

# 真菌性角膜炎患者的临床特征及病原菌分布

田甜<sup>1</sup>, 田鹏鹏<sup>2</sup>

作者单位:(434000)中国湖北省荆州市,长江大学附属第一医院<sup>1</sup>眼科;<sup>2</sup>检验科

作者简介:田甜,毕业于天津医科大学,硕士,住院医师,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:田甜.dmtt-316@163.com

收稿日期:2015-09-18 修回日期:2015-12-16

## Clinical characteristics and distribution of pathogens in fungal keratitis

Tian Tian<sup>1</sup>, Peng-Peng Tian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology;<sup>2</sup>Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Tian Tian. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China. dmtt-316@163.com

Received:2015-09-18 Accepted:2015-12-16

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical characteristics and distribution of pathogens in patients with fungal keratitis and to provide evidence for diagnosis and treatment of this disease.

• **METHODS:** The clinical data of 98 cases (98 eyes) with fungal keratitis from January 2012 to July 2015 in the First Affiliated Hospital of Yangtze University were retrospectively reviewed.

• **RESULTS:** The main cause for fungal keratitis was corneal injury by plants. The inappropriate use of contact lenses and glucocorticoids therapy were the next cause. Almost all of the patients had hyphae moss, pseudopodia, immune ring, and satellite signs. A few of patients had endothelial plaque and anterior chamber empyema. The majority pathogens of fungal keratitis was *Fusarium* spp (73.5%), followed by *Aspergillus* spp (13.2%), *Candida* spp (9.2%) and others (4.1%). Sixty-five patients (65 eyes) treated with 5% natamycin were cured. The condition of 15 patients was improved. Eighteen patients were invalid, in which 13 patients became better and 5 patients became worse after voriconazole was added into the therapy, leading to amniotic membrane cover in 3 patients and eyeball removal in 2 patients at last.

• **CONCLUSION:** *Fusarium* genus is the predominant pathogen for fungal keratitis in Jingzhou. Natamycin can be used as the preferred drug for the prevention and treatment for fungal keratitis. The clinicians should pay attention to the fungal keratitis, in order to early

diagnosis and timely treatment.

• **KEYWORDS:** fungal keratitis; pathogen; natamycin; retrospective

**Citation:** Tian T, Tian PP. Clinical characteristics and distribution of pathogens in fungal keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):124-126

## 摘要

**目的:**分析真菌性角膜炎的临床特征及病原菌的分布,为临床诊疗提供依据。

**方法:**回顾性分析2012-01/2015-07在长江大学附属第一医院诊治的98例98眼真菌性角膜炎患者的临床资料。

**结果:**真菌性角膜炎最主要由植物外伤引起,其次是糖皮质激素的应用及隐形眼镜的不当使用。几乎所有患者出现菌丝苔被、伪足、免疫环、卫星灶等体征,少数患者出现内皮斑和前房积脓。真菌性角膜炎的致病菌主要以镰刀菌属为主(73.5%),其次为曲霉属(13.2%)、念珠菌属(9.2%),其他菌属4.1%。65例65眼患者在选择5%那他霉素滴眼液后治愈,15例15眼患者病情明显好转,其余18例18眼患者病情无明显好转,联合伏立康唑后13例13眼病情好转,5例5眼病情继续恶化,最终3例3眼羊膜遮盖,2例2眼眼球摘除。

**结论:**真菌性角膜炎在荆州地区的主要流行菌种为镰刀菌。那他霉素眼液可作为临床预防和治疗真菌性角膜炎首选药物。临床医师应加强对真菌性角膜炎的了解,以便早期诊断和及时治疗。

**关键词:**真菌性角膜炎;病原菌;那他霉素;回顾性分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.34

**引用:**田甜,田鹏鹏.真菌性角膜炎患者的临床特征及病原菌分布.国际眼科杂志2016;16(1):124-126

## 0 引言

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是由致病性真菌引起的感染性角膜病,是感染性角膜病致盲的主要原因之一,在发展中国家尤其如此<sup>[1-2]</sup>。近年来由于植物性外伤的增多、广谱抗生素或激素的大量滥用、隐形眼镜的不当使用、眼科手术和角膜移植的广泛开展以及AIDS、糖尿病、免疫缺陷病等患者不断增多,FK的发病率呈逐年上升趋势<sup>[3-4]</sup>。故我们回顾性分析了98例98眼真菌性角膜炎患者,而了解该病的临床特征、病原菌类型及诊断和治疗过程显得尤为重要。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性收集2012-01/2015-07在长江大学附属第一医院眼科确诊的真菌性角膜炎患者98例98眼,其中男55例55眼,女43例43眼,年龄12~92(平均

56.5±16.8)岁,患者以农民居多。眼科临床表现:患者感染早期眼部刺激症状较轻,病变发展严重后,眼部出现明显的异物感、视物模糊、分泌物增多等症状。患者诊断标准参照感染性角膜炎临床诊疗专家共识<sup>[5]</sup>:真菌性角膜炎患者典型体征可有菌丝苔被、伪足、免疫环、内皮斑、卫星灶和前房积脓等。(1)菌丝苔被:表现为角膜病灶处灰白轻度隆起,外观较干燥,无光泽,与下方炎症反应组织紧密相连;(2)伪足:在角膜感染病灶边缘呈树枝状浸润,也称为毛刺;(3)卫星灶:位于角膜主要感染灶周围,与主病灶之间看似没有直接联系的、小的浸润或溃疡灶;(4)免疫环:在角膜感染灶周围的环形浸润,与感染灶之间有一模糊的透明带;(5)内皮斑:位于角膜内皮面的圆形或不规则形斑,常见于病灶下方或周围;(6)前房积脓:判断角膜炎严重程度的重要指标之一,多发生于感染已达角膜深基质层或菌丝已穿透角膜后弹力层进入前房者。

## 1.2 方法

**1.2.1 裂隙灯检查及角膜刮片镜检** 在裂隙灯下观察记录角膜病灶特征。0.5%盐酸丁卡因局部麻醉后,在裂隙灯下行角膜刮片,送至微生物实验室进行10%氢氧化钾(KOH)湿片镜检,检测真菌、细菌等病原菌。

**1.2.2 真菌培养及鉴定** 将刮取的角膜坏死物接种于马铃薯葡萄糖琼脂培养基上进行真菌培养,菌种鉴定通过经验丰富的工作人员经乳酸酚棉兰染色、革兰染色及菌落形态进行鉴定。

**1.2.3 治疗方法** (1)眼表病灶局部清理:抗生素滴眼液点眼,常用药物为喹诺酮类抗生素,联合那他霉素滴眼液点眼每1~2h 1次,以盐酸布比卡因滴眼液点眼3次,进行表面麻醉,在显微镜下用消毒小圆刀片仔细刮除角膜溃疡病灶,避免损伤正常角膜上皮,直至表面牙膏状物质清除干净,再用消毒棉棒蘸取碘伏溶液涂擦创面,按压2min,然后用生理盐水冲净结膜囊。2~3d清创1次直至创面明显好转。(2)曲霉菌感染者加用口服伏立康唑,第1个24h的首次负荷剂量为每12h 1次,每次400mg,24h后改为维持剂量,2次/d,每次200mg,疗程视患者用药后的临床疗效及微生物学检测结果而定,一般连续治疗2wk。(3)手术治疗重症感染者因药物治疗不佳、病灶扩大者行羊膜移植术,严重眼内炎者行眼内容物摘除术。

**疗效标准:**(1)治愈:症状消失,角膜病灶消失,荧光素钠无染色,无继发性青光眼、真菌性虹膜炎、葡萄膜炎、真菌性眼内炎等并发症,无前房积脓。(2)好转:症状明显减轻,溃疡面积明显缩小,极少量荧光素染色,无并发症,前房积脓减少或者消失。(3)无效:症状无缓解或加重,角膜病灶无缩小或继续扩大,角膜穿孔,或发生继发性青光眼、虹膜炎、眼内炎等并发症,前房积脓明显增多,视力下降。

## 2 结果

**2.1 流行病学分析** 在98例98眼真菌性角膜炎病因中,植物性外伤61例61眼(62.2%),使用糖皮质激素12例12眼(12.2%),隐形眼镜使用不当10例10眼(10.2%),眼部手术史相关者8例8眼(8.2%),滥用广谱抗生素5例5眼(5.1%),其他原因2例2眼(2.1%)。真菌性角膜炎在秋冬季发病率较高。几乎所有患者出现菌丝苔被、伪足、免疫环、卫星灶等体征,少数患者出现卫星灶和前房积脓。

**2.2 病原菌的种类及分布** 在真菌性角膜炎中分离的98株病原性真菌,其中镰刀菌属最常见,为72例72眼(73.5%);其次为曲霉属13例13眼(13.2%);念珠菌属9例9眼(9.2%);包括白色念珠菌5例5眼、热带念珠菌2例2眼、光滑念珠菌2例2眼;其他菌属4例4眼(4.1%),包括链格孢属2例2眼、赛多孢霉属1例1眼、瓶霉1例1眼。

**2.3 治疗结果** 在真菌菌种鉴定结果前,根据病史和临床体征采取经验治疗,65例65眼患者在选择5%那他霉素滴眼液后治愈,15例15眼患者病情明显好转,其余18例18眼患者病情无明显好转,在获得药物敏感性试验结果后,联合伏立康唑,13例13眼病情好转,5例5眼病情继续恶化,最终3例3眼羊膜遮盖,2例2眼眼球摘除。

## 3 讨论

湖北省荆州市地处于江汉平原,毗邻长江,农作物包括小麦、油菜、稻谷、棉花等,种植面积大,种类多,农业人口占大多数,为植物性外伤引起的眼部真菌感染,特别是角膜真菌感染提供了非常便利的条件。镰刀菌、曲霉、念珠菌等真菌是重要的植物病原菌,也普遍存在于自然界中。当植物枝叶划伤角膜时,可能会使得真菌黏附于角膜表面,进而入侵,引起角膜感染。本研究中发现患者大多数来自农村,男性较多,常常由于劳动中被植物枝叶划伤或异物入眼,导致感染。此外患者中存在隐形眼镜使用不当、激素使用及广谱抗生素使用,也是重要原因。提示临床医生在诊断真菌性角膜炎时应格外注意其病因,为准确诊断提供帮助。

根据世界卫生组织报告,角膜病已经成为一种主要的致盲性眼病,尤其是在发展中国家,其致盲率仅次于白内障<sup>[6]</sup>。同时在我国,FK的发病率在感染性角膜炎中已经排在首位<sup>[7]</sup>。本研究真菌性角膜炎以镰刀菌最常见,其次为曲霉属、念珠菌属,与国内外的调查结果相似<sup>[7-8]</sup>。真菌性角膜炎起病缓慢、病程长,可持续2~3mo,常在发病数天内出现角膜溃疡。

本研究中应用的真菌检测方法有角膜刮片镜检和真菌培养。KOH湿片法对菌丝有较高的检出率,还可以检测有无合并细菌感染,其阳性率高达90%<sup>[9-10]</sup>。郑永征等<sup>[11]</sup>用2%汞溴红水溶液染色荧光显微镜检查真菌的阳性预测值高于KOH湿片法,达95.60%。角膜刮片不但有利于诊断,还能清除一部分病灶坏死物,有利于药物的渗透,提高治疗效果<sup>[12]</sup>。真菌培养是诊断真菌感染的证据,不仅可以对培养出的真菌进行菌种鉴定,而且可以对常用抗真菌药物进行药物敏感性试验,为临床选择合理的抗生素、达到更好的疗效提供依据。但是由于标本取材困难,标本量较少,且基于分离培养的真菌鉴定方法耗时较长(3~7d),使得其检出率较低,常常导致漏诊或误诊。故现在一些技术如共聚焦显微镜检查已经在临床应用<sup>[13-14]</sup>,还有以核酸为基础的PCR和DNA测序技术,已被广泛用于病原微生物的研究,在真菌性角膜炎的诊断也在不断的研究中<sup>[15-16]</sup>。

真菌性角膜炎患者角膜病灶表面较干燥,常常合并菌丝苔被、伪足、卫星灶、内皮斑、前房积脓等症状。本研究大部分患者早期眼部刺激症状较轻,未引起重视,待病变发展严重后,眼部出现明显的异物感或刺痛、视物模糊、分泌物增多等症状。大部分患者出现菌丝苔被、伪足、免疫环、内皮斑,少数患者(10例)出现卫星灶和前房

积脓等症状,最后导致治疗效果不明显。

真菌性角膜炎应根据病情的轻重及病程制定多元化的治疗方案。早期主要依靠抗真菌药物;当病变主要在角膜浅基质层时,在手术显微镜下清创或联合结膜遮盖术;药物治疗效果不佳、病变累及角膜深基质层时,行角膜移植术。药物治疗时在未鉴定菌种前,经验用药,首选5%那他霉素滴眼液,可联合0.5%氟康唑眼液;获得药敏试验结果后可选择药物联用;临床治愈后应维持用药2~4wk,预防复发;严重真菌感染者,需联合口服或静脉滴注抗真菌药等<sup>[5]</sup>。本试验中80例眼患者使用5%那他霉素眼液取得较好的临床效果——治愈或明显好转,未取得疗效的18例眼患者中,联合伏立康唑后,13例眼病情好转,仍有5例眼病情恶化,最终行羊膜遮盖和眼球摘除。

由于真菌性角膜炎的发病率越来越高,且致盲率也很高,病情发展严重时,常常难以治愈,造成严重后果。故临床医师应掌握真菌性角膜炎的流行病学特点、病原菌分布及症状体征,将有助于对真菌性角膜炎的早期诊断和及时治疗,从而达到提高治愈率、挽救患者眼睛的目的等。

#### 参考文献

- 1 杜兆东,梁涛,赵桂秋,等.真菌性角膜炎病原菌的流行病学调查.青岛大学医学院学报 2007;43(2):174-175
- 2 Saha S, Banejee D, Khetan A, et al. Epidemiological profile of fungal keratitis in urban population of West Bengal, India. *Oman Ophthalmol* 2010;2(3):114-118
- 3 Shi W, Wang T, Xie L, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation.

*Ophthalmology* 2010;117(5):890-896

- 4 Shukla PK, Kumar M, Keshava GB. Mycotic keratitis: an overview of diagnosis and therapy. *Mycoses* 2008;51(3):183-199
- 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 Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001;79(3):214-221
- 7 Xie L, Zhong W, Shi W, et al. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophthalmology* 2006;113(11):1943-1948
- 8 鹿秀海,高彦,张莉,等.真菌性角膜炎334例的病原学分析. *中华眼科杂志* 2013;49(1):12-15
- 9 Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, et al. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis: a three-year study. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(4):315-321
- 10 钟文贤,谢立信,史伟云,等.真菌性角膜炎654例感染谱分析. *中华医学杂志* 2006;86:1681-1685
- 11 郑永征,谢茂松,刘光辉,等.2%汞溴红染色镜检法在真菌性角膜炎诊断中应用. *中国实用眼科杂志* 2014;32(12):1464-1467
- 12 邓先明,王丽娅,孙声桃,等.真菌性角膜炎致病菌属与疾病预后的关系. *中国实用眼科杂志* 2014;32(7):824-828
- 13 裴森,姬亚州,吴爱红,等.共聚焦显微镜对真菌性角膜炎板层角膜切除联合羊膜移植临床观察. *中国实用眼科杂志* 2014;32(9):1097-1100
- 14 陈薇婴.真菌性角膜炎实验室诊断方法的对比分析. *中国实用眼科杂志* 2015;33(6):617-620
- 15 贺丹,万雪,高嵩,等.真菌性角膜炎的病原学分析及鉴定. *中华微生物学和免疫学杂志* 2014;34(1):19-22
- 16 Menassa N, Bosshard PP, Kaufmann C, et al. Rapid detection of fungal keratitis with DNA - stabilizing FTA filter paper. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1905-1910