

氟哌酸滴眼液对兔眼损伤型绿脓杆菌性角膜炎、 角膜溃疡的预防和治疗

南京药物研究所(南京市, 210027) 姚全胜 严汉英 周国林 朱延勤

提 要 本文系用环钻损伤兔眼浅层角膜, 感染绿脓杆菌, 造成损伤型绿脓杆菌性角膜炎动物模型, 采用氟哌酸滴眼液滴眼治疗。结果表明, 氟哌酸滴眼液对绿脓杆菌性角膜炎具有明显的治疗作用, 同时能有效地预防角膜溃疡的形成。

关键词 绿脓杆菌性角膜炎; 角膜溃疡; 氟哌酸滴眼液

细菌性角膜溃疡临床上以匍行性角膜溃疡和绿脓杆菌性角膜溃疡为常见。匍行性角膜溃疡大多由肺炎双球菌、葡萄球菌、链球菌以及其它一些致病菌感染所致, 而绿脓杆菌性角膜溃疡起病急, 进展快, 临床上治疗极为棘手, 角膜损伤伴有绿脓杆菌感染, 24 h 内不加以及时治疗, 就可能引起角膜糜烂, 导致盲目^[1]。氟哌酸(Norfloxacin)是一种新型的喹诺酮类抗菌药物^[2,3]对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌具有明显体内外抗菌活性。对眼内致病菌具有广谱抗菌活性, 尤其对眼内致病菌绿脓杆菌显示出较高抗菌活性^[4]。本实验采用我所研制的氟哌酸滴眼液对损伤型绿脓杆菌性角膜炎的实验治疗, 结果如下。

材料与方 法

一、实验动物

新西兰白兔, 雌雄兼用, 体重1.8—2.2 kg, 24 只由南京军区总院动物房提供。

二、菌种

绿脓杆菌 ATCC-27853 国际标准菌种, 系江苏省人民医院检验科提供。

三、药品

1. 氟哌酸滴眼液 含量 0.3%, 批号 881226, 由本所药剂室配制提供。

2. 氯霉素滴眼液 含量 0.25%, 批号 880505, 南京江浦制药厂生产。

四、实验方法

1. 细菌接种培养种菌液浓度

常温(4℃)冰箱冷藏保存的绿脓杆菌 ATCC-27853, 在实验前 2 d 接种于培养基上, 然后用白金耳取数环经 24 h, 35℃ 培养的细菌接种于普通液体培养基内, 35℃ 继续培养, 实验感染时, 用液体培养基将菌液浓度稀释至 10^7 /ml。

2. 角膜损伤和角膜细菌感染

按文献^[5,6]加以修改, 家兔按 1g/kg 乌拉坦耳静脉注射麻醉, 先用 2 mm 的环形角膜钻压迫于角膜表层的中心, 轻轻旋转, 形成 2 mm 的圆形伤痕; 再用 6 mm 的环钻以同样的方式在 2 mm 的圆形伤痕外圈造成 6 mm 的伤痕。轻轻拉眼睑成小杯形, 用配有 6 号针头的 1 ml 注射器小心地向角膜伤痕滴入 2 滴绿脓杆菌实验用菌液, 轻轻复原眼睑。

3. 预防治疗

9 只家兔按顺序编号(N₀: 1-9)。分成三组, 每组 3 只, 每组 6 只实验眼。各组分别滴入 0.3% 氟哌酸滴眼液、氯霉素滴眼液和生理盐水。实验从细菌感染后立即滴药, 每 2 小时滴眼 1 次, 每日 5 次。每次每眼滴入 2 滴眼药水(约 8 Oul)。连续滴眼 3 d, 停药后继续观察至 7 d。按以下预防治疗效果分级方法加以评价:

- 0: 眼睛明亮, 无红肿和分泌物。
- 1: 白色覆盖物小于 6 mm。
- 2: 白色覆盖物充满 6 mm。
- 3: 白色覆盖物大于 6 mm。
- 4: 白色覆盖物布满整个角膜。

实验兔眼中的细菌检定分别为滴眼药前(即兔眼角膜感染后)、滴眼药后第一 d, 第三 d, 第五 d。细菌取材培养系用消毒过的湿棉签轻轻在兔眼角膜上涂擦一次, 然后接种于备有的斜面琼脂培养基的试管中, 置于 37℃ 培养箱内培养 18 h, 判断细菌培养阴、阳性。

4. 实验治疗

15 只家兔(N₀: 1-15)分成三组, 每组 5 只, 每组 10 只实验眼。滴眼药物同预防治疗。实验细菌感染 6 h 后开始滴药。每日 6 次, 每次每眼 2 滴, 连续滴眼 3 d, 停药后

观察至 7 d。按下实验治疗效果分级评分方法加以评价:

- 0: 眼睛明亮, 无红肿和分泌物。
- 0.5: 无白色覆盖物, 眼睛稍有红肿现象。
- 1: 白色覆盖物小于 6 mm。
- 2: 白色覆盖物充满 6 mm。
- 3: 白色覆盖物大于 6 mm。
- 4: 白色覆盖物布满整个角膜。

实验兔眼内的细菌检定和检定时间同预防治疗。

结 果

1. 对眼角膜感染绿脓杆菌的预防治疗作用

表 1、图 1 结果表明: (1) 生理盐水对照组: 绿脓杆菌角膜感染后, 24 h 后见兔眼角膜混浊, 角膜损伤处见白色物产生, 兔眼红肿, 流泪, 分泌物已使部分眼睑粘连, 细菌培养阳性。48 h 后三只兔子, 6 只兔眼已被分泌物粘连, 轻轻拉开兔眼, 见白色覆盖物布满整个眼角膜, 明显形成角膜溃疡(见图 4)。(2) 氯霉素滴眼液组: 滴眼后 24 h, 兔眼见有红肿, 流泪及分泌物增多现象, 角膜损伤处已见白色物存在。48 h, 除 N₀: 7 兔左眼整个角膜被白色物覆盖外, 其余兔眼的

表 1 氟哌酸滴眼液对兔眼角膜感染绿脓杆菌的预防治疗作用

组 别	天数 兔眼	1		2		3		4		5		6		7	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
生理盐水 (对照)	1	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	3	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
氟哌酸滴眼液 (0.3%)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氯霉素滴眼液 (0.25%)	7	2	1	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	8	1	1	1	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	9	2	2	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

表 2 氟哌酸滴眼液对家兔绿脓杆菌性角膜炎的实验治疗作用

组 别	天数	1		2		3		4		5		6		7	
	兔眼	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
生理盐水 (对照)	1	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	2	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	3	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	4	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	5	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
氟哌酸滴眼液 (0.3%)	6	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氯霉素滴眼液 (0.25%)	11	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	12	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	13	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	14	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	15	2	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

角膜混浊程度均轻于生理盐水对照组(见图5)。于第三天除№5兔眼外,其余兔眼角膜溃疡面已占据整个角膜。第四天时,所有实验兔眼角膜溃疡已100%占据眼角膜。(3)氟哌酸滴眼液组:滴眼24h,兔眼见稍有充血外,无任何炎症症状,细菌培养阴性(见图3)。观察至七天,外观正常。结果表明:氟哌酸滴眼液能有效地预防绿脓杆菌性角膜溃疡的形成,24h眼内未查得绿脓杆菌。表明24h就杀灭眼内细菌。

2. 对绿脓杆菌性角膜炎的实验治疗作用

绿脓杆菌感染后6h,见兔眼已出现炎症反应,流泪、眼角膜,虹膜血管充血。感染后6h开始滴入氟哌酸和氯霉素滴眼液。实验结果见表2、图2。(1)生理盐水对照组:用绿脓杆菌感染损伤的兔眼角膜,24h见损伤处已产生白色覆盖物,已形成溃疡,角膜溃疡已占据整个角膜。(2)氯霉素滴眼液组:滴入药液后24h见角膜损伤处的白色覆盖物产生,炎症程度与对照组相似。48h,整个兔眼已被分泌物粘连,轻轻拉开,见角

膜溃疡面已占整个眼角膜的100%(见图7)。(3)氟哌酸滴眼液组:滴入眼液24h见明显治疗效果,除个别兔眼角膜、虹膜部位血管充血外,无流泪以及其它炎症反应。细菌培养阴性。48h达到全愈效果(见图6)。以上结果表明:氟哌酸滴眼液对绿脓杆菌性角膜炎具有明显地治疗作用。同时能阻止绿脓杆菌性角膜溃疡的产生。

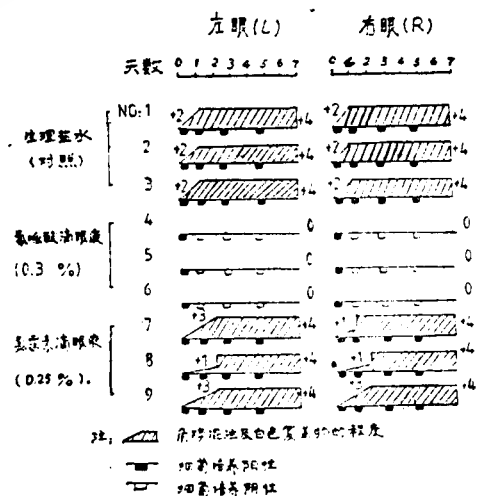


图1 预防治疗绿脓杆菌性角膜溃疡的角膜混浊程度

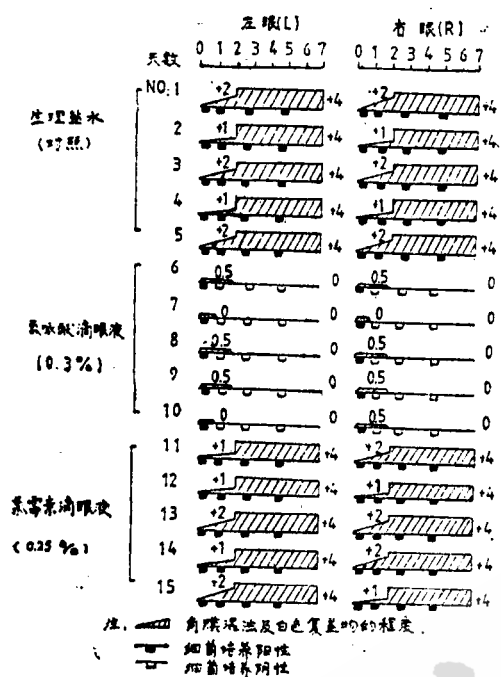


图2 实验治疗绿脓杆菌性角膜溃疡的角膜混浊程度



图5 感染后立即滴氯霉素滴眼液治疗48 h (No. 8)

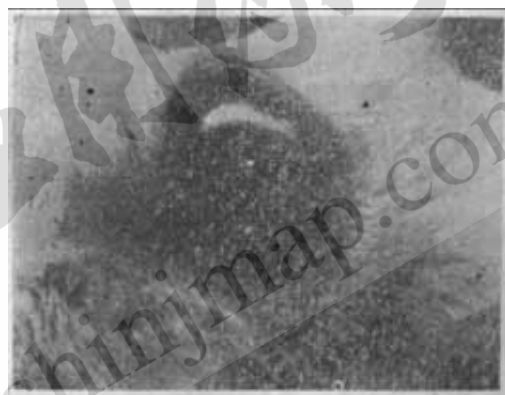


图6 感染后6 h后氯水眼液滴眼治疗48 h (No. 6)

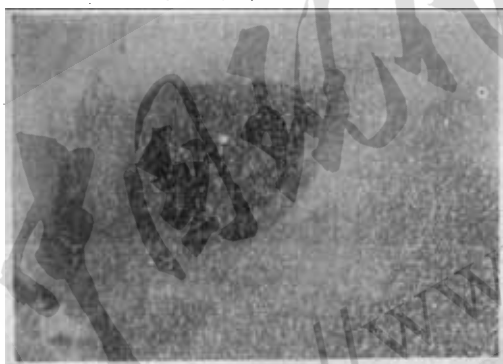


图3 感染后立即滴氯水眼液治疗48 h (No. 2)

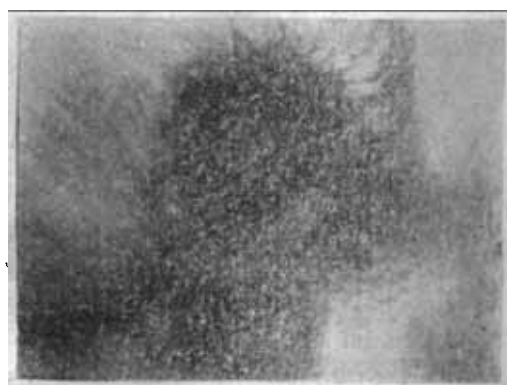


图7 感染6 h后氯霉素滴眼液滴眼治疗48 h (No. 14)

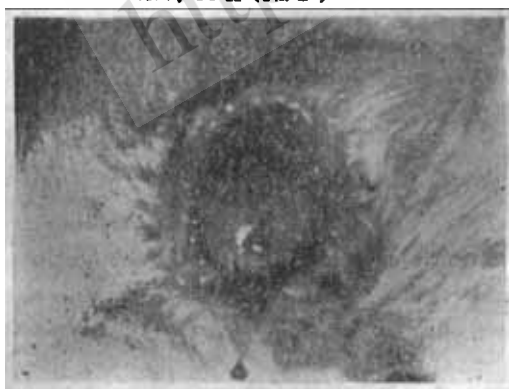


图4 感染绿脓杆菌48 h (No. 4)

讨 论

本实验采用角膜浅层损伤,感染绿脓杆菌,造成绿脓杆菌性角膜炎,并用中国产氟哌酸原料配制的0.3%氟哌酸滴眼液治疗,结果表明:该药具有明显地治疗作用,同时能有效地预防角膜溃疡的产生。文献报道氟哌酸和氟哌酸银对角膜深度损伤,感染绿脓杆菌18 h后的角膜溃疡进行治疗,同样具有明显的效果。由此看来,氟哌酸滴眼液在治疗绿脓杆菌性角膜溃疡具有潜在的临床价值。

氯霉素对绿脓杆菌的作用较弱,其主要是对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌等具有较高的抗菌活性;在本实验中,感染绿脓杆菌后立即滴药预防治疗,氯霉素滴眼液能推迟角膜溃疡的形成。感染绿脓杆菌6 h后滴药治疗,角膜溃疡的形成时间却与对照组相似,其主要原因是:氯霉素滴眼液不能有效地杀灭绿脓杆菌,只是抑制了部分绿脓杆菌的生长,由于大量的绿脓杆菌在兔眼内生长,最终形成角膜溃疡。

参 考 文 献

- [1] 张颖生编著:常见病的防治,安徽科学技术出版社, P86—87, 1987
- [2] Lglewski, RH, et al: Pathogenesis of corneal damage from pseudomonas exotoxin A, Invest Ophthalmol Vis Sci 16;73—76, 1977.
- [3] Norrhy, SR. Johnson, N: Antihactecial actvity of norfloxacin. Antimicrzohe Agent Chemother 23, 15—18, 1983.
- [4] Shungu, D. L et al: In vitro antibacterial activity of Norfloxacin and other agents against ocular pathogens, chemotherapy, 31, 114—118, 1986.
- [5] Richard W. et al: Norfloxacin and silver Norfloxacin in the treatment of Pseudomonas corneal ulcer in the Rabbit. Trans Am Ophtalinol Soc, Vol 82, 75—91, 1984.
- [6] 秦 野等:绿脓杆菌性角膜溃疡 に対する DE—055 (ofloxacin) 点眼液の預防及び治療效果に関する实验的研究, 79, 8号(昭60)

Prevention and Treatment of Pseudomonas Aeruginosa Keratitis and Corneal Ulcer in Rabbit with Norfloxacin Eyedrop

Yao Quansheng Yan Hanyin Zhou Guolin Zhu Yanqin

(Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing, 210009)

Abstracts

An animal model for *Pseudomonas aeruginosa* keratitis and corneal ulcer was established by injuring the superficial cornea of rabbit eyes with a trephine, and then infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Treatment of this experimental keratitis with norfloxacin eyedrops showed an obvious therapeutic effect, which could also effectively prevent the formation of corneal ulcer.

Key words *Pseudomonas Aeruginosa* Keratitis, Corneal Ulcer, Norfloxacin Eyedrop