

糖尿病患者术后眼内炎的预防探讨

胡楠 石明华 管怀进 吴坚 褚少朋 徐耀忠 顾阳生

【摘要】 目的 探讨糖尿病患者眼表带菌情况及药物除菌的效果。**方法** 行白内障超声乳化手术的糖尿病患者 52 例 59 眼和非糖尿病患者 108 例 118 眼为研究对象, 手术前 1d 用 0.3% 的氧氟沙星滴眼液点患眼 3 次, 术前 1h 再点 3 次, 并用 5% 聚维酮碘冲洗结膜囊。在不同时间点采集结膜囊标本做细菌培养和药物敏感性试验。**结果** 在未用任何药物的基准结膜囊培养中, 糖尿病患者阳性率高于非糖尿病患者(69.4% 对 52.5%, $P=0.03$), 多重耐药菌株(同时对 5 种及 5 种以上抗生素耐药)比率也较高(52.1% 对 33.3%, $P=0.04$), 其中患病时间较长($\geq 5a$)和有糖尿病视网膜膜病变的患者更为明显。0.3% 氧氟沙星点眼后, 糖尿病患者的结膜囊培养阳性率和多重耐药率仍然高于非糖尿病患者($P=0.03, 0.04$), 使用 5% 聚维酮碘后两者的差别不再有统计学意义($P=0.37$)。**结论** 糖尿病患者眼表带菌量多, 耐药性强, 术前短时间抗生素滴眼不能达到良好的除菌效果, 对这类人群加强预防措施是必要的。

【关键字】 糖尿病; 眼内炎; 预防; 结膜囊培养

Prophylaxis of Postoperative Endophthalmitis in Diabetic Patients

HU Nan, SHI Min-hua, GUAN Huai-jin, WU Jian, CHU Shao-peng, XU Yao-zhong, GU Yang-sheng Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

【Abstract】 Objectives To evaluate the differences in conjunctival bacterial flora between the patients with and without diabetes mellitus who underwent cataract surgery and to detect the different efficacy of reducing this bacterial flora between the 2 groups. **Methods** 59 consecutive eyes of 52 patients with diabetes (the study group) and 118 eyes of 108 patients without diabetes (the control group) who underwent phacoemulsification cataract surgery were included. All patients received topical 0.3% ofloxacin 3 times a day for 1 day; every 5 minutes for a total of 3 applications 1 hour before surgery and 5% povidone iodine irrigation of the conjunctival sac 5 minutes before surgery. Conjunctival cultures were obtained at the different time points. Bacteria isolated were identified and antibiotic susceptibility was determined. Bacteria resistant to five or more antibiotics were defined as multi-resistant bacteria (MR). **Results** Before receiving any topical medications, 41 of 59 eyes (69.4%) in the study group were found to have positive bacterial growth, compared with 62 of 118 eyes (52.5%) in the control group ($P = 0.03$), and 52.1% (24/46) of the patients carried MR (bacteria resistant to five or more antibiotics), compared with 33.3% (23/69) in the control group ($P=0.04$). Moreover, it was more likely to have higher frequency of positive cultures and MR bacteria among the patients with diabetic retinopathy or diabetes of ≥ 5 years duration ($P<0.05$). After application of topical 0.3% ofloxacin, the positive culture rates were still higher in the study group ($P=0.03, 0.04$). After application of 5% Povidone-iodine solution, the positive culture rates between two groups became no significantly different ($P=0.37$). **Conclusion** A higher frequency of positive cultures and MR organisms were found in diabetic patients at the baseline conjunctival cultures and it was mainly correlated with the disease duration and the presence of diabetic retinopathy. Preoperative application of topical antibiotic is not sufficient in reducing the number of conjunctival bacteria of diabetic patients.

【Key words】 Diabetics; Endophthalmitis; Prophylactic; Conjunctival culture

手术后眼内炎是眼科手术的一种少见但非常严

重的并发症, 它不仅对患者的视力造成致命的影响, 也是造成医疗纠纷的重要原因之一。以往的研究表明糖尿病是引起手术后眼内炎重要的危险因素之一, 其手术后眼内炎的发病率比非糖尿病患者高^[1-5]。随

作者单位: 226001 江苏, 南通大学附属医院眼科 (胡楠 石明华 管怀进 吴坚) 检验科 (褚少朋 徐耀忠 顾阳生)
通讯作者: 胡楠, E-mail: hunaneye@hotmail.com

着人口老龄化和人们生活水平的提高,糖尿病发病率越来越高,接受内眼手术的糖尿病患者也越来越多。因此,有必要对这类特殊人群的术前无菌化准备进行研究。本文通过手术前局部使用抗生素及聚维酮碘这些常用的预防方法,检验糖尿病患者与非糖尿病患者的预防效果,希望能为是否需要加强糖尿病患者眼内炎的预防措施提供证据。

材料与方法

1. 试剂、药品及仪器:细菌鉴定板条和药敏板条,法国梅里埃公司(Biomerieux)。胰蛋白胨大豆培养肉汤(tryptonesoyabroth),英国Oxiod公司。40ml小儿血培养瓶,英国BD公司。0.3%氧氟沙星滴眼液,日本参天株式会社。生产批号:050202。5%聚维酮碘滴眼液(5%providone-iodine ophthalmic solution),有效碘含量0.5%,美国爱尔康(Alcon)公司。生产批号:KEC002。ATB Exvression 细菌鉴定仪,法国梅里埃公司(Biomerieux)。

2. 研究对象:2005年6月至2006年3月在南通大学附属医院眼科中心行白内障超声乳化手术的糖尿病患者52例59眼为研究组,每个糖尿病病例后面紧接着行超声乳化手术的非糖尿病患者2例作为对照组,共108例118眼。糖尿病确诊依据病史或者空腹血糖及糖耐量的异常。详细询问患者病史并行全面的体格检查,记录糖尿病病程和视网膜病变情况。有下列情况者不在研究对象之列:患有全身或者局部感染性疾病者,近3周内用过抗生素者、有自身免疫性疾病者、半年内有眼部手术史或眼外伤史者。所有研究对象均征得本人和家属的同意。

3. 实验方法:所有患者手术前1d用0.3%的氧氟沙星滴眼液点患眼3次,手术前1h再点3次,1次/5min,手术开始前用5%聚维酮碘冲洗结膜囊并擦拭眼周皮肤3遍,无菌眼贴隔离睑缘。所有手术采用巩膜隧道切口,9点钟位作透明角膜缘内辅助切口,灌注液中未加抗生素。术中严格遵循无菌操作,全部手术由两位经验丰富的眼科医生完成。

在下列时间采集患者结膜囊标本做细菌培养:入院时未用任何药物之前的基准培养(T1);使用一天的0.3%氧氟沙星滴眼液后(T2);术前3次0.3%氧氟沙星滴眼液点眼后,未用聚维酮碘冲洗结膜囊前(T3);手术完成时(T4)。在手术结束时取前房水做细菌培养。所有标本的采集均在室温25℃左右的手术室完成,室内空气经过严格消毒。结膜囊标本采集的方法是用无菌棉拭子擦拭上睑穹隆结膜2次,

迅速放入肉汤试管中。前房水的采集方法是用一次性1ml注射器30G钝性针头经手术透明角膜辅助切口采集,采集量为0.1~0.2ml,采集完毕后再换用锐性针头将房水注入到40ml的小儿血培养瓶中。所有标本送我院微生物室培养,肉汤管和培养瓶放入35℃恒温箱培养7d。每日观察1次,如果出现浑浊,则接种于羊血平板中,在35℃,5%CO₂培养箱中培养24~48h,然后用法国梅里埃公司(Biomerieux)生产的细菌鉴定板条和药敏板条,以及配套的ATBExpression细菌鉴定仪作细菌鉴定和相应的药物敏感性试验。

4. 统计学处理:所得结果用stata7.0统计软件处理。率的比较用Pearson卡方检验,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般情况:研究组均为2型糖尿病患者。其中男性25例,女性27例,平均年龄65岁。有26例患者的29眼糖尿病病程达 ≥ 5 年,28例患者的32眼有糖尿病视网膜病变。对照组中女性58例,男性50例,平均年龄67岁。

2. 基准结膜囊培养情况:在没有用任何药物之前的基准结膜囊培养中,研究组阳性率为69.4%(41/59),对照组阳性率为52.5%(62/118),差异有统计学意义($\chi^2=4.64$, $P<0.05$)。研究组中的5眼和对照组的7只眼同时培养出两种细菌,这样,研究组共培养出细菌46株,对照组69株。我们把同时对5种及5种以上抗生素耐药的菌株称为多重耐药菌株(multipleresistant, MR)。糖尿病组多重耐药率高于非糖尿病组,分别为52.1%(24/46)和33.3%(23/69),差异有统计学意义($\chi^2=4.05$, $P<0.05$)。同时我们发现,糖尿病患者结膜囊培养阳性率和患病时间的长短以及是否有糖尿病视网膜病变(diabeticretinopathy, DR)有密切关系(表1)。两组培养出的细菌种类差异无统计学意义($P>0.05$),都是以凝固酶阴性葡萄球菌为主(表2)。

3. 不同时间点的培养情况:研究组与对照组在不同时间点培养的阳性率情况见表3。糖尿病组患者在使用0.3%氧氟沙星滴眼液后(T2和T3)培养阳性率仍然高于非糖尿病患者组,有DR和病程 ≥ 5 年的患者表现得更为明显(表4)。但在使用5%聚维酮碘冲洗结膜囊后,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。

4. 房水培养情况:考虑到手术安全以及技术原因,部分患者没有采集到房水。研究组51例房

表 1 根据糖尿病病程及有视网膜病变

分组的基准结膜囊培养结果

分组	糖尿病病程		糖尿病视网膜病变		对照组
	≥5年	<5年	有DR	无DR	
阳性率	23/29 (76.9%)	18/30 (60.0%)	25/32(78.1%)	16/27(59.2%)	62/118(52.5%)
χ^2	6.83	0.53	6.26	0.39	
P	0.009	0.46	0.009	0.52	
MR	19/31(61.2%)	5/15(33.3%)	18/30(60.0%)	6/16(37.5%)	19/58(32.7%)
χ^2	6.72	0.001	6.02	0.126	
P	0.01	0.96	0.01	0.72	

注：分子是各组的阳性例数，分母是标本量，括号内是百分率。P 值是相应各组分别与非糖尿病组比较的结果。DR 为糖尿病视网膜病变；MR 为多重耐药菌株。

表 2 研究组与对照组基准结膜囊培养的细菌种类

种类	研究组		对照组		P
	株数	百分率	株数	百分率	
凝固酶阴性葡萄球菌	37	80.4%	54	78.2%	0.77
金黄色葡萄球菌	1	2.1%	1	1.4%	1.00
链球菌	1	2.1%	0	0%	0.41
棒状杆菌	2	4.3%	5	7.2%	0.70
微球菌	2	4.3%	3	4.3%	1.00
革兰阴性杆菌	3	6.8%	6	8.7%	1.00
合计	46	100%	69	100%	

表 3 研究组与对照组不同时点结膜囊培养的阳性率

分组	T1	T2	T3	T4
研究组	41/59(69.4%)	27/59(45.7%)	24/59(40.6%)	11/59(18.6%)
对照组	62/118(52.5%)	35/118(29.6%)	30/118(25.8%)	16/118(13.5%)
χ^2 值	4.64	4.48	4.02	0.78
P 值	0.03	0.03	0.04	0.37

注：T1：入院时未用任何药物之前的基准结膜囊培养；T2：使用 1 天的 0.3% 氧氟沙星滴眼液后；T3：术前点 3 次 0.3% 氧氟沙星滴眼液后，未用聚维酮碘冲洗结膜囊前；T4：手术完成时。

表 4 根据病程和视网膜病变分组的不同时点结膜囊细菌培养的阳性率

分组	T1	T2	T3	T4
对照组	62/118(52.5%)	35/118(29.6%)	30/118(25.8%)	16/118(13.5%)
≥5y	23/29(76.9%)*	17/29(58.6%)	16/29(55.1%)*	6/29(20.6%)
<5y	18/30(60.0%)	10/30(33.3%)	8/30(26.7%)	5/30(16.6%)
有DR	25/32(78.1%)*	18/32(56.2%)*	16/32(50.0%)*	7/32(21.8%)
无DR	16/27(59.2%)	9/27(33.3%)	8/27(29.6%)	4/27(13.7%)

注：分子是各组的阳性例数，分母是标本量，括号内是百分率。*指与非糖尿病组相比，差别有统计学意义(P<0.05)。T1：入院时未用任何药物之前的基准结膜囊培养；T2：使用 1 天的 0.3% 氧氟沙星滴眼液后；T3：术前点 3 次 0.3% 氧氟沙星滴眼液后，未用聚维酮碘冲洗结膜囊前；T4：手术完成时。DR 为糖尿病视网膜病变。

水标本中没有 1 例培养出细菌，阳性率为 0%，对照组 105 例标本，有 1 例培养阳性，阳性率为 0.07%，两者差异无统计学意义(P>0.05)。

术中术后没有观察到聚维酮碘相关的副反应，如角膜水肿、上皮剥脱以及对结膜的毒性反应等。所有患者随访 3 个月以上没有眼内炎发生。

讨 论

一个多世纪以来，眼内手术后眼内炎已经有了很大程度的下降。其中白内障术后眼内炎的发病率从 18 世纪后期的 10%，到 19 世纪中期的 2%，下降到目前约 0.1% 左右^[2,3]，手术技术的提高和术前无菌化准备的完善起了重要的作用。但是，由于眼内感染可对视力造成致命的损害，如何进一步降低其发生率仍然是眼科医生关注的焦点。一般认为，术后眼内炎的病原体主要是通过穿透性的手术切口进入眼内的，导致手术后眼内炎的细菌主要来源于患者的结膜和眼睑。

Speaker 等^[6]用基因鉴定技术，把从眼内炎患者玻璃体分离出来的细菌与结膜和眼睑分离出来的细菌做比较，发现 17 例病人中有 14 例具有同源性，占 82%。而在眼内炎玻璃体切除研究组(EVS)研究的 420 例术后眼内炎病人，经过玻璃体或前房水培养出的 105 例凝固酶阴性葡萄球菌中，71 例(68%)经基因鉴定与结膜囊和眼睑细菌相同^[7]。尽管还没有眼表细菌数量和眼内炎的发生率之间准确的关联关系的报道，人们一致认为减少眼表的病原体的数量以及前房水的污染率是预防术后眼内炎的重要途径。目前国际上还没有一套标准的术后眼内炎的预防措施。由于术后眼内炎的发病率很少，要想准确评价某种预防方法的有效性非常困难，往往需要成千上万的病例。因此，通过了解患者结膜囊的带菌情况和术中前房水污染率来间接评价术前无菌化准备的效果被大多数研究者所采用。

以往的研究表明，糖尿病是引起手术后眼内炎重要的危险因素之一。在两个大宗的多中心临床研究中，糖尿病患者均占术后眼内炎患者的 13.6%^[1,2]，Ingrid 等^[3]回顾的 10 例二次人工晶状体植入术后眼内炎患者中，有 5 例为糖尿病患者，是对照组的 8.5 倍。BascomPalmer 眼科研究所报道了 20 年中玻璃体手术后眼内炎 6 例，其中有 5 例是糖尿病患者^[4]。Ordan 等^[5]也发现糖尿病是青光眼术后滤过泡相关性眼内炎的重要危险因素，在 6 年半的时间里，有 23 例眼内炎发生。其中糖尿病患者占 22%，而在没有患眼内炎的对照组中糖尿病患者只有 6%。

糖尿病患者易患眼内炎的原因非常复杂，除了这些患者免疫功能降低，对病原体的抵抗力下降、伤口愈合慢外，糖尿病患者眼表细菌多，耐药性强，对杀菌药物反应差也可能是重要原因之一。本研究中，糖尿病患者结膜囊带菌量明显高于非糖尿病患

者。同时,我们发现糖尿病患者中主要是患病时间比较长(5年以上)或有糖尿病视网膜病变的患者的结膜囊培养阳性率和多重耐药率较高,而5年以下和没有糖尿病视网膜病变的患者培养阳性率和耐药率与非糖尿病患者相似。Martins^[8]的研究中,糖尿病患者结膜囊的细菌培养阳性率高达94.18%,而非糖尿病患者的结膜囊细菌培养的阳性率只有73.3%。其严重的程度也和糖尿病视网膜病变正相关,和我们的研究结果一致。但在他们的研究中糖尿病结膜囊细菌培养阳性率与患病时间长短没有关系,这可能是因为他们的患者对糖尿病治疗更为规范,能在较长时间内良好的控制病情而不发展成糖尿病视网膜病变;而在我们的研究对象中,大多数5年以上糖尿病患者都有糖尿病视网膜病变。因此我们推测糖尿病患者结膜囊带菌量主要还是和有无视网膜病变相关。另一个证据是,Charles等^[4]回顾了1984~2003年BascomPalmer眼科研究所所有的玻璃体切除手术的病例,发现术后眼内炎患者6例,发病率为0.039%,其中5例为糖尿病患者,而且都是有严重的增殖性糖尿病视网膜病变的患者。Martins等^[8]的研究没有对眼表细菌的耐药性进行对比,Mino等^[9]在一项前瞻性随机对照研究中发现,严重系统性疾病(糖尿病以及自身免疫性疾病)患者结膜囊的MR菌株比正常人明显增多,这与我们的研究一致。由此可见,根据患者是否有糖尿病视网膜病变并参考患病病程长短,我们可以预测患者术后眼内炎的风险。

关于眼表细菌的种类,在本研究中,无论是糖尿病患者,还是非糖尿病患者,都以凝固酶阴性葡萄球菌为主,两者没有明显的区别。与以往大多数报道一致^[8-10]。

关于两组患者无菌化准备的效果,我们没有发现以往这方面的研究报道。但是以往的研究显示,氧氟沙星和聚维酮碘都能有效降低术后眼内炎的风险。在本研究中,我们发现,氧氟沙星滴眼液虽然降低了眼表细菌培养阳性率,但对于糖尿病患者来说,短时间使用不足以将眼表细菌降到和非糖尿病患者同样的水平,病程较长(≥ 5 年)和有糖尿病视网膜病变的患者表现得尤为明显。由此看来,加强对糖尿病患者的预防措施是必要的,对于抗生种类选择和使用时间尚待进一步研究。另外,抗生素,尤其是喹诺酮类抗生素迅速产生的耐药性也是应予重视的问题。

目前国际上普遍认为手术前结膜囊内局部使用聚维酮碘是预防眼内炎的一个有效途径^[11,12]。在本

研究中,术术前用5%聚维酮碘冲洗结膜囊,不但能有效降低细菌培养阳性率,而且使带菌量更多的糖尿病患者培养阳性率降到了和非糖尿病患者同样的水平,证明了聚维酮碘强大的杀菌作用。而且,除部分患者有结膜充血外,没有观察到聚维酮碘引起的角膜水肿、上皮脱落等严重的不良反应。

综上所述,糖尿病患者眼表带菌量较多,耐药性强,术前短时间的抗生素滴眼无法达到良好的除菌效果。对这类特殊人群加强预防措施是必要的。术前5%聚维酮碘能有效清除眼表细菌,应予以提倡。

参考文献

- 1 Fisch A, Salvanet A, Prazuck T, et al. The French Collaborative Study Group on Endophthalmitis in France. *Lancet*, 1991;338:1373-1376.
- 2 Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of post-operative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:1479-1496.
- 3 Ingrid U, Scott MD, MPH, Harry W. Endophthalmitis after Secondary Intraocular Lens Implantation. *Ophthalmology*, 1995;102:1925-1931.
- 4 Charles W.G, Ingrid U, Harry W. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: Incidence, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:799-802.
- 5 Ordan Lehmann, Catey Bunce, Melville M Matheson. Risk factor for development of Post-trabectomy endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:1349-53.
- 6 Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology*, 1991;98:639-649; discussion 650.
- 7 Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:357-361.
- 8 Martins EN, Alvarenga LS, Hofling-Lima AL. Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients. *Cornea*, 2004; 23:136-142.
- 9 Mino de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV, Egbert PR, Singh K, Blumenkranz MS, Ta CN. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003;241:730-733.
- 10 Mino de Kaspar H, Chang RT, Shriver EM. Three-day application of topical ofloxacin reduces the contamination rate of microsurgical knives in cataract surgery: a prospective randomized study. *Ophthalmology*, 2004; 111:1135-1135.
- 11 Ciulla A, Thomas A, Michael B, et al. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update. *Ophthalmology*, 2002; 109:13-24.
- 12 Mino de Kaspar H, Chang RH, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% Povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol*, 2005;123: 161-165.

(收稿时间 2007-06)