

### 3 讨论

激光和冷凝是治疗 Coats 病的 2 种最主要的方法。与激光相比冷凝治疗的作用更强,但对周围组织的破坏也更重。冷凝可以达到异常血管完全破坏的目的,在本组病例中全部患者异常血管区得以控制;9 例患儿中有 8 例视网膜脱离完全吸收,1 例仅残存有局限的视网膜脱离。但值得注意的是 9 例患儿中有 7 例出现明显的视网膜前增生膜,表明冷凝不仅引起视网膜屏障,而且造成视网膜内界膜屏障的严重破坏。

冷凝后视网膜屏障的严重破坏,还可使手术后短期内视网膜下液明显增加,如果增加的液体超过视网膜色素上皮的吸收能力,持续的液体存留将进一步破坏视功能,因此制定治疗方案时要考虑到在尽可能少的破坏下达到控制病变的目的,当异常血管范围波及到眼底所有象限时,通常先治疗 2 个象限,4 周后再治疗其它象限的病变区<sup>[1]</sup>。根据我们的经验每次冷冻治疗的点数最多不超过 12 点,根据病变血管的粗细充盈情况决定冷冻的时间,以期获得最好的治疗效果。

本组病例尽管有 5 只眼手术后视力提高,但最好视力仅为 0.2,8 只眼长期随访中可见黄斑区出现实性机化团,严重影响视力。黄斑区的渗出和机化同视网膜下液慢性吸收过程中脂质类物质聚集及以后发生血管和纤维组织长入有关<sup>[2]</sup>,因此,可以理解手术前视网膜脱离的范围与视力预后相关。本组病例中手术前发生 3~4 个象限视网膜脱离的 3 只眼视力预后均较差,2 只眼治疗后视力下降,1 只眼视力不变。因此,对于已有大范围、移动性视网膜脱离的 Coats 病患者,在治疗中引流视网

膜下液应成为重要的治疗步骤,可在视网膜冷凝手术中通过巩膜外引流或在行玻璃体切割术时行视网膜内引流视网膜下液,以减少黄斑区渗出的聚集,保存一定的视力。

在 Shields 等<sup>[1]</sup>的研究中,发生新生血管性青光眼并伴有全视网膜脱离的 Coats 病患者常因眼球疼痛而接受眼球摘除手术,本组病例中 2 例患者在激光和冷凝治疗后仍出现了新生血管性青光眼,但经睫状体冷凝治疗后眼压控制,新生血管逐渐退行,长期保持无症状状态。尽管有 1 只眼已发生角膜带状变性,但仍有手动视力和基本外观。因此,冷凝治疗在不能有效保存视力的情况下,还有维持眼球外观的作用。

近年来开展的玻璃体切割术治疗晚期 Coats 病的方法取得了一定的疗效,部分病例的视力有所改善,成为 Coats 病治疗的又一选择<sup>[3]</sup>。但估计视力预后很差的病例,冷凝治疗存在手术简单、无手术后体位要求、手术费用低廉等优势,仍有一定的适用范围。另外视力低于 0.1 的患儿,随访中均存在眼位偏斜,手术前应向患儿家属充分说明预后。

### 4 参考文献

- 1 Shields JA, Shields CL, Honavar S, et al. Classification and management of Coats disease; the 2000 proctor lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:572-583.
- 2 Gass JDM. *Macular diseases*. Washington: Mosby, 3rd ed, 1987. 384-389.
- 3 江睿,陈钦元,王文吉. 玻璃体手术治疗 Coats 病临床疗效观察. *中华眼科杂志*, 2002, 38: 87-89.

(收稿日期:2004-10-25)

(本文编辑:韦纯义)

## 兔眼玻璃体腔注射国产美罗培南的视网膜毒性研究

沈丽君 王志立 王勤美

**【关键词】** 抗生素/毒性; 视网膜/药物作用; 注射; 动物实验替代试验; 美罗培南

**中图分类号:** R969 R774.1

美罗培南系第二代碳青霉烯类高效广谱抗生素,已广泛用于治疗严重感染性疾病和混合感染性疾病<sup>[1]</sup>。国产美罗培南对葡萄球菌、绿脓杆菌等多种眼内炎常见致病菌的体外抗菌活性较强,最小抑菌浓度(MIC<sub>90</sub>)为 2~32 μg/ml<sup>[2,3]</sup>,对细菌性眼内炎是一种理想的治疗药物,尤其是致病菌尚不明确时,但眼内用药未见报道。本研究希望通过动物实验观察玻璃体腔注药后的视网膜毒性,为临床眼内用药提供实验依据。

### 1 材料与方法

选取健康成年日本大耳白兔 16 只,雌雄不拘,体重 2.5~2.9 kg。随机分为 4 组,每组 4 只。美罗培南由深圳海濱制药有限公司生产,规格:0.25 g(按 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 计),批号:国药准字 X20010249;以生理盐水分别稀释成 0.1 ml 含 0.625、1.25、2.5、5.0 mg 美罗培南的药液备用。静脉注射 2.5%戊巴比妥钠(1.2 ml/kg)麻醉,0.5%爱尔卡因眼液结膜囊表面麻醉,复方托吡卡胺滴眼液双眼散瞳,开睑器开睑,以抗生素溶液冲洗结膜囊。在直接检眼镜监视下,于 12:00 点方位角巩缘后 2 mm 处以带有 27 G 注射针头的 1 ml 注射器向玻璃体中央注入美罗培南药液或生理盐水 0.1 ml。规定 4 组兔的右眼为实验眼,分别注入 0.625、1.25、2.5、5.0 mg 美罗培南;左眼注入生理盐水作为对照。注药结束后林可霉素眼液滴眼,3 次/d。

实验眼玻璃体腔注药后通过直接检眼镜、视网膜电图(ERG)、光学显微镜、电子显微镜检查等方法评价药物的视网膜毒性。分别于注药后即时、24 h、3、7、14 d,充分散瞳后以直接检眼镜详细观察并记录晶状体、玻璃体和眼底情况;注药前所

有实验眼均作暗视 ERG, 注药后 3、14 d 每组随机抽取两只动物作暗视 ERG, 应用 SPSS11.5 软件包对检查数据进行统计分析; 注药后 3、14 d, 每组取已作 ERG 的两只实验兔, 静脉注射过量戊巴比妥钠处死, 剜出眼球, 按常规方法制备视网膜光学显微镜和电子显微镜标本, 观察视网膜组织结构并照相记录。

## 2 结果

注药后直接检眼镜检查中, 0.625、1.25、2.5 mg 组中各实验眼和对照眼均未观察到异常改变; 5.0 mg 组中 1 只眼注药后 24 h 时见视网膜局部水肿, 3 d 时明显减轻, 14 d 时消失。其余无异常。

注药前 ERG 检查中, 实验眼与对照眼的 b 波比值平均值为  $1.08 \pm 0.18$ 。注药后 3、14 d 时, 0.625、1.25 mg 组 ERG 检查中, b 波振幅绝对值无明显改变, 故 b 波比值无明显变化, 与注药前相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 注药后 3、14 d 时, 2.5 mg 和 5.0 mg 组各实验眼 ERG 检查中 b 波振幅绝对值下降, 对照眼无改变, 故 b 波比值下降, 与注药前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

光学显微镜组织学检查结果显示, 各实验组和对照组视网膜标本组织结构均正常。电子显微镜超微结构检查中, 注药后 3、14 d 时, 对照组和 0.625、1.25 mg 组标本中均未见视网膜超微结构异常改变; 2.5 mg 组中多数标本视网膜色素上皮 (RPE) 层仍完整, 见线粒体轻度肿胀, 嵴断裂, 外节膜盘良好, 少数标本中 RPE 层及外节正常结构消失, RPE 细胞内髓样体增多; 5.0 mg 组标本中 RPE 层及外节正常结构完全破坏。

## 3 讨论

通过 ERG 了解视网膜功能改变已成为评价药物视网膜毒性的常规方法。一般是通过观察 a、b 波振幅及峰值的改变而作出判断。但 Loewenstein 等<sup>[1]</sup>认为多种因素都可以影响 ERG 波形, 如麻醉程度等。为减少其他因素对 ERG 波形的干扰, Loewenstein 等<sup>[4]</sup>提出以 b 波振幅比值作为观察指标, 从而判断视网膜功能有无异常。我们对此表示认同, 一是影响实验眼 ERG 波形的因素必然也会影响到对照眼; 二是 b 波为 ERG 对

光最敏感之成分, 也是最突出成分。所以本实验中将注药后实验眼与对照眼的 b 波振幅比值与注药前的相比较, 作为评价视网膜功能的指标。

本实验中各剂量组光学显微镜标本中均未见异常, 但 2.5、5.0 mg 组标本在电子显微镜下却观察到了 RPE 细胞线粒体肿胀、嵴断裂, RPE 层及外节正常结构消失或完全破坏等显著异常病理改变, 这说明在评价药物视网膜毒性时电子显微镜检查比光学显微镜检查更敏感。美罗培南引起的视网膜超微结构改变主要位于 RPE 层和感光细胞, 在 ERG 检查中则有 b 波振幅下降。Mizota 等<sup>[5]</sup>、Oum 等<sup>[6]</sup>研究鸟氨酸、抗生素等药物的视网膜毒性时也观察到 RPE 层和感光细胞受损后 b 波振幅下降, 本研究结果与之类似。

玻璃体腔注射 1.25 mg 国产美罗培南时, 检眼镜、ERG、光学显微镜及电子显微镜检查中均未观察到异常改变, 我们认为此剂量是安全的。因兔眼玻璃体容积约 1.2~1.5 ml, 眼内注药后药物峰值浓度约为  $850 \sim 1\,000 \mu\text{g/ml}$ , 远在该药对各种常见致病菌的  $\text{MIC}_{90}$  值之上, 因此具有良好的临床应用前景。今后有必要对该药的眼内药代动力学行为和眼内用药疗效等作进一步研究, 为临床应用提供更多的实验依据。

## 4 参考文献

- 1 Fish DN, Singletary TJ. Meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Pharmacotherapy*, 1997, 17: 644-649.
- 2 林彩, 代青, 刘松青. 国产美罗培南的体外抗菌活性. *中国抗生素杂志*, 2000, 25: 378-380.
- 3 王睿, 刘庆峰, 薛俊峰, 等. 临床常见致病菌对国产美罗培南等 6 种抗生素敏感性研究. *中国药理学杂志*, 2001, 36: 487-489.
- 4 Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, et al. Drug-induced retinal toxicity in albino rabbits: The effects of imipenem and aztreonam. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34: 3466-3476.
- 5 Mizota A, Sato E, Adachi-Usami E. Facilitatory and neurotoxic effects of intravitreal ornithine on the electroretinographic responses of albino rats. *Ophthalmic Res*, 2001, 33: 91-97.
- 6 Oum BS, Amico DD, Wong KW. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107: 1055-1060.

(收稿日期: 2004-08-24)

(本文编辑: 朱敏)

## · 消息 ·

### 第一届齐鲁国际眼科论坛会讯

为推进眼科新技术、新理论的普及, 促进高标准、规范化的临床研究, 由山东大学齐鲁医院主办的“第一届齐鲁国际眼科论坛”定于 2005 年 6 月 17 日~20 日在山东省济南市教育大厦举办。届时会议将邀请国内外多位知名眼科专家 (Claes H Dohlman 教授、Paolo Lanzetta 教授、赵家良、谢立信、赵红梅、吴景天、赵堪兴、葛坚、陈家祺、黎晓新、姚克、褚仁远、肖利华、袁志兰、吴欣怡等) 就眼科近年来新技术、新进展、新方法等研究热点举办专题讲座, 并在临床应用中详细的讲解。会议向学员授予国家级 I 类学分。欢迎广大眼科医师参会。

会务费人民币 550 元, 住宿自理, 会议统一安排。参会者请与组委会联系。报名电话: 0531-7100543, 7160651; 传真: 0531-7100251; Email: medforum@163.com。下载正式会议通知请登陆 [www.medforum.com](http://www.medforum.com)。