen crosslinking in the treatment of superficial fungal keratitis

Liu Limei¹, Han Xinhong¹, Ming Chunxiu¹, Zhang Pengfei¹, Wang Chao²

Foundation item: Shandong Province Medical and Health Science

and Technology Development Program Project (No. 202207020298)

¹Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China; ²Department of Pathogenic Biology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China

Correspondence to: Wang Chao. Department of Pathogenic Biology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China. wangchao96981@126.com

Received: 2024-10-05 Accepted: 2025-03-28

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy of lamellar keratectomy and corneal collagen crosslinking (LKCCC) in treating superficial fungal keratitis.

• METHODS: Retrospective analysis. Totally 79 patients (79 eyes) with superficial fungal keratitis who underwent LKCCC in our hospital from January 2014 to October 2023 were included. After admission, routine antifungal drug treatment for 7 d showed no obvious improvement or progressive aggravation. The maximum diameter of corneal lesions in all patients was ≤ 7 mm, the maximum depth was no more than 50% of the corneal thickness at the location, and the remaining healthy corneal thickness was ≥ 300 μ m. The follow-up time was 90 to 112 d.

• RESULTS: Among the included 79 eyes, the lesions were located in the central region of the cornea in 6 eyes, in the paracentral region in 61 eyes, and in the peripheral region in 12 eyes. Hypopyon was observed in 5 cases. LKCCC was successfully administered in 79 eyes, cured in 76 eyes (96%), and failed in 3 eyes (4%). The healing time of corneal epithelium in 76 cured eyes was 3-15 d, of which 51 eyes (67%) healed within 7 d and 24 eyes (32%) healed within 3 d. The uncorrected visual acuity (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA) of 76 eyes of cured patients were statistically significant compared with those preoperatively ($P < 0.0167$). Two of the 3 failed eyes were located at the edge of the lesion and recovered after re-keratectomy. One eye was located in the center of the lesion and recovered after being covered by bulbar conjunctival flap. At the last follow-up, no other complications were observed in all patients except superficial cloud and thinning of cornea.

• CONCLUSION: LKCCC is a rapid and effective treatment for superficial fungal keratitis and can be considered a new treatment option.

• KEYWORDS: fungi; keratitis; keratectomy; ultraviolet; crosslinking agents

Citation: Liu LM, Han XH, Ming CX, et al. Clinical observation of lamellar keratectomy and corneal collagen crosslinking in the treatment of superficial fungal keratitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(5): 802-807.

0 引言

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种难治性、严重致盲性角膜感染。在中国北方,真菌性角膜炎的发病率已跃居感染性角膜炎的首位^[1]。真菌性角膜炎的治疗非常棘手,若疾病早期未得到及时控制,最终可能需要行角膜移植手术治疗。因此,探索早期控制真菌性角膜炎的新方法,争取复明的有利时机至关重要。本研究我们观察并报道了角膜病灶板层切除联合胶原交联手术(lamellar keratectomy and corneal collagen crosslinking, LKCCC)治疗浅层FK的临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。纳入2014-01/2023-10来我院行角膜病灶板层切除联合胶原交联手术的浅层真菌性角膜炎患者79例79眼。诊断标准:所有患者均行角膜病灶刮片、微生物培养、共聚焦显微镜三项检查,任一项检查检测到真菌菌丝或孢子可确诊为真菌性角膜炎。纳入标准:(1)病灶直径≤7 mm;(2)最大深度均不超过所在位置50%角膜厚度且剩余健康角膜厚度≥300 μm;(3)入院后常规抗真菌药物治疗7 d病情无明显好转或进行性加重;(4)能配合完成手术且术后能按时用药。排除标准:(1)合并危害眼球安全或其他影响视力的病灶(如角膜瘢痕、青光眼、严重白内障、眼底病、肿瘤等);(2)合并严重的精神疾病或心脑血管疾病。本研究取得潍坊眼科医院医学伦理委员会审查批准(批准号:2023-院内伦理-10-01),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 入院后给予0.25%两性霉素B滴眼液和1%伏立康唑滴眼液滴眼每小时1次,口服伊曲康唑胶囊每日0.2 g共7 d,每日静脉滴注氟康唑注射液200 mg(首日剂量加倍)。治疗期间根据病情发展及时调整用药。若药物治疗7 d后病情无明显好转或进行性加重则行角膜病灶板层切除联合胶原交联手术治疗。

1.2.2 角膜病灶板层切除术方法 表面麻醉成功后使用2 g/L氟康唑注射液冲洗结膜囊及角膜表面。先行角膜病灶板层切除术:使用一次性45度刀于病灶外0.5-1 mm做朝向病灶的斜形切削,术者一手持显微有齿镊提起病灶角膜的边缘并维持一定的张力,一手持45度刀剖切角膜前板层和下方基质之间的白色纤维。术中保持创面干燥,这样利于板层刀剥离基质纤维层。尽量使切削的边缘平滑,以利于上皮的修复。如一次剖切未成功,可以做第二次板层剖切,直到暴露正常角膜基质(剖切成功的判断标准:用0.9%生理盐水冲洗角膜,观察浸润区域颜色及透明度,以判断病灶是否清除干净。若病灶区呈现灰白色说明仍有残余的病灶;若剩余角膜透明,说明病灶已切除干净),见图1A-D。

1.2.3 角膜胶原交联术方法 采用角膜胶原交联仪进行角膜胶原交联术:(1)离子导入核黄素。负压吸引罩杯置于角膜表面,将2.5 g/L的核黄素1 mL注入角膜罩杯中,核黄素漫过电网后接通电源,电流为1 mA/min,离子导入时间为10 min。(2)紫外线照射。370 nm的紫外线A照射病灶角膜9 min,照射强度为10 mW/cm²,距离角膜表面5.4 cm,光圈直径为9 mm(图1E,F)。若术前眼前段相干光断层扫描仪(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)测量病灶处下方的正常角膜厚度为300-350 μm,则术中需要在胶原交联前于角膜表面覆盖

一次性软性角膜接触镜以减少紫外线对角膜内皮的损伤。术毕,结膜下注射2 g/L氟康唑0.5 mL,氧氟沙星凝胶包眼。手术均由同一名有经验的高年资医生完成。

1.2.4 术后处理 术后2 h开始使用0.25%两性霉素B滴眼液及1%伏立康唑滴眼液每2 h一次,左氧氟沙星滴眼液每日4次,氧氟沙星眼膏每晚1次。

1.2.5 观察指标 住院期间,术后每日检查视力、眼压,观察结膜充血的变化、角膜上皮愈合情况及病灶有无复发。真菌培养阳性病例进行菌种鉴定。角膜上皮愈合后嘱患者每2-4 wk复查1次。末次随访时使用裂隙灯显微镜测量病灶区最大直径,AS-OCT测量病灶区的角膜厚度和瘢痕的最大深度,角膜内皮镜测量角膜内皮密度。

疗效标准:痊愈:球结膜充血明显减轻,角膜无浸润灶,角膜荧光素染色无着色;每周一次行共聚焦显微镜检查,连续两次未查及菌丝,基质细胞未见明显激活。失败:角膜出现感染灶扩大或出现前房积脓。视力判定标准:提高:LogMAR视力表提升1行及以上;无变化:LogMAR视力表变化在±1行以内;下降:LogMAR视力表降低1行及以上。

统计学分析:采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。采用Shapiro-Wilk检验正态性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Friedman检验,两两比较采用Bonferroni校正,校正以 $P < 0.0167$ 为差异有统计学意义,其余检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基本资料 本研究入选的79例79眼患者中男62例,女17例,年龄30-65(平均46.15±9.34)岁;其中农民54例,其他职业25例。发病前有明确植物外伤史45例,其他异物或飞虫入眼史19例,其余15例原因不明。2型糖尿病史8例,入院前曾使用皮质类固醇激素滴眼液者6例。发病时长3-45(平均26.34±8.15)d。入院时最佳矫正视力为1.78±0.3 LogMAR,裂隙灯显微镜测量角膜感染病灶区最大直径为3.2-6.8 mm,AS-OCT测量角膜感染病灶区最大深度为113-324 μm,共聚焦显微镜检测菌丝最大深度为95-248 μm,回弹式眼压计测量眼压为13.6-24.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。根据角膜病灶感染的位置分为中央区(中央直径3 mm区域)6眼、旁中央区(直径4-6 mm区域)61眼和周边区(直径6 mm以外区域)12眼,病灶面积较大跨越多个区域时,以靠近角膜中心区域作为划归标准。79眼中有5眼合并前房积脓。

2.2 术后情况 所有患者均成功实施角膜病灶板层切除联合胶原交联手术,其中76眼(96%)治愈,见图2-5;3眼(4%)失败。治愈76眼患者的角膜上皮愈合时间为3-15 d,其中51眼(67%)在7 d内愈合,24眼(32%)在3 d内愈合,治愈患者不同时间视力变化情况见表1、2。手术失败3眼中有2眼位于病灶边缘处,再次行角膜病灶板层切除术后痊愈;1眼位于病灶中央处,行球结膜瓣遮盖(conjunctival flap, CF)治疗后痊愈(表3,图6)。末次随访时使用裂隙灯显微镜测量角膜病灶区瘢痕的最大直径为3.5-7.0(平均4.8±0.56) mm。AS-OCT测量中央病灶区患者的角膜厚度为310.5-350.7(平均328.2±13.8) μm;旁中央病灶区患者的角膜厚度为

332.6–362.4 (平均 343.5 ± 16.7) μm ; 周边病灶区患者的角膜厚度为 $350.5\text{--}426.4$ (平均 398.7 ± 13.1) μm ; 角膜瘢痕的最大深度为 $67\text{--}225$ (平均 132 ± 56.97) μm ; 角膜内皮镜测量角膜内皮密度为 $1\,916\text{--}2\,235$ (平均 2064 ± 68) cells/mm^2 。末次随访时, 所有患者除角膜病灶处遗留浅层瘢痕、新生血管及角膜变薄外, 未见其他并发症。

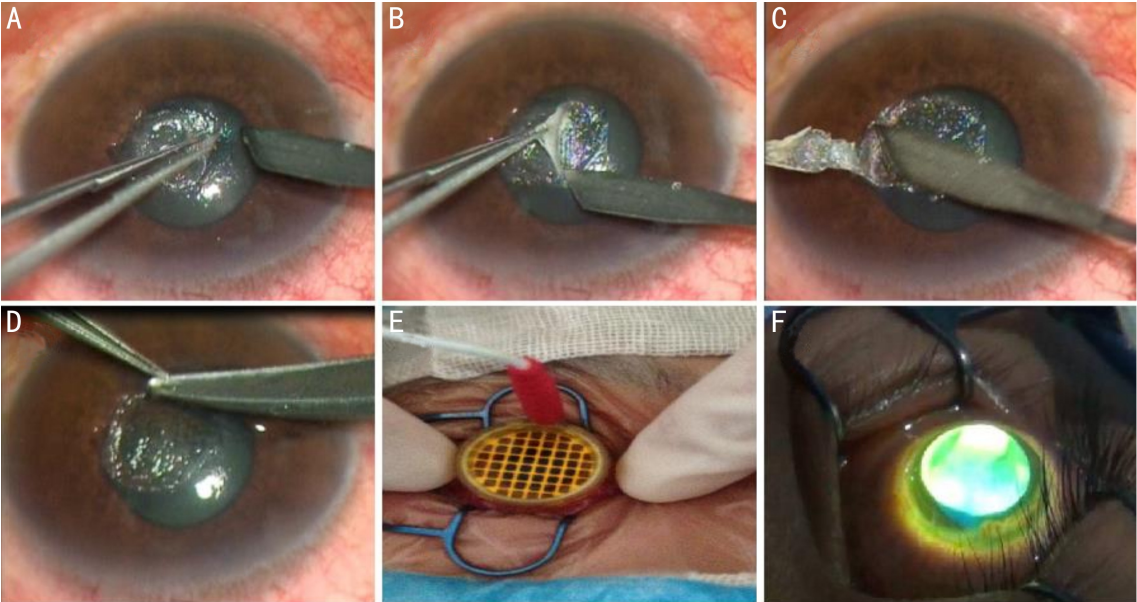


图 1 角膜病灶板层切除联合胶原交联手术过程 A: 自病灶边缘外 0.5–1 mm 处开始斜行切削; B: 切削时左手用镊子稍用力提起角膜浅层薄片, 与下方角膜夹角处可见白色纤维条带; C: 在切削终点处注意控制切削深度, 逐渐变浅; D: 用显微剪修剪创面边缘成斜形, 利于上皮修复; E: 通过离子导入装置将核黄素导入患者角膜内; F: 370 nm 紫外线 A 照射病变角膜。



图 2 病灶位于角膜中央区患者手术前后情况 A: 术前; B: 术后 1 d; C: 术后 60 d。

表 1 治愈患者不同时间视力变化情况 [n = 76, 眼(%)]

时间	UCVA			BCVA		
	提高	无变化	下降	提高	无变化	下降
上皮愈合后	43(57)	31(41)	2(3)	58(76)	18(24)	0
末次随访时	56(74)	20(26)	0	69(91)	7(9)	0

表 2 治愈患者手术前后视力比较 [n = 76, M(P₂₅, P₇₅), LogMAR]

视力	术前	上皮愈合后	末次随访时	Z	P
UCVA	0.70(0.52, 1.00)	0.56(0.30, 1.00) ^a	0.52(0.30, 0.82) ^{a, b}	90.230	<0.001
BCVA	0.65(0.52, 0.87)	0.52(0.30, 0.82) ^a	0.26(0.15, 0.40) ^{a, b}	126.606	<0.001

注: ^aP<0.0167 vs 术前; ^bP<0.0167 vs 上皮愈合后。

表 3 手术失败 3 眼患者的临床资料

病例	性别	年龄(岁)	病因	发病时长(d)	真菌鉴定结果	病灶最大直径(mm)		病灶最大深度(μm)		UCVA(LogMAR)		第二次手术方式
						第一次术前	第二次术前	第一次术前	第二次术前	第一次术前	末次随访时	
1	男	58	玉米叶划伤	18	茄病镰刀菌	4.0	5.0	182	206	0.9	0.5	角膜病灶板层切除术
2	男	54	树枝戳伤	21	茄病镰刀菌	5.0	6.0	194	213	1.0	0.6	角膜病灶板层切除术
3	女	64	不明	13	黑曲霉菌	5.0	5.0	120	265	0.7	0.3	球结膜瓣遮盖



图3 病灶位于角膜旁中央区患者手术前后情况 A:术前;B:术后1 d;C:术后92 d。

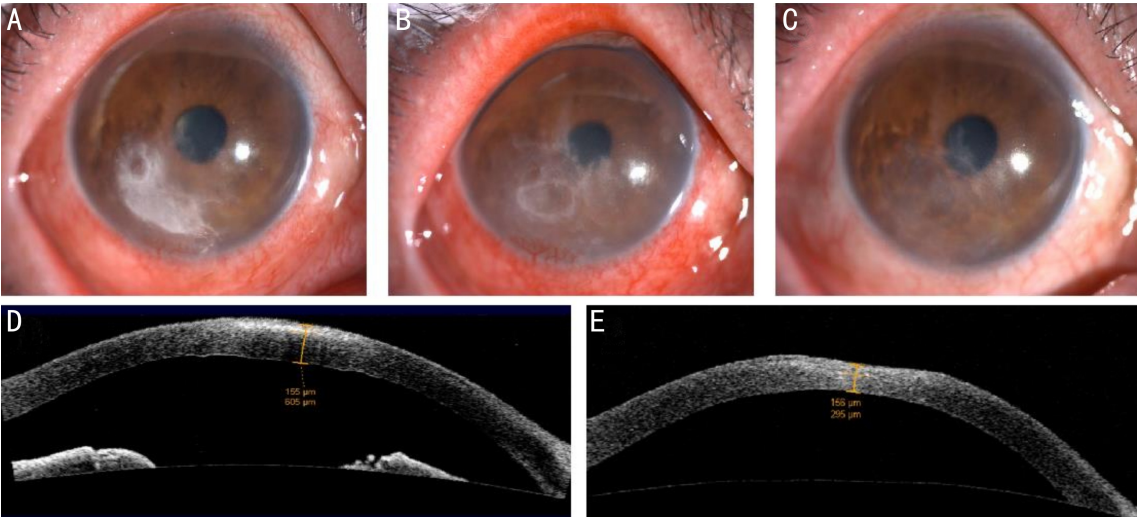


图4 病灶位于角膜周边区患者手术前后情况 A:术前;B:术后3 d;C:术后90 d;D:术前AS-OCT图像;E:术后90 d AS-OCT图像。

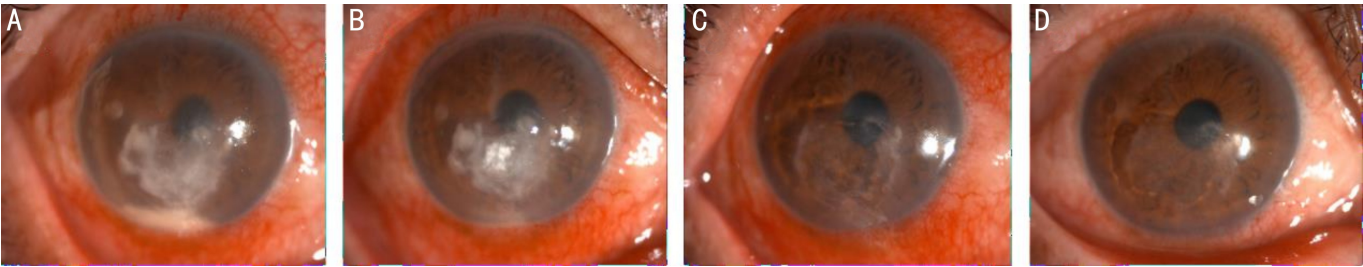


图5 合并前房积脓患者手术前后情况 A:术前;B:抗真菌药物治疗7 d,积脓明显减少但溃疡未好转;C:术后1 d;D:术后100 d。

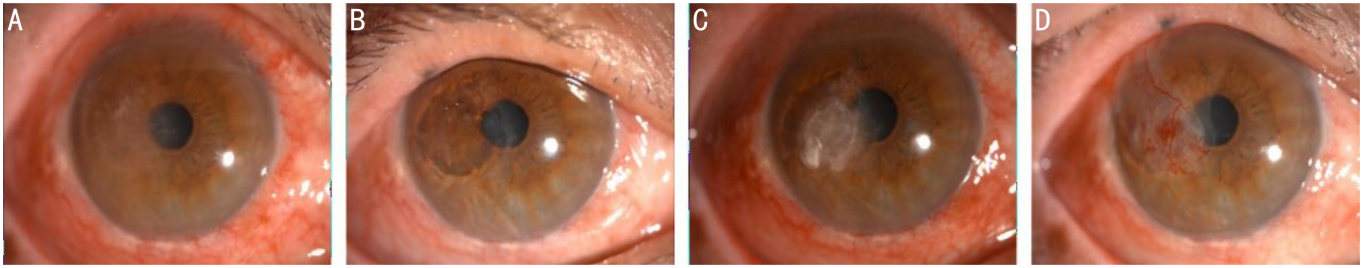


图6 角膜病灶板层切除联合胶原交联术后真菌复发行结膜瓣遮盖患者治疗前后情况 A:治疗前;B:治疗后1 d;C:治疗后5 d;D:结膜瓣遮盖治疗32 d。

2.3 微生物学检查 角膜刮片阳性 64 眼 (81%), 共聚焦显微镜阳性 71 眼 (90%), 真菌培养阳性 51 眼 (65%)。排名前三位的菌属分别为镰刀菌、曲霉菌、链格孢霉菌。合并前房积脓的 5 眼中有 3 眼真菌鉴定结果为镰刀菌, 2 眼真菌培养为阴性。真菌培养阳性 51 眼的菌种鉴定结果及合并前房积脓 5 眼的资料见表 4、5。

3 讨论

在发展中国家,真菌性角膜炎是一种重要的致盲性眼病,治疗极具挑战性^[2]。真菌性角膜炎早期首选药物治疗,主要包括全身用药(口服或静脉注射)、局部滴眼液治

表4 真菌培养阳性患者的菌种鉴定 n=51

真菌	株数	构成比(%)
镰刀菌属	31	61
茄病镰刀菌	28	55
尖孢镰刀菌	2	4
厚孢镰刀菌	1	2
曲霉菌属	14	28
黄曲霉	8	16
黑曲霉	5	10
土曲霉	1	2
链格孢属	4	8
假丝酵母属	2	4

表 5 前房积脓患者的临床资料

n=5

病例	性别	年龄(岁)	病因	发病 时长(d)	脓液 高度(mm)	病灶最大 直径(mm)	病灶最大 深度(μm)	愈合 时间(d)	真菌鉴定	UCVA(LogMAR)	
										术前	末次随访时
1	男	42	玉米叶划伤	23	2.5	6.5	194	8	茄病镰刀菌	2.0	0.8
2	女	58	不明	15	2	3.5	121	9	阴性	0.8	0.4
3	女	62	飞虫入眼	19	2	5	136	6	阴性	0.9	0.5
4	男	55	草根戳伤	21	3	5.5	265	7	茄病镰刀菌	1.7	0.6
5	男	58	板栗刺扎伤	18	1	4.5	186	7	茄病镰刀菌	1.0	0.4

疗等。全身用药毒副作用大,且仅有少量的药物被输送到眼部组织,因此只能作为真菌性角膜炎的辅助治疗方式^[3]。在临床上,真菌性角膜炎主要采取眼局部药物治疗。但目前临床上缺乏广谱、高效、低毒的药物,且现有的药物组织穿透性较差,生物利用度低,尤其是对于深部的真菌很难达到有效的药物浓度,导致治疗效果差^[4]。另外,商品化抗真菌滴眼液种类很少,多数是配置药,此类药物眼表刺激性大且由于治疗周期较长(一般长达2-90 d)^[5],患者往往难以坚持,在中途停药后出现病情加重,最终不得不采取手术治疗^[6]。角膜移植术是治疗真菌性角膜炎的有效治疗方式,能最大程度的清除病灶并保存一定的视力。但由于角膜供体缺乏且术后需要长期用药、定期复诊等限制,导致角膜移植技术无法在临床上广泛开展。因此,找到一种早期控制真菌性角膜炎的方法至关重要。

角膜病灶板层切除术可以在保留足够角膜厚度的前提下最大限度清除病灶表面坏死组织、真菌及其毒素、大量的炎症物质等,使创面尽快修复。此方式避免了全身用药的副作用,同时也解决了药物渗透性不佳、不能直达深部病灶、药效不持久等问题,可以明显缩短治疗时间。术后角膜病灶基本恢复透明,虽然愈合后仍会遗留浅层瘢痕,但较单纯药物治疗后遗留的瘢痕明显减轻,因此,大部分患者术后视力都有明显提高。

真菌感染引起角膜组织损伤的机制除了真菌本身及毒素的直接侵袭作用外,还与炎症过程中大量中性粒细胞的浸润有关^[7],其释放的胶原酶及蛋白溶解酶等能溶解角膜胶原纤维,引发角膜溃疡^[8]。既往大量的研究表明角膜胶原交联术也可以起到治疗真菌的作用,其作用机制有以下几点^[9]:(1)紫外光照射核黄素产生的光化学反应及核黄素本身非特异性光化学反应均可抑制病原微生物RNA或DNA复制,使RNA失活,从而减缓菌丝在活体角膜中的生长速度,降低侵入深度;(2)诱导角膜基质内胶原纤维相互交联而提高角膜硬度;(3)对真菌性角膜炎组织中的MMP-9有明显抑制作用,从而减轻其对角膜基质胶原组织的溶解破坏,促进溃疡尽快修复^[10]。因此,角膜胶原交联术可以辅助真菌性角膜炎的治疗。

You等^[11]使用角膜病灶板层切除术治疗浅层真菌性角膜炎,其治愈率为85.2%,7.4%的患者在术后3 d内角膜上皮修复。本研究选取的研究对象与其相比角膜病灶直径更大、感染深度更深,考虑到若单纯行角膜病灶板层切除手术,术后复发率较高,因此我们选择角膜病灶板层切除联合胶原交联术旨在降低复发率、提升治疗效果。本研究结果显示,角膜病灶板层切除联合胶原交联术治愈率为96%,且32%的患者在术后3 d内上皮愈合,较You

等^[11]研究相比,角膜病灶板层切除联合胶原交联术可提高治愈率并明显缩短了愈合时间。值得一提的是本研究中有1例1眼溃疡位于周边部的患者,病灶最大直径6.8 mm,根据以往的治疗经验可能需要行偏位的角膜移植手术,但我们尝试给患者实施了角膜病灶板层切除联合胶原交联术,最终患者保存裸眼0.05 LogMAR的视力且无排斥的风险,这个治疗效果可能是角膜移植手术亦无法达到的。因此,与单纯的角膜病灶板层切除术相比,联合角膜胶原交联术可能会对控制病情进展、缩短溃疡的愈合时间有益。研究表明,当角膜厚度超过350 μm时,紫外线照射并不能对角膜内皮造成损伤。本研究有73眼(旁中央区 and 周边区)病灶处剩余的健康角膜厚度均满足此标准,保证了治疗的安全性。另外,有6眼病灶位于中央区角膜,其剩余健康角膜厚度在302-335 μm之间,略低于安全标准。为减少术中紫外线照射对内皮的损伤,我们使用一次性软性角膜接触镜(厚度为84 μm)覆盖在角膜表面,末次随访时复查角膜内皮密度,发现并未对角膜内皮造成损伤。

角膜病灶切削的面积主要以溃疡边缘是否清晰为参考依据。若边界毛糙或湿润,说明病情仍在进展,应选择溃疡边缘外1 mm处开始切削,以减少术后真菌复发;若边界清晰说明病情已得到控制,术者会选择在溃疡边缘外0.5 mm处切削以减少术后散光的发生。角膜病灶板层切除的深度主要参考共聚焦显微镜和AS-OCT的检查结果。前者主要探查菌丝侵入的最大深度,后者主要观察病灶浸润的最大深度。本研究发现91%患者共聚焦显微镜探测到的最大菌丝深度较AS-OCT探测浸润的数值要小,可能与角膜表面的坏死物质遮挡影响共聚焦显微镜的探查深度有关。在手术切削时,术者会以二者中的最大值为参考标准,以减少术后复发的可能。此外,以往的研究认为前房积脓是菌丝穿透角膜进入前房的标志,也是导致真菌复发的一个重要体征。本研究中,有5眼合并前房积脓,其中3眼真菌培养结果为茄病镰刀菌,2眼患者真菌培养阴性。5眼在手术前经药物治疗后积脓均消退,角膜病灶板层切除联合胶原交联术后的愈合时间和视力恢复情况与其他病例并无差别。由此可见,前房积脓不一定是菌丝进入前房的标志,并不能作为病情严重程度或预后的判定指标,Ksiao等^[12]和谢立信等^[13]研究结果也证实了这点。本研究真菌培养结果显示镰刀菌是真菌性角膜炎的首要致病菌属(61%),与以往的研究结果类似^[14]。此类真菌菌丝多为水平生长,浸润深度多位于角膜的浅、中基质层,感染角膜后一般病情进展迅速,易形成菌丝苔被导致药物穿透性降低,因此建议早期行手术干预^[15]。

值得注意的是,虽然术者为经验丰富的医生,但为了

减少手术对正常角膜组织的损伤,术者仅切除了病灶周边0.5–1 mm 区域的透明角膜。而切除区域过小可能会导致菌丝残留,术后存在真菌复发的可能性。本研究中有3眼失败,其中2眼表现为病灶边缘处出现感染灶,1眼病灶中央处出现真菌复发。复发的原因分析如下:(1)病灶边缘复发的2眼真菌鉴定结果均为镰刀菌,二者在入院前均有使用妥布霉素地塞米松滴眼液的病史。既往的研究表明,皮质类固醇激素易使真菌菌丝活化,导致病灶周边的透明角膜也可能被菌丝入侵。(2)镰刀菌的生长方式为水平生长,因此仅仅切除病灶周围0.5–1 mm 的区域可能无法把菌丝全部切干净。(3)这2眼病灶浓厚且边界湿润,呈现明显的侵袭性,此种类型术后更容易复发。病灶边缘处复发的2眼经再次角膜板层切除手术,扩大切除范围后痊愈。而病灶中央处复发的这1眼非常有特点,术前角膜溃疡灶较表浅,仅有120 μm ,药物治疗无效。行角膜病灶板层切除联合胶原交联术后病情没有好转,反而出现明显加重。分析原因可能如下:(1)本例患者真菌培养结果为黑曲霉菌感染,由于黑曲霉菌的生长方式为斜行或垂直生长,若基底部没有完全切除干净,术后很容易出现真菌复发^[16]。(2)药敏试验结果显示对多种药物耐药,仅对两性霉素B敏感,因此药物治疗效果差。(3)手术本身也是一种创伤,可能会激惹菌丝繁殖,导致病情加重。此患者后续的治疗方案有以下三种:再次行病灶板层切除、球结膜瓣遮盖或者板层角膜移植手术。由于此患者的病灶位于角膜旁中央,如选择二次切除手术则剩余角膜厚度将低于300 μm ,导致角膜无法保持足够的张力。板层角膜移植手术不失为一种有效的治疗方式,可彻底清除病原菌并恢复部分有用的视力。但患者由于身体及家庭原因,无法长期滴药,也无法按时复诊,因此也不是最佳选择。球结膜瓣遮盖对真菌性角膜炎的治疗有明显的优势,移植的结膜血管能提供抗体,可以显著降低真菌的复发率且不需要长期的复诊。最终,患者通过球结膜瓣遮盖治疗后溃疡愈合(图6)。此患者术前的裸眼视力为0.7 LogMAR,末次随访时提高到了0.3 LogMAR,也取得了不错的治疗效果。

综上所述,角膜病灶板层切除联合胶原交联术操作简单、安全有效,且大多数患者术后能获得理想的视力效果。尤其是对药物治疗效果欠佳的真菌性角膜炎患者,可以显著降低角膜穿孔、真菌性眼内炎的发生率,还能为急需行角膜移植术却缺乏角膜供体来源的患者争取一定的缓冲时间。因此,角膜病灶板层切除联合胶原交联术有望成为真菌性角膜炎早期治疗的一种新的选择方式。本研究样

本量较小,随访时间较短,角膜病灶的位置、深度与角膜散光之间的关系尚需进一步研究。

利益冲突声明:本研究不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘丽梅论文选题与修改,初稿撰写;韩新红、明春秀数据收集及分析;张鹏飞文献检索;王超选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 陈懿,冉莉君,徐燕,等. 真菌性角膜炎病原学及其预后. 中华医院感染学杂志, 2019,29(18):2830–2834.

[2] 祝丽婷,郭玉娟,袁正,等. 真菌性角膜炎的治疗新进展. 中医眼耳鼻喉杂志, 2023,13(3):164–166,170.

[3] Awad R, Ghaith AA, Awad K, et al. Fungal keratitis: diagnosis, management, and recent advances. Clin Ophthalmol, 2024,18:85–106.

[4] Niu LZ, Liu X, Ma ZM, et al. Fungal keratitis: pathogenesis, diagnosis and prevention. Microb Pathog, 2020,138:103802.

[5] 刘欣,吴尚操,戎佳燕,等. 不同真菌菌属所致角膜炎的临床特点及转归差异. 眼科新进展, 2016,36(3):250–254.

[6] Harbiyeli İİ, Erdem E, Gökemli N, et al. Clinical and mycological features of fungal keratitis: a retrospective single-center study (2012–2018). Turk J Ophthalmol, 2022,52(2):75–85.

[7] 李奇,付玲玲. 角膜交联疗法治疗真菌性角膜疾病的研究进展. 国际眼科杂志, 2017,17(7):1258–1260.

[8] 黄金荣,万春泓,王雪林,等. 板层角膜移植术联合快速角膜胶原交联治疗难治性真菌性角膜溃疡. 国际眼科杂志, 2019,19(11):1955–1958.

[9] 潘士印,安娜,肖湘华,等. 角膜胶原交联方法联合那他霉素抗真菌效果研究. 国际眼科杂志, 2019,19(1):14–20.

[10] Liu SY, Fang SF, Zhang LJ. Photoactivated chromophore–corneal cross-linking accelerates corneal healing in fungal keratitis: an updated meta-analysis. Syst Rev, 2023,12(1):208.

[11] You XY, Li J, Li SX, et al. Effects of lamellar keratectomy and intrastromal injection of 0.2% fluconazole on fungal keratitis. J Ophthalmol, 2015,2015:656027.

[12] Ksiaz I, Abroug N, Mahmoud A, et al. Hypopyon: is-it infective or noninfective? Ocul Immunol Inflamm, 2021,29(4):817–829.

[13] 谢立信,史伟云,董晓光,等. 108例真菌性角膜炎的临床和组织病理学研究. 眼科研究,1999,17(4):283–285.

[14] 罗艳婷,杨珺铭,罗雅琪,等. 巨噬细胞在真菌性角膜溃疡中的作用. 国际眼科杂志, 2024,24(10):1582–1587.

[15] 周晓丹,杨玉倩,徐强崧. 真菌性角膜炎的致病菌属和转归及其影响因素分析. 国际眼科杂志, 2022,22(11):1892–1895.

[16] 张振佳,赵庆新,谢艳亭,等. 真菌性角膜炎病原学及与TLR2/MyD88/ NF- κ B p65 信号通路的关联. 中华医院感染学杂志, 2023,33(8):1244–1248.