

荆州地区真菌性角膜炎 176 例临床分析

伍志琴, 王晓琴, 陈瑶, 苏凡凡

引用: 伍志琴, 王晓琴, 陈瑶, 等. 荆州地区真菌性角膜炎 176 例临床分析. 国际眼科杂志 2022;22(8):1373-1376

基金项目: 2019 年荆州市科技计划项目 (No.2019HC18)

作者单位: (434020) 中国湖北省荆州市中心医院 长江大学附属荆州医院

作者简介: 伍志琴, 毕业于武汉大学, 博士, 副主任医师, 副主任, 研究方向: 角膜病、青光眼。

通讯作者: 王晓琴, 毕业于武汉大学, 博士, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障、青光眼、角膜病. 2668846298@qq.com

收稿日期: 2021-12-01 修回日期: 2022-07-12

摘要

目的: 分析荆州地区真菌性角膜炎 (FK) 患者的感染特征和临床治疗转归等, 为本地区 FK 的临床诊疗提供依据。

方法: 收集 2015-01/2020-07 在荆州市中心医院眼科就诊并病原学确诊为 FK 的 176 例患者资料, 对患者的流行病学特征、真菌菌种鉴定结果、药物敏感性及其临床治疗经过及转归等进行分析。

结果: FK 患者 176 例中, 男 118 例, 女 58 例, 男女比例为 2.03:1。发病年龄以 50~59 岁及 60~69 年龄段的患者人数最多, 发病高峰季节为 4~6 月及 10~12 月。危险因素包括外伤及可能外伤史、眼表疾病、眼科术后、配戴角膜接触镜及长期局部药物使用。主要致病菌为镰刀菌属 (39.8%)、曲霉菌属 (30.7%)、链格孢菌属 (15.9%) 和念珠菌属 (5.1%), 药敏结果示伏立康唑和两性霉素 B 均比较敏感, 而氟康唑的耐药率非常高。125 眼经药物保守治疗后病情好转或治愈, 12 眼行角膜基质内注药, 15 眼行结膜瓣遮盖或羊膜移植, 21 眼行角膜移植术, 8 眼行眼内容物剜除术, 包括 5 眼行结膜瓣遮盖后严重眼内炎的患者。

结论: 荆州地区 FK 的发病人群多为中老年男性, 多为农业劳动过程中角膜外伤后导致, 以镰刀菌及曲霉菌多见, 根据药敏结果选择合理的抗真菌药物及治疗方式非常重要。

关键词: 真菌性角膜炎; 病原学; 流行病学; 诊疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.26

Clinical analysis of 176 cases of fungal keratitis in Jingzhou

Zhi-Qin Wu, Xiao-Qin Wang, Yao Chen, Fan-Fan Su

Foundation item: Jingzhou Science and Technology Plan Project in 2019 (No.2019HC18)

Jingzhou Central Hospital; Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Wang. Jingzhou Central Hospital;

Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, Hubei Province, China. 2668846298@qq.com

Received: 2021-12-01 Accepted: 2022-07-12

Abstract

• AIM: To analyze the infection characteristics and clinical treatment outcome of patients with fungal keratitis (FK) in Jingzhou area, so as to provide basis for clinical diagnosis and treatment of FK.

• METHODS: The data of 176 patients with FK diagnosed by etiology in Jingzhou Central Hospital from January 2015 to July 2020 were collected, and the epidemiological characteristics, identification results of fungal strains, drug sensitivity and clinical treatment outcome of the patients were analyzed.

• RESULTS: Among the 176 patients with FK, 118 were male and 58 were female, and the ratio of male to female is 2.03:1. The age of onset was the largest number of patients in 50-59 years old and 60-69 years old. The peak seasons of onset were April to June and October to December. Risk factors include trauma and possible history of trauma, ocular surface diseases, post ophthalmic surgery, wearing corneal contact lenses and long-term local drug use. The main pathogens were *Fusarium* (39.8%), *aspergillus* (30.7%), *alternaria* (15.9%) and *candida* (5.1%). The results of drug sensitivity showed that voriconazole and amphotericin B were sensitive, while the drug resistance rate of fluconazole was very high. There were 125 eyes improved or cured after conservative treatment, 12 eyes were injected into corneal stroma, 15 eyes were covered with conjunctival flap or amniotic membrane transplantation, and 21 eyes were treated with corneal transplantation. Enucleation of ocular contents was performed in 8 eyes, including 5 eyes with severe endophthalmitis after conjunctival flap covering.

• CONCLUSION: The incidence of FK in Jingzhou area is mostly middle-aged and elderly men, mostly caused by corneal trauma in the process of agricultural labor. The main pathogens were *fusarium* and *aspergillus*. It is very important to select reasonable antifungal drugs and treatment methods according to the drug sensitivity results.

• KEYWORDS: fungal keratitis; etiology; epidemiology; diagnosis and treatment

Citation: Wu ZQ, Wang XQ, Chen Y, et al. Clinical analysis of 176 cases of fungal keratitis in Jingzhou. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1373-1376

0 引言

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是由致病性真菌感染引起的角膜炎症,是我国角膜病致盲的首位病因,也是行眼球摘除的首要原因^[1-2]。由于角膜外伤尤其是植物性外伤、滥用广谱抗生素及激素、配戴隐形眼镜不规范等原因,FK的发病率正在逐年上升^[3]。FK的流行病学特征随地理位置和气候状况的不同而有所变化,发达国家及寒冷地区以白色念珠菌为主,发展中国家和温暖地区以镰刀菌和曲霉菌为主^[4-5]。荆州地区位于江汉平原,农业人口占大多数,种植稻谷、小麦、油菜、棉花、玉米等多种农作物,每年收割季节因植物性外伤引起的角膜真菌感染非常常见,属于FK的高发地区。我们回顾了近年来于我院经病原学确诊的176例FK患者的临床资料,对其感染特征、临床治疗及转归进行分析,为本地区的FK临床诊疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2015-01/2020-07在荆州市眼科医院就诊的FK患者589例,其中经真菌培养结果阳性的有176例患者。病原学诊断标准基于以下任一条:(1)角膜刮片镜检可见真菌菌丝和/或孢子;(2)角膜刮片行真菌培养阳性;(3)共聚焦显微镜检查可见真菌菌丝。如果病原学结果为阴性,临床确诊为FK主要根据患者的病史、溃疡灶特征以及对抗真菌药物的治疗效果。对患者的一般情况、发病季节、危险因素、病原学种类、药敏结果以及临床治疗经过、预后等进行回顾性分析。本研究通过医院伦理委员会审批,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 (1)角膜刮片:患者经盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉后,在手术显微镜下操作,先刮除溃疡表面坏死组织,再用刀片在溃疡基底层及边缘刮取适量组织,涂于载玻片上立即送至微生物实验室进行10%氢氧化钾(KOH)湿片镜检,部分患者送至皮肤科实验室行真菌免疫荧光镜检。(2)真菌培养、鉴定:同样方法刮取角膜组织,立即接种沙保罗培养基并送微生物实验室置于25℃培养箱中培养,每日观察培养基中是否有菌生长。若发现真菌生长,则用胶带黏贴菌落,经乳酸棉酚兰染色后显微镜下观察鉴定菌种。(3)真菌药敏试验:取1mm真菌菌落5个左右,用生理盐水配制0.5麦氏浊度菌悬液,用一次性无菌棉拭子涂布沙保罗培养基,放置3min后,再用无菌镊子仔细贴上丹麦ROSCO真菌药敏纸片,然后25℃~28℃培养48~72h观察结果。

1.2.2 治疗方法 (1)角膜溃疡清创:表面麻醉后在显微镜下用刀片仔细刮除角膜溃疡病灶,避免损伤正常角膜上皮,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)药物治疗:患者在高度怀疑或确诊FK时,即首选5%那他霉素滴眼液,开始时每小时1次,根据病情减量。部分重症患者或经那他霉素治疗效果欠佳的患者配制1%伏立康唑滴眼液局部点眼。曲霉菌感染者加用口服伏立康唑,200mg,2次/天,首次负荷剂量加倍,疗程视患者病情而定,一般连续治疗2wk。对严重角膜溃疡伴前房积脓的患者,给予全身氟康唑氯化钠注射液0.2g静滴或伏立康唑注射液0.2g静滴,首次剂量加倍。全身用药时注意监测肝肾功能。(3)角膜基质内注药:术前签署知

情同意书,在角膜溃疡清创的基础上进行。注射前常规消毒铺巾,0.5%盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,5g/L聚维酮碘冲洗结膜囊,用板层刀仔细切除溃疡灶至透明,用胰岛素注射器抽取伏立康唑(0.5mg/mL)或两性霉素B(0.1mg/mL),在病灶旁1.5mm处的角膜透明区域进针,针尖指向病灶中央,刺入角膜基质层后缓慢推注药物,可见角膜水肿变白,根据病灶范围可注射1~5个点,用药总量在0.1mL左右。可根据病情重复注射,术后定期随访复查。(4)手术治疗:对于药物保守治疗效果不佳甚至溃疡加重的患者,积极行溃疡清创联合结膜瓣遮盖或羊膜移植术,病情稳定后行板层角膜移植术,急性期部分患者行穿透性角膜移植术,拒绝行角膜移植的患者,因严重眼内炎、角膜融解、溃疡穿孔等原因行眼内容物剜除术。

2 结果

2.1 患者人群特征分析 FK患者176例176眼中,男118例118眼,女58例58眼,男女比例为2.03:1。患者年龄21~78(平均58.2±17.6)岁。其中,50~59岁及60~69岁年龄段的患者人数最多,各年龄段FK患者性别及人数分布见图1。其中农村患者131例131眼(74.4%),非农村患者45例45眼(25.6%)。

2.2 FK临床危险因素分析 按季节分析,4~6月及10~12月是FK的两个发病高峰期,见图2。FK患者176眼的临床危险因素分析,59眼(33.5%)有明确外伤史,其中34眼为植物性外伤,其他25眼。另有32眼(18.2%)为在干农活后出现眼部磨痛、流泪,考虑可能与外伤有关。患者43眼(24.4%)有相关的眼表疾病史。有6眼(3.4%)于眼科手术后出现,其中2眼为白内障手术,4眼为翼状胬肉手术。有5眼(2.8%)于配戴隐形眼镜后感染引起。有4眼(2.3%)存在眼部滥用药物史,1眼因诊断为角膜炎20余年长期给予抗生素滴眼液点眼,3眼因诊断为结膜炎长期使用局部抗生素、抗病毒以及激素滴眼液超过1mo。所有患者中诊断为糖尿病的有28眼(15.9%)。其他不明原因27眼(15.3%)。

2.3 FK的菌种分类及药敏实验结果 患者589例经真菌培养,结果阳性为176例,阳性率为29.9%。检出前四位真菌分别为镰刀菌属70株(39.8%),曲霉菌属54株(30.7%),链格孢菌属28株(15.9%),念珠菌属9株(5.1%)。对这四种主要菌属大部分进行了体外药敏试验,共对3种抗真菌药物进行了敏感性试验,见表1。

2.4 FK的治疗过程及预后 FK患者176眼中,所有患者均进行角膜溃疡清创,125眼经药物保守治疗(那他霉素滴眼液点眼,部分联合新鲜配制的伏立康唑滴眼液,病情较严重的患者给予全身抗真菌治疗)后病情好转或治愈。12眼进行了角膜基质内注射伏立康唑或两性霉素B后病情稳定,15眼行结膜瓣遮盖或羊膜移植,21眼转上级医院行角膜移植术。最终行眼内容物剜除术的有8眼,包括5眼行结膜瓣遮盖后严重眼内炎的患者。这8眼中有7眼为曲霉菌感染,1眼为念珠菌感染。

3 讨论

FK的发病率逐年升高,治疗棘手,预后较差,不及时诊治常导致患者视力下降或丧失甚至摘除眼球。荆州地区因农业人口居多,角膜外伤多见,FK的发病率较高,且诊疗水平相对落后^[6]。对FK的感染特征包括诱因、致病

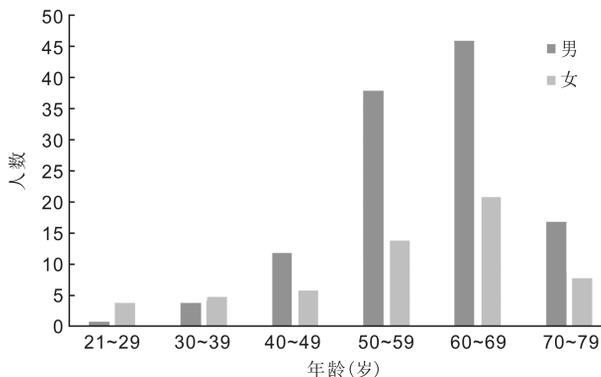


图1 真菌性角膜炎患者年龄及性别分布。

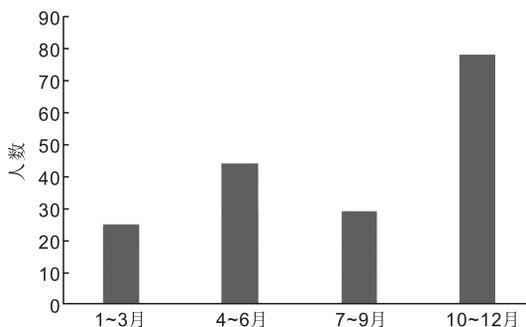


图2 真菌性角膜炎患者就诊时间分布。

表1 四种主要菌属对抗菌药物的敏感率 株(%)

菌属	株数	两性霉素 B	氟康唑	伏立康唑
镰刀菌属	60	51(85.0)	4(6.7)	56(93.3)
曲霉菌属	34	30(88.2)	2(5.9)	33(97.1)
链格孢菌属	26	24(92.3)	7(26.9)	26(100.0)
念珠菌属	9	9(100.0)	8(88.9)	8(88.9)

菌种类、药物敏感性等进行分析,并研究其治疗手段及预后的影响因素,对指导患者的治疗有重大的意义。

FK的早诊断、早治疗对疾病预后及转归至关重要。10% KOH湿片法阳性率有待提高,临床上经常出现高度怀疑真菌感染的病例检验医师报告真菌阴性。在本研究中,我们在角膜刮片行真菌镜检时,部分患者采取了真菌免疫荧光染色镜检,阳性率得到了极大的提高。真菌免疫荧光染色的原理是通过与荧光素标记的几丁质酶,特异性地与真菌细胞壁的多糖或几丁质结合,在一定波长的紫外光下清晰显示真菌的形态。该法不仅可以提高检出阳性率,其优势还表现在该技术可对真菌载量少、治疗后菌丝崩解的标本也能够进行快速识别,为FK的快速诊断及预后随诊提供有效的信息^[7]。

本研究显示,荆州地区FK的患病年龄主要集中在50~69岁,且男性患者居多,主要职业为农民,再次证实农民尤其是农村体力劳动者仍然是FK发病人群中最常见的职业^[8]。这部分人群为家庭田间户外劳作的主要劳动力,在务农过程中发生植物性外伤可能性高。但由于感染初期仅出现轻微眼部不适症状,而患者本身文化程度较低,经济能力差,健康意识一般,往往不能及时就诊,容易错过早期治疗时机,延误病情,引发重症真菌性角膜感染。之前的研究即表明,FK就诊前病史越长,抗真菌药物治疗效果越差,预后也越差^[8-9]。发病季节主要集中在4~6月及10~12月,可能与这两个时间段为农忙时节有关。镰

刀菌、曲霉菌及念珠菌等是普遍存在的植物病原菌,当异物划伤角膜时真菌黏附在角膜表面并侵入伤口,引发感染。另外,本研究还显示,非农业人口中,FK的主要诱因还包括糖尿病、眼表疾病、眼科术后、长期局部抗生素激素滥用等,这类患者往往病程较长,部分患者为细菌真菌混合感染。这也提示对于这类角膜炎的患者早期应更注重病原学的检查,避免药物滥用。尤其是糖尿病患者及老年人群中,有研究表明糖尿病可加重FK的感染程度并影响预后^[10]。而老年患者身体抵抗力下降,感染FK后病情发展迅速,且更易复发或迁延不愈^[11]。

在分离出的176株真菌病原中,镰刀菌最为常见,其次为曲霉菌、链格孢菌和念珠菌等,这与国内很多地方的调查结果较为一致^[2,10-13],但本地区的曲霉菌比例更高。曲霉菌是一种常见的腐生真菌,喜欢阴暗、潮湿的环境,容易寄生在粮食等农作物上,其孢子易在空气中传播^[14],本地区温暖湿润的气候也更有利于曲霉菌生长。不同真菌菌属所致角膜炎的临床特点、治疗方式及临床转归均不同,这与菌丝在角膜内不同的生长方式及机体免疫状况有关^[4]。镰刀菌在角膜内的生长方式为平行生长,容易引起溃疡灶面积扩大,形成的菌丝苔被较厚容易阻止药物的渗入^[11],且侵入到角膜组织的菌丝会出现菌丝壁增厚以及菌丝内套菌丝的现象,这种结构增强了镰刀菌属的致病力及耐药性,治疗较为棘手^[14]。而曲霉菌在感染的角膜内的生长方式为垂直或斜行生长,并分泌降解胶原纤维的酶类,因此更容易发生角膜融解、角膜穿孔、真菌性眼内炎等,导致临床预后差,药物治愈率低,临床治疗以穿透性角膜移植术为主^[4,14-15],这也是本地区患者行眼球切除的主要原因。链格孢菌菌丝无隔膜,致病力较低,所致角膜溃疡的面积及深度小于镰刀菌和曲霉菌,且对多种抗真菌药物敏感,其治疗以药物治疗为主,临床治愈率高^[14-15]。念珠菌感染的患者往往伴随糖尿病或其他引起免疫力低下的疾病,需注重全身疾病的治疗。

对主要的4种菌属进行药敏试验,结果提示,对大多数角膜分离的真菌(除念珠菌外),伏立康唑和两性霉素B的抗菌敏感性较高,而氟康唑的耐药率非常高。本研究中分离出的念珠菌菌株数量较少,显示对伏立康唑、两性霉素B及氟康唑均较为敏感。临床上应依据真菌药敏结果合理选用抗真菌药物。在抗真菌药物比较缺乏的地区医院里,配制1%伏立康唑滴眼液频繁点眼是一个非常好的办法。有研究表明,伏立康唑局部应用显示出强大的组织穿透力和高生物利用度,在房水和玻璃体中均能达到较高的药物浓度,对镰刀菌、曲霉菌和链格孢菌的有效率分别为72.22%、94.44%、100.00%,且临时配制的1%伏立康唑滴眼液在室温(25±2)℃避光或冷藏(4±2)℃避光下可储存30d^[16],值得临床进行推广使用。氟康唑因耐药率高,药物效果较差^[2],部分患者在基层医院长时间使用氟康唑治疗也导致了治疗不及时而加重病情。

对部分药物治疗效果欠佳的患者,可根据药敏试验结果选择角膜基质内注射,使药物直接作用于角膜深层病变组织,不仅解决了药物通透性不佳的问题,还可使病灶处长时间维持较高的药物浓度,更有利于感染的控制^[17-18]。当角膜溃疡明显加重时,有条件者可尽快选择板层或穿透性角膜移植术,球结膜遮盖或羊膜移植在一定程度上可以

加快溃疡的愈合,待患者病情稳定后行板层角膜移植术。

综上所述,荆州地区真菌性角膜炎患者多为农业劳动过程中角膜外伤后导致,以镰刀菌及曲霉菌多见。临床上应根据患者病史、病情轻重及病原菌分布情况,尽早制定抗菌治疗方案,积极治疗,并根据药敏结果选择合理的抗真菌药物及治疗方式。应加强患者的健康教育及基层医院眼科对真菌性角膜炎的认识和诊治能力,早就诊,早治疗,防止病变加重,最大限度挽救患者眼球及视功能。

参考文献

- 1 Lin LX, Lan WZ, Lou BS, *et al.* Genus distribution of bacteria and fungi associated with keratitis in a large eye center located in Southern China. *Ophthalmic Epidemiol* 2017;24(2):90-96
- 2 胡卫萍, 林琳, 周宏伟, 等. 湖北地区 197 例真菌性角膜炎感染特征分析. *中华医院感染学杂志* 2018;28(9):1327-1329,1333
- 3 朱佩文, 梁荣斌, 邵毅. 顽固性真菌性角膜炎现代治疗技术. *眼科学报* 2021;36(4):282-287
- 4 谢立信. 临床角膜病学. 北京: 人民卫生出版社 2014:41
- 5 杜满, 张莉, 李鹏, 等. 荧光染色与过碘酸希夫染色对真菌性角膜炎诊断效果的比较. *中华实验眼科杂志* 2021;39(2):119-125
- 6 伍志琴, 刘剑平, 聂尚武, 等. 感染性角膜炎 196 例临床分析. *中国实用眼科杂志* 2013;31(10):1304-1307
- 7 张阳, 王智群, 邓世靖, 等. 涂片真菌荧光染色法对真菌性角膜炎

- 诊断价值的研究. *中华眼科杂志* 2019;55(8):601-608
- 8 何键, 程钧, 董燕玲, 等. 真菌性角膜炎 1414 例临床分析. *中华眼科杂志* 2020;4:286-293
- 9 伍志琴, 聂尚武, 王金华, 等. 农作物致角膜非穿透性外伤 128 例临床分析. *中国医师进修杂志* 2016;39(4):315-317
- 10 黎明明, 丘亮辉, 赖江峰, 等. 糖尿病对真菌性角膜炎患者感染程度及预后的影响. *眼科新进展* 2016;36(8):763-766
- 11 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
- 12 陈舒怿. 188 例重症真菌性角膜炎患者病原学及临床特征分析. *中国病原生物学杂志* 2016;11(4):366-368,373
- 13 王丽娅, 许中中, 张俊杰, 等. 局部应用伏立康唑治疗真菌性角膜炎的临床观察. *中华眼科杂志* 2016;52(9):657-662
- 14 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
- 15 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
- 16 徐雪姑, 蔡永豪, 郁引飞. 临时配制的伏立康唑滴眼液稳定性研究. *中华眼科杂志* 2016;52(9):696-698
- 17 李素霞, 边江, 李翔, 等. 角膜病灶切除联合基质内注射伏立康唑治疗真菌性角膜溃疡. *中华眼科杂志* 2017;53(9):682-688
- 18 白利广, 王峰. 角膜基质内注射不同浓度伏立康唑治疗真菌性角膜炎. *眼科新进展* 2020;40(5):466-469