

真菌性角膜炎的致病菌菌属和转归及其影响因素分析

周晓丹, 杨玉倩, 徐强崧

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

作者单位: (215101) 中国江苏省苏州市中西医结合医院眼科
作者简介: 周晓丹, 副主任医师, 研究方向: 角膜病。
通讯作者: 周晓丹. buguo28@163.com
收稿日期: 2022-01-04 修回日期: 2022-10-14

摘要

目的: 探究真菌性角膜炎致病菌菌属分布情况, 分析影响其临床转归的主要因素。

方法: 前瞻性研究。选取 2018-03/2021-03 于我院就诊的真菌性角膜炎患者 102 例, 均先予联合抗真菌药物治疗, 药物治疗无效则行手术治疗。治疗前通过真菌培养分析致病菌菌属分布情况及不同致病菌患者手术率, 并根据临床转归情况将纳入患者分为临床转归良好组 (76 例) 和临床转归不良组 (26 例), 探究真菌性角膜炎临床转归的影响因素。

结果: 纳入患者 102 例中真菌检查结果呈阳性 74 例 (72.5%), 药物治疗无效转手术治疗的患者 13 例 (12.7%), 不同致病菌属感染患者手术率比较有显著差异 ($P < 0.05$), 镰刀菌属致病患者手术率显著高于其他菌属。与临床转归不良组比较, 临床转归良好组患者病程更短, 溃疡面积、浸润深度、前房积脓更小, 居住地多为城镇, 致病菌多为除镰刀菌以外者 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地是影响临床转归的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

结论: 真菌性角膜炎主要致病菌有镰刀菌、曲霉菌等, 镰刀菌属致病菌后药物治疗效果更差, 病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地情况均可影响该病临床转归。

关键词: 真菌性角膜炎; 真菌培养; 菌属分布; 抗菌药物; 临床转归

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.25

Analysis of pathogenic bacterial genera and outcome of fungal keratitis and their influencing factors

Xiao-Dan Zhou, Yu-Qian Yang, Qiang-Song Xu

Department of Ophthalmology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou 215101, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao - Dan Zhou. Department of Ophthalmology, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese

and Western Medicine, Suzhou 215101, Jiangsu Province, China. buguo28@163.com

Received: 2022-01-04 Accepted: 2022-10-14

Abstract

• **AIM:** To explore the distribution of pathogenic bacterial genera in patients with fungal keratitis and to analyze the main factors affecting its clinical outcome.

• **METHODS:** A prospective study was conducted. A total of 102 patients with fungal keratitis treated in our hospital from March 2018 to March 2021 were included in the study. They were treated with combined antifungal drugs therapy first, and surgery was performed if the drug treatment was ineffective. The distribution of the pathogenic bacteria genera and the surgical rate of patients with different pathogenic bacteria were analyzed through fungus culture before treatment, and patients were divided into cured (76 cases) and not cured (26 cases) groups according to their clinical outcome. The main factors affecting the clinical outcome of fungal keratitis were explored.

• **RESULTS:** Among the 102 patients included, 74 patients (72.5%) had positive fungal test results, and 13 patients (12.7%) were treated by surgery due to the ineffective drug therapy. There were significant differences in the surgical conversion rate of patients affected by different pathogenic bacteria genera ($P < 0.05$). The conversion rate of patients with *Fusarium* was significantly higher than that of other pathogenic bacteria. Compared with not cured group, cured group had shorter course of disease, less ulcer area, infiltration depth and hypopyon. Most of them lived in cities and towns, and most of the pathogenic bacteria were fungi other than *Fusarium* ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the course of disease, ulcer area, infiltration depth, hypopyon, pathogenic bacteria and residence were the risk factors affecting clinical outcome ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The main pathogenic bacteria of fungal keratitis are *Fusarium*, *Aspergillus*, etc. The drug treatment effect of *Fusarium* is worse. The course of disease, ulcer area, infiltration depth, hypopyon, pathogenic bacteria and residence can affect the clinical outcome of fungal keratitis.

• **KEYWORDS:** fungal keratitis; fungus culture; distribution of bacterial genera; antibacterial drugs; clinical outcome

Citation: Zhou XD, Yang YQ, Xu QS. Analysis of pathogenic bacterial genera and outcome of fungal keratitis and their influencing factors. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(11):1892-1895

0 引言

角膜炎属常见眼科疾病,主要由外界病原体或自身因素致使角膜组织出现炎症反应。角膜炎可根据致病原因分为感染性、非感染性两大类。真菌性角膜炎属感染性角膜炎,且其在感染性角膜炎发病率中占比高达 61.9%^[1]。真菌性角膜炎由致病真菌引发,目前已知约有超 70 种真菌感染可导致角膜炎^[2]。该病患者多表现为轻度视力障碍、眼痛、畏光、角膜溃疡等。真菌性角膜炎具有进展慢、病程长等特点,具有极高致盲率^[3]。临床治疗真菌性角膜炎多以抗真菌药物入手,如多烯类联合嘧啶类药物,在角膜刮片、真菌培养结果出来后根据患者情况进一步调整用药,而后根据恢复治疗效果调整用量。从目前的治疗数据分析,有效抗菌药物少,多数真菌性角膜炎患者临床疗效不佳,致盲、复发率高,严重威胁患者身体健康^[4-5]。为加深对真菌性角膜炎的了解程度,提高治疗效率,必须尽快了解真菌性角膜炎致病菌属分布情况,深挖其临床转归影响因素。基于此,本研究纳入真菌性角膜炎患者 102 例进行分析,探讨真菌性角膜炎的致病菌属及转归影响因素,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2018-03/2021-03 于我院就诊的真菌性角膜炎患者 102 例,其中男 53 例,女 49 例;年龄 34~74(平均 56.30±8.13)岁;病程 1~21(平均 11.40±4.78)d;文化程度大专及以下 75 例,本科及以上 27 例;溃疡面积 ≥15mm² 60 例,<15mm² 42 例;浸润深度 ≥0.25mm 32 例,<0.25mm 70 例;前房积脓 ≥3mm² 31 例,<3mm² 71 例;居住地为农村 64 例,城镇 38 例;病因为植物性外伤 27 例,其他外伤 13 例,无诱因 62 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》内容,经医院伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意且签署知情同意书。

1.1.1 诊断标准 参考《临床诊疗指南·眼科学分册》中关于真菌性角膜炎的诊断标准:(1)体格检查可见白色、乳白色、灰色角膜浸润灶,致密,外表干燥且表面欠光泽,呈现牙膏或苔垢样外观,部分有角膜内皮斑,前房积脓^[6];(2)实验室涂片检查可发现真菌菌丝;(3)10%~20%氢氧化钾湿片角膜刮片检查呈阳性,可观察到真菌菌丝;(4)角膜共焦显微镜检查可见病灶内真菌病原体;(5)角膜组织活培养阳性,可得真菌致病菌种。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准,确诊真菌性角膜炎;(2)年龄 18~75 岁;(3)单眼发病;(4)首次发病且发病到首次治疗时间不超过 21d;(5)角膜浸润面积 ≥2mm×2mm;(6)药物治疗为首要治疗方案。排除标准:(1)角膜出现穿孔或有穿孔趋势;(2)混合性感染;(3)合并糖尿病等代谢疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等;(4)有糖皮质激素使用史;(5)无法按时随诊。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 药物治疗 采用两性霉素 B 滴眼液(1.5g/L)、氧氟沙星眼膏(3g/L)、酮康唑滴眼液(3g/L)联合治疗,10min/次。浸润深度达 1/2~3/4 角膜厚度且疼痛明显的患者口服伊曲康唑胶囊(每次 100mg)或氟康唑注射液(100mg)与生理盐水(250mL)混合静脉滴注。

1.2.1.2 手术治疗 药物治疗 14d 后病灶无缩小,炎症未控制或无控制趋势则行手术治疗。根据患者具体情况选

择手术方案,病灶直径 ≥6mm、浸润深度 <1/2 角膜厚度进行角膜病灶切除与结膜瓣覆盖术;病灶直径 ≥6mm、浸润深度 1/2~3/4 角膜厚度进行角膜板层移植术。

1.2.2 观察指标 (1)致病菌属分布情况,刮取角膜病灶组织,涂抹至玻片,将标本接种于培养基中保持 28℃ 孵化 2wk。根据菌落菌丝、分生孢子情况进行菌种鉴定并记录致病菌属分布情况。(2)手术情况,记录不同致病菌患者手术情况。(3)临床转归情况,根据治疗后随访情况对患者进行临床转归分级^[7]:I 级指使用抗真菌药物即可去除病灶且治疗后 3mo 无复发情况;II 级指除抗真菌药物外还需联合手术治疗且治疗后 3mo 无复发、无严重并发症;III 级指药物治疗、手术治疗时出现并发症(青光眼、眼内炎、无光感等),治疗后 3mo 内复发。I 级、II 级为临床转归良好,III 级为临床转归不良。

统计学分析:用 SPSS 22.0 软件进行数据的统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,如四格表中存在理论频数小于 5 的单元格则采用 Fisher 确切概率法。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Logistic 回归分析影响临床转归的危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌性角膜炎患者致病菌属分布情况 纳入真菌性角膜炎患者 102 例,真菌检查结果呈阳性 74 例(72.5%),致病菌属包括镰刀菌、曲霉菌、链格孢菌等,见表 1。

2.2 不同致病菌患者手术情况 纳入患者 102 例中药物治疗无效后转手术治疗者 13 例(12.7%)。镰刀菌、曲霉菌、链格孢菌、其他菌属致病患者手术率分别为 31.4%(11/35)、5.6%(1/18)、8.3%(1/12)、0(0/9),差异有统计学意义($P = 0.039$),其中镰刀菌属致病患者手术率显著高于其他菌属。

2.3 临床转归影响因素分析 根据治疗后临床转归情况将纳入患者分为临床转归良好组(76 例)和临床转归不良组(26 例),两组患者病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地情况差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。以上述 6 项指标为自变量,临床转归情况为因变量,采用向前法筛选自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地是影响临床转归的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 真菌性角膜炎患者致病菌属分布情况

致病菌	例数	占比(%)
镰刀菌	35	47.3
茄病镰刀菌	19	25.7
尖孢镰刀菌	10	13.5
其他	6	8.1
曲霉菌	18	24.3
黄曲霉菌	8	10.8
烟曲霉菌	6	8.1
其他	4	5.4
链格孢菌	12	16.2
其他*	9	12.2

注:* :其他包括酵母菌感染 2 例,禾草蠕孢霉菌感染 4 例,小孢子菌感染 3 例。

表2 两组患者临床资料比较

临床资料	例数	临床转归良好 (n=76)	临床转归不良 (n=26)	χ^2	P	例 (%)
性别				0.050	0.824	
男	53	39(73.6)	14(26.4)			
女	49	37(75.5)	12(24.5)			
年龄(岁)				1.278	0.258	
≤58	57	40(70.2)	17(29.8)			
>58	45	36(80.0)	9(20.0)			
病程(d)				10.524	0.001	
≤14	66	56(84.8)	10(15.2)			
>14	36	20(55.6)	16(44.4)			
溃疡面积(mm ²)				12.655	<0.001	
≥15	60	37(61.7)	23(38.3)			
<15	42	39(92.9)	3(7.1)			
浸润深度(mm)				33.628	<0.001	
≥0.25	32	12(37.5)	20(62.5)			
<0.25	70	64(91.4)	6(8.6)			
前房积脓(mm ²)				16.001	<0.001	
≥3	31	15(48.4)	16(51.6)			
<3	71	61(85.9)	10(14.1)			
致病菌属				8.462	0.004	
镰刀菌	35	20(57.1)	15(42.9)			
其他*	67	56(83.6)	11(16.4)			
病因				2.063	0.356	
植物性外伤	27	19(70.4)	8(29.6)			
其他外伤	13	8(61.5)	5(38.5)			
无诱因	62	49(79.0)	13(21.0)			
居住地				4.850	0.028	
农村	64	43(67.2)	21(32.8)			
城镇	38	33(86.8)	5(13.2)			

注: *:其他包括黄曲霉菌、链格孢菌、其他真菌感染及真菌培养阴性。

表3 影响临床转归的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	-2.274	0.909	6.262	0.012	0.103	0.017~0.611
溃疡面积	1.686	0.900	3.506	0.024	5.397	0.924~31.511
浸润深度	3.425	0.892	14.745	<0.001	30.730	5.349~176.539
前房积脓	2.517	0.847	8.840	0.003	12.397	2.358~65.169
致病菌属	1.616	0.814	3.942	0.047	5.033	1.021~24.808
居住地	3.046	1.244	5.996	0.014	21.035	1.837~240.916
常量	-6.617	1.651	16.071	<0.001	0.001	-

3 讨论

真菌性角膜炎是感染性角膜炎中治疗较棘手的一种,临床可用抗真菌类药物不多,常用抗真菌药物有多烯类、唑类,本研究所用两性霉素 B、酮康唑均属上述两类药物^[8]。因真菌种类丰富,不同致病菌对药物敏感度有一定差异,再加之患者病情发展程度各不相同,除治疗效果欠佳外,真菌性角膜炎临床转归情况也较为复杂。目前治疗真菌性角膜炎仍以药物为主,药物治疗无效后再行手术治疗^[9-10]。为提高真菌性角膜炎治疗效果,降低临床转归不良风险,有效分析真菌致病菌属情况,探究影响临床转归因素十分重要^[11-12]。

研究显示,真菌性角膜炎致病菌超过 70 余种,且镰刀

菌、曲霉菌为其主要致病菌属。本研究通过对 102 例患者进行真菌鉴定检查,其中 74 例患者呈阳性,检测出的致病菌属分别为镰刀菌、曲霉菌、链格孢菌及其他菌。其中,镰刀菌占比最高,其次为曲霉菌,这与既往研究^[13]结论一致。通过对不同致病菌属对病情的影响分析,35 例镰刀菌患者中存在 11 例因药物治疗无效后转手术治疗的,说明镰刀菌对角膜组织破坏性更强,治疗难度更大。有学者表示,镰刀菌感染后,可释放毒素造成机体机械损伤,且镰刀菌药物敏感性差,除对他霉素有一定敏感性外,对其他多烯类、唑类药物而言几乎等同于耐药^[14]。这与本研究结论类似,镰刀菌感染药物治疗效果更差,转手术再治疗率高。

本研究通过对临床转归情况进行分析发现,性别、年龄、病因与真菌性角膜炎临床转归无明显联系,与病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地存在一定联系。病程>14d、溃疡面积 $\geq 15\text{mm}^2$ 、浸润深度 $\geq 0.25\text{mm}$ 、前房积脓 $\geq 3\text{mm}^2$ 、致病菌属为镰刀菌、居住地为农村的患者临床转归良好率较低。分析可能是因为病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属均与病情发展相关,病情严重者治疗难度大、恢复困难、复发及出现并发症概率大^[15]。而居住地为农村患者多数卫生条件有限,更易引起复发^[16]。通过 Logistic 回归分析可知,病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓、致病菌属、居住地是真菌性角膜炎临床转归的危险因素,可通过控制上述因素,针对性提高临床转归良好率。

综上所述,真菌性角膜炎有多重致病菌属,镰刀菌、曲霉菌为其主要致病菌,且该病临床转归受多种因素影响,病程、溃疡面积、浸润深度、前房积脓均为影响其临床转归的危险因素。

参考文献

- 1 Farah CJ, Seitz B, Hamon L, *et al.* Coinfections in contact lens-associated mycotic keratitis with *Pseudomonas* or *Acanthamoeba*. *Ophthalmology* 2021;118(9): 940-943
- 2 Aoki T, Fukuoka H, Inatomi T, *et al.* A case of black fungal keratitis caused by *Biatrisporamackinnonii*. *Cornea* 2021; 40(10): 1344-1347
- 3 金丽丽,秦晓怡,陈鹏飞,等.温州某医院 258 例真菌性角膜炎诊疗分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2020; 22(12): 928-933
- 4 白利广.角膜基质内注射不同药物治疗不同病原菌感染所致真菌

- 性角膜炎. *实用医学杂志* 2018; 34(7): 1183-1187
- 5 刘立春,张秋文,刘素媛.涂片法与培养法对细菌性及真菌性角膜炎实验室诊断价值. *临床军医杂志* 2018; 46(7): 796-797
- 6 韦振宇,梁庆丰.真菌性角膜炎诊治新进展. *中华眼科杂志* 2020; 56(8): 631-636
- 7 王璐璐,韩雷,张月琴,等.真菌性角膜炎的临床转归及影响因素分析. *中华实验眼科杂志* 2016; 34(8): 734-738
- 8 张怡琳,王敬亭,郭晓婷,等.真菌性角膜炎病原菌及炎症因子和 TLRs 家族水平. *中华医院感染学杂志* 2021; 31(13): 1973-1976
- 9 陈晓莲,刘红山,何宏,等.中国热带地区真菌性角膜溃疡致病菌种类及药物敏感性分析. *中华实验眼科杂志* 2017; 35(2): 156-160
- 10 任毅,高阳,姚陈,等.真菌性角膜炎病原体菌属分布及药物敏感性研究. *中国实用眼科杂志* 2018; 36(3): 226-230
- 11 王蕊.糖尿病真菌性角膜炎患者临床特征及病原学分析. *中国真菌学杂志* 2017; 12(4): 221-224
- 12 郭楠,韩雪,陆成伟,等.真菌性角膜炎诊断学的研究进展. *中国实验诊断学* 2018; 22(11): 2022-2027
- 13 白利广,夏建朴.412 例真菌性角膜炎的回顾性分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2019; 21(11): 865-870
- 14 韦振宇,王乐滢,陈前坤,等.活体共聚焦显微镜下真菌性角膜炎炎症细胞浸润与角膜神经损伤相关性研究. *中华眼科杂志* 2021; 57(8): 580-588
- 15 郑剑秋.斯皮仁诺+氟康唑治疗真菌性角膜炎临床观察. *中国医药导刊* 2012; 14(5): 807-808
- 16 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
- 17 Sha XY, Shi Q, Liu L, *et al.* Update on the management of fungal keratitis. *Int Ophthalmol* 2021; 41(9): 3249-3256