

角膜移植术后复发性真菌性角膜炎的治疗及疗效分析

赵倩 王婷 史伟云 李素霞

【摘要】 **背景** 真菌性角膜炎患者行角膜移植术后真菌感染复发是导致手术失败的重要原因,临床上因患者复发部位的不同和复发特征的多样化,在选择合适的治疗方法时仍存在困难。**目的** 探讨真菌性角膜炎患者角膜移植术后真菌感染复发的特征、治疗及转归,为临床诊断和治疗提供参考。**方法** 采用系列病例回顾性研究设计。收集 2004 年 1 月至 2011 年 12 月在山东省眼科医院因真菌性角膜炎行角膜移植术的 628 例患者的临床资料,对其中 41 例复发性真菌性角膜炎的炎症部位和治疗方案进行分析。**结果** 复发性真菌性角膜炎的复发部位包括植床感染复发、前房炎症和玻璃体腔炎症;穿透角膜移植术 (PKP) 术后复发者 28 例,占 7.12%,板层角膜移植术 (LKP) 术后复发者 13 例,占 5.53%,二者间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.61$, $P > 0.05$)。复发性病变的总体治愈率为 87.80% (36/41)。边缘植床复发者 11 例,包括单纯药物治愈者 3 例,经手术治愈者 8 例,其中直径 ≤ 2 mm 的复发灶经病灶切除术和/或结膜瓣遮盖术治愈 6 例,而直径 > 2 mm 的复发灶则再次行 PKP 治愈。LKP 后植片下植床复发 4 例,均再次行 PKP。前房复发者 5 例,前房注药后治愈 2 例,行前房灌注者 2 例,再次行 PKP 者 1 例。混合复发型 12 例,即植片、植床、前房均可见炎症复发,通过结膜下或前房注射氟康唑、局部病灶切除或结膜瓣遮盖治愈 5 例,再次行 PKP 者 7 例。眼后段复发者 9 例,仅 4 例治愈,5 例因治疗无效行眼内容物摘除术。**结论** 真菌的复发特征是选择合适治疗方式的依据,植床复发者首选药物治疗,若药物治疗后 3~5 d 效果较差,则选择再次手术治疗;前房复发者则首选前房内药物注射;眼后段复发应采取玻璃体腔药物注射联合玻璃体切割术。眼前节炎症复发者易治愈,眼后段炎症预后较差。

【关键词】 角膜; 感染/复发, 治疗; 真菌; 角膜移植; 回顾性研究

Treatment and prognosis of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation Zhao Qian, Wang Ting, Shi Weiyun, Li Suxia. Weifang Medical University, Weifang 261061, China
Corresponding author: Wang Ting, Email: wt-ting@163.com

[Abstract] **Background** Recurrent fungal keratitis after corneal transplantation is a primarily cause of treatment failure. Owing to different recurrence positions and clinical features, to choose the appropriate therapy is relative difficult. **Objective** This study was to investigate the clinical features, therapy and treating outcome of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. **Methods** Forty-one patients with recurrent fungal keratitis from 628 patients with fungal keratitis who underwent corneal transplantation at the Shandong Eye Hospital from January 2004 through December 2011 were retrospectively reviewed. The positions of recurrent lesions, managements and outcomes were analyzed. **Results** The positions of recurrent keratitis included transplantation bed, anterior chamber and vitreous in the 41 patients. The fungal infection relapsed in 28 patients (7.12%) undergone penetrating keratoplasty (PKP) and 13 patients (5.53%) undergone lamellar keratoplasty (LKP), without significant difference between them ($\chi^2 = 0.61$, $P > 0.05$). Thirty-six patients were cured, with the overall cure rate 87.80%. Among the 11 recurrence cases on the edge of recipient bed, 3 patients were cured by drug therapy, and other 8 patients were cured

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.010

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81200726);山东省科技发展计划项目(2013GGC03015);青岛市科技计划项目(13-1-4-240-jch)

作者单位:261061 潍坊医学院(赵倩,研究生);250021 济南,山东省眼科医院(王婷、史伟云、李素霞)

通信作者:王婷,Email:wt-ting@163.com

by surgery, including lesion resection and/or conjunctival flap cover for 6 patients with lesion >2 mm and secondary PKP for 2 patients with lesion ≤ 2 mm. Four patients with recurrence lesion under the graft following LKP were treated by the reoperation PKP. The different managements were performed in 5 recurrent patients in anterior chamber, including intrachamber injection of drug for 2 patients, anterior chamber lavage for 2 patients and PKP again in 1 patient. Multiple-site recurrent lesions were seen in 12 patients, and the lesions were cured by drug therapy, lesion resection or conjunctival flap cover in 5 patients and by PKP again in 7 patients. In 9 patients with vitreous recurrence, only 4 patients were cured by anti-fungal drug, and ocular evisceration were performed in other 5 patients.

Conclusions The clinical features and locations of recurrent fungal keratitis are key basis for the detection of therapeutic regimens. Based on different clinical features, most of the fungal keratitis recurrence after corneal transplantation can be cured. Drug therapy is preferred for the recurrence lesion on recipient bed, and intrachamber drug injection is preferred for recurrence in anterior chamber. For the patients with vitreous recurrence, vitrectomy combined with intravitreal drug should be performed as early as possible.

[Key words] Cornea; Infection/recurrent, therapy; Fungus; Keratoplasty; Retrospective

真菌性角膜炎是严重的致盲眼病,对药物治疗无效的患者,穿透角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 或板层角膜移植术 (lamellar keratoplasty, LKP) 仍是主要的治疗手段。真菌性角膜炎复发是导致角膜移植术后早期移植失败的主要因素。据报道,真菌性角膜炎角膜移植术后真菌感染的复发率为 6% ~ 14%^[1-4],明显降低了手术成功率,因此探索真菌性角膜炎复发后合理的治疗方案显得尤为重要。本研究总结了 41 例真菌性角膜炎患者角膜移植术后感染复发的特征、治疗和转归,以期对角膜移植术后真菌性角膜炎的复发治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2004 年 1 月至 2011 年 12 月在山东省眼科医院因药物治疗无效行 PKP 的 393 例或 LKP 的 235 例真菌性角膜炎患者共 628 例,对其中术后复发的患者 41 例进行 41 眼进行分析,其中男 24 例,女 17 例;平均年龄 49.46 岁。详细记录患者的病原学特征、复发时间、临床特征及相应处理方式。

1.2 术后复发的判定

术眼出现植片或植床浸润、前房积脓或瞳孔前膜状物覆盖均提示真菌复发。角膜刮片、激光扫描共焦显微镜检查见菌丝及病变组织的真菌培养阳性,三者中有一项阳性者即可诊断为真菌性角膜炎复发。

1.3 复发的治疗

1.3.1 治疗方法的选择 根据复发部位的不同选择不同的治疗方法。所有的复发患者均需增加局部抗真菌药物的使用频率,统一的用药方法为:氟康唑滴眼液每 15 分钟 1 次联合质量分数 5% 那他霉素每小时 1 次或质量分数 0.25% 两性霉素 B 滴眼液每小时 1 次。

注意监测复发区域浸润形态大小、角膜基质水肿、溃疡大小、内皮斑、前房积脓、瞳孔渗出的变化,若药物治疗后 3~5 d 病灶范围有扩大的趋势,则选择手术治疗。对于复发区域位于植床者,首先在植床复发部位对相应象限的结膜下注射氟康唑 2 mg,每日 1 次。

1.3.2 手术治疗原则 (1) 植床边缘浸润时,若复发的区域 (直径 ≤ 2 mm) 在植床的表层,可选择病灶切除术和/或结膜瓣遮盖术。当复发的区域 (直径 >2 mm) 累及植床的深层,需再次行 PKP,并且要切除比复发范围更大的病变角膜。(2) LKP 术后复发区域位于植片下方的植床,单纯药物治疗渗透性较差,药物治疗无效的患者,需再次行 PKP。(3) 对于复发区域位于前房者,首先于前房内注射氟康唑 0.1 mg,每日 1 次,若治疗后 3~5 d 效果欠佳,可采用前房灌洗术。(4) 对于复发区域位于眼内者,单纯玻璃体腔注药 0.1 mg,每日 1 次,若效果较差,可联合玻璃体切割术。(5) 对于多部位混合复发者,因病变形式多样,治疗也表现为多样性。一般根据前房反应的轻重分别选择单纯药物治疗、局部病灶切除、结膜瓣遮盖术或再次行 PKP 治疗。若通过上述治疗后炎症仍无法控制,B 型超声检查提示眼内炎且光定位差者行眼内容物摘除术。

1.4 真菌感染临床治愈标准

注意监测复发区域浸润形态大小、角膜基质水肿、溃疡大小、内皮斑、前房积脓、瞳孔渗出的变化。若药物治疗后 3~5 d 炎症减轻、病灶范围缩小,则治疗有效。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。本研究测试指标的数据资料以频数和百分数表示,PKP 术后复发率与 LKP 术后复发率的差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌性角膜炎复发患者情况

41 例真菌性角膜炎复发患者中 PKP 术后复发者 28 例, LKP 术后复发者 13 例。PKP 和 LKP 术后复发率分别为 7.12% 和 5.53%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.61, P > 0.05$)。

2.2 对于致病菌的分析

在进行角膜移植术的 628 例真菌性角膜炎患者中, 390 例病原菌为镰刀菌, 占 67.71%, 72 例为曲霉菌, 占 12.50%, 20 例为链格孢属, 占 3.47%, 17 例为念珠菌, 占 3.00%, 11 例为青霉菌, 占 1.91%, 29 例为其他菌属, 占 5.03%, 未确定菌种者 37 例, 占 6.42%。

41 例复发眼进行真菌培养, 共 37 眼检出真菌, 阳性率为 90.24%。复发病例中以镰刀菌为主, 其他依次为曲霉菌、无孢黑曲霉、青霉菌、帚霉和拟枝孢霉镰刀菌。

2.3 术后不同部位的复发特征

植床复发可分为边缘植床浸润(图 1A)和植床中央复发(图 1B)。浸润首先出现在植床, 一旦侵及植片, 炎症即进展迅速, 并很快出现植片浸润及前房积脓和内皮斑; 前房复发: 虹膜根部的表面或前房角出现蘑菇状积脓(图 1C); 眼内复发: 玻璃体腔内出现大量炎性细胞或积脓, 并通过膜状物覆盖在瞳孔表面(图 1D)。此时, 严重的玻璃体混浊可通过 B 型超声检测到。

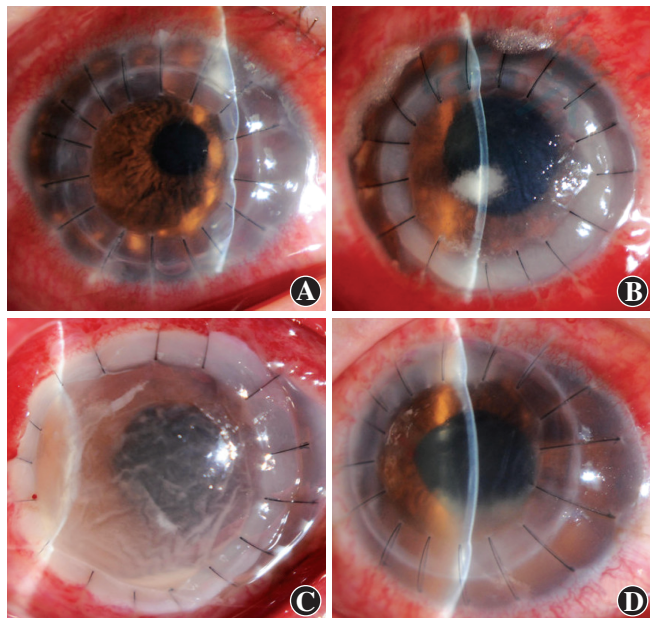


图 1 术后不同部位复发特征 A: 边缘植床浸润者植床与植片交界处可见灰白色浸润灶 B: 植床中央复发者可见中央角膜区域片状灰白色混浊区 C: 前房内复发者可见植片混浊和前房下方积脓 D: 玻璃体腔复发者可见前房积脓

2.4 复发性真菌性角膜炎的治疗效果

41 例真菌性角膜炎复发患者中, 36 例可通过药物治疗或手术治疗治愈, 总体治愈率为 87.80%。边缘植床复发, 单纯药物治疗治愈率较差, 仅为 3/11。药物治疗无效时, 6 例通过病灶切除术和/或结膜瓣遮盖术治愈, 2 例再次行 PKP。LKP 术后植片下植床复发, 均再次行 PKP。5 例前房区域真菌感染复发者中 2 例可通过前房注药治愈, 2 例行前房灌注, 1 例行 PKP。在 9 例眼后段复发的患者中, 1 例经 4 次玻璃体腔注药治愈, 3 例经 3 次玻璃体腔注药联合 1 次玻璃体切割术治愈, 5 例因药物治疗联合玻璃体切割后治疗无效, 眼内感染加重者行眼内容物摘除术。混合复发者因病变形式多样, 治疗也表现为多样性, 12 例中有 7 例再次行 PKP(表 1)。

表 1 复发性真菌性角膜炎的临床特征与疗效

临床特征	例数	不同治疗方式下治愈例数						
		药物治疗	前房灌注	结膜瓣遮盖	病灶切除	玻璃体腔注药	再次行 PKP	眼内容物摘除术
植床边缘复发	11	3	0	3	3	0	2	0
植床中央复发	4	0	0	0	0	0	4	0
前房积脓	5	2	2	0	0	0	1	0
混合复发	12	3	0	2	0	0	7	0
眼内感染	9	0	0	0	0	4	0	5
合计	41	8	2	5	3	4	14	5

注: PKP: 穿透角膜移植术

3 讨论

真菌性角膜炎角膜移植术后真菌感染复发是导致手术失败的重要原因, 复发的部位和特征多样, 导致选择合适的治疗方法存在困难, 目前仍是眼科医师面临的一大挑战。因此, 本研究收集了大量复发性真菌性角膜炎病例, 并根据不同的复发特征, 选择不同的治疗方法, 以期指导真菌感染复发的治疗。

Ti 等^[2]研究发现, 真菌性角膜炎角膜移植术后真菌感染复发的时间为术后 4 d ~ 1 年, 多在 6 周内发生。谢立信等^[3,5]研究发现, 真菌性角膜炎行 LKP 后有 7.3% 的患者于术后 2 周复发。本研究发现, 真菌性角膜炎一般在术后 1 ~ 60 d 复发, 早期在 7 d 内复发者 36 例, 占 87.80%, 晚期在 15 ~ 60 d 内复发者 5 例, 占 12.20%。

本研究分析了术后复发的不同菌种和不同类型, 发现镰刀菌感染者 28 例, 占 75.68%, 其次为曲霉菌。不同菌种对不同治疗的反应各不相同。茄病镰刀菌不同治疗方式的治疗效果差别较大, 无规律可循, 需结合临床表现选择合适的治疗方式; 曲霉菌复发则全部通

过再次行 PKP 治疗。谢立信等^[6-8]报道了菌丝的生长方式分为表层(水平生长)型、局灶(板层生长)型和弥漫(垂直和斜行生长)型,如镰刀菌平行于角膜板层生长,曲霉菌垂直或斜行于角膜板层生长。根据这一研究的基础,对一些抗真菌药物不能控制的真菌性角膜炎行板层角膜移植可取得良好的疗效。感染镰刀菌、曲霉菌的高复发率和链格孢霉、念珠菌的低复发率可能与菌丝的生长方式有关,也可能与菌种对抗真菌药物的敏感度有关。另外,术前合并前房积脓的患者中,镰刀菌占多数,与 Xu 等^[9]的研究结果一致。

LKP 术后真菌感染复发多为植床复发,可分为中央植床复发和周边植床复发;PKP 术后真菌感染复发则多为前房复发和周边植床复发。不同复发部位的处理方式不同,LKP 术后植片下植床感染复发因抗真菌药物很难穿透角膜植片到达复发区域,多需改行 PKP。LKP 和 PKP 术后植片周边的植床感染复发治疗方法相同,早期应用药物后可在局部形成有效的药物浓度,首选结膜下或基质注药,若药物治疗效果欠佳,则需根据复发区域的大小及浸润深度分别选择不同的手术方式:对于复发区域位于植床表层且复发区域直径 ≤ 2 mm 者,可选择病灶切除术或结膜瓣遮盖术;复发区域直径 > 2 mm,累及植床的深层者,则需再次行 PKP^[1]。对于前房复发的患者,前房注射氟康唑或前房灌洗对某些患者有效。另外,眼后段复发的患者,治愈率较低,应尽早选择玻璃体腔注药联合玻璃体切割术。

真菌性角膜炎患者角膜移植术后抗真菌药物糖皮质激素的应用也是眼科医师关注的焦点,以往的研究多为术后应用抗真菌药物治疗 2 周,2 周后若无复发迹象,可加用低剂量糖皮质激素^[5,10]。研究发现,早期复发多与术前应用糖皮质激素、合并前房积脓、角膜穿孔、病变累及角膜缘和未及时就诊有关^[1,3,10];晚期复发患者术前多合并前房积脓,菌丝生长旺盛,药物减量及加用糖皮质激素后真菌复发并向眼后段侵犯^[1]。因此,我们在术后选择应用糖皮质激素的时机需要考

虑以上危险因素,一旦出现以上危险因素,应适当延长糖皮质激素的应用时间,延长抗真菌药物治疗的时间。早期复发多可及时发现,应先延长药物治疗的时间,若病情无好转,则应立即选择合适的手术方式。一般通过积极的药物治疗并选择合适的手术方式,多可获得较好的效果。晚期复发可能与真菌处于静止期、发展较慢,且术后应用低浓度糖皮质激素有关,患者因不能及时就诊而延误病情。对有上述复发危险因素的患者应适当延长抗真菌药物的治疗周期,同时减少低浓度糖皮质激素的用量。术后所有患者均应密切随访有无复发。

本研究分析了真菌性角膜炎患者角膜移植术后不同真菌感染复发部位的治疗方案及治疗结果,并分析不同菌种复发的治疗转归以指导临床治疗。若药物治疗的效果较差,应立即手术治疗,而治疗成功的关键是彻底清除复发组织。及时合理地用药及选择正确的手术方式可以控制大部分复发病例。

参考文献

- [1] 李慧平,赵靖,史伟云,等. 穿透性角膜移植术治疗真菌性角膜炎术后复发的治疗分析[J]. 临床眼科杂志, 2009, 17(1): 9-12.
- [2] Ti SE, Scott JA, Janardhanan P, et al. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(5): 755-762.
- [3] 谢立信,王富华,史伟云. 1997 至 2002 年山东省眼科研究所穿透性角膜移植术的原因分析[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(8): 704-708.
- [4] Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, et al. Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature [J]. CLAO J, 2002, 28(3): 111-118.
- [5] Xie L, Hu J, Shi W. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis[J]. Ophthalmology, 2008, 115(1): 33-36.
- [6] 谢立信,史伟云,董晓光,等. 108 例真菌性角膜炎的临床和组织病理学研究[J]. 眼科研究, 1999, 17(4): 283-285.
- [7] 谢立信. 真菌性角膜炎[J]. 中华眼科杂志, 2003, 39(10): 638-640.
- [8] Xie L, Zhai H, Shi W, et al. Hyphal growth patterns and recurrence of fungal keratitis after lamellar keratoplasty [J]. Ophthalmology, 2008, 115(6): 983-987.
- [9] Xu LJ, Song XS, Zhao J, et al. Hypopyon in patients with fungal keratitis[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(3): 470-475.
- [10] Shi W, Wang T, Xie L, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation[J]. Ophthalmology, 2010, 117(5): 890-896. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.10.004.

(收稿日期: 2013-12-09)

(本文编辑: 刘艳)

消 息

第二届眼生物测量学习班通知

由天津医科大学眼科医院主办的第二届眼生物测量学习班将于 2015 年 7 月 9—11 日在天津举行。学习班由国内知名白内障专家张红教授、眼科超声专家杨文利教授和天津医科大学眼科医院特检科林松主任等任教。学习内容涵盖 A 型超声、光学生物测量和角膜曲率的原理、仪器使用、标准操作规程和测量误差分析;超长眼轴、硅油眼等特殊眼的生物测量;人工晶状体计算公式和角膜屈光术后计算公式的选择;术后目标屈光度的选择;术后视觉质量的评价等。教学方法包括讲座和各种生物测量设备现场操作。

本学习班培训费 500 元/人(含餐),统一安排住宿(费用自理)。报名请发送邮件至 tjyswcl@163.com。联系人:秦鲁宁、林松;电话:022-58280831、15122540040。联系地址:天津市南开区复康路 251 号 天津医科大学眼科医院特检科,邮编:300384。了解最新通知可登录天津医科大学眼科医院网站 www.tmuoc.com。

(天津医科大学眼科医院)