

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.015

文章编号: 1005-8982(2017)20-0073-03

那他霉素联合伊曲康唑治疗真菌性角膜炎的疗效分析*

忻丹丽¹, 沈降¹, 潘飞²

(1. 浙江省宁波市眼科医院 眼科, 浙江 宁波 315040; 2. 浙江大学医学院
附属邵逸夫医院 眼科, 浙江 杭州 310016)

摘要:目的 观察那他霉素滴眼液联合伊曲康唑胶囊治疗真菌性角膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月 -2016 年 5 月浙江省宁波市眼科医院收治的真菌性角膜炎患者 92 例, 随机分为观察组(那他霉素滴眼液 + 伊曲康唑胶囊)和对照组(那他霉素滴眼液), 两组患者治疗 14 d 后对比临床疗效、治疗前后角膜染色、共聚焦角膜显微镜等, 并记录与治疗相关不良反应发生情况。**结果** 观察组临床治疗总有效率为 86.96%、对照组为 63.04%, 观察组高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后角膜染色阳性率为 13.04%、对照组为 36.96%, 观察组低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 对于真菌性角膜炎患者在局部使用那他霉素滴眼液基础上, 配合口服伊曲康唑胶囊能够提高临床疗效, 用药方便, 值得临床推广应用。

关键词: 那他霉素滴眼液; 伊曲康唑胶囊; 真菌性角膜炎; 临床疗效; 角膜染色

中图分类号: R722.21

文献标识码: A

Efficacy of Natamycin eye drops and Itraconazole in treatment of fungal keratitis*

Dan-li Xin¹, Jiang Shen¹, Fei Pan²

(1. Department of Ophthalmology, Ningbo Eye Hospital, Ningbo, Zhejiang 315040, China;

2. Department of Ophthalmology, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine,
Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310016, China)

Abstract: Objective To observe clinical efficacy of Natamycin eye drops combined with Itraconazole capsules in the treatment of fungal keratitis. **Methods** Ninety-two patients with fungal keratitis treated in our hospital from March 2014 to May 2016 were randomly divided into observation group (Natamycin eye drops and Itraconazole capsules) and control group (Natamycin eye drops). After 14 days of treatment, the clinical efficacy, fluorescein sodium staining of cornea before and after treatment, and the incidences of adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rate was 86.96% in the observation group which was significantly higher than 63.04% in the control group ($P < 0.05$). The positive rate of corneal staining was 13.04% in the observation group, and 36.96% in the control group, the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusions** For the patients with fungal keratitis, oral administration of Itraconazole capsules on the basis of Natamycin eye drops can improve clinical efficacy, while medication convenience and safety are guaranteed. It is worthy of clinical application.

Keywords: Natamycin eye drop; Itraconazole capsule; fungal keratitis; clinical efficacy; corneal staining

真菌性角膜炎是一种由镰刀菌、白色念珠菌、头芽孢菌及链丝菌等致病菌引起角膜继发性真菌感

染^[1-2]。真菌性角膜炎在临床上较难诊断, 容易误诊, 常因治疗不当而造成失明。我国由于抗生素和皮质

收稿日期: 2017-01-04

* 基金项目: 2014 年浙江省医药卫生一般研究计划项目(No: 2014KYB131)

[通信作者] 潘飞, E-mail: pppffff123@yeah.net

类固醇激素应用不当,感染性角膜炎发病率呈逐年上升趋势,部分患者在发病后未得到有效的真菌控制治疗最终致盲,严重威胁患者身心健康^[3-4]。本研究采用那他霉素滴眼液联合伊曲康唑胶囊口服治疗,取得较好临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 -2016 年 5 月浙江省宁波市眼科医院收治的真菌性角膜炎患者 92 例,采用随机数字列表法分为观察组和对照组。观察组 46 例,男性 26 例,女性 20 例;平均年龄(38.13 ± 5.15)岁;植物外伤史 23 例,角膜接触镜佩戴史 5 例,角膜铁质异物接触 12 例,病因不明 6 例。对照组 46 例,男性 25 例,女性 21 例;平均年龄(38.17 ± 6.57)岁;植物外伤史 25 例,角膜接触镜佩戴史 6 例,角膜铁质异物接触 11 例,病因不明 4 例。诊断标准:根据患者角膜损伤病史并结合眼部病灶表现,临床可见患者角膜浸润灶呈白色或灰色,致密,表面欠光泽,呈牙膏样或苔垢样外观,溃疡周围有胶原溶解形成的浅沟等症状;部分患者在角膜病灶旁可见伪足或卫星样浸润灶,病灶后可有斑块状纤维脓性沉着物;患者前房积脓,呈灰白色,黏稠或呈糊状,共聚焦角膜显微镜检查显示丝状菌丝浸润。实验室检测可见角膜真菌结构。纳入标准:符合诊断标准并自愿签署知情同意书;入组治疗前 2 d 内未接受其他抗菌治疗患者。排除标准:对研究过程中使用抗菌药物有过敏史;青光眼、角膜缘干细胞异常性眼病。两组患者治疗 14 d。两组患者年龄、性别及病因等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

全部患者予以局部清创:生理盐水冲洗溃疡表面后进行清创治疗,遮掩避光 6 h。对照组予以那他霉素滴眼液(规格:15 ml : 750 mg,比利时爱尔康公司,批准文号:国药准字 H20083650):初始剂量:1 次/h,根据患者角膜荧光素钠染色情况予以逐渐减量。观察组在上述治疗基础上口服伊曲康唑(规格:0.1 g/粒,西安杨森制药有限公司,批准文号:国药准字 H20020367)治疗:200 mg/次,1 次/d。

1.3 临床疗效及观察指标

1.3.1 临床疗效 以治愈、好转、无效评价临床疗效情况。治愈:患者角膜溃疡完全愈合,荧光素钠染色

检测呈阴性,视力提高,前房积脓消失;好转:患者角膜溃疡面部分愈合,荧光素钠染色着色,视力改善,前房积脓好转;无效:患者眼部症状无好转或加重,实验室检测无改善,甚至出现角膜穿孔症状。以治愈和好转例数计算总有效率。

1.3.2 观察指标 比较两组患者治疗前后角膜染色情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组与对照组临床总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=8.480, P=0.005$),观察组临床治疗总有效率高于对照组。见附表。

附表 两组患者临床疗效比较 ($n=46$)

组别	治愈例(%)	好转例(%)	无效例(%)	总有效率/%
观察组	23(50.00)	17(36.96)	6(6.98)	86.96
对照组	15(32.61)	14(30.43)	17(36.96)	63.04

2.2 两组患者角膜染色情况比较

观察组治疗后角膜染色阳性率为 13.04%(6/46),对照组为 36.96%(17/46),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=7.010, P=0.008$),观察组治疗后角膜染色阳性率低于对照组。

3 讨论

真菌性角膜炎是由致病真菌感染引起角膜病变,临床致盲率极高,发病原因与病原菌及宿主的内外环境等因素有一定相关性。流行病学调查显示,真菌性角膜炎的发病与环境密切相关,亚热带等气候炎热潮湿有大量农业从事者的地区为疾病的高发区^[5]。除外伤原因外,患者自身免疫情况也与疾病发病相关。由于近年来抗生素、免疫化学疗法的应用,眼科手术在临床的大面积普及导致真菌性角膜炎发病率上升^[6]。该病起病初期有眼部刺激征,视物模糊等症状,无特异性表现,与细菌及病毒性角膜炎有相似的眼部刺激症状,因此发病早期容易出现误诊及漏诊的情况^[7]。随疾病进展,结膜出现混合性充血,角膜中央部溃疡灰暗,溃疡形状不规则,不同患者浸润程度不同,疾病中后期溃疡呈羽毛状伸展,向外扩

散并伴有深层进展,严重者可出现重虹膜睫状体炎导致前房积脓,发展至该阶段治疗不当者坏死组织脱落角膜穿孔,最终致盲失明^[9]。

真菌性角膜炎的早期诊断及治疗对疾病预后及转归至关重要,治疗方案应充分考虑患者的个体情况,分辨不同致病菌及其变化规律进行个体化治疗^[9]。早期治疗方案若存在抗生素或激素使用不当的情况,则为后续治疗带来极大的困难。由于广谱抗生素会扰乱细菌及真菌共生,而糖皮质激素可导致角膜免疫紊乱,真菌增殖后在角膜组织内扩展,加重角膜损伤情况^[10]。孙声桃等^[11]对 654 例真菌性角膜炎患者发病及治疗情况评估后发现,536 例患者在确诊发病后接受鸡尾酒式的大杂烩处方抗生素及激素混合治疗,其中大部分患者的药物剂量及搭配不规范,削弱角膜的防御机能,使后续治疗难度加大。表明目前真菌性角膜炎的治疗用药不规范情况普遍存在。

那他霉素四烯烃类抗菌素通过药物分子与真菌细胞膜中的固醇部分结合,形成多烯固醇复合物,改变细胞膜的渗透性,使真菌细胞内的基本细胞成份衰竭。那他霉素滴眼液在眼球表面与坏死物结合延长其作用的时间,对真菌性角膜炎有较好临床疗效^[12],对丝状真菌,尤其是曲霉菌和镰刀菌敏感度极高。配合口服药物伊曲康唑能够提高体内抗真菌活性,伊曲康唑是一种三氮唑类广谱抗真菌药,亲脂性和亲角质性佳,对靶组织及组织渗透性强。与细高度特异性胞色素 P-450 结合,抑制真菌甾醇合成及胞色素氧化酶活化作用,发挥抑制及阻滞真菌的生殖及产生^[13]。实验室研究发现,那他霉素滴眼液作用于真菌性角膜炎患者溃疡表面,可在角膜实质层聚集渗透,在 24 h 内就可发挥药效。对曲霉菌、念珠菌、真霉菌和镰刀霉菌等均有一定抑制作用^[14]。2 种药物合用内外配合,那他霉素针对丝状真菌局部干预,伊曲康唑穿透性极强,可达到角膜深层及前房,因此 2 种药物合用能够获得协同增效的临床效果。

本研究对真菌性角膜炎患者在那他霉素的基础上联合伊曲康唑,联合用药组的临床疗效显著优于单独使用那他霉素组。口服伊曲康唑能够使抗真菌药物集中于真菌感染部位,且伊曲康唑生物利用度较高,对角膜的真菌感染有一定的治疗作用。局部配合那他霉素滴眼液针对曲霉菌抑制念珠菌、真霉菌及镰刀霉菌等真菌感染^[15]。针对我国的气候条件及环境特点,目前认为真菌性角膜炎的致病菌以镰刀菌和

曲霉菌为主,而那他霉素对上述菌种针对性较强;此外,本实验观察两组患者治疗前后荧光素钠检测情况。观察组在治疗后角膜染色阳性比例低于对照组。杜诚等^[16]发现,对真菌性角膜炎患者加用口服伊曲康唑治疗后,角膜染色阳性患者比例下降,提示真菌生长繁殖得到有效抑制,与本研究结果相似。

综上所述,对于真菌性角膜炎患者在局部使用那他霉素滴眼液基础上,配合口服伊曲康唑胶囊能够提高临床疗效,用药方便,值得临床应用。

参 考 文 献:

- [1] 谢立信. 真菌性角膜炎[J]. 中华眼科杂志, 2003, 39(10): 638-640.
- [2] HE D, HAO J, GAO S, et al. Etiological analysis of fungal keratitis and rapid identification of predominant fungal pathogens[J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(1): 75-82.
- [3] 王璐璐, 焦建慈, 贺焱, 等. 多元化治疗 252 例真菌性角膜炎的临床分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(1): 45-49.
- [4] 王璐璐, 韩雷, 张月琴, 等. 真菌性角膜炎的临床转归及影响因素分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(8): 734-738.
- [5] 白利广. 不同用药方式治疗真菌性角膜炎的疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(11): 1226-1230.
- [6] 陈薇婴. 真菌性角膜炎实验室诊断方法的对比分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(6): 617-620.
- [7] 姚莉, 赵敏. 真菌性角膜炎药物治疗的最新进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 28(2): 99-101.
- [8] FERNANDES M, VIRA D, DEY M, et al. Comparison between polymicrobial and fungal keratitis: clinical features, risk factors, and outcome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(5): 873-881.
- [9] 鹿秀海, 高彦, 张莉, 等. 真菌性角膜炎 334 例的病原学分析[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 12-15.
- [10] SHARMA S, DAS S, VIRDI A, et al. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(9): 1190-1195.
- [11] 孙声桃, 王印其. 中原地区真菌性角膜炎患病因素调查[J]. 眼科研究, 2007, 25(11): 884-886.
- [12] 苏易云, 何月枝. 那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎 38 例[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(19): 3624.
- [13] UDDARAJU M, MASCARENHAS J, DAS M R, et al. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: a randomized trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(1): 131-134.
- [14] 陈茜, 吴尚操, 谢汉平, 等. 那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎的多中心临床对照研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(4): 371-374.
- [15] 李宁, 王剑锋, 卜京丽, 等. 那他霉素滴眼液联合伊曲康唑治疗真菌性角膜炎的疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(2): 174-175.
- [16] 杜诚, 余其智, 刘敬才, 等. 那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2008, 18(1): 41-42.