

真菌性角膜炎预后影响因素分析

李斌辉¹, 靳光明¹, 赵晓静¹, 陈艾明², 朱星梅³, 李勤¹

作者单位:(519000)中国广东省珠海市,中山大学附属第五医院¹眼科;²药学部;³皮肤科

作者简介:李斌辉,男,学士,住院医师,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:李勤,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病。13825612969@163.com

收稿日期:2012-09-01 修回日期:2013-01-13

Analysis of affecting factors for treatment outcome in fungal keratitis

Bin-Hui Li¹, Guang-Ming Jin¹, Xiao-Jing Zhao¹, Ai-Ming Chen², Xing-Mei Zhu³, Qin Li¹

¹Department of Ophthalmology;²Department of Pharmacy;
³Department of Dermatology, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Qin Li. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China. 13825612969@163.com

Received:2012-09-01 Accepted:2013-01-13

Abstract

• AIM: To investigate the affecting factors that can serve as prognostic indicators of treatment outcomes, providing the first hand information for decision-making in therapy of fungal keratitis.

• METHODS: Totally 105 cases (105 eyes) with fungal keratitis were enrolled, characteristics at diagnosis, laboratory examinations and treatment responses were analyzed statistically to estimate the relative risk of the main prognostic variables.

• RESULTS: Among the 105 cases analyzed in the study, 49 eyes (46.7%) were successfully cured, 30 eyes (28.6%) had slow-healing ulcers and 26 eyes (24.8%) were refractory to primary treatment.

• CONCLUSION: The predictors of treatment failure are antifungal therapy begin at more than 7 days after symptoms appeared, ulcers that exceeded 16 mm², the presence of hypopyon that more than 2 mm and identification of Fusarium.

• KEYWORDS: fungal keratitis; treatment outcome; risk factors

Citation: Li BH, Jin GM, Zhao XJ, et al. Analysis of affecting factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(2):306-308

摘要

目的:分析影响真菌性角膜炎预后的相关因素,为真菌性

角膜炎治疗决策提供依据。

方法:选择我院诊治的105例105眼真菌性角膜炎患者,通过评估临床体征、实验室检查及治疗情况等对真菌性角膜炎的预后影响因素进行统计分析。

结果:选取105眼中49眼药物治疗治愈(46.7%);30眼(28.6%)药物治疗有效,上皮延迟愈合,26眼(24.8%)治疗失败。

结论:抗真菌治疗开始于症状出现7d以后、初诊病灶浸润面积>16mm²、前房积脓>2mm、菌种鉴定为镰孢菌的真菌性角膜炎患者药物治疗预后较差。

关键词:真菌性角膜炎;预后;影响因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.02.24

引用:李斌辉,靳光明,赵晓静,等.真菌性角膜炎预后影响因素分析.国际眼科杂志2013;13(2):306-308

0 引言

角膜疾病尤其是感染性角膜疾病,已成为仅次于白内障的严重致盲性疾病之一^[1,2],有报道指出真菌已经成为我国及其他一些发展中国家角膜感染最常见的致病菌^[3-5],真菌所致的真菌性角膜炎是一种致盲率极高的感染性角膜病变,真菌性角膜炎常因病情严重,治疗棘手而导致预后较差,尽管其诱因(外伤、长期使用激素/抗生素等)已逐渐被认知^[6,7],但有关其转归的影响因素国内外的研究尚缺乏。本研究的目的在于通过分析我院2010-06/2012-06真菌性角膜炎患者资料,探索影响真菌性角膜炎预后的危险因素,以期今后合理的临床决策及治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 按纳入标准选取本院2010-06/2012-06住院治疗的130例真菌性角膜炎患者,随访中25例(19.2%)失访,最终105例患者纳入研究,其中男59例,女46例,年龄23~92(平均55±13.58)岁。

1.2 方法 病史采集:详细记录眼部感染诱因、外伤史、既往病史、治疗史、角膜接触镜配戴史及临床症状和眼部并发症等。专科检查:所有患者均经裂隙灯生物显微镜详细检查并测量溃疡的面积、记录前房积脓情况等临床体征。实验室检查:所有疑似真菌性角膜炎患者均行角膜刮片查找真菌检查和角膜刮取物真菌培养及菌种鉴定。入选标准:所有入选者符合以下标准:(1)角膜溃疡面积≥2mm²;(2)角膜刮片镜检发现真菌菌丝或角膜刮取物真菌培养阳性。剔除标准:剔除脑、心、肝、脾、肺及肾等重要器官存在严重疾病者,并排除入院时已有全角膜溃疡或角膜穿孔以及混合感染患者。治疗及临床跟踪方法:所有入选患者均给予5g/L氟康唑滴眼液、1.5g/L二性霉素B眼液联合3g/L氧氟沙星眼膏,患者经济条件许可者加用50g/L那他霉素眼液,存在前房反应者加用

表 1 真菌性角膜炎病例特点及预后情况

| 病例特点 | 治愈组(49 例) | | 延迟愈合组(30 例) | | 治疗失败组(26 例) | | 合计(例) |
|--------------------|-----------|------|-------------|------|-------------|------|-------|
| | 例 | % | 例 | % | 例 | % | |
| 年龄 | | | | | | | |
| ≤50 岁 | 19 | 38.8 | 12 | 40 | 7 | 26.9 | 38 |
| >50 岁 | 30 | 61.2 | 18 | 60 | 19 | 73.1 | 67 |
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 25 | 51 | 20 | 66.7 | 14 | 53.8 | 59 |
| 女 | 24 | 49 | 10 | 33.3 | 12 | 46.2 | 46 |
| 外伤史 | | | | | | | |
| 有 | 17 | 34.7 | 22 | 73.3 | 8 | 30.8 | 47 |
| 无 | 32 | 65.3 | 8 | 26.7 | 18 | 69.2 | 58 |
| 激素史 | | | | | | | |
| 有 | 10 | 20.4 | 4 | 15.3 | 2 | 7.7 | 16 |
| 无 | 39 | 79.6 | 26 | 86.7 | 24 | 92.3 | 89 |
| 抗生素史 | | | | | | | |
| 有 | 31 | 63.3 | 14 | 46.7 | 16 | 61.5 | 61 |
| 无 | 18 | 36.7 | 16 | 53.3 | 10 | 38.5 | 44 |
| 开始抗真菌时间 | | | | | | | |
| ≤7d | 43 | 87.8 | 26 | 86.7 | 8 | 30.8 | 77 |
| >7d | 6 | 12.2 | 4 | 15.3 | 18 | 69.2 | 28 |
| 溃疡面积 | | | | | | | |
| ≤16mm ² | 43 | 87.8 | 18 | 60 | 4 | 15.4 | 65 |
| >16mm ² | 6 | 12.2 | 12 | 40 | 22 | 84.6 | 40 |
| 前房积脓 | | | | | | | |
| ≤2mm | 41 | 83.7 | 26 | 86.7 | 6 | 23.1 | 73 |
| >2mm | 8 | 16.3 | 4 | 15.3 | 20 | 76.9 | 32 |
| 培养结果 | | | | | | | |
| 阳性 | 33 | 67.3 | 22 | 73.3 | 22 | 84.6 | 77 |
| 阴性 | 16 | 32.7 | 8 | 26.7 | 4 | 15.4 | 28 |
| 菌种 | | | | | | | |
| 镰孢菌 | 8 | 16.3 | 14 | 46.7 | 20 | 76.9 | 42 |
| 曲霉菌 | 6 | 12.2 | 4 | 15.3 | 2 | 7.7 | 12 |
| 其它及阴性 | 35 | 71.5 | 12 | 40 | 4 | 15.4 | 51 |
| 那他霉素 | | | | | | | |
| 使用 | 46 | 93.9 | 22 | 73.3 | 8 | 30.8 | 76 |
| 未用 | 3 | 6.1 | 8 | 26.7 | 18 | 69.2 | 29 |
| 病程 | | | | | | | |
| ≤30d | 34 | 69.4 | 14 | 46.7 | 14 | 53.8 | 62 |
| >30d | 15 | 30.6 | 16 | 53.3 | 12 | 46.2 | 43 |

复方托品酰胺眼液,角膜溃疡面积较大(>30mm²)、浸润程度较深(基质深层)及前房积脓患者给予口服伊曲康唑 100mg,1 次/d 及全身静滴氟康注射液 100mg 1 次/d。所有患者均每日检查并根据临床症状及时调整用药,出院患者根据病情复查 1 次/wk,所有患者连续观察 30d,并详细记录前房积脓、溃疡深度及面积、角膜上皮缺损情况。预后评价:治愈组:角膜上皮完整,荧光素钠颜色无颜料积存,角膜基质浸润无进展;延迟愈合组:角膜基质浸润面积减小至少 30%,但仍未痊愈,荧光素钠颜色伴颜料积存;失败组:角膜溃疡面积未见缩小或进一步扩大,角膜穿孔急需手术治疗。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件多因素 Logistic 回归分析,对可能的影响真菌性角膜炎的预后因素进行统计

学分析, $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌性角膜炎病例特点 本研究显示:105 例真菌性角膜炎患者中,70 岁以下年龄组患者最多,占 92.4%(97/105);实验室检查方面,角膜刮取物培养阳性率为 73.3%(77/105),其菌属分布为镰孢菌属 42 例(54.5%),曲霉菌属 12 例(15.6%),链格孢属 6 例(7.8%),枝孢属 6 例(7.8%),暗色真菌属 5 例(6.5%),拟青霉素 3 例(3.9%),其他及不明菌属 3 例(3.9%),具体病例特点见表 1。

2.2 真菌性角膜炎患者预后情况 真菌性角膜炎患者治愈组、延迟愈合组、治疗失败组分别为 49 例(46.7%)、30 例(28.6%)、26 例(24.8%),治疗失败组中患者抗真菌治

表2 影响真菌性角膜炎预后 Logistic 回归分析

| 影响因素 | B | S. E | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% CI for EXP(B) | |
|----------|--------|-------|--------|----|-------|--------|-------------------|---------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| 开始抗真菌时间 | 2.682 | 0.900 | 8.885 | 1 | 0.003 | 14.610 | 2.505 | 85.202 |
| 溃疡面积大小 | 2.135 | 0.925 | 5.327 | 1 | 0.021 | 8.453 | 1.380 | 51.791 |
| 前房积脓深度 | 3.014 | 1.008 | 8.945 | 1 | 0.003 | 20.365 | 2.826 | 147.759 |
| 菌种 | 3.132 | 1.091 | 8.240 | 1 | 0.004 | 22.923 | 2.701 | 194.562 |
| Constant | -6.274 | 1.532 | 16.779 | 1 | 0.000 | 0.002 | | |

疗开始时间,就诊时溃疡面积 $>16\text{mm}^2$ 、前房积脓 $>2\text{mm}$ 、角膜刮取物培养结果报告为镰孢菌属的病例数明显高于治愈组及延迟治愈组,详见表1。

2.3 影响真菌性角膜炎预后因素分析 剔除混杂因素,将治愈和延迟愈合视为有效,将治疗失败视为无效,对真菌性角膜炎预后潜在影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:影响真菌性角膜炎预后因素为开始抗真菌时间 $>7\text{d}$ [95% CI for EXP(B), 2.51 ~ 85.20, $P=0.003$], 就诊时角膜溃疡面积 $>16\text{mm}^2$ [95% CI for EXP(B), 1.38 ~ 51.79, $P=0.021$], 就诊时前房积脓深度 $>2\text{mm}$ [95% CI for EXP(B), 2.83 ~ 147.76, $P=0.003$]、菌种培养结果为镰孢菌 [95% CI for EXP(B), 2.70 ~ 194.56, $P=0.004$, 表2]。

3 讨论

真菌性角膜炎作为一种致盲率极高的感染性眼病,严重危害人们的身心健康,本次研究显示,真菌性角膜炎治疗失败率为 24.7%,与国内外以往相关研究相近^[8,9],可见,即使在经济相对发达的当代背景下,真菌性角膜炎仍有较高的治疗失败率,因此,通过探讨真菌性角膜炎预后影响因素从而帮助眼科医师早期、合理治疗该类疾病具有重要意义。

本次研究表明,治疗失败组 69.2% 的患者抗真菌治疗开始于症状出现 7d 之后,抗真菌治疗开始时间是影响真菌性角膜炎患者预后的重要因素之一,而我们在临床诊疗工作中发现,由于缺乏疗效确切的抗真菌药物,加之许多基层医师缺乏诊治经验,大部分患者转至上级医院时已延误了最佳治疗时机,最终导致治疗失败,此外,真菌性角膜炎患者绝大多数为农民或普通工人^[10],患者收入较低、就医意识不强,在医疗资源分配不尽均衡,医保制度尚不完善的当前国情下,也成为导致患者治疗失败不可忽视的原因之一,因此,如何做到及时发现,早期治疗,仍是降低真菌性角膜炎治疗失败率的关键问题之一。

多因素 Logistic 回归分析显示:就诊时角膜溃疡面积 $>16\text{mm}^2$ 、前房积脓深度 $>2\text{mm}$ 皆为制约真菌性角膜炎治疗效果的重要因素,这亦与国内外相关研究一致^[8,9],角膜溃疡面积 $>16\text{mm}^2$ 的患者常伴随着较深的基质浸润,是病情发展到中后期的标志,如不采取积极有效治疗,此类患者常难以避免角膜穿孔的发生。前房积脓指白细胞在前房的沉积,作为眼前节炎症反应的重要标志,其出现常与病程较长、损害较大及镰孢菌属和曲霉属感染关系密切,前房积脓持续时间较长可导致感染性高眼压综合征和继发性青光眼的发生^[10],此类患者往往病情难以控制,不及时通过手术干预最终将导致角膜穿孔、眼内炎。以上研究提示我们对于就诊时角膜溃疡面积 $>16\text{mm}^2$ 、前房积脓深度 $>2\text{mm}$ 的患者,诊疗工作中应尽量避免过度保守治疗,适时采取必要的措施,力争将可以预见的危害降至最小。

镰孢菌属和曲霉属作为真菌性角膜炎的常见致病菌属,已被国内外多项研究证实^[3,11-14],本次研究结果亦体现了这一点,77 例角膜刮取物培养阳性者中,镰孢菌为

54.5% (42/77),曲霉菌为 15.6% (12/77),多因素回归分析显示镰孢菌属为本次研究中影响真菌性角膜炎预后的主要因素之一,镰孢菌属在角膜内多平行于板层生长,对真菌的毒素作用较强,在角膜表层发现时,角膜病灶已较大,晚期药物难以渗入角膜内,因此疗效较差^[15],而那他霉素作为美国食品药品监督管理局唯一批准的抗真菌滴眼液,由于其价格昂贵,使用尚未普及,也成为影响真菌性角膜炎预后不可忽略的因素。此外,本次研究显示治疗失败组年龄 ≤ 50 岁者为 26.9% (7/26), >50 岁者为 73.1% (19/26),主要考虑为老年患者自身免疫力相对较弱,对真菌毒素及其所致免疫反应抵抗能力较差,因此预后也较差。

总之,真菌性角膜炎作为一种危害严重,治疗困难,致盲率极高的感染性角膜疾病,对其预后影响因素的研究具有重要意义,我们希望通过本研究为眼科医师合理诊疗提供帮助的同时也尽可能减少患者经济损失及健康损害。

参考文献

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness : a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001;79(3):214-221
- 李娜,赵桂秋. 真菌性角膜炎免疫机制研究进展. *中华眼科杂志* 2010;47(4):378-379
- 徐红云,刘春林,袁文丽,等. 131 例角膜炎感染病原菌谱分析. *中华医院感染学杂志* 2011;21(22):4836-4838
- Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in north India. *Cornea* 2005;24(1):8-15
- Rautaraya B, Sharma S, Kar S, et al. Diagnosis and treatment outcome of mycotic keratitis at a tertiary eye care center in eastern India. *BMC Ophthalmology* 2011;11:39
- 葛坚,赵家良,黎晓新. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010:178
- Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal keratitis; changing pathogens and risk factors. *Cornea* 2009;28(6):638-643
- 张军,王丽娅,孙声桃,等. 真菌性角膜炎转归影响因素的相关分析. *临床眼科杂志* 2011;19(1):74-76
- Prajna L, Namperumalsamy VP, Amit K, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology* 2006;115(4):526-530
- Xu LJ, Song XS, Zhao J, et al. Hypopyon in patients with fungal keratitis. *Chinese Medical Journal* 2012;125(3):470-475
- 钟文贤,孙士营,赵靖史,等. 1054 例化脓性角膜炎的回顾性分析. *中华眼科杂志* 2007;43(3):245-248
- Sun XG, Wang ZX, Wang ZQ, et al. Ocular fungal isolates and antifungal susceptibility in northern China. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):131-133
- Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, et al. Epidemiologic aspects and clinical outcome of fungal keratitis in Southeastern Brazil. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):355-361
- Saha S, Banerjee D, Khetan A, et al. Epidemiological profile of fungal keratitis in urban population of West Bengal India. *Oman J Ophthalmol* 2009;2(3):114-118
- 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. *眼科研究* 2008;26(1):26-29