

· 标准与规范 ·

棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)

棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)制定小组 中国医师协会眼科医师分会眼感染学组

通信作者:洪晶,Email:hongjing1964@sina.com;孙旭光,Email:sunxg1955@163.com

洪晶,北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191;孙旭光,首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所,北京 100005

【摘要】 棘阿米巴角膜炎(AK)是一种严重的致盲角膜病,起病隐匿,临床表现主要为眼表刺激症状、角膜浸润和溃疡,如未得到及时合理诊疗可引起患者视力损害。AK 早期体征不典型,临床医生和患者目前对该病的认知尚不足,易误诊或漏诊,造成患眼视力不可逆损害,影响患者视觉质量和生活质量。目前国内外对 AK 的诊断和治疗尚缺少统一、规范的方案,导致治疗效果不明确,治疗方法不统一。中国医师协会眼科医师分会眼感染学组组织国内眼感染和角膜病专家对我国 AK 诊疗中存在的问题进行广泛调查和归纳,并在大量检索和复习国内外相关文献的基础上,采用德尔菲法联合面对面讨论的方法,结合我国相关专家的临床实践和经验,就 AK 的流行病学、发病危险因素、病原学及其发病机制、诊断和鉴别诊断、治疗方案及其流程等问题进行认真讨论,形成本专家共识意见,以指导和规范 AK 的诊治工作。

【关键词】 棘阿米巴角膜炎; 诊断; 治疗; 专家意见

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970768); 国家重点研发计划项目(2023YFC2410402); 科技部重大专项项目(2020AAA0105004)

国际实践指南注册与透明化平台: <http://www.guidelines-registry.cn/index>, PREPARE-2023CN053

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230605-00215

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis (2023)

A formulating group of Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis (2023), Ocular Infection Group of Chinese Ophthalmologist Association

Corresponding authors: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com; Sun Xuguang, Email: sunxg1955@163.com

Hong Jing, Department of Ophthalmology, Beijing University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China; Sun Xuguang, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Torgren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

【Abstract】 Acanthamoeba keratitis (AK) is a serious blinding corneal disease with a concealed onset. Clinical symptoms of AK are mainly characterized by irritation, corneal infiltration, and ulceration. Without timely and reasonable diagnosis and treatment, AK will cause visual impairment. AK is often misdiagnosed or over looked due to atypical early signs and insufficient knowledge of AK among clinicians and patients. These result in irreversible visual damage, which affects patients' quality of vision and life. At present, there is no unified and standardized protocol worldwide for the diagnosis and treatment of AK, resulting in unclear treatment outcomes with inconsistent therapeutic methods. Based on extensive investigations and summaries of the problems in the diagnosis and treatment of AK in China and a large number of relevant literature worldwide reviewed, Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis (2023) was formulated by the Ocular Infection Group of Chinese Ophthalmologist Association and related domestic experts in corneal diseases. This consensus uses the Delphi method, face-to-face meeting and clinical experience of relevant Chinese experts to provide recommendations on the epidemiology, risk factors, etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, treatment, and processes of diagnosis and treatment of AK. This expert consensus was formed to guide and further standardize the diagnosis and treatment of AK.

【Key words】 Acanthamoeba keratitis; Diagnosis; Therapeutics; Expert recommendation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768); National Key Research and

Development Program of China (2023YFC2410402); National Science and Technology Major Project (2020AAA0105004)

Practice Guideline Registry for transparency: <http://www.guidelines-registry.cn/index>, PREPARE-2023CN053

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230605-00215

1 《棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)》制定背景

棘阿米巴角膜炎(*Acanthamoeba keratitis*, AK)是由棘阿米巴原虫感染引起的角膜感染性疾病。AK起病隐匿,主要特征为角膜神经炎症反应、点状或环形角膜浸润或角膜溃疡,其症状与其他感染性角膜炎相似,如误诊或延误治疗则严重损害患者视力,重者可致盲。引起AK的原因主要是棘阿米巴原虫污染的物品密切接触眼组织而引发感染,眼表组织外伤或角膜接触镜的不规范配戴均为AK的高危因素。近年来随着我国角膜接触镜的临床应用逐渐广泛,不规范配戴角膜接触镜导致的感染性角膜病风险明显增大,AK患病人数也呈逐年上升趋势^[1-2],尤其是青少年患者,危害极大。临床实践中我们发现,AK早期患者临床症状和体征不典型,易与病毒性角膜炎相混淆,且基层眼科医生对AK的诊疗认知不足,常导致误诊或漏诊,给患者视力造成不可逆损害。目前,国内外尚缺少统一、规范的AK诊断和治疗方案;加之近年来我国AK的发病率快速升高,引起了眼科医生的高度重视。此外,迄今为止国内仍缺乏治疗棘阿米巴的有效药物,也给AK的有效治疗带来了极大挑战。

2 《棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)》制定方法

目前由于我国眼科临床医生及患者对AK的认知尚不成熟,以及AK早期临床症状不典型,给患者的诊断、治疗及预后带来了很大挑战。针对目前我国AK的诊疗现状,为了更好地规范AK的诊疗路径和方法,中国医师协会眼科医师分会眼感染学组于2021年11月遴选眼表研究专家、角膜病研究专家及微生物专家组成《棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)》(简称共识)专家组,采用德尔菲法联合面对面会议法制定共识。专家组成员遴选标准:(1)从事眼表疾病诊疗工作连续15年以上;(2)目前仍在眼表感染相关疾病诊疗一线工作;(3)具有高级专业职称。专家小组在全国医疗机构以通信方法收集拟调查的相关疾病诊疗问题,在检索PubMed和

Web of Science数据库并大量复习国内外重要研究文献、汇集国内相关专家临床实践经验的基础上归纳待解决的临床问题,包括AK流行病学、AK发病的主要危险因素、AK病原学及致病机制、AK的临床表现及分期、AK诊断的辅助检查、AK的诊断与鉴别诊断、AK的治疗等,撰写共识制定计划并提出专家建议,由撰写组撰写共识初稿,以邮件形式提交各位专家以背对背形式反复进行7轮修改,并以线下会议形式面对面沟通,确定可采纳的专家意见,最终于2023年6月达成AK诊疗的专家共识,旨在提高我国临床医师及患者对AK的认知,指导临床医师对AK的诊治实践。

3 AK的流行病学

全球的研究资料显示,既往多数情况下AK为散发,但是近十几年来有时出现爆发态势,英国2010—2011年比2004—2009年AK的发病人数增加了3倍,而2011—2016年其患病人数仍维持在50.3例/年^[2]。北京市眼科研究所的统计数据表明,该所2022年确诊的AK病例数达50例,比2002年增加了1.7倍。一项横断面调查研究还发现,在角膜接触镜配戴人群中,AK发病率为17/1 000 000~70/1 000 000^[2],此统计数据并未包括其他误诊或漏诊患者。AK发病者中男女性别比例接近,可以发生在任何年龄,但是以青少年及成年人多见。北京市眼科研究所的一项系列病例观察研究对确诊为AK的267例患者进行分析,发现患者年龄为7~82岁,平均(42±14)岁,多数为务农人员和学生^[3]。基于上述研究结果,本《共识》专家组推荐,在临床上青少年和务农人员角膜炎患者应引起重视,注意排除AK。

4 AK发病的危险因素

据统计,AK发病的主要诱发因素包括眼表外伤和角膜接触镜的不当配戴。

4.1 眼表外伤

在发展中国家,眼表外伤位居AK发病诱因的首位。一项系列病例观察研究文献报道,53.1%的AK患者与眼表外伤相关,植物性外伤、外来异物引起的外

伤或污水溅入眼中是常见的危险因素^[3]。

4.2 角膜接触镜不当配戴

有 3 项系列病例观察研究对 AK 患者的病因进行了分析,发现 29.8% 的 AK 患者与配戴角膜接触镜后角膜上皮损伤相关^[4]。美国和英国等的相关研究显示,约 85% 的 AK 患者与角膜接触镜不规范配戴有关^[4]。近年来,我国角膜接触镜配戴者不断增多,与之相关的 AK 病例有增加趋势。北京市眼科研究所的统计数字表明,2000—2017 年角膜接触镜配戴相关性 AK 患者共 64 例,其中软性角膜接触镜配戴者占 32.8%,角膜塑形镜配戴者占 67.2%^[5]。

根据上述研究结果,本《共识》专家组建议,对于临床上的疑似 AK 患者应重视病史的详细询问,了解眼部外伤史和配戴角膜接触镜青少年的配戴史、配戴方法和清洁方法,对 AK 诊断有很好的提示作用。

5 AK 的病原学与致病机制

5.1 AK 致病的病原学

AK 致病的病原为棘阿米巴原虫。棘阿米巴原虫有滋养体和包囊 2 种生存形式,两者可以相互转化。棘阿米巴滋养体形态极易变化,大小为 15~45 μm ,平均 20 μm ,是运动、繁殖及导致感染的主要存在形式。成熟的包囊呈圆形或类圆形,大小 10~25 μm ,具有较厚的双壁,是棘阿米巴原虫代谢过程中的相对静止状态,对外界环境的抵抗力极强。采用 18S rDNA 序列分析可将棘阿米巴物种分为 T1~T12 基因型,导致 AK 的致病棘阿米巴原虫的最常见基因型为 T4 型,其次是 T3、T15、T11 和 T5 型^[4]。了解棘阿米巴原虫导致 AK 的作用机制和感染过程对于掌握患者的治疗时间窗非常重要,本《共识》专家组建议临床医生根据棘阿米巴原虫的致病机制严密监测患者的疾病进展过程并适时修正 AK 的治疗方案。

5.2 棘阿米巴原虫的致病机制

棘阿米巴原虫导致 AK 的致病机制主要包括^[6-9]:(1)黏附作用 棘阿米巴原虫的黏附作用由多种蛋白所介导,其中最重要的是甘露糖结合蛋白。棘阿米巴原虫主要黏附于角膜上皮,之后滋养体过量地表达激酶以溶解角膜上皮,并通过吞噬作用和诱导凋亡等机制破坏角膜上皮屏障,引起严重的角膜溃疡。(2)蛋白酶释放 棘阿米巴滋养体经受损的角膜上皮侵入角膜基质导致组织受损,分泌多种蛋白酶进一步破坏组织细胞,造成角膜基质的溶解,形成角膜溃疡。分泌的蛋白酶也可引起角膜神经损伤,引起疼痛,临床上表现为特征性的放射状神经炎。(3)诱发炎症性角膜浸

润 棘阿米巴滋养体进入角膜基质后以基质细胞和分解的组织有机颗粒为食,引起角膜细胞严重损伤,诱导强烈角膜炎症反应,最终引起角膜基质坏死。(4)角膜组织免疫反应 棘阿米巴滋养体可破坏机体的免疫效应分子,从而逃避宿主的免疫反应。棘阿米巴抗原导致的抗原抗体反应临床上可表现为角膜环形浸润。

6 AK 的临床表现及分期

临床研究表明多数 AK 患者呈单侧眼发病^[8],临床实践中发现,双眼患病者多与角膜接触镜不规范配戴有关。AK 起病比较缓慢,通常在诱因发生后 3~7 d 逐渐起病,病情进展也相对缓慢^[3]。

6.1 临床症状

AK 的主观症状主要是眼表刺激征。AK 发病早期,部分患者仅表现为眼部轻微不适、异物感、烧灼感以及眼红等症状,随着病情的进展,患者出现眼部疼痛、红肿、畏光、流泪及视力下降并逐渐加重^[9]。在 AK 进展过程中,部分患者可出现症状与体征分离的情况,出现与角膜体征严重程度不符的剧烈疼痛,有诊断提示意义^[9-11]。

6.2 角膜体征及其分期

根据 AK 的角膜体征,其病变过程可分为早期、进展期和晚期^[12]。(1)早期 病变主要位于角膜上皮及浅基质,包括点状角膜上皮病变、上皮下角点状浸润或反复上皮糜烂,10%~20% 的患者会出现角膜上皮假树枝状病变^[13-15],部分患者出现放射状神经炎^[16],少数患者可表现为直径小于 4 mm 的角膜浅基质层溃疡^[12]。(2)进展期 患者出现角膜环形浸润^[12],表现为典型完整的环形,或者不完整的环形改变^[17],并伴有不同程度和形态的灰白色浸润,如粗盐颗粒状浸润改变(图 1)。随病情发展病灶可进一步向深层基质蔓延,溃疡边界不清,溃疡基底出现坏死组织,边缘呈沟状溶解,个别患者可见卫星灶。(3)晚期 晚期 AK 有 3 种转归:第 1 种是药物等治疗效果不佳,角膜沟状溶解灶进一步加深,角膜溃疡区厚度逐渐变薄,甚至穿孔^[18];第 2 种是严重病灶累及角膜缘/巩膜等组织^[19],多同时伴有前房积脓,而累及角膜周围组织时常提示眼球摘除的风险增加,预后极差;第 3 种是部分患者经过有效药物治疗或联合病灶清创操作后角膜病灶区上皮愈合,棘阿米巴病原体清除,角膜基质形成灰白色瘢痕。

6.3 混合感染与并发症

(1)混合感染 AK 合并单纯疱疹病毒、真菌或细

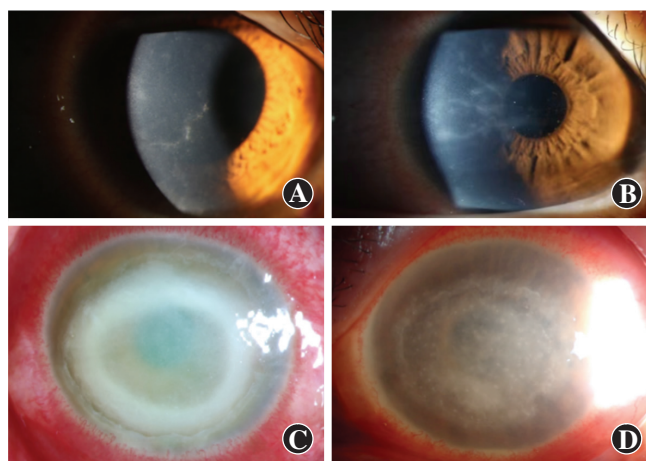


图 1 AK 各期裂隙灯显微镜下表现 A: AK 早期为角膜上皮假树枝状病变 B: AK 早期呈现的放射状神经炎 C: AK 进展期可见环形角膜浸润 D: AK 进展期可见粗盐颗粒状角膜浅基质致密浸润灶

菌感染均有报道^[16,20-21],也有合并 2 种其他病原体同时混合感染的文献报道^[21]。(2)并发症 多出现在疾病的进展期或晚期^[19,22],包括常见的并发症,如继发性青光眼、巩膜炎、虹膜萎缩和虹膜前粘连、白内障、葡萄膜炎,以及罕见的并发症,如脉络膜视网膜炎、视网膜血管炎等。

由于 AK 诊断困难及进展变化情况不一,上述关于 AK 症状和体征的全球研究结果主要限于观察性研究证据。总之,AK 的主观症状主要为眼表刺激症状,在疾病的进展期疼痛加剧,而体征主要为早期的角膜上皮层以及以角膜神经病变为特征的组织损伤,进展期具有一定特征形态的浸润病灶,晚期形成角膜溃疡。本专家组建议临床医生应全面了解患者的病史和临床表现特征,在疾病早期进行及时诊断和合理治疗,防止病变进展,并根据不同分期的症状和体征表现预测疾病转归。此外,如果疾病进入晚期,挽救患者视力和眼球的完整性至关重要。

7 AK 诊断的辅助检查

7.1 实验室检查

AK 的实验室检查包括角膜刮片检查、病原体培养和分子诊断。(1)角膜刮片 角膜刮片检查操作简便易行且检出率高,检查方法包括生理盐水湿片法、吉姆萨染色法和荧光染色法(图 2),其中以吉姆萨染色法最为常用。当棘阿米巴包囊或空包囊较少或治疗后虫体形态欠典型时,荧光染色法可作为补充,以避免漏检。(2)棘阿米巴培养 棘阿米巴培养为 AK 病原学诊断的金标准,标本接种于 PAGE 琼脂培养基后涂布大肠杆菌菌液。(3)棘阿米巴分子诊断 临床上较易

开展的棘阿米巴分子诊断方法为荧光定量 PCR,可提供快速、敏感的实验室诊断依据。本研究专家组推荐采用 TaqMan 探针法特异性扩增引物识别 JDP1/JDP2 所对应的棘阿米巴 18s rDNA 的 ASA. S1 片段,序列为 5'-GGCCCAGATCGTTTACCGTGAA-3'/5'-TCTCACAAGCTGCTAGGGAGTCA-3'^[23]。宏基因组测序亦可用作疑难病例诊断及虫株种属鉴定,但其诊断效能有待进一步研究加以验证。

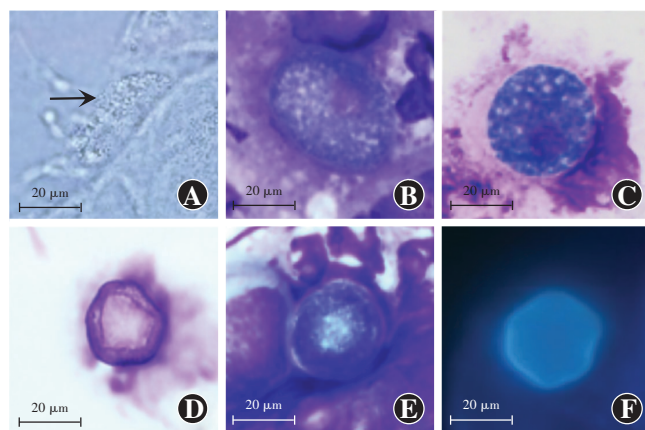


图 2 光学显微镜下各期棘阿米巴虫体形态($\times 1000$, 标尺=20 μm)

A: 生理盐水湿片检查显示棘阿米巴滋养体(箭头) B~E: 吉姆萨染色显示棘阿米巴滋养体(B)、包囊前期的棘阿米巴(C)、空包囊(D)、包囊(E) F: 荧光染色显示空包囊

7.2 活体激光扫描共聚焦显微镜检查

活体激光扫描共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCN)检查可观察到典型的棘阿米巴原虫形态及其特征性排列方式,是棘阿米巴辅助病原学诊断的重要手段,也是动态监测治疗效果的评估方法,其主要是对棘阿米巴包囊和滋养体的特征性变化进行评估。(1)棘阿米巴包囊形态和排列特征 IVCN 下棘阿米巴包囊呈双壁包囊、星形包囊、周边暗环包囊影像(图 3A,B),如棘阿米巴包囊数量较多,可表现为成对排列(2 个相邻的包囊影像)、成串排列(相邻包囊影像多于 2 个,且排列成 1 串)或成片排列(多串相连成片)影像(图 3C)。(2)棘阿米巴滋养体形态和排列特征 IVCN 下棘阿米巴滋养体为圆形、梨形或不规则的中等程度至高反光影像,反光欠均匀,多数可见点状低反光核(图 3D)。

AK 诊断中的辅助检查非常重要,有助于 AK 的确诊。上述辅助检查研究证据主要来自实验室研究和临床实践经验。本专家组建议首选角膜刮片吉姆萨染色法作为病原学诊断依据,典型 IVCN 影像亦可确诊。阿米巴培养及分子诊断可作为辅助方法。

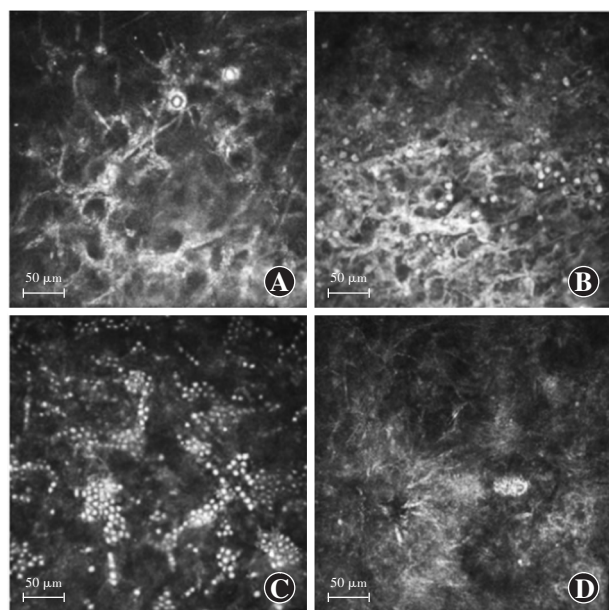


图3 AK患者IVCM下棘阿米巴包囊和滋养体影像特征($\times 800$, 标尺=50 μm) A:棘阿米巴包囊直径为15~25 μm ,可见典型双壁影像 B:棘阿米巴包囊高反光组织背景下可见棘阿米巴包囊周围的环形低反光区及星形高反光包囊影像 C:棘阿米巴包囊可呈成对、成串或成片排列方式 D:棘阿米巴滋养体直径为15~45 μm ,呈圆形、梨形或不规则的中等程度至高反光影像,反光欠均匀

8 AK的临床诊断与鉴别诊断

8.1 诊断依据

AK的诊断依据主要包括存在诱发因素、典型临床症状和体征及辅助检查结果。(1)主要危险因素包括不规范配戴角膜接触镜病史、眼部外伤史,前者包括自行采用自来水、凉开水或生理盐水冲洗清洁接触镜镜片,清洁镜片前未进行手的清洁;后者包括污水污染眼表组织、异物剔除术、有昆虫进入眼内病史等。(2)AK的典型临床症状和体征起病较缓慢及眼表刺激症状、放射状角膜神经炎及点片状浸润病灶、环形角膜浸润等,尤其是早期出现的症状和体征分离征。(3)实验室检查实验室检查对诊断有重要作用,尤其是角膜病灶标本中发现棘阿米巴滋养体、包囊或空囊。(4)IVCM IVCM下典型棘阿米巴包囊或滋养体结构和排列特征。(5)分子生物学检查棘阿米巴PCR检查结果阳性具有重要诊断意义。

本《共识》专家组推荐的AK诊断路径见图4,依照路径图进行临床疑似诊断和确诊。

8.2 AK的诊断标准

AK的诊断标准包括:(1)确诊依据符合上述8.1中(2)+(3)或(2)+(4)或(2)+(5)即可确诊。(2)疑似诊断符合上述8.1中(1)+(2),但辅助检查结果均为阴性。

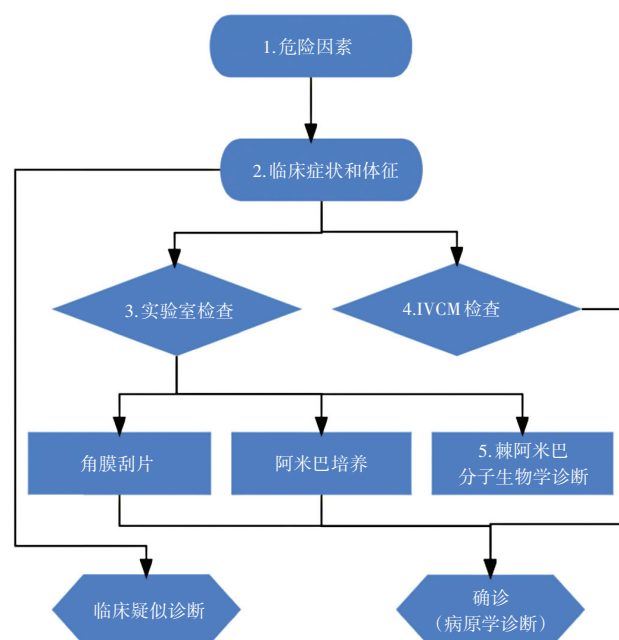


图4 本《共识》推荐的AK临床诊断路径图 IVCN:活体激光扫描共聚焦显微镜

8.3 鉴别诊断

8.3.1 AK与感染性角膜病 (1)病毒性角膜炎 近1/2的早期AK病例被临床医生误诊为病毒性角膜炎。病毒性角膜炎患者早期多数有发热、劳累及抵抗力下降等诱因,既往有病毒性角膜炎发作病史;树枝状角膜上皮病变在树枝状溃疡末端常膨大,角膜荧光素染色出现明显浸染;放射状角膜神经炎和环形角膜浸润少见^[24]。AK的鉴别点在于病变早期角膜上皮缺损呈假树枝状,病灶末端不膨大,角膜荧光素染色后无明显浸染^[25]。早期AK常因角膜上皮和浅基质层水肿或类树枝状角膜炎形状而易被诊断为病毒性角膜炎并给予抗病毒药物联合糖皮质激素治疗,使用糖皮质激素后病情可缓解,但随着糖皮质激素的继续应用或停用,病情会突然加重,继续抗病毒治疗及糖皮质激素治疗无效,此时应高度疑诊为AK。(2)细菌性角膜炎 细菌性角膜炎起病较急且无明显外伤史及明显的与角膜接触镜不当配戴关联史,患者1~3 d起病,角膜病变进展较迅速,形成角膜溃疡或脓性浸润病灶,严重者可出现前房积脓,较少出现卫星灶。铜绿假单胞菌角膜炎因角膜病灶迅速坏死、溶解变薄而使浸润灶中央较周边透明,表现为环形浸润。角膜刮片或细菌培养发现细菌即可明确诊断,广谱抗生素冲击治疗效果显著。(3)真菌性角膜炎 真菌性角膜炎患眼常有植物外伤或异物入眼史,起病缓慢,进展期较慢,角膜为化脓性浸润病灶,溃疡边缘可出现毛刺样改变和卫星灶^[26];而AK患者角膜溃疡或环状浸润病灶周边可出现多个

点状浸润病灶,类似真菌性角膜炎的卫星灶,但浸润灶较小,呈灰白色。实验室检查和 IVCN 检查发现真菌菌丝或孢子结构即可明确诊断为真菌性角膜炎,而 AK 的确诊依据主要是发现棘阿米巴滋养体或包囊。

值得注意的是,10%~23% 的 AK 病例可合并细菌、真菌或单纯疱疹病毒感染,在鉴别诊断的同时,应注意联合治疗^[16]。

8.3.2 AK 与非感染性角膜病的鉴别诊断 (1) 药源性角膜病变 有滴眼液局部频繁点眼史,尤其是局部表面麻醉剂、氨基糖苷类药物等可出现环形角膜混浊,但混浊区浸润较轻,边界局限,浸润边缘较少出现沟状溶解,实验室及 IVCN 结果为阴性。(2) 睑缘炎相关角膜病变 睑缘炎相关角膜病变以儿童更常见,患者常有睑缘炎、霰粒肿和/或麦粒肿病史,病变早期周边角膜可出现小的点状浸润,严重患者角膜中央或旁中央出现角膜浸润和溃疡,浸润病灶常伴有新生血管长入,睑缘炎治疗后角膜炎也得以控制。实验室及 IVCN 检查无异常^[27]。AK 的鉴别诊断对于疾病的精确治疗、预后改善至关重要,本专家组建议临床医生根据上述相关疾病的病史、眼部表现的临床特征和实验室检查、病原学检查等认真甄别各种角膜病变,必要时对于复杂病例建议转诊,以免误诊或漏诊,延误病情。

9 AK 的治疗

9.1 治疗原则

AK 的临床治疗首先应明确治疗原则,包括:(1)及时有效的抗棘阿米巴药物应用;(2)合理选择和调整局部抗棘阿米巴药物;(3)病情迁延或病情严重者选择手术治疗;(4)病情控制后局部抗棘阿米巴药物的继续应用。AK 的治疗效果取决于治疗的及时性、准确性和合理性,明确 AK 的治疗原则对于疾病的控制有指导作用。本专家组推荐,患眼一旦确诊应尽快采用有效的抗棘阿米巴药物局部应用,治疗过程中应根据病变的分期、病程、症状和 IVCN 检查结果选择和制定治疗方案,药物以局部应用为主,同时应密切动态监测治疗过程,根据病变的转归及时调整药物治疗剂量和种类。如发现局部药物治疗效果不佳应及时采取手术干预措施,术后仍需给予抗阿米巴药物。病情有效控制后,建议局部抗阿米巴药物维持治疗至少 3~6 个月^[25]。

9.2 抗棘阿米巴药物的应用

目前临床上常用的 AK 治疗药物主要包括芳香二脒类和双胍类药物,具有杀灭棘阿米巴包囊的作用,是

治疗 AK 的一线用药^[16]。(1)局部用药 ①双胍类药物 目前临床上应用的双胍类药物有 0.02%~0.04% 氯己定(商品名:洗必泰)和 0.02%~0.04% 聚六亚甲基双胍(polyhexamethylenebiguanide, PHMB),可杀灭阿米巴滋养体和包囊,为 AK 临床治疗的首选用药。然而,部分患者局部频点双胍类药物后可出现眼压升高、角膜内皮损伤、继发性白内障和虹膜萎缩等药物毒性改变,用药过程中要密切监测眼压,并根据病情和 IVCN 检查显示的虫体量变化及虫体在角膜内的深度及时调整药物剂量。②芳香二脒类药物 目前临床上采用的商品药物有 0.1% 羟乙磺酸丙氧苯脒(propamidine isethionate)滴眼液和眼膏(商品名:Brolene),常与双胍类药物联合使用,以防止耐药性的产生^[28]。目前国内尚无市售的此类药品。③其他药物 根据文献报道,临床中也有使用氨基糖苷类抗生素,如 0.5% 新霉素滴眼液,或咪唑类药物,如 1% 伏立康唑滴眼液等治疗 AK,多采用联合用药^[29]。(2)全身用药 在局部药物治疗的基础上,早期和进展期 AK 患者可口服特比奈芬 250 mg,每日 1 次,连续 1~2 周,或口服伊曲康唑 100 mg,每日 1 次,连续 1~2 周^[3]。

9.3 AK 的治疗方案

(1)早期 AK 早期以局部抗棘阿米巴药物治疗为主。①抗棘阿米巴药物治疗法 0.02% 氯己定或 0.02% PHMB 滴眼液(每 2 h 点眼 1 次)联合 Brolene 滴眼液 6 次/日点眼,连续 3 d 昼夜给药,之后 0.02% 氯己定或 0.02% PHMB 滴眼液改为白天 1 次/2 h,晚上给予抗生素眼膏治疗。治疗后 1 周根据病情控制情况,0.02% 氯己定或 0.02% PHMB 滴眼液改为 1 次/3~4 h, Brolene 滴眼液改为 4 次/日,持续 2~4 周后根据病情和 IVCN 结果逐渐减量,同时注意药物的毒性作用。②病灶表层清创治疗 对于早期 AK 的 IVCN 检查提示病灶表层有多量阿米巴滋养体或包囊时,可以用刮匙刮除病灶表层组织,并根据病情重复进行,有利于表层病原清除,促进药物的渗透,以更好地发挥治疗作用。(2)进展期 药物治疗过程中如果角膜溃疡面积继续扩大,或 IVCN 检查显示角膜基质内棘阿米巴数量无明显减少,或棘阿米巴虫体深度超过角膜 250 μm ,或伴有前房积脓者,可在药物治疗的基础上尽快进行手术治疗^[30],术后仍需要局部使用抗棘阿米巴药物治疗 1~3 个月。(3)晚期 对于药物难以控制的 AK 患者应尽快行治疗性角膜移植手术;角膜瘢痕形成影响视功能者,应择期行角膜移植术,改善患者视力^[3]。

9.4 AK 的手术方式及注意事项

AK 的手术方法包括角膜清创术和角膜移植术,用于不同病程阶段的患者。(1)角膜清创术 适用于早期且 IVCM 检查显示角膜上皮层内棘阿米巴滋养体或包囊较多的患者,可考虑刮除病灶区角膜上皮,清除部分病原,增加药物渗透性。(2)角膜移植术 适用于严重 AK 或其他治疗效果欠佳者。①深板层角膜移植术 首选深板层角膜移植术,术中病灶剥离尽量达角膜后弹力膜,根据发病时期和病变程度,手术切除范围应超过病变区域 0.5~1.0 mm。②穿透角膜移植术 对于角膜穿孔、术前评估角膜内皮失代偿和病变已经累及全层的 AK 患者应行穿透角膜移植手术。感染范围已达角膜缘外区域或达巩膜者以及术前使用糖皮质激素者,通常手术效果不佳,复发率高,术后并发症多^[31]。

本《共识》专家组推荐的 AK 治疗路径见图 5。

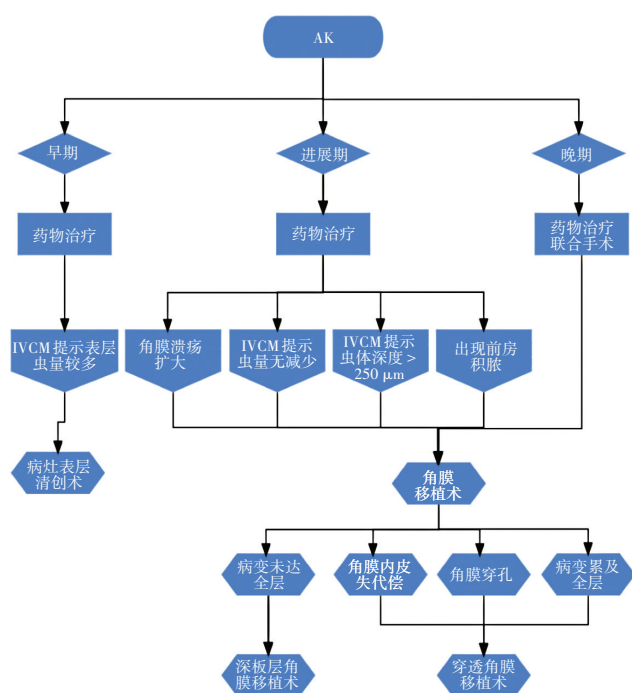


图5 本共识推荐的 AK 治疗路径图 AK:棘阿米巴角膜炎;IVCM:活体激光扫描共聚焦显微镜

形成共识意见的专家组成员:

执笔专家

洪晶 北京大学第三医院眼科
孙旭光 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所
邓世靖 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心
黎黎 西安交通大学附属第一医院眼科

张琛 天津医科大学眼科医院
张阳 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

参与共识制定的眼感染学组专家(按姓氏拼音排序,不分先后)

陈蔚 温州医科大学附属眼视光医院
程燕 西安市第一医院(西北大学附属第一医院)眼科
刘华 锦州医科大学眼科中心
刘艳秋 鞍山市中心医院眼科分院立山院区
苗恒 北京大学人民医院眼科
潘英姿 北京大学第一医院眼科
彭荣梅 北京大学第三医院眼科
亓晓琳 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院
渠继芳 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心眼科
孙松 江南大学附属中心医院眼科
孙声桃 河南省人民医院 河南省立眼科医院
孙昱昭 中国医科大学附属第一医院眼科
王常观 北京大学第三医院眼科
王晓璇 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
吴元 北京大学第一医院眼科
谢华桃 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科
谢培英 北京远程视觉眼科门诊
谢松梅 国家药品监督管理局药品审评中心
许海涛 吉林大学第二医院眼科
余曼 四川省人民医院眼科
张美芬 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
张晓峰 苏州大学附属独墅湖医院(苏州大学医学中心)眼科
郑鹏飞 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心
周奇志 重庆眼视光眼科医院

参与共识制定的角膜病专家(按姓氏拼音排序,不分先后)

龚岚 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
李颖 西安市第四医院眼科
晏晓明 北京大学第一医院眼科

利益冲突 专家组成员均声明无任何利益冲突

声明 本文为我国从事眼表感染性疾病研究的专家成员依据国内外重要文献和临床实践经验撰写的 AK 诊疗规范推荐意见,由于 AK 仍属于少见疾病,因此目前全球的相关研究多限于观察性研究和实验室研究证据,但由于 AK 对患者的危害极大,因此制定相应的临床诊疗规范意见非常必要,可供临床医生在临床实践中参考。本共识所提供的专家建议并非强制性意见,与本共识不一致的做法并不意味着错误或不当,应注意治疗结局。临床实践中仍存在很多问题需要探索,相关临床研究的开展将提供进一步的有用证据,未来仍有对本共识定期修订和更新的空间,为患者带来更多临床获益

参考文献

- [1] Fabres LF, Maschio VJ, Santos D, et al. Virulent T4 *Acanthamoeba* causing keratitis in a patient after swimming while wearing contact lenses in Southern Brazil[J]. Acta Parasitol, 2018, 63(2): 428–432. DOI: 10.1515/ap-2018-0050.
- [2] Carnt N, Hoffman JJ M, Verma S, et al. *Acanthamoeba* keratitis: confirmation of the UK outbreak and a prospective case-control study identifying contributing risk factors[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(12): 1621–1628. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312544.
- [3] 孙旭光, 王智群. 阿米巴角膜炎诊断与治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 24–26, 64.
- [4] Diehl M, Paes J, Rott MB. Genotype distribution of *Acanthamoeba* in keratitis: a systematic review[J]. Parasitol Res, 2021, 120(9): 3051–3063. DOI: 10.1007/s00436-021-07261-1.
- [5] Li W, Wang Z, Qu J, et al. *Acanthamoeba* keratitis related to contact lens use in a tertiary hospital in China[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2019, 19(1): 202[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533675/>. DOI: 10.1186/s12886-019-1210-2.
- [6] Garate M, Marchant J, Cubillos I, et al. *In vitro* pathogenicity of *Acanthamoeba* is associated with the expression of the mannose-binding protein[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(3): 1056–1062. DOI: 10.1167/iovs.05-0477.
- [7] Panjwani N. Pathogenesis of *Acanthamoeba* keratitis[J]. Ocul Surf, 2010, 8(2): 70–79. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70071-x.
- [8] Wilhelmus KR, Jones DB, Matoba AY, et al. Bilateral *Acanthamoeba* keratitis[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(2): 193–197. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.09.037.
- [9] List W, Glatz W, Riedl R, et al. Evaluation of *Acanthamoeba* keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1036[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441799/>. DOI: 10.1038/s41598-020-80222-3.
- [10] Radford CF, Minassian DC, Dart JK. *Acanthamoeba* keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(5): 536–542. DOI: 10.1136/bjo.86.5.536.
- [11] Nasef MH, El Emam SY, ElShorbagy MS, et al. *Acanthamoeba* keratitis in Egypt: characteristics and treatment outcomes[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 1339–1347. DOI: 10.2147/OPHTH.S301903.
- [12] Jiang C, Sun X, Wang Z, et al. *Acanthamoeba* keratitis: clinical characteristics and management[J]. Ocul Surf, 2015, 13(2): 164–168. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.01.002.
- [13] McKelvie J, Alshiaikhi M, Ziaei M, et al. The rising tide of *Acanthamoeba* keratitis in Auckland, New Zealand: a 7-year review of presentation, diagnosis and outcomes (2009–2016)[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46(6): 600–607. DOI: 10.1111/ceo.13166.
- [14] Ross J, Roy SL, Mathers WD, et al. Clinical characteristics of *Acanthamoeba* keratitis infections in 28 states, 2008 to 2011[J]. Cornea, 2014, 33(2): 161–168. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000004.
- [15] Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors associated with *Acanthamoeba* keratitis[J]. Cornea, 2011, 30(4): 435–441. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ec905f.
- [16] Maycock NJ, Jayaswal R. Update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, treatment, and outcomes[J]. Cornea, 2016, 35(5): 713–720. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000804.
- [17] Nadia BA, Anis M, Ali SM, et al. *Acanthamoeba* keratitis in contact lens wearers in a tertiary center of Tunisia, North Africa[J/OL]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 70: 102834[2023-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34567549/>. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102834.
- [18] Claerhout I, Goegebuier A, Van Den Broecke C, et al. Delay in diagnosis and outcome of *Acanthamoeba* keratitis[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 242(8): 648–653. DOI: 10.1007/s00417-003-0805-7.
- [19] Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, et al. A review of 72 consecutive cases of *Acanthamoeba* keratitis, 1984–1992[J]. Eye (Lond), 1993, 7(Pt 6): 719–725. DOI: 10.1038/eye.1993.168.
- [20] Mathers WD, Goldberg MA, Sutphin JE, et al. Coexistent *Acanthamoeba* keratitis and herpetic keratitis[J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115(6): 714–718. DOI: 10.1001/archophth.1997.0100150716002.
- [21] Raghavan A, Baidwal S, Venkatapathy N, et al. The *Acanthamoeba*-fungal keratitis study[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 201: 31–36. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.024.
- [22] Butler TK, Males JJ, Robinson LP, et al. Six-year review of *Acanthamoeba* keratitis in New South Wales, Australia; 1997–2002[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2005, 33(1): 41–46. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00911.x.
- [23] Schroeder JM, Booton GC, Hay J, et al. Use of subgenomic 18S ribosomal DNA PCR and sequencing for genus and genotype identification of *Acanthamoebae* from humans with keratitis and from sewage sludge[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(5): 1903–1911. DOI: 10.1128/JCM.39.5.1903-1911.2001.
- [24] Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment[J/OL]. Parasite, 2015, 22: 10[2023-05-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687209/>. DOI: 10.1051/parasite/2015010.
- [25] Szentmáry N, Daas L, Shi L, et al. *Acanthamoeba* keratitis - clinical signs, differential diagnosis and treatment[J]. J Curr Ophthalmol, 2019, 31(1): 16–23. DOI: 10.1016/j.joco.2018.09.008.
- [26] Raghavan A, Baidwal S, Vijayaraghavan P, et al. Diagnostic evaluation of co-occurrence of *Acanthamoeba* and fungi in keratitis: a preliminary report[J]. Cornea, 2018, 37(2): 227–234. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001441.
- [27] 孙旭光. 睑缘炎与睑板腺功能不良[M]. 北京: 人民出版社, 2015: 85.
- [28] Kaufman AR, Tu EY. Advances in the management of *Acanthamoeba* keratitis: a review of the literature and synthesized algorithmic approach[J]. Ocul Surf, 2022, 25: 26–36. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.04.003.
- [29] Bagga B, Sharma S, Gour R, et al. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis[J]. Eye (Lond), 2021, 35(5): 1326–1333. DOI: 10.1038/s41433-020-1109-4.
- [30] Di Zazzo A, Varacalli G, De Gregorio C, et al. Therapeutic corneal transplantation in *Acanthamoeba* keratitis: penetrating versus lamellar keratoplasty[J]. Cornea, 2022, 41(3): 396–401. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002880.
- [31] 冯莉娟, 贾艳妮, 李凤洁, 等. 棘阿米巴角膜炎角膜移植术后复发危险因素及治疗效果[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(7): 619–625. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200930-00673. Feng LJ, Jia YN, Li FJ, et al. Risk factors and treatment outcome of recurrent *Acanthamoeba* keratitis after corneal transplantation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(7): 619–625. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200930-00673.

(收稿日期: 2023-06-05 修回日期: 2023-08-29)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)