

# 盐酸万古霉素综合方案治疗眼内炎

彭娟,沙翔垠,杨瑞明

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81100649, 81160118);中国广东高校优秀青年创新人才培养计划项目资助目(No. LYM10112)

作者单位:(510260)中国广东省广州市,广州医学院第二附属医院眼科

作者简介:彭娟,博士,讲师,研究方向:眼表及眼底疾病。

通讯作者:彭娟. sweetin245@163.com

收稿日期:2012-03-30 修回日期:2012-06-11

## Study of the norvancomycin integrity treatment in bacterial endophthalmitis

Juan Peng, Xiang-Yin Sha, Rui-Ming Yang

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81100649, 81160118); Distinguished Young Talents in Higher Education Foundation of Guangdong, China (No. LYM10112)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Juan Peng. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China. sweetin245@163.com

Received:2012-03-30 Accepted:2012-06-11

### Abstract

• **AIM:** To analyze the outcome and complication of the norvancomycin integrity treatment in bacterial endophthalmitis.

• **METHODS:** Twenty-seven patients 27 eyes were observed from July, 2009 to August, 2011. All the patients underwent corpus vitreum bacterial culture and susceptibility. The vitreous injections of norvancomycin were performed. The treatment also included intravenous injection of norvancomycin and levofloxacin. The patients without improvement underwent vitrectomy with norvancomycin perfusion fluid after two to four days. The best-correct visual acuity, intraocular pressure, anterior chamber and vitreum changes were observed before and after operation. The data were evaluated by statistical analysis.

• **RESULTS:** Twenty-seven patients were healing well with increase of visual acuity. 56% specimens were found positive by 67% for gram-positive bacteria. Most gram-positive bacteria were susceptible to norvancomycin while the gram-negative to levofloxacin. 8 patients healed by vitreous injections and 18 patients by vitrectomy. The best correct visual acuity and symptoms were increased.

• **CONCLUSION:** The bacterial culture of vitreous could guide the clinical treatment. The norvancomycin integrated treatment is effective for bacterial endophthalmitis.

• **KEYWORDS:** bacterial endophthalmitis; norvancomycin; vitreous injection; vitrectomy

**Citation:** Peng J, Sha XY, Yang RM. Study of the norvancomycin integrity treatment in bacterial endophthalmitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(7):1308-1310

### 摘要

**目的:**探讨盐酸万古霉素综合方案治疗眼内炎的临床疗效和并发症。

**方法:**收集我院2009-07/2011-08眼内炎住院患者27例27眼,采用盐酸万古霉素综合治疗方案进行治疗。所有患者取玻璃体做细菌培养和药敏试验。采用玻璃体腔内注射盐酸万古霉素,全身使用盐酸万古霉素联合左旋氧氟沙星。炎症无明显好转者,2~4d后行玻璃体切割术,术中使用的含盐酸万古霉素的灌注液。术后观察视力、眼压、前房和玻璃体混浊情况。对术后最佳矫正视力和眼压进行统计学分析。

**结果:**患者27例眼内炎均治愈,视力均有提高。细菌培养检出率56%。革兰氏阳性菌占67%,对盐酸万古霉素敏感。革兰氏阴性菌对氧氟沙星较敏感。8例患者经过静脉滴注及玻璃体腔内注药后眼内炎症控制,19例行玻璃体切割手术。术后最佳矫正视力提高。临床症状体征好转。

**结论:**早期细菌培养对眼内炎的治疗有重要意义。盐酸万古霉素综合治疗方案能有效治疗眼内炎。

**关键词:**眼内炎;盐酸万古霉素;玻璃体腔注射;玻璃体手术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.25

**引用:**彭娟,沙翔垠,杨瑞明.盐酸万古霉素综合方案治疗眼内炎.国际眼科杂志2012;12(7):1308-1310

### 0 引言

眼内炎是眼科最严重的并发症。眼内炎病情进展迅速,治疗棘手,很多患者最终眼球萎缩甚至需要眼内容摘除或眼球摘除<sup>[1]</sup>。盐酸万古霉素是一种对革兰氏阳性球菌有高效作用的多肽类抗生素,该药已成为治疗眼内炎的首选药物<sup>[2]</sup>。但文献报道仍有一定比例敏感菌导致的眼内炎症使用盐酸万古霉素后无法控制<sup>[3]</sup>。我们对眼内炎患者实行盐酸万古霉素的综合治疗,即玻璃体腔内注射盐酸万古霉素,静脉滴注盐酸万古霉素和氧氟沙星,联合盐酸万古霉素灌注下玻璃体切割术治疗眼内炎,临床治疗效果较好,现报告如下。

表1 眼内炎患者27例细菌培养结果

菌属	例数	病原菌
革兰氏阳性球菌	9	表皮葡萄球菌(4例,27%); $\beta$ 溶血性链球菌(2例,13%);金黄色葡萄球菌(2例,13%);耐甲氧西林葡萄球菌(1例,7%)
革兰氏阳性杆菌	1	蜡样芽胞杆菌(1例,%)
革兰氏阴性杆菌	5	铜绿假单胞菌(2例,13%);大肠埃希杆菌(1例,7%);阴沟肠杆菌(1例,7%);克雷伯氏杆菌(1例,7%)

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2009-07/2011-08在我院住院治疗的眼内炎患者27例27眼。其中男17例,女10例。眼外伤后眼内炎13例,眼科手术后眼内炎9例,眼部感染诱发眼内炎5例。术前视力:光感6例,光感 $<0.02$ 者18例,0.02~0.1者3例。患者眼痛并持续加重,视力下降,结膜混合充血,前房内可见渗出或积脓。玻璃体腔内可见颗粒状渗出,临床症状及体征均不提示为真菌感染。患者术前视力均 $<0.04$ 。B超显示玻璃体腔内可见混浊。均无明显视网膜脱离。

**1.2 方法** 临床诊断为眼内炎后,立即进行玻璃体腔内注药术。患者取仰卧位,常规消毒铺巾。表面麻醉下用1mL注射器抽取房水0.1mL和玻璃体液0.2mL,并取结膜囊标本立即放入培养瓶,进行细菌和真菌培养加药敏试验。于颞下方角膜缘后4mm玻璃体腔内注射盐酸万古霉素(1mg/0.1mL)。棉签按压注射口1min。观察无明显出血,眼压正常,包单眼。术后局部广谱抗生素眼药水滴眼,全身静脉滴注盐酸万古霉素(稳可信)500mg,每12h1次,联合左旋氧氟沙星2.0g,2次/d。严重感染者加用地塞米松10mg静脉滴注,1次/d。玻璃体腔内注射盐酸万古霉素术后2~4d,病情无明显控制的行玻璃体切割术。术中使用的玻璃体腔灌注液中加入盐酸万古霉素30 $\mu$ g/mL。使用美国STOZE玻璃体切割机,三通道切口,先分别抽取玻璃体、前房水标本。彻底切除玻璃体。根据患者眼底情况选择填充硅油或惰性气体。术后3d继续静脉滴注盐酸万古霉素和左旋氧氟沙星,一旦细菌培养及药敏试验有结果后立即选用相应敏感的抗生素全身及局部使用。术后观察指标:患者术后观察最佳矫正视力、眼压、观察前房闪辉及玻璃体混浊情况、B超检查玻璃体混浊情况。

统计学分析:采用SPSS 11.0对患者术后的视力和眼压进行统计学分析。眼压分析采用配对样本的 $t$ 检验。视力分析采用配对样本秩转换的非参数检验。

## 2 结果

**2.1 培养及药敏试验结果** 眼内炎患者27例送检标本中15例细菌培养阳性,检出率56%。检出细菌中革兰氏阳性菌10例(67%),均对盐酸万古霉素高度敏感。其余检出菌为铜绿假单胞菌2例,大肠埃希杆菌、克雷伯氏杆菌、阴沟肠杆菌各1例。对庆大霉素、头孢哌酮、氧氟沙星敏感度均超过30%(表1)。

**2.2 临床症状体征观察** 眼内炎患者27例视力均有不同程度的提高。出院最佳矫正视力光感1例,光感 $<0.02$ 者6例,0.02~ $<0.1$ 者18例,0.1~0.3者2例(表2)。眼压术前平均眼压为13.96mmHg。术后第1d为25.07mmHg,第2d为22.67mmHg,第3d为24.67mmHg。术后7d为21.74mmHg。术后1mo为20.07mmHg(图1)。B超显示玻璃体腔内混浊明显减轻消失。

表2 综合治疗前后最佳矫正视力的变化情况

	术前	术后1mo
光感	6	1 <sup>a</sup>
光感 $<0.02$	18	6 <sup>a</sup>
0.02~ $<0.1$	3	18 <sup>b</sup>
0.1~0.3	0	2

<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 术前。

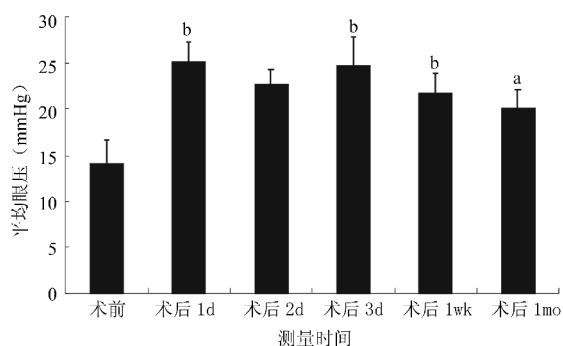


图1 盐酸万古霉素综合疗法治疗前后眼压的变化情况 <sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 术前。

**2.3 临床疗效** 眼内炎患者27例经盐酸万古霉素综合治疗后均炎症控制,治疗有效率100%。其中8例患者经过静脉滴注及玻璃体腔内注药后眼内炎症控制。眼痛好转,结膜混合充血减轻,前房内渗出吸收,瞳孔区渗出玻璃体腔内混浊减轻,视力提高。较综合治疗前视力有明显提高。19例眼内炎患者玻璃体腔注药后炎症无明显好转,局部麻醉后行玻璃体切割术,其中13例使用眼内填充物,10例患者填充了硅油,3例填充 $C_3F_8$ 惰性气体。术中均使用盐酸万古霉素灌注液30 $\mu$ g/mL。术后19例患者炎症控制,视力提高。

## 2.4 并发症

**2.4.1 角膜水肿** 接受玻璃体腔内注药的27例患者中有16例(59%)患者术后24h内出现轻度的角膜水肿,于3d内水肿逐渐消退。

**2.4.2 虹膜炎** 接受玻璃体腔内注药的27例患者中,术后20例患者(74%)出现不同程度的虹膜炎,表现为前房水混浊,瞳孔区可见膜性渗出等。

**2.4.3 眼压偏高** 接受玻璃体切割术的19例患者中,术后前3d有15例(79%)患者出现不同程度的眼压升高。使用噻吗心安眼药水后均可以恢复正常眼压。术后1mo眼压基本恢复正常。

## 3 讨论

眼内炎是外伤和手术后常见的眼部严重感染。早期选用敏感性高、毒性小的抗生素是治疗的关键。盐酸万古霉素是临床治疗眼内炎的首选药。由于血-眼屏障的存

在,一般局部和全身用药难以在眼内达到有效浓度。玻璃体腔内注药和玻璃体切割手术成为目前治疗的主要方式<sup>[4]</sup>。但单用盐酸万古霉素玻璃体腔内注药或玻璃体切割手术,仍有部分病例眼内炎症无法控制<sup>[3]</sup>。本研究的眼内炎细菌培养检出率过半。在其他的研究报告中也有较高的检出率<sup>[5]</sup>。证明早期的细菌培养和药敏检查对于眼内炎的治疗非常必要。在培养结果中,革兰氏阳性菌占67%,革兰氏阴性菌占33%。与前期报道基本一致<sup>[5]</sup>。药物敏感试验证实盐酸万古霉素对全部革兰氏阳性菌均敏感,但对于革兰氏阴性菌的敏感度低。这就是对于眼内炎单用盐酸万古霉素无法控制炎症的部分原因。虽然眼内炎主要致病菌为凝固酶阳性菌,革兰氏阴性病原体较少见。但疾病早期应选用广谱联合用药,兼顾革兰阳性菌和革兰氏阴性菌的感染。本研究采用盐酸万古霉素的综合治疗方案,在眼内炎培养和药敏尚未有结果的治疗早期。同时选用对革兰氏阴性球菌和杆菌均敏感的氧氟沙星,联合盐酸万古霉素静脉滴注,能在疾病的早期较好的控制眼内炎症的发展。

本研究的综合治疗方案中,早期玻璃体腔内注射盐酸万古霉素,能迅速在眼内达到有效的药物浓度。研究表明盐酸万古霉素是对革兰氏阳性菌有高效作用的抗生素。通过与形成细胞壁的蛋白质前体结合,抑制细胞壁合成,迅速分解细菌<sup>[6]</sup>。但盐酸万古霉素有视网膜毒性,引起视网膜感光细胞和色素上皮细胞不可逆性损伤,本研究采用浓度为1mg/0.1mL。在动物实验中为安全浓度,在临床运用中也得到普遍认同<sup>[7]</sup>。本研究的综合治疗方案中,对于炎症无明显好转的患者及时采用玻璃体切割联合硅油或 $C_3F_8$ 气体的填充。术中玻璃体腔灌注液中加入盐酸万古霉素30 $\mu$ g/mL。确保整个手术操作过程中眼内均能达到一定的药物浓度,能通过冲刷和置换作用,彻底清除玻璃体腔及前房房水中残留的致病菌。同时彻底切除玻璃体组织,去除“培养基”,同时眼内填充物也对细菌的再生有阻隔作用。能彻底控制炎症,并能防止增生性玻璃体视网膜病变的形成。

我们的研究结果显示低浓度的盐酸万古霉素灌注液,没有明显的视网膜损伤,患者术后视力均有提高,1mo后复查也未发现明显的视网膜病变。引起的轻度角膜水肿,是可以恢复的。动物实验证明免接受盐酸万古霉素的眼内注射也可以引起部分角膜水肿,与我们临床的观察一致<sup>[7]</sup>。皮质内固醇在眼内炎的应用中还有一些争议<sup>[8]</sup>。皮质类固醇能通过不同的机制发挥抗炎的作用,阻止白细胞、巨噬细胞的迁移和蛋白的渗漏,降低毛细血管的通透性,维持血管的紧张性。但也干扰着人体正常的免疫系统,对于严重的眼内炎症时应慎用。但本研究对于严重眼

内炎症的患者术后采用抗生素和激素的联合用药,发挥了有效的抗炎作用,眼部临床症状体征改善,视力提高。全部患者均为出现明显的免疫抑制作用。认为选择性使用激素是安全有效的治疗方案。同时本研究的盐酸万古霉素综合治疗方案中还观察到一些并发症。包括角膜水肿、高眼压、虹膜炎等。角膜水肿部分患者是由于本身的角膜外伤,术后高眼压损伤角膜内皮所致。也可能是眼内炎本身前房的炎症刺激,或者是盐酸万古霉素的药物渗透入房水后刺激角膜内皮的生理代谢所致。虹膜炎主要原因为眼内炎症和手术损伤刺激引起。动物实验证明是有虹膜炎细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等<sup>[9]</sup>。高眼压则可能与眼内填充硅油或膨胀气体有关。随着治疗的进行,并发症均能消失,不影响治疗后的最佳矫正视力。

综上所述,我们认为,盐酸万古霉素综合治疗方案早期的细菌培养检出率高,对后期治疗有重要的指导作用。早期选用敏感抗生素,采用玻璃体腔内注药和玻璃体切割灌注液等方式能迅速达到有效眼内浓度。全身使用盐酸万古霉素联合氧氟沙星,兼顾革兰氏阳性和革兰氏阴性菌。合理使用皮质内固醇。这一盐酸万古霉素综合治疗方案,能有效控制眼内炎的病程进展,治疗效果优于常规单一治疗方案。因病例数有限,该综合治疗方案还有待进一步临床大样本研究证实。

#### 参考文献

- 1 田芳,毕春潮,孙鹏锐,等.眼内炎52例的临床观察与病原学分析.国际眼科杂志 2009;9(1):70-72
- 2 Liu F, Kwok AK, Cheung BM. The efficacy of intravitreal vancomycin and dexamethasone in the treatment of experimental bacillus cereus endophthalmitis. *Curr Eye Res* 2008;33(9):761-768
- 3 余洪华,易魁先.前房冲洗联合万古霉素前房注射治疗白内障术后早期眼内炎.国际眼科杂志 2008;8(3):606-607
- 4 Yonekawa Y, Chan RV, Reddy AK, et al. Early intravitreal treatment of endogenous bacterial endophthalmitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(8):771-778
- 5 朱茜,王艳,荣翱.化脓性眼内炎病原体检查及药敏分析.同济大学学报(医学版) 2006;27(1):80-83
- 6 刘莉莉,张翼飞,赖铭莹.玻璃体切除联合眼内注射万古霉素治疗白内障术后眼内炎.国际眼科杂志 2009;9(6):1084-1087
- 7 陆岩,齐彦彦,陈晓隆.兔眼玻璃体腔注射万古霉素的视网膜毒性研究.实用药物与临床 2006;9(2):86-87
- 8 Pollack JS, Beecher DJ, Pulido JS, et al. Failure of intravitreal dexamethasone to diminish inflammation or retinal toxicity in an experimental model of Bacillus cereus endophthalmitis. *Curr Eye Res* 2004;29(4-5):253-259
- 9 董珺,陈祖基,张金嵩.去甲万古霉素兔眼内药代动力学研究.中国眼耳鼻喉科杂志 2005;5(6):347-349