

角膜板层切除氟康唑角膜基质注射联合自体结膜移植治疗真菌性角膜炎

杨立东, 杨云东, 张 歆, 贾洪强, 徐 深

作者单位: (061000) 中国河北省沧州市, 沧州眼科医院
作者简介: 杨立东, 毕业于张家口医学院, 学士, 角膜病科主任, 副主任医师, 研究方向: 角膜病。
通讯作者: 杨立东, yanglidongeye@126.com
收稿日期: 2013-04-10 修回日期: 2013-07-23

Corneal layer plate removal with Fluconazole injected corneal stroma and autologous conjunctival transplantation for keratomycosis

Li-Dong Yang, Yun-Dong Yang, Xin Zhang, Hong-Qiang Jia, Shen Xu

Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China
Correspondence to: Li - Dong Yang. Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. yanglidongeye@126.com

Received: 2013-04-10 Accepted: 2013-07-23

Abstract

• AIM: To investigate the clinical effect of corneal layer plate removal with Fluconazole injected corneal stroma and autologous conjunctival transplantation for keratomycosis.

• METHODS: There were 168 cases suffered keratomycosis that the focus located shallow of the cornea and was not obvious to drug, who registered in our hospital from March 2005 to June 2010. In surgery we removed plate layer to cornea clear, the region was greater than focus for 0.5mm, then we injected fluconazole which is 2g/L density in corneal stroma to make the edema area greater than Removal of area for 0.5mm. At last we took pedicle conjunctival flap to cover the plant bed by continuous suture. Postoperative day use drug to drop eye and to observe that whether recurrent of the keratomycosis and how was the edema degrade, the blood supply of conjunctival graft pieces, how about the stimulating signs of the surgery eye, the vision.

• RESULTS: The improvement rate was 96.2% after surgery for seven days and the cure rate was 95.5% after surgery for one months. We found in 157 eyes accepted trigeminy surgery there were 6 eyes recurrence and the recurrence rate was 3.8%. The mean time of corneal stromal edema faded away was 13.4 hours. After surgery for one month there were 39 eyes (24.8%) whose vision removed than preoperative, there were 91 eyes (58.0%)

whose vision were same as preoperative and there were 27 eyes (17.2%) whose vision lower than preoperative. In these operations the loss ratio of corneal endothelium was from 0% - 8%, the mean was 2.9%. The irritative symptoms postoperative were mild for 87%, moderate for 10% and severe for 3%. By this surgery the mean length of stay was 7.3 days so the mean hospitalization expenses only were 2160 RMB. Three months after surgery, 4 cases were slight corneal ectasia.

• CONCLUSION: This operation combined corneal layer plate removal, Fluconazole injected corneal stroma and autologous conjunctival transplantation for keratomycosis which was in early-to-mid was affordable and curative effect. So which could be used in some district which shortage the cornea donor.

• KEYWORDS: corneal layer plate removal; Fluconazole injection corneal stroma; autologous conjunctival transplantation; keratomycosis

Citation: Yang LD, Yang YD, Zhang X, et al. Corneal layer plate removal with Fluconazole injected corneal stroma and autologous conjunctival transplantation for keratomycosis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(8):1592-1594

摘要

目的: 探讨角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联术治疗中、浅层真菌性角膜炎的手术适应证及时机, 并对其临床效果进行分析。

方法: 对我院 2005-03/2010-06 药物治疗效果不显著、病灶位于角膜中、浅层的真菌性角膜炎患者 168 例, 大于病灶边缘 0.5mm 角膜刀板层切除病变角膜至基本透明, 角膜基质注射 2g/L 氟康唑至水肿区大于病变区切缘约 0.5mm, 依病灶大小自患眼就近取带蒂结膜瓣连续缝合覆盖植床。术后第 1d 常规开放点眼, 并观察角膜感染有无复发, 注射造成水肿消退情况, 结膜植片血运及患眼刺激症状, 及视力变化。

结果: 患者 157 眼成功实施三联手术治疗, 占拟实施此术式患者 93.5%; 术后 7d 好转率 96.2%, 术后 1mo, 复发率 3.8%, 痊愈率 95.5%, 好转率 0.6%; 注射药物后角膜基质水肿平均消退时间为 13.4h; 术后 1mo 视力较术前提高者占 24.8%, 无明显变化者占 58.0%, 下降者占 17.2%; 角膜内皮损失率 0~8%, 平均 2.9%; 术后刺激症状: 轻度 87%, 中度 10%, 重度 3%; 住院天数平均 7.3d; 住院费用平均 2160 元; 术后 3mo 发现 4 例角膜轻微膨隆。

结论: 角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联术治疗早、中期真菌性角膜炎经济实用、疗效好、痊愈快, 二期常规安全行光学性角膜移植术, 对于经济条件差

患者和角膜供体短缺地区,三联手术可作为首要选择。

关键词:角膜板层切除;氟康唑角膜基质注射;自体结膜移植;真菌性角膜炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.22

引用:杨立东,杨云东,张歆,等.角膜板层切除氟康唑角膜基质注射联合自体结膜移植治疗真菌性角膜炎.国际眼科杂志 2013;13(8):1592-1594

0 引言

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种化脓性角膜感染,在培养证实的感染性角膜炎病例中常占50%以上,且近年来有逐年增加的趋势。最常见的病原体为镰刀菌属和曲霉属^[1],FK的治疗很棘手,其药物疗效不尽人意^[2]。近十几年来我国FK有逐年增加的趋势并已成为角膜盲的首要病因^[3,4]。抗生素、肾上腺皮质激素及免疫抑制剂的广泛应用,眼外伤的发病率增多,使得FK呈上升趋势。然而,穿透性角膜移植是治疗、复明的有效手段^[5],但国内活性角膜材料严重缺乏,而且费用昂贵,致许多患者不能及时手术,最终穿孔,发生眼内炎,丧失治疗时机。探索早期及时控制FK的新方法,争取复明和手术机会具有重要的临床价值。我院2005-03/2010-06真菌性角膜溃疡患者168例,采用角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联手术治疗,取得了满意效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本院门诊2005-03/2010-06确诊为FK并住院治疗的患者168例,168眼,男92例,女76例,年龄25~81岁;农民122例,工人31例,干部10例,学生5例。发病前有明确植物或其他外伤史108例,角膜异物剔除史33例,单纯疱疹病毒性角膜炎9例,干眼症6例,眼睑闭合不全或眼睑内、外翻5例,角膜接触镜史3例,其余4例原因不明。其中有糖尿病史者24例,曾用激素药物治疗史19例。治疗前病程2~21(平均8.3)d。视力0.06~0.3。按溃疡区大小分:角膜溃疡未达瞳孔区42例,遮盖瞳孔区1/3者36例,>1/3但<1/2者29例,>1/2但<2/3者31例,角膜溃疡遮盖全部瞳孔区者30例。残存透明角膜区可行角膜内皮计数检查者135例。入选条件:(1)感染面积<6mm者;(2)无大量内皮斑和明显前房积脓;(3)健康血供良好结膜组织>2/3;(4)眼内无危害眼球安全病变(如感染、青光眼、视网膜脱离、肿瘤等);(5)正规药物治疗3d无明显好转倾向者。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准^[6] (1)角膜溃疡表面灰白干燥隆起(菌丝苔被);(2)溃疡边缘可见树根样浸润(伪足)或孤立的结节样浸润(卫星灶);(3)病灶周围灰白环形浸润(免疫环);(4)分界沟;(5)角膜后灰白斑块状沉着物(内皮斑);(6)前房积脓。角膜病灶符合(1)~(6)特征中三项以上并行角膜溃疡刮片经1~3次经显微镜检阳性者,以及共焦显微镜检查辅助确诊。

1.2.2 术前处理 患者术前均局部给予那他眼液滴眼、2.5g/L二性霉素B滴眼液各每小时1次。口服伊曲康唑等抗真菌药物;对怀疑合并感染者加用3g/L左氧氟沙星眼液滴眼。每日静脉滴注氟康唑100mg。

1.2.3 手术方法 患眼5g/L爱尔凯因滴眼液点眼2次,

每次间隔5min。20g/L利多卡因和7.5g/L布比卡因各2mL球周麻醉;术眼常规消毒铺巾,显微镜下开睑器开睑,0.2g/L氟康唑液反复洗眼,刮除病灶表面坏死物,看清卫星灶及伪足,取1mm一次性穿刺刀绕病灶外0.5mm划切,角膜刀板层切除病变角膜,直到暴露正常初度角膜;取1mL注射器抽取0.5mL 2g/L氟康唑注射液备用。术者一手持显微有齿镊固定眼球防止转动,一手持注射器选取距切床边缘1~1.5mm远离瞳孔侧角膜缘用4号半针头平行切缘刺入角膜基质层内,深达2/3角膜厚度,缓慢注入药物至水肿区大于病变区切缘约0.5mm止,退出针头,轻压针孔片刻,防止药液外渗,再次洗眼。术中如穿破后弹力层,应立即退针,重新选位置进针,避免与上次针路相通以免注射药液时进入前房;按就近原则自患眼的上方或下方剥取一端带蒂或桥式结膜瓣,尽可能不连带结膜下眼球球筋膜组织,面积应大于角膜病灶切除创面0.5mm。上皮面向上覆盖于角膜创面上,张力适中。用10-0尼龙缝线连续缝合固定在角膜植床创缘上;术毕再次0.2g/L氟康唑液洗眼。涂妥布霉素眼膏包扎患眼。如果术中发现感染深度已大于2/3角膜厚度或感染全层,术中即改行相应大小环钻按角膜移植原则行板层或全层角膜移植。

1.2.4 术后处理 每日换药,术后第1d开放滴眼,氟康唑、二性霉素B滴眼液交替每2h点眼。左氧氟沙星滴眼液点眼每日4次。伊曲康唑口服0.2g,每日1次。术后10~14d拆线。术后随访0.5a。

1.2.5 观察方法 术后观察角膜感染有无复发,注射造成水肿消退情况,结膜植片血运及患眼刺激症状,视力变化,135例可行角膜内皮检查者术后1mo再次行角膜内皮镜检查。

2 结果

2.1 判定标准

2.1.1 真菌性角膜炎疗效标准 复发:角膜出现扩大的感染灶或前房积脓;好转:结膜充血减轻,角膜无浸润灶,角膜后沉着物减少;痊愈:球结膜充血明显减轻,角膜无浸润灶,角膜荧光素点染<10个,房闪基本消失,结膜血运良好。

2.1.2 刺激症状判定标准 轻度:异物感轻或无,自由睁眼,轻微流泪;中度:异物感明显,喜眯眼,明显流泪;重度:异物感严重,不能睁眼,流泪不止。

2.2 治疗效果 患者157眼成功实施角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联手术治疗,占拟实施此术式患者93.5%,其余11眼中8眼术中改行板层角膜移植术,3眼行穿透性角膜移植术;三联手术治疗的157眼,术后7d好转151眼(96.2%),6眼术后第1d裂隙灯检查发现角膜切除边缘残存浅层浸润灶,药物治疗后治愈;术后1mo,有6眼复发,复发率3.8%,痊愈150眼,痊愈率95.5%,好转1眼,好转率0.6%;角膜基质内注射药物后6.5~24d注射造成水肿消退,平均为13.4h;术后1mo视力变化:较术前提高者39眼(24.8%),视力无明显变化者91眼(58.0%),较术前有所下降者27眼(17.2%);术后1mo可行角膜内皮计数检查者135例,复查角膜内皮损失率0~8%,平均2.9%;术后第1d刺激症状调查:轻度87%,中度10%,重度3%;住院天数5~14(平均7.3)d;住院费用1510~8130(平均2160)元;术后3mo发现4例角膜轻微膨隆。

3 讨论

3.1 FK的治疗方法 FK主要以局部和全身应用抗真菌药物治疗为主,对全身和局部联合应用抗真菌药物治疗后炎症反应不能控制者行手术治疗。常规治疗手术中,病灶刮除及球结膜瓣遮盖术因疗效不确切目前已很少应用于临床;板层角膜移植由于易造成术后炎症复发,一直未得到广泛应用;只有穿透性角膜移植术被普遍认为是惟一有效的术式,但由于角膜材料短缺,费用高昂而使发病以农民工人为主(本组中农民工人占91%)的FK不能得到及时有效的治疗,采用角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联手术为广大基层医院治疗FK提供了新的手术方法。

3.2 三联手术治疗FK可能的机制 谢立信等^[7]报道真菌菌丝在角膜中的生长分3种形式:表层型;局灶型;弥散型。不管是哪种类型在病变浸润较浅时切除病灶都是最有效的方法。溃疡病灶被切除后行板层角膜移植术仍有6%的复发率^[8],角膜基质内注射2g/L氟康唑注射液治疗FK避免了角膜上皮对极性药物分子的屏障作用^[9],使角膜组织的药物浓度增高,从而发挥杀菌作用,即使对不敏感菌种,也起到了抑制繁殖作用。角膜基质层形成新创面,胶原组织逐渐填满缺损区,使创面愈合。自体结膜移植后来源于结膜瓣血管的吞噬细胞,能清除残余的病原体^[10],增强角膜的抗真菌能力。同时作为一种生物原刺激素提供活性纤维细胞参与角膜的修复,促进健康组织的生长,有利于角膜创面愈合^[11],提高了角膜的通透性,使术后局部用药的药物浓度增加,且全身用药时角膜的血药浓度亦达到最大。

3.3 手术指征的选择 目前国内外尚缺乏治疗FK强有力的、广谱的抗真菌药物,有些患者单纯依靠药物治疗不仅疗程长、经济负担重,而且常因产生耐药使病情再次加重,最终行穿透性角膜移植术,术后易发生并发症如并发性白内障、继发性青光眼及真菌感染复发等。Sanders^[12]建议对FK应早期手术治疗。我们主张对所有真菌性角膜溃疡,除非合并穿孔或有穿孔趋势者,均应先联合多种抗真菌药物进行短期冲击治疗3d,并辅以刮片检查时局部清创处理,然后根据治疗的转归、病灶的大小、部位、深度及视力等因素决定是否行三联手术。本研究在正规药物治疗3d无明显好转倾向者,无大量内皮斑和明显前房积脓,感染面积<6mm时及时行三联手术,取得了很好的疗效。前房积脓和内皮斑并非绝对的禁忌证,谢立信等^[7]认为造成FK的前房积脓并非真菌直接侵袭的结果,极可能是真菌的毒素刺激葡萄膜的无菌性炎症反应,但应慎重选择。

3.4 显微手术技巧 治疗真菌性角膜溃疡成功的关键之一是术中彻底清除病灶,相较于其他文献报道所采用的清创术来说,本组手术方式更强调于显微技巧的改进和切除层面判断,这是保证疗效的关键。手术中保持角膜表面干燥,用一次性板层刀在大于浸润边缘0.5mm处划痕,提起板层片的边缘,可见层间形成白丝样纤维结构,将板层刀

在层间纤维间切开,即可剥离病灶且使创面平整。切除后层面透明,表面光滑干燥,纤维韧性良好则提示病灶切除干净;若植床仍有灰白色浸润,表面毛糙,潮湿纤维粘软则提示病灶残留,应继续剖切深层组织。若病变深度大于2/3甚至接近全层则毫不犹豫的改行穿透性角膜移植。角膜基质注射一定要选取健康部位的角膜距切缘1~1.5mm缘用4号半针头刺入角膜基质层内,缓慢注射至水肿区大于创面0.5mm。制作一个以上方或下方为蒂的相对薄而足够大的结膜瓣,至少超过创面边缘0.5mm,而且瓣必须完整,不能有孔洞,制作瓣的过程中要充分松解,避免缝合后结膜张力过大。这些术中技巧的应用可能是导致本研究术后真菌复发率较低的重要原因。

3.5 手术疗效与费用 本组病例168眼,其中93.5%成功实施角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联手术治疗,8眼因切除深度大于2/3改行板层角膜移植术,3眼因全层浸润改行穿透性角膜移植术;三联手术治疗的157眼术后1mo复发率3.8%;因治疗及时82.8%的患者保存了有用视力;住院费用平均2160元,非常适用于FK的好发人群的经济状况。

总之,经过临床观察总结,对于药物不能迅速控制的FK患者应用角膜板层切除、氟康唑角膜基质注射、自体结膜移植三联手术可达到治愈溃疡、保存有用视力、挽救眼球的目的。而且该手术操作简单,经济,术后并发症少,恢复快。也为有经济条件的患者改善角膜条件,放心的等待供体角膜,在零复发率情况下行光学性角膜移植。因此,对于经济条件差患者和角膜供体短缺地区,三联手术可作为首要选择。

参考文献

- 1 谢立信,翟华蕾. 穿透性角膜移植术治疗真菌性角膜溃疡穿孔. 中华眼科杂志 2005;41:1009-1013
- 2 Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:730-797
- 3 孙旭光,王智群,罗时运,等. 眼部真菌感染的病原学分析. 中华眼科杂志 2002;38:405-407
- 4 张文化,潘志强,王智群,等. 化脓性角膜溃疡常见致病菌的变迁. 中华眼科杂志 2002;36(1):8-12
- 5 赵东卿,王印其,孙秉基,等. 结膜瓣遮盖术联合瓣下垫片术治疗穿孔性. 眼外伤职业眼病杂志 2000;22:150-151
- 6 谢立信. 真菌性角膜炎. 中华眼科杂志 2003;39:638-640
- 7 谢立信,史伟云,董晓光,等. 108例FK临床和组织病理学研究. 眼科研究 1999;17:283-285
- 8 史伟云,李绍伟,谢立信. 板层角膜移植术治疗真菌性角膜炎的临床疗效分析. 中华眼科杂志 2002;6:347-350
- 9 Yee RW, Cheng CJ, Meenakshi S, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical fluconazole. *Cornea* 1997;16:64-71
- 10 赵东卿,王印其,孙秉基,等. 结膜瓣遮盖术联合瓣下垫片术治疗穿孔性真菌性角膜炎. 眼外伤职业眼病杂志 2000;22:150-151
- 11 张月琴,孙秉基,王印其,等. 真菌性角膜溃疡二期复明手术. 眼科研究 1996;3:182-183
- 12 Sanders N. Penetrating keratoplasty in treatment of fungus keratitis. *Am J Ophthalmol* 1970;70:24-30