

感染性角膜炎的病原学诊断和防治新进展

兰雨帆,徐梅

引用:兰雨帆,徐梅. 感染性角膜炎的病原学诊断和防治新进展. 国际眼科杂志, 2026,26(1):39-44.

作者单位:(400016)中国重庆市,重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介:兰雨帆,女,硕士,研究方向:角膜与眼表疾病。

通讯作者:徐梅,女,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼表及角膜疾病、眼前段疾病诊疗. xumeihome@163.com

收稿日期:2025-05-18 修回日期:2025-11-26

摘要

感染性角膜炎(IK)是全球重要的致盲性眼病,早期诊断及治疗对改善预后及减轻经济负担至关重要。文章总结了IK诊断及治疗方式的发展,以期为临床诊治提供新思路。在诊断方面,除传统微生物培养与共聚焦显微镜等外,分子诊断技术如高通量测序(NGS)和CRISPR、纳米技术系统显著提升了多重病原体检测的灵敏度与特异性,尤其适用于混合感染与罕见病原体的鉴定。治疗上,面对日益严峻的耐药性问题,纳米技术、生物活性敷料等新型递药系统通过增强药物渗透性与滞留性,显著提高抗菌效果;免疫调节和光动力治疗则能有效控制炎症反应改善预后;中西医结合治疗、微生物群疗法在降低复发率上展现出明显优势;干细胞疗法为严重角膜损伤的修复提供了新希望;基因治疗则通过基因编辑或基因的转导,从根源上增强角膜防御能力并减少治疗的副作用。

关键词:感染性角膜炎;诊断;共聚焦显微镜;聚合酶链反应;微生物群疗法;纳米技术;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.07

New advances in etiological diagnosis, prevention, and treatment of infectious keratopathy

Lan Yufan, Xu Mei

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

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

Received:2025-05-18 Accepted:2025-11-26

Abstract

• Infectious keratitis (IK) is a major blinding eye disease worldwide. Early diagnosis and treatment are crucial for improving prognosis and reducing the economic burden. This article reviews advances in the diagnosis and treatment of IK, aiming to provide new insights for clinical

management. In terms of diagnosis, in addition to conventional methods such as microbial culture and confocal microscopy, molecular diagnostic technologies—including high-throughput sequencing (NGS), CRISPR, and nanotechnology-based systems—have significantly enhanced the sensitivity and specificity of multiplex pathogen detection. These approaches are particularly valuable for identifying mixed infections and rare pathogens. Regarding treatment, in response to the growing challenge of drug resistance, novel drug delivery systems employing nanotechnology and bioactive dressings have markedly improved antibacterial efficacy by enhancing drug penetration and retention. Immunomodulatory therapy and photodynamic therapy effectively control inflammatory responses and improve outcomes. Integrated traditional Chinese and Western medicine, as well as microbiome-based therapies, have demonstrated significant advantages in reducing recurrence rates. Stem cell therapy offers new hope for repairing severe corneal damage, while gene therapy—through gene editing or transduction—strengthens the innate defense mechanisms of the cornea and reduces treatment-related side effects.

• KEYWORDS: infectious keratitis; diagnosis; confocal microscopy; polymerase chain reaction; microbiota therapy; nanotechnology; treatment

Citation: Lan YF, Xu M. New advances in etiological diagnosis, prevention, and treatment of infectious keratopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(1):39-44.

0 引言

感染性角膜炎(infectious keratopathy, IK)是指由各种病原体(如细菌、病毒、真菌或寄生虫等)引起的角膜感染,以眼红、疼痛、视力减退、眼部分泌物增多、畏光、异物感等为主要表现。作为全球重要的致盲性眼病之一,IK若未得到及时规范治疗,可能导致角膜混浊、穿孔甚至不可逆的视力丧失^[1],给患者和社会带来沉重的疾病负担与经济压力^[2]。对于IK而言,早期、快速、准确地诊断是治疗的关键^[3]。病原学诊断也有助于监测某地区特定病原体的流行趋势和抗药性模式,有利于公共卫生管理和预防措施的制定,最终实现精准治疗,优化药物使用,减少医疗开支,改善患者预后^[4-5]。本文将探讨IK的最新诊断与治疗进展,为临床诊疗提供新思路。

1 常见的感染性角膜炎的种类

IK可由细菌、真菌、病毒和原虫等多种病原体引起,以下是常见病原体及其特点^[6]:(1)细菌性角膜炎是IK最常见的类型,多由外伤、隐形眼镜配戴不当引起^[7]。常见的致病菌包括金黄色葡萄球菌、链球菌、表皮葡萄球菌

等;(2)真菌性角膜炎多由镰刀菌、念珠菌和曲霉菌引起,发病率逐年增加,尤其在植物外伤、长期使用类固醇眼药水或接受免疫抑制治疗的患者中常见;(3)病毒性角膜炎可由多种病毒引起,其中单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒最为常见,常有前驱症状如感冒发烧等^[8];(4)原虫性角膜炎由寄生虫感染引起,其中阿米巴感染最常见,通常由于接触镜使用不当或暴露于污染的水源引起^[9]。

2 诊断方法

2.1 临床表现 临床观察是诊断 IK 最初的方法,常包括病史采集和裂隙灯检查。记录首诊体征如病灶浸润面积、位置、深度以及前房情况等。临床病史常可以揭示 IK 致病微生物。如配戴隐形眼镜导致的 IK 常与绿脓菌和阿米巴感染有关。由植物性外伤引起的 IK 多与真菌感染有关,研究者认为可以由此初步怀疑 IK 的病原体。临床特征在初步诊断中具有一定提示作用,如树枝状溃疡常见于病毒性角膜炎,坡度前房积脓、卫星病灶多见于真菌性角膜炎,其中镰刀菌感染还可能表现为凹陷性或“羽状”溃疡^[10]。然而,这些特征与某些非感染性角膜病变存在一定的相似性,容易导致误诊。因此,仅凭临床表现难以确立病原学诊断,应结合实验室检查进行评估。

2.2 影像学技术 (1)前段照相可专门用于捕捉眼球的图像,提供多种关键信息,其能直接观察到角膜改变,评估溃疡、混浊和炎症反应,并可评估感染的范围、预测疾病的预后。在治疗中定期进行照相可监测治疗效果,观察疾病进程。某些类型的 IK 具有特征性的外观,例如 HSV 引起的角膜炎常表现为树枝状或地图样溃疡,这些溃疡通常具有分支结构,形状类似树枝,在荧光染色后清晰可见,前段照相常被用作辅助诊断。然而其局限性同样明显,前段照相无法直接识别病原体;(2)前段光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)能提供角膜高分辨率的横截面图像^[11]。前段 OCT 的应用价值与前段照相较类似,可用于评估病变深度范围并监测治疗进展,不同类型的感染性角膜炎可能导致角膜结构的不同改变,如真菌感染常表现为角膜基质层中的高反射白色斑点或浸润,阿米巴性角膜炎常表现为角膜基质层中的环形浸润^[12-13]。但角膜的结构变化可能在不同类型的感染中重叠,同样缺乏特异性;(3)活体共聚焦显微镜能够提供角膜结构的高分辨率活体像,有助于详细观察角膜细胞层级的改变^[14]。在一回顾性分析中,62 例单眼 IK 患者诊断病毒性角膜炎的敏感性和特异性分别为 94.4% 和 100.0%,判断棘阿米巴型角膜炎 4 例,其诊断敏感性和特异性分别为 75.0% 和 100.0%,判断细菌性角膜炎 21 例,其诊断敏感性和特异性分别为 95.5% 和 97.5%,判断真菌性角膜炎 20 例,其诊断敏感性和特异性分别为 94.4% 和 93.2%^[15]。共聚焦显微镜可以直接观察到角膜内的微生物,如真菌丝、细菌群落,以及阿米巴滋养体和囊肿。但其缺点同样较多:图像解读需要专业知识,容易造成误判或漏判,且视野范围有限,难以一次性覆盖整个角膜,可能需要多次扫描和拼接图像,增加诊断的复杂性和时间成本^[16]。对于位于角膜深层的病原体,可能难以获得清晰的图像,若角膜穿孔或患者不能配合(如眼球震颤或过度紧张)则无法完成检查。

2.3 免疫学方法 常用的免疫学方法包括酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫荧光法(immunofluorescence assay, IFA)及免疫印迹法(immunoblotting test, IBT)等。利用了特异性抗体与荧光

标记物的结合^[17]。有研究表明,一些市售的 ELISA 检测使用全抗原,包括 Inverness 的 Diamex Immunosimplicity HSV、HSV-1 或 -2 IgG,以及 Zeus Scientific 的 HSV-1 或 -2 IgG 酶免疫测定,灵敏度约为 92%-100%,特异性约为 61%-85%。而最近的基于类型特异性 HSV 糖蛋白 G(gG)开发的检测针对 HSV-1 和 HSV-2 的特异性 gG1 和 gG2 的抗体,包括通过使用 Herpe Select 1 或 2(MRL/Focus Diagnostics) 和 Kalon HSV-2 ELISA(Kalon Biological)用纯化或重组的 gG-1 或 gG-2 蛋白以获得更好的特异性,灵敏度约为 69%-100%,特异性约 93%-100%。来自美国 Biokit 的生物试剂盒 HSV-2 可使用毛细血管血液和血清检测 HSV-2 的 gG2 基因^[18],该检测的特异性为 93.2%-98.7%,灵敏度约为 99.1%。但这些检测大多无法在 HSV-1 血清阳性患者中检测到 HSV-2 抗体,这可能会影响诊断过程。免疫学方法(特别是 ELISA)是眼部 HSV 感染诊断的强大工具,有灵敏、特异、快速的优点。但其主要缺陷在于无法区分活动性感染与既往感染。因此更适用于型别鉴定及流行病学调查,该方法通常需要与临床症状等相结合才能做出最准确的诊断,未来研究应着眼于提高其多种抗体检出率以及优化特异性。

2.4 微生物学检测 微生物学检测在 IK 的病原学诊断中至关重要。传统方法如角膜刮片涂片和实验室培养仍是常规检测手段,而分子生物技术(如高通量测序、聚合酶链式反应)、纳米技术、CRISPR/Cas 系统,则为更精准、快速的检测提供了可能。

2.4.1 传统微生物学检测 (1)实验室培养:将角膜组织或结膜囊分泌物置于培养基中培养,分离和鉴定病原菌,并进行抗生素敏感性测试。细菌通常使用血琼脂、巧克力琼脂等培养基。真菌多使用 Bouraud 葡萄糖琼脂培养基。但培养的时间长,细菌培养常需 1-3 d 获得结果,真菌需要更长时间,易延误治疗,且易受抗生素影响导致假阴性、假阳性结果;(2)角膜刮片:将刮下的材料涂抹在干净的显微镜载玻片上,然后通过固定和染色来获得结果。根据疑似感染,可使用不同的染色方法(如革兰氏染色、吉姆萨染色、钾氢碳酸钻染色等)增强病原体的可见性。如荧光素标记的几丁质酶可特异性结合真菌细胞壁的多糖及几丁质,5 min 内快速判断标本中是否含有真菌成分(真菌细胞壁呈亮蓝紫色或荧光蓝,帮助识别菌丝或孢子形态、结构、密度等^[19])。然而其准确性依赖于取样人员的技术和经验,假阴性率高。

2.4.2 分子生物技术检测 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)和高通量测序(high-throughput sequencing, HTS):感染机体的病原微生物在体内留下印记,如核酸^[20],分子生物技术通过检测病原体特有的核酸序列,实现对致病原的快速、灵敏和特异性识别。PCR 通过特异性引物扩增病原体核酸片段(细菌 16S rRNA、真菌 18S rRNA 或病毒 DNA)可在数小时内完成检测,且灵敏度高^[21]。其中实时荧光定量 PCR(qPCR)的检测下限通常在 10^3 copies/mL 左右。高通量测序(如 tNGS)采用超多重 PCR 扩增与高通量测序结合,可一次性筛查大量病原体,包括罕见或混合感染,并能实现半定量分析。其检测下限可 $\leq 10^2$ GC/mL,且与宏基因组测序(mNGS)一致性高(94%)^[22]。两种技术均克服了传统培养法耗时长、阳性率低的局限,为 IK 的病原学诊断提供了更高效精准的工具。PCR 对病毒和细菌的检出率超 95%,尤其适用于

病毒、细菌的检测,且价格较 HTS 低,更容易推广;HTS 则可同步检测多种病原体,适合疑难病例和罕见病原体诊断。劣势上,PCR 检测的核酸无法精确区分活动性感染、定植或残留核酸,可能导致过度解读。NGS 则对样本处理、核酸提取质量、数据库的完整性和生物信息学分析流程要求极高,存在结果假阳性、阴性的风险,且结果解读需要深厚的微生物学和生物信息学背景。这些因素在一定程度上限制了其临床应用。HTS 成本更高、数据分析复杂,故仍以 PCR 更常用^[23],然而随着技术进步和规模效应,HTS 成本正在持续下降,有望成为常规使用技术。

2.4.3 新兴技术 纳米技术和 CRISPR/Cas 系统在感染性角膜炎的病原学诊断中也展现出显著潜力。金纳米粒子和磁性纳米粒子通过其特有的光学和磁学特性,能显著提高病原检测的灵敏度和准确性。研究者采用金纳米粒子结合抗体探针检测绿脓杆菌,测限为 10^3 CFU/mL。纳米技术与 PCR 结合,可有效提高检测灵敏度和缩短时间,磁性 PCR 系统将细菌性角膜炎的检测限降低至 10^2 CFU/mL^[24]。CRISPR/Cas 系统也在病毒性角膜炎的快速诊断中表现突出,基于此系统的 SHERLOCK 平台能够在 15 min 内完成 HSV 检测,灵敏度达到 10^2 copies/ μ L。结合纳米技术和 CRISPR/Cas 系统开发的多病原联合检测平台可将金纳米粒子与 CRISPR/Cas12 系统结合,实现了高灵敏度、多重病原检测,有望在未来发挥重要作用^[24]。优势上,纳米技术可大幅提高检测灵敏度与特异性,适用于细菌性角膜炎快速检测,CRISPR/Cas 系统具备快速、高灵敏和操作简便的特点,特别适用于病毒病原的现场快速检测。二者可协同使用,纳米材料可作为 CRISPR 系统的递送载体或信号放大工具,在多重病原检测中实现更高效的诊断性能。然而,纳米材料制备复杂,成本高,生物安全性尚需全面评估。CRISPR 脱靶效应是指 CRISPR/Cas 系统在基因编辑过程中,由于向导 RNA 与目标 DNA 序列的结合不够特异,导致酶切割非目标位点的现象,CRISPR/Cas 系统在靶标选择性和脱靶效应方面仍存在挑战,导致结果存疑,且相关的临床应用标准也未统一。对上述 IK 的常见诊断方法比较见表 1。

3 治疗

根据最新的文献和研究,感染性角膜炎的治疗方法已逐步从传统的抗微生物治疗扩展到更加个性化和创新的疗法^[25]。这些新治疗方法不仅提升了疗效,还可应对抗

药性病原、免疫反应过度等临床挑战。

3.1 免疫调节治疗 免疫调节治疗通过抑制过度的免疫反应来减少角膜炎症,并促进组织的修复^[26]。常见的药物包括免疫抑制剂和细胞因子抑制剂。如环孢素 A^[27]。0.05% 环孢菌素 A 滴眼液治疗的大鼠眼睛的角膜上皮愈合比用 0.1% 透明质酸钠治疗的大鼠更快^[28]。外用 2% 环孢菌素 A 治疗腺病毒性角膜炎,可以明显减轻上皮下浸润^[29],缩短病程并大幅度地减少角膜上皮下浸润的复发^[30]。在急性实验性铜绿假单胞菌角膜炎中,特别是侵袭性菌株,在感染前注射结膜下 rIL-1Ra,发现细胞浸润显著减少^[31]。免疫调节治疗为控制 IK 相关的角膜免疫炎症损伤提供了重要手段,尤其适用于病毒性角膜炎或伴有显著免疫反应的感染。后续研究将侧重于探索更特异的免疫靶点、新型递送系统(如纳米载体)以提高眼部生物利用度。

3.2 光动力治疗 光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 结合光敏剂与激光照射,已被用于细菌性和真菌性角膜炎的治疗,尤其对抗药性病原效果显著^[32]。如在细菌性角膜炎中,使用光动力治疗治疗铜绿假单胞菌引起的角膜炎时,研究发现 PDT 显著降低了角膜感染的程度,并且治疗后患者的角膜穿孔率下降了约 40%。在动物模型中,PDT 能够在 48 h 内有效清除大部分细菌,减少并发症的发生。在真菌性角膜炎中,PDT 对由真菌引起的角膜炎也有积极效果。PDT 结合紫杉烯 (photosensitizer) 可在真菌感染模型中显著减少真菌生长,治疗后感染面积减少约一半^[33]。PDT 为耐药性 IK 提供了新的治疗选择。当前研究焦点应在于开发更高效、靶向性更强的光敏剂,优化光照参数,以及评估其与常规抗菌药物的协同效应。然而其成本、设备要求则需进一步考量。

3.3 中西医结合治疗 近年来,中西医结合治疗在 IK 中的应用取得了新的进展^[34],可明显降低病毒性角膜炎的复发率并缩短症状缓解时间。在一项研究中选取 82 例单纯疱疹病毒性角膜炎患者为研究对象,随机分为单一组与联合组各 41 例,均接受抗感染治疗,单一组给予更昔洛韦钠注射液治疗 4 wk,联合组在单一组基础上联合银翘散治疗 4 wk,结果显示联合组眼部干涩、眼部畏光、角膜损伤、眼部充血好转时间均短于单一组,且联合组疾病复发率为 2.44%,明显低于单一组的 19.51%^[35]。临床影响与未来趋势上,中西医结合治疗展示了综合调理的优势,但其作

表 1 IK 主要诊断方法比较

方法	优点	缺点	推荐应用
角膜刮片/涂片	快速,准确,成本低	依赖操作者经验,有创	初步筛查
实验室培养	金标准,可药敏试验	耗时长,易出现假阴性、假阳性	病原学鉴定
共聚焦显微镜	无创,活体高分辨率成像可动态观察病情变化	视野有限,需专业解读	真菌、阿米巴检测
前段 OCT/前段照相	无创,快速	不能直接识别病原	评估病变深度/范围,预测预后,辅助诊断
免疫学方法	灵敏、特异、快速	无法区分活动性感染或既往感染,窗口期易假阴性	区分病毒感染型别
PCR	灵敏、特异、快速	只能检测已知病原	病毒、细菌、真菌
HTS	灵敏、特异、快速、多病原同步检测	成本高,数据分析复杂	疑难病例,混合感染
纳米技术与 CRISPR/Cas 系统	灵敏、特异、快速、多病原同步检测	纳米材料制备复杂;成本较高,生物安全性尚需全面评估	病毒、细菌、真菌;疑难病例,混合感染

用机制多不明确,缺乏大样本的随机对照试验证据。未来需深入挖掘有效方剂的作用机理,并开展更严格的临床研究验证其疗效和安全性。

3.4 干细胞治疗 干细胞治疗用于修复由感染性角膜炎引起的角膜损伤,尤其在严重的角膜溃疡和穿孔中效果显著^[36]。在临床试验中使用自体干细胞移植治疗严重的角膜损伤,结果显示患者角膜愈合时间平均缩短了约 35%,视力恢复率达到 60% 以上。干细胞移植显著减少了继发性感染的发生。对于不能提供自体干细胞的患者,异体干细胞移植也表现出较好的治疗效果。研究表明,异体干细胞移植可以有效修复角膜上皮和基质损伤,约 80% 的患者显示出角膜愈合,且无严重排斥反应。干细胞治疗为终末期角膜损伤患者带来了复明希望,未来的挑战和趋势则包括优化干细胞来源(如诱导多能干细胞)、提高移植细胞的存活率和整合效率,以及降低免疫排斥风险。

3.5 生物活性敷料 生物活性敷料能够持续释放抗微生物药物,从而降低细菌负荷、改善感染症状并促进角膜愈合^[37]。例如抗菌肽(如 LL-37)及其合成模拟物对多种角膜炎常见病原体(包括铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、MRSA 等)均表现出强大的抗菌活性,且能促进上皮细胞迁移、破坏细菌生物膜^[38],在敷料的辅助下持续释放抗菌活性物质,在角膜炎治疗中显示出显著优势。含 LL-37 的敷料能够显著提高局部抗感染效果,并促进角膜上皮的快速修复。故其适用于难治性细菌性角膜炎(如 MRSA)及伴有显著角膜上皮缺损的 IK,以及局部眼药水使用依从性差的患者^[39]。然而,其生产成本高、在体内容易被蛋白酶降解以及高浓度下可能对宿主细胞产生的毒性是限制其广泛应用的主要障碍。未来研究将集中于优化抗菌肽结构以提高稳定性、降低毒性,并开发更智能的响应性释放敷料。

3.6 纳米技术 纳米技术在感染性角膜炎的治疗中主要通过纳米颗粒(如纳米银、金、铜)作为抗微生物药物载体,或者作为直接的抗微生物剂进行应用^[40]。一项研究显示,AgNPs(0.72 mg/g)能抑制超过 95% 大肠杆菌和金黄色葡萄球菌以及近 75% 的镰刀菌属^[18, 41]。纳米银能以低浓度(0.2%)对细菌生长产生抑制作用,而不会对眼部组织产生显著毒性^[42]。另一项研究发现,利用聚合物纳米颗粒递送氟喹诺酮类药物(如环丙沙星)能显著提高药物在角膜的渗透率,从而提高局部药物浓度,减少药物使用剂量从而减少药物毒性作用。动物实验中,纳米载体递送氟喹诺酮的治疗效果是常规滴眼液的 3 倍。Zhao 等^[43]构建了一种由 DHA 与 ε-多赖氨酸自组装形成的两性阳离子纳米载体(DHA-lys),该载体凭借其强效抑菌活性和两亲性,显著增强了药物在角膜的穿透与滞留。通过负载关键 microRNA(miR-361-3p),该纳米系统在体内 BK 模型中有效切断了角膜基质细胞向肌成纤维细胞的转化,从而在抗感染的同时,将角膜瘢痕面积减少约 40%,为协同治疗提供了创新方案。纳米技术有望革新给药方式,提高药物生物利用度,降低副作用。然而,其生物相容性、长期毒性以及大规模生产的质量控制是转化前必须解决的关键问题。未来研究将更注重开发智能响应性纳米载药系统(如 pH、酶响应释放)和兼具诊断与治疗功能的纳米平台。

3.7 微生物群疗法 微生物群疗法通过调节角膜表面微生物环境来抑制病原菌生长,减少感染发生^[44]。这一疗法在临床上的应用还处于探索阶段,但已有不少研究表明其潜力^[45]。人类肠道微生物群(human gut microbiota, HGM)失调能导致眼免疫力下降,有望通过改善 HGM 和调整人眼微环境,从而改善眼科感染^[46]。还有研究发现乳腺炎棒状杆菌能通过诱导分泌 IL-17 的 γδT 细胞保护眼表免受白念珠菌和铜绿假单胞菌感染以及增强泪液的杀伤能力^[47]。而通过眼部微生物群的移植,可以成功抑制由金黄色葡萄球菌引起的反复角膜炎的发生,动物模型显示,移植后病原菌的定植率降低了约 50%^[46]。目前,微生物群疗法的安全性、稳定性(定植抵抗)和标准化面临巨大挑战。未来需进一步明确 IK 与微生物群失调的因果关系,进而开发基于益生菌、益生元或合生制剂的精准干预策略。

3.8 基因治疗 基因治疗通过引入抗菌基因或免疫调节因子以提高角膜的自我防御能力。这种治疗方法仍处于实验阶段,但已有临床前数据表明其效果^[48]。在一项使用抗菌肽基因转导治疗角膜炎的研究中发现,将抗菌肽基因转导至角膜上皮细胞后,局部病原的清除率提高了约 60%。此外,这种方法能够减少传统治疗中可能引起的副作用^[49]。而基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)可用于增强角膜上皮对病原的免疫反应。动物实验结果表明,通过 CRISPR 技术抑制病原的入侵基因,角膜上皮的抗感染能力提高了 30% 以上,未来有望通过基因治疗加强预防^[50],从根源降低 IK 的发生率。基因治疗面临着递送效率、长期安全性(脱靶效应、免疫原性)、伦理以及成本等重大挑战。未来的研究将致力于开发更安全、高效的病毒/非病毒载体,探索可调控的表达系统,并着眼于针对特定遗传易感因素的预防性基因编辑。对上述 IK 治疗方法进行总结见表 2。

4 结论

IK 的诊疗近年来取得了显著进展,在诊断方面,分子生物学技术如高通量测序(HTS)和 PCR 大幅提高了病原检测的敏感性与特异性,尤其适用于混合感染和罕见病原体的鉴定。纳米材料与 CRISPR/Cas 系统的结合则进一步推动了快速、多重病原检测平台的发展,实现了在极低检测限下的高精度诊断,为早期干预提供了关键支持^[51]。在治疗方面^[52-54],免疫调节治疗和 PDT 可控制过度炎症,促进组织修复,而 PDT 对耐药菌感染有显著疗效。纳米技术和生物活性敷料通过提升药物角膜渗透性与滞留性可显著增强抗菌效果并降低药物毒性,生物活性敷料还能促进上皮细胞的修复,促进角膜愈合;干细胞疗法则为严重角膜损伤提供修复新途径,有效改善预后;微生物群疗法通过调节眼表或全身微生态,降低复发风险;中西医结合在快速缓解症状和减少复发方面显示出独特优势;而基因治疗则着眼于长效防御机制的建立,根源上减少 IK 的发生率。综上所述,本文系统综述了 IK 在病原学诊断和防治策略方面的最新进展,突出了多技术融合与个性化治疗的新趋势,并在技术整合的广度、治疗策略的前瞻性以及临床应用的系统性方面体现出明显的新颖性^[26]。当前,IK 诊疗已步入创新发展的新阶段,但仍面临高成本、操作复杂及标准化不足等挑战。未来研究应致力于开发

表2 IK治疗策略对比

治疗方法	机制概述	优势	适用情形
免疫调节治疗	抑制过度免疫反应,减轻炎症	减轻炎症,促进修复	病毒或免疫性角膜炎,想要减少复发的患者
光动力治疗	光敏剂+激光,破坏病原	对耐药菌有效	耐药菌,真菌感染,常规药物治疗效果不佳时
中西医结合	利用其清热解毒、扶正祛邪等功效进行综合调理	快速缓解症状,副作用可能更小,减少复发	病毒性角膜炎,想要症状快速改善的患者
干细胞治疗	自体或异体干细胞移植,修复角膜上皮和基质损伤	缩短角膜愈合时间,提高视力恢复率	严重溃疡或穿孔
生物活性敷料	作为载体持续释放高浓度抗菌活性物质,提供物理屏障、保护	持续强效抗菌,促进上皮迁移,减少滴眼频率,提高依从性	难治性细菌性角膜炎(如MRSA),伴显著角膜上皮缺损的感染,局部用药依从性差的患者
纳米技术	提高药物渗透与滞留	高效低毒,提高生物利用度,减少用药量和全身毒性	适用于多种病原体引起的角膜炎
微生物群疗法	调节眼表微生物环境,增强局部免疫力,抑制病原体定植	预防复发,恢复免疫平衡	慢性或反复感染
基因治疗	导入抗菌肽或免疫因子	长效的自身防御能力,减少对传统药物的依赖性和副作用	实验阶段,潜力大

低成本、便携式的多病原联合检测设备,优化数据分析流程,提升现场应用能力,同时加强基础与临床研究的转化整合,推动新技术从实验研究向临床实践的高效过渡。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:兰雨帆论文选题与修改检索,文献检索,数据分析,初稿撰写;徐梅选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol*, 2019,64(3):255–271.
- [2] Bourcier T, Sauer A, Dory A, et al. Fungal keratitis. *J Français D'ophtalmologie*, 2017,40(9):e307–e313.
- [3] Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, et al. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (Lond)*, 2021,35(4):1084–1101.
- [4] Ting DSJ, Gopal BP, Deshmukh R, et al. Diagnostic armamentarium of infectious keratitis: a comprehensive review. *Ocul Surf*, 2022,23:27–39.
- [5] Cabrera-Aguas M, Watson SL. Updates in diagnostic imaging for infectious keratitis: a review. *Diagnostics (Basel)*, 2023,13(21):3358.
- [6] Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022,50(5):543–562.
- [7] 颜瑜琳,杨燕宁,万珊珊.角膜接触镜相关细菌性角膜炎的研究进展.国际眼科杂志,2023,23(6):923–927.
- [8] 康慧颖,曹启江,张朔,等.单纯疱疹病毒性角膜炎治疗方法研究进展.传染病信息,2021,34(4):365–369.
- [9] 孙旭光.棘阿米巴角膜炎的诊治.第三届全球华人眼科学术大会暨中华医学会第十一届全国眼科学术大会论文汇编.2006.
- [10] 代龙龙.48例真菌性角膜炎患者的临床分析.山东大学,2016.
- [11] 王葳,谢静,王燕霞.光学相干断层扫描在眼前段疾病诊疗的研究进展.齐齐哈尔医学院学报,2023,44(24):2365–2369.
- [12] Przybek-Skrzypecka J, Skrzypecki J, Suh L, et al. Corneal ring infiltrate – far more than Acanthamoeba keratitis: review of pathophysiology, morphology, differential diagnosis and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2023,13(1):55.
- [13] 赵丽,梁东,蒋洁,等.棘阿米巴角膜炎病原学诊断技术的研究进展.微创医学,2023,18(4):517–521.
- [14] Sagerfors S, Edslev S, Lindblad BE, et al. In the eye of the ophthalmologist: the corneal microbiome in microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(5):1579–1589.
- [15] 但超,谢华桃,王峰嵘,等.角膜激光共聚焦显微镜在单眼感染性角膜炎疾病诊断中的应用.现代生物医学进展,2022,22(8):1444–1449.
- [16] Labbé A, Khammari C, Dupas B, et al. Contribution of *in vivo* confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf*, 2009,7(1):41–52.
- [17] Nath P, Kabir MA, Doust SK, et al. Diagnosis of herpes simplex virus: laboratory and point-of-care techniques. *Infect Dis Rep*, 2021,13(2):518–539.
- [18] Yan D, Yao QK, Yu F, et al. Surface modified electrospun poly(lactic acid) fibrous scaffold with cellulose nanofibrils and Ag nanoparticles for ocular cell proliferation and antimicrobial application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,111:110767.
- [19] 赵烨,宋丹,梁明,等.角膜共焦显微镜检查与角膜刮片检查在真菌性角膜炎诊断中的对比分析.哈尔滨医科大学学报,2023,57(4):383–385.
- [20] Zemba M, Dumitrescu OM, Dimirache AE, et al. Diagnostic methods for the etiological assessment of infectious corneal pathology (Review). *Exp Ther Med*, 2022,23(2):137.
- [21] Huang J, Zhai LG, Wang JY, et al. An evaluation of the sensitivity and applicability of a droplet digital polymerase chain reaction assay to simultaneously detect *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas fragi* in foods. *Foods*, 2024,13(10):1453.
- [22] 刁振丽,李金明.宏基因组高通量测序技术的临床应用:现状、挑战与前景.协和医学杂志,2023,14(5):905–910.
- [23] 秦力维,廖强华,石芊,等.荧光定量PCR快速检测在病毒性角膜炎诊疗中的应用.转化医学杂志,2020,9(1):37–40.
- [24] 沈兴,李妍,张旭,等.基于CRISPR/Cas系统的免扩增核酸检测技术研究进展.华南理工大学学报(自然科学版),2025,53(1):136–146.
- [25] 胡嘉纯,高娜.真菌性角膜炎诊治方法的研究进展.中医眼耳鼻喉杂志,2023,13(4):221–223,227.
- [26] 杨珺铭,罗艳婷,何宏,等.中性粒细胞在真菌性角膜炎中的

作用. 国际眼科杂志, 2025, 25(2):230-234.

[27] Liao RC, Li J, Su YQ, et al. Topical application of 0.05% cyclosporine for the treatment of neurotrophic keratopathy secondary to herpes simplex keratitis. Clin Ther, 2024, 46(11):900-904.

[28] Liu Y, Wang MM, Zhang FJ, et al. Effect of 0.05% cyclosporine A eye drops on the healing process of corneal epithelial defects in rats. Exp Eye Res, 2025, 251:110198.

[29] Asena L, Dursun Altunörs D. Application of topical 2% cyclosporine A in inflammatory ocular surface diseases. Int Ophthalmol, 2023, 43(11):3943-3952.

[30] Asena L, Şingar Özdemir E, Burcu A, et al. Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. Eye (Lond), 2017, 31(5):781-787.

[31] Fabiani C, Sota J, Tosi GM, et al. The emerging role of interleukin (IL) - 1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory and degenerative eye diseases. Clin Rheumatol, 2017, 36(10):2307-2318.

[32] Su GY, Wei ZY, Wang LY, et al. Evaluation of toluidine blue-mediated photodynamic therapy for experimental bacterial keratitis in rabbits. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(3):13.

[33] de Carvalho Mendes de Paiva A, da Costa Ferreira M, de Souza da Fonseca A. Photodynamic therapy for treatment of bacterial keratitis. Photodiagn Photodyn Ther, 2022, 37:102717.

[34] 许颉萌, 颜语嫣, 姜洲洲, 等. 中药联合抗病毒药物治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效和安全性: 系统评价与 Meta 分析. 中医临床研究, 2024, 16(31):122-128.

[35] 邓田耕, 寻细村. 银翘散联合更昔洛韦钠注射液对单纯疱疹病毒性角膜炎的治疗效果. 临床合理用药杂志, 2024, 17(12):125-128.

[36] Ghiasi M, Jadidi K, Hashemi M, et al. Application of mesenchymal stem cells in corneal regeneration. Tissue Cell, 2021, 73:101600.

[37] Wu YM, Chen K, Wang JZ, et al. Host defense peptide mimicking antimicrobial amino acid polymers and beyond: Design, synthesis and biomedical applications. Prog Polym Sci, 2023, 141:101679.

[38] 黄美佳, 李少轩, 张鸿娟. 治疗多重耐药菌感染的非抗生素疗法研究进展. 检验医学与临床, 2025, 22(4):563-567, 572.

[39] 萨巴海提·阿不力米提, 李婉贞, 张菁, 等. 抗菌肽的作用机制及临床应用研究. 中国感染与化疗杂志, 2025, 25(03):340-344.

[40] Chang WW, Shen JJ, Liu Z, et al. Application of organic nanocarriers for intraocular drug delivery. J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(3):259-266.

[41] Nguyen DD, Luo LJ, Lai JY. Toward understanding the purely

geometric effects of silver nanoparticles on potential application as ocular therapeutics via treatment of bacterial keratitis. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 119:111497.

[42] Bai YJ, Ma L, Huang YC, et al. Zwitterionic silver nanoparticle based antibacterial eye drops for efficient therapy of bacterial keratitis. Biomater Sci, 2023, 11(22):7397-7407.

[43] Zhao R, Zheng YJ, Xu K, et al. A multistage microRNA nanotherapeutic to address fibrosis of bacterial keratitis. Nano Today, 2025, 64:102800.

[44] Aragona P, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. Surv Ophthalmol, 2021, 66(6):907-925.

[45] Trojacka E, Izdebska J, Szaflik J, et al. The ocular microbiome: micro-steps towards macro-shift in targeted treatment? a comprehensive review. Microorganisms, 2024, 12(11):2232.

[46] Chiang MC, Chern E. Ocular surface microbiota: Ophthalmic infectious disease and probiotics. Front Microbiol, 2022, 13: 952473.

[47] St Leger AJ, Desai JV, Drummond RA, et al. An ocular commensal protects against corneal infection by driving an interleukin-17 response from mucosal $\gamma\delta$ T cells. Immunity, 2017, 47(1):148-158.e5.

[48] Ishida W, Harada Y, Fukuda K, et al. Inhibition by the Antimicrobial Peptide LL37 of Lipopolysaccharide – Induced Innate Immune Responses in Human Corneal Fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(1):30-39.

[49] Cappiello F, Verma S, Lin X, et al. Novel peptides with dual properties for treating *Pseudomonas aeruginosa* keratitis: antibacterial and corneal wound healing. Biomolecules, 2023, 13(7):1028.

[50] Gowda DAA, Birappa G, Rajkumar S, et al. Recent progress in CRISPR/Cas9 system for eye disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2025, 210: 21-46.

[51] Hu XM, Zhang BB, Li XL, et al. The application and progression of CRISPR/Cas9 technology in ophthalmological diseases. Eye, 2023, 37(4):607-617.

[52] Mahaling B, Baruah N, Dinabandhu A. Drug delivery systems for infectious eye diseases: advancements and prospects. J Nanotheranostics, 2024, 5(4):133-166.

[53] Guo YX, He YX. Nanoparticle-based drug delivery systems: an updated strategy for treating fungal keratitis. Colloid Interface Sci Commun, 2024, 61:100794.

[54] Polat HK, Kurt N, Aytekin E, et al. Novel drug delivery systems to improve the treatment of keratitis. J Ocul Pharmacol Ther, 2022, 38(6):376-395.