

二性霉素 B 前房冲洗治疗深层真菌性角膜炎的临床应用

李清韬

作者单位:(445000)中国湖北省恩施市,湖北民族学院附属医院眼科

作者简介:李清韬,男,主治医师,硕士,研究方向:眼底病及眼外伤。

通讯作者:李清韬. softsearch@yahoo.cn

收稿日期:2011-03-25 修回日期:2011-06-01

Clinical curative effect of irrigating the anterior chamber with solution of amphotericin B to treat the fungal keratitis

Qing-Tao Li

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Qing-Tao Li. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, Hubei Province, China. softsearch@yahoo.cn

Received: 2011-03-25 Accepted: 2011-06-01

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical curative effect of irrigating the anterior chamber with solution of amphotericin B to treat the fungal keratitis.

• METHODS: Forty-two patients (42 eyes) were included in this study. The patients were randomly divided into two groups. One was experimental group: the treatment included local and systemic application of fluconazole and combination of irrigating the anterior chamber with solution of amphotericin B. The other was control group: local and systemic fluconazole was used, irrigating the anterior chamber with 9g/L sodium chloride injection. Ulcer healing, hypopyon absorption, vision and other complications were observed.

• RESULTS: The data of ulcer healing of experimental group and control group were compared, the result was $P=0.001$. The data of hypopyon absorption of experimental group and control group were compared, the result was $P=0.003$. They had statistical significance. The data of vision of the patients before and after the treatment were compared, the result was $P=0.300$, the difference had no statistical significance.

• CONCLUSION: Irrigating the anterior chamber with solution of amphotericin B to treat the fungal keratitis reduces fungal keratitis ulcer healing and hypopyon absorption time and the complications.

• KEYWORDS: amphotericin B; anterior chamber

irrigation; fungal keratitis

Li QT. Clinical curative effect of irrigating the anterior chamber with solution of amphotericin B to treat the fungal keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(7):1194-1196

摘要

目的:评价二性霉素 B 溶液前房冲洗治疗深层真菌性角膜炎的临床疗效。

方法:选取我科 2006-02/2010-02 治疗的深层真菌性角膜炎患者 42 例 42 眼,随机分为两组,实验组局部及全身应用氟康唑联合应用二性霉素 B 溶液进行前房冲洗治疗;对照组局部及全身应用氟康唑并应用 9g/L 氯化钠注射液进行前房冲洗治疗。观察溃疡面的愈合、前房积脓的吸收、视力情况及其他并发症的情况。

结果:实验组与对照组溃疡面愈合的情况比较, $P=0.001$;前房积脓吸收的情况比较, $P=0.003$,均具有统计学意义。治疗前后视力情况比较, $P=0.300$,其差异无统计学意义。

结论:二性霉素 B 溶液前房冲洗治疗深部真菌性角膜炎缩短了溃疡愈合及前房积脓吸收的时间,减少了并发症的发生。

关键词:二性霉素 B;前房冲洗;真菌性角膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.07.021

李清韬.二性霉素 B 前房冲洗治疗深层真菌性角膜炎的临床应用.国际眼科杂志 2011;11(7):1194-1196

0 引言

真菌性角膜炎是严重的致盲性眼病,在我国其发病的群体主要是农民。目前真菌性角膜炎的治疗仍然很棘手,特别是深层真菌性角膜炎的治疗更为困难。为了探讨二性霉素 B 前房冲洗治疗深层真菌性角膜炎的临床疗效,我们于 2006-02/2010-02 将深层真菌性角膜炎患者采用随机对照的临床实验方法对其疗效进行评价,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2006-02/2010-02 在我科治疗的真菌性角膜炎患者 42 例 42 眼,随机分为两组。病例入选条件:(1)角膜刮片实验室检查确诊真菌性角膜炎;(2)角膜病灶深度 $>1/3$ 角膜 CT;(3)存在前房积脓,前房积脓程度参照前房积血的分度分为 I、II 及 III 度。实验组 21 例,其中男 15 例,女 6 例,年龄 27~69(平均 45)岁,右眼 12 例,左眼 9 例。I 度积脓 7 例,II 度积脓 11 例,III 度积脓 3 例。病程 7~94d。对照组 21 例,其中男 13 例,女 8 例,年龄 29~71(平均 42)岁,右眼 15 例,左眼 6 例。I 度积脓 9 例,II

度积脓 10 例,Ⅲ度积脓 2 例。病程 10 ~ 86d。

1.2 方法 实验组应用氟康唑注射液 100mL 静脉点滴, 2 次/d, 氟康唑滴眼液滴眼, 1 次/h, 酌情加用对症支持治疗。入院后完善相关检查, 排除全身其他疾病后, 配制 10mg/L 二性霉素 B 溶液行前房穿刺冲洗, 视病情确定冲洗次数。所有患者的治疗均知情同意。对照组仅应用氟康唑注射液 100mL 静脉点滴, 2 次/d, 氟康唑滴眼液滴眼, 1 次/h, 并应用 9g/L 氯化钠注射液冲洗前房, 酌情加用对症支持治疗。观察指标: (1) 溃疡灶愈合情况: 每天用裂隙灯观察溃疡灶, 每周用荧光素染色确定溃疡面大小。(2) 前房积脓情况: 每天用裂隙灯观察前房积脓情况, 并记录前房积脓消失时间, 若治疗过程中积脓反复则时间累加。(3) 视力情况: 记录患者治疗前后的视力变化。(4) 其他并发症情况观察记录是否发生角膜穿孔、并发性白内障、继发性青光眼及眼内炎等并发症的情况。

统计学分析: 应用 SPSS 13.0 统计软件对所得的数据进行处理和分析, 对两组溃疡愈合情况采用重复测量资料的方差分析, 对两组前房积脓情况采用两独立样本的秩和检验, 对两组治疗前后的视力情况分别采用配对资料的秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溃疡灶愈合情况 实验组每周观察溃疡灶直径缩小程度分别为: 1wk 时 $1.26 \pm 0.42\text{mm}$, 2wk 时 $1.10 \pm 0.31\text{mm}$, 3wk 时 $1.05 \pm 0.29\text{mm}$, 4wk 时 $1.13 \pm 0.31\text{mm}$; 对照组每周观察溃疡灶缩小程度分别为: 1wk 时 $0.84 \pm 0.29\text{mm}$, 2wk 时 $0.77 \pm 0.22\text{mm}$, 3wk 时 $0.75 \pm 0.22\text{mm}$, 4wk 时 $0.66 \pm 0.33\text{mm}$ 。其数据经 SPSS 13.0 统计软件行重复测量资料的方差分析, 分析实验组与对照组溃疡灶缩小情况得 $F = 42.680$, $P = 0.001$, 其差异具有统计学意义。

2.2 前房积脓情况 实验组前房积脓吸收时间 $\leq 3\text{d}$ 者 9 例, $\leq 7\text{d}$ 者 5 例, $\leq 14\text{d}$ 者 5 例, $> 14\text{d}$ 者 2 例; 对照组前房积脓吸收时间 $\leq 3\text{d}$ 者 3 例, $\leq 7\text{d}$ 者 3 例, $\leq 14\text{d}$ 者 4 例, $> 14\text{d}$ 者 11 例。其数据经 SPSS 13.0 统计软件行秩和检验得实验组与对照组前房积脓吸收情况比较, $P = 0.003$, 其差异具有统计学意义。

2.3 视力情况 实验组治疗前视力光感者 3 例, 手动者 5 例, 数指者 9 例, $0.02 \sim$ 者 3 例, > 0.1 者 1 例; 治疗后视力光感者 2 例, 手动者 3 例, 数指者 10 例, $0.02 \sim$ 者 4 例, ≥ 0.1 者 2 例。其数据经 SPSS 13.0 统计软件行配对资料的秩和检验得 $P = 0.300$, 其差异无统计学意义。对照组治疗前视力光感者 4 例, 手动者 4 例, 数指者 10 例, $0.02 \sim$ 者 2 例, ≥ 0.1 者 1 例; 治疗后视力光感者 3 例, 手动者 4 例, 数指者 9 例, $0.02 \sim$ 者 3 例, ≥ 0.1 者 2 例。其数据经 SPSS 13.0 统计软件行配对资料的秩和检验得 $P = 0.515$, 其差异无统计学意义。

2.4 其他并发症情况 实验组出现并发性白内障 1 例, 角膜穿孔者 1 例, 未出现其他并发症; 对照组出现角膜穿孔 3 例, 并发性白内障 3 例, 继发性青光眼 1 例及眼内炎 1 例。

3 讨论

真菌性角膜炎在热带、亚热带发病率较高, 有超过

105 种真菌可引起眼部感染, 主要致病菌有丝状菌如镰孢菌属、曲霉菌属、酵母菌, 念珠菌属、青霉菌等^[1]。由于临床上缺乏有效地抗真菌药物, 因此患者的病程长, 角膜感染严重, 有的甚至合并穿孔^[2]。

涂片检查是早期快速诊断真菌感染的有效方法, 随病变进展, 不同部位重复刮片可提高阳性率^[3]。100g/L KOH 湿片法是诊断真菌性角膜炎最快速、最常用的手段, 阳性率为 72.2% ~ 99.2%^[4]。我国是个农业大国, 农民在真菌性角膜炎的发病率占首位, 而农民首先就诊的医院大多是基层医院, 从而简单实用的 KOH 湿片法显得格外重要。

目前抗真菌的药物主要有: 多烯类、唑类、嘧啶类及烯丙胺类等, 其中那他霉素被作为治疗丝状真菌导致的真菌性角膜炎的一线药物^[5], 由于那他霉素不溶于水, 临床常用混悬液, 但此液对角膜结膜通透性极差, 因此滴眼液仅用于浅表的角膜感染灶^[2]。动物实验表明, 结膜下、前房内、玻璃体内注射那他霉素来治疗角膜深部真菌感染是不可取的, 这样并不能达到治疗目的, 反而会增加眼部的刺激症状和毒性^[6]。氟康唑是三唑类药物, 动物和临床实验证实口服氟康唑对念珠菌、隐球菌、曲霉菌及球孢子菌感染有效, 眼局部应用对白色念珠菌性角膜炎效果好, 但其它念珠菌和镰刀菌等对其不敏感。优点是全身毒副作用低, 口服及静脉应用吸收良好, 能自由穿透进入眼内, 且炎症反应中穿透力增强^[3]。杨立东等^[7]应用氟康唑角膜基质内注射治疗真菌性角膜炎取得了较好的疗效。然而由于临床上氟康唑的广泛应用, 也导致了其耐药性的发生从而导致临床治疗的失败。

因此, 对于深部真菌性角膜炎应采用联合用药的方式。但由于基层医院对抗真菌药物的缺乏, 二性霉素 B 成为我们的选择。二性霉素 B 作为传统的抗真菌药物, 其具有以下特点: (1) 二性霉素 B 对曲霉菌、念珠菌及新型隐球菌抗菌活性强, 部分镰刀菌 (35%) 对其敏感, 不易产生耐药。其它药物 (包括匹马霉素) 治疗无效的真菌性角膜炎合并前房积脓患者, 全身或局部应用二性霉素 B 后痊愈^[3]。二性霉素 B 作为传统抗真菌药物体外敏感试验表现出很高的抗菌活性, 可作为真菌性角膜炎的一线用药^[8]。(2) Kaushik 报道二性霉素 B $7.5 \sim 10\mu\text{g}$ 前房内注射治疗严重黄曲霉毒性角膜炎合并前房积脓, $1 \sim 3$ 次注射后感染治愈, 且未见角膜及晶状体毒性反应^[2]。我们实验中使用的二性霉素 B 溶液的浓度是 10mg/L, 依据前房及后房的容积约 0.31mL ^[9], 故最后残留于眼内的二性霉素 B 的总量约 $7.75\mu\text{g}$ 。其剂量与 Kaushik 所报道的前房注射的剂量相当。

在研究中, 我们采用了二性霉素 B 前房冲洗的方式, 从研究结果看, 该方法的应用缩短了真菌性角膜炎溃疡面愈合及前房积脓吸收的时间, 而且减少了其他并发症的发生。我们认为, 采用二性霉素 B 进行前房冲洗有以下优点: (1) 直接清除了前房内积脓, 消除了眼内的病灶。虽然前房积脓并不是真菌已进入眼内的指标, 但前房内脓液的清除减少了其对虹膜及晶状体的刺激, 避免了一些并发症的发生; (2) 前房内注射能使药物在房水达到较高的质量浓度, 而目前的抗真菌滴眼液穿透力较差, 故前房内注

射敏感抗真菌药物是治疗顽固的、尤其是波及内皮层或前房的真菌性角膜炎的有效治疗方式^[10]。用二性霉素 B 药液冲洗,等同于前房注射了二性霉素 B,解决了其眼内渗透性差的缺点,从而提高了治疗效果。而且根据本组实验的结果,单纯应用 9g/L 氯化钠注射液并没有达到相同的疗效;(3)二性霉素 B 与氟康唑的联合应用,提高了对耐药菌株的治疗效果。

但由于我们的研究尚属于小样本的研究,有以下问题亟待进一步来解决:(1)前房穿刺冲洗是否会增加真菌性眼内炎或细菌性眼内炎发生的几率,虽然在我们的研究中并没有发生,但其确实性尚待进一步观察;(2)在本组实验中,根据患者治疗前后的视力变化情况推断二性霉素 B 没有明显的视网膜毒性。但由于有报道称即使是低剂量的二性霉素 B 玻璃体腔注射对模型动物的观察发现了视网膜毒性^[11],因此其前房冲洗的安全性尚需进一步的研究。

综上所述,我们认为采用二性霉素 B 溶液进行前房冲洗作为深部真菌性角膜炎的治疗方法,其具有明显的治疗效果,并减少了并发症的发生。特别是目前角膜移植的材料稀缺,有效地抗真菌治疗将给予患者等待角膜移植的时间,从而拥有更多复明的机会,因此更具有重要的现实意义。由于我们的研究属于小样本,故尚需进一步的多中

心随机性的大样本研究以探讨安全有效的治疗真菌性角膜炎的方法。

参考文献

- 1 何彦,潘志强. 真菌性角膜炎诊治进展. 中华眼科杂志 2009;45(9):860-864
- 2 李凤鸣. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2004:1216-1220
- 3 谢立信. 真菌性角膜炎. 中华眼科杂志 2003;39(10):638-640
- 4 翟华蕾,谢立信. 真菌性角膜炎的临床研究进展. 中华医学杂志 2007;87(33):2372-2374
- 5 Sonogo-Krone S, Sanchez-Di D, Martino D, *et al.* Clinical results of topical fluconazole for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(7):782-787
- 6 董贤慧,高维娟. 纳他霉素治疗真菌性角膜炎研究进展. 中国实用眼科杂志 2009;27(10):1069-1071
- 7 杨立东,徐深,杨云东,等. 角膜基质内注射氟康唑治疗真菌性角膜炎的疗效观察. 中国实用眼科杂志 2006;24(8):830-832
- 8 马文江,赵少贞,侯光华,等. 真菌性角膜炎真菌鉴定及药物敏感实验分析. 国际眼科杂志 2009;9(6):1157-1158
- 9 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:73
- 10 瞿玲辉,李良毛. 真菌性角膜炎的药物治疗进展. 眼科研究 2010;28(2):178-182
- 11 Wu L, Tapia-Herrera G. Fungal Endophthalmitis. *Curr Fungal Infect Rep* 2009;3(1):55-61