

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.06

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.06>

· 综述 ·

顽固性真菌性角膜炎现代治疗技术

朱佩文, 梁荣斌 综述 邵毅 审校

(南昌大学第一附属医院眼科, 南昌 330006)

[摘要] 在热带和亚热带国家, 真菌性角膜炎是角膜盲的一个重要原因。随着现代医学的进展, 早期真菌性角膜炎通过药物或者手术治疗后治愈率有了显著改善, 但是很多真菌性角膜炎患者由于缺乏及时合理的治疗, 病情变得迁延难治, 预后较差。随着无数学者的努力, 近年来在难治性真菌性角膜炎领域在抗真菌药物、给药方式及其他治疗方式上有了一些新的进展, 目前可选的难治性真菌性角膜炎治疗方式各有特点及优劣之处。了解目前可用的抗真菌治疗方式、其适应证及不良反应等, 是处理难治性真菌性角膜炎病例的必要条件。

[关键词] 真菌性角膜炎; 顽固性真菌性角膜炎; 药物治疗; 抗真菌药物; 手术

Modern treatment techniques for recalcitrant fungal keratitis

ZHU Peiwen, LIANG Rongbin, SHAO Yi

(Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract Fungal keratitis is a significant cause of corneal blindness in tropical and subtropical countries. With the development of modern medicine, the cure rate of early fungal keratitis has been significantly improved after medical or surgical treatment. However, due to the lack of timely and reasonable treatment for many patients with fungal keratitis, the disease has become difficult to treat and the prognosis is poor. With the efforts of numerous scholars, some new advances have been made in the treatment of recalcitrant fungal keratitis in recent years, such as antifungal drugs and administration methods. At present, the treatment methods of recalcitrant fungal keratitis have their own characteristics, advantages and disadvantages. It is necessary to understand the available antifungal therapies, their indications and side effects for the treatment of recalcitrant fungal keratitis.

Keywords fungal keratitis; recalcitrant fungal keratitis; drug therapy; antifungal agents; surgery

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-02

通信作者 (Corresponding author): 邵毅, Email: freebee99@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81660158)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81660158).

真菌性角膜炎是由真菌感染角膜引起的角膜炎症, 于1879年首次报道。上世纪50年代后由于抗生素、激素和角膜接触镜等的应用增多, 真菌性角膜炎呈现出流行趋势。流行病学调查^[1-3]显示: 真菌感染是全世界感染性角膜炎的首要原因^[1], 约占所有的感染性角膜炎的50%^[2], 是仅次于白内障的第二大致盲性眼病^[3]。

目前已知的能够感染角膜的真菌种类有超过100种, 欧美发达国家以白色念珠菌感染为主, 发展中国家以曲霉菌和镰刀菌为主^[4]。角膜损伤(尤其是植物损伤)是真菌性角膜炎主要的诱因, 占患者总数的40%~60%^[5]。近年来角膜接触镜的使用增多, 与其相关的真菌性角膜炎发病也增多, 目前角膜接触镜被认为是导致角膜真菌感染的重要宿主危险因素, 这一危险因素在发达国家尤为明显^[5]。

早期、浅表的真菌性角膜炎主要依靠药物治疗, 部分患者常规治疗无效, 感染迁延发展形成顽固性角膜炎。事实上目前顽固性角膜炎并没有统一的诊断标准, 学者常将常规药物治疗无效的真菌性角膜炎称之为顽固性真菌性角膜炎。在临床上, 早期、浅表的真菌性角膜炎发展成顽固性真菌性角膜炎有2个主要原因, 首先是缺乏快速可靠的实验室诊断工具来确定感染菌株及其药物敏感性, 其次是药物穿透性差导致的生物利用度较低, 这使得临床治疗真菌性角膜炎的时候无法准确选择合适的治疗方案^[6], 此外在实际生活中, 就诊时间过晚, 早期真菌性角膜炎发展成顽固性真菌性角膜炎也是临床治疗真菌性角膜炎面临的重要问题之一。

随着抗真菌药物研究的深入、新型药物载体纳米颗粒和角膜交联等新技术的出现, 真菌性角膜炎的治疗模式发生了一定的转变。除传统的局部和全身治疗方式外, 在深部和顽固性角膜炎患者中, 还使用了前房、结膜和角膜基质内注射抗真菌药物治疗的方式, 取得了一定进展。

1 药物治疗

1.1 药物分类及机制

抗真菌药物可根据其分子结构和作用机理进行分类, 主要分为多烯类、唑类、嘧啶类、烯丙胺类、棘球白素类和三唑类等。

多烯类化合物是一类具有多个共轭双键和环上与共轭体系相反的重羟基化区域的抗真菌药

物。它们是两亲性的, 通过与真菌细胞膜上的甾醇(主要是麦角甾醇)结合而发挥作用。这种结合导致膜通透性改变的孔隙的形成, 导致重要的细胞质成分如单价离子($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{H}^+/\text{Cl}^-$)和小有机分子的泄漏, 最终导致真菌死亡。人类细胞对这些变化不那么敏感, 因为人类细胞含有胆固醇而不是麦角甾醇, 但是在治疗剂量下, 多烯类化合物还是有可能与人类细胞膜上的膜胆固醇结合而导致毒性^[6-8]。

唑类通过抑制羊毛甾醇14 α -脱甲基酶起作用, 这是羊毛甾醇转化为麦角固醇的必要条件。三唑类与细胞色素P450依赖羊毛甾醇14 α -脱甲基酶(cyp51或erg11p)的活性位点结合, 并通过氮原子连接铁血红素辅因子^[9]。这种抑制导致麦角固醇的消耗和14 α -甲基甾醇的积累, 如羊毛甾醇, 影响真菌细胞膜的完整性和功能, 导致细胞溶解^[6,10]。烯丙胺类抑制角鲨烯环氧化酶, 这是麦角固醇合成所需的另一种酶^[11]。棘球白素类通过抑制1,3-葡聚糖合成酶发挥作用, 而葡聚糖合成酶是真菌细胞壁的一个组成部分, 它通过破坏葡聚糖的合成, 导致细胞通透性增加和裂解^[12]。

1.2 局部用药与全身用药的选择

口服抗真菌治疗在真菌性角膜炎中的作用尚不明确。相关的唯一一项随机对照试验^[13]结果显示: 额外口服伏立康唑(voriconazole, VCV)治疗丝状真菌性角膜炎没有产生统计学意义上的收益。但是这项研究仅纳入了普通真菌性角膜炎患者, 不包括一些顽固性病例, 如巩膜或角膜缘受累、即将穿孔或穿孔等情况。同样, Rajaraman等^[14]的研究也显示: 局部应用纳他霉素(natamycin, NTM)后加入口服酮康唑(ketoconazole, KCZ)没有任何统计学上的显著优势, 但是在口服KCZ的组中愈合率更好。

有学者^[15-16]在顽固性真菌性角膜炎的病例中使用了口服抗真菌药物, 取得了一些成功。然而, 这些研究大多是单病例报告或病例数量有限。因此, 根据现有的证据, 口服抗真菌药物不推荐常规使用, 但是在顽固性真菌性角膜炎中可以考虑尝试。

1.3 常用抗真菌药物

1.3.1 多烯类

纳他霉素(Natamycin, NTM)是最常用的外用抗真菌药物, 常用浓度为5% (50 mg/mL), 使用前需摇匀^[17]。与其他在膜上形成孔的多烯类抗生

素不同, NTM通过抑制氨基酸和葡萄糖在质膜上的转运来抑制真菌的生长, 这是由于麦角固醇特异性和可逆性的抑制了膜转运蛋白而不改变细胞膜的通透性^[17]。NTM分子质量高, 穿透性较差, 因此一些学者建议同时进行角膜上皮清创术以增加其穿透性^[18]。局部应用NTM后不会发生全身吸收, 用药频率一般1~2 h 1滴, 根据临床效果在使用3~4 d后较少到6~8次每天直至愈合, 但是大多数角膜专家建议愈合后应继续使用至少四周, 每天4次。NTM具有广谱的抗真菌活性, 是治疗丝状真菌感染的首选用药^[19]。NTM对镰刀菌和曲霉均有较强的拮抗作用, 其抗菌谱包括链格孢属、念珠菌属、头孢菌素属、炭疽菌属、弯孢菌属、二孢菌属、丝孢菌属、毛癣菌属和青霉菌属^[19]。目前还没有一种抗真菌药物的滴眼液会引起严重的不良反应, 但是长期使用NTM可能与轻度刺激、发红、异物感、刺痛、灼烧感和流泪有关, 此外NTM过敏反应虽然罕见但是不能忽略。使用NTM的一个常见问题是悬浮颗粒黏附在上皮溃疡区域、穹窿部和眼睑边缘, 难以清理。

两性霉素B(amphotericin B, AMB)由链霉菌产生, 是临床上治疗真菌性角膜炎的第1种抗真菌药物, 对大多数真菌都有活性, 其中对隐球菌和假丝酵母菌转化型有较强的抑制作用, 但是对镰刀菌和镰刀菌转化型的最低抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)较高^[20]。目前AMB是治疗酵母菌感染的首选药物^[21]。AMB水溶性差, 对光敏感, 应避免冷藏。与VCZ类似, AMB也具有剂量依赖性作用, 低浓度抑菌, 高浓度杀菌^[22]。全身使用AMB不能在眼内达到有效的治疗浓度, 并且不良反应明显, 因此常将AMB配制为0.15% (1.5 mg/mL)的水溶液, 1~2 h每次滴眼。需要警惕的是结膜下注射AMB可能导致结膜下结节和角膜坏死, 应尽量避免这种给药方式^[23]。AMB常见的不良反应包括肾功能衰竭、电解质失衡和肝毒性^[24], 但局部用药较为安全, 此外AMB是孕期最安全的抗真菌药物。

1.3.2 三唑类抗真菌药物

VCZ是氟康唑的亲脂性衍生物, 可以口服也可以外用, 常用于侵袭性曲霉病和顽固性镰刀菌属和丝孢菌属感染。眼科常用外用VCZ重新配制浓度为1% (10 mg/mL)的溶液滴眼液^[25]。与其他三唑类抗真菌药相比, VCZ的作用范围较广。VCZ对念珠菌属、隐球菌属转化型和二态真菌病原体

有抗菌作用, 对大多数曲霉菌属转化型, 包括抗AMB的土霉菌转化型也有作用^[26]。VCZ的活性谱还包括镰刀菌属转化型和刺孢菌属转化型, 但对毛霉菌属的活性较小。对已知对AMB、氟康唑(fluconazole, FCZ)和伊曲康唑(itraconazole, ICZ)有抵抗力的念珠菌和曲霉具有良好的体外活性, 且MIC值较低^[27]。每小时给药1次可以使VCZ杀灭大多数真菌, 2 h给药1次也能根除曲霉和念珠菌导致的角膜感染, 但是难以根除镰刀菌性角膜炎, 因此临床上常用1~2 h 1次的给药频率。局部使用1%的VCZ滴眼液就能在房水中达到大多数真菌的MIC 90 (0.06~8 mg/L), 甚至在玻璃体中能达到抑制念珠菌属的有效浓度^[28]。口服VCZ的不良影响包括视觉障碍、色觉改变和畏光(约30%), 于1 h内出现并消退, 罕见不良反应有视幻觉或视混乱、皮疹、肝毒性、心电图改变和氟化物相关的骨骼毒性^[29]。局部VCZ可引起眼周接触性皮炎^[29]。VCZ在怀孕期间禁止使用, 因为它会导致胎儿畸形及骨骼、内脏异常^[29]。

KCZ常口服与局部使用抗真菌药联合, 剂量为200~400 mg/d, 对皮肤癣菌、酵母菌属(包括念珠菌属)、霉菌属和丝状真菌有较好的杀菌作用^[30]。由于KCZ是口服给药, 不良反应比其他局部使用的抗真菌药更明显, 口服KCZ的主要不良反应是肝毒性, 发生率为3.6%~4.2%^[20], 此外还有心脑血管、胃肠道以及皮肤和皮下组织并发症等。目前也有证据表明研究显示额外口服KCZ与局部单独使用NTM治疗真菌性角膜炎相比收益没有达到统计学标准^[14], 因此口服KCZ联合治疗顽固性真菌性角膜炎需要结合实际情况慎重考虑。

1.3.3 棘球白菌素类抗真菌药

棘球白菌素类是一类半合成脂肽, 通过抑制真菌细胞壁多糖 β -1,3-d-葡聚糖的合成来破坏真菌细胞壁^[20]。因此对念珠菌属而言, 棘球白菌素类是杀菌剂, 而对曲霉菌属, 棘球白菌素类只起到抑制作用^[20]。棘球白菌素类制剂在肠道内难以吸收, 常肠外给药, 如静脉注射或者局部用药。卡泊芬净是棘球白菌素类常用的一种药物, 局部用药浓度为0.5%~1%, 其疗效与AMB和NTM接近^[31]。

2 现代新的治疗方式

由于药物的渗透能力较差, 滴眼液、眼膏等局部给药和全身用药治疗深部真菌性角膜炎效果

均不理想。这促使研究人员需找新的给药方式, 载药角膜接触镜、前房注射和基质内注射相继出现并得以推广, 结膜下给药也屡见不鲜, 但目前还没有被广泛应用^[32]。这些给药方式的主要优点是确保感染部位药物浓度达到足够的水平, 在患者对其他给药方式依从性较差的情况下, 这些给药方案也能提供新的治疗方案^[33]。此外, 这些方式可以使药物不经过角膜酯酶的代谢, 从而提高生物利用度^[33]。

2.1 纳米技术

最近还有学者在研究纳米颗粒药物输送, 纳米颗粒的尺寸为1~100 nm。在过去的10年中, 纳米技术已经被用于眼科多个领域研究, 包括改良药物和传递基因到靶组织。纳米级的不同药物传递装置包括纳米颗粒、纳米管、脂质体、胶束、纳米结合物和树枝状聚合物^[32]。纳米颗粒具有各种独特的化学、电、磁、机械和光学性能, 通过纳米技术改善药物和药物输送系统的物理、化学和生物性质, 可以使眼局部药物浓度维持更久、穿透力和生物利用度更高^[34]。纳米颗粒也可作为角膜基因治疗的有效载体^[35]。但是目前纳米技术在真菌性角膜炎中的潜在应用尚待探索。

2.2 角膜交联

近年来有学者在逐渐尝试使用角膜胶原纤维交联术(corneal collagen crosslinking, CXL)来治疗角膜感染性疾病, 发现紫外线照射核黄素可以对肺炎链球菌、金葡菌、耐甲氧西林的表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌等细菌有抑制作用^[36]。之后还有研究^[37]证实角膜交联对烟曲霉菌、镰刀菌和白色念珠菌起到了抗菌作用; 同样朱子芊等^[38-39]发现角膜交联对镰刀菌、曲霉菌和念珠菌等大部分常见真菌有抗菌作用。这些尝试证明CXL是治疗角膜真菌感染的有效手段。角膜交联治疗感染性角膜炎的可能途径有3个, 首先是核黄素的光活化通过氧化作用破坏微生物的RNA和DNA, 其次是核黄素使角膜基质硬化对溶解酶的抵抗力上升, 最后是紫外线的杀灭作用^[40]。

3 手术干预

真菌性角膜炎首先应采用药物治疗, 在药物治疗有效患者情况好转的情况下, 应维持药物治

疗, 等到感染情况稳定或者感染清除后角膜瘢痕的部位、大小、深度及对视力的影响来判断是否进行手术以及术式选择^[41]。药物治疗对浅表的真菌性感染效果较好, 对于较重的、感染较深的真菌性角膜炎药物治疗受限于其渗透能力往往难以取得较好的疗效^[42]。如果药物治疗无效甚至感染加重, 角膜出现穿孔趋势或者已经穿孔, 则应根据感染灶的具体情况, 选择合适的手术方式继续进行治疗。常用术式包括板层角膜移植术和深板层角膜移植术、角膜清创术联合结膜瓣遮盖术或羊膜移植术和穿透性角膜移植术等, 目前临床上常用板层角膜移植术和深板层角膜移植术, 这2种手术方式可以直接切除感染灶而有效的治疗真菌性角膜炎, 且对角膜材料的要求较低。穿透性角膜移植术是治疗严重真菌性角膜炎比较理想的术式, 术中还可联合前房抗真菌药物冲洗, 能更彻底的清除病变组织, 达到保留眼球和部分视功能的目的, 但往往受限于人角膜供体或其替代材料难以大规模推广^[43]。

4 结语

顽固性真菌性角膜炎是一种复杂的难以取得较好疗效的角膜感染性疾病, 目前可供选择于顽固性真菌性角膜炎的治疗方式越来越多, 药物的种类也较为复杂, 更好地了解现有抗真菌药物的抗菌谱、用药方式和药代动力学可能有助于改善顽固性真菌性角膜炎的预后。目前顽固性真菌性角膜炎提倡多元化治疗方案。常见的治疗方案为在病变局限于角膜浅层时以药物治疗为主, 病变涉及角膜浅基质层时常联合手术清创, 病变涉及角膜深基质层时应及时行角膜移植术。药物治疗方面在未明确感染菌株及其药物敏感性时采取经验治疗, NTM和VCZ是目前顽固性真菌性角膜炎最常用的药物, 其中NTM是首选药物, 而局部使用VCZ常作为患者对NTM无反应时的替代或补充药物, 在药敏实验之后采用2种或2种以上敏感药物的联合治疗。由于不良反应较局部用药明显, 常规情况下不推荐全身性使用抗真菌药物, 但在角膜溃疡穿孔、巩膜受累或眼内炎等情况下考虑。此外在面对顽固性真菌性角膜炎时, 条件允许的情况下还可以在手术/药物治疗同时考虑角膜基质内注射、前方注射等给药途径或者角膜交联等新的治疗方式, 可能有意想不到的收获,

但是需要注意的是, 有的新疗法如载药角膜接触镜、泪道缓释剂和纳米颗粒药物输送等临床效果尚未经过系统论证, 在选用时应当慎重。

参考文献

- Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, et al. Fungal keratitis: epidemiology, rapid detection, and antifungal susceptibilities of fusarium and aspergillus isolates from corneal scrapings[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6395840.
- Ghosh AK, Gupta A, Rudramurthy SM, et al. Fungal keratitis in north India: spectrum of agents, risk factors and treatment[J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(11/12): 843-850.
- Hu LT, Du ZD, Zhao GQ, et al. Role of TREM-1 in response to aspergillus fumigatus infection in corneal epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 288-293.
- 闻兴慧. 重症真菌性角膜炎患者流行病学、病原学及危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11): 2670-2672.
WEN Xinghui. Epidemiology, etiology and risk factors of severe fungal keratitis[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2018, 38(11): 2670-2672.
- Stapleton F, Carnt N. Contact lens-related microbial keratitis: how have epidemiology and genetics helped us with pathogenesis and prophylaxis[J]. *Eye*, 2012, 26(2): 185-193.
- Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, et al. Fungal keratitis: an overview of clinical and laboratory aspects[J]. *Mycoses*, 2018, 61(12): 916-930.
- Sokolov SS, Trushina NI, Severin FF, et al. Ergosterol turnover in yeast: an interplay between biosynthesis and transport[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(4): 346-357.
- Thomas PA, Kalamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(3): 210-220.
- Campoli P, Perlin DS, Kristof AS, et al. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(10): 1717-28.
- Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 14(1): 13-34.
- Teng X, Wang Y, Gu J, et al. Antifungal agents: design, synthesis, antifungal activity and molecular docking of phloroglucinol derivatives[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3116.
- Patil A, Majumdar S. Echinocandins in ocular therapeutics[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(5): 340-352.
- Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Effect of oral voriconazole on fungal keratitis in the mycotic ulcer treatment trial ii (mutt ii): a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(12): 1365-1372.
- Rajaraman R. Topical 5% natamycin with oral ketoconazole in filamentous fungal keratitis: a randomized controlled trial[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2015, 4(3): 146-150.
- Altun A, Kurna SA, Sengor T, et al. Effectiveness of posaconazole in recalcitrant fungal keratitis resistant to conventional antifungal drugs[J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2014, 2014: 701653.
- Maharana PK, Sharma N, Nagpal R, et al. Recent advances in diagnosis and management of mycotic keratitis[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(5): 346-357.
- te Welscher YM, ten Napel HH, Balagué MM, et al. Natamycin blocks fungal growth by binding specifically to ergosterol without permeabilizing the membrane[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(10): 6393-6401.
- 陈美娟. 角膜清创术联合那他霉素治疗真菌性角膜炎的临床疗效观察[J]. *中华眼科医学杂志*, 2015, 5(1): 10-13.
CHEN Meijuan. Outcomes of patients with fungal keratitis following combination treatment with debridement and natamycin[J]. *Chinese Journal of Ophthalmologic Medicine*, 2015, 5(1): 10-13.
- Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11): 1678-1689.
- Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1): 51-83.
- Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects[J]. *Mycoses*, 2018, 61(12): 916-930.
- 傅甜. 用于治疗真菌性角膜炎的壳聚糖纳米脂质两性霉素B新型药物运送载体的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
FU Tian. Ocular amphotericin B delivery by chitosan-modified nanostructured lipid carriers for fungal keratitis therapy[D]. Nanchang: Nanchang University, 2018.
- O'Day DM, Smith R, Stevens JB, et al. Toxicity and pharmacokinetics of subconjunctival amphotericin B. An experimental study[J]. *Cornea*, 1991, 10(5): 411-417.
- Müller GG, Kara-José N, Castro Rs DE. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration[J]. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 2013, 72(2): 132-141.
- Parchand S, Gupta A, Ram J, et al. Voriconazole for fungal corneal ulcers[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 1083.
- González GM, Fothergill AW, Sutton DA, et al. In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi[J]. *Med Mycol*, 2005, 43(3): 281-284.
- Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Global trends in the antifungal

- susceptibility of cryptococcus neoformans (1990 to 2004)[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(5): 2163-2167.
28. Senthilkumari S, Lalitha P, Prajna NV, et al. Single and multidose ocular kinetics and stability analysis of extemporaneous formulation of topical voriconazole in humans[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(11): 953-960
 29. Sahay P, Asif MI, Maharana PK, et al. Periocular contact dermatitis with use of topical voriconazole 1% in mycotic keratitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2018(2018): None.
 30. 滕芳芳. 酮康唑-姜黄素载药纳米系统抗菌活性协同作用的研究[D]. 济南: 济南大学, 2017.
TENG Fangfang. Enhanced effect in combination of curcumin-and ketoconazole-loaded methoxy poly (ethylene glycol) -poly (ε-caprolactone) micelles[D]. Jinan: Jinan University, 2017.
 31. Ozturk F, Yavas GF, Kusbeci T, et al. Efficacy of topical caspofungin in experimental fusarium keratitis[J]. *Cornea*, 2007, 26(6): 726-728.
 32. 姜亚萍, 陈轶卉. 真菌性角膜炎的治疗进展[J]. *国际眼科杂志* 2015, 15(9): 1542-1545.
JIANG Yaping, CHEN Yihui. Advances of the treatment for fungal keratitis[J]. *International Eye Science*, 2015, 15(9): 1542-1545.
 33. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, et al. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(12): 1735-1737.
 34. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities[J]. *Arabian J Chem*, 2017, 12(7): 908-931.
 35. 秦琴, 石韵洁, 赵敏. Entranster™纳米载体介导大鼠角膜CD25 siRNA转染的效果及安全性评估[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(10): 888-895.
QIN Qin, SHI Yunjie, ZHAO Min. The efficiency and safety assessment of Entranster™ nanoparticle carrier for CD25 siRNA transfection in rat cornea[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2016, 34(10): 888-895.
 36. Jiang LZ, Qiu SY, Li ZW, et al. Therapeutic and inducing effect of corneal crosslinking on infectious keratitis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(12): 1820-1823.
 37. Özdemir HB, Kalkanci A, Bilgihan K, et al. Comparison of corneal collagen cross-linking (PACK-CXL) and voriconazole treatments in experimental fungal keratitis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(1): e91-e96.
 38. 潘士印, 安娜, 肖湘华, 等. 角膜胶原交联方法联合那他霉素抗真菌效果研究[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(1): 14-20.
PAN Shiyin, AN Na, XIAO Xianghua, et al. Antifungal effect of combined application of corneal collagen cross-linking and natamycin[J]. *International Eye Science*, 2019, 19(1): 14-20.
 39. 朱子芊. 角膜胶原交联治疗真菌性角膜炎的实验性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
ZHU Ziqian. Antimicrobial efficacy of Corneal Cross-linking in vitro and in vivo for fusarium solani: a potential new treatment for fungal keratitis[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
 40. 张翠英. 核黄素联合360nmUVA或440nm蓝光角膜胶原交联治疗兔真菌性角膜炎的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
ZHANG Cuiying. Experimental study of curative effect regarding corneal cross-linking treatment of riboflavin combined with 360nm VA or 440 nm blue-light for fungal keratitis of the rabbits[D]. Jinan: Shandong University, 2018.
 41. 罗顺荣, 吴护平, 林志荣, 等. 重视真菌性角膜炎个性化手术治疗的研究[J]. *中华眼科医学杂志*, 2018, 8(1): 1-8.
LUO Shunrong, WU Huping, LIN Zhirong, et al. Pay attention to Study on individualized surgical treatment of fungal keratitis[J]. *Chinese Journal of Ophthalmologic Medicine*, 2018, 8(1): 1-8.
 42. Lin Y, Zheng Q, Hua S, et al. Cross-linked decellularized porcine corneal graft for treating fungal keratitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9955.
 43. Kalkanci A, Yesilirmak N, Ozdemir HB, et al. Impact of iontophoresis and PACK-CXL corneal concentrations of antifungals in an in vivo model[J]. *Cornea*, 2018, 37(11): 1463-1467.

本文引用: 朱佩文, 梁荣斌, 邵毅. 顽固性真菌性角膜炎现代治疗技术[J]. *眼科学报*, 2021, 36(4): 282-287. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.06

Cite this article as: ZHU Peiwen, LIANG Rongbin, SHAO Yi. Modern treatment techniques for recalcitrant fungal keratitis[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(4): 282-287. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.06