

那他霉素联合氟康唑治疗外伤后真菌性角膜炎的疗效观察

李正平, 陈萍, 张露文, 孔俐, 余飞, 王凤

重庆市长寿区人民医院 眼科, 重庆 401220

摘要:目的 探讨5%那他霉素滴眼液联合0.2%氟康唑滴眼液和氟康唑注射液治疗外伤后真菌性角膜炎的临床疗效及预后情况。方法 选取2011年6月—2015年6月重庆市长寿区人民医院收治入院的外伤后真菌性角膜炎患者180例为研究对象,按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各90例。对照组给予0.2%氟康唑滴眼液1~2滴/次,角膜病变轻度者1次/h,中度及重度者1次/0.5h,同时给予氟康唑注射液1mL结膜下注射,1次/d。治疗组在对照组的基础上加用5%那他霉素滴眼液交替点眼1~2滴/次,1次/1h。两组均治疗2~3周。观察两组的临床疗效,同时比较治疗前后两组患者的角膜炎严重程度评分、视力以及随访90d的预后情况。结果 对照组、治疗组患者总有效率分别为73.3%、88.9%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后7、14d,两组患者角膜炎严重程度评分显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组总体视力均明显改善,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组总体视力改善情况优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随访90d,对照组、治疗组预后中等以上比率分别为85.5%、96.7%,两组预后中等以上比率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 5%那他霉素滴眼液联合0.2%氟康唑滴眼液和氟康唑注射液治疗外伤后真菌性角膜炎具有较好的疗效,能够显著降低角膜炎严重程度评分,明显改善患者视力和预后水平,值得临床运用和推广。

关键词: 那他霉素滴眼液; 氟康唑滴眼液; 氟康唑注射液; 外伤后真菌性角膜炎; 疗效; 角膜炎严重程度评分; 视力; 预后

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-1079-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.036

Clinical observation of natamycin combined with fluconazole in treatment of post-traumatic fungal keratitis

LI Zheng-ping, CHEN Ping, ZHANG Lu-wen, KONG Li, YU Fei, WANG Feng

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Changshou Chongqing, Chongqing 401220, China

Abstract: Objective To observed the clinical efficacy and prognosis of Natamycin Eye Drops (5%) combined with Fluconazole Eye Drops (0.2%) and Fluconazole Injection in treatment of post-traumatic fungal keratitis. **Methods** Patients (180 cases) with post-traumatic fungal keratitis in People's Hospital of Changshou Chongqing from June 2011 to June 2015 were enrolled in the study, and divided into control group (90 cases) and treatment group (90 cases) according to the random number table method. The patients in the control group were given 0.2 Fluconazole Eye Drops 1 or 2 drops/ time, mild corneal lesions patients with 1 time/h, and moderate and severe patients with 1 time/0.5 h, at the same time were subconjunctival injection administered with Fluconazole Injection 1 mL, 1 time/d. The patients in treatment group were instilled alternating 5% Natamycin Eye Drops on the basis of the control group 1 or 2 drops/time, 1 time/1 h. Two groups were treated for 2 — 3 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and severity score of keratitis, visual acuity, and clinical prognosis followed up for 90 d in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 73.3% and 88.9%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment 7 and 14 d, severity score of keratitis in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, visual acuity in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same

收稿日期: 2016-01-31

作者简介: 李正平(1963—),男,重庆长寿人,副主任医师,本科,主要从事角膜炎疾病相关临床研究。

Tel: 13389641763 E-mail: lizhengpingcqs@163.com

group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After follow-up for 90 d, the ratio of medium and above clinical prognosis in the control and treatment groups were 85.5% and 96.7%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Natamycin Eye Drops (5%) combined with Fluconazole Eye Drops (0.2%) and Fluconazole Injection has clinical curative effect in treatment of post-traumatic fungal keratitis, can significantly decrease severity score of keratitis, effectively improve visual acuity and prognosis level of post-traumatic fungal keratitis, which is worthy of clinical use.

Key words: Natamycin Eye Drops; Fluconazole Eye Drops; Fluconazole Injection; post-traumatic fungal keratitis; efficacy; severity score of keratitis; visual acuity; clinical prognosis

真菌性角膜炎是一种常见的、致盲率极高的感染性角膜疾病,其发病常与各种外伤如植物性外伤、钝器外伤等因素有关^[1]。近年来,由于广谱抗生素、糖皮质激素及免疫抑制剂等药物的广泛使用,真菌性角膜炎发病率更是呈逐年上升趋势,该病已成为眼科常见的难治性眼病^[2]。寻找有效的抗真菌药物进行治疗是提高真菌性角膜炎临床疗效、降低致盲率的关键。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,如氟康唑,但大多数药物都有较强的副作用。目前通过联合用药来提高抗真菌效果已成为真菌感染性疾病治疗的研究热点。那他霉素是美国食品药品监督管理局批准的唯一抗真菌滴眼液,具有抗多种酵母菌、丝状真菌的作用^[3]。重庆市长寿区人民医院以外伤后真菌性角膜炎患者为研究对象,采用那他霉素联合氟康唑进行治疗,取得了较好的疗效及临床预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年6月—2015年6月重庆市长寿区人民医院收治入院的外伤后真菌性角膜炎患者180例为研究对象,其中男性105例,女性75例,年龄21~72岁,平均年龄(50.2±10.4)岁。所有患者均符合真菌性角膜炎诊断标准^[4],同时有明确的眼外伤史,其中95例为农作物所致外伤,65例金属异物、瓷碎片、水泥等钝器所致外伤,20例因眼部不适手揉擦后所伤。

1.2 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各90例。其中对照组男性53例,女性37例,年龄22~71岁,平均年龄(50.9±11.4)岁,农作物所致外伤46例,钝器伤33例,手揉擦伤11例。治疗组男性52例,女性38例,年龄20~70岁,平均年龄(49.8±10.1)岁,农作物所致外伤49例,钝器伤32例,手揉擦伤9例。两组患者在性别、年龄、受伤原因等方面,差异无统计学意义。该研究

得到了重庆市长寿区人民医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表面麻醉下用刀片刮除溃疡坏死组织,5%碘酒烧灼溃疡面,每周2次。对照组给予0.2%氟康唑滴眼液(山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格5 mL:25 mg,产品批号20010445)1~2滴/次,角膜病变轻度者1次/h,中度及重度者1次/0.5 h,同时给予氟康唑注射液(辉瑞制药有限公司生产,规格50 mL:100 mg;产品批号20090396)1 mL结膜下注射,1次/d,治疗2~3周。治疗组在对照组的基础上加用5%那他霉素滴眼液(北京银建药业有限公司生产,规格5 mL:250 mg,产品批号20083650)交替点眼1~2滴/次,1次/1 h。两组患者连续用药2~3周。

两组患者均常规使用1%阿托品滴眼液散瞳,普拉洛芬滴眼液1滴/次,4次/d减少前房炎性反应,重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液1滴/次,4次/d促进角膜上皮修复,合并细菌感染加用相应的抗生素药物。若病情恶化,应及时给予角膜移植、结膜瓣遮盖等手术治疗。

1.3 临床疗效标准^[4]

临床疗效分为痊愈、有效和无效。痊愈:用药后角膜病灶愈合,前房积脓消失,荧光素染色阴性,视力恢复或提高,病原菌检查阴性。有效:角膜病灶缩小,前房积脓消失或缩小,病原菌检查阴性。无效:用药后角膜病灶无变化或扩大,前房积脓无变化或增多并伴有其他并发症,病原菌检查仍呈阳性。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

观察治疗前以及治疗后3、7、14 d患者症状、视力、裂隙灯检查等情况,并按角膜炎严重程度评分标准进行相应评分。评分标准包括病灶大小、病变深度及前房反应,每项内容分4级,每级计1分,计算总评分。评分越高,病情越严重^[5]。

对两组患者治疗前后视力情况进行检测,分为无光感、有光感、手动~数指、0.02~0.09、0.1~0.6^[6]。

1.5 临床预后情况

所有住院患者每日裂隙灯观察角膜及前房情况,出院患者根据病情复查1次/周,连续随访90 d。根据患者临床预后情况,将其分为预后好、预后中等和预后差。预后好:角膜溃疡病灶愈合、上皮修复,基质浸润消失,荧光素染色呈阴性;预后中等:角膜溃疡病灶上皮部分修复,基质浸润收缩小于20%,伪足、卫星灶缩小或消失;预后差:角膜溃疡病灶面积无变化或扩大,继发青光眼,前房积脓加重。

预后中等以上比率=(预后好+预后中等)/总例数

1.6 不良反应

观察两组患者相应治疗后不良反应发生情况,主要包括局部不良反应如眼刺痛、烧灼感、眼红等和全身不良反应如胃肠道不适,恶心、反胃、肝功能异常等。

1.7 统计学分析

采用SPSS 18.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组患者痊愈40例,有效26例,总有效率73.3%;治疗组患者痊愈56例,有效24例,总有

效率88.9%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者角膜炎严重程度评分比较

治疗后7、14 d,两组患者角膜炎严重程度评分显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者视力比较

治疗前,两组视力比较无统计学差异。治疗后两组总体视力均明显改善,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组总体视力改善情况优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。对照组有4例,治疗组有1例患者因角膜大穿孔或合并眼内炎,给予患者眼内容剜除术或眼球摘除术。

2.4 两组临床预后比较

随访90 d,对照组预后好58例,预后中等19例,预后中等以上比率为85.5%;治疗组预后好70例,预后中等17例,预后中等以上比率为96.7%,两组预后中等以上比率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 不良反应

治疗组4例、对照组3例患者最初用药时出现眼刺痛、烧灼感、眼红等不良反应,随着用药时间延长,上述症状逐渐消失。其余患者均未见明显眼部及全身并发症。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	90	40	26	24	73.3
治疗	90	56	24	10	88.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者角膜炎严重程度评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 2 Comparison on severity score of keratitis between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

组别	严重程度评分/分			
	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d
对照	5.2±1.5	4.9±1.2	3.8±0.8*	2.5±0.6*
治疗	5.4±1.4	4.8±1.3	3.0±0.7*#	1.6±0.5*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同期对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

表3 两组治疗前后视力比较

Table 3 Comparison on visual acuity between two groups

组别	观察时间	视力					
		无光感/例	光感/例	手动~数指/例	0.02~0.09/例	0.1~0.6/例	总体视力改善/%
对照	治疗前	0	22	46	19	3	24.4
	治疗后	4	7	13	47	19	73.3*
治疗	治疗前	0	21	48	17	4	23.3
	治疗后	1	2	7	52	28	88.8*#

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组临床预后情况比较

Table 4 Comparison on clinical prognosis between two groups

组别	n/例	预后好	预后中等	预后差	预后中等以上比率/%
对照	90	58	19	13	85.5
治疗	90	70	17	3	96.7*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

真菌性角膜炎是由致病真菌引起的致盲率极高的感染性角膜疾病。大量研究证实,镰刀菌属和曲霉菌属是我国真菌性角膜炎的主要致病菌^[6]。特别是对于从事体力劳动的人群,易受各种眼外伤,导致外伤所致的真菌性角膜炎发生率显著升高,感染的真菌种类也更为复杂^[7]。真菌性角膜炎若不能有效控制,常导致角膜溃疡引起角膜穿孔及眼内炎等严重并发症,给患者带来严重的身体伤害。目前真菌性角膜炎治疗的总体疗效较差,寻求高效、广谱抗真菌药物以及联合用药治疗已成为其有效药物治疗的关键。

那他霉素是近年来临床专家一致推荐的一线眼部抗真菌药物,显示出了较好临床疗效。体外药敏试验结果显示,50 g/L 那他霉素混悬液对丝状真菌的敏感性达80%以上,同时对镰刀菌的敏感性高达93.4%,从而起到有效的抗真菌活性的作用^[8]。那他霉素依靠自身内酯环结构和真菌细胞膜上的甾醇化合物作用,形成抗生素-甾醇化合物,破坏真菌细胞质膜的结构,改变细胞膜的通透性,使真菌细胞内组织成分外溢,从而达到抑菌或杀菌的作用^[9]。另外,真菌性角膜炎患者角膜上皮已被破坏,那他霉素给药后主要黏附于角膜溃疡表面,从而使局部浓度明显升高,可以逐步渗透到角膜基质,有利于药物充分的发挥作用。同时那他霉素能够延长药物和角膜组织的接触时间,降低结膜囊泪液的稀释作

用,进而能够提高药物在角膜内的抑菌浓度。氟康唑是一种吡咯类抗真菌药,抗真菌谱较广,穿透性较强,比较容易集中在真菌感染部位,对角膜炎起到有效的治疗作用^[10]。那他霉素与氟康唑对镰刀菌属、曲霉菌属均有良好的杀灭作用,效果明显。

本研究选择外伤后真菌性角膜炎患者为研究对象,通过那他霉素联合氟康唑治疗,观察其临床疗效及预后情况。结果显示,经过联合用药治疗后,可显著降低真菌性角膜炎患者症状严重程度评分,治疗后7、14 d比较,联合用药组角膜炎严重程度评分明显低于氟康唑组,同时联合用药组总有效率为88.9%,显著高于氟康唑组(73.3%)。相关研究表明那他霉素作为真菌性角膜炎一线用药,具有较好的临床疗效,其联合伏立康唑可进一步提高临床治疗效果,改善患者预后^[11]。原因可能是那他霉素联合伏立康唑,既可弥补伏立康唑对部分菌属的耐药性,又可通过不同的作用机制,增强抗真菌的疗效。本研究进一步观察用药后视力改善情况,不良反应及随访90 d的预后水平。结果显示,那他霉素联合氟康唑能够明显改善患者视力,而不良反应与氟康唑组比较,差异无统计学意义。表明那他霉素联合氟康唑在不增加不良反应的情况下,能有效改善患者症状,提高视力情况。在增加临床疗效的情况下,是否能进一步改善患者预后水平?因此本研究通过随访90 d后,观察两组患者预后水平,结果显示那他霉素联合氟康唑治疗的预后水平明显优于氟

康唑。

本研究不足之处在于缺乏对外伤性真菌性角膜炎的病原体分析及药物敏感性检测。相关研究显示,那他霉素和氟康唑对不同菌属的敏感性不同,那他霉素对镰刀菌属敏感性较高,而对曲霉菌敏感性稍低^[12],提示在临床药物治疗真菌性感染过程中,应合理分析药敏试验结果,选用相应的抗菌药物进行治疗。同时本研究样本量偏小,随访时间较短,因此对联合用药的临床疗效还有待于多中心大规模的随机临床试验予以进一步分析证实。

综上所述,5%那他霉素滴眼液联合0.2%氟康唑滴眼液和氟康唑注射液治疗外伤后真菌性角膜炎具有较好的疗效,能够显著降低真菌性角膜炎患者症状严重程度评分,明显改善患者视力和预后水平,值得临床运用和推广。

参考文献

- [1] Fernandes M, Vira D, Dey M, *et al.* Comparison between polymicrobial and fungal keratitis: Clinical features, risk factors, and outcome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(5): 873-881.
- [2] Tabibian D, Richoz O, Riat A, *et al.* Accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis [J]. *J Refract Surg*, 2014, 30(12): 855-857.
- [3] 尹丽华, 杨亚军. 国产那他霉素治疗真菌性角膜炎的临床观察 [J]. *临床眼科杂志*, 2012, 20(2): 167.
- [4] Committee for the Drafting of Guidelines for the Clinical Management of Infectious Keratitis. Guidelines for the clinical management of infectious keratitis [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2007, 111(10): 771-809.
- [5] Nihon Ganka Gakkai. Guidelines for the clinical management of infectious keratitis (2nd edition) [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2013, 117(6): 467-509.
- [6] He D, Hao J, Gao S, *et al.* Etiological analysis of fungal keratitis and rapid identification of predominant fungal pathogens [J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(1-2): 75-82.
- [7] 陈金鹏, 汪 荣, 徐辉勇, 等. 两种手术方式治疗真菌性角膜炎的临床观察 [J]. *中国真菌学杂志*, 2014, 9(1): 36-38, 46.
- [8] Ravuri S, Mittal R, Bagga B. Topical 5% Natamycin with oral ketoconazole in filamentous fungal keratitis: A randomized controlled trial [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2015, 4(6): 399.
- [9] Jain A, Shah S G, Chugh A. Cell penetrating peptides as efficient nanocarriers for delivery of antifungal compound, natamycin for the treatment of fungal keratitis [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(6): 1920-1930.
- [10] 辛 雨, 郑 颖, 杨宏伟. 氟康唑滴眼液治疗真菌性角膜炎的疗效观察 [J]. *实用药物与临床*, 2006, 9(3): 168-169.
- [11] Sharma S, Das S, Viridi A, *et al.* Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(9): 1190-1195.
- [12] Qiu S, Zhao G Q, Lin J, *et al.* Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(3): 597-602.