

长期应用前列腺素类似物滴眼液对青光眼患者结膜菌群的影响

李继英, 崔宏宇, 张志宏

引用: 李继英, 崔宏宇, 张志宏. 长期应用前列腺素类似物滴眼液对青光眼患者结膜菌群的影响. 国际眼科杂志 2019; 19(6): 1052-1054

作者单位: (056001) 中国河北省邯郸市眼科医院 邯郸市第三医院

作者简介: 李继英, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 李继英. vepka6a@163.com

收稿日期: 2018-10-13 修回日期: 2019-05-05

摘要

目的: 探讨长期应用前列腺素类似物滴眼液对青光眼患者结膜菌群的影响。

方法: 选择 2016-06/2017-06 在我院就诊的应用拉坦前列素滴眼液治疗的 69 例 113 眼青光眼患者, 所有患者分别于入组后、用药 3mo, 1a 时检查结膜菌群及表皮葡萄球菌对抗生素敏感性。

结果: 入组时、用药 3mo, 1a 时检出细菌例数分别为 63、66、67 例($\chi^2 = 2.496, P = 0.287$)。患者入组时、用药 3mo, 1a 时表皮葡萄球菌、链球菌属、金黄色葡萄球菌、人葡萄球菌、溶血葡萄球菌、莫拉菌属等检出率均无差异($P > 0.05$); 用药 3mo 时耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)比率高于入组时($\chi^2 = 3.063, P = 0.062$), 用药 1a 时 MRSE 比率高于入组时和用药 3mo 时($\chi^2 = 38.945, 24.984$, 均 $P < 0.001$)。用药 3mo 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢他啶、妥布霉素、头孢甲肟、红霉素的敏感性均低于入组时, 但无差异($P > 0.0167$), 对氯霉素敏感性低于入组时($P < 0.0167$); 用药 1a 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢他啶、头孢甲肟、妥布霉素、氯霉素、红霉素敏感性低于入组时和用药 3mo 时($P < 0.0167$)。

结论: 长期应用拉坦前列素滴眼液不会影响结膜菌群的检出率, 但可增加 MRSE 的发生率, 临床对需要长期应用拉坦前列素滴眼液的患者应综合考虑, 防止耐药菌株产生, 以防发生不可控制的感染。

关键词: 青光眼; 拉坦前列素滴眼液; 结膜菌群

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.36

Effect of long-term application of prostaglandin analogue eye drops on conjunctival flora in glaucoma patients

Ji-Ying Li, Hong-Yu Cui, Zhi-Hong Zhang

Handan Third Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

Correspondence to: Ji-Ying Li. Handan Third Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China. vepka6a@163.com
Received: 2018-10-13 Accepted: 2019-05-05

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of long-term application of prostaglandin analogue eye drops on conjunctival flora in glaucoma patients.

• **METHODS:** Totally 69 patients (113 eyes) with glaucoma treated with latanoprostaglandin from June 2016 to June 2017 were selected, and the sensitivity of conjunctival flora and staphylococcus epidermidis to antibiotics was examined after admission, 3mo and 1a.

• **RESULTS:** The number of bacterial eyes detected at admission, 3mo and 1a were 63, 66 and 67 respectively ($\chi^2 = 2.496, P = 0.287$). There was no difference in the detection rates of staphylococcus epidermidis, streptococcus, staphylococcus aureus, staphylococcus hominis, staphylococcus hemolyticus and moraxella at the time of admission, 3mo and 1a ($P > 0.05$). The ratio of MRSE at 3mo was higher than that at entry ($\chi^2 = 3.063, P = 0.062$). The ratio of MRSE at 1a was higher than that at 3mo ($\chi^2 = 38.945, 24.984$, all $P < 0.001$). The susceptibility of staphylococcus epidermidis to levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, ceftazidime, tobramycin, cefmethime and erythromycin at 3mo was lower than that at the time of admission, but there was no difference ($P > 0.0167$), while the susceptibility of staphylococcus epidermidis to chloramphenicol at 3mo was lower than that at entry ($P < 0.0167$). The sensitivity of staphylococcus epidermidis to levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, ceftazidime, cefmethime, tobramycin, chloramphenicol and erythromycin at 1a was lower than that at 3mo ($P < 0.0167$).

• **CONCLUSION:** The long-term application of latanoprostaglandin will not affect the detection rate of conjunctival flora, but can increase the incidence of MRSE. Clinically, patients who need long-term application of latanoprostaglandin should be considered comprehensively to prevent the emergence of drug-resistant strains in order to prevent uncontrollable infection.

• **KEYWORDS:** glaucoma; latanoprost; conjunctival bacterial flora

Citation: Li JY, Cui HY, Zhang ZH. Effect of long-term application of prostaglandin analogue eye drops on conjunctival flora in glaucoma patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(6): 1052-1054

0 引言

青光眼属视神经损害性疾病,临床症状表现为眼压升高、虹视、视神经损害、视野损害等,并可导致不可逆的致盲,严重影响患者的生活质量^[1]。有效控制眼压,改善视觉功能是治疗青光眼的关键,拉坦前列素滴眼液是人工合成 F2 α 类前列腺素,可降低原发性青光眼患者的平均眼压及昼夜眼压差,疗效持续稳定,是治疗青光眼的常用药物^[2]。因为青光眼治疗的最终目标是维持患者视觉功能,许多患者需接受拉坦前列素滴眼液长期治疗,反复应用滴眼液可影响角膜和结膜上皮。正常情况下,人结膜囊存在多种细胞,多为正常菌群或致病菌,了解长期应用前列腺素类似物对本地区结膜囊细菌菌群的影响及其耐药性,对眼部感染的防控具有重要意义。本研究选择 2016-06/2017-06 在我院就诊的连续应用拉坦前列素滴眼液治疗超过 1a 的 69 例青光眼患者作为研究对象,观察长期应用前列腺素类似物对结膜菌群的影响,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 经医院伦理委员会批准,选择 2016-06/2017-06 在我院就诊的应用拉坦前列素滴眼液治疗的青光眼患者 69 例 113 眼作为研究对象。其中男 44 例 70 眼,女 25 例 43 眼;年龄 32~63 (平均 48.63 \pm 8.24) 岁;眼内压 25.87 \pm 4.26mmHg。纳入标准:(1)符合青光眼的诊断标准,接受拉坦前列素滴眼液单药治疗;(2)年龄 18~70 岁,性别不限;(3)患者对研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)青光眼手术史、入组前 2wk 曾全身或局部应用抗生素治疗;(2)存在或可疑细菌、真菌感染;(3)控制不良的眼部或全身基础疾病;(4)精神疾病、认知功能障碍,不能正确理解研究内容者;(5)拟纳入或已纳入其他临床研究。

1.2 方法 所有患者均应用拉坦前列素滴眼液(规格:125 μ g:2.5mL)1 滴/次治疗,1 次/d,治疗时间>1a,采用每周微信沟通、每 2wk 1 次电话,每月 1 次门诊的方式随访,随时观察患者眼表健康,对于中途自行应用其他药物者予以剔除。所有患者分别于入组后、用药 3mo,1a 时采用无防腐剂盐酸奥布卡因滴眼液(国药准字 H20056587,规格:0.5mL:2.0mg)局部浸润麻醉,采用无菌棉拭子对结膜囊凸表面,标本置入培养皿中,4 $^{\circ}$ C~8 $^{\circ}$ C 存储。细菌培养:采集的标本接种于血平板和巧克力平板上,用(35 \pm 2) $^{\circ}$ C、5% CO₂ 孵育 24h。采用 SCAN4 微生物分析仪进行细菌鉴定。药敏试验:根据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)相关标准采用左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢甲肟、头孢他啶、妥布霉素、氯霉素和红霉素作为目标抗生素测定抗生素的敏感性,分为敏感、中介和耐药,敏感所占株数与总株数所占百分比为敏感性,表皮葡萄球菌茶啉西林最小抑菌浓度 \leq 2 μ g/mL 表明对甲氧西林敏感的表皮葡萄球菌(MSSE), \geq 4 μ g/mL 表明为耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)。

统计学分析:采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;若理论频数 <5 则采用 Fisher 确切概率法检验,入组时、用药 3mo、用药 1a 多组间两两计数资料比较调整 α 水平为原 α 水平与组间两两比较次数的比值,即 $P<0.0167$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者不同时间细菌和耐药菌检出率 入组时、用药 3mo,1a 时检出细菌例数分别为 63、66、67 例,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.496, P=0.287$)。患者入组时、用药 3mo,1a 时表皮葡萄球菌、链球菌属、金黄色葡萄球菌、人葡萄球菌、溶血葡萄球菌、莫拉菌属等检出率差异均无统计学意义($P>0.05$);用药 3mo 时 MRSE 比率高于入组时,但无统计学意义($\chi^2=3.461, P=0.063$),用药 1a 时 MRSE 比率高于入组时和用药 3mo 时,差异均有统计学意义($\chi^2=38.945、24.984$,均 $P<0.001$),见表 1。

2.2 不同时间患者表皮葡萄球菌对不同抗生素敏感性 用药 3mo 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢他啶、妥布霉素、头孢甲肟、红霉素的敏感性均低于入组时,但差异无统计学意义($P>0.0167$),对氯霉素敏感性低于入组时,差异有统计学意义($P<0.0167$);用药 1a 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢他啶、头孢甲肟、妥布霉素、氯霉素、红霉素敏感性低于入组时和用药 3mo 时,差异均有统计学意义($P<0.0167$),见表 2。

3 讨论

青光眼是以特异性视神经损害和眼压升高为主要特征的临床症候群,是全球第 2 大致盲性眼病,有效控制眼压和改善患者的视觉功能是治疗青光眼的关键^[3]。青光眼的治疗措施包括药物、激光、手术治疗等方式,首选方式为局部药物降眼压治疗^[4]。拉坦前列素滴眼液是合成 F2 α 类的前列腺素,属于异丙酯前体,水解后形成富含生物活性的游离酸,激活位于睫状肌和小梁网细胞中的前列腺素受体,松弛睫状肌,增加肌间隙,同时基质金属蛋白酶活性增加,减少房水外流压力,增加房水外流,降低眼压,是临床常用的治疗药物^[5]。

青光眼治疗的最终目标是患者终生维持视觉功能,多数情况下,前列腺素类滴眼液需要长期应用^[2]。但因为前列腺素类抗青光眼滴眼液含有防腐剂,长期应用可导致角膜结构改变,易出现结膜炎、干眼症等多种眼表疾病^[6]。Panos 等^[7]、Arita 等^[8] 研究均显示,长期应用含防腐剂的前列腺素类滴眼液可改变患者的角膜结构,但较少见长期应用前列腺素类似物对眼部菌群的影响。正常人角膜存在多种细菌,多数为正常菌群或条件致病菌,眼表微环境和机体状态发生改变时,可导致眼内炎症的发生^[9]。研究^[10]显示,正常人群分离出的细菌如表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、棒状杆菌等属于正常菌群,无致病性或偶有致病性,但部分细菌睑板炎、结膜炎等感染性疾病致病菌与结膜分离细菌一致,表皮葡萄球菌成为首位致病菌。本研究结果显示,入组时、用药 3mo,1a 时患者表皮葡萄球菌均占检出菌第一位,与王瑾等^[11] 研究结果一致,进一步证实表皮葡萄球菌的高检出率。此外革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的检出率没有统计学差异,但三组的 MRSE 和 MSSE 分布存在差异,用药 1a 时 MRSE 比率显著高于用药 3mo 和入组时。任春阳等^[12] 在研究中表示,表皮葡萄球菌检出率居于首位为 64.84%,且结膜囊细菌对常用药物耐药性逐年上升,敏感性逐年下降,与广谱类抗生素的应用时间和频次有密切的关系。而本研究中用药 3mo 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、头孢他啶、妥布霉素、红霉素、头孢甲肟、氯霉素敏感性均低于入组时;用药 1a 时表皮葡萄球菌对左氧氟沙星、加替沙星、

表1 细菌和耐药菌在不同时间检出情况比较

细菌	入组时	用药 3mo	用药 1a	χ^2	P	
G ⁺ 菌	表皮葡萄球菌	39	46	43	1.256	0.534
	MSSE	35	34	9	45.762	<0.001
	MRSE	4	12	34		
	链球菌属	19	22	23	0.035	0.982
	金黄色葡萄球菌	13	13	16	0.178	0.915
	人葡萄球菌	0	1	2	1.386	0.779
	溶血葡萄球菌	0	0	1	1.610	1.000
	其他菌属	0	1	1	1.027	1.000
G ⁻ 菌	莫拉菌属	2	2	5	1.253	0.532
	其他菌属	1	0	2	1.699	0.514
合计	74	85	93			

表2 不同时间患者表皮葡萄球菌对不同抗生素敏感性的比较

时间	株数	左氧氟沙星	加替沙星	莫西沙星	头孢他啶	头孢甲肟	妥布霉素	氯霉素	红霉素
入组时	39	27(69)	29(74)	27(69)	34(87)	39(100)	30(77)	39(100)	21(54)
用药 3mo	46	28(61)	28(61)	27(59)	36(78)	40(87)	29(63)	37(80) ^a	22(48)
用药 1a	43	9(21) ^{a,c}	13(30) ^{a,c}	12(28) ^{a,c}	13(30) ^{a,c}	19(44) ^{a,c}	11(26) ^{a,c}	15(35) ^{a,c}	8(19) ^{a,c}
χ^2		22.478	17.177	15.446	34.763	39.827	23.778	45.245	12.506
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.002

注:^aP<0.0167 vs 入组时;^cP<0.0167 vs 用药 3mo。

莫西沙星、头孢他啶、头孢甲肟、妥布霉素、氯霉素、红霉素敏感性低于入组时和用药 3mo 时。结果提示,随着抗生素用药时间的延长,药物的敏感性不断下降,而长期应用拉坦前列素滴眼液虽然不会影响结膜细菌的检出率,但可引起表皮葡萄球菌的耐药性变化。

拉坦前列素滴眼液中含有添加剂 0.02% 苯扎氯铵,苯扎氯铵可通过细胞膜蛋白变性、酶抑制和增加膜通透性等多种机制杀伤细菌,具有显著的抗菌性能和稳定性,可防止滴眼液器皿内的潜在污染^[13]。研究显示,正常浓度的苯扎氯铵作为防腐剂,不会导致细菌产生耐药性,可有效抑制容器中的细菌,但含有苯扎氯铵的滴眼液滴入后,苯扎氯铵浓度迅速被稀释,滴眼后 5min,浓度即降至初始浓度的 10% 甚至更低,此后随时间延长而不断降低,结膜细菌长期暴露于低浓度的苯扎氯铵,导致表皮葡萄球菌对苯扎氯铵的耐药性增加,从而导致交叉耐药,出现 MRSE 比率增加^[14-15]。

综上所述,长期应用拉坦前列素滴眼液不会影响结膜细菌群的检出率,但可增加 MRSE 的发生率,临床对需要长期应用拉坦前列素滴眼液的患者应综合考虑,防止耐药菌株产生,以防发生不可控制的感染。

参考文献

- 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼专业委员会. 我国青光眼临床诊断和治疗描述性术语专家建议(2018年). 中华眼科杂志 2018;54(3):164-166
- 罗曼, 缪茶英, 陈伟, 等. 拉坦前列素与溴莫尼定治疗开角型青光眼的疗效对比. 国际眼科杂志 2015;15(7):1256-1258
- Park JH, Yoo C, Kim YY. Peripapillary choroidal thickness in untreated normal-tension glaucoma eyes with a single-hemifield retinal nerve fiber layer defect. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(23):e11001

- 沈琪敏, 姚克, 施晓琴. 拉坦前列素联合马来酸噻吗洛尔对原发性开角型青光眼患者 24h 眼压及眼血流的影响. 中国现代医生 2015;53(5):74-77
- 高文清. 拉坦前列素对原发性开角型青光眼的疗效. 贵阳医学院学报 2015;40(7):760-762
- 李冬梅. 长期使用前列腺药物对青光眼患者睑板腺功能及角膜结构的影响. 山东大学耳鼻喉眼学报 2016;30(3):89-92
- Panos GD, Konstantinidis A, Mendrinou E, et al. Effect of tafluprost 0.0015% on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2013;38(9):977-982
- Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea* 2012;31(11):1229-1234
- Deorukhkar S, Katiyar R, Saini S. Epidemiological features and laboratory results of bacterial and fungal keratitis: a five-year study at a rural tertiary-ears hospital in western Maharashtra, India. *Singapore Med J* 2012;53(4):264-267
- 王娟, 张慧芝, 王焕, 等. 正常人结膜囊细菌菌群结构及药敏分析. 中国实用眼科杂志 2017;35(8):790-794
- 王瑾, 田英, 王双勇, 等. 长期局部广谱抗生素应用对结膜囊菌种变化的影响及意义. 临床眼科杂志 2016;24(4):348-350
- 任春阳, 何静娜, 王琳, 等. 内眼手术患者术前结膜囊细菌分布及药物敏感性分析. 中华实验眼科杂志 2018;36(9):704-709
- Ghomian N, Vahed SHM, Firouz S, et al. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Cell Physiol* 2019;234(4):4695-4701
- Nakamura M, Yamashita T, Nishida T, et al. Effect of benzalkonium chloride of the rabbit corneal epithelium. *J Jpn CL Soc* 1993;35:238-241
- Ohtani S, Shimizu K, Nejima R, et al. Conjunctival Bacteria Flora of Glaucoma Patients During Long-Term Administration of Prostaglandin Analog Drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(10):3991-3996