

板层角膜移植治疗真菌性角膜溃疡

陈奕丰¹, 陈颖欣²

1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连, 116000; 2. 中国人民解放军北部战区总医院, 辽宁 沈阳, 110000

通讯作者: 陈颖欣, Email: cyx156@163.com

【摘要】 目的 探究板层角膜移植治疗真菌性角膜炎的手术时机、适应症、优点和预后。**方法** 通过对真菌性角膜炎的病原学和病理学特点以及板层角膜移植手术方法、手术时机、优点和预后的回顾, 讨论了板层角膜移植治疗真菌性角膜炎的优越性。**结果** 板层角膜移植术(Lamellar keratoplasty, LKP)手术安全性高、并发症少、其成本和对供体的要求较低, 能够在早期通过彻底清除病灶阻断真菌进一步向深层角膜浸润。最重要的是, LKP能够保存患者自身的后弹力层和内皮层, 一定程度上阻断了角膜移植带来的排斥反应。**结论** 真菌菌丝浸润较快, 真菌性角膜感染较其他菌种致角膜感染更严重、前房积脓更多, 因此真菌性角膜炎的早诊断和早治疗分外重要。LKP适用于炎症早期局限于角膜基质层内, 也就是中浅层角膜的溃疡, 相较于传统术式穿透性角膜移植术(Penetrating keratoplasty, PKP), LKP具有更大的安全性和优越性, 现已将LKP做为治疗非穿孔性真菌性角膜溃疡的首选术式。

【关键词】 板层角膜移植; 真菌性角膜炎; 角膜溃疡;

【文章编号】 2095-8331(2022)01-63-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-8331.2022.01.015

本文著录格式: 陈奕丰, 陈颖欣. 板层角膜移植治疗真菌性角膜溃疡[J]. 手术电子杂志, 2022, 9(1): 63-67.

Lamellar keratoplasty for fungal corneal ulcer

CHEN Yifeng¹, CHEN Yingxin²

1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. General Hospital of the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Shenyang, Liaoning 110000, China

Corresponding author: CHEN Yingxin, Email: cyx156@163.com

【Abstract】 Objective To explore the timing, indications, advantages and prognosis of lamellar keratoplasty (LKP) for fungal keratitis. **Methods** Through a review of the etiology and pathology of fungal keratitis, as well as the surgical methods, timing, advantages and prognosis of lamellar keratoplasty, the superiority of lamellar keratoplasty in the treatment of fungal keratitis was discussed. **Results** LKP surgery has high safety, fewer complications, low cost and low donor requirements, and can block the fungus from further infiltrating the deep cornea by completely removing the lesions in the early stage. The most important thing is that LKP can preserve the patient's own posterior elastic layer and endothelial layer, blocking the rejection caused by corneal transplantation to a certain extent. **Conclusion** Fungal hyphae infiltrate faster, and fungal corneal infections are more serious than other strains of corneal infections and more anterior chamber empyema. Therefore, early diagnosis and early treatment of fungal keratitis are extremely important. LKP is suitable for ulcers confined to the corneal stromal layer in the early stage of inflammation, that is, the ulcer of the middle and superficial cornea. Compared with traditional PKP, LKP has greater safety and superiority. LKP has become a treatment and the first surgical choice for non-perforated and fungal corneal ulcers now.

【Keyword】 lamellar keratoplasty; fungal keratitis; corneal ulcer

真菌性角膜炎(Fungal Keratitis,FK)是发展中国家严重感染性角膜溃疡的主要原因之一。真菌感染的重要危险因素包括植物外伤、角膜接触镜的佩戴、局部类固醇激素的应用等等。真菌性角膜炎好发于热带和亚热带地区,尤其是气候温暖潮湿的农村^[1]。在真菌性炎症早期,部分病例苔被、伪足、免疫环等表现不典型;角膜刮片氢氧化钾(KOH)湿片检查存在一定的假阴性结果^[2];且真菌培养阳性率偏低(约50%),因此难以早期实现确诊和正确治疗。许多患者到医院就诊时病程长、角膜感染严重、甚至出现穿孔。为了预防真菌化疗无效导致的严重感染甚至视力丧失,早诊、早治以及早期控制疾病发展尤为重要。现有两种主要抗真菌剂是唑类和多烯类,药物治疗适用于溃疡仅局限于角膜表浅层的病例,一旦药物治疗5-7天无效,应立即施行手术治疗以保留更多角膜组织,阻断炎症进一步向深层发展。现有手术治疗包括准分子激光治疗性角膜切削术(Phototherapeutic Keratectomy, PTK),板层角膜移植术(Lamellar keratoplasty, LKP),深板层角膜移植术(Deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)和穿透性角膜移植术(Penetrating keratoplasty, PKP)。其中LKP和DLKP被选择用于未侵入角膜深层的局灶性感染。二者相比之下,LKP可以实现更早期的干预;且术后保留角膜组织多,并发症少,适用于治疗中浅层角膜溃疡,现已成为目前治疗感染性角膜炎的首选手术方式之一。现就LKP治疗真菌性角膜炎的现状、手术过程、手术时机、与PKP的对比和术后影响预后的因素予以综述。

1 板层角膜移植

LKP顾名思义,即为浅板层移植,当角膜溃疡局限于角膜中浅层,即基质层内时,行LKP。LKP只切除角膜上皮细胞层、前弹力层、和部分基质层的角膜,LKP保留部分基质层,再将植片移植于基质层上,修补切除区域。既往认为真菌菌丝垂直生长,穿透力强;真菌性炎症发展迅速,很快就穿透角膜全层发生穿孔。即使菌丝没有进入前房,也可以引起眼内炎,因此既往认为PKP是治疗真菌性角膜溃疡最好的术式。现在,为了避免真菌感染导致的角膜穿孔,一旦确诊真菌性角膜炎就要早诊断、早治疗、早切除。LKP最大特点在于“切的薄”,可以在溃疡浸润到角膜深层前及时阻断菌丝向后弹力层和内皮层的浸润;在疾病发展早期,一定程度上阻断了角膜炎症进一步发展。LKP供体材料来源广、要求低、安全性高、术后排异反应和并发症均少于PKP且角膜内皮结构保留较为完整。在炎症早期,LKP成为控制真菌性角膜溃疡继续发展的不二之选。

2 LKP的手术时机

2.1 病原学分析 链格孢霉菌主要浸润角膜浅层,溃疡浸润深度小于前1/3角膜基质层且无明显菌丝苔被形成,极少发生前房积脓,在角膜组织中呈现地毯式水平生长。镰刀菌浸润以浅、中基质层为主,溃疡面积与其他菌种相比较、易出现角膜水肿、多见伪足且发生率高,在角膜内主要以水平方式生长,但其侵袭力较强,即使在早期进行手术干预,术后也不排除复发的可能^[3]。曲霉菌以中、深基质层为主,感染多表现为苔被、前房积脓、伪足和内皮斑,前房积脓可早期出现且发生率高于其他菌属,在角膜内以垂直和斜行方式生长,角膜基质破坏明显,组织坏死较多,临床表现局部感染严重^[3]。念珠菌以中、深基质层为主,起病急、发展迅速、溃疡面积大呈灰白色隆起。其中,链格孢霉菌浸润角膜浅层,首选药疗;如5-7天后效果不明显,则进一步选择板层角膜移植。镰刀菌呈平行生长,浸润角膜中浅层,但考虑其侵袭力强,迫切需要早期手术干预,临床上可首选LKP。曲霉菌垂直或斜行于角膜板层生长,其手术方式选择要根据角膜浸润深度决定,如果共聚焦显微镜显示真菌性炎症未浸润后弹力层仍然局限于基质层,则首选LKP;如果已经穿透基质层到达后弹力层或内皮层,可进一步选择DLKP或PKP^[4]。当LKP和DLKP预后不佳出现复发感染时,可行PKP作为补救方法。酵母菌多垂直于角膜板层生长,往往较早出现深层角膜溃疡,宜首选PKP,如果已经严重感染眼后段,需行球内容物剜除术。综上所述,早期细菌培养判断致病菌种至关重要,一来可以根据药敏结果选择最佳药疗方式,二来可以尽早确定手术方式,尽早挽救患者视力,力保后弹力层、内皮层。

2.2 病理学分析 LKP的手术时机的把控,对LKP的手术难度以及疗效有重大意义。王华等对2005年至2007年经病理检查证实的77例真菌性角膜溃疡的真菌涂片和真菌培养结果进行分析并得出结论:当溃疡深度小于前1/3角膜时,属于表浅层角膜溃疡,此时菌丝数量较少且通常有变性,刮片检查可表现为假阴性^[4],此类可首先根据药敏结果选择药物治疗;如短期药物疗效不明显,可进一步选择PTK或LKP。当溃疡累及前1/2-2/3角膜时,如共聚焦显微镜显示菌丝为平行或斜行走形,为阻断真菌菌丝进一步向深基质浸润,首选LKP。如果菌丝为垂直走行,则对预后产生一定影响,LKP可不作为首选,宜选择更为彻底的DLKP或PKP。当角膜溃疡已达后弹力层时,宜选择DLKP,能更为彻底的清除病灶,如角膜已经穿孔,PKP可作为治疗穿孔性FK的最后一道防线。对病情极为严重,视功能丧失的患者则选择全眼球剜除术。

3 LKP 治疗 FK 的最佳适应症

3.1 联合抗真菌药物治疗 ≥ 5 天, 角膜炎性反应未控制者: 真菌性角膜溃疡时, 一般首选药物治疗。现有抗真菌药主要为唑类和多烯类, 氟康唑、伊曲康唑和那他霉素为其经典用药, 但耐药率高^[5]。目前国外正在尝试把卢立康唑作为新型唑类广谱抗菌药应用于临床^[6]。但药物治疗仅作为表浅层角膜溃疡的治疗方法, 对于近深基质层的溃疡不够有效, 一旦延误病情, 将造成不可逆的角膜损伤, 故在治疗早期(5~7 天内)一旦发现药物治疗不明显, 迫切需要手术干预。

3.2 角膜溃疡直径 < 6 mm 或溃疡为偏中心的中、浅层溃疡者: 据最大线性尺寸, 上皮缺损和浸润的大小分为: 非常小(< 1 mm)、小(1~3 mm)、中等(3.1~6 mm)和大(> 6 mm)^[7-9]。溃疡的位置分为中央(溃疡影响视轴的任何部分)、旁中央(在中央和周边位置之间)和周边(整个溃疡距离角膜缘 3 mm 以内)。较大的上皮缺损显著增加了角膜穿孔的风险^[9]。马来西亚北部三级中心 Sultanah Bahiyah 医院在为真菌性角膜炎患者的回顾性研究中探讨了溃疡直径大小及位置和最终视力的关联性: 溃疡直径大和中央区溃疡与较差的最终视力成正相关($P < 0.001$)。该研究选取 103 位真菌性角膜溃疡患者, 其中溃疡直径小的 26 名患者中, 有 17 名患者(65.4%)最终视力较治疗前有所提高; 溃疡直径为中等大小的 37 名患者中, 有 16 名患者(43.2%)最终视力提高; 而在溃疡直径大的 40 名患者中, 仅有 3 名患者(7.5%)最终视力提高。此外, 在此 103 名患者中, 溃疡灶位于外周的 16 名患者中, 有 7 名患者(43.8%)最终视力提高; 在溃疡灶位于旁中央的 55 名患者中, 有 24 名患者(43.6%)最终视力提高; 而在溃疡灶位于中央区的 32 名患者中, 有 5 名患者(15.6%)最终视力提高^[9]。由此得出: 溃疡直径越大, 植片面积越大, 最终视力越差; 溃疡灶越接近中央区, 最终视力越差。综上, LKP 治疗小溃疡灶和旁中心真菌性角膜溃疡, 可获得较好最终视力。

4 LKP 与 PKP、DALK 的比较

4.1 与 PKP 相比: LKP 术后排斥反应发生率低, Mahabadi N 等的研究表明, 保留受体部分角膜基质和后弹力层可有效阻止炎症细胞和淋巴细胞的浸润, 进而阻止排斥反应^[10]。LKP 供体来源广, 近年来正在逐步尝试使用替代材料开发生物人工角膜, 如胶原蛋白、羊膜、纤维蛋白、不同来源的脱细胞组织等^[11], 为 LKP 提供更多来源的供体材料。但 LKP 只能治疗中浅层角膜溃疡, 当角膜溃疡穿孔时, 需要选择清除病灶更为彻底的 PKP。PKP 排斥率高, 术后复发率较低, 且能

够获得更好的最终视力。LKP 术后复发的患者, 可以进一步选用 PKP 作为替代方案^[12]。

4.2 与 DALK 相比: LKP 剖切平面位于深基质层, 保留部分基质层、全部后弹力层以及内皮细胞层, 植片与植床以基质-基质的方式对接; DALK 剖切平面位于后弹力层, 植片与植床以基质-后弹力层的方式对接。选择 DALK 时, 需重复逐层剥离和切除基质, 在技术上具有挑战性, 容易造成后弹力层褶皱和穿孔^[7, 13], LKP 的操作过程较为简单, 学习曲线较短, 但由于其剖切平面局限性, 清除菌丝浸润灶不及 DALK 彻底。

5 LKP 的预后及复发率

5.1 预后 LKP 的预后较好, 且在临床应用广泛, 可以在炎症早期直接切除病灶, 其手术安全性高, 眼内并发症少, 角膜材料要求较低, 可恢复有用视力^[12]。

5.2 复发特征以及原因 LKP 术后 1 周是真菌复发的高危期, 术后 2 周为观察真菌复发的关键期。如若患者主诉眼部充血疼痛流泪畏光等刺激症状加重, 视力下降明显, 前房渗出等炎症反应加重, 提示真菌复发感染^[14]。复发灶表现为植片边缘和植片植床间灰白色浸润并迅速扩大, 植片水肿加重, 难以愈合且药物治疗无效。以下是可能引起复发的几种危险因素:

5.2.1 受体因素 佩戴绷带隐形眼镜和眼表面的缝线可能会改变局部微环境, 并可能导致角膜炎。其中缝线相关并发症, 如缝线松动和断裂以及缝线断裂渗透也容易导致 LKP 术后复发感染^[15]。

5.2.2 环境因素 环境也可能在感染的发展中发挥作用, 在炎热和潮湿的月份, 发病率显著增加^[15]。因此, 板层角膜移植术后三天需开放点眼, 避免纱布覆盖过厚过热使得真菌复发^[15]。

5.2.3 菌种 由于感染的菌种不同, 真菌生长方式不同, 不同菌种导致的角膜溃疡病程发展过程及转归也不同。根据上文病原学研究总结, 镰刀菌侵袭力强, 比较顽固; 曲霉菌和酵母菌可垂直生长浸润较深, 菌丝的深层浸润在早期不易察觉, 若行 LKP 则很可能因为病灶清除不净而导致复发感染。链格孢霉主要浸润中浅层角膜, 但如果发生深层浸润, 同样可导致预后不佳^[16]。

5.2.4 术前糖皮质激素与免疫抑制剂的应用 糖皮质激素和免疫抑制剂可以降低宿主对真菌的防御力、加强真菌对角膜的侵袭力、改变真菌在角膜中的生长方式并通过减少单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的数量, 改变体内炎症细胞的分布^[17]。免疫抑制能明显延缓真菌的清除而加重病情; 地塞米松能促进菌丝壁的增厚和菌丝套菌丝结构的发生, 增强了真菌对抗宿主免疫反应的自我保护能力。LKP 术前经糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的病例, 其术后真菌复发率明显增

高,表明糖皮质激素或免疫抑制剂能降低LKP的安全性,是其危险因素^[17]。

5.2.5 后弹力层穿透 内皮斑被认为是菌丝浸润Descemet膜的标志,其分级如下:1级(1-3块内皮斑);2级(4-8块内皮斑);3级(8个以上内皮斑或致密、合并的内皮斑)。2020年Bourcier T等人对真菌病原体培养物和患病后的Descemet膜组织病理学进行了评估,对60例出现内皮斑的真菌性角膜溃疡患者进行分级:其中1级3例,2级29例,3级28例^[18]。根据calcofluor白染色和PAS染色,所有2级和3级患者在Descemet膜中都有真菌菌丝。其中3级患者的Descemet膜中发现了更多的菌丝和炎症细胞。由此证明,内皮斑是真菌浸润Descemet膜时,人体免疫系统对外来侵袭微生物的防御反应。然后对内皮斑2级3级57例患者行PKP,1级的三例患者行LKP,随访期间发现,3名接受LKP的患者中有2名复发,而PKP组的57名患者均无复发。因此当术前在裂隙灯下观察到内皮斑时,应首先考虑PKP,以降低真菌复发的风险^[18]。

5.2.6 角膜新生血管角膜是移植成功率最高的器官是因为角膜中无血管,处于免疫赦免状态。当角膜炎症进入慢性期时新生血管出现,角膜免疫赦免状态将不再维持,排斥反应风险增加^[19],故在行LKP前,一定要确保受体角膜无新生血管出现,这就更加进一步说明,LKP的实行宜早不宜晚,FK的治疗宜早不宜晚。

6 结语

FK是一项既棘手又迫切需要更好解决方法的眼科疾病。目前,抗真菌药物联合手术治疗已经达成共识,但何时手术、应用何种手术,仍然是广大学者正在积极研究的一个难题。LKP手术重在治疗溃疡仍处于深基质层中的真菌性角膜炎,且能够达到与PKP相同的术后远期效果,在FK早期彻底清除真菌感染灶,控制疾病发展,为广大患者提供更安全、成本更低的治疗方法和更好的生活质量。近年来,LKP技术正在稳步发展,相信很快,LKP将扎根基层医院,让农村植物外伤FK的患者更早得到更先进的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lottie Brown, Astrid K Leck, Michael Gichangi, et al. The global incidence and Diagnosis of fungal keratitis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2021, 21(3): 49-57.
- [2] Bourcier T, Sauer A, Dory A, et al. Fungal keratitis[J]. Journal francais d'ophtalmologie, 2017, 40(9): 307-313.
- [3] Donovan C, Arenas E, Ayyala RS, et al. Fungal keratitis: Mechanisms of infection and management strategies[J]. Survey of Ophthalmology, 2021, 8(2).
- [4] 王华,林锦镛.真菌性角膜炎病原及病理学检查结果分析[J].中国实用眼科杂志,2009,27(06):659-661.
- [5] Raj N, Vanathi M, Ahmed N H, et al. Recent Perspectives in the Management of Fungal Keratitis[J]. Journal of Fungi, 2021, 7(11): 907-932.
- [6] Todokoro D, Suzuki T, Tamura T, et al. Efficacy of Luliconazole Against Broad-Range Filamentous Fungi Including *Fusarium solani* Species Complex Causing Fungal Keratitis[J]. Cornea, 2019, 38(2): 238-242.
- [7] Joanne L Peterson, Brian P Ceresa. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in the Corneal Epithelium[J]. Cells, 2021, 10(9): 2409-2423.
- [8] Darren Shu Jeng Ting, Mohamed Galal, Bina Kulkarni, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Fungal Keratitis in the United Kingdom 2011-2020: A 10-Year Study[J]. Fungi, 2021, 7(11): 966-980.
- [9] Tze-Suen C, Chew-Ean T, Din N M. Fungal Keratitis in a Tertiary Hospital in Malaysia[J]. Cureus, 2021, 13(9): 18389-18395.
- [10] Mahabadi N, Czyz C N, Tariq M, et al. Corneal Graft Rejection[J], 2018, 52(4): 375-396.
- [11] Mahdavi S S, Abdekhodaie M J, Mashayekhan S, et al. Bioengineering approaches for corneal regenerative medicine[J]. Tissue engineering and regenerative medicine, 2020, 17(5): 567-593.
- [12] Gong Y, Xin M. Incidence of recurrent fungal keratitis after primary keratoplasty and visual outcome and prognosis after intervention for the recurrence[J]. Medicine, 2019, 98(24): 15910-15926.
- [13] Karimian F, Feizi S. Deep anterior lamellar keratoplasty: indications, surgical techniques and complications[J]. Middle East African Journal of Ophthalmology, 2010, 17(1): 28-54.
- [14] Poltanova T I, Belousova N Y. Recurrence of fungal keratitis in corneal transplant[J]. Kazan medical journal, 2018, 99(1): 148-150.
- [15] Norman van Rhijn, Michael Bromley. The Consequences of Our Changing Environment on Life Threatening and Debilitating Fungal Diseases in Humans[J]. Fungi, 2021, 7(5): 367-385.
- [16] Namrata Sharma, Manpreet Kaur, Jeewan S. Titiyal, et al. Infectious keratitis after lamellar keratoplasty[J]. Survey of Ophthalmology, 2021, 66(4): 623-643.
- [17] Karl Anders Knutsson, Alfonso Iovieno, Stanislav Matuska, et al. Topical Corticosteroids and Fungal Keratitis: A Review

- of the Literature and Case Series[J]. J Clin Med, 2021, 10(6): 1178–1189
- [18] Xiaolin Qi, Ting Liu, Man Du, et al. Endothelial Plaques as Sign of Hyphae Infiltration of Descemet's Membrane in Fungal Keratitis[J]. J Ophthalmol, 2020, 5(26): 1–6.
- [19] Altenburger AE, Bachmann B, Seitz B, et al. Morphometric analysis of postoperative corneal neovascularization after high-risk keratoplasty: herpetic versus non-herpetic disease[J]. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2012, 250(11): 1663–1671.

(上接第 38 页)

- Laparoscopic uterosacral ligament uterine suspension compared with vaginal hysterectomy with vaginal vault suspension for uterovaginal prolapse [J]. International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction, 2006, 17(1): 79–83.
- [18] GIUGALE L E, MELNYK A I, RUPPERT K M, et al. Total Vaginal Hysterectomy With Uterosacral Ligament Suspension Compared With Supracervical Hysterectomy With Sacrocervicopexy for Uterovaginal Prolapse [J]. Obstetrics and gynecology, 2021, 138(3): 435–442.
- [19] JELOVSEK J E, GANTZ M G, LUKACZ E, et al. Success and failure are dynamic, recurrent event states after surgical treatment for pelvic organ prolapse[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2021, 224(4):362.
- [20] BULLER J L, THOMPSON J R, CUNDIFF G W, et al. Uterosacral ligament: description of anatomic relationships to optimize surgical safety [J]. Obstetrics and gynecology, 2001, 97(6): 873–879.
- [21] 黄璐, 陈春林, 刘萍, 等. 在体女性主韧带及宫骶韧带数字化三维模型构建及其意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6):453–456.
- [22] 段磊, 鲁永鲜, 沈文洁, 等. 经阴道宫骶韧带高位悬吊术的远期疗效研究[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(6): 363–368.
- [23] 梁诗琪, 陈春林, 刘萍, 等. 盆腔器官脱垂患者宫骶韧带与输尿管、直肠解剖关系的 MRI 三维重建研究[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 27–33.