

那他霉素在眼科的应用

李玉凤 姚家琳 周云硕

那他霉素 (Natamycin), 又称匹马霉素 (Pimaricin) 是一种广谱的抗真菌药物, 1955 年 Struyk 从 *Streptomyces natalensis* 的代谢产物中提取而得。该药口服几乎不吸收, 静脉给予有较强的肝、肾和内分泌腺毒性, 故在临床限于局部使用。国外, 那他霉素最早被用作食品添加剂抑制食品中的腐生真菌。在临床上的应用初始于治疗阴道和皮肤的真菌性疾病, 随后也有治疗真菌性肺病和长期应用激素引起局部真菌感染如口腔炎的报道^[1,2]。最近, 还有报道将那他霉素配制成喷雾剂以消除真菌性皮炎患者家中的灰尘。在眼科领域, Ellison AC 等 (1969) 首先报道了 5% 那他霉素混悬液眼部滴用可有效地治疗曲霉菌和假丝酵母菌引起的兔眼的表浅真菌性角膜炎, 且无毒几乎无刺激性。随后大量的动物实验和临床研究表明那他霉素对其他致病性真菌引起的表浅真菌性角膜炎也有明确的疗效。1978 年, 由美国爱尔康公司 (Alcon) 开发的 5% 那他霉素混悬液, 商品名那特真 (Natacyn[®]), 经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于真菌性角膜炎的治疗, 近年来国内临床已有应用。

1. 那他霉素的化学结构和理化性质^[1,3]

分子式为 $C_{33}H_{47}NO_{13}$, 分子量为 665.73, 化学名称为: 22-((3-氨基-3,6-二脱氧-β-D-甘露醇吡喃糖基)氧(-1,3,26-三羟基-12-甲基-10-氧-6,11,28-三氯杂三环(22.3.1.05,7(二十八烷基-8,14,16,18,20-五烯-25-羧酸, 结构式如图 1 所示。

那他霉素为白色或黄白色结晶粉末, 极不溶于水、乙醇、丙酮和氯仿等, 水中溶解度为 0.005~0.01% (50~100 μg/ml), 干燥避光条件下稳定, 遇光即分解失效。市售 5% 那他霉素滴眼液为乳白色混悬液体。

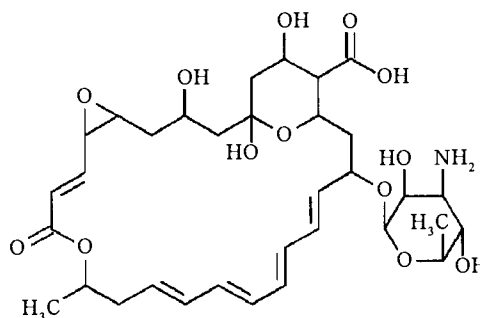


图 1 那他霉素分子结构式

2. 作用机制^[4]

与制霉菌素、两性霉素 B 等多烯类抗真菌药物相同, 那他霉素主要是通过和敏感真菌的细胞膜上的固醇结合, 形成多烯固醇复合物, 改变膜的渗透性, 导致细胞内重要物质如钾离子、核苷酸和氨基酸等外漏, 从而影响真菌细胞的正常代谢而抑制其生长, 达到抑菌或杀菌的作用。我们通过以往多烯类抗生素作用机制的研究, 以期对那他霉素的抗真菌机制有所了解。

(1) 对膜渗透性的影响

早在 1960 年, 一些实验室的研究证实多烯类抗生素可引起某些微生物细胞渗透性的改变, 使得细胞内的重要物质外漏, 并最终导致细胞的分解和死亡。Kinsky (1961) 发现即使低浓度水平 ($1 \times 10^{-6} M$), 多烯类抗生素也可引起菌群干重的迅速减轻。而这种菌群的萎缩伴随着细胞浆内氨基酸、糖和其他代谢物质外漏至培养基。这提示这些微生物细胞膜的渗透性发生了改变。Sutton 等和 Marini 等 (1961) 的研究表明, 多烯类抗生素可导致酵母菌体内 K^+ 和 NH_4^+ 的丢失, 随之糖酵解过程被迅速抑制。而在培养基中加入 K^+ 和 NH_4^+ , 可逆转这种抑制作用。以上的研究提示多烯类抗生素对代谢的影响是胞浆内一些重要物质的外漏所产生的, 而这些都是由于膜渗透性的改变而非多烯类抗生素对糖酵解或其他关键代谢反应的直接抑制作用。然而, 这些还不足以

作者单位: 050015 石家庄, 华北制药集团新药研究开发有限责任公司医学部

通讯作者: 李玉凤

说明膜渗透性的改变是由多烯类抗生素作用于特殊的位点而引起的。

(2)作用部位——膜固醇

由于原生质膜是维持细胞选择性渗透功能所必需的结构单位,因此原则上原生质膜似乎是多烯类抗生素作用的部位。Lampen 等(1959)发现多烯类抗生素与真菌细胞结合是多烯类物质抑制这些细胞生长的必要条件。研究中还发现多烯类抗生素在真菌细胞膜的结合位点处含有固醇成分,而在培养基中加入毛地黄皂甙可使这些结合位点发生改变。众所周知,毛地黄皂甙能与胆固醇作用形成非共价的毛地黄皂甙—胆固醇复合物。Ghosh 等(1963)发现毛地黄皂甙抑制了白色念珠菌与多烯类抗生素的结合。这些研究结果形成了一种假说,即多烯类抗生素与膜固醇相互作用。对 *Acholeplasma laidlawii* 的研究为这种假说提供了有趣的证据。Feingold、Weber 和 Kinsky (1965) 同时利用了这种微生物的特性, *Acholeplasma laidlawii* 不能自行合成固醇,但是当在含有固醇的培养基中生长,它能将固醇结合入细胞膜。研究发现多烯类抗生素对在含有固醇培养基内生长的此类微生物无影响;然而,培养基中富含固醇时,多烯类抗生素可抑制细胞的生长。由于细菌的细胞膜内不含固醇,研究显示另一种多烯类抗生素制霉菌素即使在高浓度下(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$),其对细菌几乎或根本没有影响。这可以解释真菌对多烯类抗生素敏感而细菌不敏感的原因。大量的研究证明,多烯类抗生素与细胞膜内固醇的相互作用是有机体对抗生素敏感的基础。

3. 抗菌活性

通过体外及临床研究表明,那他霉素具有抗多种酵母菌和丝状真菌的活性,包括念球菌、曲霉菌、镰刀菌、头孢子菌、青霉菌、隐球菌以及荚膜组织胞浆菌,主要的抑菌浓度范围为 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$,尤其对白色念球菌、曲霉菌和镰刀菌效果更好。但对毛癣菌属和腐霉属极不敏感。对一般细菌和病毒无效,而且 Eckert 和 Peter (1966) 的研究显示那他霉素还可刺激某些细菌和放线菌的生长。这可能与那他霉素含有一种氨基糖成分——海藻糖胺有关,后者是某些细菌和放线菌生长繁殖过程中所必需的营养物质。那他霉素对阴道毛滴虫有显著活性,但对阿米巴无效^[3,5,6]。

Mitsui Y 等(1982年)测定的那他霉素对 8 种 25 株真菌的最小抑菌浓度(MIC)如表 1 所示,除了 1 株 *sp.* 支顶孢属 MIC 是 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 外,其余菌株

MIC 于 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。那他霉素的水中溶解度为 0.005%~0.01%,相当于 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$,远远超过了大部分致病真菌的 MIC^[6]。国内,孙旭光等曾对 44 例真菌性角膜炎患者真菌培养标本进行药敏分析,结果发现 88% 的真菌对他那霉素敏感,27 株镰刀菌中有 26 株对该药敏感,占 96.3%^[7]。

表 1 那他霉素对临床分离致病真菌的最小抑菌浓度(MIC)

Strain	No.	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)
<i>Acremonium sp.</i>	1	25
<i>Acremonium sp.</i>	2	3.13
<i>Acremonium sp.</i>	3	3.13
<i>Alternaria alternata</i>	1	1.56
<i>Alternaria alternata</i>	2	3.13
<i>Alternaria alternata</i>	3	3.13
<i>Aspergillus fumigatus</i>	IAM - 2612	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	1.56
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	1.56
<i>Aspergillus sp.</i>	1	3.13
<i>Aspergillus sp.</i>	2	3.13
<i>Candida albicans</i>	1	3.13
<i>Candida albicans</i>	2	6.25
<i>Candida albicans</i>	3	6.25
<i>Drechslera spicifera</i>	1	1.56
<i>Drechslera spicifera</i>	2	1.56
<i>Fusarium solani</i>	1	3.13
<i>Fusarium solani</i>	2	3.13
<i>Fusarium solani</i>	3	3.13
<i>Fusarium solani</i>	IFO-8510	6.25
<i>Penicillium purpurresens</i>	IFO-5685	3.13
<i>Penicillium cyclopium</i>	IFO-7225	3.13
<i>Penicillium waksmani</i>	IFO-7737	1.56
<i>Trichophyton frugineum</i>		3.13
<i>Trichophyton gallinae</i>		3.13

4. 那他霉素眼部应用的给药途径及局部毒性

Ellison AC 等对不同的给药途径对他那霉素局部药效和眼组织的影响进行了详细的动物实验。

(1)局部滴眼治疗敏感真菌引起的表浅角膜炎^[8]: 5% 那他霉素混悬液局部滴眼可十分有效地治疗曲霉菌和假丝酵母引起的表浅真菌性角膜炎,疗效优于 1% 和 2.5% 浓度组,而且没有增加眼部刺激性和毒性作用。那他霉素难溶于水,眼内渗透性差,不易

被眼组织吸收。将那他霉素配制成混悬液,粘度高,使那他霉素容易粘附于溃疡表面,可较长时间保留在眼结膜囊内,而使药效延长。然而,那他霉素对于深部或重度的溃疡却没有治疗效果。

(2)结膜下注射治疗角膜深部真菌感染^[9]: 结膜下注射 250 μg 那他霉素,注射部位出现局部的刺激和球结膜水肿;真菌培养呈阳性,有特征性菌丝生长;分光光度计(灵敏度 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)测定结果在角膜和房水中未检出那他霉素。作者认为结膜下注射那他霉素,不能在角膜和房水内达到有效的抑菌浓度,从而不能有效地治疗角膜深部的真菌感染。并且由于那他霉素极不溶于水,妨碍了其被组织吸收,而被机体的防御系统作为一种外来物质并聚集巨大细胞、组织细胞和多形核白细胞对其进行吞噬。

(3)前房内注射治疗真菌性眼内炎^[10]: 随着给药剂量增加,眼部组织反应包括结膜充血、角膜水肿、前房水混浊和虹膜充血等的程度加重,而且缓解时间也随之延长。不同剂量那他霉素在眼内组织维持有效抑菌浓度的时间,中、低剂量组虹膜和房水平均为 48 小时,高剂量组可达到 72 小时;而在玻璃体内,中、高剂量组直至给药后 6 和 12 小时才测得药物浓度,但未达到有效抑菌浓度;晶状体则在整个测定时间点内未检出有药物存在。由于药物剂量依赖的眼毒性作用,以至于在实验开始阶段药物的毒性作用掩盖了治疗作用,甚至出现了高剂量组比低剂量组更高的致盲率(72.22% vs. 33.33%),而且对部分兔眼的前房穿刺液进行真菌培养呈现阳性结果,综合试验结果,虽然那他霉素在虹膜和房水中可以达到有效的抑菌浓度且维持一定的时间,但是由于药物剂量依赖的眼毒性作用,不能明确前房内注射那他霉素治疗真菌性眼内炎的效果。

(4)玻璃体内注射治疗真菌性眼内炎^[11]: 试验中分别注射了 25、50、100、250 $\mu\text{g}/\text{眼}$ 共四种剂量的那他霉素,结果发现: 25 $\mu\text{g}/\text{眼}$,虽然无视网膜毒性,但是不能有效地抑制真菌感染; 50 $\mu\text{g}/\text{眼}$,可有效地抑制真菌的生长,但却引起视网膜功能的丧失和虹膜麻痹; > 50 $\mu\text{g}/\text{眼}$,除了上述损伤,还可造成玻璃体萎缩、变性以及视网膜分离。此外,测定 100 $\mu\text{g}/\text{眼}$ 组和 250 $\mu\text{g}/\text{眼}$ 组的玻璃体和房水药物的浓度结果显示: 两组在玻璃体可测得药物浓度的时间分别为 72 和 96 小时,有效抑菌浓度维持时间分别为 48 和 72 小时。但是如上所述,玻璃体内注射 > 50 μg 的那他霉素就会引起眼部分组织不可逆性的损伤;而房水和晶状体始终未测得药物的存在。

综合结论,通过玻璃体内注射那他霉素来治疗真菌性眼内炎尚不可取。

(5)静脉注射治疗真菌性眼内炎^[12]: 给每只试验兔注射 5mg/kg 或 10mg/kg 的那他霉素 3 周内,玻璃体和房水内均未测得明显的药物浓度。尽管那他霉素本身具有的肝、肾和内分泌腺毒性,但是在该实验中并未发现眼和视网膜毒性。然而所有接种念珠菌的兔眼真菌培养阳性。从试验结果可以得出,由于那他霉素静脉内给药,具有较大的系统毒性且不能在眼组织内达到有效的药物浓度,因此通过静脉内给药的方式也是不足以治疗真菌性眼内炎的。

5. 不同给药途径下,那他霉素在眼组织的分布
Ellison AC 等对不同给药途径下,那他霉素在兔眼组织的分布进行了详细的研究。

结膜下注射^[9]: 结膜下注射 250 μg 的那他霉素后,采用分光光度计法(灵敏度为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)测定 1h、6h、12h、24h 和 48h 角膜和房水中的药物浓度。结果显示: 在所有的时间点均未检测到药物存在。

前房内注射^[10]: 前房内分别注射 250 μg 、500 μg 、1000 μg 三个剂量的那他霉素混悬液后,在虹膜内可测得药物水平的的时间超过了 24h,药物半衰期低剂量组约 6h,高剂量组约 8h。48 小时,虹膜内药物的浓度基本上已经低于那他霉素抑制多数致病性或腐生性真菌所需的最低抑菌浓度($\geq 5\mu\text{g}/\text{ml}$)。房水内药物浓度和维持有效抑菌浓度的时间普遍低于同时间的虹膜。注射 500 μg 和 1000 μg 那他霉素 12h 和 6h 后,可在玻璃体内测得药物的存在,但是药物维持的时间和浓度水平都不足以抑制真菌。值得引起注意的是,无论在何种剂量下,晶状体内均检测不到药物浓度,这可能是由于晶状体中的高代谢率将药物迅速转移出去的缘故,或因多烯类化合物对晶状体渗透性差所造成。

玻璃体内注射^[11]: 分别注射 100 μg 和 250 μg 的那他霉素后,于 1h、24h、48h、72h、96h 和 2W,用分光光度计测定玻璃体、房水和晶状体中的药物浓度。两个剂量组,玻璃体内可测得药物浓度的时间分别约 72h 和 96h,并维持有效的抑菌浓度($\geq 5\mu\text{g}/\text{ml}$) 达 24h 和 72h。而在房水和玻璃体内未测得药物浓度。

6. 临床研究

E. Newmark 等(1970年)报道了 5% 那他霉素混悬液 I、II 期临床研究情况^[13]。在 I 期临床试验中,要求 15 名健康志愿者于晨醒后每 2 小时滴眼 1 次,每次 1 滴,每天平均用药时间 16h,持续 2 周,观察眼

部的毒副作用。由于那他霉素不能够通过粘膜表面吸收进入全身因此未进行针对全身毒性的研究。所有志愿者均未出现眼表面上皮的任何改变和刺激症状。I 期临床实验结果显示 5% 那他霉素混悬液眼部耐受性好且无不适感, 是一种无毒性的眼用药物。作者建议在实验室确定致病菌种之前, 可先用那他霉素治疗而不会引起眼内正常菌群失调和眼部毒性。

II 期临床研究的 7 例头孢子菌属或者镰刀菌属引起的浅层真菌性角膜溃疡患者, 有 4 名患者在滴用那他霉素 2~4W 内完全治愈; 2 名行角膜移植的患者, 试验前涂片和微生物培养阳性的角膜病变区, 在手术时呈阴性; 1 名在滴用那他霉素 1W 后, 由于其拒绝继续药物治疗, 行浅层角膜清创术和结膜瓣遮盖术, 术中取病变角膜作病理学检查未发现真菌存在, 即使有极少量的菌丝, 也无法继续存活。7 名患者均恢复良好的视力, 而且均未发生眼部不适感。如上所述, 尽管 3 名患者在滴用那他霉素后未获得满意疗效, 但术中未发现任何残余的浅层真菌。这进一步证实, 5% 那他霉素混悬液对浅层真菌性角膜炎有效, 2~4W 即可治愈, 是一种无毒、无刺激性并且耐受性良好的眼部用药。试验中还发现由于混悬液具有一定的粘性, 可使药物颗粒粘附于溃疡表面, 而较长时间保留在眼结膜囊内, 进一步强化了那他霉素的治疗效果。研究显示那他霉素对头孢子菌属和镰刀菌属引起的浅层真菌性角膜溃疡完全有效。

那他霉素和两性霉素 B 同属于多烯类抗真菌药物, 都具有广谱的抗真菌活性。但是治疗镰刀菌引起的表浅真菌性角膜病, 那他霉素较两性霉素 B 更有效, 且没有后者的眼部刺激性和毒性。1972 年 Jones DB 等 (1972) 对他那霉素和两性霉素 B 治疗镰刀菌性角膜炎的疗效和毒副作用进行了比较^[14]。两性霉素 B 治疗的 20 例患者, 仅有 7 例有效, 有效率 35%, 其中 5 例 (占 25%) 视力恢复至 20/40 或者更好。大多数患者在眼部滴用 0.5% 两性霉素 B 后, 主诉强烈的眼和额部疼痛, 而且常伴有结膜弥漫充血和角膜上皮点样糜烂。而接受 5% 那他霉素混悬液治疗的 18 例患者中, 16 例被成功的治愈, 治愈率 88.88%, 其中 13 例 (占 72.22%) 的视力恢复至 20/40 或者更好。所有的患者都能够很好对药物耐受, 虽然有一过性的结膜充血和前房反应, 但是会迅速消失, 不会发展成结膜弥漫充血和角膜上皮点样糜烂。研究中发现, 混悬液能够长时间的粘附在溃疡表面, 这种粘稠性不仅延长了药物颗粒与

病变部位的接触时间, 而且降低了泪液对药物的稀释作用。同时, 病变角膜刮片的体外药敏实验发现那他霉素对 solani 镰刀菌生长繁殖的各个阶段都有非常高的活性。因此认为那他霉素是治疗此类真菌性角膜炎的首选药物。

随后 Forster RK 等 (1975) 报道了那他霉素治疗不同种属真菌性角膜炎的疗效^[15]。53 例接受那他霉素治疗者, 治愈 42 例, 总治愈率 79.25%。其中 solani 镰刀菌 35 例, 治愈 29 例 (82.86%); 念珠菌科 10 例, 治愈 5 例 (50%); 着色暗色孢科 4 例, 治愈 4 例 (100%); 酵母菌 4 例, 治愈 4 例 (100%)。在那他霉素治疗无效的病例中, 有 4 例行角膜移植手术, 术中取病变角膜做微生物培养结果呈阴性, 说明虽然由于溃疡加重而必须手术治疗, 但是术前那他霉素确实起到了成功的抑菌或杀菌作用。结合术后视力恢复情况, 表明术前使用那他霉素治疗不仅可有效地抑制真菌, 还更有利于术后视力的恢复。

1982 年, 日本报道了那他霉素治疗 188 例真菌性角膜炎的疗效, 这是迄今为止观察病例数量最多的一次临床研究^[16]。根据病情的程度, 重症患者用 5% 那他霉素混悬液滴眼, 轻症患者用 1% 那他霉素混悬液, 6~8 次/日, 两组患者睡前均用那他霉素软膏点眼一次。经治疗后, 91 例治愈, 治愈率 48.4%, 64 例显效, 显效率 34.0%, 总有效率 82.4%。观察其中 66 例视力恢复情况, 显著改善的为 34 例, 占 51.5%。副反应 28 例 34 例次, 均为偶发, 其中点眼后一过性异物感、刺激、疼痛 10 例次; 结膜充血、浮肿 9 例次; 眼睑炎 7 例次; 瘙痒感和角膜上皮糜烂各 3 例次; 变态性结膜炎和流泪各 1 例次。笔者认为用传统的方法治疗真菌性角膜炎, 即使能够治愈, 由于形成瘢痕使得视力恢复到 0.3 都极为困难, 但是使用那他霉素治疗, 视力得到显著改善的病例数过半。因此早期使用那他霉素即可有效地治疗真菌性角膜炎又可使大部分患者改善视力。

此外, 还有那他霉素治疗罕见致病真菌引起的角膜炎的报道。如 1970 年, Wilson LA 等报道的那他霉素成功治愈几例长蠕孢引起的真菌性角膜炎^[17]。近期有那他霉素联合洗必泰、清创术治疗棘阿米巴属性角膜炎 (Kitagawa K 等, 2003 年)^[18], 以及那他霉素成功治愈 brevicaulis 帚霉菌引起的真菌性角膜炎 (Monika A 等, 2004 年) 的报道^[19]。

7. 眼部滴用那他霉素的不良反应^[2,8-19]

眼局部滴用那他霉素虽比全身用药安全可靠, 不会出现静脉给药引起的肝脏、肾脏、心肌和内分泌

泌腺等严重的全身不良反应,但仍有可能出现偶发的眼部副作用,如异物感,刺激、疼痛;瘙痒感;结膜轻度充血、浮肿;角膜上皮轻度糜烂等。这些副作用多为一过性的轻微的反应,并不影响疗效,且无后遗症。

参 考 文 献

- 1 STRUYK AP, HOETTE I. Pimaricin, a new antifungal antibiotic. *Antibiot Annu.* 1957-1958;5:878-885
- 2 Levinskas GJ, Ribelin WE, et al. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1966 Jan;8(1):97-109
- 3 NATACYN(r) (Alcon) (natamycin ophthalmic suspension) 5% Sterile. Copyright(c) 2005 Thomson PDR
- 4 Norman AW, Spielvogel AM, Wong RG. Polyene antibiotic - sterol interaction. *Adv Lipid Res.* 1976;14:127-170
- 5 Masako Y. Antifungal activity of pimaricin[Article in Japanese]. *J Antibiot [B].* 1966 Apr 20;19(1):28-30
- 6 Tsao PH, Thieleke DW. Stimulation of bacteria and actinomycetes by the polyene antibiotic pimaricin in soil dilution plates. *Can J Microbiol.* 1966 Dec;12(6):1091-1094
- 7 孙旭光、金秀英、王智群等. 44 例真菌性角膜炎患者真菌培养及药敏试验结果分析. *眼视光学杂志*, 1999, 1 (2): 111
- 8 Ellison AC, Newmark E, et al. Chemotherapy of experimental keratomycosis. *Am J Ophthalmol.* 1969 Nov;68(5):812-819
- 9 Ellison AC, Newmark E. Effects of subconjunctival pimaricin in experimental keratomycosis. *Am J Ophthalmol.* 1973 May;75(5):790-794
- 10 Ellison AC, Newmark E. Intraocular effects of pimaricin. *Ann Ophthalmol.* 1976 Aug;8(8):987-995
- 11 Ellison AC. Intravitreal effects of pimaricin in experimental fungal endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 1976 Feb;81(2):157-161
- 12 Ellison AC. Intravenous effects of pimaricin on mycotic endophthalmitis. *Ann Ophthalmol.* 1979 Feb;11(2):157-164
- 13 Newmark E, Ellison AC, et al. Pimaricin therapy of cephalosporium and fusarium keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1970 Mar;69(3):458-466
- 14 Jones DB, Forster FK, et al. Fusarium solani keratitis treated with natamycin (pimaricin): eighteen consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 1972 Aug;88(2):147-154
- 15 Forster RK, Rebell G. The diagnosis and management of keratomycoses. II. Medical and surgical management. *Arch Ophthalmol.* 1975 Nov;93(11):1134-1136
- 16 Mitsui Y, Kitano S. Clinical evaluation of pimaricin in the treatment of mycotic infections of the cornea[Article in Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1982 Dec 10;86(12):2213-2223
- 17 Wilson LA. Chelation in experimental Pseudomonas keratitis. *Br J Ophthalmol.* 1970 Sep;54(9):587-593
- 18 Kitagawa K, Nakamura T, et al. A novel combination treatment of chlorhexidine gluconate, natamycin (pimaricin) and debridement for a Acanthamoeba keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2003 Nov-Dec;47(6):616-617
- 19 Malecha MA. Fungal keratitis caused by Scopulariopsis brevicaulis treated successfully with natamycin. *Cornea.* 2004 Mar;23(2):201-203

(收稿时间: 2006-08)