

造影检查,以降低误诊率。

参考文献

- 1 Zhang S, Zheng XQ, Wei X, *et al.* Evaluation of ultrasound application in diagnosis and clinical staging of thyroid cancers[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(3):193-199
- 2 胡菊萍, 栗翠英, 林红军. 超声造影对甲状腺良性结节的诊断价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2014, 16(8):534-537
- 3 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group[J]. *Croat Med J*, 2003, 44(5):635-638
- 4 李泉水, 邓水平, 陈胜华, 等. 超声对甲状腺癌漏误诊原因的探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 10:890-892
- 5 Ma JJ, Ding H, Xu BH, *et al.* Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2014, 24

(2):355-363

- 6 Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z, *et al.* Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(4):743-746
- 7 Ma BY, Jin Y, Sundar PS, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography findings for papillary thyroid carcinoma and its pathological bases[J]. *Sichuan Daxue Xuebao: Yixueban*, 2014, 45(6):997-1000
- 8 Zhou Q, Jiang J, Shang X, *et al.* Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7449-7452
- 9 Schleder S, Janke M, Agha A, *et al.* Preoperative differentiation of thyroid adenomas and thyroid carcinomas using high resolution contrast-enhanced ultrasound (CEUS)[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 61(1):13-22

(收稿日期:2016-01-26)

(修回日期:2016-02-25)

真菌性角膜炎致病菌分布、耐药性及预后不良因素分析

李正平 陈 萍 张露文 孔 俐 余 飞 王 凤

摘 要 **目的** 分析真菌性角膜炎病原菌分布、耐药性特点,同时探讨影响其患者预后的主要因素,从而为真菌性角膜炎的防治提供临床依据。**方法** 回顾性分析2010年6月~2015年6月在笔者医院诊治的195例真菌性角膜炎患者临床资料,分析其病原菌分布、耐药性特点及相关影响预后的主要危险因素。**结果** 195例眼部标本中,真菌培养阳性152例(77.9%)。主要的致病真菌属为镰刀菌属75例(49.3%),曲霉属35例(23.0%),链格孢属23例(15.1%)。常见真菌对那他霉素敏感度最高,总敏感度达到89.5%,对氟康唑敏感度最低,总敏感度62.4%。*Logistic*回归分析显示,白蛋白水平<35g/L、患病天数≥14天、病灶情况分级为Ⅲ~Ⅳ级及上皮修复时间≥21天为影响真菌性角膜炎患者预后的独立危险因素。**结论** 镰刀菌属是本地区主要的真菌性角膜炎致病菌属,其对两性霉素B敏感度最高,临床上应根据病原菌分布、药敏试验结果及影响预后的相关危险因素,合理选用抗生素,同时积极采取综合防治措施,改善患者的临床疗效及预后。

关键词 真菌性角膜炎 病原菌 药物敏感度 预后

中图分类号 R77

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.041

Change of Pathogens and Risk Factors Affecting the Prognosis for Fungal Keratitis Li Zhengping, Chen Ping, Zhang Luwen, *et al.* Department of Ophthalmology, The People Hospital of Changshou, Chongqing 401220, China

Abstract Objective To analyze the pathogens distribution, drug sensitivity of fungal keratitis, and explore main factors affecting the prognosis of patients, thus, providing basis for the prevention of fungal keratitis. **Methods** The clinical data of total 195 patients with fungal keratitis in our hospital from June 2010 to June 2015 were retrospectively analyzed, including the pathogens distribution, drug sensitivity and main factors affecting the prognosis. Results 152 specimens were positive for fungal culture in 195 specimens (77.9%). The main pathogenic fungi was *Fusarium* spp (75 cases, 49.3%), *Aspergillus* (35 cases, 23.0%) and *Alternaria* genus (23 cases, 15.1%). The main fungi's sensitivity to Natamycin was highest (89.5%), and to Fluconazole was lowest (62.4%). The logistic regression analysis showed albumin levels <35 g/L, times of the disease ≥14, the lesion classified as grade Ⅲ-Ⅳ, and epithelial healing

作者单位:401220 重庆市长寿区人民医院眼科

通讯作者:李正平,电子邮箱:lizhengpingcq01@163.com

time ≥ 21 days were independent risk factors for affecting the prognosis of patients with fungal keratitis. **Conclusion** *Fusarium* species is the main fungal pathogen in the region, which has the highest sensitivity to Amphotericin B. Based on distribution of pathogens, drug resistance results and related risk factors, the antibiotics should be rational used, and the measures were taken to improve the clinical efficacy and prognosis.

Key words Fungal keratitis; Pathogens; Drug sensitivity; Prognosis

真菌性角膜炎是临床上常见的致盲性眼病之一,随着社会生产方式的转变,其发生率在我国呈逐年上升的趋势^[1]。该病发病隐匿,病情进展迅速,并且有效的抗真菌药物较少,导致多数患者临床疗效不佳,预后差,严重影响患者的健康及生活质量^[2]。在不同地区和不同气候环境条件下,真菌性角膜炎致病菌分布存在明显的差异^[3]。因此,分析真菌性角膜炎病原菌分布、药物敏感度等特点,对于有效开展早期规范化治疗以及评估真菌性角膜炎患者预后不良因素具有重要的临床意义。本研究对笔者医院 2010 年 6 月~2015 年 6 月收治的 195 例真菌性角膜炎患者临床资料进行回顾性分析,探讨其病原菌分布、耐药性特点,同时分析相关预后不良因素,为真菌性角膜炎的有效防治提供临床依据。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2010 年 6 月~2015 年 6 月,在笔者医院眼科就诊的真菌性角膜炎患者 195 例作为研究对象,其中,男性 105 例,女性 90 例,患者年龄 10~83 岁,平均年龄 60.1 ± 12.8 岁。所有患者均满足真菌性角膜炎诊断标准,即裂隙灯下可见患者角膜浸润灶呈牙膏样,同时可见伪足或卫星灶;共聚焦显微镜检查、病灶刮片检查及真菌培养中至少有两项呈阳性。排除合并细菌、病毒感染的患者;合并躯体严重疾病的患者;正在接受药物治疗的角膜炎患者。

2. 方法:(1)标本采集、真菌培养及鉴定:在表面麻醉下,通过无菌操作刮取患者角膜溃疡边缘或溃疡底部病灶组织,涂于玻片上,并同时取标本接种于沙氏琼脂培养基(美国 Gibco 公司)中,28℃ 温箱孵育 2 周,每天观察与记录培养皿中菌落形态、色泽及生长情况。根据菌落菌丝、分生孢子的形态和结构特点进行真菌菌种鉴定。(2)体外药物敏感度检测:采用法国梅里埃公司提供的 ATB FUNGUS 2 试条检测菌种对两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、伊曲康唑、氟康唑(美国 Sigma 公司)和那他霉素(德国 Dr. Ehrenstorfer 公司)的敏感度。简要方法如下:制备 2 麦氏单位的真菌混悬液,吸取 20 μ l 加入含检测试条培养基的 EP 管中,

混匀后 35℃ 普通培养箱培养 24h,检测各试条上真菌生长情况,测定最低抑菌浓度(MIC)。根据美国国家临床实验室推荐的丝状真菌分界点判断相应菌株对药物的敏感度(MIC:两性霉素 B ≥ 2 mg/L,5-氟胞嘧啶 ≥ 32 mg/L,氟康唑 ≥ 64 mg/L,伊曲康唑 ≥ 1 mg/L,那他霉素 ≥ 50 mg/L 为耐药)。(3)临床预后:所有患者均给予 5g/L 氟康唑滴眼液、1.5g/L 两性霉素 B 滴眼液联合 3g/L 氧氟沙星眼膏,根据患者经济许可加用 50g/L 那他霉素(华北制药)。所有患者每日检查并根据临床症状及时调整用药,出院患者根据病情复查 1 次/周,连续随访 30 天。根据患者临床预后情况,将其分为预后好($n=96$)、预后中等($n=62$)及预后差($n=37$)。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 $> 20\%$,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。收集各组患者流行病学和住院临床观察指标,主要包括性别、年龄、白蛋白水平、糖皮质激素应用情况、基础疾病(糖尿病)、患病天数、病灶情况分级及上皮修复时间等因素,并比较各组间的差异。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,根据资料类型选取 χ^2 检验,并行多因素 Logistic 回归,分析影响真菌性角膜炎预后不良因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 真菌培养鉴定:195 份真菌性角膜炎患者标本送检,有 152 例真菌培养阳性,阳性检出率为 77.9%。确诊的真菌性角膜炎患者中共检出 12 个菌属 25 个菌种,其中最常见的是镰刀菌属 75 例,占 49.3%,分属 7 个菌种,主要为茄病镰刀菌 36 例(23.7%),尖孢镰刀菌 25 例(16.4%);曲霉属 35 例(23.0%),主要为黄曲霉菌 16 例(10.5%),烟曲霉菌 12 例(7.9%);链格孢属 23 例(15.1%);其他菌属 19 例(12.5%),包括枝顶孢霉属、弯孢霉属、白色念珠菌、青霉菌属等,见表 1。

表 1 真菌性角膜炎致病菌分布及构成比

致病菌	<i>n</i>	构成比(%)
镰刀菌属	75	49.4
茄病镰刀菌	36	23.7
尖孢镰刀菌	25	16.5
其他镰刀菌	14	9.2
曲霉属	35	23.0
黄曲霉菌	16	10.5
烟曲霉菌	12	7.9
其他曲霉菌	7	4.6
链格孢属	23	15.1
链格孢菌	23	15.1
其他菌属	19	12.5
合计	152	100.0

2. 致病菌耐药性分析: 常见真菌对那他霉素敏感度最高, 总敏感度达到 89.5%, 其中曲霉属敏感度最高(91.4%); 对两性霉素 B 次之, 总敏感度 85.0%, 其中镰刀菌属敏感度最高(89.3%); 对氟康唑敏感度最低, 总敏感度 62.4%, 其中曲霉属敏感度最低(51.4%), 见表 2。

表 2 常见真菌对抗真菌药物的敏感度分析 [*n*(%)]

抗菌药物	镰刀菌属 (<i>n</i> = 75)	曲霉属 (<i>n</i> = 35)	链格孢属 (<i>n</i> = 23)	总敏感度
两性霉素 B	67 (89.3)	28 (80.0)	18 (78.3)	113 (85.0)
5-氟胞嘧啶	57 (76.0)	25 (71.4)	20 (87.0)	102 (76.7)
伊曲康唑	50 (66.7)	20 (57.1)	15 (65.2)	85 (63.9)
氟康唑	51 (68.0)	18 (51.4)	14 (60.9)	83 (62.4)
那他霉素	68 (90.7)	32 (91.4)	19 (82.6)	119 (89.5)

3. 真菌性角膜炎预后不良因素分析: 对 3 组间可能的预后不良因素进行 χ^2 检验分析, 结果提示真菌性角膜炎预后不良的发生与白蛋白水平、基础疾病(糖尿病)、患病天数、病灶情况分级、上皮修复时间及那他霉素的使用具有显著的相关性($P < 0.05$); 而

3 组间性别、年龄、糖皮质激素应用情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 真菌性角膜炎预后的相关因素分析 [*n*(%)]

相关因素	预后好 (<i>n</i> = 96)	预后中等 (<i>n</i> = 62)	预后差 (<i>n</i> = 37)	χ^2	<i>P</i>
性别				0.342	0.796
男性	57 (59.4)	35 (56.5)	20 (54.1)		
女性	39 (40.6)	27 (43.5)	17 (45.9)		
年龄(岁)				0.463	0.689
<60	62 (64.6)	38 (61.3)	22 (59.5)		
≥60	34 (35.4)	24 (38.7)	15 (40.5)		
白蛋白水平(g/L)				10.423	0.009
<35	12 (12.5)	15 (24.2)	13 (35.1)		
≥35	84 (87.5)	47 (75.8)	24 (64.9)		
糖皮质激素应用				0.489	0.662
有	16 (16.7)	12 (19.4)	7 (18.9)		
无	80 (83.3)	50 (80.6)	30 (81.1)		
基础疾病				8.934	0.023
有	18 (18.8)	16 (25.8)	12 (32.4)		
无	78 (81.2)	46 (74.2)	25 (67.6)		
患病天数(天)				9.543	0.015
<14	65 (67.7)	35 (56.5)	18 (48.6)		
≥14	31 (32.3)	27 (43.5)	19 (51.4)		
病灶分级				10.753	0.007
I~II	75 (78.1)	44 (71.0)	22 (59.5)		
III~IV	21 (21.9)	18 (29.0)	15 (40.5)		
上皮修复时间(天)				12.125	0.004
<21	79 (82.3)	45 (72.6)	23 (62.2)		
≥21	17 (17.7)	17 (27.4)	14 (37.8)		
那他霉素				9.745	0.016
使用	62 (64.6)	29 (46.8)	14 (37.8)		
未用	34 (35.4)	33 (53.2)	23 (62.2)		

4. 影响真菌性角膜炎预后因素 Logistic 回归分析: 影响真菌性角膜炎预后因素为白蛋白水平 < 35(g/L)、患病天数 ≥ 14 天、病灶情况分级为 III ~ IV 级及上皮修复时间 ≥ 21 天, 而基础疾病(糖尿病)、那他霉素的使用不是影响真菌性角膜炎患者预后的独立因素, 见表 4。

表 4 影响真菌性角膜炎预后因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
常数项	-3.635	1.734	7.246	0.007	0.032	-
白蛋白水平	0.487	0.326	4.747	0.021	1.894	1.012 ~ 2.748
患病天数	0.504	0.389	5.274	0.018	2.083	1.032 ~ 3.075
病灶分级	0.489	0.295	4.578	0.012	1.946	1.045 ~ 2.841
上皮修复时间	0.521	0.396	5.845	0.009	2.125	1.096 ~ 2.966

讨 论

真菌性角膜炎是一种致盲率极高的感染性眼病,

有报道显示, 其致盲率仅次于白内障^[4]。该病具有发病隐匿, 病情进展迅速等特点, 常在发病数天内出

现角膜溃疡,如果治疗与护理不及时,将直接影响患有多样性,不同菌属致病性及对抗真菌药物的敏感度也存在明显差异,同时患者本身因体质的差异,导致了患者预后的复杂性^[5]。因此,有效的分析真菌性角膜炎病原菌分布、耐药性特点及影响其预后的相关因素,对于提高患者临床疗效,进一步改善预后水平具有重要的临床意义。

有研究显示,引起真菌性角膜炎的菌种多达 70 余种,其中镰刀菌属和曲霉菌属是主要的致病菌种^[6]。本研究真菌性角膜患者共检出病原真菌 12 个菌属,25 个菌种,其中主要致病菌属为镰刀菌属(49.3%)、曲霉属(23.0%)和链格孢属(15.1%),研究结果与国内文献报道基本一致。国外有研究报道真菌性角膜炎致病菌中白假丝酵母菌比例较高,约占 32%,这可能与患者广泛使用抗真菌药物,导致耐药性较高的光滑假丝酵母的分离率增高有关^[7]。目前临床常用的抗真菌治疗药物较少,同时不同致病菌对药物的反应也存在差异,导致病原菌耐药现象严重,临床有效率显著降低。对于真菌性角膜炎常用抗菌药有多烯类(两性霉素 B)、咪唑类(酮康唑、氟康唑)、三唑类(伊曲康唑)及 5-氟胞嘧啶等,但不同药物都存在不同程度的毒性不良反应,临床疗效也不甚理想。本研究通过检测真菌的耐药性,结果显示主要的真菌对两性霉素 B 敏感度最高,总敏感度达到 85%,但对氟康唑敏感度呈降低趋势,总敏感度为 62.4%。有研究显示,真菌性角膜炎患者对两性霉素 B 和伊曲康唑耐药性较高,这可能与不同地区抗真菌药物使用差异,导致对真菌耐药性不同有关^[8]。针对本地区真菌性角膜炎患者,可根据药敏试验结果,选择耐药性低的药物进行治疗,以提高临床治疗效果。

真菌性角膜炎作为一种眼部感染性疾病,其临床预后取决于多种因素的影响。笔者对性别、年龄、白蛋白水平、糖皮质激素应用情况、基础疾病(糖尿病)、患病天数、病灶情况分级及上皮修复时间与预后的关系进行分析,结果显示白蛋白水平 < 35 (g/L)、患病天数 ≥ 14 天、病灶情况分级为 III ~ IV 级及上皮修复时间 ≥ 21 天为影响真菌性角膜炎预后的独立危险因素。相关研究显示,部分存在自身免疫系统性疾病患者长期使用糖皮质激素或长期滴注糖皮质激素眼液可显著增加真菌性角膜炎发生率。本研究显示患病前糖皮质激素应用情况,在不同预后组间并差

者临床治疗效果与预后。真菌性角膜炎致病菌属具异无统计学意义,表明糖皮质激素的应用虽然可增加真菌性角膜炎发生率,但并不影响真菌性角膜炎预后。有研究显示,营养不良患者,白蛋白水平明显降低,其机体免疫及防御能力功能明显不足,常是导致真菌性角膜炎预后不佳的重要危险因素之一^[9]。发病时间越长,病灶越严重,感染不容易控制,相应预后也越差。病灶等级高的患者,由于溃疡面积较大,往往修复时间较长,严重者上皮不愈合,从而导致治疗失败。

综上所述,真菌性角膜炎患者的临床预后受多种因素的影响,同时其致病菌主要以镰刀菌属和曲霉属为主,临床上工作中,应根据药敏试验结果合理选用抗生素,同时针对上述影响预后的危险因素采用综合的防治措施,从而提高真菌性角膜炎患者治疗效果及预后。

参考文献

- 1 穆红梅,皮百木,李家臣,等. 真菌性角膜炎的流行病学、临床和微生物学特征分析[J]. 眼科新进展, 2013, 33(9): 879-880
- 2 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
- 3 Gupta MK, Chandra A, Prakash P, *et al.* Fungal keratitis in north India. Spectrum and diagnosis by Calcofluor white stain [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2015, 33(3): 462-463
- 4 张皇,艾明. 角膜板层清创联合无缝线羊膜移植术治疗表浅真菌性角膜炎[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(9): 1615-1617
- 5 Jain A, Shah SG, 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
- 6 Cheikhrouhou F, Makni F, Neji S, *et al.* Epidemiological profile of fungal keratitis in Sfax (Tunisia) [J]. *J Mycol Med*, 2014, 24(4): 308-312
- 7 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
- 8 邓先明,王丽娅,孙声桃,等. 真菌性角膜炎致病菌属与疾病预后的关系[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(7): 824-828
- 9 Reddy JC, Murthy SI, Reddy AK, *et al.* Risk factors and clinical outcomes of bacterial and fungal scleritis at a tertiary eye care hospital [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(2): 203-211

(收稿日期:2016-01-12)

(修回日期:2016-01-18)