

# 真菌性角膜溃疡的综合治疗及临床转归

范军华,汪美华

作者单位:(362000)中国福建省泉州市,解放军第180医院眼科中心

作者简介:范军华,男,毕业于第二军医大学研究生院,眼科学硕士,副主任医师,研究方向:眼表疾病、泪器病。

通讯作者:范军华.fjh180@126.com

收稿日期:2016-07-02 修回日期:2016-10-10

## Clinical outcome and effect of comprehensive therapy for fungal keratitis

Jun-Hua Fan, Mei-Hua Wang

Department of Ophthalmology, the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Jun-Hua Fan. Department of Ophthalmology, the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. fjh180@126.com

Received:2016-07-02 Accepted:2016-10-10

## Abstract

• **AIM:** To explore the effect of comprehensive therapy in the treatment of fungal corneal ulcer and clinical outcome.

• **METHODS:** A total of 159 cases 159 eyes fungal corneal ulcer patients took comprehensive therapy of 10 measures, followed up more than 3mo to observe the treatment effect and the final visual acuity in our hospital for treatment.

• **RESULTS:** The average hospitalization time of fungal corneal ulcer was(12.11±5.13)d. A total of 148 cases of 148 eyes were cured, and the cure rate was 93.1%; improvement in 8 cases, accounted for 5.0%; 3 cases were ineffective, accounted for 1.9%. The final visual acuity of 89 eyes ≥0.3, accounted for 56.0% (89/159). The final visual acuity of 136 eyes ≥0.1, accounting for 85.5% (136/159), and accounting for 91.9% in 148 cured patients.

• **CONCLUSION:** The comprehensive therapy in the treatment of fungal corneal ulcer has higher cure rate and visual acuity.

• **KEYWORDS:** fungal corneal ulcer; comprehensive therapy; corneal scarring; vision

**Citation:** Fan JH, Wang MH. Clinical outcome and effect of comprehensive therapy for fungal keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2112-2114

## 摘要

**目的:**探讨综合疗法治疗真菌性角膜溃疡的效果及临床转归。

**方法:**在我院接受治疗的真菌性角膜溃疡患者共159例159眼,采取10项综合措施治疗,随访3mo以上,观察溃疡愈合情况及最终视力。

**结果:**真菌性角膜溃疡平均住院时间12.11±5.13d,治愈148例148眼,治愈率93.1%,好转8例(5.0%),无效3例(1.9%)。最终视力≥0.3占56.0%(89/159)。最终视力≥0.1者占85.5%(136/159),在148例治愈患者中占91.9%(136/148)。

**结论:**采取综合疗法治疗真菌性角膜溃疡有较高的治愈率,视力恢复良好。

**关键词:**真菌性角膜溃疡;综合治疗;角膜瘢痕;视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.33

**引用:**范军华,汪美华.真菌性角膜溃疡的综合治疗及临床转归.国际眼科杂志2016;16(11):2112-2114

## 0 引言

真菌性角膜溃疡是常见的感染性角膜病,治疗时间长,即使治愈后也普遍留有浓厚的角膜斑翳,严重影响患者视力。近年来,随着那他霉素等新药物及新方法的应用,真菌性角膜溃疡的治愈率得到提高<sup>[1-2]</sup>,但在治愈真菌性角膜溃疡的同时,如何减少角膜斑翳的形成,尽最大可能恢复患者有用视力已成为角膜病医生研究的重点。近年来,我们通过不断研究,采取10项综合措施治疗真菌性角膜溃疡,取得了治愈率高,角膜斑翳少,视力恢复好的效果,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析我院2011年以来收治的真菌性角膜溃疡165例165眼,剔除入院时已溃疡穿孔或直接行角膜移植手术的6例6眼,共有159例159眼列入观察分析,其中63例63眼经涂片或真菌培养确诊为真菌感染,其余96例96眼则依据典型的临床表现和按真菌性角膜溃疡治疗有效而诊断。有院外治疗史134例(84.3%),有前房积脓者31例(19.5%)。溃疡直径1.5~8(平均3.5±1.2)mm。外院治疗时间2~45(平均8.8)d。年龄20~74(平均41.5±4.6)岁。

**1.2 方法** 所有真菌性角膜溃疡患者均接受以下综合治疗,并签署知情同意书:(1)全身抗真菌:静脉滴注氟康唑注射液0.2g/d;(2)局部抗真菌:那他霉素滴眼液联合氟康唑滴眼液点眼,开始3d白天每30min 1次,3d后改为每2h 1次,感染明显控制后再减至4次/d;(3)预防细菌感



图1 患者甲,男,52岁,真菌性角膜溃疡外院治疗1wk无效,溃疡面积大,视力眼前/手动。

图2 患者甲出院后2mo时随访,溃疡完全愈合,瘢痕轻微,矫正视力0.4。

图3 患者乙,女,45岁,真菌性角膜溃疡,外院治疗15d余效果差,入院视力指数/眼前。

图4 患者乙经综合治疗20d后,留轻微云翳,视力0.6,散光矫正后1.0。

染:利福平滴眼液4次/d,氧氟沙星眼膏1次/晚;(4)促进愈合:感染得到控制,溃疡边界变清晰时使用玻璃酸钠滴眼液点眼,4次/d;(5)病灶显微切除:入院治疗后,当溃疡表面坏死组织较厚,与周边健康组织界限清晰时,丁卡因表面麻醉后于显微镜下以5号一次性针头的斜面刮除溃疡表面松软坏死组织,暴露其下层较韧性的胶状坏死组织,以显微镊夹住坏死组织边缘,将针尖与角膜面成30°角刮切掉表层隆起的坏死组织,深度不超过健康组织平面;每3~5d当溃疡面坏死组织再次形成时,再次行病灶显微切除术,直至溃疡愈合、表面坏死组织消失。(6)热敷:每日4次,每次10min;(7)免疫调节治疗:予匹多莫德片口服增强免疫细胞吞噬力和活力;(8)营养支持治疗:口服维生素AD、复合维生素B等营养支持;(9)口服双氯芬酸钠等消炎止痛;(10)对症治疗:前房有炎症反应时,根据炎症程度分别予托吡卡胺或阿托品眼液散瞳;眼压高时予噻吗心安眼液点眼降眼压。治愈出院患者,出院后继续予那他霉素点眼,4次/d;玻璃酸钠眼液点眼,4次/d;氧氟沙星眼膏,每晚1次;口服氟康唑片,0.2g,1次/d,继续治疗2wk。患者出院后至少随访2mo,以最后一次随访视力为最终视力。

疗效判定:疗效按治愈、好转、无效3级评定。(1)治愈:红痛症状消失,角膜溃疡愈合,荧光素染色阴性,前房积脓消失。(2)好转:红痛症状减轻,角膜溃疡面积减小1/3以上,前房积脓减少或消失,但因经济或其它原因未坚持治疗者。(3)无效:治疗时间大于1wk,红痛症状无改善,角膜溃疡继续扩大、穿孔,前房积脓加重。

## 2 结果

真菌性角膜溃疡159例159眼,平均住院时间12.11±5.13d,治愈148例148眼,治愈率93.1%,好转8例(5.0%),无效3例(1.9%),无效患者予穿透性角膜移植治疗1例,眼球摘除2例。以针式眼压测量仪测量眼压高于正常者6例,均伴有前房积脓,经噻吗心安眼液点眼、前房积脓消退后眼压恢复正常。最终视力≥0.3者89例89眼(56.0%)。最终视力≥0.1者136例136眼占85.5%(136/159),在148例治愈患者中占91.9%(136/148)(图1~4)。

## 3 讨论

眼科界一直认为真菌性角膜溃疡难以治疗,并认为即使治愈角膜上也多留有浓厚的斑翳从而难以复明,因此,

在角膜供体充足的情况下,多直接采取角膜移植治疗。近年来,随着那他霉素的广泛应用及对真菌性角膜溃疡病理机制的深入研究,真菌性角膜溃疡的治愈率得到明显提高,但真菌性角膜溃疡治愈后如何减少角膜瘢痕的形成,为患者恢复有用视力,仍是角膜病医生深感棘手的问题。

根据病理学机制,瘢痕修复是人体损伤的基本修复方式,角膜组织坏死愈合后瘢痕组织的大小和致密程度,与以下因素有关<sup>[3-4]</sup>:(1)损伤坏死程度:角膜组织如坏死彻底,将主要由纤维肉芽组织填充形成瘢痕,对于坏死不彻底、纤维胶原等组织架构尚完整的,则由细胞沿胶原支架增生爬行修复,愈后纤维瘢痕少,经组织塑形后能大致恢复原状;(2)损伤坏死灶大小:损伤或坏死灶面积越大、越深,愈合后瘢痕越大越致密;(3)损伤坏死的时间:病程越长,炎症越持久,纤维肉芽生长越紊乱,瘢痕越明显;(4)创面有无异物或坏死物附着:角膜创面的坏死组织、病原体或异物能改变创面的愈合过程和性质,诱发持续的炎症损害,趋化中性粒细胞持续释放各种蛋白酶类,从而导致角膜组织持续溶解,加大溃疡的深度、广度和坏死程度,最终加重瘢痕的形成。因此,要减少真菌性角膜溃疡愈合后瘢痕的形成,必须围绕以上四点进行。一方面要早期杀灭真菌菌体,减少真菌导致的直接损害,防止溃疡面进一步扩大;另一方面,要及时清除坏死组织和菌体,减少诱发间接性损害,促进溃疡及早愈合。本研究设计的综合治疗中,根据真菌性角膜溃疡的病理特点,通过联合不同机制的抗真菌药物(杀菌剂和抑菌剂),联合不同的使用方法(杀真菌药那他霉素局部使用直接作用于菌体,抑真菌药氟康唑全身并局部使用抑制真菌生长),分阶段采取不同的点药频次(早期频繁点眼尽早控制感染,真菌大部分杀灭后减少点眼频次以减轻药物毒副作用),充分利用利福平所具有的协同抗真菌活性及预防细菌感染的作用<sup>[5]</sup>,以匹多莫德分散片等免疫调节剂增强机体自身免疫细胞吞噬力和活力。通过以上综合措施,达到尽早杀灭真菌、减轻组织坏死、防止溃疡持续扩大、缩短溃疡愈合时间的目的,从而减少角膜瘢痕的形成。同时,我们通过反复的病灶显微切除,及早清除溃疡表面的坏死组织和内含的真菌,一方面可减少坏死组织和菌体诱发的持续炎症反应和蛋白溶解酶的释放,减轻溃疡的发展和组织坏死程度,另一方面有利于抗真菌药物直接与深层的菌丝发生作用,有助于杀灭真菌,缩短治疗时间<sup>[6-7]</sup>。为促进溃疡修复,在

病灶显微切除后,我们使用玻璃酸钠(透明质酸钠)促进溃疡的修复。研究表明<sup>[8-10]</sup>,透明质酸钠(HA)可在细胞表面形成一层HA外壳,形成细胞周分子笼(pericellular molecular cage,PMC)。PMC对细胞具有两种物理功能:(1)滤器作用,可使细胞免受炎症细胞侵害,并抵挡毒素、氧自由基及蛋白酶对细胞的破坏作用;(2)稳定细胞受体及感受器的作用。此外,HA还通过细胞表面的HA受体,达到促进细胞(特别是上皮细胞)生长和组织修复的作用<sup>[8,11]</sup>。因此,在真菌性角膜溃疡病灶显微切除术后使用玻璃酸钠滴眼液,可以保护细胞免受毒素、氧自由基及蛋白酶破坏,减轻炎症反应,促进细胞生长和修复,有助于减少角膜瘢痕的形成。双氯芬酸钠及散瞳药的使用,可以减轻患者疼痛和眼睑痉挛,减少眼泪稀释眼药水,利于药物渗透。热敷及活血药物,则有利于改善角膜缘微循环,促进角膜营养和愈合。

本研究表明,虽然许多真菌性角膜溃疡面积较大,侵犯较深,但角膜组织不如细菌性角膜溃疡坏死彻底,溃疡处角膜基质纤维支架尚存,只要治疗及时,措施得当,感染及早得到控制,角膜细胞能沿着残存的胶原纤维支架修复受损角膜,因而瘢痕组织相对较少,视力恢复良好。

#### 参考文献

1 张凌,瞿玲辉,杨于力,等.角膜基质层间注射两性霉素B治疗难治

性真菌性角膜溃疡的临床观察.第三军医大学学报 2012;34(24):2507-2509

2 王冬梅,陈光胜,黄明汉.那他霉素在真菌性角膜溃疡愈合中的治疗作用.国际眼科杂志 2010;10(4):744-745

3 白海青,金梅玲,赵桂秋,等.镰刀菌和曲霉菌性角膜溃疡的组织病理学特点.中华眼科杂志 2004;40(5):341-342

4 李玉林.病理学.第7版.北京:人民卫生出版社 2013:27-37

5 高长凤,陈祖基.咪康唑,克霉唑与利福平联合应用的抗真菌作用.眼科研究 1991;9(3):161-164

6 范军华,汪美华,钟福炉.反复病灶显微切除联合玻璃酸钠点眼治疗真菌性角膜溃疡.中国实用眼科杂志 2014;32(12):1437-1440

7 曾庆延,董晓光,史伟云,等.真菌孢子黏附和基质金属蛋白酶在角膜真菌感染中的作用.中华眼科杂志 2004;40(11):774-777

8 凌沛学.透明质酸.北京:中国轻工业出版社 2000:55-59,69-72

9 Rilla K, Tiihonen R, Kultti A, et al. Pericellular hyaluronan coat visualized in live cells with a fluorescent probe is scaffolded by plasma membrane protrusions. *J Histochem Cytochem* 2008;56(10):901-910

10 Belda JJ, Artoa A, Gareia-Manzanares MD, et al. Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: experimental model. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(6):1213-1218

11 Tammi RH, Tammi MI. Hyaluronan accumulation in wounded epidermis: a mediator of keratinocyte activation. *J Invest Dermatol* 2009;129(8):2046-2058