

真菌性角膜溃疡药物治疗的研究进展

莫超婷^{1,2}, 钟海彬^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²广西壮族自治区人民医院眼科, 广西医学科学院眼科疾病医学研究所, 广西眼健康重点实验室, 广西壮族自治区卫生健康委员会眼部与相关全身疾病人工智能筛查技术重点实验室, 广西 南宁

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

真菌性角膜溃疡(Fungal Corneal Ulcer, FCU)是一种顽固性和严重威胁视力的疾病, 是一种角膜真菌的机会性感染, 具有极高的复发率及致盲率。近年来, FCU的患病率呈现逐渐增加态势, 早期及时准确地诊断和治疗是预防FCU严重并发症的核心, 必须引起我们足够的重视。本文就近年来FCU的药物治疗研究进展进行综述, 以期为临床治疗真菌性角膜溃疡提供一定的理论基础及参考依据。

关键词

真菌性, 角膜溃疡, 药物治疗, 研究进展

Advances in the Pharmacological Treatment of Fungal Corneal Ulcers

Chaoting Mo^{1,2}, Haibin Zhong^{2*}

¹Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi

²Guangxi Health Commission Key Laboratory of Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology, Guangxi Key Laboratory of Eye Health, Institute of Ophthalmic Diseases of Guangxi Academy of Medical Sciences, Department of Ophthalmology, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

Fungal corneal ulcer (FCU) is a recalcitrant and severely vision-threatening disease, an opportu-

*通讯作者。

文章引用: 莫超婷, 钟海彬. 真菌性角膜溃疡药物治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 108-114.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461752

nistic infection of corneal fungi with a very high recurrence and blindness rate. In recent years, the prevalence of FCU has shown a gradual increase, and early and timely diagnosis and treatment is the core of preventing serious complications of FCU, which must be given sufficient attention. In this paper, we review the research progress of drug treatment of FCU in recent years, with a view to providing a certain theoretical basis and reference basis for clinical treatment of fungal corneal ulcers.

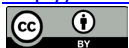
Keywords

Fungal, Corneal Ulcers, Pharmacological Treatment, Research Advances

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

FCU 是一种在亚洲和热带地区尤其常见的眼部感染疾患, 这些地区的温暖潮湿条件有利于真菌的生长, 其中农业人口较大的国家尤为面临风险, 因为与农业活动相关的眼部外伤是真菌引入的常见途径[1]。该疾患的临床表现多种多样, 起病缓慢, 但病情却迅速恶化[2]。几天内, 患者的角膜就可能出现溃疡病灶, 并且很多患者的病史和临床表现并不典型, 也可能同时合并多种感染, 在疾病的早期阶段, 易发生误诊或漏诊。如果不及时治疗, 这对患者来说可能会带来严重的后果, 比如角膜溃疡穿孔、眼内炎甚至眼球摘除, 最终导致失明[3] [4], 将严重影响患者的视力及日常生活。主要的问题在于引发病原学的真菌种类的多样性, 每种都有其独特的治疗特点和潜在的抗药性机制, 尽管当前的抗真菌药物对某些菌株有效, 但并不普遍有效。至今, 对于 FCU 的药物治疗仍缺乏一个全面、系统的认识。本文的目的是深入 FCU 药物治疗的研究发展, 通过提供对当前药物治疗选项的全面概述, 阐述它们的优点和局限性, 并为未来的研究努力和潜在的治疗创新提供基础。

2. 真菌性角膜溃疡的病因

FCU 因其病原学多样性而备受医学关注, 这是一个具有挑战性的医学难题。FCU 的致病因子涵盖多种真菌种类, 每一种都具有独特的生物特性和致病能力。大多数情况下, FCU 与丝状真菌和酵母样生物有关, 常见的与 FCU 相关的丝状真菌属于子囊菌类。而在我国致病病原菌以镰刀菌、曲霉菌和念珠菌为主, 常合并细菌感染[5]。这些真菌广泛分布于土壤、植物残骸和水源等, 它们倾向于侵入受伤或受损的角膜[6], 可能会造成严重并且影响视力的感染。为了预防和治疗 FCU, 了解风险因素和传播途径至关重要。FCU 主要与植物外伤史有关, 其他常见诱因有大量使用抗菌素、激素、长期频繁配戴角膜接触眼镜、眼表疾病及免疫功能低下者或有其他全身病者(如糖尿病等) [7]。总体来说, FCU 的致病因素繁多, 是环境中的真菌病原体 and 个体风险因素相互作用的结果, 识别这些致病因子并了解其传播途径对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。

3. 临床表现与诊断

FCU 的症状及体征与其他微生物病原体导致的感染性角膜溃疡相似, 这使得准确的临床诊断变得尤为关键和具有挑战性。在发病初期, 患者会出现局部眼部刺激症状, 如刺痛感、畏光、眼红、流泪、异

物感甚至视力下降等[8]。可在眼部裂隙灯下可窥见角膜内皮出现褶皱及水肿, 大多观察到病灶表面附有紧密粘连形成的苔垢样坏死组织, 且病灶部位无色泽、干燥。随着病情发展, 病灶基质浸润溶解导致免疫环或浅表沟形成, 病灶的邻近区域也可能出现“伪足”或卫星灶, 病灶边缘呈羽毛状边缘, 在前房中可看到灰白色脓液积聚, 角膜内皮常贴附有白色浆糊状或斑块状角膜后沉淀物。甚至可引起虹膜睫状体炎、继发性青光眼、角膜穿孔等严重并发症, 最后导致眼球萎缩[9]。FCU 的鉴别诊断也非常重要, 因为像细菌、病毒或寄生虫引起的其他类型的角膜溃疡也可能呈现相似的症状。然而, 细菌性角膜溃疡通常起病更为急性, 有明显的脓性渗透物, 进展也更快; 而单纯疱疹病毒性角膜溃疡可能在病灶上呈现树枝状溃疡[10]。

实验室检查是 FCU 诊断的核心。从角膜病损部位取得一定量的病样进行涂片镜检及培养, 以确定其致病菌, 从而初步确诊。共聚焦显微镜是一种快速、无创、非侵入性的活体组织生物显微镜检查设备, 可直观、高效地早期观察到真菌菌丝, 能动态观察角膜组织中的菌丝和孢子, 达到 88% 的敏感性和 91% 特异性, 阳性率 96.9% [11], 为临床确诊提供依据。然而随着分子医学技术的进步, 例如聚合酶链反应(PCR) 等分子诊断方法在 FCU 诊断中越来越受到重视。PCR 通过放大特定的 DNA 或 RNA 片段, 具有操作简单、快速、敏感性和重复性高、所需样本量少等优点, 但尚有不足, 如只能检测已知 DNA 序列和引物的生物体, 无法评估临床治疗效果, 并且需要更加高昂的成本[12]。总结而言, FCU 的诊断过程涵盖了从传统的显微技术到前沿的分子技术等一系列医学诊断工具。这些工具在医生的手中发挥着至关重要的作用, 它们能够帮助医生准确地地区分 FCU 与其他相似疾病的细微差别, 确保诊断的精确性。诊断的准确性不仅关系到医生对病情的准确判断, 更直接影响着后续治疗方案的选择以及患者的康复进程。因此, 对于 FCU 的诊断, 我们必须严谨而细致, 充分利用现有的医学诊断工具, 确保每一位患者都能得到最适合自己的治疗方案, 从而加速康复, 恢复健康。

4. 目前的药物治疗手段

FCU 的治疗药物, 依据其独特的药性和作用机制, 目前可以细致划分为多烯类、唑类、嘧啶类、棘球白菌素类以及丙烯胺类等多种类别。这些药物各具特色, 对 FCU 的治疗展现出不同的效果, 以下对各种药物的作用效果进行总结评述。

4.1. 多烯类抗真菌药物

多烯类药物是常用于治疗 FCU 的抗真菌药物, 其中包括两性霉素 B 和那他霉素等。多烯类药物以其独特的抗真菌作用在 FCU 治疗中占据一席之地, 这些药物具有广谱抗真菌活性, 并且对多种真菌菌株都具有较高的敏感性。两性霉素 B 的作用机制是通过与真菌细胞膜中的麦角固醇结合, 干扰细胞膜的完整性, 引起真菌细胞死亡[13]。而那他霉素与两性霉素 B 相比, 那他霉素具有更好的耐受性和更低的肾毒性。研究表明, 那他霉素在治疗 FCU 方面的疗效与两性霉素 B 相当, 但其应用更为方便和安全。而两性霉素 B 的应用受到其肾毒性和静脉给药的局限, 限制了其在临床上的广泛应用。当前, 那他霉素已广泛用于 FCU, 其疗效较好, 但因其分子质量较大, 所以那他霉素渗透性差, 在局部给药后生物利用度仅为 2%, 且长时间使用那他霉素会出现眼部红肿、异物感以及刺痛等不良反应, 因此通常不作为角膜深部重度感染的首选药物[14]。

4.2. 唑类抗真菌药物

抗真菌药物的唑类分为咪唑类和三唑类两个主要种类。咪唑类药物, 例如酮康唑和咪康唑, 由于对哺乳动物的 P450 酶系统具有较强的抑制效果, 可能会导致较严重的肝肾毒性和其他不良反应。因此, 在

临床上, 它们主要作为治疗皮肤真菌感染的外用药。相比之下, 三唑类药物, 如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑, 对 P450 酶系统中的某些异构酶更加敏感, 从而在保护 P450 酶系统的同时减少毒副作用, 成为治疗真菌感染的主要唑类药物[15]。其中伏立康唑(Voriconazole, VCZ)是一种新型二代三唑类抗真菌药物, 其抗真菌作用效果较其他传统抗真菌药物强, Marangon 等人证明了 VCZ 对两性霉素 B、氟康唑及伊曲康唑耐药的曲霉菌和念珠菌属有较低的最小抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC), 对镰刀菌的抗菌活性则变异较大[16] [17], 其口服生物利用率高达 96%, 穿透力更强。有研究表明[18], 两性霉素 B 和氟康唑的抗菌活性均不如 VCZ 强。为了提高治疗效果, 这些局部滴眼液在 FCU 的治疗中常常并非单独使用, 联合使用能够增加疗效, 表现出更高的抗真菌活性, 且在缓解患者主观症状、缩短病程、控制溃疡进展以及改善预后方面具有显著的效果。但在治疗 FCU 时, 使用唑类药物时应注意控制用药剂量以及监测不良反应如肝毒性、视觉改变和皮肤反应情况[19]。有研究报道, 部分患者在用药 VCZ 后的 30 分钟会出现一过性视觉障碍[14] [20]。并且禁止使用 VCZ 作为在怀孕期间的治疗药物, 因为 VCZ 可能有胎儿致畸、骨骼及内脏发育异常等风险[21]。

4.3. 嘧啶类抗真菌药物

在 FCU 患者的治疗过程中, 嘧啶类抗真菌药物扮演了重要的角色, 其中氟胞嘧啶更是常被选用的药物之一。经国内外眼科领域的研究学者们的深入探索与实验验证, 氟胞嘧啶的应用效果已得到了广泛的认可与肯定[22]。氟胞嘧啶是一种人工合成的抗真菌药物, 它在抗真菌治疗中具有独特的药理作用。然而, 值得注意的是, 它的抗菌谱相对较为有限。具体而言, 氟胞嘧啶主要对念珠菌、隐球菌以及曲菌中的少数菌株展现出了良好的抗菌活性。但正因为其抗菌谱的局限性, 长期使用或不当使用容易导致病原体产生抗真菌耐药性, 从而影响治疗效果。此外, 氟胞嘧啶在治疗过程中也可能引发一些不良反应。常见的包括胃肠道反应, 如恶心、呕吐、腹泻等; 还有可能出现变态反应, 如皮疹、过敏反应等。这些不良反应可能给患者带来不适, 甚至影响治疗的顺利进行。因此, 在使用氟胞嘧啶时, 需要严格遵循用药指导, 确保患者了解并遵循用药注意事项。同时, 要合理控制药物的剂量和使用时间, 避免过量使用或长期使用, 以减少不良反应的发生。

4.4. 棘球白菌素类抗真菌药物及丙烯胺类抗真菌药物

近年来, 抗真菌药物领域取得了显著进展, 包括棘球白菌素类、丙烯胺类、抗菌肽及免疫制剂等药物的涌现[23]。棘球白菌素类药物以其卓越的抗菌活性受到广泛关注, 其通过抑制真菌细胞壁 β -1, 3-葡聚糖的合成, 破坏真菌细胞壁的结构, 从而迅速杀灭病原体, 有效改善患者的病情。其中, 米卡芬净作为棘球白菌素类的代表药物, 对 FCU 常见的病原菌如念珠菌及曲霉菌展现出了较强的杀伤作用。然而, 值得注意的是, 米卡芬净对镰刀菌的作用相对较弱, 因此在应用时需要充分考虑病原体种类[24]。关于米卡芬净在 FCU 的临床应用, 目前仍需要更多的研究证据来支持其疗效和安全性。另一方面, 丙烯胺类药物通过抑制角鲨烯环化酶, 进而特异性地阻碍真菌麦角甾醇的合成, 从而达到抗真菌的效果。这类药物的特点在于肝毒性低、毒副作用较少, 对其他药物的代谢影响也较小。特比萘芬作为丙烯胺类的代表药物, 在 FCU 的治疗中具有一定的应用潜力。然而, 需要注意的是, 特比萘芬滴眼液的溶解性不佳且刺激性较高, 可能引发刺激性泪液的产生, 从而影响眼部的治疗效果[25]。因此, 在 FCU 患者的治疗中, 特比萘芬的使用并不像其他抗真菌药物那样广泛。此外, 特比萘芬的治疗效果还需要通过大量的样本数据来进行验证, 以确保其在 FCU 治疗中的有效性和安全性。

综上所述, 虽然新型抗真菌药物为 FCU 的治疗提供了更多选择, 但在实际应用中仍需谨慎选择药物, 充分考虑病原体种类、药物作用机制以及患者的具体情况。同时, 还需要进一步开展临床研究, 积累更

多的样本数据, 以验证这些药物在 FCU 治疗中的疗效和安全性。

5. 新兴及新型药物治疗

对于 FCU 患者, 使用抗真菌滴眼液滴眼是一种常见的治疗方式。这种给药方式无创且经济有效, 然而滴眼液在眼部的生物利用度却相对较低。首先, 滴眼液在角膜上停留的时间较短。由于角膜表面具有自洁机制和泪液排出功能, 滴入的药物很快会被冲洗掉或排出体外。因此, 即使频繁地使用抗真菌滴眼液也难以保证足够高效的治疗作用。其次, 在使用过程中存在其他因素影响着药物吸收和利用率。例如, 人眼球运动不断变化导致了药物分布不均匀; 鼻黏膜吸附作用可能会减少药物到达目标组织; 同时泪液流失也造成了大量药物损耗。据统计数据显示, 最后仅有不到 5% 的抗真菌成分能够发挥治疗效果[26] [27], 为保证治疗浓度, 局部用药物必须频繁使用, 这会导致眼部刺激、加重药物毒性作用、增加经济负担以及患者的依从性降低[28] [29]。新型抗真菌药物载体在眼部应用中的重要性不言而喻。除了延长药物在眼表停留的时间, 它还需要克服眼表泪膜等眼部屏障以提高药物生物利用度并减少各种抗真菌药物的不良反应[29] [30]。近年来, 随着科学技术的不断进步, 研究者们致力于开发出各种纳米制剂, 以期实现药物的精准递送和改良药物特性。在抗真菌药物领域, 这一努力尤为重要, 因为纳米制剂能够选择性地药物输送到目标部位, 提高药物的疗效并减少副作用。特别是在真菌性角膜溃疡这一疾病的治疗中, 纳米制剂的应用更是展现出了广阔的前景。在真菌性角膜溃疡的背景下, 采用纳米制剂已经成为一种有前景的治疗方法, 并制备了抗真菌药物的眼部给药体系, 如纳米胶束、纳米水凝胶、脂质纳米颗粒、纳米悬浮液、自纳米乳化药物传递系统、立方体纳米颗粒等[31] [32]。随着新型抗真菌药物的问世, 我们可以期待在未来的临床实践中获得更多有效、安全、抗真菌活性高及耐受性强的药物选择, 为患者提供更好的治疗效果。但因新兴及新型药物的研究大部分停留在实验阶段或临床治疗数据量小, 目前仍需要大量证据来证明其有效性和安全性。

6. 小结

综上所述, FCU 的主要治疗策略是抗真菌药物治疗。这种非侵入性的治疗方法相对安全, 通常被作为一线治疗手段。然而, 若长期治疗未能取得明显效果, 病情可能进一步恶化, 发展至角膜穿孔的严重阶段。在这种情况下, 就需要进行角膜移植手术, 甚至可能不得不面临眼球摘除的风险, 这给患者带来了极高的致盲威胁。FCU 在眼科领域仍然是一个复杂且棘手的挑战。随着精准医疗技术的不断进步, 我们越来越关注于针对个体患者的特异性治疗和抗真菌药物的精准应用。然而, 目前仍有许多挑战和问题亟待解决。例如, 如何提高药物的穿透性, 使药物能够更有效地到达并作用于病灶; 如何降低病原体对药物的耐药性, 以确保治疗的持续有效; 同时, 如何在保证疗效的前提下, 减少药物可能带来的副作用。为了应对这些挑战, 我们需要不断深入研究 FCU 的发病机制和治疗机制, 通过实践探索新的治疗策略和方法。我们期望通过疾病的早期诊断和及时干预, 为患者提供更加精准和个性化的治疗方案, 以进一步保护患者的视力, 改善预后, 降低手术率, 提高治愈率。未来, 我们期待在 FCU 的治疗领域取得更多的突破和创新, 为患者带来更好的治疗体验和效果。

参考文献

- [1] Panda, A., Satpathy, G., Nayak, N., *et al.* (2007) Demographic Pattern, Predisposing Factors and Management of Ulcerative Keratitis: Evaluation of One Thousand Unilateral Cases at a Tertiary Care Centre. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **35**, 44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01417.x>
- [2] 谢立信. 真菌性角膜炎[J]. 中华眼科杂志, 2003, 39(10): 638-640.
- [3] Thomas, P.A., Leck, A.K. and Myatt, M. (2005) Characteristic Clinical Features as an Aid to the Diagnosis of Suppur-

- ative Keratitis Caused by Filamentous Fungi. *The British Journal of Ophthalmology*, **89**, 1554-1558. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.076315>
- [4] Burton, M.J., Pithuwa, J., Okello, E., *et al.* (2011) Microbial Keratitis in East Africa: Why Are the Outcomes So Poor? *Ophthalmic Epidemiology*, **18**, 158-163. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.595041>
- [5] 钟文贤, 谢立信, 史伟云, 等. 真菌性角膜炎 654 例感染谱分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(24): 1681-1685.
- [6] 马琳, 谢立信. 角膜致病真菌的流行病学[J]. 中国实用眼科杂志, 2006, 24(4): 352-356.
- [7] Tanure, M.A., Cohen, E.J., Sudesh, S., *et al.* (2000) Spectrum of Fungal Keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea*, **19**, 307-312. <https://doi.org/10.1097/00003226-200005000-00010>
- [8] 童渝眉, 杨波, 李军. 氟康唑加冰敷治疗真菌性角膜炎[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2011, 33(11): 855-856.
- [9] Liesegang, T.J. (1992) Bacterial Keratitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, **6**, 815-829. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(20\)30484-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(20)30484-0)
- [10] Darougar, S., Wishart, M.S. and Viswalingam, N.D. (1985) Epidemiological and Clinical Features of Primary Herpes Simplex Virus Ocular Infection. *The British Journal of Ophthalmology*, **69**, 2-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.69.1.2>
- [11] Das, S., Samant, M., Garg, P., *et al.* (2009) Role of Confocal Microscopy in Deep Fungal Keratitis. *Cornea*, **28**, 11-13. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318181cfff>
- [12] 胡嘉纯, 高娜. 真菌性角膜炎诊治方法的研究进展[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2023, 13(4): 221-223, 227.
- [13] Walker, L., Sood, P., Lenardon, M.D., *et al.* (2018) The Viscoelastic Properties of the Fungal Cell Wall Allow Traffic of AmBisome as Intact Liposome Vesicles. *mBio*, **9**, e02383-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02383-17>
- [14] Sharma, N., Bagga, B., Singhal, D., *et al.* (2022) Fungal Keratitis: A Review of Clinical Presentations, Treatment Strategies and Outcomes. *The Ocular Surface*, **24**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.001>
- [15] Lepesheva, G.I. and Waterman, M.R. (2007) Sterol 14 α -Demethylase Cytochrome P450 (CYP51), a P450 in All Biological Kingdoms. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1770**, 467-477. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2006.07.018>
- [16] Marangon, F.B., Miller, D., Giaconi, J.A., *et al.* (2004) *In Vitro* Investigation of Voriconazole Susceptibility for Keratitis and Endophthalmitis Fungal Pathogens. *American Journal of Ophthalmology*, **137**, 820-825. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.11.078>
- [17] Jurkunas, U.V., Langston, D.P. and Colby, K. (2007) Use of Voriconazole in the Treatment of Fungal Keratitis. *International Ophthalmology Clinics*, **47**, 47-59. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e318036bd47>
- [18] 毛彦娜, 田亮, 刘炜, 等. 不同抗真菌药物治疗儿童侵袭性肺曲霉病疗效比较[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(9): 774-776, 779.
- [19] Hariprasad, S.M., Mieler, W.F., Lin, T.K., *et al.* (2008) Voriconazole in the Treatment of Fungal Eye Infections: A Review of Current Literature. *The British Journal of Ophthalmology*, **92**, 871-878. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.136515>
- [20] Sahay, P., Goel, S., Nagpal, R., *et al.* (2020) Infectious Keratitis Caused by Rare and Emerging Micro-Organisms. *Current Eye Research*, **45**, 761-773. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1708407>
- [21] 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.
- [22] Suwal, S., Bhandari, D., Thapa, P., *et al.* (2016) Microbiological Profile of Corneal Ulcer Cases Diagnosed in a Tertiary Care Ophthalmological Institute in Nepal. *BMC Ophthalmology*, **16**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0388-9>
- [23] 高宁, 杨瑞波. 真菌性角膜炎的治疗[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(3): 253-260.
- [24] Patil, A. and Majumdar, S. (2017) Echinocandins in Ocular Therapeutics. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **33**, 340-352. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0186>
- [25] 王鹏, 刘建宗, 吕兰存. 特比萘芬治疗真菌性角膜炎的实验和临床研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 21(12): 910-912.
- [26] Sun, X., Sheng, Y., Li, K., *et al.* (2022) Mucoadhesive Phenylboronic Acid Conjugated Chitosan Oligosaccharide-Vitamin E Copolymer for Topical Ocular Delivery of Voriconazole: Synthesis, *in Vitro/Vivo* Evaluation, and Mechanism. *Acta Biomaterialia*, **138**, 193-207. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.047>
- [27] Suvarna, P., Chaudhari, P., Birangal, S., *et al.* (2022) Voriconazole-Cyclodextrin Supramolecular Ternary Complex-Loaded Ocular Films for Management of Fungal Keratitis. *Molecular Pharmaceutics*, **19**, 258-273. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00746>
- [28] Ye, Y., He, J., Wang, H., *et al.* (2022) Cell Wall Destruction and Internal Cascade Synergistic Antifungal Strategy for Fungal Keratitis. *ACS Nano*, **16**, 18729-18745. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c07444>

- [29] Li, J., Li, Z., Liang, Z., *et al.* (2018) Fabrication of a Drug Delivery System That Enhances Antifungal Drug Corneal Penetration. *Drug Delivery*, **25**, 938-949. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1461278>
- [30] Scorzoni, L., De Paula, E., Silva, A.C.A., Marcos, C.M., *et al.* (2017) Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 36. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00036>
- [31] Younes, N.F., Abdel-Halim, S.A. and Ellassasy, A.I. (2018) Corneal Targeted Sertaconazole Nitrate Loaded Cubosomes: Preparation, Statistical Optimization, *in Vitro* Characterization, *ex Vivo* Permeation and *in Vivo* Studies. *International Journal of Pharmaceutics*, **553**, 386-397. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.057>
- [32] Tavakoli, N., Taymouri, S., Saeidi, A., *et al.* (2019) Thermosensitive Hydrogel Containing Sertaconazole Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Potential Treatment of Fungal Keratitis. *Pharmaceutical Development and Technology*, **24**, 891-901. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1616755>