

# 玻璃体腔注射万古霉素和蛇毒降纤酶治疗兔眼球穿通伤并发症的效果

林育华<sup>1</sup>, 招志毅<sup>2</sup>

基金项目:中国广西壮族自治区科学自然基金资助项目(No. 桂科自0640191);中国广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题基金资助项目(No. Z2007232)

作者单位:<sup>1</sup>(541002)中国广西壮族自治区桂林市,广西壮族自治区南溪山医院眼科;<sup>2</sup>(510632)中国广东省广州市,暨南大学医学院

作者简介:林育华,学士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:林育华. zhaozy6977@21cn.com

收稿日期:2010-06-28 修回日期:2010-08-03

## Treatment of complications of penetrating ocular injury with intravitreal defibrase and vancomycin injection in rabbit model

Yu-Hua Lin<sup>1</sup>, Zhi-Yi Zhao<sup>2</sup>

**Foundation items:** Natural Science Research Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (No. 0640191); Science Research Foundation of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (No. Z2007232)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Jinan University Medical College, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Yu-Hua Lin. Department of Ophthalmology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhaozy6977@21cn.com

Received:2010-06-28 Accepted:2010-08-03

### Abstract

• **AIM:** To investigate the inhibiting effect of intravitreal defibrase and vancomycin injection on proliferative vitreoretinopathy (PVR), infectious endophthalmitis in rabbit model eyes of hemorrhagic penetrating ocular injury.

• **METHODS:** Totally 40 New Zealand albino rabbits (right eyes) were taken as experimental rabbit model eyes of hemorrhagic penetrating ocular injury and all their left eyes were intact. The rabbits were divided into four groups randomly: phosphate buffered saline group (10 eyes) which were injected with 0.1mL phosphate buffered saline in vitreous; defibrase group (10 eyes) which were injected with 0.1U(0.1mL) defibrase in vitreous; vancomycin

group(10 eyes) which were injected with 1mg (0.1mL) vancomycin in vitreous; defibrase combined with vancomycin group (10 eyes) which were injected with 0.1U(0.1mL) defibrase and 1mg (0.1mL) vancomycin in vitreous respectively. The inflammation in anterior segment of eye was estimated by slit-lamp microscope examination. Microbiology examination in vitreous must be taken upon these eyes that the inflammation have last over two weeks in anterior segment. Both degree of PVR and the bleeding indexes in vitreous were estimated by direct funduscopy examination.

• **RESULTS:** Both the bleeding indexes and degree of PVR in vitreous in defibrase combined with vancomycin group were lower than both phosphate buffered saline group ( $P < 0.01$ ;  $P < 0.01$ ) and vancomycin group ( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ); There were 3 eyes (30%) suffered endophthalmitis in both phosphate buffered saline group and defibrase group respectively; There was no eye suffered endophthalmitis in both vancomycin group and defibrase combined with vancomycin group.

• **CONCLUSION:** The therapeutics of intravitreal defibrase combined with vancomycin injection can promotes the absorption of vitreous hemorrhage and decrease both the occurrence of bacterial endophthalmitis and the degree of PVR.

• **KEYWORDS:** penetrating ocular injury; complication/drug therapy; defibrase /treatment; vancomycin/ treatment; animal experiment

Lin YH, Zhao ZY. Treatment of complications of penetrating ocular injury with intravitreal defibrase and vancomycin injection in rabbit model. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(10):1882-1884

### 摘要

**目的:**观察玻璃体腔注射蛇毒降纤酶和万古霉素对外伤性增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)的抑制效果。

**方法:**新西兰白兔40只右眼建立外伤性出血性眼球穿通伤动物模型。左眼为空白对照眼。随机分为4组,生理盐水组10眼,玻璃体腔注射生理盐水0.1mL;蛇毒降纤酶组10眼,玻璃体腔注射蛇毒降纤酶0.1U(0.1mL);万古霉素组10眼,玻璃体腔注射万古霉素1mg(0.1mL);联合用药10眼,玻璃体腔分别注射蛇毒降纤酶0.1U及万古霉素1mg。通过裂隙灯显微镜观察眼前节炎症情况,眼前节炎

症持续超过2wk以上者行玻璃体腔微生物学培养;直接眼底镜观察玻璃体出血指数、外伤性PVR情况。

**结果:**联合用药组玻璃体出血指数低于生理盐水组( $P < 0.01$ )、外伤性PVR程度低于生理盐水组( $P < 0.01$ );联合用药组玻璃体出血指数低于万古霉素组( $P < 0.05$ )、外伤性PVR程度低于万古霉素组( $P < 0.01$ );生理盐水组、蛇毒降纤酶组各发生细菌性眼内炎3例(30%);万古霉素组、联合用药组未见细菌性眼内炎的发生。

**结论:**在外伤性出血性眼球穿通伤动物模型中,玻璃体腔注射蛇毒降纤酶和万古霉素可能可以促进玻璃体腔出血的吸收、降低外伤性PVR程度和减低感染性眼内炎发生率。

**关键词:**眼球穿通伤;并发症/药物疗法;蛇毒降纤酶/治疗应用;万古霉素/治疗应用;动物实验

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.10.013

林育华,招志毅.玻璃体腔注射万古霉素和蛇毒降纤酶治疗兔眼球穿通伤并发症的效果.国际眼科杂志2010;10(10):1882-1884

## 0 引言

感染性眼内炎症和外伤性增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是眼球穿通伤常见的并发症。在眼球穿通伤治疗上,早期使用抗生素消灭细菌是产生一个良好的预后的重要一步。目前,万古霉素作为预防和控制细菌性眼内炎的首选药物而被推荐。眼外伤常常引起玻璃体腔内出血,导致PVR。伴玻璃体出血的眼球穿通伤PVR发生率远远高于视网膜脱离手术后PVR发生率。目前治疗玻璃体出血的药物并不理想。蛇毒降纤酶是从尖吻蝮蛇毒液中分离、纯化的凝血酶样酶制剂。它能降低血浆中纤维蛋白原含量及激发血管内皮细胞释放组织型溶纤酶原激活物(tissue-plasminogen activator, t-PA),水解纤维蛋白,促进出血的吸收<sup>[1,2]</sup>。我们利用一个外伤性出血性眼球穿通伤动物模型,通过玻璃体腔中注射万古霉素联合蛇毒降纤酶,了解联合用药对控制感染眼内炎症以及抑制外伤性PVR的作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 未消毒的巩膜穿刺刀置于未消毒的医用弯盘中暴露于空气中放置7d。实验前1d实验兔子右眼用10g/L阿托品眼液散瞳。新西兰白兔40只,体质量2.5~3kg,由桂林医学院动物实验中心提供。右眼为实验眼,左眼为空白对照眼。模仿自然受伤情况,参考Cardillo方法<sup>[3]</sup>创立一个外伤性出血性眼球穿通伤动物模型。

**1.2 方法** 实验眼随机分为生理盐水组10眼;蛇毒降纤酶组10眼;万古霉素组10眼;联合用药组10眼。兔子臀部肌肉注射氯胺酮35mg/kg+氯丙嗪5mg/kg,10g/L爱尔卡因点眼,开睑器开睑,分离9:00~3:00位球结膜,在12:00位角膜缘后2mm处用未消毒的巩膜穿刺刀刺向玻璃体中心部,向两侧扩大切口达6mm,将大约0.3~0.5mL脱出的玻璃体剪除,用8-0尼龙线间断缝合切口。检查眼底,排除眼内出血及视网膜脱离。以2mL注射器抽取兔耳动脉血1mL,玻璃体腔注入0.3mL全血。按实验各组要求

表1 兔眼出血性眼球穿通伤后PVR分级和玻璃体出血指数

	生理盐水	蛇毒降纤酶	万古霉素	联合用药
PVR 分级				
0 级	0	0	0	0
1 级	0	1	0	2
2 级	0	4	0	3
3 级	3	2	4	4
4 级	4	2	4	1
5 级	3	1	2	0
玻璃体出血指数	9.5±0.6	6.5±0.7 <sup>b</sup>	9.4±0.8	6.3±0.6 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs生理盐水组。

玻璃体腔内注射药物。生理盐水组:注射生理盐水0.1mL;蛇毒降纤酶组:注射蛇毒降纤酶0.1U(0.1mL);万古霉素组:注射万古霉素1mg(0.1mL);联合用药组:分别注射蛇毒降纤酶0.1U(0.1mL)及万古霉素1mg(0.1mL)。手术后7,14d使用裂隙灯显微镜观察眼前节炎症情况。PVR分级采用Fastenberg分级方法。手术后每2d使用直接眼底镜检查眼底情况,记录PVR程度。采用Archjohson分级方法观察玻璃体出血指数。根据眼底4个象限可见程度分0~3级,各象限级别相加,总和即为指数。0级:积血完全吸收,眼底清晰。1级:玻璃体轻度积血,眼底轻度模糊,但尚能看清。2级:玻璃体中度积血,眼底很难看清,仅可见模糊结构。3级:玻璃体重度积血,眼底窥不进。手术后每2d使用直接眼底镜检查眼底情况,记录玻璃体出血指数。眼前节炎症持续超过2wk以上者抽取0.1mL玻璃体液行微生物学培养。手术后28d取离视盘下方2mm处视网膜行常规HE染色、醋酸双氧铀与枸橼酸铅双重染色后行光学和电子显微镜(Hitachi H-600型)检查。

统计学分析:采用SPSS 10.0统计软件对数据进行处理。数据分析采用非参数检验Mann-Whitney法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PVR 分级** 手术后28d联合用药组PVR比生理盐水组、万古霉素组轻( $P = 0.008, P = 0.003$ );联合用药组与蛇毒降纤酶组相比无统计学意义( $P = 0.083$ )。蛇毒降纤酶组PVR程度低于生理盐水组( $P = 0.012$ ,表1)。

**2.2 玻璃体出血指数观察** 手术后3d联合用药组、蛇毒降纤酶组的眼底逐渐清晰,玻璃体尘状混浊,基本能看到视网膜情况;生理盐水组、蛇毒降纤酶组仍见玻璃体棕色混浊,眼底窥不清(表1)。联合用药组玻璃体出血指数分别低于生理盐水组( $P = 0.006$ )以及万古霉素组( $P = 0.014$ )。

**2.3 微生物学分析** 生理盐水组、蛇毒降纤酶组各有3眼(30%)眼前节炎症持续超过2wk以上。抽取0.1mL玻璃体液微生物学检查两组各有2眼为表皮葡萄球菌性眼内炎,1眼为蜡样芽胞杆菌性眼内炎。

**2.4 视网膜毒性评价** 视网膜光镜检查见联合用药组视网膜各层结构整齐;电镜检查视网膜内外节排列整齐,视网膜色素上皮细胞色素未见紊乱和减少。

## 3 讨论

眼球穿通伤后受伤眼容易出现感染性眼内炎,预防性

玻璃体腔注射广谱抗生素可以降低穿通伤后患眼内炎的风险<sup>[4]</sup>。穿通伤后最常见的感染细菌为凝固酶阴性葡萄球菌和链球菌<sup>[5]</sup>。万古霉素是一种糖肽类抗生素,对G<sup>+</sup>有很好的抗菌作用。目前被推荐为治疗可疑手术后细菌性眼内炎的首选药物。在用药方式上,由于玻璃体腔注射抗生素能直接达到最少抑菌浓度以上,所以玻璃体腔注射抗生素成为治疗细菌性眼内炎的关键<sup>[6]</sup>。本实验中,玻璃体腔注射万古霉素的联合用药组、万古霉素组未发生细菌性眼内炎,而生理盐水组、蛇毒降纤酶组各有2眼发生表皮葡萄球菌性眼内炎、1眼发生蜡样芽胞杆菌性眼内炎。表皮葡萄球菌、蜡样芽胞杆菌均属G<sup>+</sup>,是引起细菌性眼内炎的最常见病原体之一,细菌的毒素及它释放的酶会破坏眼内组织。实验结果说明玻璃体腔注射万古霉素可以预防、控制细菌性眼内炎,保护视网膜。眼球穿通伤常伴玻璃体炎症、出血,外伤性PVR发生率则远远高于视网膜脱离手术后PVR发生率。目前治疗玻璃体出血及PVR的药物不理想。我们尝试应用蛇毒降纤酶治疗实验性外伤性玻璃体出血,观察其对玻璃体出血及PVR的治疗效果。蛇毒降纤酶是从蛇毒提取经生物技术纯化精制的一种强效凝血酶样酶,可直接作用于血浆纤维蛋白原的肽链A,形成脱肽链A纤维蛋白可溶性单体而被溶纤酶迅速消溶。另外,蛇毒降纤酶还能激发血管内皮细胞产生组织溶纤酶原激活物(t-PA)促进出血的吸收<sup>[1,2]</sup>。本联合用药组、蛇毒降纤酶组玻璃体出血指数明显低于生理盐水

组,说明玻璃体腔应用蛇毒降纤酶能有效地清除玻璃体的出血。随着玻璃体出血的吸收,减轻了玻璃体出血引起的以巨噬细胞为主的慢性玻璃体炎症,减少了巨噬细胞在玻璃体腔的迁移及细胞因子的分泌。我们推测这可能是联合用药组、蛇毒降纤酶组PVR程度低于生理盐水组的原因。综上所述,我们发现玻璃体腔注射蛇毒降纤酶和万古霉素可以减低感染性眼内炎的发生率及降低外伤性PVR程度。

#### 参考文献

- 1 马磊,张骞,宋梦薇,等. 蛇毒纤溶酶的分离纯化及其溶栓作用. 中国生化药物杂志 2004;25(3):30-32
- 2 张箴波,张学荣,舒雨雁. 蛇毒纤溶酶的性质及应用研究. 蛇志 2005;17(3):35-37
- 3 Cardillo JA, Farah ME, Mitre J, et al. An intravitreal biodegradable sustained release naproxen and 5-fluorouracil system for the treatment of experimental post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1201-1205
- 4 Narang S, Gupta V, Gupta A, et al. Role of prophylactic intravitreal antibiotics in open globe injuries. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(1):39-44
- 5 Al-Omran AM, Abboud EB, Abu El-Asrar AM. Microbiologic spectrum and visual outcome of posttraumatic endophthalmitis. *Retina* 2007;27(2):236-242
- 6 Callegan MC, Engelbert M, Parke DW, et al. Bacterial endophthalmitis: epidemiology, therapeutics, and bacterium-host interactions. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):111-124