

角膜交联术在难治性真菌性角膜炎治疗中的效果评估

朱琴^{1*} 秦光勇²

1. 襄阳爱尔眼科医院角膜及眼表科 湖北襄阳 441000

2. 襄阳爱尔眼科医院 湖北襄阳 441000

摘要: 目的: 探讨角膜交联术在难治性真菌性角膜炎治疗中的应用效果及其对患者预后的影响。方法: 我们选取了一组在临床上被确诊为真菌性角膜炎且对抗真菌药物治疗反应不佳的患者, 共计 17 例 (17 眼), 均接受了角膜交联术治疗。术后继续接受抗真菌药物治疗, 并通过共焦显微镜密切监测菌丝的变化, 据此调整治疗方案, 并观察患者的恢复情况。结果: 共焦显微镜的检查结果显示, 术后 3 天, 病灶区的真菌数量较术前减少了 90% 以上。其中, 15 例患者的感染得到了有效控制。进一步观察发现, 9 例患者在术后两周内上皮完全愈合, 而另外 6 例患者的愈合时间则超过了两周。然而, 也有 2 例患者的病情出现了复发, 1 例患者转至其他医院进行角膜移植手术, 还有 1 例患者接受了结膜瓣遮盖术。结论: 对于抗真菌药物治疗效果不佳的真菌性角膜炎患者而言, 角膜胶原交联术能够显著减少病灶区的真菌数量, 提高感染的控制率, 还有助于减少用药频次和缩短用药周期, 从而加速溃疡的愈合。

关键词: 角膜交联术; 难治性; 真菌性角膜炎

真菌性角膜炎是一种由真菌直接侵入角膜引发的严重感染性疾病。在以农业为主导的发展中国家, 特别是在农业为主的城乡地区, 该病的发病率居高不下。由于抗真菌感染的药物选择相对有限, 加之部分患者就医不及时以及基层医院诊疗水平的限制, 许多真菌性角膜炎患者在确诊时已经错过了最佳治疗时机, 导致预后效果较差。部分患者甚至需要进行角膜移植手术, 而少数病情严重的患者则因经济条件有限而不得不面临眼球摘除的残酷现实^{[1][3]}。因此, 真菌性角膜炎对患者的视力以及生产和生活造成了极大的威胁, 也成为了眼科临床工作中防治的重点和难点。本研究旨在探讨角膜交联治疗难治性真菌性角膜炎的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 资料收集

我们选取了自 2022 年 6 月至 2025 年 6 月期间接收的 17 例难治性真菌性角膜炎患者作为研究对象。这组患者中, 男性有 12 例, 女性有 5 例, 年龄范围在 46 岁至 75 岁之间, 平均年龄为 58 岁。所有患者均为单眼发病。其中, 有 11 例患者具有植物外伤史, 而另外 6 例患者的病因则不明。在初诊患者中, 有 10 名是直接到我院就诊的, 而另外 7 名则是从其他医院转诊过来的, 这 7 名转诊患者中, 有 3 名误用激素的, 有 2 名接受过结膜瓣遮盖术的, 还有 2 名接受过羊膜移植术的。

1.2 方法

1.2.1. 诊断方法: 我们主要根据患者的植物性角膜外伤史, 结合角膜病灶的特征性表现, 如苔被伪足、卫星灶和前房积脓等, 进行初步判断。同时, 我们利用共聚焦显微镜检查寻找菌丝以确诊。在本研究的病例中, 有 15 例患者的共焦检查结果为阳性。此外, 我们还进行了角膜组织刮片镜检和真菌培养等实验室检查。刮片结果显示, 有 5 例患者为阳性; 而真菌培养结果显示, 有 14 例患者为阳性。只要共焦和实验室检查结果中至少有一项为阳性, 我们即可确诊患者为真菌性角膜炎。

1.2.2. 术前病情评估: 对所有入选患者进行裂隙灯检查并拍照记录。同时, 我们利用角膜 OCT 测量感染浸润深度, 并记录共焦显微镜下可观察到的菌丝阶数。根据检查结果, 我们发现溃疡直径小于或等于 5 毫米的患者有 9 例, 而直径大于或等于 6 毫米的患者有 8 例; 浸润深度小于或等于 1/2 角膜厚度 (CT) 的患者有 14 例, 而大于 1/2CT 的患者有 3 例; 共焦显微镜下观察到的菌丝阶数范围在 7 至 175 之间, 平均深度为 67.58 阶。

1.2.3. 手术方法: 手术开始前, 先使用 5% 聚维酮对患者的睑缘和皮肤区域进行消毒, 并铺上无菌孔巾。然后, 使用 0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液点眼 3 次进行表面麻醉。接

下来, 利用开睑器撑开眼睑, 并在球结膜下注射 0.01g/0.5ml 的利多卡因进行浸润麻醉。之后, 以 0.2% 氟康唑注射液及 1:40 妥布霉素混合液冲洗结膜囊及溃疡表面, 并用刀片刮除溃疡表面的苔被坏死组织及周边浸润组织。随后, 在患者的角膜上点 0.1% 的核黄素溶液, 浸润时间共计 10 分钟。然后, 使用角膜交联仪, 以 365nm 的紫外线连续照射角膜 4 分钟, 照射范围直接覆盖整个溃疡区。照射强度为 $30\text{mW}/\text{cm}^2$, 总能量为 $7.2\text{J}/\text{cm}^2$ 。照射结束后, 取下开睑器, 点左氧氟沙星凝胶进行包扎。术后 2 小时, 拆开纱布并继续点术前用药。术后用药方案为: 0.25% 两性霉素 B 滴眼液每小时一次, 1% 伏立康唑滴眼液每 2 小时一次, 5% 左氧氟沙星滴眼液每日四次。每日利用裂隙灯检查观察患者的角膜溃疡恢复情况和前房积脓的多少, 并监测眼压。根据溃疡的恢复程度以及共聚焦显微镜检查结果, 酌情为患者减量或停药。对于感染不能得到有效控制的患者, 考虑为其行结膜瓣遮盖术或转至其他医院进行角膜移植术。

1.2.4 术后观察指标

(1) 数码裂隙灯检查: 主要观察患者的结膜充血程度、溃疡灶有无苔被及坏死组织、周边角膜有无水肿和浸润、前房积脓的多少以及溃疡区角膜上皮修复的情况 (结合荧光素钠染色) 等, 并将观察结果拍照留存。

(2) 共聚焦显微镜检查: 利用共聚焦显微镜 (德国海德堡公司) 观察患者病灶区真菌菌丝的形态、数量、深度以及病灶及其周边角膜基质内细胞的变化等。

(3) 视力检查: 采用标准对数视力表检查患者术前及术后的裸眼视力情况。

1.2.5 角膜溃疡治愈标准

当患者的角膜溃疡区无浸润、上皮完整且角膜荧光染色阴性, 且术后复查共聚焦显微镜未见菌丝及孢子时, 即可判定为治愈。

2. 结果

2.1 共聚焦显微镜检查

我们发现真菌性角膜炎患者的共聚焦显微镜图像主要表现为: ①病灶区出现片状不规则的高反光区域以及粗壮的菌丝结构, 这些结构遮蔽了后方的组织。②病灶区的上皮出现缺失, 病灶边缘的上皮细胞发生肿胀, 神经纤维结构变得不可见或减少, 基质细胞的密度也明显降低, 内皮面见数量不等的 KP。在 17 例临床案例中, 有 15 例患者的角膜溃疡内及

周边检测到了数量不等的菌丝结构。这些患者接受了角膜胶原交联术后, 病情普遍改善, 随着真菌数量的显著减少和感染的有效控制, 病灶区也发生了明显的病理改变, 术后共聚焦显微镜观察到以下几点变化: ①病灶区的高反光显著减少, 基质细胞的数量增多且体积变大。②病灶周边的炎性细胞以活化的朗格汉斯细胞为主, 且其数量相较于术前有了明显增加。③溃疡区的真菌数量明显减少甚至消失, 部分残留的菌丝出现了断裂和缩短的现象。具体来说, 术后 3 天, 仅有 4 例患者 (检出率为 23%) 的角膜中仍能检测到菌丝, 而到了术后 2 周, 这一数字进一步降低到 2 例 (检出率为 12%)

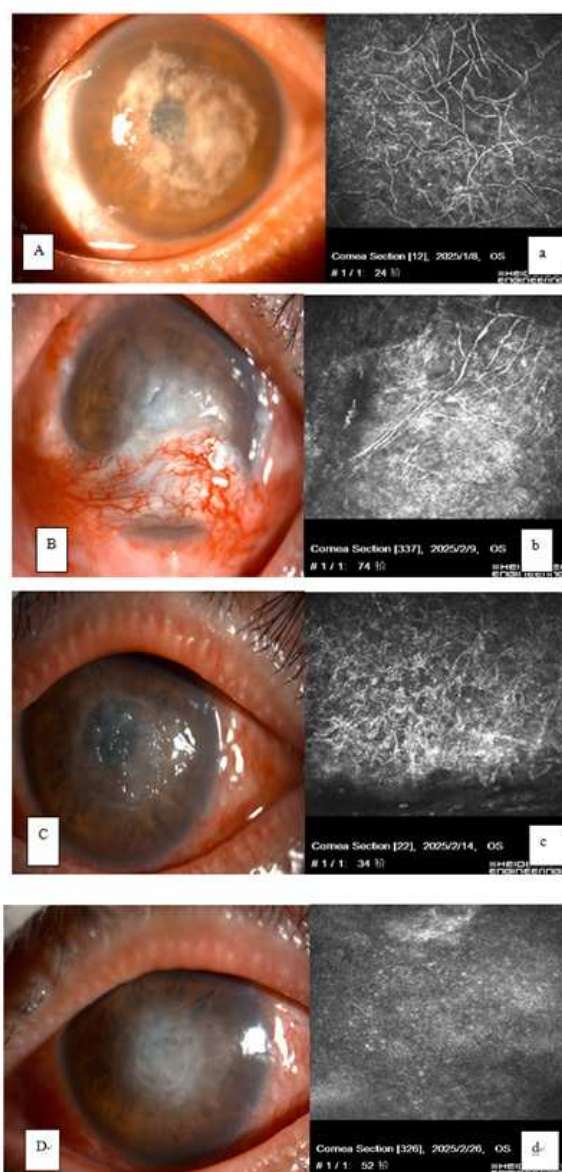


图 1 真菌性角膜炎治疗中的裂隙灯及共聚焦显微镜改变

例如图 1 为一位 55 岁的男性患者,因左眼不慎被瓦片划伤,在外院接受了初步治疗。图 A 和图 a 分别展示了该患者在外院住院期间来我院门诊进行的裂隙灯和共焦显微镜检查。从图中可以清晰看到,患者的角膜内存在大量的菌丝结构。图 B 和图 b 则是该患者在外院接受药物治疗和结膜瓣遮盖术后,再次进行的裂隙灯检查和共焦显微镜检查的结果。尽管接受了治疗,但病灶区内仍可观察到粗大的菌丝。鉴于此,患者转诊至我院接受进一步治疗。图 C 和图 c 展示的是该患者在我院接受病灶清除和角膜胶原交联术后 3 天的检查结果。共焦显微镜下,基质细胞结构已消失,病灶区呈现出大量高反光网状结构,且未见明显菌丝。而图 D 和图 d 则展示了交联术后 2 周的情况,溃疡逐渐愈合,共焦显微镜下可见上皮细胞开始修复,基质内出现条索状高反光结构。

2.2 角膜溃疡的恢复情况

我们对入组的 17 例患者进行了为期 3 至 6 个月的术后观察。结果显示,15 例患者的角膜溃疡逐渐愈合并形成了不同程度的瘢痕(愈合率为 88.2%)。其中,12 例患者实现了自行愈合,平均愈合时间为 11.2 天;而另外 3 例患者则借助羊膜移植进行了修复。值得注意的是,有 2 例患者的感染情况继续发展,其中 1 例转至外院接受了角膜移植手术,另 1 例则接受了结膜瓣遮盖手术。

2.3 术后视力

入组的 17 例患者中,有 12 例在接受了交联手术和联合抗真菌治疗后,视力较术前有所提升。然而,3 例接受了羊膜移植手术的患者视力并未出现明显提升。另外,1 例接受了角膜移植的患者视力从 0.1 提升至 0.3,而 1 例接受了结膜瓣遮盖的患者则仅存光感。

3. 讨论

真菌性角膜炎是一种严重的致盲性眼病,有资料显示,其位居感染性角膜疾病致盲率的首位^[2]。真菌性角膜炎的发生往往与植物或泥土等外伤史有关,此外,眼部及全身长期应用糖皮质激素也可能增加患病风险。然而,由于临床上滥用抗生素或激素,导致该病的体征和病程往往变得不典型,甚至可能加速溃疡的发展。真菌性角膜炎的典型体征包括菌丝苔被、伪足、卫星灶、免疫环和内皮斑,严重情况下还可能出现前房积脓。在治疗方面,真菌性角膜炎是感染性角膜炎中较为棘手的一种。研究表明,至少有 70 余种真菌菌种与角膜感染有关^{[3][4][5]}。然而,临床上尚无高效低毒广谱的

特效药,且不同致病菌对药物的敏感度也存在差异^[12]。加之病情程度不等,导致治疗效果往往欠佳,临床转归也较为复杂。据报道,丝状真菌是我国真菌性角膜炎的主要致病菌,其中镰刀菌和曲霉菌占据了 73.6% 的比例^[6]。在本研究的 17 例病例中,有 15 例通过共焦显微镜检测到了典型菌丝,并确诊为丝状菌感染。而研究中所用的两性霉素 B 和伏立康唑^[7]是常用的多烯类和唑类抗真菌药,联合应用可以起到抗临床最常见镰刀菌和曲霉菌的作用。然而,当药物治疗效果欠佳时,如何选择更有效的治疗方法成为了临床亟待解决的难题。除了常规的角膜溃疡清创术、角膜基质注药术和前房注药术外,还可以考虑结膜瓣遮盖和角膜移植等手术方法。然而,结膜瓣遮盖对视力影响极大,而角膜移植则存在供体紧缺、手术风险高以及部分地级医院手术资质受限等问题。

角膜交联术作为一种利用光化学反应来增强角膜强度的治疗方法,最早应用于控制进展期的圆锥角膜。后来应用在感染性角膜炎中也取得了良好的临床疗效。多个研究均报道指出,角膜交联术可以用于治疗急性感染性角膜炎(包括细菌、真菌、阿米巴等),从而减少了感染急性期行角膜移植的风险^{[8][9]}。病灶清创联合角膜胶原交联术是近年来运用于真菌性角膜炎治疗中简单且有效的方法^[10]。该方法首先对感染灶进行清理,以减少坏死组织和真菌数量;然后通过交联术对病灶区的真菌进行照射杀灭,同时增强剩余角膜组织的韧性,减轻组织溶解^[8]。该方法主要适用于药物治疗效果不佳的中重度感染,可以使角膜感染快速得到控制。在本研究中,2 例感染控制不佳的患者均伴有前房积脓,且出现了内皮斑或继发性青光眼。术后 3 天,这两例患者的角膜中仍可见菌丝。通过后期随访和进一步的菌群鉴定,我们确定了这两例患者感染的真菌为曲霉菌。而其余 15 例患者在术后 3 天复查共焦时,有 13 例真菌检测为阴性,仅有 2 例检出极少断裂的真菌菌丝。术后 1 周,这 15 例患者的真菌检测均呈阴性。这一结果充分说明,角膜交联可以有效控制真菌感染,迅速减少感染灶中的菌丝数量。且在 15 例治愈的患者中 12 例在出院时视力较术前是提升的,作为地级医院由于缺乏角膜移植的条件和材料,而结膜瓣遮盖既影响视力也影响美观,所以角膜交联术无疑是难治性真菌性角膜炎的强大助攻。

此外,我们还对共焦显微镜下发现菌丝的深度进行了

进一步分析。然而,并未发现其与治疗效果之间存在必然的关联。在这 17 例病例中,菌丝最深的达到了 175 μ m,而大于 100 μ m 的病例有 4 例。但值得注意的是,这 4 例患者的感染都得到了有效控制。相反,感染控制不佳的 2 例患者,其菌丝深度均低于平均深度 67.5 μ m。共焦显微镜虽然可以作为一种无创非侵入性的检查方法用于发现菌丝和孢子,为临床提供强有力的诊断依据,并可以评判治疗效果并指导临床用药^[1]。但是其穿透性受角膜组织透亮度的影响,当前技术仍难以通过共焦显微镜精确测定菌丝感染的最深层面,以确定交联手术的最佳作用深度。

由此可见,针对药物治疗效果不佳、病程迁延的真菌性角膜炎,角膜交联术能显著遏制感染,缩减病程,减少用药,进而提升治愈率,并在一定程度上挽救视力。相较于结膜瓣遮盖,角膜移植术展现出更为便捷高效的潜力。然而,我们也需要认识到,尽管角膜交联术在真菌性角膜炎的治疗中取得了显著疗效,但它并非万能之策。对于病情严重或复杂的患者,仍需综合考虑多种治疗方法,以期达到最佳的治疗效果。关于何种菌群对此治疗最为敏感,以及治疗的临界深度,目前临床数据尚不明朗,亟需深入探究。

参考文献:

- [1] 马小倩,刘昭升,吴护平. 178 例真菌性角膜炎的回顾性分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2023,23(1):73-76.
- [2] 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(2011 年)[J]. 中华眼科杂志,2012,48(1):72-75.
- [3] 孙旭光,王智群,罗时运,等. 眼部真菌感染的病原学分析[J]. 中华眼科杂志,2002,38(7):405-407.
- [4] 王丽娅,张月琴,王印其. 中国三地区真菌性角膜病致病菌种的调查[J]. 中华眼科杂志,2000(2):138-140.
- [5] 宋书华,林跃生,黎明,等. 真菌性角膜炎的病原学分析[J]. 中国实用眼科杂志,2005,23(5):506-508.
- [6] 钟文贤,谢立信,史伟云,等. 真菌性角膜炎 654 例感染谱分析[J]. 中华医学杂志,2006,86(24):1681-1685.
- [7] 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[J]. 中华眼科杂志,2016,52(9):696-698.
- [8] 吴护平,罗顺荣,董诺,等. 角膜胶原交联联合药物治疗感染性角膜疾病的临床研究[J]. 中华眼科杂志,2013,49(10):890-895.
- [9] 张亚丽,刘丽梅,刘玉强,等. 离子导入角膜胶原交联法治疗兔棘阿米巴性角膜炎[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2017,19(9):533-539.
- [10] 孙昱昭,胡悦东,陈蕾,等. 角膜溃疡清创术联合抗真菌药物治疗真菌性角膜炎[J]. 国际眼科杂志,2011,11(12):2151-2153.
- [11] 梁庆丰,孙旭光,LABBE ANTOINE. 活体共聚焦显微镜在感染性角膜炎诊治中的应用[J]. 中华眼科杂志,2013,49(10):951-955.
- [12] 曾庆延,牛晓光,吴尚操,等. 湖北地区真菌性角膜炎病原体菌属分布及药物敏感性研究[J]. 眼科新进展,2011,31(2):157-159.
- [13] 孙毅,邓应平. 真菌性角膜炎研究进展[J]. 国际眼科杂志,2009,9(5):926-928.

作者简介: 通讯作者,朱琴,1984,女,汉族,湖北省襄阳市人,本科,襄阳爱尔眼科医院,主治医生,角膜及眼表科