

玻璃体腔注射两性霉素B治疗真菌性眼内炎有效性和安全性的系统评价

解玥,王昕,计紫超,李光耀,张韶*

首都医科大学附属北京同仁医院 药学部,北京 100730

【摘要】目的 评价玻璃体腔注射两性霉素B治疗真菌性眼内炎的有效性和安全性,为临床提供决策依据。**方法** 计算机检索PubMed、Embase等数据库,收集关于玻璃体腔注射两性霉素B治疗真菌性眼内炎的有效性和安全性的临床研究,检索时限均从建库至2022年4月30日。按纳排标准筛选文献、提取资料并评价质量后,采用定性分析方法描述研究结果。**结果** 纳入13篇研究,共计321只眼,每个研究为4~113只,平均随访0.8~11.8月。研究干预措施为玻璃体腔注射两性霉素B或联合其他治疗。干预后,对视功能有利的占11.8%~91.7%,对眼解剖结构有利的占40.0%~100.0%,对临床结局有利的占50.0%~100.0%。未见任何关于玻璃体腔注射两性霉素B的眼内或全身系统不良反应报告。**结论** 对于真菌性眼内炎患者,建议玻璃体腔注射两性霉素B进行经验性治疗,建议根据真菌类型和(或)药物敏感试验选择玻璃体腔注射两性霉素B进行治疗。该方案尚需进一步开展高质量随机对照试验或队列研究验证。

【关键词】 真菌性眼内炎;两性霉素B;玻璃体腔注射;系统评价

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0037-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.007

The efficacy and safety of intravitreal injection of amphotericin B in the treatment of fungal endophthalmitis: a systematic review

XIE Yue, WANG Xin, JI Zi-chao, LI Guang-yao, ZHANG Chao*

Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of intravitreal injection of amphotericin B in the treatment of fungal endophthalmitis, and provide reference for clinical decision making. **Methods** PubMed, Embase, and other databases were searched by computer. Clinical studies on the efficacy and safety of intravitreal amphotericin B in the treatment of fungal endophthalmitis were collected from the database establishment to April 30, 2022. Two evaluators independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data, and evaluated the quality. Qualitative analysis was used to describe the results. **Results** Thirteen studies were included, with a total of 321 eyes, each study ranged from 4 to 113 eyes, with an average follow-up of 0.8–11.8 months. The study intervention was intravitreal injection of amphotericin B or in combination with other treatments. After the intervention, the favorable visual function rate was 11.8%–91.7%. The favorable anatomy rate was 40.0%–100.0%. The favorable clinical outcome rate was 50.0%–100.0%. There were no reports of intraocular or systemic adverse reactions to intravitreal amphotericin B injection. **Conclusion** Intravitreal injection of amphotericin B is recommended for patients with fungal endophthalmitis, and it is recommended to choose this drug for treatment based on fungal type and/or drug sensitivity test. The recommendation needs to be further validated by high-quality RCT or cohort studies.

【Key words】 Fungal endophthalmitis; Amphotericin B; Intravitreal injection; System evaluation

真菌性眼内炎是一类由真菌感染引起的危害严重的
的眼内感染性疾病,若不及时、正确干预,可导致不可

逆的视功能损伤和眼内结构破坏,致残率高。以感
染来源分类,真菌性眼内炎可分为通过血行播散的内

*通信作者:张韶,博士,主任药师,研究方向:临床药学、循证药学。E-mail: laural.zhang@yahoo.com

源性和由眼创伤、眼手术、角膜感染等造成的外源性眼内炎^[1]。

相关抗微生物治疗指南指出,真菌性眼内炎,常见病原体为念珠菌属、曲霉菌属,首选治疗为玻璃体内注射5~10 μg/0.1 mL两性霉素B(amphotericin B, AmB)^[2-3]。相关眼术后感染性眼内炎专家共识指出,考虑白内障术后眼内真菌感染时,建议玻璃体腔注射AmB(5~10 μg)或伏立康唑(100 μg),通常需反复注射^[4]。玻璃体腔注射AmB,为超说明书用药,治疗的有效性和安全性值得关注,目前尚无该方案相关的系统评价。本研究旨在全面系统检索玻璃体腔注射AmB治疗真菌性眼内炎的临床证据,综合评价治疗有效性和安全性,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集关于玻璃体腔注射AmB治疗真菌性眼内炎的有效性和安全性的临床研究。纳入标准①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非随机对照试验、队列研究、病例系列。文种限定为中、英文;②研究人群:临床确诊为真菌性眼内炎的患者;③干预措施:玻璃体腔注射AmB或联合其他治疗;④对照措施:单独或合并使用其他药物玻璃体腔注射、使用AmB全身或外用、其他对照治疗;⑤结局指标:有效性(治疗前、后视力或最佳矫正视力比较;视功能有利,即随访结束时,视力≥20/400;眼解剖结构有利,即随访结束时,视网膜附着,未见活动性炎症;临床结局有利:随访结束时,未见眼球萎缩、眼内容物剜除、眼球摘除、死亡。);安全性(眼部或全身不良反应发生情况)。排除标准:①会议摘要、综述等;②无相关结局指标的研究;③纳入病例数≤3;④未提及随访时间或随访时间<3周;⑤同一团队发表的不同研究阶段成果,仅纳入该研究最终阶段的数据。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库、National Technical Information Service、System for Information on Grey Literature数据库,收集

关于玻璃体腔注射AmB治疗真菌性眼内炎疗效及安全性的临床研究,检索时限均从建库至2022年4月30日。检索词包括眼内炎、Endophthalmitis、玻璃体腔注射、Intravitreal Injections、两性霉素B、Amphotericin B。检索方式为主题词和自由词结合。

1.2.2 文献筛选、资料提取与质量评价 依据指南^[5]检索及筛选文献。2名评价者根据预先设定的纳入与排除标准,独立浏览文题、摘要,必要时查看全文筛选文献。对符合纳入标准的文献,由上述2名评价者使用统一表格独立提取资料,如遇分歧交由第三方裁定。资料提取内容包括研究类型、纳入标准、眼数、干预措施、对照措施、随访时间、临床结局等。2名评价者使用Cochrane风险偏倚评估工具^[6]和Joanna Briggs Institute(JBI)评价工具^[7]分别独立评价RCT和病例系列的方法学质量。

1.2.3 统计分析 因纳入研究资料不能定量合成,采用定性分析的方法描述研究结果。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献1403篇,去重后为1124篇,阅读文题和摘要初筛得文献106篇,阅读全文排除93篇文献,其中包括病例系列病例数≤3;未提及随访时间或随访时间<3周;无相关结局指标;干预措施未提及玻璃体腔注射AmB。最终纳入13篇文献,其中1篇为RCT研究,12篇为病例系列研究。

2.2 纳入研究的基本特征

本研究纳入13篇文献,其中外源性眼内炎5篇,内源性眼内炎2篇,包含内、外源性眼内炎的文献6篇。13篇研究共纳入297例患者,每个研究为4~113例患者,平均年龄33.2~68.1岁,纳入321只眼,平均随访0.8~11.8个月。研究干预措施为玻璃体腔注射AmB或联合其他治疗^[8-20]。见表1。

2.3 质量评价

纳入的RCT研究未描述随机分配方式、分配隐藏方式、是否使用盲法,文献质量评级为B。12篇病例系列研究均能清楚描述病例资料来源、纳入排除标准、对主要结局指标的检测等信息,但未报道如何评价和控制混杂因素及如何处理缺失数据,其中1篇研

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	眼数 (只)	性别男 (人)	平均年龄 (岁)	疾病	治疗措施	其他治疗措施	随访时间 (月)
Walter等 1985 ^{[14]b}	15	6	68.1±10.2	眼术后假丝酵母 菌性眼内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	AmB+5-氟胞嘧啶静脉滴 注;玻璃体切除,人工晶 体摘除	11.3±1.9
Pflugfelder 等1988 ^{[15]b}	18	15	59.9±20.5	外源性真菌性眼 内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	抗真菌药静脉滴注;晶状体 切除、虹膜切除、人工晶 体摘除	10.4±8.8
Brod等 1990 ^{[10]b}	8	4	50.2±17.7	内源性念珠菌性 眼内炎	AmB玻璃体腔注射	酮康唑口服,氟胞嘧啶口 服;玻璃体切除	11.8±11.0
Weishaar等 1998 ^{[18]b}	12	9	45.3±21.5	眼、皮肤术后曲 霉性眼内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	地塞米松玻璃体腔注射,抗真 菌药口服;玻璃体切除	7.9±5.6
Majji等 1999 ^{[13]b}	20	15	术后组 64.1, 外伤组 20.4	外源性真菌性眼 内炎	AmB 玻璃体腔注射	地塞米松玻璃体腔注射	5.8±5.6
Narang S等 2001 ^{[17]b}	27	12	56.0±15.5	眼术后真菌性眼 内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	万古霉素+头孢他啶玻璃体 腔注射,伊曲康唑或氟康 唑口服;玻璃体切除	3
Chakrabarti 等2008 ^{[12]b}	113	85	43.9	内、外源性真 菌 性眼内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	地塞米松玻璃体腔注射;玻 璃体切除	≥3
Gao等 2008 ^{[20]b}	34	28	38.5	内源、外伤性真 菌性眼内炎	AmB 10 μg 玻璃体 腔注射	AmB 前房注射,AmB 静脉 滴注;玻璃体切除+前房 冲洗,硅油填充	6
Moloney等 2013 ^{[9]b}	4	—	33.2	念珠菌性眼内炎	AmB 玻璃体腔注射	伏立康唑口服,氟康唑口 服;玻璃体切除	>1.2
Choudhury 等2015 ^{[11]b}	12	—	50.7±14.2	外源性真菌性眼 内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射,隔日1次	玻璃体切除+人工晶体摘除	3.29±0.7
Xiao等 2017 ^{[8]a}	A组 18, B组 18	A组 2, B组 6	A组 38.26,B 组 38.13	外伤性、无明确 诱因烟曲霉性 眼内炎	A 组 AmB 8 μg 玻 璃体腔注射,B组 不使用	两组患者伏立康唑口服;玻 璃体切除	0.8
Ghoraba等 2017 ^{[19]b}	10	5	46.0±3.0	泌尿系统术后真 菌性眼内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	氟康唑口服;玻璃体切除	11.2±3.4
Ren等 2020 ^{[16]b}	12	9	51.0	外伤性和无明确 诱因真菌性眼 内炎	AmB 5 μg 玻 璃 体 腔注射	万古霉素+头孢他啶玻璃体 腔注射,抗感染药物口服; 玻璃体切除+硅油填充	3

注:^a随机对照试验;^b病例系列;AmB 表示两性霉素B;—表示未提及

究^[14]未能说明研究对象的纳入是否全面,5篇研究^[10-19]未提及研究对象的地理/社会学信息。因此,本文纳入的研究可能存在一定的偏倚风险。

2.4 玻璃体腔注射两性霉素B治疗真菌性眼内炎的有效性和安全性评价

在有效性方面,纳入的RCT研究,试验组玻璃体腔注射AmB组联合口服伏立康唑与对照组口服伏立

康唑对视功能有利的分别占0.0%、11.1%,对眼解剖结构有利分别占100%、0%,对临床结局有利均占100.0%。12篇病例系列研究中,对视功能有利的占11.8%~91.7%,对眼解剖结构有利的占40.0%~100.0%,对临床结局有利的占50.0%~100.0%,见表2。在安全性方面,纳入的13篇文献,未见对不良反应的描述。

表2 玻璃体腔注射AmB治疗真菌性眼内炎的有效性

纳入研究	干预前视力	干预后视力	对视功能有 利占比(%)	对眼解剖结构 有利占比(%)	对临床结局 有利占比(%)
Walter等 1985 ^[14]	LP至<20/400 8只,≥20/400 7只	NLP 1只,LP至<20/400 3只, ≥20/400 11只	73.3	—	93.3
Pflugfelder 等1988 ^[15]	LP至<20/400 15只,≥20/60 3只	NLP 5只,LP至<20/400 6只, ≥20/400 7只	38.9	72.2	88.9
Brod等 1990 ^[10]	LP至<20/400 2只,≥20/400 6只	<5/200 2只,≥20/200 6只	75.0	100.0	100.0
Weishaar PD等 1998 ^[18]	LP至<20/400 10只,≥20/400 2只	黄斑区未受累眼,≥20/200 3 只;黄斑区受累眼,≤5/200 5只,20/400 3只	50.0	—	91.7
Majji等 1999 ^[13]	LP至<20/400 16只,≥20/400 4只	NLP 11只,LP至<20/400 1 只,≥20/400 8只	40.0	40.0	50.0
Narang等 2001 ^[17]	<CF 12只,CF至<20/400 11只,≥20/ 400 4只	眼内容物剜除3只,LP至<20/ 400 16只,≥20/400 8只	29.6	51.8	88.9
Chakrabarti 等2008 ^[12]	HM至CF 110只,≥20/400 3只	HM至CF 40只,>CF至<20/ 400 24只,≥20/400 49只	88.5	43.4	—
Gao等 2008 ^[20]	LP至CF 33只,12/200至<20/200 1只	NLP至CF 20只,2/200至< 20/200 10只,≥20/200 4只	11.8	70.6	88.2
Moloney等 2013 ^[9]	LP至<20/400 2只,≥20/400 2只	LP至<20/400 1只,≥20/60 3 只	75.0	—	100.0
Choudhury 等2015 ^[11]	LP 4只,HM 2只,CF 6只 ^a	LP至<20/400 5只,≥20/400 7只 ^a	58.3	100.0	100.0
Xiao等 2017 ^[8]	A组NLP至CF 14只,>CF至20/200 2 只,>20/200 2只;B组NLP至CF 14 只,>CF至20/200 2只,>20/200 2只	A组HM至CF 18只;B组LP 至CF 14只,>CF至20/200 2只,>20/200 2只	A组0.0,B 组11.1	A组100.0,B 组0.0	A组100.0,B 组100.0
Ghoraba等 2017 ^[19]	LP至<20/400 7只,≥20/400 3只	LP至<20/400 5只,≥20/400 5只	50.0	100.0	100.0
Ren等 2020 ^[16]	LP至<20/400 10只,≥20/400 2只	LP至<20/400 1只,≥20/400 11只	91.7	100.0	100.0

注:AmB表示两性霉素B;LP表示有光感;^a最佳矫正视力;CF表示指数;HM表示手动;NLP表示无光感;—表示未提及

3 讨论

3.1 玻璃体腔注射两性霉素B或联合其他治疗与非玻璃体腔注射两性霉素B的疗效比较

13篇研究显示^[8-20],在对视功能和眼解剖结构有利的方面不同研究间差异较大,考虑到这可能与研究中纳入的样本量有限、眼感染及眼外伤严重程度不一、感染真菌类型多样、部分患者伴发疾病多、联合多种治疗等有关。13篇研究没有对内源性真菌性眼内炎进行分期,也没有对外源性损伤的严重程度进行分级^[21]。除5篇研究外,其余8个研究包含多种真菌类

型。13篇研究均根据患者情况,联合其他治疗,包括:玻璃体腔注射和(或)全身用抗感染药、手术干预等。由于病例系列未设置对照组,难以准确判定玻璃体腔注射AmB治疗真菌性眼内炎的净效应,但在对临床结局有利方面,除1篇研究^[12]未提及外,其余研究均≥50%,因此不能排除包含玻璃体腔注射AmB的联合治疗对患者临床结局的改善作用。

3.2 玻璃体腔注射两性霉素B的主要不良反应

本文所纳入的研究,未见关于玻璃体腔注射AmB的眼内或全身系统性不良反应报告。但研究表明,AmB 10 μg玻璃体腔注射即可诱发玻璃体炎、视网膜

神经节损伤等,此外玻璃体腔注射操作本身也可诱发白内障^[22]。因此建议临床在开展治疗时为可能出现的不良反应事件做好准备。

本文纳入研究样本量有限,无法采用meta分析的方法进行定量分析,仅对研究结果做定性描述分析。对于真菌性眼内炎患者,建议玻璃体腔注射AmB进行经验性治疗,建议根据真菌类型和(或)药物敏感试验选择玻璃体腔注射AmB进行治疗。玻璃体腔注射AmB与其他干预措施治疗真菌性眼内炎的比较效果研究证据尚不充分,故本文无法比较两者的利弊,建议后续开展进一步研究为临床提供决策依据。

【参考文献】

- [1] Breazzano MP, Bond JB, Bearely S, et al. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous Candida Endophthalmitis [J]. Ophthalmology, 2022, 129(1):73-76.
- [2] 国家卫生健康委医政医管局,国家卫生健康委合理用药专家委员会.《国家抗微生物治疗指南》[M]. 2版.北京:人民卫生出版社,2017:70.
- [3] David N, Gilbert MD.《桑福德抗微生物治疗指南》[M]. 范洪伟,译. 48版.北京:中国协和医科大学出版社,2019:15.
- [4] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶体学组.我国白内障摘除术后感染性眼内炎防治专家共识(2017年)[J].中华眼科杂志,2017,53(11):810-813.
- [5] Moher D, Liberati A, Tetzla J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. PLoS Med, 2009, 6(6): e1000097.
- [6] Sterne J, Savovi J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ Clinical Research, 2019, 366:l4898.
- [7] The University of Adelaide. Checklist for case series [EB/OL]. [2022-03-30]. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
- [8] 李晓东.经玻璃体腔内注射药物联合玻璃体切割术治疗真菌性眼内炎[J].国际眼科杂志,2017,17(3):511-515.
- [9] Moloney T. Candida dubliniensis endophthalmitis: five cases over 15 years[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2013, 3(1):66.
- [10] Brod RD, Flynn HW, Clarkson JG, et al. Endogenous Candida endophthalmitis. Management without intravenous amphotericin B[J]. Ophthalmology, 1990, 97(5):666-674.
- [11] Choudhury H, Mithal K, Pathengay A, et al. Filamentous fungal endophthalmitis: results of combination therapy with intravitreal amphotericin B and voriconazole[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9(2):649-655.
- [12] Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Singh R, et al. Fungal endophthalmitis: fourteen years' experience from a center in India. [J]. Retina, 2008, 28(10):1400.
- [13] Majji AB, Jalali S, Das T, et al. Role of intravitreal dexamethasone in exogenous fungal endophthalmitis [J]. Eye, 1999, 13(5):660-663.
- [14] Walter HS, Eddy T, Richard AJ, et al. Epidemic postsurgical candida parapsilosis endophthalmitis: clinical findings and management of 15 consecutive cases [J]. Ophthalmology, 1985, 92(12):1701-1709.
- [15] Pflugfelder SC, Flynn HW, Zwickey TA, et al. Exogenous fungal endophthalmitis [J]. Ophthalmology, 1988, 95(1):19-30.
- [16] 任勇刚,赵媛媛,李曼.12只真菌性眼内炎的诊疗[J].临床眼科杂志,2020,28(1):42-44.
- [17] Narang S, Gupta A, Gupta V, et al. Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome [J]. Am J of Ophthalmol, 2001, 132(5):609-617.
- [18] Weishaar PD, Flynn HW, Murray TG, et al. Endogenous aspergillus endophthalmitis. Clinical features and treatment outcomes [J]. Ophthalmology, 1998, 105(1):57-65.
- [19] Ghoraba HH, Ellakwa AF, Elgemai EM, et al. Results of pars plana vitrectomy for the management of endogenous fungal endophthalmitis after urinary tract procedures [J]. Retin Cases Brief Rep, 2017, 11(2):171.
- [20] 赵帅,高伟,赵燕麟.玻璃体切除联合两性霉素B脂质体球内注射治疗真菌性眼内炎[J].国际眼科杂志,2008(9):1932-1934.
- [21] Take BYH, Mizota A, Tanaka M. Relation between stage of endogenous fungal endophthalmitis and prognosis [J]. Graefes Arch Clin Exp, 2006, 244(7):816-820.
- [22] Cannon JP, Fiscella R, Pattharachayakul S, et al. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal Amphotericin B formulations in a rabbit model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5):2112-2117.

收稿日期:2022-05-18

本文编辑:郭美晨