文章编号:1000-5404(2012)24-2507-04

论著

角膜基质层间注射两性霉素B治疗难治性真菌性角膜溃疡的临床观察

张 凌[1],瞿玲辉[1],杨于力[1],曾圆圆[1,2],谢汉平[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军眼科中心[1];550009 贵阳,中国人民解放军第44医院眼科[2])

[摘要] **目的** 初步评价角膜基质层间注射两性霉素B治疗难治性真菌性角膜溃疡的效果,探索真菌性角膜溃疡局部治疗的新方法。**方法** 诊断为真菌性角膜溃疡的6例患者(6只眼),男性3例,女性3例,年龄32~68(46.0±13.6)岁,在抗真菌滴眼液治疗2周或以上效果不明显者,采用30 G针头予以7.5 μg/0.1 ml两性霉素B 0.1 ml围绕角膜溃疡周围透明角膜的基质层内注射,每隔3天1次,继续辅以那他霉素滴眼液等抗真菌治疗,随访观察患者术后病情变化。**结果** 6例患者接受角膜基质层间注射两性霉素B治疗的病程平均为9.8周,手术前视力从手动/眼前至0.1,每例患者经3~5次角膜基质层间注射两性霉素B治疗后,4例患者的视力明显提高,另2例患者视力稳定,随访时最佳视力从CF/10 cm~0.4,患者的角膜溃疡均愈合,遗留部分角膜白斑或云翳,平均随访半年无严重手术并发症发生。**结论** 角膜基质层间注射两性霉素B是一种有效、安全的治疗真菌性角膜溃疡的方法。

[关键词] 真菌性角膜溃疡;两性霉素B;角膜基质层间注射
[中图法分类号] R772.21;R969.4;R978.1 [文献标志码] A

Clinical effectiveness of intrastromal amphotericin B injection for refractory fungal keratohelcosis

Zhang Ling[1], Qu Linghui[1], Yang Yuli[1], Zeng Yuanyuan[1,2], Xie Hanping[1] ([1]Department of Ophthalmology, Southewest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Ophthalmology, No. 44 Hospital of PLA, Guiyang, Guizhou Province, 550009, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the therapeutic effectiveness of intrastromal amphotericin B (AmB) injection in the treatment of refractory fungal keratohelcosis in order to explore a new way for topical treatment. **Methods** A total of 6 eyes from 6 patients who were diagnosed as fungal keratohelcosis and had no obvious response to a over-2-week treatment of topical antifungal eye-drops were enrolled in the study. They were given intrastromal injection of AmB (7.5 μg in 0.1 ml) at the periphery clear cornea with a 30-gauge patented corneal stroma injection needle, once every 3 d, and were also treated with topical antifungal eye-drops. The clinical efficacy and outcomes were assessed after the treatment and during follow-up. **Results** Six patients included 3 males and 3 females, with a mean age of 46.0±13.6, and their mean course of disease was 9.8 weeks. Before the intrastromal injection, their best-corrected visual acuity (BCVA) ranged from hand movement (HM) to 0.1. After giving 3 to 5 times of intrastromal injections for each patient, VA of 4 patients was increased greatly, and that of the other 2 maintained the same. The BCVA reached from CF/10cm to 0.4. All eyes healed with corneal scar formation, and no serious complication occurred during the 6 months' follow-ups. **Conclusion** Intrastromal injection of AmB is an effective and safe way for refractory fungal keratohelcosis.

[**Key words**] fungal corneal ulcer; amphotericin B; intrastromal injection

Supported by the Foundation of Third Military Medical University (SWH2011 LC018). Corresponding author: Xie Hanping, Tel: 86-23-68765880, E-mail: xiehanping@yahoo.com.cn

真菌性角膜溃疡是一类临床常见、治疗棘手、致盲率高的化脓性角膜感染,目前其患病率已居我国化脓性角膜溃疡的首位[1]。局部应用抗真菌药物治疗仍是目前主要的治疗方法。由于真菌的菌丝容易侵入角膜深部,而抗真菌滴眼液的角膜穿透性差,使真菌性角膜溃疡的药物治疗效果差[2]。我们在前期的实验研究中观察到,角膜基质层注射两性霉素B(华北制药)是一种安全的局部给药方式,对角膜组织、虹膜组织、晶状体没有明显的毒副作用,而且角膜基质层注射5~10 μg/0.1 ml两性霉素B后,角膜组织中两性霉素

[基金项目] 第三军医大学科研课题(SWH2011 LC018)
[通信作者] 谢汉平,电话:(023)68765880,E-mail:xiehanping@yahoo.com.cn

B的药物浓度在注射后7 d仍高于大多数致病真菌的最低抑菌浓度[3-4]。同时,近年的研究表明,角膜基质层注射抗真菌药物是一种安全的治疗方法[5-6]。在前期实验研究的基础上,我们对抗真菌眼液治疗2周或以上无效的6例真菌性角膜溃疡患者,采用角膜基质注射两性霉素B方法进行治疗,取得了良好的效果,现将初步的临床结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 真菌性角膜炎诊断标准

①植物外伤病史;②病程进展缓慢;③眼部刺激症状与体征不符;④角膜溃疡边缘不规则或呈羽毛状、表面高起、外观粗糙,呈"舌苔或牙膏"样;⑤伴有伪足、卫星灶、免疫环、内皮斑、前房积脓;⑥实验室检查涂片或培养真菌为阳性。一般满足①~⑤中2点以上+⑥即可确诊[7-8]。但由于真菌的实验室检出率较低,故满足①~⑤中4点以上的临床可诊断为真菌性角膜炎[8]。收集2011年5月至2012年5月本科6例(6只眼)真菌性角膜炎患者,男性3例,女性3例,年龄32~68(46.0±13.6)岁,均行角膜刮片实验室检查。6例患者经局部抗真菌滴眼液治疗2周或以上无明显效果。对于真菌性角膜溃疡角膜变薄、后弹力层膨出、角膜穿孔、累及虹膜等,采用角膜移植手术等治疗。

1.2 方法

记录患者年龄、性别、病史、用药情况等。裂隙灯显微镜检查和照相记录角膜溃疡位置、大小、深浅,前房积脓等。所有患者入院时行角膜刮片作细菌、真菌涂片和培养检查。将静脉注射用两性霉素B用无菌注射用水稀释为7.5 μg/0.1 ml。眼部常规消毒铺巾、局部浸润麻醉后,围绕角膜溃疡灶周围的透明角膜,用自行设计的30 G角膜基质注射针头(国家新型实用专利,专利号200820099964.6,图1),由溃疡周围的透明角膜斜行进针至溃疡区邻近的角膜深基质层(约3/5角膜厚度)后注射,共注射5~6个点,总量约为0.1 ml。注射后两性霉素B在角膜溃疡周围形成栅栏样围绕(图2)。注射后彻底冲洗结膜囊。术后局部继续使用5%那他霉素滴眼液滴眼,2次/2 h,0.5%氟康唑滴眼液滴眼,6次/d,1%阿托品眼膏散瞳。密切观察患者角膜溃疡、前房积脓、眼部疼痛的变化等。无手术并发症者72~96 h后再次注药治疗,直到角膜溃疡愈合。如果出现角膜溃疡增大、溶解变薄、后弹力层膨出、溃疡穿孔、注射后眼部剧烈疼痛等则停止角膜基质注射,改为结膜瓣遮盖手术或角膜移植手术治疗。

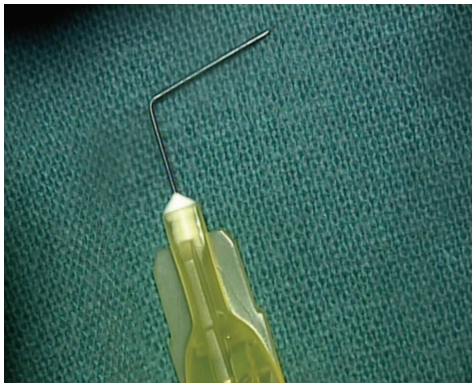
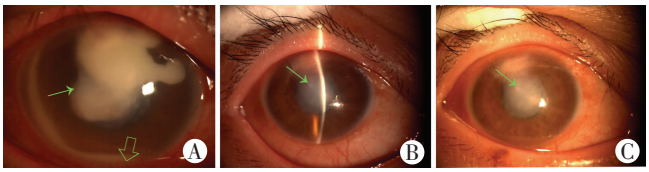


图1 自行设计的30 G角膜基质层注药针头 针尖与针体的夹角为130°~135°,与角膜弧度基本一致

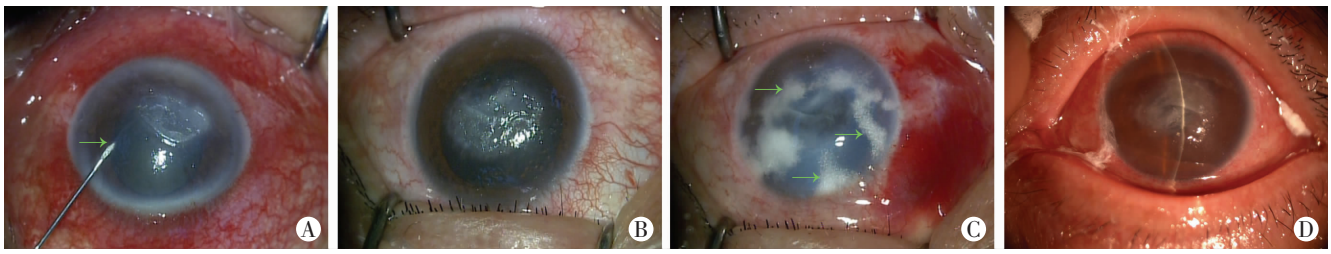
2 结果

6例患者的一般资料、角膜溃疡情况、角膜基质注射次数、溃疡转归及视力见表1。本组6例患者均有典型的真菌性角膜溃疡的形态。角膜刮片实验室检查,6例患者中4例确诊为镰刀菌感染。6例患者的接受角膜基质层间注药前的病程平均为9.8周,角膜基质注射前滴抗真菌眼液治疗时间均≥2周,平均局部抗真菌治疗7.2周,接受角膜基质层间注药术前视力从手动/眼前至0.06不等,经3~5次角膜基质层间注射两性霉素B治疗后,患者视力有提高或与治疗前相同,随访的最佳视力CF/10 cm~0.4。患者的角膜溃疡均愈合,遗留部分角膜云翳或白斑。6例患者在接受角膜基质层间注药治疗后均未出现持续性角膜水肿、角膜内皮失代偿、前房炎症加重、眼内炎等严重并发症。3例患者在术后出现眼部轻度疼痛,予以口服止痛药后缓解。6例患者随访2~12个月,平均5.2个月。患者1角膜基质层注射治疗前后的角膜变化见图3。



A:角膜基质注射治疗前裂隙灯显微镜观察 角膜中央可见灰白色基质浸润,角膜内皮面可见大团灰白色内皮斑(↑),前房下方可见约1 mm积脓(⇧);B、C:角膜基质层共注射5次两性霉素B治疗后裂隙灯显微镜裂隙光和弥散光下观察 角膜基质浸润和内皮斑以及前房积脓消失,遗留角膜白斑(↑)

图3 角膜基质层注射两性霉素B治疗难治性真菌性角膜溃疡患者效果观察



A:术中针头刺入角膜基质层;B:角膜基质注射前 角膜中央灰白色溃疡病灶,表面菌丝苔被附着;C:角膜基质层注射两性霉素B后 药物围绕溃疡灶形成的栅栏状角膜基质浸润;D:术后72 h 周边角膜恢复透明,角膜溃疡灶较注射前缩小

图2 角膜基质注药术治疗真菌性角膜溃疡效果观察

表 1 6 例真菌性角膜溃疡患者的一般临床资料

编号	年龄（岁）	性别	病程（周）	植物外伤病史	真菌培养结果	曾局部抗真菌时间（周）	术前视力	角膜溃疡病灶	注射次数（次）	随访最佳矫正视力
1	32	女性	12	有	镰刀菌	10	HM/眼前	10 mm×7 mm	4	0.2
2	40	男性	2	无	镰刀菌	2	0.1	8 mm×5 mm	4	0.2
3	57	女性	28	有	—	20	0.06	6 mm×5 mm	5	0.2
4	40	女性	8	有	—	4	CF/30 cm	3 mm×3 mm	5	0.4
5	39	男性	7	无	镰刀菌	7	0.1	6 mm×6 mm	3	0.1
6	68	男性	2	有	镰刀菌	2	CF/10 cm	6 mm×5 mm	4	CF/10 cm

3 讨论

自然界中真菌的种类繁多，目前报道的感染人类角膜的真菌有 70 余种[9]，其中镰刀菌和曲霉菌是大多数国家和地区最常见的致病菌，少部分地区以白色念珠菌较常见[1]，农业相关的角膜创伤是最主要的危险因素，其他如佩戴角膜接触镜、长期使用糖皮质激素、全身系统疾病等也是重要的易感因素[10-11]。我国是农业大国，真菌性角膜炎目前已是化脓性角膜病变中最常见的类型，而且角膜的真菌感染近年来有增加趋势[12]。

真菌侵入角膜后释放大量毒素及酶，引起角膜组织的免疫反应，继而真菌、角膜细胞、基质细胞和炎症细胞等释放大量的蛋白水解酶，使角膜组织进行性破坏。目前对于真菌性角膜炎的治疗主要以局部抗真菌滴眼液治疗为主，若出现角膜溃疡进行性加深、角膜穿孔等，可联合溃疡灶清创、结膜瓣遮盖、角膜移植手术等治疗。研究表明，主要致病真菌侵入角膜后多沿角膜板层水平蔓延，或穿过板层角膜向后扩展，容易长期存在于深层角膜组织中[13]。部分真菌可能发生“真菌壁增厚、菌丝中菌丝”等形态学改变，使得抗真菌药物很难渗透入病灶区，这要求治疗真菌性角膜溃疡的药物必须能在深部角膜组织中达到足够浓度，并且维持较长时间，才能杀灭真菌。那他霉素滴眼液是一种广谱的抗真菌药物，但角膜的穿透性差，生物利用度低，影响了治疗效果[2]。两性霉素 B 是临床上一线使用的多烯类抗真菌药物，与真菌细胞膜上的麦角固醇结合，改变细胞膜的通透性，导致细胞内钾离子、氨基酸、核苷酸等重要物质外漏，破坏真菌的正常代谢，抑制其生长[14]，其抗菌效果取决于角膜病灶区域的药物浓度和病原菌的敏感性。

近年来各种手术，包括角膜溃疡清创术、结膜瓣遮盖术、板层以及穿透性角膜移植术，在真菌性角膜溃疡的治疗中得到很大应用，特别是深板层角膜移植手术治疗真菌性角膜溃疡取得了良好的效果。但深板层角膜移植需要精细的显微手术操作，这在基层医院尚难以做到。另一方面，真菌性角膜溃疡的患病率高，深板层角膜移植手术由于角膜材料匮乏尚不能满足临床治疗的需要。因此，局部的药物治疗仍是目前真菌性角膜溃疡的主要手段。目前的抗真菌滴眼液药物穿透性差、角膜组织中药物浓度低，而角膜基质层间注药可以克服这些缺点。角膜基质层注射药物属于有创操作，有可能造成角膜持续水肿、角膜内皮功能失代偿等。我们前期的实验研究以及其他国内外的报道表明[3-6]，角膜基质层注射一定浓度的抗真菌药物后对角膜没有明显的毒副作用，角膜水肿多为短暂性发生。采用的自制的 30 G 角膜基质注射针头，由于该针符合角膜生理弧度，在手术显微镜下操作不会进入前房。同时，角膜基质层注射一定浓度的抗真菌药物后未发生角膜内皮失代偿。另一方面，一定浓度的抗真菌药物进入前房是安全的，有前房注射抗真菌药物治疗真菌性角膜炎的报道[15]。我们会进一步长期观察角膜基质注射抗真菌药物的手术并发症。

在前期工作中，我们观察到角膜基质层间注射两性霉素 B 5～10 μg/0.1 ml，可以较长时间地维持角膜组织中的两性霉素 B 药物浓度，注药后 7 d 内其 MIC_{90} 高于大多数致病菌的有效抑菌浓度[4]。国外有报道两性霉素 B 的多种途径给药，包括结膜下注射、前房注药、玻璃体腔注药等[15-16]，结膜下注射后角膜中的药物浓度低于角膜基质层注射，而前房注药后维持时间较短[14]，可能与房水循环过程中药物随之流出有关。在临床应用中，我们观察到，每隔 3 天角膜基质层注射 1 次两性霉素 B 的疗效优于每隔 7 天注射 1 次的效果，因此，我们采用每隔 3 天角膜基质层注射 1 次的方法。初步的临床结果表明角膜基质层间注射两性霉素 B 是难治性真菌性角膜溃疡的有效方法。真菌性角膜炎患者角膜基质层注射 7.5 μg/0.1 ml 两性霉素 B 后，角膜组织中两性霉素 B 药物浓度以及持续时间有待进一步研究。

综上所述，真菌性角膜炎是一种患病率和致盲率高的感染性角膜病，目前多采用点眼液的抗真菌治疗，那他霉素滴眼液是美国 FDA 唯一批准上市的眼部抗真菌药物，但角膜的穿透性及生物利用率较低。我们初步的临床结果显示，角膜基质层注射两性霉素 B 是一种安全、有效、简便、经济的抗真菌治疗方法，但还需

要大样本量和长期的随访观察。

参考文献：

[1] 钟文贤，谢立信. 真菌性角膜炎发病机制的研究进展[J]. 中华眼科杂志，2007，43(3)：381－383.

[2] 谢立信，史伟云. 角膜病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：280.

[3] 瞿灵辉，谢汉平，李良毛，等. 兔眼角膜基质内注射两性霉素B的安全性评价[J]. 第三军医大学学报，2009，31(6)：530－534.

[4] Qu L, Li L, Xie H. Corneal and aqueous humor concentrations of amphotericin B using three different routes of administration in a rabbit model[J]. Ophthalmic Res, 2010, 43(3): 153－158.

[5] Sharma N, Agarwal P, Sinha R, *et al*. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(12): 1735－1737.

[6] Tu E Y. Alternaria keratitis: clinical presentation and resolution with topical fluconazole or intrastromal voriconazole and topical caspofungin [J]. Cornea, 2009, 28(1): 116－119.

[7] 翟华蕾，谢立信. 真菌性角膜炎的临床研究进展[J]. 中华医学杂志，2007，87(33)：2372－2374.

[8] 施殿雄. 实用眼科诊断[M]. 上海：上海科学技术出版社，2005：318－319.

[9] Tanure M A, Cohen E J, Sudesh S, *et al*. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania[J]. Cornea, 2000, 19(3): 307－312.

[10] 李绍伟，谢立信，晋秀明，等. 严重真菌性角膜炎患者就诊史调查分析[J]. 中华眼科杂志，2003，39(5)：274－277.

[11] Chang D C, Grant G B, O'Donnell K, *et al*. Multistate outbreak of Fusarium keratitis associated with use of a contact lens solution[J]. JAMA, 2006, 296(8): 953－963.

[12] Xie L, Zhong W, Shi W, *et al*. Spectrum of fungal keratitis in north China[J]. Ophthalmology, 2006, 113(11): 1943－1948.

[13] 刘敬，谢立信，史伟云. 主要致病真菌在角膜内生长方式的研究[J]. 眼科研究，2008，26(1)：26－29.

[14] Tuli S S. Fungal keratitis[J]. Clin Ophthalmol, 2011, 5: 275－279.

[15] Yoon K C, Jeong I Y, Im S K, *et al*. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis[J]. Cornea, 2007, 26(7): 814－818.

[16] Garcia-Valenzuela E, Song C D. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis[J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(12): 1721－1723.

（**收稿**：2012-07-19；**修回**：2012-09-05）

（编辑　张　维）

经验交流

文章编号：1000-5404(2012)24-2510-01

普理灵疝装置经内环置入在股疝无张力修补术中的应用

朱学群，杨向东，王宇昆　（315600 浙江 宁海，浙江省宁海县第一医院外二科）

[**关键词**]　疝，股；疝修补术

[**中图法分类号**]　R656.22　　[**文献标志码**]　B

股疝有张力性修补及无张力修补两类方法，传统的股疝修补术为张力性修补，复发率10%～15%[1]。无张力疝修补术具有复发率低、无张力等效果，因而被广泛应用。目前无张力股疝修补主要有聚丙烯网塞、平片及普理灵疝装置（PHS）等材料修补方法。2004年4月至2011年5月我们应用PHS作为疝修补材料，采用不切开腹横筋膜、经内环置入行股疝无张力修补，并与Plug经股环置入修补方法进行对比，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

2004年4月至2011年5月我院普外科70例股疝患者，女性58例，男性12例，按随机数字表法分为PHS组和Plug组，每组35例。患者均为单侧疝，有肿块于卵圆窝区突出病史，伴或不伴肿块疼痛、恶心、呕吐、腹痛、发热等表现，查体腹股沟韧带外下方可见肿块突出，术前均确诊为股疝，纳入标准为可复性、难复性及嵌顿性股疝，绞窄性股疝排除在病例选择之外。PHS组及Plug组年龄分别为(57.0±4.5)岁及(56.0±3.6)岁，合并心脑血管疾病分别5例及6例，合并腹压增高疾病各5例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。患者术前均签署知情同意书，本研究得到医院伦理委员会批准。

1.2　手术方法

70例股疝患者均采用腰硬联合麻醉。PHS组：取髂前上棘中点上方约1.5 cm至耻骨结节切口，切开皮肤、皮下组织，耻骨结节处向外下方牵拉切口，于腹股沟韧带下方显露疝囊。游离疝囊至疝囊颈部；切开探查疝囊，如疝囊内为大网膜组织且嵌顿，则切除大网膜，如为肠管组织且未坏死，则可将小拉钩置入股环前壁及腹股沟韧带之间，牵拉腹股沟韧带以扩大股环，试行还纳（切忌用暴力），如不能还纳，直视下切开股环前壁的腹股沟韧带扩大股环还纳肠管；疝囊颈处切断疝囊，近端结扎，并还纳至股管上方的腹膜前间隙。切开腹外斜肌腱膜，在腹外斜肌腱膜深面游离，在腹壁下血管外上方沿内环处切开腹横筋膜。游离腹膜前间隙，特别注意股环处腹膜前间隙应游离充分，应超过耻骨结节及耻骨疏韧带。将PHS下层补片经内环放置于腹膜前间隙，上层补片置于腹股沟管后壁，固定上层补片于耻骨结节、腹横肌弓状下缘和腹股沟韧带的等处，逐层缝合腹外斜肌腱膜、皮下和皮肤。Plug组：取股部切口切开疝囊，处理疝内容物（见PHS组处理方法），还纳疝囊，把网塞从股管的外口置入，修剪网塞，使网塞与股管外口大小相符，网塞外缘与股环周围的韧带组织缝合固定。固定网塞时注意勿损伤内侧的股静脉。

[**通信作者**]　朱学群，E-mail：zxqhubei@126.com

（下转2521页）