

· 标准与规范探讨 ·

感染性角膜病临床诊疗专家共识(2011 年)

中华医学会眼科学分会角膜病学组

真菌性角膜炎

真菌性角膜炎(fungal keratitis)是致病性真菌感染引起的一种致盲性角膜病,在我国居感染性角膜病致盲率的首位^[1]。该病主要与植物外伤有关,近年来其患病率有增高的趋势。

一、病因和发病机制

引起角膜感染的主要真菌菌属在不同地区差别较大。发达国家及气候较寒冷地区最常见的致病菌为念珠菌属;我国主要以镰刀菌属(占 70%~80%)和曲霉菌属(占 10%)为主^[2]。本病有明显的致病危险因素,多与植物性眼外伤、配戴角膜接触镜、长期应用免疫抑制剂或糖皮质激素以及患慢性眼表损伤性疾病有关^[2]。

真菌感染的发生,取决于真菌毒力和宿主防御因素之间的相互作用。角膜上皮损伤后,真菌的孢子或菌丝通过黏附进入角膜基质,在毒素和水解酶的作用下向角膜基质内侵袭性生长。不同种属真菌感染所致角膜炎的临床表现不同,这主要与其毒力强弱、菌丝在角膜内的生长方式及机体免疫状况有关。研究发现镰刀菌属的菌丝在角膜内主要呈水平生长,曲霉菌属菌丝和念珠菌属的假菌丝主要呈垂直生长^[3]。严重感染时,真菌的菌丝可穿透角膜后弹力层进入眼内,引发真菌性眼内炎。

二、临床表现

感染早期眼部刺激症状一般较轻,病变发展较细菌性角膜炎缓慢,与细菌混合感染时,病情可迅速加重。眼部可出现明显的异物感或刺痛、视物模糊等症状,伴有少量分泌物。

典型体征可有菌丝苔被、伪足、免疫环、内皮斑、卫星灶和前房积脓等。(1)菌丝苔被:表现为角膜病灶处灰白色轻度隆起,外观较干燥,无光泽,与下方炎症反应组织紧密相连。(2)伪足:在角膜感染病灶边缘呈树枝状浸润,也称为毛刺。(3)卫星灶:位于角膜主要感染灶周围,与主病灶之间看似没有直接联系的、小的浸润或溃疡灶。(4)免疫环:在角膜感染灶周围的环形致密浸润,与感染灶之间有一模糊的透明带。(5)内皮斑:位于角膜内皮面的圆形或不规则形斑,常见于病灶下方或周围。(6)前房积脓:是判断角膜感染严重程度的重要指标之一,多发生于感染已达角膜深基质层,或菌丝已穿透角膜后弹力层进入前房者。研究发

现约 50% 前房积脓的真菌培养是阳性。真菌性角膜炎引起的前房积脓较细菌性角膜炎黏稠,不易随头位改变而移动^[4]。

三、诊断和鉴别诊断

1. 病史:是否有植物、泥土等外伤史或长期局部、全身应用糖皮质激素及抗生素药物史等。

2. 体征:角膜病灶表面较干燥,常合并菌丝苔被、伪足、卫星灶、内皮斑等真菌性角膜炎特征。

3. 实验室检查:角膜病灶刮片检查,包括涂片镜下检查和微生物培养及药物敏感性试验,是早期快速诊断真菌感染的有效方法。(1)角膜病灶刮片镜下检查:手术显微镜下刮取病变明显处角膜组织,放在清洁的载玻片上,滴 10% 氢氧化钾溶液于标本上,覆以盖玻片,在显微镜下观察,找到真菌菌丝或真菌孢子即可诊断,阳性率高达 90%^[5-6];(2)角膜病灶刮片标本培养:阳性结果不仅是诊断真菌感染的证据,而且可进行菌种鉴定,但需要 3~7 d 时间;(3)角膜组织病理学检查:对角膜移植术中获取的病变角膜行组织病理学检查,也可用于确定诊断。

4. 临床共聚焦显微镜检查:是一种快速、有效、可重复进行的活体检查方法,可观察到角膜中的菌丝和(或)孢子的情况,并可用于动态观察治疗效果^[7-8]。

四、治疗

1. 真菌性角膜炎应根据病情的轻重和病程制定多元化治疗方案。早期治疗主要依靠抗真菌药物;当病变主要在角膜浅基质层时,在手术显微镜下清创,刮除病变组织,有利于抗真菌药物发挥作用,或联合结膜瓣遮盖术;药物治疗效果不佳、病变累及角膜深基质层时,要及早采取深板层或穿透角膜移植术治疗^[9-10]。

2. 药物治疗:(1)在真菌菌种鉴定结果前,采取经验治疗,首选 5% 那他霉素(natamycin)滴眼液,或 0.1%~0.2% 两性霉素 B 溶液频繁滴眼,可联合 0.5% 氟康唑滴眼液,好转后适当减少用药频率;(2)获得药物敏感性试验结果后,选择其敏感药物治疗,一般选择 2 种或 2 种以上药物联合应用;(3)临床治愈后,应维持用药 2~4 周,以预防复发;(4)严重真菌感染(合并内皮斑、前房积脓、可疑眼内炎)者,可在局部用药同时,联合口服或静脉滴注抗真菌药物治疗;(5)局部可联合应用非甾体抗炎药。感染期局部或全身禁用糖皮质激素,以免真菌感染扩散。

单纯疱疹病毒性角膜炎

单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)

是由单纯疱疹病毒 I 型 (herpes simplex virus type 1, HSV-1) 感染所致, 是全球患病率最高的感染性角膜病, 在我国人群中的患病率为 11/万。

一、病因和发病机制

单纯疱疹病毒有 HSV-I 型和 HSV-II 型两个血清型, 眼部感染是由 HSV-I 型引起。人类是 HSV-I 型的惟一天然宿主, 主要通过密切接触传染。单纯疱疹病毒原发感染后, 在三叉神经节内形成潜伏感染。近年的基础研究证明, 角膜组织具有潜在的神经营养性^[11], HSV-I 型在角膜组织内也可以形成潜伏感染。当机体抵抗力下降时, 潜伏的 HSV-I 型病毒活化, 形成复发性单纯疱疹病毒性角膜炎。

二、临床表现

包括原发感染和复发感染。(1) 原发感染: 多在儿童期发病, 通常合并上呼吸道感染, 眼部体征主要表现为滤泡性结膜炎、点状或树枝状角膜炎, 可同时存在口唇部和头面部三叉神经分布区域的皮肤疱疹。(2) 复发感染: 常因上呼吸道感染、月经期或过度疲劳等诱因发病。眼部表现为典型的角膜损害, 并导致角膜知觉减退。根据 HSK 病变特征和损害部位, 可分为上皮型、基质型、内皮型 3 种临床类型。根据病程变化可分为活动期、稳定期和晚变期。

三、诊断和鉴别诊断

1. 本病的诊断主要依靠反复发作的病史和典型的角膜炎症体征。

2. 应用 HSV-I 型的多克隆抗体诊断药盒进行免疫荧光染色检查具有辅助诊断价值。荧光素钠染色有助于辨别上皮型角膜病变的形态。

3. 在诊断 HSK 的同时需要与其他感染性角膜病进行鉴别: (1) HSK 具有反复发作的病史和角膜体征, 常规病原学检查结果为阴性; (2) 临床共聚焦显微镜检查, 可帮助排除真菌性和棘阿米巴角膜炎。

四、治疗

1. 药物治疗: (1) 上皮型 HSK: 局部频繁滴用抗病毒滴眼液, 禁止使用糖皮质激素滴眼液。(2) 基质型 HSK: 在局部和全身抗病毒药物治疗有效的情况下, 适当使用糖皮质激素滴眼液。(3) 内皮型 HSK: 局部和全身抗病毒药物和糖皮质激素联合应用, 治疗期间要密切监测眼压变化。(4) 各型 HSK 治疗的后期, 应加用人工泪液以缓解眼部不适症状。(5) 反复发作作者应口服抗病毒药物预防复发。

2. 手术治疗: 包括羊膜移植术、结膜瓣遮盖术、深板层角膜移植术及穿透角膜移植术。

细菌性角膜炎

细菌性角膜炎 (bacterial keratitis) 是由细菌感染角膜引起的急性化脓性炎症反应。

一、病因和发病机制

我国最常见的致病菌有铜绿假单胞菌^[12-13]、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及链球菌等, 常发生在角膜擦伤或角

膜异物剔除术后。慢性泪囊炎、长期配戴角膜接触镜、倒睫、长期应用免疫抑制剂以及糖尿病等, 均为本病的危险因素。角膜上皮缺损时, 结膜囊内细菌可黏附到角膜基质, 导致感染。

二、临床表现

发病急、发展迅速, 常在细菌感染后 24 ~ 48 h 发病^[14]。可有眼部磨痛或刺痛、畏光、流泪、视力骤降、患侧头痛等症状。眼部检查可见眼睑水肿及痉挛、混合性充血; 角膜上有黄白色浸润灶, 边界模糊, 周围角膜组织水肿, 病灶很快形成溃疡, 底部污浊, 表面常有坏死组织覆盖; 由于毒素渗入前房, 常伴发虹膜睫状体炎、前房纤维素样渗出或伴有前房积脓。

三、诊断和鉴别诊断

1. 典型的病史。

2. 典型的临床表现: 视力下降和眼部刺激症状, 角膜浸润和溃疡形成。

3. 实验室检查: 角膜病灶刮片, 严重角膜炎 (深基质层受累或累及直径 > 2 mm, 伴周围广泛浸润) 者, 需采集标本涂片行革兰染色检查, 并做细菌培养和药物敏感性试验。由于细菌培养阳性率低^[12-13], 故细菌培养阴性者应重复培养, 并采用排除法进行鉴别诊断。

4. 临床共聚焦显微镜检查, 可用于排除真菌性角膜炎或棘阿米巴角膜炎; 根据反复发作病史和典型的临床表现以及单纯疱疹病毒印迹细胞学检查, 可与单纯疱疹病毒性角膜炎鉴别。

四、治疗

1. 药物治疗: (1) 对拟诊患者, 选择广谱抗菌滴眼液进行经验性治疗, 一般首选氟喹诺酮类滴眼液或氨基糖苷类滴眼液; 对疑诊为葡萄球菌感染者可联合应用 5% 头孢唑啉钠溶液滴眼; (2) 已有细菌培养和药物敏感性试验结果者, 按药物敏感性结果执行, 但仍需观察临床效果以及及时调整用药; (3) 严重角膜炎患者, 按上述用药原则, 频繁滴眼 15 ~ 30 min 1 次, 好转后适当减少用药频率; (4) 淋球菌角膜炎患者应全身应用青霉素治疗; (5) 急性期禁用糖皮质激素滴眼液; (6) 对用药 48 h 后病情无好转者, 应调整治疗方案或手术干预治疗^[15]。

2. 手术治疗: 包括病灶清创联合结膜瓣遮盖术、板层角膜移植术和穿透角膜移植术。

棘阿米巴角膜炎

棘阿米巴角膜炎 (acanthamoeba keratitis) 是一种由棘阿米巴感染引起的慢性、进行性、疼痛性角膜溃疡。我国棘阿米巴角膜炎发病主要与植物外伤有关^[16]。近年来该病在我国的患病率有增高的趋势^[17]。

一、病因和发病机制

棘阿米巴的致病机制目前仍不十分明确。

二、临床表现

多为单眼发病,有明显的异物感、畏光、流泪等刺激症状,常伴有与体征不符的剧烈疼痛。眼部检查早期表现为点状、树枝状角膜上皮浸润,逐渐发展为盘状或环形角膜基质浸润,与单纯疱疹病毒性角膜炎的体征相似,但症状迥异,无反复发作的病史,病情严重者常伴有前房积脓、角膜后弹力层皱褶和角膜后沉着物。

三、诊断和鉴别诊断

1. 病史:如植物性眼外伤史、长期配戴角膜接触镜史、与污水接触史等。

2. 临床表现:典型的临床症状及体征。

3. 实验室检查:(1)角膜病灶刮片:采集标本行生理盐水或 10% 氢氧化钾涂片,显微镜下可可见棘阿米巴包囊和(或)滋养体,还可在涂片的同时进行吉姆萨染色,有助于发现包囊;(2)棘阿米巴培养:行角膜病灶刮片取材后立刻进行接种培养;(3)角膜组织病理学检查:对角膜移植术中取下的病变角膜进行组织病理学检查,HE 或高碘酸-Schiff 染色可可见棘阿米巴包囊。

4. 临床共聚焦显微镜检查:在病灶处可可见棘阿米巴包囊,是一种重要的辅助诊断方法^[18]。

5. 本病应与 HSK 鉴别:二者的症状不同,由于棘阿米巴原虫有较强的神经亲和性,部分棘阿米巴角膜炎患者在感染的早期即出现与体征不符的严重神经痛。体征方面,HSK 有明显清晰的树枝状浸润,角膜上皮缺损,荧光素钠染色清晰,树枝末端呈圆点状;而棘阿米巴角膜炎的早期,角膜上皮完整,荧光素钠染色阴性,或表现为不典型、不完整的树枝状。

四、治疗

1. 药物治疗:对棘阿米巴角膜炎的治疗应强调早期、足量、持续及长期用药^[19]。常用药物有 0.02% ~ 0.04% 双氯苯双胍己烷溶液和 0.02% 聚六亚甲基双胍盐酸盐溶液^[20-21],甲硝唑注射液全身静脉滴注及局部滴眼也有抗阿米巴的作用;混合感染应联合相应的抗菌药物治疗。

2. 手术治疗:包括溃疡清创术、结膜瓣遮盖术和角膜移植术。

参 考 文 献

- [1] Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ*, 2001, 79: 214-221.
- [2] Xie L, Zhong W, Shi W, et al. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophthalmology*, 2006, 113: 1943-1948.
- [3] Xie L, Zhai H, Shi W, et al. Hyphal growth patterns and recurrence of fungal keratitis after lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*, 2008, 115: 983-987.
- [4] 谢立信,史伟云. 角膜病学. 北京:人民卫生出版社, 2007: 278.
- [5] Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, et al. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis: a three-year study. *Indian J Ophthalmol*, 2003, 51: 315-321.
- [6] 钟文贤,谢立信,史伟云,等. 真菌性角膜炎 654 例感染谱分析. *中华医学杂志*, 2006, 86: 1681-1685.
- [7] 谢立信,李绍伟,史伟云,等. 共聚焦显微镜在真菌性角膜炎临床诊断中的应用. *中华眼科杂志*, 1999, 35: 7-9.

- [8] Shi W, Li S, Liu M, et al. Antifungal chemotherapy for fungal keratitis guided by in vivo confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246: 581-586.
- [9] Xie L, Shi W, Liu Z, et al. Lamellar keratoplasty for the treatment of fungal keratitis. *Cornea*, 2002, 21: 33-37.
- [10] Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85: 1070-1074.
- [11] Du Y, Funderburgh ML, Mann MM, et al. Multipotent stem cells in human corneal stroma. *Stem Cells*, 2005, 23: 1266-1275.
- [12] 钟文贤,孙士哲,赵靖,等. 1054 例化脓性角膜炎的回顾性分析. *中华眼科杂志*, 2007, 43: 245-250.
- [13] 黎黎,梁艳阁,张琛,等. 化脓性角膜炎病原学分析. *眼科新进展*, 2008, 28: 749-753.
- [14] 孙旭光,王志群,罗时运,等. 细菌性角膜炎病原学分析. *中华眼科杂志*, 2002, 38: 292-294.
- [15] 谢立信,史伟云. 角膜病学. 北京:人民卫生出版社, 2007: 271.
- [16] Shi W, Liu M, Gao H, et al. Perioperative treatment and prognostic factors for penetrating keratoplasty in Acanthamoeba keratitis unresponsive to medical treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247: 1383-1388.
- [17] 张文华,潘志强,王志,等. 化脓性角膜溃疡常见致病菌的变迁. *中华眼科杂志*, 2002, 38: 8-12.
- [18] Winchester K, Mathers WD, Sutphin JK. Diagnosis of acanthamoeba keratitis in vivo with confocal microscopy. *Cornea*, 1995, 14: 10-17.
- [19] 史伟云,谢立信. 感染性角膜炎的规范化诊断及治疗. *眼科*, 2008, 17: 148-150.
- [20] Kosirukvongs P, Wanachiwanawin D, Visvesvara GS. Treatment of acanthamoeba keratitis with chlorhexidine. *Ophthalmology*, 1999, 106: 798-802.
- [21] Sun X, Zhang Y, Li R, et al. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology*, 2006, 113: 412-416.

形成共识意见的专家组成员:

- | | |
|----------------------|--|
| 谢立信 | 山东省眼科研究所(角膜病学组组长) |
| 孙旭光 | 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所(角膜病学组副组长) |
| 史伟云 | 山东省眼科研究所(角膜病学组副组长) |
| 王勤美 | 温州医学院附属眼视光医院(角膜病学组副组长) |
| 王丽娅 | 河南省眼科研究所(角膜病学组副组长) |
| (以下为角膜病学组委员,按姓氏拼音排列) | |
| 陈 蔚 | 浙江省眼科医院 |
| 邓应平 | 四川大学华西医院眼科 |
| 杜之渝 | 重庆医科大学第二附属医院眼科 |
| 傅少颖 | 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院 |
| 洪 晶 | 北京大学第三医院眼科 |
| 黄 挺 | 中山大学中山眼科中心 |
| 黄一飞 | 解放军总医院眼科 |
| 李 炜 | 厦门大学附属厦门眼科中心 |
| 李 莹 | 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科 |
| 潘志强 | 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 |
| 谢汉平 | 第三军医大学西南眼科医院 |
| 徐建江 | 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科 |
| 晏晓明 | 北京大学第一医院眼科 |

杨燕宁 武汉大学人民医院眼科

王智崇 中山大学中山眼科中心

张明昌 华中科技大学同济医学院协和医院眼科

赵敏 重庆医科大学第一附属医院眼科

赵少贞 天津医科大学眼科中心

声明:本共识内容与相关产品的生产和销售厂商无任何经济利益关系

(收稿日期:2011-06-10)

(本文编辑:黄翊彬)

· 眼科会议专栏 ·

第 12 届全国角膜及眼表疾病学术大会暨第四届全国角膜屈光手术大会会议通知

经中华医学会眼科学分会批准,第 12 届全国角膜及眼表疾病学术大会暨第四届全国角膜屈光手术大会将于 2012 年 5 月 24 至 26 日在成都市举行。中华医学会眼科学分会角膜病学组和会议的承办单位——四川大学华西医院和四川省医学会,会议的合作学术媒体《中华眼科杂志》,共同诚邀国内外眼科专家与同道及眼科企业界人士踊跃出席。

本届会议主题是“发展、团队、和谐”,会议主要针对感染性角膜病、眼表疾病和干细胞、移植与免疫和角膜屈光手术的视觉质量等 4 个方面热门话题进行讨论。为把我国角膜和眼表疾病及角膜屈光手术的基础及临床研究进一步融入国际角膜病的研究行列之中,会议将邀请来自美国及日本的著名角膜病专家到会讲演;同时将注重编排一系列角膜病临床相关专题的继续教育项目,邀请全国著名角膜病专家针对常见角膜病的规范化诊断及治疗进行讲授;会议将安排专家与参会同道就角膜病领域热点与难点问题进行互动讨论。

会务组通讯地址:成都市国学巷 37 号四川大学华西医院眼科,邮政编码:610041;联系人:唐静,电话:13258339950。四川省医学会联系人:祝保华,电话:13408650449;Email:zhubaohuafaxue@163.com。

(唐静)

· 时讯 ·

《脉络膜新生血管性疾病》一书出版

由第四军医大学西京医院眼科、全军眼科研究所王雨生教授主编,第四军医大学从事眼科学和视觉科学临床和基础研究工作的一线科技人员撰写,四川大学华西眼科中心严密教授审阅、罗成仁教授作序的《脉络膜新生血管性疾病》一书,已由人民卫生出版社正式出版。本书内容包括脉络膜新生血管性疾病的基础研究和临床诊疗两大部分,兼顾先进性和实用性,涉及了脉络膜新生血管发生和防治的基础理论研究进展、相关的实验室研究技术、临床检查技术和治疗方法等,集中介绍了 30 余种脉络膜新生血管性疾病。编写者在各自的章节中倾注了自己成功的经验和失败的教训,尽力将自己丰富的工作经验完整地表达出来,以冀能为眼科学及相关领域的高级医师、研究人员、研究生及从事新生血管研究的临床和科研人员提供实际参考。该书 120 余万字,各种插图近 400 幅,采用 80 g 无光铜版纸印刷,定价 213.00 元。本书在全国各地新华书店销售,邮购可与人民卫生出版社邮购部联系。也可与第四军医大学西京医院眼科、全军眼科研究所的倪娜老师联系;联系地址:陕西省西安市长乐西路 15 号,邮编:710032;联系电话:029-84775376。

(王雨生)