

抗真菌药物联合结膜瓣覆盖治疗重度真菌性角膜溃疡

郭斌^{1,2}, 范钦华¹, 杨新光², 陈倩¹, 刘钊³, 杨建东¹, 曹丽¹

作者单位:¹(210002)中国江苏省南京市,中国人民解放军81医院眼科;²(710004)中国陕西省西安市第四医院眼科;³(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学医学院
作者简介:郭斌,主治医师,眼科学博士,研究方向:眼底病。
通讯作者:郭斌. fmmuguobin@gmail.com
收稿日期:2009-01-05 修回日期:2009-03-16

Therapeutic alliance of anti-fungal agents and conjunctival flap surgery on severe fungal corneal ulcer

Bin Guo^{1,2}, Qin-Hua Fan¹, Xin-Guang Yang², Qian Chen¹, Zhao Liu³, Jian-Dong Yang¹, Li Cao¹

¹Department of Ophthalmology, No. 81 Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ³College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Bin Guo. Department of Ophthalmology, No. 81 Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. fmmuguobin@gmail.com

Received: 2009-01-05 Accepted: 2009-03-16

Abstract

• AIM: To observe the clinical outcomes of the therapeutic alliance of anti-fungal agents and conjunctival flap surgery on severe fungal corneal ulcer.

• METHODS: Nineteen cases (19 eyes) with severe fungal corneal ulcer were treated with the therapeutic alliance of anti-fungal agents and conjunctival flap surgery. The anti-fungal agents included fluconazole, allitricin, natamycin, sporanox, *et al*. The changes of corneal irritation, visual acuity and ulcer area were observed before and after the treatment.

• RESULTS: The corneal irritation in all patients alleviated obviously after the treatment. Conjunctival incision of 17 cases healed completely 1 month after surgery and the visual acuity were light perception to 0.3. There were 2 eyes with recurrence and aggravation of corneal ulcer, and one abandoned further treatment, the other chose ophthalmectomy because of endophthalmitis after corneal perforation. One year after surgery, 6 cases conjunctival flap covers were opened and corneal epithelium returned to normal, in which 4 cases had corneal leucoma and the other 2 cases had corneal macula.

• CONCLUSION: The therapeutic alliance of anti-fungal agents and conjunctival flap surgery may be an effective therapeutic schedule on severe fungal corneal ulcer.

• KEYWORDS: fungal corneal ulcer; anti-fungal agent; conjunctival flap cover

Guo B, Fan QH, Yang XG, *et al*. Therapeutic alliance of anti-fungal agents and conjunctival flap surgery on severe fungal corneal ulcer. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(6): 1155-1156

摘要

目的:观察抗真菌药物联合结膜瓣覆盖治疗重度真菌性角膜溃疡的临床效果。

方法:对重症真菌性角膜溃疡患者19例19眼进行抗真菌药物联合结膜瓣覆盖治疗,其中使用的抗真菌药物包括氟康唑、大蒜素、那他霉素眼液、斯皮仁诺等,观察治疗前后角膜刺激症状、视力、角膜溃疡愈合等变化。

结果:术后角膜刺激症状明显减轻,治疗1mo后17眼结膜伤口愈合,视力:光感~0.3。另2眼复发加重,其中1例放弃治疗,因穿孔发生眼内炎,选择眼球摘除1例。术后1a,6例患者打开结膜瓣,角膜上皮平复,角膜白斑4例和斑翳2例。

结论:抗真菌药物联合结膜瓣覆盖是一种有效的重度真菌性角膜溃疡治疗方案。

关键词:真菌性角膜溃疡;抗真菌药物;结膜瓣覆盖

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.06.052

郭斌,范钦华,杨新光,等.抗真菌药物联合结膜瓣覆盖治疗重度真菌性角膜溃疡.国际眼科杂志2009;9(6):1155-1156

0 引言

真菌性角膜溃疡是由于角膜在抵抗力差的情况下,受到外界真菌微生物感染所致,迄今为止该病处理方法少、预后效果较差^[1]。目前国内大多数研究报道中使用了特比萘真、大扶康、那他霉素等药物或者使用结膜瓣覆盖治疗真菌性角膜溃疡^[2],收到较好效果,但我们单独使用这些方法治疗某些重症患者,很多角膜溃疡无明显变化。我们自2005-01/2008-09对重症患者采用抗真菌药物联合结膜瓣覆盖的综合治疗方案收到一定效果,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 重症真菌性角膜溃疡患者19例19眼,其中8例为首诊收治,11例为外院抗真菌治疗效果不满意转入我院。男7例,女12例。年龄19~63(平均42)岁。农民9例,工人5例,军人2例,学生2例,家庭主妇1例。其中有明确角膜刮伤病史者13例,配戴角膜接触镜3例,自身患有真菌性皮炎者1例,无明显诱因者2例。19眼结膜囊分泌物培养或角膜刮片或角膜共聚焦显微镜找到真菌病原学依据。患者出现眼红、眼痛、头痛。视力为光感~0.1,溃疡灶位置未达角膜缘者13例,侵犯到角膜缘者6例,角膜溃疡直径5~8mm,深度>1/2CT。有前房反应者17例,前房积脓5例。

1.2 方法 药物治疗方案:氟康唑注射液0.2g静滴,1次/d;大蒜素60mg静滴,1次/d;那他霉素滴眼液(又名那他真,Alcon公司)点眼,1次/h;妥布霉素滴眼液点眼,4次/d;

10g/L阿托品眼液点眼,3次/d;氟康唑注射液20mg结膜下注射,1次/d;斯皮仁诺胶囊0.2g口服,1次/d;维生素C片0.3口服,3次/d;复合维生素B片3片口服,3次/d;维生素AD丸1丸口服,3次/d。在日常的检查和治疗过程中及时清除角膜溃疡面和结膜表面分泌物。结膜瓣覆盖手术方法:盐酸奥布卡因眼液(又名倍诺喜,Santen公司)点眼表面麻醉,用20g/L利多卡因环角膜缘的结膜下注射浸润麻醉。手术步骤:沿角膜缘环周剪开球结膜,并向周边分离,上下方分离到穹窿部,注意避免损伤眼外肌。用圆刀仔细刮清角膜溃疡面粘附的无活性组织。仔细分离结膜下筋膜,并将上下结膜切缘对合,结膜张力切勿过大,用10-0丝线将之缝合,结膜无法对合时可在完整覆盖溃疡面的条件下将结膜缘加固缝合于浅层巩膜上。术毕涂抗生素眼膏,隔日换药。术后用药同术前,并加贝复舒眼液点眼,4次/d,根据结膜瓣的愈合情况择期拆线。

2 结果

术后1wk,19眼眼红、眼痛等角膜刺激症状较入院时明显减轻,术后1mo内多数患者反复出现眼睑、结膜水肿。治疗1mo后17眼结膜伤口愈合,2眼复发加重,放弃治疗1例,因穿孔发生眼内炎,选择眼球摘除1例。术后1a,6例患者打开结膜瓣,角膜上皮平复,角膜白斑4例和斑翳2例。视力:光感~0.3。

3 讨论

重症真菌性角膜溃疡是临床上常见的、难以处理的、预后不良的一类眼部感染性疾病。传统的治疗方法主要依赖抗真菌药物,但是由于自然界存在的真菌种类较多而且真菌对药物的耐受性较强,往往药物不能有效控制溃疡的发展。本组病例即为溃疡直径>5mm且深度>1/2CT的重症真菌性角膜溃疡患者^[3],很多报道对于此类病例的治疗效果不一致,本方案的临床治愈率为89%,低于屈伸平^[4]、卢红宇^[5]及曾静等^[6]报道结果,我们分析原因可能是由于患者的纳入标准不一致,本研究中角膜溃疡病变程度较前者报道病情稍重,此外术后视力的预后除与角膜混浊程度有关,还与角膜混浊的位置有关,瞳孔区角膜受累小的患者视力预后较好。

我们综合既往文献报道的药物治疗方案,针对真菌的种类的不同特点和提高机体免疫能力,以及建立促进角膜溃疡面快速愈合的局部环境,提出抗真菌药物联合结膜瓣覆盖治疗。氟康唑是一种新型三氮唑类高效广谱抗真菌药物,通过抑制真菌胞膜上麦角固醇合成并抑制细胞色素P-450而破坏细胞完整结构,而起到抗真菌作用,水溶性好,血浆蛋白结合率低,半衰期长,肝肾毒性较小,局部使用可自由透过角膜巩膜达到病变组织,发挥药物作用,我们利用该药的这些特点从静脉和结膜下注射途径给药,但目前为止单独使用该药对于某些重症真菌性角膜溃疡患者很难控制,必须联合其他药物治疗^[7,8]。大蒜素注射液能透过病菌的细胞膜进入细胞质,将含羟基的酶氧化为双硫键,从而抑制细胞分裂和破坏病菌的正常代谢,适用于多器官组织的真菌感染,且副作用小于二性霉素B、酮康唑等其他抗真菌药^[9]。那他霉素眼液是一种从那他链霉菌中提取的四烯类抗菌素,药物分子通过与真菌胞膜上麦角固醇结合,形成多烯固醇复合物,改变细胞膜的渗透性,

使胞内液体成分改变,真菌死亡,相比氟康唑而言,对眼部丝状真菌有较高的敏感性,逐渐成为抗真菌的一线用药,但该药价格昂贵,除非重症患者,常规使用受到限制^[10]。妥布霉素眼液为眼科临床常用的广谱抗生素,对于真菌性角膜溃疡患者可以预防其并发细菌感染。在重症真菌性角膜溃疡患者发生前房反应时,10g/L阿托品眼液散瞳,减轻炎症反应,防止小瞳下虹膜后粘连。斯皮仁诺是与氟康唑药理机制类似,毒副作用相对较小,口服生物利用度高,与血浆蛋白结合率能达到99.8%,可以达到很高血药浓度,在富含角质蛋白组织中的浓度则成倍增高^[11]。除上用外,常规给予维生素C片、复合维生素B片、维生素AD丸等药物支持治疗,促进角膜溃疡愈合。及时清理溃疡面和结膜分泌物有利于药物在组织内发挥作用,减少真菌增殖和坏死组织对药物渗透的影响,保证药物最快最直接的达到溃疡灶。结膜瓣覆盖是在角膜溃疡药物无法控制的情况下,为了预防穿孔和治疗穿孔而采用的手术方案^[3,4,12]。手术中由于结膜受到长期的炎症刺激会发生变性水肿,一般单独分离一侧的结膜覆盖张力较大,而且溃疡可能沿着切缘继续发展,导致手术失败。我们认为对于重症真菌性角膜溃疡病例采用环周结膜打开,对侧缝合的成功率较高,可以达到溃疡面覆盖的目的,有利于角膜在结膜保护下减轻炎症反应,缓慢愈合,促进溃疡修复。

除了上述医学对症处理之外,心理治疗对患者尤为重要,长期的重症溃疡患者往往会由于视力差、疼痛持续时间长、治疗时间长、药物反应差和病变进一步发展等而丧失治疗的信心,产生烦躁情绪,对抗治疗。我们对于这些患者在医学治疗同时,进行心理干预,通过对既往成功病例的介绍,调整其治疗心态,树立继续治疗的信心,很多在外院放弃治疗的患者在此得到满意的治疗效果。

参考文献

- 1 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(24):1681-1685
- 2 邹芬兰,沈志华,洪亮. 真菌性角膜溃疡的国内治疗现状. 中国中医眼科杂志 2008;18(4):243-245
- 3 张红,王雨生,惠延年. 真菌性角膜溃疡的临床治疗观察. 国际眼科杂志 2004;4(3):562-564
- 4 屈伸平,王明侠,张琳. 结膜瓣遮盖治疗真菌性角膜溃疡. 河南外科学杂志 2008;14(1):52-53
- 5 卢红宇,欧阳春莲,易志云,等. 结膜瓣遮盖术联合氟康唑治疗真菌性角膜溃疡. 眼外伤职业眼病杂志(附眼科学术) 2007;29(12):974-975
- 6 曾静,黄明汉,王冬梅. 真菌性角膜溃疡45例临床分析. 国际眼科杂志 2008;8(4):830-831
- 7 杨云东,徐深,张歆,等. 角膜基质内注射氟康唑治疗真菌性角膜炎的疗效观察. 国际眼科杂志 2009;9(1):154-155
- 8 王文华,李树明,任玉新,等. 氟康唑治疗真菌性角膜炎的临床探讨. 国际眼科杂志 2006;6(1):237
- 9 颜鸣,郭涛,张美侠,等. 大扶康、大蒜素、大蒜油注射液对深部真菌的抑杀作用. 沈阳药科大学学报 2000;17(3):214-216
- 10 杜诚,余其智,刘敬才. 那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎的临床观察. 中国中医眼科杂志 2008;18(1):41-42
- 11 何解生. 斯皮仁诺的临床应用概况. 实用药物与临床 2007;10(5):304-305
- 12 郑伊春. 溃疡灶切除联合结膜瓣遮盖术治疗真菌性角膜溃疡. 河南科技大学学报(医学版) 2008;26(2):135-136