

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0036-03

## 小小真菌可致盲——角膜真菌病

【作者】 虞瑞尧

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R519; R772.2

【文献标识码】 B

笔者读到中国工程院谢立信院士撰写的《小小真菌可致盲》一文后感触颇深, 过去角膜病变的致病菌首推细菌和病毒。近十余年来角膜真菌病患病率上升到首位, 由原来的 31.6% 上升到 46.5%, 也就是说接近半数角膜病由真菌感染引起, 而且患病率还有上升趋势。真菌 (fungus) 确实很小, 直径只有几个微米 ( $\mu\text{m}$ ), 但一旦侵犯人的眼睛, 就可能使人失去光明。

## 1 角膜真菌病的病因

角膜真菌病 (keratomycosis, KM) 也称真菌性角膜炎 (mycotic keratitis), 病因是真菌直接侵犯角膜, 造成真菌性化脓性角膜炎, 主要分为两大类: ①角膜真菌病 - 真菌性眼溃疡 (mycotic ocular ulcers); ②真菌性内眼炎。近年来 KM 的致病菌主要为镰刀菌属, 曲霉菌属和念珠菌属。蔡氏统计 163 例真菌性角膜炎的致病真菌见表 1。

表 1 163 例真菌性角膜炎致病真菌名称及例数

菌种属名	例数	菌种属名	例数
曲霉菌属		青霉菌属	
烟曲霉菌	68	针纵青霉菌	1
黄曲霉菌	21	草酸青霉菌	1
黑曲霉菌	1	宛氏拟青霉菌	1
白曲霉菌	1		
日本曲霉菌	1	暗色毛盘孢霉菌	3
杂色曲霉菌	1	膝曲弯孢霉菌	3
土曲霉菌	1	禾草蠕孢霉菌	3
构巢曲霉菌	1	簇孢葡剑霉菌	1
溜曲霉菌	1	金黄色孢霉菌	1
泡盛酒曲霉菌	1	犁头霉菌	1
镰刀菌属		针柱霉菌	1
茄病镰刀菌	20	明柱霉菌	
腹胞镰刀菌	14	鳞茎粘束霉菌	1
串珠镰刀菌	1	互隔交链霉菌	1
木贼镰刀菌	1	待定	4

## 2 角膜真菌病的发病机理

## 2.1 农田劳作中真菌直接侵犯角膜

KM 的致病真菌大量地存在于自然界, 如土壤、植物的枝叶、稻谷的穗和种子、动物的皮毛等。因之本病多见于从事农业、畜牧业、园艺业和皮革业劳动者, 尤其是农民。每于炎夏麦收季节, KM 发病率猛增, 在麦收场上麦穗落入人眼中, 因异物感, 人会反射性地用手去揉眼睛, 结果把真菌揉进角膜, 此种情况为急性发病。

2.2 全身或眼睛局部长期应用皮质类固醇激素、免疫抑制剂和抗生素, 导致机体抵抗力低下, 发生菌群失调, 造成真菌感染, 此种情况为慢性发病。患者意识不到长期滴眼药水会导致真菌感染, 因此也不会早期发现, 以致延误治疗时机。据学者统计, 自从应用皮质类固醇激素以来, KM 患病率增加了 15 倍。

2.3 戴用隐形眼镜, 因隐形眼镜质量低劣、消毒不严或隐形眼液不洁损伤角膜, 更有甚者, 假冒伪劣隐形眼镜损伤角膜, 导致真菌感染的现象近年来逐渐增多。

## 3 角膜真菌病的临床症状

农民的 KM 多为急性发病, 病情发展极快。医源性 KM 多为慢性发病, 在不知不觉中发生, 病情发展较慢, 常常贻误治疗良机。急性发病患者多有明确外伤史, 伤后立即引起眼痛、结膜充血、羞明、流泪、视力急剧下降, 进而引起头痛、不适。眼睛有“三不”症状, 即: 受累角膜表面不平, 边缘不光 (发毛), 浸润不匀。体现在以下 10 个症状: ①菌丝灶: 真菌菌丝侵入角膜的病灶, 使角膜浑浊,

浓淡不匀,表面形成溃疡。②菌丝苔被:由溃疡表面的菌丝和少许坏死组织形成,呈灰白色,不透明,易刮除,刮除后溃疡底面透明,有望愈合。③伪足或卫星状改变:大多数溃疡边缘处毛糙不整齐,不光滑,有的呈伪足状,此乃真菌菌丝伸向周围正常角膜组织所致;有的呈结节状,称为卫星灶。④分界沟:在菌丝灶的边缘处有低凹的浅沟,位于菌丝灶与免疫环之间。该处炎症细胞浸润最烈。浅沟可能是炎症反应使浅层组织坏死的结果。⑤免疫环:在分界沟的外侧,包围在菌丝灶的周围,由大量炎症细胞聚集而成,是机体对菌丝灶的防卫反应,故也称反应环。此处最易穿孔。⑥边缘穿孔:KM的角膜穿孔比较缓慢,一般不在正中穿孔,而在溃疡的边缘,即免疫环外。可有数个穿孔同时出现,穿孔多在最低凹处。穿孔后就容易继发内眼病。穿孔率为12%左右。⑦皮内斑块:正对菌丝灶后面的角膜内皮常有明显皱褶,并伴有厚厚的糝糊状角膜后沉淀物。⑧积脓:大多数病例伴有前房积脓。但脓液多少、厚薄不一,程度不同,镰刀菌属感染积脓多。⑨新生血管:在角膜上有密厚而粗短笞帚状新生血管,位于大菌丝灶的周围。而呈单支状血管新生不太多见。⑩云翳形成(nephelium):在治疗成功后,角膜溃疡被疤痕组织修补,形成白色的云翳,它严重影响视力。

KM发病后,角膜发生炎症,化脓,溃疡,严重者角膜穿孔,眼内容物流出,视力急剧下降,最后导致失明。

#### 4 角膜真菌病的诊断与鉴别诊断

KM的诊断根据典型的病史,临床表现为急性或慢性角膜炎的症状,确诊的关键问题是要找到致病性真菌。但如果医生缺乏对KM的认识,就容易误诊、误治,失去了治疗最佳时间,造成不可挽救的结局。

##### 4.1 真菌学检查

4.1.1 取材方法 患者因角膜炎、羞明,眼泪很多,直接在角膜上印片取不到真菌标本。要用1%地卡因溶液2mL,每2min滴一滴,直到达到局麻效

果后,用11号尖头刀片的尖端,轻轻挑取溃疡的表面组织,特别要取溃疡边缘处的坏死组织,阳性率才高。

4.1.2 真菌直接镜检 在载玻片上放上刮取的组织标本少许,滴上一滴10%氢氧化钾溶液,如果要想让真菌染色,更容易看清,可加一小滴派克墨水。盖上盖玻片,静候溶解、变薄,在低倍镜下可以找到菌丝,即有助于诊断。

4.1.3 真菌培养 常规用沙氏培养基阳性率较低(54.5%),而用土豆培养基或蔡氏培养基可提高培养阳性率,分别达86.3%和86.2%,培养阳性可确定诊断。

4.2 角膜真菌病应与细菌性角膜炎、病毒性角膜炎和梅毒性角膜炎相鉴别(见表2)。

表2 真菌性角膜炎与细菌性角膜炎的鉴别

鉴别要点	真菌性角膜炎	细菌性角膜炎
诱因	植物或异物外伤	外伤或慢性泪囊炎
刺激症状	轻	重
分泌物	粘液性	脓性
溃疡形态	边界清楚,表面附有乳 胶样坏死	边界模糊,表面附有脓 性分泌物
病程	起病慢,发展快,病程 长,可反复	起病急,发展快,数日 内即达高峰
病原检查	可找到真菌	可找到细菌
治疗反应	抗真菌治疗有效	抗细菌治疗有效

#### 5 角膜真菌病的治疗

KM的治疗必须分秒必争,治疗要早,用药要足量彻底,绝不能有复发。

##### 5.1 手术治疗

软组织真菌感染是非常难治的,虽然有一些抗真菌药,但有时无效导致失败。最好早期作彻底的眼科手术。对于平行于角膜板层生长的病灶感染未达后弹力层者,可作板层角膜移植术。清除病灶,控制感染,为抗真菌治疗打下良好基础。对抗真菌药治疗无效且感染已深达全层,角膜已有穿孔者,可作穿透性角膜移植术,关键是彻底切除真菌病变组织。对全层角膜严重感染,大面积溃疡,甚至发

生葡萄肿者,可作带巩膜环的全层角膜移植术,此举能保留眼球,再经治疗还可以获得一定的视力,以避免摘除眼球的厄运。

## 5.2 药物治疗

必须局部用药与全身用药相结合,停用抗生素和皮质类固醇激素制剂滴眼。

### 5.2.1 局部治疗

局部抗真菌药第一周内必须每小时滴药一次。

① 匹马霉素 (Pimaricin, Natamycin): 本药是多烯类抗真菌药,广谱、高效、低毒,是美国 FDA 批准专治 KM 的眼科用药。2.5% ~ 5% 混悬液或 5% 眼药膏,每 2h 用药一次,直到症状改善后减少用药次数。它对各种丝状菌或白念球菌感染的角膜炎有极佳的疗效,应作为治疗 KM 的一线药。此药由英国 Alcon 公司生产,国内有售。

② 金褐霉素 (Aureofuscin): 是一种四烯类真菌药,制剂为 0.1% 金褐霉素眼药水和 1% 眼药膏。本药对曲霉、镰刀菌等丝状菌有杀菌作用。每小时滴眼一次,眼药膏每日 4 ~ 6 次。经研究金褐霉素与国外匹马霉素结构相似。

③ 两性霉素 B (Amphotericin B): 属于多烯类抗真菌药,有 0.1% ~ 0.5% 眼药水,对念珠菌感染有效,对丝状菌感染效果不如匹马霉素。眼药膏为 1%,开始时每小时用药一次,病情好转后,改为每日 4 次。

④ 咪康唑 (Miconazole): 属于咪唑类抗真菌药,有 1% 咪康唑眼药水和 2% 眼药膏。每小时滴眼一次,连用 1 ~ 2 周。对酵母菌和丝状菌有良好抑菌效果。

⑤ 氟胞嘧啶 (Flucytosine, FC): 属于嘧啶类抗真菌药,配有 1% ~ 1.5% 眼药水。它能较好地渗透到眼内,但抗菌谱较窄,只对念珠菌属、隐球菌属有抑菌作用,对丝状菌抑菌较差,滴眼每小时一次。

### 5.2.2 全身用药

① 氟胞嘧啶 (FC): 本药抗菌谱窄,只对念珠菌,隐球菌和少许丝状菌有抑菌作用,容易产生

耐药性,片剂有 250mg、500mg 两种规格,口服 4 ~ 6g/d,分 4 次服用;注射剂 2.5g (250mL),按 50 ~ 100mg/(kg·d) 计算,每日分 2 次静滴,因容易产生耐药性,故不能单独使用,需与两性霉素 B 或氟康唑等联合应用。

② 两性霉素 B (AMTB): 属于广谱抗真菌药,对致病性真菌均有效,属金标准抗真菌药,因此在确定真菌感染、尚未作药敏试验之前即可先用。每安瓿 5mg、25mg、50mg。开始用小剂量,1mg/(kg·d),每日 1 次,静滴速度为 1 ~ 1.5mL/min,总量用到 1 ~ 3g。本药毒副作用较大,有发热、寒战、头痛、肌痛、食欲不振、恶心、呕吐等,有时病人不一定能坚持下来。近年来开发出 AMTB 脂质体,既可提高使用剂量,又可以减轻毒副作用。

③ 咪康唑: 属于咪唑类抗真菌药,注射剂每瓶 200mg,用法为 10 ~ 30mg/(kg·d),分 2 次静滴,要注意对药物进行稀释,静滴速度要慢,否则易发生心脏骤停或静脉炎。本药也易致耐药性,需与其他抗真菌药伍用。

④ 酮康唑 (Ketoconazole): 属于咪唑类广谱抗真菌药。临床疗效极佳,但对肝脏有致命的毒性。一般口服 200mg/d,最长不能超过 12d,否则会发生酮康唑中毒性肝炎甚至导致死亡,故临床上已较少应用。现制成 2% 酮康唑软膏或 2% 酮康唑香波供应市场。

⑤ 伊曲康唑 (Itraconazole): 属于三唑类抗真菌药,有极广的抗菌谱,口服制剂 100mg/片,一般每次 200mg,每日 2 次,连服 9 ~ 10d。病情稳定后改为每日一次,能有效地控制病情,毒副作用也小。

⑥ 氟康唑 (Fluconazole): 属于三唑类抗真菌药,具有广谱抗菌作用,特别对念珠菌属敏感性更高。片剂有 100mg、150mg 和 200mg 三种规格,注射剂为 100mg/50mL 和 200mg/100mL。药代动力学特性良好,在眼内浓度较高,先用 200 ~ 400mg 静滴,每日一次,7 ~ 10d 后病情控制改用 200mg/d,再用口服氟康唑 300mg/d 巩固疗效,维持治疗。本药毒副作用较小,安全性良好。