

# 淋菌性眼炎的再认识

白雪晴<sup>1</sup> 孙旭光<sup>2</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京儿童医院眼科 国家儿童医学中心,北京 100045;<sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所,北京 100005

通信作者:孙旭光,Email:sunxg1955@163.com

**【摘要】** 淋菌性眼炎是指由淋病奈瑟菌感染眼部引起的一种传染病,以急性化脓性结膜炎最为常见。新生儿淋菌性眼炎发病急骤,是主要的致盲眼病。非新生儿淋菌性结膜炎发生在成人或不同年龄阶段的儿童中,因缺乏特异性的临床表现,诊断和治疗相当棘手。近年来,淋病作为第二大细菌性传播疾病,其发病率有上升趋势,而淋菌的耐药菌株也不断出现和蔓延,导致常规眼部抗感染治疗可能无效。在临床中,眼科医生应熟知淋菌性眼炎的临床特点、诊断手段和最新的用药指南,避免患者发生严重并发症以及控制耐药菌株的发生和传播。本文就淋菌性眼炎的临床特征、实验室检测与诊断方法、最新的用药指南进行介绍。

**【关键词】** 淋病奈瑟菌; 眼炎; 结膜炎

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211110-00618

## An overview of gonococcal ophthalmia

Bai Xueqing<sup>1</sup>, Sun Xuguang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; <sup>2</sup>Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

Corresponding author: Sun Xuguang, Email: sunxg1955@163.com

**【Abstract】** Gonococcal ophthalmia is an infectious disease caused by *Neisseria gonorrhoeae* infection of the eye, the most common of which is acute purulent conjunctivitis. Neonatal gonorrhoeal ophthalmia has an acute onset and is an important blinding eye disease. Non-neonatal gonococcal conjunctivitis occurring in adults or children is quite difficult to diagnose and treat due to the lack of specific clinical manifestations. The incidence of gonorrhea, the second most common bacterial sexually transmitted disease, has increased in recent years, and drug-resistant strains of gonococcus are emerging and spreading, raising the possibility that conventional anti-infective treatment of the eye may be ineffective. Ophthalmologists should be familiar with the clinical features, diagnostic procedures, and current medication guidelines for gonococcal ophthalmia, and to control the emergence and spread of drug-resistant strains of bacteria. In this article, we introduced the clinical features, laboratory tests, diagnostic methods, and current medication guidelines for gonococcal ophthalmia.

**【Key words】** *Neisseria gonorrhoeae*; Ophthalmia; Conjunctivitis

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211110-00618

淋菌性眼炎是指由淋病奈瑟菌 (*Neisseria gonorrhoeae*, NG) 感染眼部引起的一种传染病。NG 专性感染人体,容易在黏膜表面生存和繁殖,因此淋菌性眼炎以急性化脓性结膜炎较为常见<sup>[1]</sup>。淋菌性结膜炎 (gonococcal conjunctivitis, GC) 根据传播途径、感染人群和临床表现的不同分为新生儿淋菌性眼炎 (gonococcal ophthalmia neonatorum, GON) 和非新生儿 GC。GON 也称脓漏眼,指婴儿在出生 1 个月之内发生

的淋菌性眼炎,其主要的传播方式是分娩时胎儿接触患有淋病的母体产道而感染,发病急骤,是严重的致盲眼病。非新生儿 GC 常见于接触淋病患者或被 NG 污染的物品所导致的眼部感染<sup>[2]</sup>,由于病史隐匿,缺乏特异性的临床表现,诊断和治疗相当棘手,容易发生严重的并发症。本文对淋菌性眼炎的临床特征、实验室检测与诊断方法、最新的用药指南进行介绍,以期眼科医生进行相关治疗提供指导。

## 1 淋菌性眼炎的流行病学特征

1880 年以前, GON 是新生儿永久性盲的主要原因, 盲人机构中高达 79% 的儿童曾在出生时患有 GON<sup>[3]</sup>。时至今日, GON 仍是中低收入国家和地区儿童角膜盲的主要原因<sup>[4]</sup>。感染淋病的母亲所生的新生儿有 30%~50% 的 GON 患病风险<sup>[5]</sup>, 若母亲同时合并其他性传播疾病 (sexually transmitted disease, STD), 如衣原体感染, 则传播率更高<sup>[6]</sup>。

非新生儿 GC 发生在成人或不同年龄阶段的儿童当中。成人 GC 多见于性活跃人群, 男性患者比例大于女性。在一项眼科急诊的调查研究中, 非新生儿 GC 的占比为 0.19/1 000, 患者年龄为 3~24 岁 (平均 18 岁), 64.3% 为男性<sup>[7]</sup>。另一项 15 例成人 GC 的回顾性研究中, 患者年龄为 17~42 岁 (平均 26 岁), 80% 为男性<sup>[8]</sup>。

淋病是第二大常见的细菌性 STD, 全球报告的 NG 感染人数超过 8 700 万<sup>[1]</sup>。在我国, 淋病曾是 STD 流行的主要病种。进入 21 世纪以后, 我国淋病发病率曾出现下降趋势, 但近 20 年以来呈现上升趋势。2018 年, 中国报告淋病发病数为 133 156 例, 发病比例为 9.59/10 万, 居法定传染病第 4 位<sup>[9]</sup>。因此, NG 感染性眼炎应当引起眼科医生的重视。

## 2 淋菌性眼炎的病原学特征

NG 是革兰阴性双球菌, 常见的感染部位是泌尿生殖道、直肠、咽部和结膜, 更为严重的情况下, 还可以造成播散性 NG 感染、关节炎、脑膜炎和心内膜炎等。

GON 是在分娩时胎儿接触患有淋病的母体产道而感染; 成人 GC 主要通过性传播途径感染; 此外, 公共浴室、污染的毛巾或织物、直肠温度计、马桶圈等也可能引起非新生儿 GC<sup>[10-11]</sup>。

NG 容易产生抗生素耐药性 (anti-microbial resistance, AMR), NG 耐药株的增加已成为全球主要的公共卫生问题<sup>[12]</sup>。在一项关于 NG 药物敏感性的监测研究中, 不同地区所分离到的 361 株 GC 均对头孢曲松敏感, 但 68% 对氟喹诺酮不敏感。可见, NG 菌株耐喹诺酮的情况已较为严重<sup>[13]</sup>。值得注意的是, 对头孢菌素和其他抗微生物药物敏感性降低的 NG 菌株也开始出现并逐渐蔓延, 亚洲地区已经发现了耐头孢菌素的致病性 NG 菌株<sup>[12]</sup>。

## 3 淋菌性眼炎的临床表现

GON 通常在出生后 2~5 d 出现, 特征性的表现是

大量的脓性分泌物, 伴有明显的眼睑水肿。GON 的发病是超急性的, 在无有效治疗的情况下, 甚至可以在 24 h 内引起角膜穿孔和盲<sup>[14]</sup>。GON 需要与其他类型的新生儿眼炎进行鉴别, 新生儿泪囊炎在出生后 1~6 周出现症状, 表现为单眼或双眼结膜囊多量黏脓性分泌物, 伴有溢泪, 球结膜充血较轻; 沙眼衣原体新生儿眼炎在出生后 5~14 d 出现, 多为双眼受累, 开始为黏性分泌物, 而后变为脓性, 并伴有眼睑肿胀; 新生儿单纯疱疹性结膜炎很少见, 多为单侧发病, 分泌物为浆液血性, 可伴有眼睑或口腔溃疡周围皮肤的疱疹和淋巴结肿大<sup>[15]</sup>。

非新生儿 GC 缺乏特异性的临床表现, 容易误诊。在 15 例非新生儿 GC 的临床研究中, 常见的临床表现包括脓性分泌物 (占 93%)、出血性结膜炎 (占 67%) 和眶隔前蜂窝织炎 (占 60%)<sup>[8]</sup>。在另一项 13 例成人 GC 的临床分析中, 发现患者多数为单眼受累 (占 85%), 常见的临床表现为大量黏液脓性分泌物 (占 77%) 以及眼周炎症和疼痛 (占 23%)<sup>[12]</sup>。在眶周区域, GC 可引起明显的眼睑水肿, 肿胀可导致眼球运动受限, 易误诊为眶隔前蜂窝织炎<sup>[2]</sup>。

NG 感染可以导致不同程度的角膜受累, 上皮和/或基质浸润到角膜溃疡, 甚至角膜变薄和穿孔, 引起眼内炎。非新生儿 GC 早期感染的表现与病毒性角结膜炎类似, 然而使用类固醇滴眼液可能加重 NG 感染。新型喹诺酮类滴眼液是眼科治疗细菌性结膜炎的首选药物, 而耐喹诺酮类 NG 菌株的流行率增加常常导致局部抗感染治疗失败, 迅速发展为角膜溃疡和穿孔<sup>[16]</sup>。Kawashima 等<sup>[17]</sup>总结了并发角膜穿孔的 5 例非新生儿 GC, 年龄为 5~29 岁 (平均 21.2 岁), 角膜穿孔发生的时间为 9~12 d (平均 11 d), 角膜穿孔的部位依次为周边 (占 40%)、旁中央 (占 40%) 和中央 (占 20%)。

## 4 淋菌性眼炎的实验室检测与诊断

结膜细菌拭子的采集对于准确地诊断 NG 感染非常重要, 其标准步骤如下: (1) 戴无菌手套。(2) 患者抬头, 轻轻拉开下眼睑。(3) 用棉棒较深地扫入下穹窿, 从内眦到外眦。确保避开眼睑和睫毛。(4) 将拭子涂片或置于培养基中<sup>[18]</sup>。NG 感染的病原学检测方法主要有: (1) 显微镜检查法 将拭子经涂片、固定、革兰染色后, 显微镜下若观察到多形核白细胞内染成红色的肾形成对排列、凹面相对的双球菌, 具有诊断价值; 如果仅在细胞外见到革兰阴性双球菌, 需要进一步培养确认。(2) 培养法 将拭子接种在选择性培养基

(Thayer-Martin 培养基)或巧克力琼脂培养基,在适宜条件下培养 24~72 h,淋球菌可形成特征性的灰白色或半透明、细小、圆滑、湿润的菌落,菌落直径为 0.5~1.0 mm。分离菌株经革兰染色、氧化酶试验、糖发酵试验或全自动细菌鉴定仪等技术进一步鉴定 NG。培养法具有较高的灵敏度和特异性,是诊断淋病的“金标准”。此外,细菌培养还可进一步用于检测 NG 抗菌药物的敏感性<sup>[19-20]</sup>。(3)分子生物学方法 通过核酸扩增特异性基因片段(nucleic acid amplification tests, NAATs)来检测 NG 感染,主要的检测技术是实时荧光 PCR,其优点是检测速度快、敏感性高。McAnena 等<sup>[7]</sup>对 10 例确诊为成人 GC 的患者同时进行培养法和 PCR 法检测,其检测的灵敏度分别为 80% 和 90%;培养法检测结果报告的时间比 PCR 法延迟 2~3 d。因此,当临床上高度怀疑 GC 时,建议同时进行结膜拭子培养和 PCR 检测,以增加灵敏度和特异性,为临床治疗争取时间。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和美国疾病预防控制中心(Centers for Diseases Control and Prevention, CDC)推荐在诊断直肠和咽部 NG 感染时优先选择 NAATs<sup>[7]</sup>。但 NAATs 检测泌尿生殖道以外的 NG 感染时可能存在交叉反应,因为其他部位存在某些非致病性奈瑟菌,可能影响检查结果的特异性<sup>[21]</sup>。目前我国注册使用的 NAATs 仅用于泌尿生殖道 NG 感染检测,并且 NAATs 无法进行药物敏感性检测,导致其在眼科的临床开展存在一定的局限性<sup>[22]</sup>。

值得注意的是,对于 NG 感染的患者,应常规接受其他 STD(包括衣原体、梅毒和 HIV)的相关检测。

## 5 淋菌性眼炎的治疗

### 5.1 药物治疗

AMR 的增加和扩散导致过去几十年中 NG 的抗感染方案在不同国家和地区不断进行调整<sup>[12,23-25]</sup>。

自 2007 年 4 月起,CDC 不推荐喹诺酮类药物用于治疗 NG 的感染<sup>[26]</sup>。CDC(2010 年)推荐成人 GC 的治疗方案为:头孢曲松 1 g 单次肌肉注射以及用生理盐水溶液冲洗结膜囊 1 次,并提出对于 GC 治疗的患者应同时进行抗沙眼衣原体感染治疗。该治疗方案的依据来自 1989 年连续收集和分析 13 例经培养证实的非新生儿 GC 患者的临床资料,经过头孢曲松单次肌肉注射和结膜囊生理盐水灌洗治疗,6 h 和 12 h 后进行结膜囊拭子的 NG 培养结果均为阴性<sup>[27]</sup>。CDC 推荐新生儿 GON 的治疗方案为:头孢曲松 25~50 mg/kg 单次肌肉注射或静脉注射,总剂量不超过 125 mg。

CDC 推荐儿童 GC 的治疗方案为:体重 ≤45 kg,头孢曲松 125 mg 单次肌肉注射;体重 >45 kg,使用成人 GC 治疗方案。如果患者既往对青霉素有严重的变态反应史(Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症),应禁止使用头孢菌素类药物。对于不能耐受头孢菌素的人群(包括孕妇),CDC 推荐阿奇霉素 2 g 单次口服,由于 NG 容易对大环内酯类产生耐药性,因此阿奇霉素并不作为首选用药<sup>[28]</sup>。

WHO 的治疗建议为:头孢曲松 50 mg/kg 或卡那霉素 25 mg/kg,各为单次肌肉注射剂量<sup>[29]</sup>。英国性健康和艾滋病协会(2019 年)建议用头孢曲松 1 g 单次肌肉注射治疗 GC<sup>[25]</sup>。加拿大联邦卫生部的 GC 治疗指南随着时间的推移发生了如下变化:2000—2006 年,环丙沙星 500 mg 口服单剂量;2006—2011 年,头孢克肟 400 mg 口服单剂量;2011—2018 年,头孢曲松 1 g 单次肌肉注射,联合阿奇霉素 1 g 单次口服,双重治疗旨在减少 NG 对头孢菌素类药物耐药,并提高治疗效果<sup>[30]</sup>。

目前各地的 GC 用药指南中并未推荐局部用药,认为在全身正确用药的情况下,局部用药量不足够,也没有必要。然而近年来发现单癸酸甘油酯(monocaprin)能够在 2 min 内杀死所有存在的细菌,而且 NG 无法对 monocaprin 产生耐药性,对角膜和结膜没有刺激,有望成为一种新型的具有抗 NG 活性的眼表局部治疗药物。目前推荐滴眼液的配方为 0.25% monocaprin、1% 羟丙基甲基纤维素和 1% 聚山梨酯<sup>[31]</sup>。

由于淋菌性眼炎可能合并其他的 STD,因此对淋菌性眼炎患者应同时检查并治疗相关 STD,包括沙眼衣原体、梅毒和 HIV 等。

### 5.2 并发角膜穿孔的治疗

当角膜出现穿孔并且药物治疗无法控制病情进展时,应尽早手术治疗,避免继发眼内炎。板层角膜移植术是治疗角膜穿孔的有效方法,术后应给予局部和全身抗生素以及类固醇药物,以避免感染复发和减轻术后炎症。待病情稳定后再行二次光学穿透角膜移植术,可以恢复良好的视力<sup>[17]</sup>。

### 5.3 预防性药物

19 世纪末德国产科医生 Carl Siegmund Franz Credé 首先将 2% 硝酸银滴眼液用于新生儿,这一措施对于预防 GON 非常有效,新生儿眼炎的发病率从 10% 降至 0.3%<sup>[32]</sup>,其不良反应是约 50% 的新生儿发生化学性结膜炎,但这种损害是自限性的,不需要另外使用药物治疗。



目前美国 CDC 唯一推荐预防 GON 的药物是 0.5% 红霉素眼膏,应于分娩后尽快单次涂抹双眼<sup>[14]</sup>。有接触 NG 风险的新生儿(母亲患有淋病并且在分娩时未经规范治疗),在没有 0.5% 红霉素眼膏的情况下,可给予头孢曲松 25~50 mg/kg 静脉注射或肌内注射,单次剂量不超过 125 mg。

## 6 展望

随着卫生和医疗水平的提高,淋菌性眼炎已较少见,但是其严重性和发展的趋势却不容忽视<sup>[2,7]</sup>。分泌物的涂片和培养目前仍是确诊淋菌性眼炎的重要手段,但传统的实验室检查与新型的分子生物学方法相比,耗时偏长且灵敏度较低。近年来,耐药问题成为抗 NG 感染研究的热点,疫苗和新药研发方面的报道较多,这对于淋菌性眼炎的防治具有重要意义。在临床中,眼科医生应熟知淋菌性眼炎的临床特点、诊断手段和最新的用药指南,避免患者发生严重并发症,并尽量减少耐药菌株的发生和传播。未来眼科临床中仍亟需灵敏度和特异性高、快速、甚至能够识别淋菌 AMR 的检测手段,以及安全、有效的局部使用抗 NG 药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Kammerman MT, Bera A, Wu R, et al. Molecular insight into TdH-mediated zinc piracy from human calprotectin by *Neisseria gonorrhoeae* [J/OL]. mBio, 2020, 11 (3) : e00949-20 [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457249/>. DOI: 10.1128/mBio.00949-20.
- [2] Belga S, Gratrix J, Smyczek P, et al. Gonococcal conjunctivitis in adults: case report and retrospective review of cases in Alberta, Canada, 2000-2016 [J]. Sex Transm Dis, 2019, 46 (1) : 47-51. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000897.
- [3] Schaller UC, Klauss V. Is Credé's prophylaxis for ophthalmia neonatorum still valid [J]? Bull World Health Organ, 2001, 79 (3) : 262-263. DOI: 10.1093/tropej/fmm049.
- [4] Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective [J]. Bull World Health Organ, 2001, 79 (3) : 214-221.
- [5] Laga M, Meheus A, Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum [J]. Bull World Health Organ, 1989, 67 (5) : 471-477.
- [6] Laga M, Plummer FA, Nzanze H, et al. Epidemiology of ophthalmia neonatorum in Kenya [J]. Lancet, 1986, 2 (8516) : 1145-1149. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)90544-1.
- [7] McAnena L, Knowles SJ, Curry A, et al. Prevalence of gonococcal conjunctivitis in adults and neonates [J]. Eye (Lond), 2015, 29 (7) : 875-880. DOI: 10.1038/eye.2015.57.
- [8] Butler L, Shah M, Cottom L, et al. Five-year review of ocular *Neisseria gonorrhoeae* infections presenting to ophthalmology departments in Greater Glasgow & Clyde, Scotland [J]. Eye (Lond), 2022, 36 (7) : 1442-1447. DOI: 10.1038/s41433-021-01658-z.
- [9] 余莉, 王一卉, 王鹏举, 等. 2014-2018 年中国大陆地区淋病流行趋势及空间分布特征 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25 (8) : 885-954. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.08.004.  
Yu L, Wang YH, Wang PJ, et al. Epidemic trend and spatial distribution characteristics of gonorrhoea in Mainland China from 2014 to 2018 [J]. Chin J Dis Control Prev, 2021, 25 (8) : 885-954. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.08.004.
- [10] Goodyear-Smith F. What is the evidence for non-sexual transmission of gonorrhoea in children after the neonatal period? A systematic review [J]. J Forensic Leg Med, 2007, 14 (8) : 489-502. DOI: 10.1016/j.jflm.2007.04.001.
- [11] Dayan L. Transmission of *Neisseria gonorrhoeae* from a toilet seat [J/OL]. Sex Transm Infect, 2004, 80 (4) : 327 [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15295140/>. DOI: 10.1136/sti.2003.008714.
- [12] Cuesta Chasco G, Carreras-Castañer X, Zboromyrska Y, et al. Adult gonococcal conjunctivitis: prevalence, clinical features and complications [J/OL]. J Med Microbiol, 2021, 70 (9) [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34494952/>. DOI: 10.1099/jmm.0.001416.
- [13] Tapsall JW. What management is there for gonorrhoea in the postquinolone era? [J]. Sex Transm Dis, 2006, 33 (1) : 8-10. DOI: 10.1097/01.olq.0000194599.97426.a3.
- [14] Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Ocular prophylaxis for gonococcal ophthalmia neonatorum; US preventive services task force reaffirmation recommendation statement [J]. JAMA, 2019, 321 (4) : 394-398. DOI: 10.1001/jama.2018.21367.
- [15] Moore DL, MacDonald NE; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing ophthalmia neonatorum [J]. Paediatr Child Health, 2015, 20 (2) : 93-96. DOI: 10.1155/2015/720726.
- [16] Kiritoshi S, Soma T. Corneal perforation secondary to gonococcal keratoconjunctivitis [J/OL]. CMAJ, 2020, 192 (44) : E1361 [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139425/>. DOI: 10.1503/cmaj.200506.
- [17] Kawashima M, Kawakita T, Den S, et al. Surgical management of corneal perforation secondary to gonococcal keratoconjunctivitis [J]. Eye (Lond), 2009, 23 (2) : 339-344. DOI: 10.1038/sj.eye.6703051.
- [18] Hoffman J, Ali B, Hoffman A, et al. Gonococcal conjunctivitis; the importance of good-quality conjunctival swabs [J]. Br J Gen Pract, 2015, 65 (639) : 552-553. DOI: 10.3399/bjgp15X687181.
- [19] 中国疾病预防控制中心性病控制中心撰写组. 淋病实验室诊断指南 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46 (4) : 273-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.04.004.  
Drafting Group of National Center for STD Control, China CDC. Chinese guidelines for laboratory diagnosis of gonorrhoea [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2019, 46 (4) : 273-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.04.004.
- [20] Fentaw S, Abubeker R, Asamene N, et al. Antimicrobial susceptibility profile of *Gonococcal* isolates obtained from men presenting with urethral discharge in Addis Ababa, Ethiopia: implications for national syndromic treatment guideline [J/OL]. PLoS One, 2020, 15 (6) : e0233753 [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479537/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0233753.
- [21] Tabrizi SN, Unemo M, Limnios AE, et al. Evaluation of six commercial nucleic acid amplification tests for detection of *Neisseria gonorrhoeae* and other *Neisseria* species [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49 (10) : 3610-3615. DOI: 10.1128/JCM.01217-11.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014 [J]. MMWR Recomm Rep, 2014, 63 (RR-02) : 1-19.
- [23] Sexually transmitted diseases: summary of 2015 CDC treatment guidelines [J]. J Miss State Med Assoc, 2015, 56 (12) : 372-375. DOI: 10.1086/342100.
- [24] Karymbaeva S, Boiko I, Jacobsson S, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Kyrgyzstan in Central Asia, 2012 and 2017 [J/OL]. BMC Infect Dis, 2021, 21 (1) : 559 [2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118893/>. DOI: 10.1186/s12879-021-06262-w.
- [25] Burton R, Duncan S, Wardle E, et al. Unintended consequences; the potential impacts of the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) 2019 gonorrhoea guidelines [J]. Int J STD AIDS, 2021, 32 (4) : 344-351. DOI: 10.1177/0956462420967575.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006; fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007, 56 (14) : 332-336.
- [27] Haimovici R, Roussel TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone [J]. Am J Ophthalmol, 1989, 107 (5) : 511-514. DOI: 10.1016/0002-9394(89)90495-9.
- [28] Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59 (RR-12) : 1-110.
- [29] Lin EY, Adamson PC, Klausner JD. Epidemiology, treatments, and vaccine development for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: current strategies and future directions [J]. Drugs, 2021, 81 (10) : 1153-1169. DOI: 10.1007/s40265-021-01530-0.
- [30] Martin I, Sawatzky P, Allen V, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Canada, 2012-2016 [J]. Can Commun Dis Rep, 2019, 45 (2-3) : 45-53. DOI: 10.14745/ccdr.

v45i23a01.

- [31] Churchward CP, Al-Kinani AA, Abdelkader H, et al. Monocaprin eye drop formulation to combat antibiotic resistant gonococcal blindness [J/OL]. Sci Rep, 2020, 10 (1) : 12010 [2023-02-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694582/>. DOI: 10. 1038/s41598-020-68722-8.
- [32] Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children [J].

Semin Pediatr Infect Dis, 2005, 16 (4) : 258-270. DOI: 10. 1053/j.spid. 2005. 06. 006.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-09-03)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

# 激光扫描共聚焦显微镜辅助诊断诺卡菌性角膜炎 1 例

鲁静<sup>1</sup> 邹攀<sup>1</sup> 殷璐<sup>1</sup> 孙旭光<sup>2</sup>

<sup>1</sup>成都东区爱尔眼科医院,成都 610051;<sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所,北京 100005

通信作者:孙旭光,Email:sunxg1955@163.com

### Laser scanning confocal microscopy assisted diagnosis of *Nocardia* keratitis: a case report

Lu Jing<sup>1</sup>, Zou Pan<sup>1</sup>, Yin Jun<sup>1</sup>, Sun Xuguang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chengdu Aier East Eye Hospital, Chengdu 610051, China; <sup>2</sup>Beijing Institute of Ophthalmology,

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

Corresponding author: Sun Xuguang, Email: sunxg1955@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220118-00024

患者,女,57岁,因无明显诱因出现右眼异物感、视力下降1个月余,于2020年1月至成都东区爱尔眼科医院就诊后收治入院。否认糖尿病病史。患者曾于外院诊断为角膜炎,于10d前在外院行角膜激光扫描共聚焦显微镜检查,报告发现菌丝,给予常规抗细菌治疗无效转至本院就诊。眼科检查:视力右眼0.02(-2.00 DS/-0.50 DC×90°=0.15),左眼0.08(-3.50 DS/-2.00 DC×90°=1.0);右眼眼压12.4 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼眼压15.9 mmHg;右眼结膜混合充血(+),角膜中央瞳孔区可见一直径约2 mm灰白色圆形浸润灶,溃疡达浅基质层,溃疡底部较清洁,可见2个灰白色隆起针尖状病变(图1A),角膜中央直径2 mm荧光素钠染色阳性(图1B),右眼KP(-),Tyndall征(-),晶状体透明,玻璃体和视网膜未见明显异常。左眼前后节均未见明显异常。患者空腹血糖12.38 mmol/L。入院后立即行角膜刮片细胞学检查和细菌、真菌微生物培养,结果均为阴性。激光扫描共聚焦显微镜(HRT3,德国海德堡公司)检查在角膜浅基质层可见纤细分支、略微弯曲的高反光丝状结构,初次报告为“菌丝”(图2)。初步诊断为右眼真菌性角膜炎,给予局部抗真菌药物治疗,以及口服降糖药、注射胰岛素4d后,空腹血糖降为9.6 mmol/L,但眼部症状及体征无明显变化。复查角膜刮片细胞学检查和细菌、真菌微生物培养,结果均为阴性;复查激光扫描共聚焦显微镜,仍可见纤细丝状结构。经远程会诊,考虑诺卡菌感染,入院5d后修正诊断为右眼诺卡菌性角膜炎,给予0.25%阿米卡星滴眼液(8 ml:20 mg,成都倍特药业有限公司)点右眼,每小时1次,每次1滴;0.3%加替沙星眼用凝胶(5 g,沈阳兴齐眼药股份有限公司)点右眼,每天3次,每次1滴;1%夫西地酸滴眼液(5 g:50 mg,爱尔兰利奥制药有限公司)点右眼,每晚1次,每次1滴,联合复方托吡卡胺滴眼液(10 ml,日本参天制药株式会社)扩瞳,重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(5 g,珠

海亿胜生物制药有限公司)促进角膜修复;治疗后3d,角膜溃疡基本愈合,复查激光扫描共聚焦显微镜显示丝状结构影像减少,呈断裂状态(图3)。治疗后9d,角膜溃疡愈合,炎症消退(图4),患者痊愈出院。出院时患者右眼裸眼视力0.06(小孔视力0.25),激光扫描共聚焦显微镜检查未见丝状结构(图5)。

讨论:诺卡菌属于放线菌科,是引起角膜感染的罕见细菌,在细菌性角膜炎中占比不到1%<sup>[1]</sup>。诺卡菌形态与真菌相似,可产生类真菌菌丝体,又称类真菌微生物。放线菌广泛存在于土壤、堆肥和腐烂的植物中,部分放线菌作为正常菌群存在于人和动物的口腔黏膜和结膜<sup>[2]</sup>。作为条件致病菌,放线菌很难侵入完整的角膜上皮,与真菌性角膜感染相似,角膜擦伤是最主要的发病诱因。收获季节的农民是主要的易感人群,亦有偶发因配戴角膜接触镜以及准分子激光角膜原位磨镶术后感染发病的报道<sup>[2]</sup>。本例患者血糖高,可能是导致感染的重要易感因素。诺卡菌性角膜炎起病较缓慢,逐渐进展,病程长,甚至表现为病情反复,时好时坏,而基层医院缺乏完备的细菌学实验室检验手段,且对该病认识不足,容易导致患者病情长时间被误诊为病毒性角膜炎和真菌性角膜炎<sup>[3]</sup>。

诺卡菌革兰染色阳性,部分抗酸染色阳性,实验室检查目前主要采用改良抗酸染色。诺卡菌专性需氧,对营养要求不高,在普通培养基上于室温或37℃均可生长,但生长繁殖较慢,培养至少要持续4周,如无菌生长才可视为阴性。一般于1周左右长出典型菌落,呈圆形或椭圆形,黄白色,表面干燥或呈蜡样菌落,与培养基粘着牢固不易移除,菌落表面可见粉状或天鹅绒样气生菌丝体<sup>[4]</sup>。诺卡菌性角膜炎的诊断主要依靠实验室检查,包括角膜刮片细胞学检查与诺卡菌培养<sup>[1]</sup>。本例患者细菌和真菌培养为阴性结果,诊断主要依据病史、临床体征和激光扫描共聚焦显微镜的多次检查表现,包括:(1)病史及角膜体征 病程长达1个月,虽无明显诱因,但是病情进展缓