

那他霉素在真菌性角膜溃疡愈合中的治疗作用

王冬梅¹, 陈光胜¹, 黄明汉²

作者单位:¹(545000)中国广西壮族自治区柳州市红十字会医院眼科 柳州市眼科医院; ²(530000)中国广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院眼科

作者简介:王冬梅,女,硕士,主治医师,研究方向:角膜病与屈光手术学。

通讯作者:黄明汉,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与屈光手术学. drhuangminghan@163.com

收稿日期:2009-12-03 修回日期:2010-03-29

Observation of therapeutical effect of natamyc in fungal corneal ulcer

Dong-Mei Wang¹, Guang-Sheng Chen¹, Ming-Han Huang²

¹Eye Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ming-Han Huang, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. drhuangminghan@163.com

Received:2009-12-03 Accepted:2010-03-29

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of natamyc in curing fungal corneal ulcer by a case-control study of natamyc and fluconazole.

• METHODS: Eighty-four cases with fungal corneal ulcer were divided into two groups with 42 cases in each group. Natamyc and fluconazole were used for each group respectively.

• RESULTS: Twenty-one cases were cured, 34 cases were effectively and 8 cases were ineffective, the effective rate was 81% in natamyc group. In fluconazole group, the corresponding number of cases was 11, 29, 13 respectively, and the effectively and ineffectively, effective rate was 69%. There was no significant difference between the two groups in effective rate ($\chi^2 = 1.587, P > 0.05$); there was a significant difference between the two groups in cure rate ($\chi^2 = 5.048, P < 0.05$), and also a significant difference between the two groups in average period of therapy which was 16.7 ± 7.68 days in natamyc group and 28.6 ± 7.3 days in fluconazole group ($t = 7.94, P < 0.01$).

• CONCLUSION: Natamyc is more effective than fluconazole in treatment of fungal corneal ulcer, which can be generalized in clinic.

• KEYWORDS: natamyc; therapeutical effect; fungal corneal ulcer

Wang DM, Chen GS, Huang MH. Observation of therapeutical effect of natamyc in fungal corneal ulcer. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):744-745

摘要

目的:通过对那他霉素和氟康唑治疗真菌性角膜溃疡的对照研究,探讨那他霉素在真菌性角膜溃疡愈合中的治疗作用。

方法:对84例确诊真菌性角膜溃疡患者随机分为甲、乙两组,每组42例,分别用那他霉素眼液及氟康唑眼液进行治疗。

结果:那他霉素组治愈21例,有效34例,无效8例,有效率81%;氟康唑组治愈11例,有效29例,无效13例,有效率69%;两组有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.587, P > 0.05$);两组治愈率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.048, P < 0.05$),那他霉素组治愈率(50%)明显高于氟康唑组(26%);那他霉素组有效治疗时间(16.7 ± 7.68d),明显低于氟康唑组(28.6 ± 7.3d),两组差异显著,有统计学意义($t = 7.94, P < 0.01$)。

结论:那他霉素对真菌性角膜溃疡具有较好的治疗作用,优于氟康唑。值得临床推广使用。

关键词:那他霉素;治疗作用;真菌性角膜溃疡

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.044

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

0 引言

真菌性角膜炎是一种致盲率很高的感染性角膜疾病。其发病常与植物性外伤有关,目前尚缺少广谱、高效的抗真菌药^[1],治疗十分棘手。故真菌性角膜溃疡确诊后规范治疗是取得疗效的保证。现就我们使用那他霉素、氟康唑等治疗84例资料完整的角膜溃疡患者的疗效分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象 对2006-08/2009-08收治的84例患者随机分为成甲(那他霉素)、乙(氟康唑)两组,每组42例。甲组男23例,女19例,职业多为农民,植物性外伤35例(83%);年龄20~66(平均45.4 ± 15.38)岁;乙组男22例,女20例,职业也多为农民,植物性外伤37例(88%);年龄5~72(平均46.7 ± 16.56)岁;其中轻、中、重度分别为10例(23%)、19例(45%)、13例(32%)。两组患者年龄、性别、职业、病情相似,具有可比性。诊断依据^[2]:角膜损伤史及长期使用抗生素、激素史。裂隙灯检查角膜表现化脓性浸润病灶,表面粗糙干燥,稍隆起,外围可见免疫环,早期浅层炎症可出现角膜实质水肿、皱襞、房水混浊,常伴前房积脓。症状体征分离:自觉症状轻,病灶严重。局部溃疡刮片显微镜下找到菌丝或真菌培养阳性。临床分级:初诊时角膜病变分级^[3]:轻度:病灶局限于角膜浅层,病灶周围角

膜透明。中度:病灶向角膜基质深层发展,并累及内皮。重度:病灶累及角膜全层,合并内皮斑及前房积脓。治疗标准:治愈:疼痛症状消失,角膜溃疡愈合,荧光素染色(-),前房积脓消失,后弹力层皱褶及水肿消失,视力提高;有效:疼痛症状减轻,角膜溃疡部分愈合,前房积脓减少或消失,荧光素染色(±),后弹力层皱褶及水肿明显减轻,角膜后沉淀物(KP)明显减少,视力无变化或有提高;无效:各种症状改善不明显,用药后病灶无变化或扩大,前房积脓无消失或有并发症发生。

1.2 方法 甲组给予 Alcon 公司生产的 50g/L 那他霉素混悬滴眼,角膜病变轻度及中度级:滴眼 1 次/h,3~4d 后改为 1 次/d;重度:每 0.5h 1 次,3~4d 后改为 1 次/h,稳定后改为 7 次/d,1 滴/次;乙组给予氟康唑注射液点眼,角膜病变轻度者 1 次/h,中度及重度者 0.5h 1 次,同时给予氟康唑注射液全身静脉注射 0.2g/d,及氟康唑注射液 1mL 结膜下注射,1 次/d。10d 后复查肝肾功能并视病情停止全身及球结膜下注射。辅助治疗:口服维生素、消炎痛减轻前房反应、常规给予 10g/L 阿托品眼液散瞳,碱性成纤维生长因子眼液促进角膜上皮生长,合并细菌或病毒感染加用 3g/L 氧氟沙星眼液及阿昔洛韦眼液局部点眼,点眼的频率根据病情轻重决定。对于角膜病变重度者予清创及碘酊烧灼 1~2 次/wk。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。两样本率的比较采用卡方检验,两组有效治疗时间采用 *t* 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者年龄、性别、病情相似,具有可比性。那他霉素组 42 例治愈 21 例,有效 34 例,无效 8 例,有效率 81%;氟康唑组 42 例,治愈 11 例,有效 29 例,无效 13 例,有效率 69%;两组有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.587$, $P > 0.05$);那他霉素组治愈率(50%)明显高于氟康唑组(26%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.048$, $P < 0.05$);那他霉素组有效治疗时间($16.7 \pm 7.68d$)明显低于氟康唑组($28.6 \pm 7.30d$),差异有统计学意义($t = 7.94$, $P < 0.01$)。无效者 6 例行破坏性手术,12 例行一次或多次结膜瓣遮盖术,3 例行穿透性角膜移植术。治疗过程中,那他霉素组出现眼部刺痛感明显 5 例,氟康唑组口服 10~21d 复查肝功能无 1 例异常后停药。

3 讨论

真菌性角膜炎是一种由致病真菌引起的致盲率极高的感染性角膜病变。随着临床上广谱抗菌素、皮质类固醇及抗病毒药物的广泛使用,真菌性角膜炎发病率逐渐增多,病情也更加严重^[4]。尤其在农村的发病率更高。本研究中农民植物性外伤者 72 例。其发生率占 86%。植物性外伤导致角膜上皮损伤,破坏了角膜上皮的屏障作用,是发生角膜溃疡的重要原因,加之该病起病慢,初期症状不明显,更容易延误治疗时机,因此应该加强对农村的宣传教育,注意劳动保护,避免本病的发生。而一旦有眼部的不适应及时就诊,做到早确诊,早用药。氟康唑组对真菌性角膜溃疡有一定的疗效(69%)但与那他霉素组疗效

差异有显著性。其原因可能是:氟康唑能抑制前真菌细胞壁必要成分麦角甾醇合成酶,使麦角甾醇合成受阻,破坏真菌细胞的完整性,从而影响真菌细胞的生长和繁殖,眼内通透性高,但对部分真菌有耐药(镰刀菌及曲霉菌)^[5,6],因而作用有一定的限制,有时需要较长时间方可奏效,治愈后不能立即停药,仍需维持一段时间,以减少复发。治疗过程中发现那他霉素组对于轻型患者恢复较快,次日可明显见效,1wk 内溃疡可局限,边缘洁净,上皮逐渐长入,2wk 左右病灶逐渐愈合。中型病例病程较长,1wk 内前房积脓开始吸收,菌苔逐渐脱落、溃疡浸润停止,上皮逐渐修复并经过较长时间(3~8wk),终遗留不同程度的薄翳、斑翳或白斑。重型者病程几乎相同,但当菌苔脱落的同时,上皮修复不能同步形成,致使溃疡处大面积角膜变薄,不能抵御眼内压力致后弹力层膨出甚至穿孔。在研究中还发现对于重症者前房积脓未找到真菌者那他霉素组治疗多有效,可见到明显的角膜溃疡局限变薄,但对于顽固的真菌感染侵入眼内者,疗效不佳,病情难以控制,则行厚结膜瓣遮盖,穿透性角膜移植乃至眼内容物剜除术。那他霉素是从链丝菌培养液中分离出的四烯类抗生素,主要通过与其真菌细胞膜上的麦角固醇结合,形成多烯类固醇复合物,改变细胞膜的通透性,影响细胞膜的特质运转,使真菌细胞内的基本成分流出而致细胞死亡。口服不吸收,注射给药毒性大,仅用于局部用药。因其难溶于水,临床上使用 50g/L 混悬滴眼液。眼部能耐受且无毒性^[7],国外报道用于角膜真菌病的疗效较传统抗真菌药物好(如两性霉素和制霉菌素等)^[8]。局部应用那他霉素可以在角膜实质层内聚积达到有效浓度,但在眼内液中却达不到,混悬滴眼液能与病灶表面坏死物结合而延长其作用时间所以用于真菌感染的早期治疗效果非常显著,滴眼 1d 后症状就可明显改善,溃疡面可局限。故不失为治疗浅中层角膜溃疡的首选用药。值得临床推广使用。对于中及重度的角膜溃疡,在使用那他霉素改善角膜溃疡表面后角膜变薄易致后弹力层膨出甚至穿孔,此时应及时行薄结膜瓣覆盖局部溃疡面,以增加角膜血运及抵抗眼内压力,促进溃疡愈合。

参考文献

- 王玉玲,王舸,罗秀梅.真菌性角膜溃疡 15 例延误诊治分析.河北医药 2004;26(9):736
- 王学红,兰宇,李彩萍,等.真菌性角膜炎的早期诊断与治疗体会.中国实用眼科杂志 2006;4(24):399-400
- 贺焱,孙秉基,赵东卿,等.真菌性角膜炎的临床特征及疗效观察.中华眼科杂志 2000;36(5):358
- 徐春军,姜华,杨姣,等.那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎疗效观察.眼科研究 2003;4(2):223
- 张文华.应重视感染性角膜病的综合治疗.中华眼科杂志 1998;34(1):5-7
- Luttrill JK, Wan WL, Kubak BM, et al. Treatment Of ocular fungal infections with oral flaconazole. *Am J Ophthalmol* 1995;119(4):477-481
- 陈伟芳,王家平,庄国斌,等.那他霉素治疗真菌性角膜炎的初步观察.眼科 2000;9(3):179-180
- 秦启贤.临床真菌学.上海:复旦大学出版社、上海医科大学出版社 2001:475