

低温等离子消融联合药物治疗感染性角膜溃疡

谭群吾^{1,2}, 蔡茂欢^{1,3}, 徐梅¹

引用: 谭群吾, 蔡茂欢, 徐梅. 低温等离子消融联合药物治疗感染性角膜溃疡. 国际眼科杂志 2022; 22(3): 485-489

作者单位: ¹(400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科 眼科学重庆市重点实验室 重庆市眼科研究所; ²(404700) 中国重庆市巫山县人民医院眼科; ³(400060) 中国重庆市第六人民医院眼科

作者简介: 谭群吾, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、角膜病。

通讯作者: 徐梅, 博士, 副教授, 研究方向: 眼表疾病、角膜病. xumeihome@163.com

收稿日期: 2021-09-11 修回日期: 2022-02-09

摘要

目的: 观察低温等离子消融联合药物治疗感染性角膜溃疡的初步疗效。

方法: 回顾性病例研究。选取 2018-12/2020-03 就诊于重庆医科大学附属第一医院眼科, 病原学检查为阳性、溃疡及浸润深度 $\leq 1/2$ 角膜厚度的感染性角膜溃疡患者 30 例 30 眼, 经常规抗感染治疗 3~7d, 溃疡无明显好转或者浸润继续加重, 采用局部低温等离子消融联合滴眼液治疗, 术后随访 3~6mo, 观察临床效果。

结果: 细菌性角膜溃疡患者 12 例 12 眼经低温等离子消融联合眼液治疗后, 其中 11 例 11 眼感染控制, 溃疡逐渐愈合; 1 例 1 眼因浸润加重行角膜移植术。真菌性角膜溃疡患者 18 例 18 眼经低温等离子消融联合局部抗真菌治疗后, 其中 13 例 13 眼逐渐愈合, 2 例 2 眼在第 1 次消融后又出现苔被样改变, 但病灶面积较前明显收缩, 予再次消融治疗后逐渐好转; 3 例 3 眼无效, 最终行角膜移植术。治愈患者 26 例 26 眼, 术后随访 3~6mo, 感染无复发, 角膜遗留斑翳或白斑, 真菌感染患者复查共聚焦显微镜未查见菌丝。

结论: 对浸润深度 $\leq 1/2$ 角膜厚度的感染性角膜溃疡采用低温等离子消融联合药物治疗可有效控制感染、促进愈合、改善视力, 且未见明显并发症。

关键词: 等离子消融; 角膜溃疡; 眼部感染; 创面愈合; 眼外科手术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.28

Preliminary application of low-temperature plasma ablation combined with drug therapy in the treatment of infectious corneal ulcer

Qun-Wu Tan^{1,2}, Mao-Huan Cai^{1,3}, Mei Xu¹

Chongqing Medical University; Chongqing Key Lab of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China; ²Department of Ophthalmology, Wushan County People's Hospital, Chongqing 404700, China; ³Department of Ophthalmology, Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China

Correspondence to: Mei Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Lab of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China. xumeihome@163.com

Received: 2021-09-11 Accepted: 2022-02-09

Abstract

• **AIM:** To observe the preliminary therapeutic effect of low-temperature plasma ablation combined with drugs in the treatment of infectious corneal ulcer.

• **METHODS:** Retrospective case study. A total of 30 eyes were selected from 30 patients with infectious corneal ulcer who were admitted to the ophthalmology department of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from December 2018 to March 2020. All patients had positive etiological examination and ulcer or infiltration depth $\leq 1/2$ of corneal thickness. Local low-temperature plasma ablation combined with eye drops was applied to the cases whose corneal ulcer did not improve significantly or corneal infiltration continued to worsen after 3-7d of conventional anti-infection treatment. Postoperative follow-up was 3-6mo to observe the clinical effect.

• **RESULTS:** After low-temperature plasma ablation combined with eye drops treatment, the infection in 12 eyes of 12 patients with bacterial corneal ulcer was controlled in 11 eyes of 11 patients and ulcer healed gradually. Keratoplasty was performed in 1 eye due to aggravated infiltration. Among 18 eyes of 18 cases with fungal corneal ulcer receiving low-temperature plasma ablation and combined local antifungal treatment, 13 eyes of 13 cases gradually healed; 2 eyes of 2 patients showed lichen-like changes after the first ablation, but the lesion area was significantly smaller than before and gradually improved after re-ablation treatment; there was no effect in 3 eyes of 3 cases and keratoplasty was finally performed. All the patients were followed up for 3-6mo, 26 eyes of 26 patients were cured and the infection had no recurrence with remaining corneal pannus or leukoplakia. Confocal microscopy did not detect mycelium in cured patients with fungal infection.

• **CONCLUSION:** In this preliminary observation, low-temperature plasma ablation combined with drug therapy

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

can effectively control infection, promote healing and improve visual acuity for infective corneal ulcer with infiltration less than 1/2 corneal thickness, and no obvious complications were observed.

• KEYWORDS: plasma ablation; infectious; corneal ulcer; wound healing; eye surgery

Citation: Tan QW, Cai MH, Xu M. Preliminary application of low-temperature plasma ablation combined with drug therapy in the treatment of infectious corneal ulcer. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(3):485-489

0 引言

低温等离子消融术(coblation)是20世纪初由国外发展起来的一项新技术。其原理是在低温条件下,利用正负电压差形成等离子体,将组织的碳-碳、碳-氢键打断,从而使组织分解气化,其作用深度50~100 μm 。低温等离子消融术具有安全、高效的组织切割、消融及止血等特点,已运用在耳鼻喉科、泌尿外科、骨科等常见疾病的治疗中,并取得了满意的治疗效果,展现了广阔的应用前景^[1-4]。此外,研究证明低温等离子体具有极高的能量,在高速运动时对病原微生物产生极强的冲击力,破坏、氧化病原微生物中的核酸和蛋白质,从而对细菌繁殖体和芽孢、真菌、病毒等都具有良好的杀灭效果^[5-6]。

感染性角膜病变是眼科的常见病、多发病,也是主要的致盲因素之一^[7]。低温等离子消融治疗眼部表浅疾病是近年发展起来的新的治疗方式^[8-9],但其临床疗效以及并发症的研究报道较少。本研究回顾了重庆医科大学附属第一医院眼科2018-12/2020-03在显微镜下采用低温等离子手术系统治疗浸润深度不超过1/2角膜厚度的感染性角膜溃疡的病例资料,观察其初步治疗效果以及预后。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性观察2018-12/2020-03就诊于重庆医科大学附属第一医院眼科、采取低温等离子手术系统消融联合局部眼液治疗的感染性角膜溃疡患者30例30眼,其中男19例19眼,女11例11眼,年龄32~74(平均57.4 \pm 7.1)岁,术前最佳矫正视力(BCVA)数指/眼前~0.5。纳入标准:角膜溃疡经角膜刮片、结膜囊分泌物或角膜拭子培养为阳性;眼前节光学相干断层扫描(OCT)检查明确浸润深度不超过1/2角膜厚度;眼部B超未见明显玻璃体混浊。排除标准:年龄小于18岁;无病原学检查结果;眼内炎;合并糖尿病等全身疾病或其他自身免疫性疾病者。本研究通过医院伦理委员会审核,患者术前均签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 患者入院后行眼部常规检查,角膜刮片、结膜囊分泌物或角膜拭子培养,角膜共聚焦显微镜查真菌丝,裂隙灯显微镜及眼前节OCT检查明确感染浸润的深度,眼部B超检查排除合并眼内炎。首先根据涂片、共聚焦显微镜或培养的结果采取相应的抗细菌或抗真菌治疗,每日裂隙灯显微镜下观察药物治疗的效果,包括溃疡的范围是否缩小、边界是否清楚、浸润的深度是否减轻、上皮是否愈合、真菌的伪足是否有退缩等。

1.2.2 治疗方法

1.2.2.1 局部眼液治疗方法 所有患者首先根据涂片、共聚焦显微镜或培养的结果采取相应的抗细菌或抗真菌治疗。细菌感染患者入院后第1d给予广谱抗生素眼液左氧氟沙星眼液每15~30min 1次,24h后每小时1次点眼,培养结果出来后根据药敏试验选择敏感抗生素每小时1次,普拉洛芬滴眼液每天4次。真菌感染患者常规给予抗真菌药物治疗,灭菌注射用水配制的10g/L伏立康唑滴眼液,每15~30min 1次,5%那他霉素滴眼液每小时1次,左氧氟沙星滴眼液每天4次,普拉洛芬滴眼液每天4次。药物治疗3~7d后,如溃疡无愈合倾向,浸润范围无局限趋势,经裂隙灯及眼前节OCT检查结果共同判断,浸润深度小于1/2角膜厚度,对不愿意行角膜移植或不适合做结膜瓣遮盖的患者采取低温等离子系统进行消融治疗。

1.2.2.2 低温等离子消融手术方法 患者取仰卧位,眼部使用积液袋,表面麻醉后暴露病变角膜。在眼科手术显微镜下采用等离子手术系统用配套的一次性低温等离子刀头采用消融档在角膜病灶表面进行多次往复式消融、全覆盖“扫描样处理”。消融范围略大于浸润灶边缘0.5mm。消融到达溃疡或病灶边缘时,应注意使之与周围的角膜组织平缓过度,以促进术后角膜上皮愈合。消融角膜时能量控制在30~35档;角巩膜缘遇出血点用止血档(50档)处理出血部位和封闭螺旋形血管即可迅速止血。消融完毕冲洗检查角膜溃疡及浸润区表面是否光滑平整。手术结束后,为减轻患者刺激症状,术眼配戴软性角膜接触镜,术后待角膜上皮基本修复后取出。

1.2.2.3 术后治疗 术后根据原发病继续抗感染治疗。细菌感染根据药敏试验选择敏感抗生素每小时1次,普拉洛芬滴眼液每天4次。真菌感染患者给予抗真菌药物10g/L伏立康唑滴眼液每小时1次,5%那他霉素滴眼液每小时1次,左氧氟沙星滴眼液每天4次,普拉洛芬滴眼液每天4次。

1.2.3 观察指标 术后第1、3、7d进行视力、裂隙灯、眼前节OCT等检查,观察角膜溃疡的边界、深度,是否出现新的浸润;角膜溃疡周围上皮的愈合情况、愈合时间;前房反应;并发症发生情况等。如溃疡不愈合或者加重者采取结膜瓣遮盖或建议患者行角膜移植手术。术后随访3~6mo,进行BCVA、眼前节OCT检测角膜厚度及瘢痕情况、角膜内皮细胞计数等检查,并评估临床疗效。

临床疗效评定标准:前房积脓吸收、角膜溃疡愈合为治愈;感染无明显局限或加重为无效。

统计学分析:应用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,手术前后角膜内皮细胞计数、角膜厚度的比较采用配对样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,手术前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 本研究纳入患者30例30眼均有角膜浸润伴溃疡形成的临床体征,角膜病灶直径2.5~7.0(平均4.6 \pm 0.9)mm,均位于中央或旁中央,其中7例7眼合并前房积脓。所有患者裂隙灯及眼前节OCT检测浸润累及角膜深度均 \leq 1/2角膜厚度。纳入患者的临床特征分布见表1,

表 1 纳入患者临床特征分布

临床特征	眼数	百分比 (%)
感染的病原体		
细菌	12	40
真菌	18	60
角膜病灶直径		
≤3mm	5	17
>3~5mm	20	67
>5~7mm	5	17
前房积脓	7	23
病灶侵犯瞳孔范围		
≤1/3	10	33
>1/3~1/2	17	57
>1/2	3	10

表 2 培养病原体的组成

病原体	眼数	百分比 (%)
细菌	12	
金黄色葡萄球菌	2	17
表皮葡萄球菌	2	17
肺炎链球菌	1	8
凝固酶阴性葡萄球菌	3	25
粘质沙雷菌	2	17
棒状杆菌	2	17
真菌	18	
茄病镰刀菌	5	28
串珠镰刀菌	1	6
烟曲霉菌	5	28
黄曲霉菌	1	6
链格孢霉菌	3	17
其他*	3	17

注: * :共聚焦显微镜查见菌丝,但培养结果为阴性。

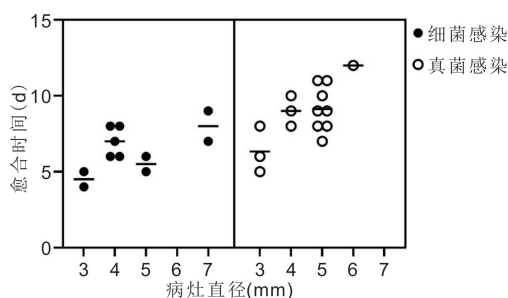


图 1 不同直径细菌和真菌感染病灶愈合时间分布情况。

其中细菌性角膜溃疡 12 例 12 眼,真菌性角膜溃疡 18 例 18 眼,共聚焦显微镜和刮片均查见菌丝,培养病原体的组成见表 2。术前共聚焦显微镜检查角膜内皮细胞密度为 1235~3201(平均 2454±429)/mm²。

2.2 手术疗效 低温等离子消融后第 1d 所有患者角膜病灶边界较术前清楚,浸润未见明显加重,前房均无炎症反应或炎症无加重,但消融创面组织水肿,约 1wk 组织水肿逐渐消退。低温等离子消融后 1~3d 角膜上皮逐渐由溃疡边缘向中央生长。不同直径的细菌、真菌感染性角膜炎病灶愈合时间分布见图 1。

细菌性角膜溃疡患者 12 例 12 眼经低温等离子消融

联合抗细菌滴眼液治疗后,11 例 11 眼临床症状逐渐消失,其中 6 例 6 眼 1wk 内溃疡迅速愈合,5 例 5 眼角膜溃疡愈合时间≥1wk,溃疡愈合时间 4~9(平均 6.5±1.2)d,治愈后荧光素钠染色角膜未见着色(图 2)。另有 1 例 1 眼治疗无效,低温等离子消融后继续用药的情况下浸润逐渐加重、溃疡面积加大,最终选择行角膜移植术。

真菌性角膜溃疡患者 18 例 18 眼经低温等离子消融联合抗真菌眼液治疗后,其中 13 例 13 眼逐渐好转,浸润灶边界逐渐清楚、浸润逐渐变薄、溃疡逐渐愈合,2 例 2 眼在第 1 次消融后又出现苔被样改变,但病灶面积较前收缩,予再次消融治疗后逐渐好转(图 3),溃疡愈合时间 6~12(平均 8.7±1.5)d。另有 3 例 3 眼治疗无效(均为曲霉菌感染),浸润逐渐向深层发展、溃疡加重最终行角膜移植术。

低温等离子消融术后治愈患者 26 例 26 眼(其中细菌性感染 11 例 11 眼,真菌性感染 15 例 15 眼),术后随访 3~6mo,角膜溃疡完全愈合,角膜上皮光滑完整,基质无明显浸润,感染无复发,角膜遗留斑翳或白斑;真菌性感染患者复查共聚焦显微镜未查见菌丝。治愈患者手术前后共聚焦显微镜角膜内皮细胞计数差异无统计学意义(术前 2453±433/mm²,末次随访 2438±434/mm², $t=0.186$, $P=0.854$)。治愈患者裂隙灯及眼前节 OCT 检查可见部分患者角膜基质变薄,部分因瘢痕形成病变区角膜厚度增加,末次随访角膜厚度 450~590(平均 523±31)μm,较术前(518±30μm)差异无统计学意义($t=0.479$, $P=0.636$),但 BCVA(LogMAR)[0.1(0,0.2)]较术前[0.3(0.2,0.5)]明显改善,差异有统计学意义($Z=-4.520$, $P<0.001$)。

3 讨论

角膜病是我国的主要致盲性眼病之一,而感染性角膜溃疡在角膜病的致盲原因中居于首位^[10]。目前对于药物治疗效果欠佳的感染性角膜溃疡手术方式主要包括角膜病灶切除、结膜瓣遮盖术、板层角膜移植术和穿透性角膜移植术^[11]。

结膜瓣遮盖术主要适用于治疗周边较小溃疡,其可作为暂时性的方法稳定角膜溃疡,控制炎症反应,或为进一步手术提高视力创造条件。但是如果病灶位于视轴区采取结膜瓣遮盖则会严重影响视功能,同时该手术因影响面部美容等原因,也不易为患者所接受^[12]。板层和穿透性角膜移植术一般用于严重感染的患者,费用高且受角膜供体和医生手术经验的限制,特别是真菌性角膜溃疡,术后感染复发、免疫排斥反应等并发症的发生率高^[13]。

既往对于药物疗效差、病灶面积不大、浸润深度不深、因各种原因不能实施结膜瓣遮盖或角膜移植的部分感染性角膜溃疡患者,通常采取角膜病灶切除或刮除的方法,尽可能去除含病原体 and 坏死组织的病灶,以促进药物和病变区组织直接接触,减少药物的使用时间和频率,加速角膜溃疡愈合,疗效较好,但不适合病灶面积太大或溃疡较深的患者。特别是加之机械清创后角膜创面大,术后患者刺激症状重等使之在临床上应用受限。

低温等离子消融通过盐水介质,在电极周围形成一个高能量、约 50~100μm 厚的等离子体蒸汽薄层。该薄层粒子不通过热能驱动,具有足够的能量粉碎组织内的有机分子链,从而使靶组织细胞的分子和分子分离。工作时大量

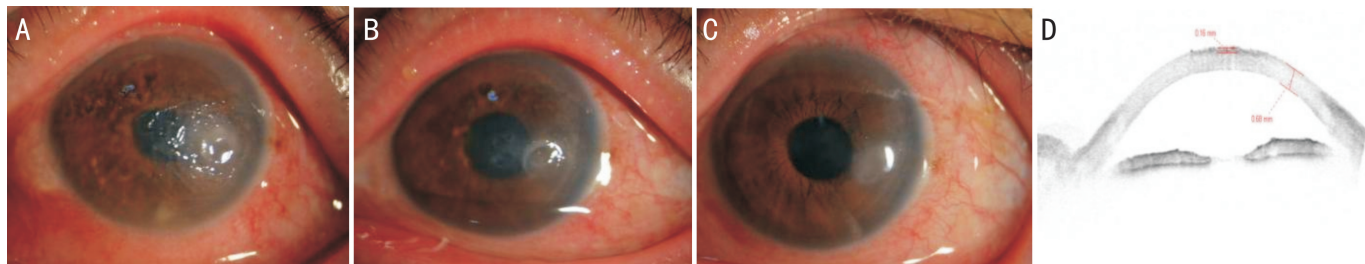


图2 细菌性角膜溃疡患者行低温等离子消融术前后角膜情况 A:术前裂隙灯检查,可见角膜浸润灶边界不清、组织水肿,浸润灶中央溃疡形成;B:术后1wk裂隙灯检查,可见角膜浸润变淡、变薄、边界较术前清楚;C:术后2wk裂隙灯检查,可见角膜浸润吸收、边界清楚,形成斑翳;D:术后1mo眼前节OCT检查,可见角膜上皮愈合,基质无明显变薄、轻度混浊。

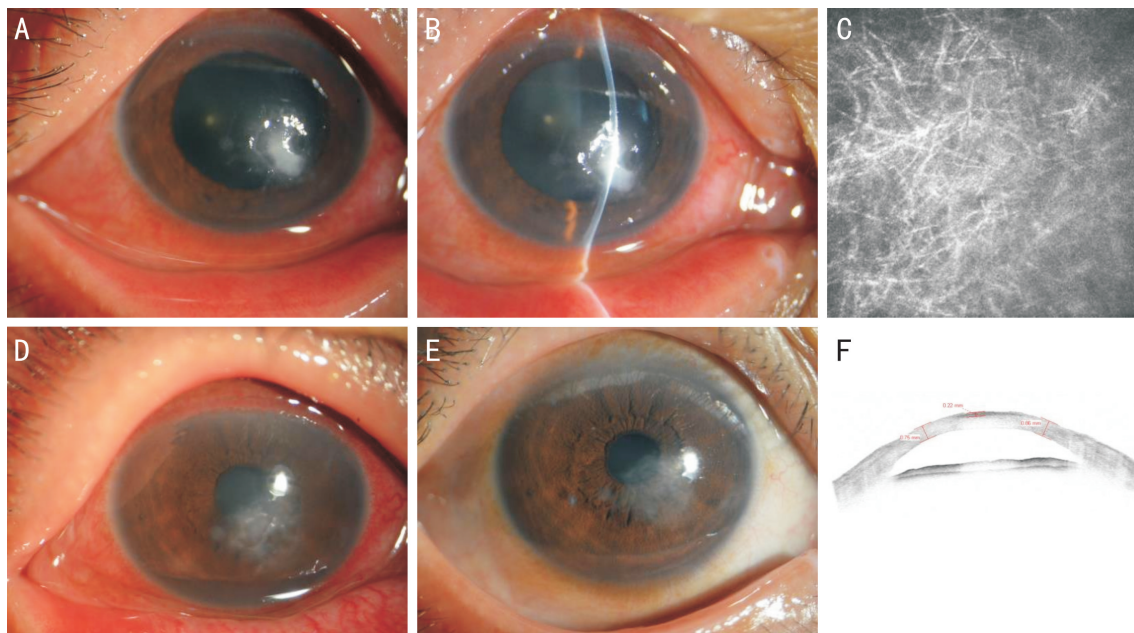


图3 真菌性角膜溃疡患者行低温等离子消融术前后角膜情况 A、B:术前裂隙灯检查,可见角膜溃疡边界不清、苔被样改变、伪足形成;C:术前激光共聚焦显微镜检查可见大量真菌菌丝;D:术后7d裂隙灯检查,可见角膜浸润变淡、变薄、边界较术前清楚;E:术后1mo裂隙灯检查,可见角膜浸润吸收、边界清楚,形成斑翳;F:术后3mo眼前节OCT检查,可见角膜上皮愈合,基质变薄、轻度混浊。

等离子体在相对低的温度条件下将能量传至软组织,引起有机键断裂、分子结构破坏,从而对组织进行消融^[14]。2000年美国食品及药物管理局(FDA)批准低温等离子消融术应用于临床,目前已在耳鼻喉科、泌尿外科、骨科治疗中广泛应用^[1-4]。既往在眼科的应用报道较少,原因可能是应用于其他科室的低温等离子消融工作温度为40℃~70℃,容易对眼部组织造成损害。美创(MECHAN)等离子刀通过低温等离子体在100kHz的电场中快速运动产生的动能,使组织分解。离子刀作用后,组织无碳化等现象,创面愈合快,手术反应轻。在手术操作期间,同步配合冷盐水灌注,使等离子刀头温度控制稳定在25℃~28℃,因此引起组织灼伤的几率极低。它的消融深度较浅,深度可控制为约50μm,安全性高,对周围组织损伤少,对黏膜的保护作用好,术后刺激症状较轻。消融后组织表面形成一层膜,有利于上皮再生。同时,等离子体杀菌作为一种新兴的广谱灭菌技术,可杀死多种类型的细菌、真菌类病原菌、芽孢、病毒和酵母菌等。

本研究应用改良的、应用于眼科的美创(MECHAN)低温等离子手术系统,对药物治疗3~7d后,溃疡无愈合倾向,浸润范围无局限趋势,浸润深度≤1/2角膜厚度的角膜溃疡,采用低温等离子消融去除含病原体 and 坏死组织

的病灶,尽可能暴露健康的角膜基质,再配合药物治疗,将控制感染的过程转变为角膜上皮修复的过程,溃疡逐渐修复。细菌性角膜溃疡愈合时间平均 6.5 ± 1.2 d,真菌性角膜溃疡愈合时间平均 8.7 ± 1.5 d,溃疡愈合时间较单纯药物治疗时间缩短。而且低温等离子消融后角膜创面光滑,术后早期患者反应轻,眼部刺激症状较既往机械性清创明显减轻。经低温等离子消融治疗后治愈患者26例,术后随访3~6mo,未见感染复发,角膜未发生变薄,患眼角膜内皮细胞计数手术前后无明显变化,多数患者视力有不同程度改善,无并发症发生。此外,本研究中治愈患者26例中不同直径细菌、真菌性感染病灶愈合时间的分布情况(图3)表明低温等离子消融联合药物治疗后,溃疡愈合时间除了较单纯药物治疗时间缩短外,还与病灶的大小及感染的病原体有关,即无论是细菌还是真菌感染,病灶小则平均愈合时间相对较短;同样大小的病灶,真菌感染的平均愈合时间较细菌感染更长。这是否是低温等离子消融的作用,还需要扩大样本量并进行更进一步对比研究证实。真菌感染患者中有3例经低温等离子消融联合药物治疗仍然无效,浸润逐渐向深层发展,溃疡加重最终行角膜移植术,3例患者均为曲霉菌感染,其中2例合并前房积脓,推测疗效差的原因可能与丝状真菌穿透力强,已经侵犯后基质甚

至前房和虹膜有关。这也提示我们合并前房积脓的真菌溃疡,采用低温等离子消融联合药物治疗可能效果不佳。

综上,本研究表明低温等离子消融联合药物治疗在感染性角膜炎的治疗方面有一定的临床价值,值得进一步深入对比观察和研究。但由于本研究样本量较少,随访时间不长,缺乏对照研究,该技术在眼部浅层感染治疗中的适应证及远期疗效还有待进一步观察。

参考文献

- 1 张纪勇,王启威,赵剑南,等.低温等离子消融术治疗早期声门型喉癌的临床分析.哈尔滨医科大学学报 2019;53(3):265-268
- 2 王斌,孙海,江涛,等.低温等离子射频消融与CO₂激光治疗早期声门型喉癌疗效的Meta分析.中华解剖与临床杂志 2020;25(2):169-175
- 3 Yan DY, Sherman JH, Keidar M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. *Oncotarget* 2017; 8(9):15977-15995
- 4 全辉,曹晓明.激光和等离子技术在经尿道膀胱肿瘤整块切除术中的应用进展.临床泌尿外科杂志 2020;35(7):586-590
- 5 胡晓静,余厉阳,顾运茹,等.低温等离子消融致细胞及蛋白裂解

- 机制的实验研究.中国生物医学工程学报 2020;39(2):252-256
- 6 方益荣,叶冬青.低温等离子灭菌技术的应用.中华医院感染学杂志 2006;16(8):958-960
- 7 Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(2):129-141
- 8 马瑞,苏帆,李月月,等.低温等离子刀射频消融术治疗结膜血管畸形的疗效.武警医学 2020;31(2):150-152,156
- 9 蔡茂欢,赵敏,徐梅,等.低温等离子消融治疗眼表新生物.中国实用眼科杂志 2017;35(10):1020-1022,1024
- 10 鲜依鲜.感染性角膜炎的流行病学研究现状.中华实验眼科杂志 2012;30(1):86-90
- 11 Loh AR, Hong K, Lee S, *et al.* Practice patterns in the management of fungal corneal ulcers. *Cornea* 2009;28(8):856-859
- 12 Xie LX, Hu JZ, Shi WY. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis. *Ophthalmology* 2008;115(1):33-36
- 13 李素霞,边江,李翔,等.角膜病灶切除联合基质内注射伏立康唑治疗真菌性角膜溃疡.中华眼科杂志 2017;53(9):682-688
- 14 Baroni A. Non-surgical blepharoplasty with the novel plasma radiofrequency ablation technology. *Skin Res Technol* 2020; 26(1):121-124