

# 国产那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜溃疡的临床研究

陈铁红<sup>1</sup>, 李绍伟<sup>1</sup>, 牛晓霞<sup>2</sup>, 宁建华<sup>1</sup>, 吕芳齐<sup>1</sup>, 郭作峰<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(110003) 中国辽宁省沈阳市, 沈阳爱尔眼视光医院;<sup>2</sup>(150076) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨爱尔眼科医院

作者简介:陈铁红, 硕士, 研究方向:角膜病。

通讯作者:李绍伟, 男, 博士, 主任医师, 业务院长, 研究方向:角膜病. shaowei2005@vip.163.com

收稿日期:2012-09-20 修回日期:2013-01-17

## Clinical study of domestic natamycin medication for the treatment of fungal corneal ulcer

Tie-Hong Chen<sup>1</sup>, Shao-Wei Li<sup>1</sup>, Xiao-Xia Niu<sup>2</sup>, Jian-Hua Ning<sup>1</sup>, Fang-Qi Lü<sup>1</sup>, Zuo-Feng Guo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shenyang Aier Eye Hospital, Shenyang 110003, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Harbin Aier Eye Hospital, Harbin 150076, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Shao-Wei Li. Shenyang Aier Eye Hospital, Shenyang 110003, Liaoning Province, China. shaowei2005@vip.163.com

Received:2012-09-20 Accepted:2013-01-17

## Abstract

• AIM: To study the clinical outcome of domestic natamycin medication for the treatment of fungal corneal ulcer comparing with imported natamycin.

• METHODS: Twenty eyes of 20 patients from two eye hospitals who were diagnosed as fungal corneal ulcer participated in a randomized, controlled and blinded trial (September, 2010, through March, 2011). Twelve eyes were treated with domestic natamycin eye drops (treatment group), whereas other eight eyes were treated with imported natamycin eye drops (control group). Both groups received eye drops combined with anti-fungal systematic medication at the same dosage, once 0.5 hour for 12 days, once 1 hour for 2 days, once 2 hours for 5 days and once 3 hours for 2 weeks. The clinical efficacy was evaluated between two groups after 3, 5 and 7 days of treatment. Fisher precise test was statistically analyzed for differences.

• RESULTS: The clinical effective rate in treatment group was 58.3%, which showed no significant difference with the 75% rate in control group ( $P>0.05$ ).

• CONCLUSION: Domestic natamycin eye drops is effective in the treatment of fungal corneal ulcer.

• KEYWORDS: natamycin; fungal; corneal ulcer

Citation: Chen TH, Li SW, Niu XX, et al. Clinical study of domestic natamycin medication for the treatment of fungal corneal

ulcer. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(2):356-358

## 摘要

目的:评价国产那他霉素滴眼液与进口那他霉素滴眼液对真菌性角膜溃疡的临床疗效。

方法:采用随机、对照和双盲方法随机选择2010-09/2011-03在沈阳爱尔眼科医院及哈尔滨爱尔眼科医院诊断明确的真菌性角膜溃疡患者20例20眼,以随机数字表法随机分为两组,治疗组12例应用50g/L国产那他霉素滴眼液,对照组8例应用50g/L进口那他霉素滴眼液。开始应用剂量,每30min滴眼1次共3d;如有效,则调整为每小时1次共2d;每2h1次共5d;每3h1次共2wk,疗程21~30d,两组均联合全身应用抗真菌药物。局部治疗7d若患眼体征恶化或不见好转者,更换抗真菌药物或联合其它药物治疗。分别在用药后3,5,7d对临床疗效进行评估。采用Fisher精确检验对数据进行统计学分析两组之间的疗效差异。

结果:治疗组临床治疗有效率为58.3%,对照组有效率75%,Fisher精确检验结果显示组间治疗有效率无统计学差异( $P>0.05$ )。

结论:国产那他霉素滴眼液能够有效治疗真菌性角膜溃疡。

关键词:那他霉素;真菌性;角膜溃疡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.02.41

引用:陈铁红,李绍伟,牛晓霞,等.国产那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜溃疡的临床研究.国际眼科杂志2013;13(2):356-358

## 0 引言

真菌性角膜炎是一种致盲率较高的感染性疾病,多有植物外伤史、滥用抗生素和激素史,治疗比较棘手,发病率呈逐年上升趋势。临床上主要的治疗方法是在局部清创的基础上应用咪唑类、多烯类、嘧啶类药物,但是部分药物有较强的副作用。现多主张联合用药,治疗过程长,起效慢。镰刀菌属和曲霉属是真菌性角膜炎的主要致病菌,那他霉素是广谱的抗真菌药物,对镰刀菌、曲霉属、青霉属、念珠菌都有很好的抗真菌作用,是治疗真菌性角膜炎的有效药物。但由于进口那他霉素滴眼液价格昂贵,患者接受度低,故我院2010-09/2011-03应用国产那他霉素滴眼液观察治疗真菌性角膜炎,取得了良好的疗效,现报告如下。

## 1 对象和方法

1.1 对象 选择2010-09/2011-03在沈阳爱尔眼科医院及哈尔滨爱尔眼科医院诊断明确的真菌性角膜溃疡患者20例20眼,其中男13例,女7例,年龄27~75(平均37岁)。临床诊断依据:有眼外伤感染史,裂隙灯检查角膜有典型的真菌感染病灶,菌丝苔被、伪足、卫星灶及前房

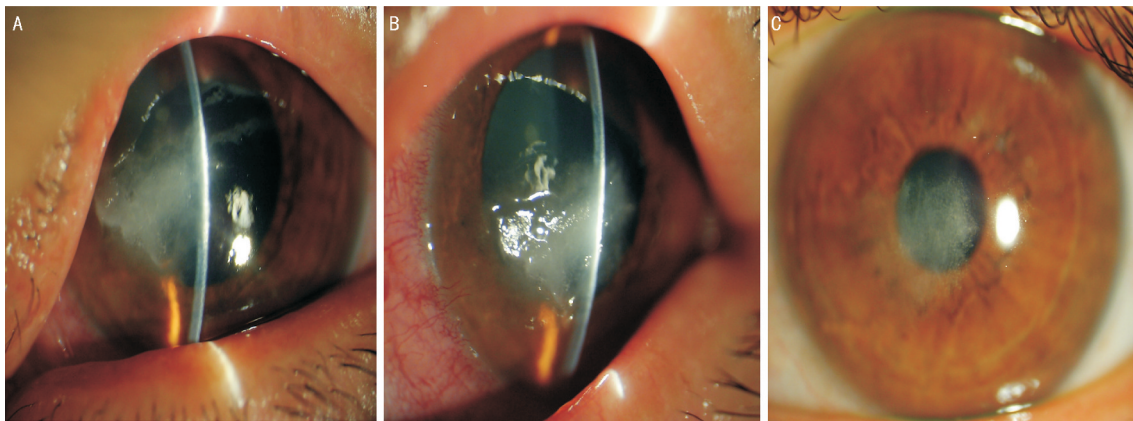


图1 患者1,女,47岁,左眼异物感伴眼痛8d A:治疗前:角膜鼻侧5mm×5mm 溃疡,边界不清,不均匀灰白浸润达中基质层,视力0.1;B:滴用国产那他霉素滴眼液5d后,溃疡边界稍清,表面有灰白苔被样组织形成,稍隆起;C:滴用21d后,溃疡愈合,角膜浅层云翳,局部稍变薄,视力0.6。

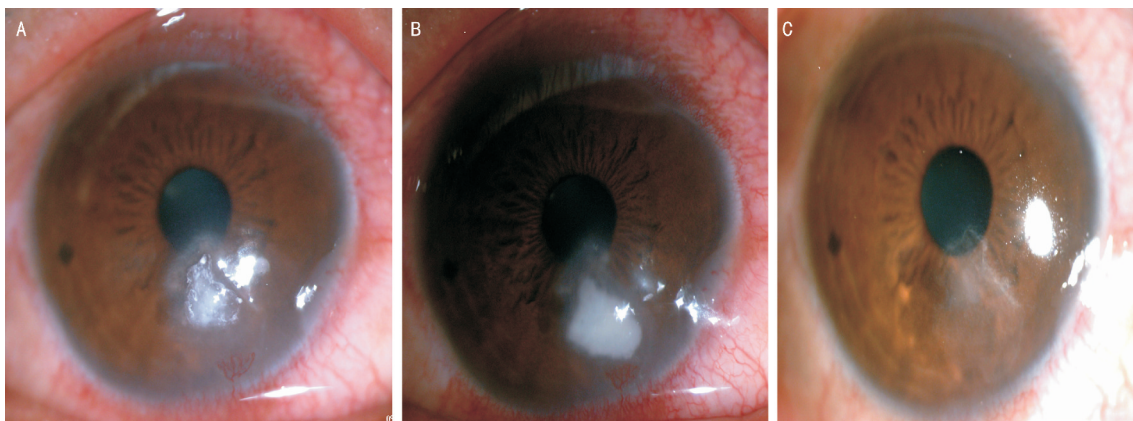


图2 患者2,男,53岁,左眼红痛15d A:治疗前,角膜鼻下方3mm×4mm 灰白苔被样改变,增厚隆起,浸润达1/3 角膜厚度,视力数指/10cm;B:滴用进口那他霉素滴眼液后5d后局部浸润减轻;C:滴用21d后角膜溃疡愈合,残留浅层云翳,角膜稍变薄,视力0.3。

积脓。根据病变分为3级:轻度:病灶仅局限于角膜基质浅层;角膜溃疡面积直径<3mm,深度<1/5CT,前房轻度反应;中度:病灶向角膜基质深层发展并累及内皮;角膜溃疡面积直径3~5mm,深度1/5~1/2CT,前房中度反应,伴积脓(+~++);重度:病灶累及全层角膜合并内皮斑;角膜溃疡面积直径>5mm,深度1/2~2/3CT,前房严重反应,伴积脓(+++)。实验室诊断依据:检查到真菌菌丝或者真菌培养阳性。

**1.2 方法** 采用平行、阳性对照设计及多中心、随机、双盲方法随机分组。治疗组12例应用50g/L 国产那他霉素滴眼液,规格5mL,0.25g;对照组8例应用50g/L 进口那他霉素滴眼液,规格15mL,0.75g。确诊真菌感染入组后即开始滴用50g/L 国产那他霉素滴眼液(混悬液)或对照组进口那他霉素滴眼液。应用开始剂量,每30min 滴眼1次共3d;如有效,则调整为每小时1次共2d;每2h 1次共5d;每3h 1次共2wk,疗程21~30d,两组均联合全身应用抗真菌药物。局部治疗7d若患眼体征恶化或不见好转者,更换抗真菌药物或联合其它药物治疗。用药后3,5,7d时分别对患眼体征进行评估。

统计学分析:数据处理采用SPSS 17.0 统计软件进行Fisher 精确检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效的评定标准** 痊愈:症状体征消失,角膜溃疡愈

表1 治疗组和对照组的临床疗效比较

分组	总计	治愈	有效	总有效率(%)
治疗组	12	5	2	58.3
对照组	8	2	4	75

合,荧光素染色阴性,角膜恢复半透明或透明,前房积脓消失,视力恢复或提高,涂片镜检未见真菌菌丝(病原菌检查为阴性)。有效:症状体征减轻,角膜溃疡缩小,前房积脓减少或消失,涂片镜检未见真菌菌丝(病原菌检查为阴性)。无效:用药后症状无改善,角膜溃疡扩大或穿孔,前房积脓加重,结膜囊分泌物涂片镜检可见真菌菌丝(病原菌检查仍呈阳性)。

**2.2 治疗前后变化和转归** 治疗组中12例患者有效7例(图1),总有效率58.3%,无效5例,1例行结膜瓣移植后好转,1例因前房积脓导致眼内炎无治疗意义后行眼球摘除,另外3例经药物治疗后角膜溃疡病灶迁延不愈,及时行穿透性角膜移植后保住眼球结构,并恢复部分视力。对照组中8例患者有效6例(图2),总有效率75%,无效2例,2例经结膜瓣移植后病情稳定,未再行进一步的手术治疗。

**2.3 临床治疗有效率分析** 两组临床疗效比较结果见表1,应用Fisher 精确检验对数据进行统计学分析,二者无显著性差异( $P>0.05$ )。

**2.4 药物安全性结果** 治疗组和对照组均未出现药物相关副反应。

### 3 讨论

真菌性角膜炎是一种严重威胁视力的感染性疾病,若治疗不及时,可导致失明。多数患者都有发病诱因,如植物性外伤史、滥用激素史、不合理使用抗生素病史<sup>[1]</sup>。随着对真菌性角膜炎疾病认识的深入,该病的发病率呈上升趋势,必须引起足够的重视。主要的致病菌种有白色念珠菌、镰刀菌、曲霉菌、其它丝状菌等,目前我国主要的致病菌种是镰刀菌和曲霉菌属<sup>[2]</sup>。主要的病理改变是真菌毒素直接导致角膜炎症反应,再加上真菌感染的自身免疫反应。

真菌性角膜炎首先是清创,去除坏死组织,利于药物渗入病源组织;其次是烧灼,利用碘烧灼病原微生物原浆血的活性基因,并与蛋白的氨基结合而使其变性坏死,具有强大的杀菌作用。其它抗真菌药物的毒性均较大,如两性霉素 B 毒性大,穿透力差,刺激大,且不溶于水,结膜下注射甚至有组织坏死的可能;氟康唑是一类新型的三唑类抗真菌药物,其作用机制主要是抑制真菌细胞素 P45 依赖酶,阻止真菌细胞膜上麦角固醇的合成,从而影响其细胞通透性,抑止真菌生长<sup>[3]</sup>,但是抗菌谱有限,疗效也不尽相同。2005 年裴森等<sup>[4]</sup>对 84 例真菌性角膜炎患者行药物敏感试验及菌种鉴定发现,镰刀菌、青霉菌、弯孢霉菌、曲霉菌、链互隔菌、头孢子菌、分支孢子菌属等对那他霉素敏感,并认为那他霉素对镰刀菌属最为敏感,为首选药物。孙旭光等<sup>[5]</sup>在临床上对真菌培养及药物敏感性试验也得出同样的结论。那他霉素是广谱的抗真菌药物,对镰刀菌、曲霉菌、青霉菌、念珠菌都有很好的抗真菌作用,是治疗真菌性角膜炎的有效药物。有研究表明,61.4% 镰刀菌对那他霉素的敏感率达 96.3%,而真菌对其敏感率达 88%<sup>[6]</sup>,其在角膜基质内能达到有效浓度,眼部耐受性好,局部刺激症状不明显,安全可靠,不会造成全身吸收,在眼内检测不到,局部滴用全身检测不到,不会出现全身的不良反应,无明显毒副作用,给药简便,安全有效,患者无痛苦,独特的混悬制剂作用眼表面时间长,药物渗透到角膜基质,作用时间长,有利于发挥药物的作用。1990 年代末我国少部分医院临床上开始使用,建议作为浅层真菌性角膜炎的首选药<sup>[7]</sup>。

进口那他霉素滴眼液在众多抗真菌药物中是美国药典唯一认可的用眼用抗真菌滴眼剂,众多专家一致推荐的一线眼部抗真菌药物<sup>[8]</sup>,但因为其价格昂贵,其临床应用价值受到限制。国产那他霉素滴眼液自 2008 年获准临床应用,价格较进口的便宜,更容易被患者接受,适合广大患者的需求。本实验研究采用对照分析,国产那他霉素治疗的有效率达 58.73%,进口那他霉素滴眼液治疗的有效率达 75%,两者无显著性差异。国产那他霉素在治疗的效果上

与进口那他霉素相近,为控制病情延缓病变发展起到了一定效果,且价格便宜,患者容易接受,适宜基层医院的推广及使用。但由于本研究的样本量较小,在临床应用国产那他霉素是否存在其他不良反应,有待进一步观察。此外,我们在临床药物治疗期间常常观察到患眼病灶周边有逐渐缩小、浸润减轻的趋势,但中央感染灶日趋致密,最终波及内皮面形成角膜全层感染,从而不得不行穿透性角膜移植以保存眼球,我们应用国产那他霉素滴眼液治疗期间有 3 例行穿透性角膜移植术,可能由于那他霉素不溶于水、角膜通透性差的药物学特征有关,因此对角膜深层感染疗效较差。国内外研究报道,对于深基质层和全层角膜感染的患者需要联合板层及全层角膜移植治疗<sup>[9-12]</sup>,如何提高那他霉素穿透性、有效杀死角膜深基质内真菌是提高临床药物治疗治愈率所亟待解决的问题。

#### 参考文献

- 1 王殿强,董燕玲,赵靖,等.改良角膜溃疡清创术联合抗真菌药物治疗真菌性角膜溃疡.眼科 2010;19(3):166-170
- 2 王志昕,王智群,罗时运,等.眼部真菌感染的病原学及体外药物敏感性分析.眼科研究 2007;25(2):145-147
- 3 王冬梅,陈光胜,黄明汉.那他霉素在真菌性角膜溃疡愈合中的治疗作用.国际眼科杂志 2010;10(4):744-745
- 4 裴森,张承立,姬亚洲,等.84 例真菌性角膜炎药物敏感试验与实验室检查.中原医刊 2005;32(1):12-13
- 5 孙旭光,王智群.眼部真菌感染的病原学分析.中华眼科杂志 2003;7:405-407
- 6 Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 2010;128(6):672-678
- 7 Lalitha P, Prajna NV, Oldenburg CE, et al. Organism, minimum inhibitory concentration, and outcome in a fungal corneal ulcer clinical trial. Cornea 2012; 31(6):662-667
- 8 Arora R, Gupta D, Goyal J, et al. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. Clin Exp Ophthalmol 2011;39(5):434-440
- 9 曾庆延,蒋华,吴尚操,等.板层角膜切除术联合那他霉素治疗真菌性角膜溃疡的临床及病理研究.国际眼科杂志 2012;12(3):507-509
- 10 Yildiz EH, Ailani H, Hammersmith KM, et al. Alternaria and paecilomyces keratitis associated with soft contact lens wear. Cornea 2010;29(5):564-568
- 11 O'Reilly N, Gallagher C, Reddy Katikireddy K, et al. Demodex-associated Bacillus proteins induce an aberrant wound healing response in a corneal epithelial cell line: possible implications for corneal ulcer formation in ocular rosacea. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(6):3250-3259
- 12 Miyajima S, Akaike T, Matsumoto K, et al. Matrix metalloproteinases induction by pseudomonas virulence factors and inflammatory cytokines in vitro. Microb Pathog 2001;31(6):271-281