

# 肝脓肿眼内炎的临床特点及治疗

刘广森<sup>1</sup>, 徐珊<sup>2</sup>, 高磊<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(266071)中国山东省青岛市,青岛大学临床医学学院;<sup>2</sup>(264000)中国山东省烟台市,烟台毓璜顶医院眼科

作者简介:刘广森,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:高磊,硕士,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。  
gl6365@163.com

收稿日期:2017-02-07 修回日期:2017-05-31

## Clinical features and treatment of endogenous endophthalmitis caused by liver abscess

Guang-Sen Liu<sup>1</sup>, Shan Xu<sup>2</sup>, Lei Gao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical School of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Lei Gao. Department of Ophthalmology, Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China. gl6365@163.com

Received:2017-02-07 Accepted:2017-05-31

### Abstract

• Infectious endophthalmitis refers to the acute suppurative inflammation of the uveal and retinal, with acute onset, severe symptoms, and poor prognosis. Early diagnosis and effective treatment is particularly important. Based on the way of intraocular infection, endophthalmitis can be divided into endogenous endophthalmitis and exogenous endophthalmitis. In the East Asian, liver abscess is the main source of endogenous endophthalmitis, and *Klebsiella pneumoniae* is the main pathogen. Liver abscess endophthalmitis is a serious cause of blindness caused by intraocular infection. A liver infection disseminated through hematogenous and the primary focus was hidden, which makes the disease was easy to be confused with immune related uveitis, causing high misdiagnosis rate, delaying the best time for diagnosis and treatment. In this article we reviewed the etiology, clinical features, diagnosis and treatment and prognosis of endogenous endophthalmitis caused by liver abscess. Clinicians should maintain a high index of suspicion to the endogenous endophthalmitis caused by liver abscess.

• KEYWORDS: endophthalmitis; liver abscess; *Klebsiella pneumoniae*

Citation: Liu GS, Xu S, Gao L. Clinical features and treatment of

endogenous endophthalmitis caused by liver abscess. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(7):1271-1274

### 摘要

感染性眼内炎系指以主要累及玻璃体、葡萄膜与视网膜的急性化脓性炎症,起病急,病情凶险,早期诊断和有效治疗尤为重要。依据眼内感染途径可以将感染性眼内炎分为内源性眼内炎和外源性眼内炎,在东亚地区肝脓肿是内源性眼内炎的主要来源,而肺炎克雷伯菌是其主要致病菌。肝脓肿性眼内炎是由位于肝脏的感染灶通过血源性播散而引起的严重致盲性眼内感染,其原发病灶隐匿,易将其与免疫相关的葡萄膜炎混淆,造成较高的误诊率。本文将对肝脓肿性眼内炎的病原学研究、临床特征、诊断要点以及治疗和预后进行综述,旨在提高临床工作者对肝脓肿眼内炎的认知水平。

关键词:感染性眼内炎;肝脓肿;肺炎克雷伯菌

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.18

引用:刘广森,徐珊,高磊.肝脓肿眼内炎的临床特点及治疗.国际眼科杂志 2017;17(7):1271-1274

### 0 引言

感染性眼内炎是由病原微生物侵入眼内引起的眼内组织感染,因为玻璃体为无血管组织且富含水分和蛋白质,为细菌的繁殖提供了适宜的环境和养分,易引起炎症并形成脓肿。感染性眼内炎依据病原微生物侵入眼内的途径又分为内源性眼内炎和外源性眼内炎,内源性眼内炎为致病微生物通过血液运输来到眼组织,穿过血-眼屏障进入眼内而引起的一种少见但会导致患眼视功能严重损伤的疾病<sup>[1-2]</sup>。该病在早期通常容易被误诊为葡萄膜炎而导致治疗延误,而早期干预治疗对眼内炎的预后尤为重要。

临床上,内源性眼内炎仅占整个感染性眼内炎的2%~15%<sup>[3]</sup>。但近年来,由于抗生素、激素的滥用及危重患者抢救和治疗水平的不断提高,内源性眼内炎发生率有所增长,且发病率在不同区域有所不同。在西方国家,大约10%眼内炎患者可能归因于内源性眼内感染<sup>[4]</sup>,而在日本的一项全国性调查中,内源性眼内炎所占比例竟高达31%<sup>[5]</sup>,内源性眼内炎患者的易感因素有糖尿病、心内膜炎、肝脓肿、胆道系统疾病、脑膜炎、重大手术后、静脉用药、口腔手术后、静脉注射毒品、艾滋病、免疫缺陷病、白细胞总数降低、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。在西方国家中,胆道系统疾病是导致内源性眼内炎的最主要致病因素,而在东亚地区,最主要的致病危险因素是糖尿病<sup>[6-8]</sup>,糖尿病可干扰多形核白细胞对致病菌的趋化吞噬

作用,所以增加了患菌血症的几率<sup>[1]</sup>。

近年来的研究表明,肝脓肿性眼内炎占内源性眼内炎的比率正在逐年增长,尤其是东亚地区,内源性眼内炎的主要感染病灶是肝脓肿,致病菌以肺炎克雷伯菌为主。在韩国内源性眼内炎的调查中发现,25%的原发病灶是肝脓肿<sup>[6]</sup>,台湾的研究则发现,内源性眼内炎53%的原发病灶是肝脓肿,61%的致病菌是肺炎克雷伯菌<sup>[9]</sup>。导致东亚地区肝脓肿眼内炎发病率高的原因目前仍不明确,有待进一步的大数据研究。由于肝脓肿的发病比较隐匿,部分患者就诊前未发现自身患有肝脓肿而以眼部症状首诊于眼科,因此,这对眼科医生提出了更高的要求。

### 1 肝脓肿眼内炎的发病机制、易感因素及其面临的挑战

眼部主要屏障为血-眼屏障,血-眼屏障是指循环血液与眼球内组织液之间的屏障,它可使血液中的大分子物质及血细胞不能进入屈光间质,但不妨碍一些小的营养分子的自由进出,从而既能保证眼球屈光间质清晰,又能提供必要的血供与营养。血-眼屏障包括血-房水屏障、血-视网膜屏障等结构。血-房水屏障是指血液与房水之间由虹膜及睫状体毛细血管内皮、基质组织和睫状体上皮共同构成的屏障<sup>[10]</sup>。血-视网膜屏障包括内屏障和外屏障,视网膜毛细血管内皮细胞及其连接构成内屏障(inner BRB, iBRB),视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及其连接组成外屏障(outer BRB, oBRB)。肝脓肿眼内炎的发生机制首先是因为炎症导致血-眼屏障损坏,病原微生物从血液中透过破坏的屏障进入眼内,在缺乏足够抵抗的情况下导致眼内炎的发生。

由于眼-视网膜屏障结构损坏的不可逆性,目前内源性眼内炎的治疗面临着巨大的挑战,解剖屏障和眼部微环境的复杂性是眼内炎治疗所必须面对的问题,与血-脑屏障相似,脂溶性或小分子药物比水溶性大分子药物容易通过血-眼屏障。由于血-眼屏障的存在,全身应用抗生素药物很难达到治疗眼内炎的目的,所以玻璃体腔注射抗生素成为最主要的眼内炎治疗方式,但玻璃体腔注射药物还要考虑抗菌药物对视网膜的毒性作用。

除此之外,患者是否能够第一时间就诊眼科以及全身情况是否允许眼科尽早手术干预也是影响预后的重要因素之一。当患者以肝脓肿就诊外科时,接诊医生往往会首先关注自己学科的疾病,好多情况是当患者全身情况改善后才发现眼部不适,随之才请眼科医生会诊,而此时如果患者进行眼部治疗,全身情况又往往成为眼内炎手术特别是玻璃体切割手术的某种障碍。

### 2 东亚地区肝脓肿性眼内炎的特点

肝脓肿性眼内炎的致病微生物在不同的地域之间存在巨大的差异,在东亚地区约70%病原菌是革兰阴性细菌,相反,在北美和欧洲以真菌和革兰阳性球菌更常见<sup>[7,10-14]</sup>。在东亚地区,肺炎克雷伯菌肝脓肿性眼内炎逐年增长,约占革兰阴性细菌性眼内炎的90%,在所有肝脓肿性眼内炎中占比高达63%<sup>[15]</sup>。55%~65%的肝脓肿性眼内炎患者合并有糖尿病,且75%的糖尿病患者肝脓肿的致病菌为肺炎克雷伯菌<sup>[16]</sup>,糖尿病被证明是肺炎克雷伯菌肝脓肿的一个独立危险因素,糖尿病患者发生肝脓肿性眼内炎的几率是正常人的3.6~11.0倍,且

与眼内炎患者的不良视力预后有关联<sup>[17]</sup>。严格地控制血糖可能会有助于阻止由于肺炎克雷伯菌引起的转移性并发症。

### 3 肺炎克雷伯菌的高致病性

普通肺炎克雷伯菌(classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP)是院内感染的常见病原菌,主要侵袭抵抗力较弱的人群,而社区获得性感染的通常为高毒力肺炎克雷伯菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)。hvKP所致感染主要导致健康人严重感染,最常见的是社区获得性肝脓肿,多无胆道疾病病史,吞噬了hvKP的中性粒细胞通过血液循环导致机体各个部位的脓肿,如肺脓肿、眼内炎、脑脓肿等<sup>[18-21]</sup>。肺炎克雷伯菌根据其荚膜多糖可分为78个血清型,K1和K2型最常见且毒力较强,肝脓肿患者分离的肺炎克雷伯菌53.9%为K1型,32.2%为K2型,87.5%表现为高黏液表型<sup>[22]</sup>。

尽管实验室检查大多数肺炎克雷伯菌菌株对抗生素尚敏感,但临床上肺炎克雷伯菌引起的病变治疗效果却相对较差,这可能与多种毒力因子早期即突破防御机制引起严重病变相关。黏液相关基因A(mucoviscosity-associated gene A, magA)与hvKP的荚膜合成有关<sup>[19]</sup>。黏液表型调控基因A(regulator of mucoid phenotype gene A, rmpA)辅助荚膜合成。大量荚膜多糖的存在使hvKP具有较强的抗中性粒细胞吞噬作用以及抵抗血清补体杀菌活性,从而促进炎症反应和感染播散<sup>[23-24]</sup>。上述毒力相关因素使hvKP得以在宿主体内生长存活并突破机体的防御机制导致各种严重感染。

绝大多数的肝脓肿性眼内炎患者视力预后很差,往往是在症状出现后短期内快速进展为永久性视力丧失<sup>[6]</sup>,这与多数肝脓肿性眼内炎是由高毒力的肺炎克雷伯菌菌株所致有关,也与延误最佳治疗时机有关。实验表明肺炎克雷伯菌感染眼内环境后,会于48h内造成视网膜光感受器细胞的不可逆性损坏<sup>[25]</sup>。Margo等<sup>[26]</sup>回顾性分析1981/1992年的19项研究中申报的55眼肺炎克雷伯菌眼内炎患者,其中有49眼(89%)的最终视力为指数或更差。Chou等<sup>[25]</sup>报告也表明,肺炎克雷伯菌眼内炎14眼给予眼内注射抗生素后,10眼(71%)最终视力无光感,4眼(29%)最终视力为15cm指数。Wong等<sup>[27]</sup>报道中,18眼肺炎克雷伯菌性眼内炎,14眼(78%)最终视力为指数或更糟,其中包括11眼(62%)无光感。

### 4 肝脓肿眼内炎的诊断和鉴别诊断

**4.1 肝脓肿眼内炎的入选标准** 眼内炎患者无相关外源性致眼内炎感染因素,排除其他致内源性眼内炎的易感因素,通过肝脏彩超或肝脏CT等影像学检查确定肝脓肿,发病前多伴有发热病史。

**4.2 肝脓肿眼内炎的微生物学检查** 肝脓肿眼内炎的诊断主要基于患者的肝脓肿疾病的确定、典型的临床表现、实验室检查及辅助检查。目前眼内液微生物学检查是内源性眼内炎确诊的金标准,可通过前房穿刺术取房水、玻璃体抽吸术或玻璃体切割术取玻璃体,进行涂片、培养或聚合酶链式反应检测。玻璃体涂片或培养的阳性检出率较高,而房水涂片或培养的阳性检出率较低。如果条件允许可以行玻璃体切割取标本进行微生物学检查,有

研究表明,玻璃体切割获得的标本较单纯玻璃体穿刺抽取标本的敏感性更高,因为玻璃体切割可以有选择性地留取脓肿部位标本,而玻璃体穿刺获取的标本可能是不含致病菌的正常玻璃体组织。聚合酶链式反应可以快速鉴定致病菌,且较普通的细菌培养具有更高的敏感性和特异性,甚至在某些培养阴性的案例中聚合酶链式反应可以得到阳性结果<sup>[28]</sup>。

**4.3 肝脓肿眼内炎的误诊问题** 肝脓肿眼内炎的误诊率较高,特别是在疾病的早期,表现缺乏特异性,导致该病的误诊率高达 16.0% ~ 63.0%<sup>[3]</sup>。很多眼科医师容易早期将肝脓肿眼内炎误诊为葡萄膜炎,选择激素或免疫抑制剂治疗,延误了治疗。所以作为一名眼科医生,遇到眼内有炎症表现的患者时,除了关注患者的眼部表现,更应重视患者的全身情况特别是肝脏情况,排除内源性眼内炎的相关易感因素,如发现患者有其他部位的感染病灶,会对该疾病的诊断及治疗有极大帮助。

## 5 肝脓肿性眼内炎的治疗

**5.1 药物治疗** 早期药物治疗应在明确诊断后及时地给予玻璃体腔注射抗生素和强化的静脉输注抗生素。由于血-眼屏障的作用,血液中的药物很难通过血液到达眼内,静脉输注抗生素只能在玻璃体腔内达到很低的药物浓度,不能起到完全抑制细菌生长的作用,但考虑到原发感染灶肝脓肿的存在,相对于其他外源性眼内炎,全身输注抗生素或许值得提倡。而玻璃体腔注射抗生素可以快速、有效地达到局部较高的药物浓度,更为有效地杀灭病原菌,达到抑制细菌生长、控制炎症反应的作用。有研究表明,48h 以内的玻璃体腔注射敏感抗生素可能会挽留一部分肝脓肿眼内炎患者的最终视力,而发病 48h 以后给予药物干预的患者最终视力较差。如果眼内注药 48h 以后仍有眼内活动性的炎症,证明细菌生长并没有被完全抑制,应再次行玻璃体腔注药,并且患者最终预后会比较差<sup>[29]</sup>。

有动物实验表明,给予肺炎克雷伯菌感染的眼内炎的兔子模型眼内注射地塞米松后,眼电图评价显示,视网膜功能得到了一定程度的保护,眼内注入地塞米松的时机应该选择在感染后 36h 以内才能达到保护效应,如果在感染 48h 后给予眼内注射则不能达到保护视网膜的效应,因为 48h 后视网膜的光感受器细胞已经发生了不可逆性的损害。眼内注射类固醇对眼内炎的治疗机制在于可以减轻自身炎症反应对眼内组织的损害作用。抗生素与地塞米松联合眼内注射可以达到比单纯抗生素治疗更好的视力预后<sup>[1]</sup>。

**5.2 手术治疗** 若肝脓肿性眼内炎玻璃体腔内存在大量脓液,则有行玻璃体切割手术的必要。大量的病例报道证明,玻璃体切割手术对改善肝脓肿性眼内炎视力预后,保持视网膜平伏发挥了不可替代的作用<sup>[15]</sup>。玻璃体切割术后保存有用视力的几率是未行玻璃体切割手术的 3 倍,未行玻璃体切割手术最终眼球剜除的几率是行玻璃体切割手术的 3 倍<sup>[30]</sup>。由于肝脓肿眼内炎多由肺炎克雷伯菌感染引起,且肺炎克雷伯菌早期即会造成视网膜不可逆的损坏,所以玻璃体切除术的时机选择至关重要,原则上应在确诊后尽早实施玻璃体切割手术治疗<sup>[1]</sup>,除评价玻璃体腔注射效果以及考虑玻璃体腔炎症程度外,

患者全身情况是否能够承受玻璃体切割手术往往是决定能否手术的关键因素。

**5.3 原发病治疗** 同时积极治疗原发病灶,对于多发性的小脓肿应积极地采取全身应用敏感抗生素治疗,使用大剂量抗生素和全身支持疗法。对于单个较大的肝脓肿,在全身使用抗生素的同时,可在 B 超引导下穿刺吸脓,尽可能吸尽脓液后注入抗生素至脓腔内,可以隔数日反复穿刺吸脓,也可置管引流脓液,同时冲洗脓腔并注入抗生素,待脓肿缩小,无脓液引出后再拔出引流管。对于较大的肝脓肿,估计有穿破可能,或已穿破并引起感染性腹膜炎、脓胸和胆源性肝脓肿或慢性肝脓肿,在全身应用抗生素的同时,应积极进行脓肿外科切开引流术。对于慢性厚壁肝脓肿和肝脓肿切开引流后脓肿壁不塌陷、留有死腔或窦道长期流脓不愈合、以及肝内胆管结石合并左外叶多发性肝脓肿(肝内胆管结石可导致细菌胆管内积存,进一步加重肝脓肿,肝脓肿内的细菌又会导致胆管内细菌进一步的增多,形成恶性循环,研究表明肝叶切除对本病的治疗效果显著),且肝叶已严重破坏、失去正常功能者,可行肝叶切除术。对合并有糖尿病的患者还应严格地控制血糖,可以防止原发病灶的进一步转移<sup>[29]</sup>。

总之,肝脓肿性眼内炎在内源性眼内炎占有重要的地位,肺炎克雷伯菌有其特殊的致病性,且预后凶险,更由于牵涉到眼科和外科两个学科的治疗,因此,对眼科医生的及时诊治提出了挑战。

## 参考文献

- 1 Sheu SJ, Chou LC, Hong MC, *et al.* Risk factors for endogenous endophthalmitis secondary to *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;65(11):534-539
- 2 Callegan MC, Gilmore MS, Gregory M, *et al.* Bacterial endophthalmitis: therapeutic challenges and host-pathogen interactions. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(2):189-203
- 3 王红,魏文斌,沈琳. 从整合医学的角度认识内源性眼内炎. *中华眼科医学杂志*;电子版 2015(1):1-4
- 4 Shrader SK, Band JD, Lauter CB, *et al.* The Clinical Spectrum of Endophthalmitis: Incidence, Predisposing Factors, and Features Influencing Outcome. *J Infect Dis* 1990;162(1):115-120
- 5 Hatano H, Inoue K, Matoba H, *et al.* Endophthalmitis in Japan--a nationwide study with reference to type and etiology. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95(4):369-376
- 6 Ang M, Jap A, Chee SP. Prognostic factors and outcomes in endogenous *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):338-344
- 7 Lim HW, Shin JW, Cho HY, *et al.* Endogenous endophthalmitis in the Korean population: a six-year retrospective study. *Retina* 2014;34(3):592-602
- 8 Cho H, Shin YU, Siegel NH, *et al.* Endogenous Endophthalmitis in the American and Korean Population: An 8-year Retrospective Study. *Ocul Immunol Inflamm* 2016[Epub ahead of print]
- 9 Kashani AH, Elliott D. The emergence of *Klebsiella pneumoniae* endogenous endophthalmitis in the USA: basic and clinical advances. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3(1):1-6
- 10 Lee JY, Kim KH. Endogenous endophthalmitis complicated by pyogenic liver abscess: a review of 17 years' experience at a single center. *Digestion* 2014;90(2):116
- 11 Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*

2014;59(6):627-635

12 Connell PP, O'Neill EC, Fabinyi D, *et al.* Endogenous endophthalmitis: 10-year experience at a tertiary referral centre. *Eye* 2011;25(1):66-72

13 Vaziri K, Pershing S, Albini TA, *et al.* Risk factors predictive of endogenous endophthalmitis among hospitalized patients with hematogenous infections in the United States. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):498-504

14 Lee S, Um T, Joe SG, *et al.* Changes in the clinical features and prognostic factors of endogenous endophthalmitis: fifteen years of clinical experience in Korea. *Retina* 2012;32(5):977-984

15 Yoon YH, Lee SU, Sohn JH, *et al.* Result of early vitrectomy for endogenous Klebsiella pneumoniae endophthalmitis. *Retina* 2003;23(3):366-370

16 Saccente M. Klebsiella pneumoniae Liver Abscess, Endophthalmitis, and Meningitis in a Man with Newly Recognized Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1570-1571

17 杜兰芳,刘桂花. 60例细菌性肝脓肿临床诊治过程分析. *中华危重病急救医学*. 2015;27(11):930-931

18 王丽凤,沈定霞. 高毒力肺炎克雷伯菌的致病机制研究进展. *中华微生物学和免疫学杂志* 2016;36(6):468-471

19 Siu LK, Yeh KM, Lin JC, *et al.* Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012;12(11):881-887

20 Li W, Sun G, Yu Y, *et al.* Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent ( hypermucoviscous ) Klebsiella pneumoniae isolates in China. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):225-232

21 Seetoh T, Lye D, Archuleta S, *et al.* Klebsiella pneumoniae liver abscesses. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):391

22 吴华,李东冬,王京,等. 肺炎克雷伯菌肝脓肿的临床及微生物特征分析. *中华医学杂志* 2015;95(40):3259-3263

23 Fung CP, Chang FY, Lin JC, *et al.* Immune response and pathophysiological features of Klebsiella pneumoniae liver abscesses in an animal model. *Lab Invest* 2011;91(7):1029-1039

24 Lin JC, Chang FY, Fung CP, *et al.* Do neutrophils play a role in establishing liver abscesses and distant metastases caused by Klebsiella pneumoniae? *PloS One* 2012;5(11):e15005

25 Chou FF, Kou HK. Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic hepatic abscess. *J Am Coll Surg* 1996;182(1):33-36

26 Margo CE, Mames RN, Guy JR. Endogenous Klebsiella endophthalmitis. Report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 1994;101(7):1298-1301

27 Wong JS, Chan TK, Lee HM, *et al.* Endogenous bacterial endophthalmitis: an east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology* 2000;107(8):1483-1491

28 Zhang YQ, Wang WJ. Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis. *Retina* 2005;25(6):746-750

29 Yang CS, Tsai HY, Sung CS, *et al.* Endogenous Klebsiella endophthalmitis associated with pyogenic liver abscess. *Ophthalmology* 2007;114(5):876-880

30 Gupta A, Gupta V, Dogra MR, *et al.* Fungal endophthalmitis after a single intravenous administration of presumably contaminated dextrose infusion fluid. *Retina* 2000;21(1):93-94