

# 近 40 年我国细菌性角膜炎病原学及药物敏感性变化 Meta 分析

刘佳敏 曹凯 张子俊 王乐滢 韦振宇 梁庆丰

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室, 北京 100005

通信作者: 梁庆丰, Email: lqflucky@163.com

**【摘要】** 目的 评价我国近 40 年细菌性角膜炎患者病原菌分布及药物敏感性变化规律。方法 采用 Meta 分析方法, 检索 PubMed、ScienceDirect、Embase、中国知网和万方数据知识服务平台 5 个数据库。研究现场限定为以医院为基础, 人群不限, 文献发表时间为 1980—2020 年, 文献研究设计类型为横断面研究, 文献中英文不限。2 名研究人员遵循纳入标准和排除标准完成文献检索、数据提取及参考针对“率”的方法学评分系统对文献进行质量评估。采用  $Q$  检验和  $I^2$  检验评估纳入文献的异质性, 并依据异质性决定采用固定效应模型或随机效应模型计算合并后的率指标完成 Meta 分析。结果 最终纳入 27 篇原始研究文献, 共计 50 046 例细菌性角膜炎患者入组。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 细菌性角膜炎细菌培养阳性率为 28% (95%  $CI$ : 0.24~0.32)。培养阳性细菌中革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌占比分别为 57% (95%  $CI$ : 0.52~0.62) 和 32% (95%  $CI$ : 0.28~0.37), 革兰阳性杆菌和革兰阴性球菌占比分别为 8% (95%  $CI$ : 0.06~0.10) 和 1% (95%  $CI$ : 0.01~0.02)。近 40 年间, 我国细菌性角膜炎中分离的革兰阳性球菌比例呈上升趋势, 革兰阴性杆菌比例逐渐下降。其中, 凝固酶阴性葡萄球菌比例最高, 占 23% (95%  $CI$ : 0.17~0.30), 其次为铜绿假单胞菌占 18% (95%  $CI$ : 0.14~0.23)、肺炎链球菌占 8% (95%  $CI$ : 0.06~0.12)、金黄色葡萄球菌占 6% (95%  $CI$ : 0.04~0.08)、棒状杆菌占 4% (95%  $CI$ : 0.03~0.07) 以及大肠杆菌占 4% (95%  $CI$ : 0.02~0.06)。药物敏感性试验结果显示, 革兰阳性球菌对万古霉素、莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星高度敏感; 铜绿假单胞菌对妥布霉素最敏感, 大肠杆菌对氧氟沙星最敏感。结论 近 40 年间我国细菌性角膜炎中分离的革兰阳性球菌比例呈上升趋势, 革兰阴性杆菌比例逐渐下降。目前凝固酶阴性葡萄球菌和铜绿假单胞菌为我国细菌性角膜炎感染常见的致病菌, 各种菌属对常用抗生素的敏感性均有下降趋势, 应根据药物敏感性结果正确选择敏感抗菌药物治疗。

**【关键词】** 角膜炎; 细菌; 培养; 病原学; 药物敏感性; Meta 分析

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81970765)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210320-00198

## Etiology and drug sensitivity of bacterial keratitis in recent 40 years in China: a Meta-analysis

Liu Jiamin, Cao Kai, Zhang Zijun, Wang Leying, Wei Zhenyu, Liang Qingfeng

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100005, China

Corresponding author: Liang Qingfeng, Email: lqflucky@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the distribution and drug sensitivity of pathogenic bacteria in patients with bacterial keratitis in recent 40 years in China. **Methods** A Meta-analysis was conducted. Five databases including PubMed, ScienceDirect, Embase, CNKI and Wanfang Data Knowledge Service Platform were searched. The research was limited to the hospital-based cross-sectional studies published in Chinese and English between 1980 and 2020, without limitations of subject. Two researchers followed the inclusion and exclusion criteria to complete literature retrieval, data extraction and methodological quality evaluation. The literature quality was assessed with reference to a methodological scoring system for rates.  $Q$  test and  $I^2$  test were used to quantify the degree of heterogeneity of the included literature. According to the heterogeneity, the fixed effects model or random-effects model was used to calculate the combined rates indicators to perform the Meta-analysis. **Results** Twenty-seven original studies were incorporated, including 50 046 cases of bacterial keratitis. A random-effects model for the Meta-analysis showed that the positive rate of bacterial culture in bacterial keratitis was 28% (95%  $CI$ : 0.24-0.32). Among the culture-positive

bacteria, the percentages of gram-positive cocci and gram-negative bacilli were 57% (95% CI: 0.52–0.62) and 32% (95% CI: 0.28–0.37), respectively. The percentages of gram-positive bacilli and gram-negative cocci were 8% (95% CI: 0.06–0.10) and 1% (95% CI: 0.01–0.02), respectively. In the recent 40 years, the proportion of gram-positive cocci isolated from corneas in China was on the rise, and the proportion of gram-negative bacilli was on the decline. Among them, coagulase-negative *Staphylococcus* accounted for 23% (95% CI: 0.17–0.30), followed by *Pseudomonas aeruginosa* 18% (95% CI: 0.14–0.23), *Streptococcus pneumoniae* 8% (95% CI: 0.06–0.12), *Staphylococcus aureus* 6% (95% CI: 0.04–0.08), *Corynebacterium* 4% (95% CI: 0.03–0.07), and *Escherichia coli* 4% (95% CI: 0.02–0.06). The results of the drug sensitivity test showed that gram-positive cocci were highly sensitive to vancomycin, moxifloxacin, levofloxacin and ofloxacin. *Pseudomonas aeruginosa* was most sensitive to tobramycin, and *Escherichia coli* was most sensitive to ofloxacin. **Conclusions** This Meta-analysis indicates that the proportion of gram-positive cocci isolated from corneas in China has been on the rise, while the proportion of gram-negative bacilli was on the decline during the recent 40 years. Coagulase-negative *Staphylococcus* and *Pseudomonas aeruginosa* have become the most common pathogens of bacterial keratitis in China. The sensitivity of various bacteria to commonly used antibiotics shows a downward trend. The sensitive antibiotics should be selected correctly according to the drug sensitivity results.

[Key words] Keratitis; Bacteria; Culture; Etiology; Drug sensitivity; Meta-analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970765)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210320-00198

细菌性角膜炎是眼科常见的、威胁视力的感染性眼病之一,角膜接触镜配戴和眼部外伤是其发病的重要危险因素。在发展中国家,细菌性角膜炎是致角膜盲的主要原因,其主要致病菌是革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌<sup>[1]</sup>。部分细菌性角膜炎发病急骤,需要及时、有效的抗生素治疗,否则病情恶化可能造成角膜溃疡穿孔,严重影响患者的视力。临床上,对疑诊为细菌性角膜炎的患者应尽早进行角膜刮片、细菌培养及药物敏感性试验,明确感染病因及合理选择抗生素,以利于后续治疗。我国地域辽阔,各地区自然环境、社会环境和生活习惯差异较大,且近年来由于人民生活水平的提高和卫生条件的改善,以及广谱抗生素和糖皮质激素的大量使用,细菌性角膜炎的致病菌谱及其对抗生素的敏感性不断发生变化<sup>[2]</sup>,因此了解与分析细菌性角膜炎致病菌谱的分布及其变化规律对其预防和治疗有重要的指导意义。多年来,国内各地区已有关于细菌性角膜炎病原菌谱和药物敏感性的阶段性研究,但尚缺乏全国范围及长时间段的综合分析资料。本研究拟采用二次文献分析方法评价我国 1980—2020 年细菌性角膜炎细菌培养的阳性率、致病菌谱及药物敏感性的变化规律,为临床诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

采用 Meta 分析法对临床细菌性角膜炎细菌培养的阳性率、病原体菌种分布及药物敏感性进行分析。由 2 名研究者从 PubMed、ScienceDirect、Embase、中国

知网和万方数据知识服务平台共 5 个数据库检索 1980 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日发表的文献,文献中英文不限。中文检索词为:细菌、角膜炎;英文检索词为:bacterial、keratitis、China。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)文献类型 公开发表的论文,文献研究设计类型为横断面研究;(2)研究地点 文献进行研究的地点必须位于中国境内(包括中国台湾、中国香港和中国澳门);(3)研究内容 文献研究的内容必须是疑诊为细菌性角膜炎的患者,进行如下任何 1 项研究:①角膜病灶细菌培养,给出培养阳性的例数,且培养分离出的细菌鉴定到属;②角膜病灶分离菌进行药物敏感性试验,给出敏感或耐药的例数;(4)研究样本量 需大于 246 例。计算依据:主要观察指标为阳性率,样本量  $N = (Z_{1-\alpha/2}/\delta)^2 \times p \times (1-p)$ ,其中  $Z$  指  $Z$  分布,即正态分布, $\delta$  代表允许误差, $\alpha$  代表检验水准, $p$  代表阳性率。本研究取不低于 0.8 的把握度,检验水准取 0.05,设计效应取 1.5。根据前期的研究结果,总阳性率为 36%,置信区间(confidence interval, CI)的一半为 6%,代入公式计算可得  $N = 246$ 。

排除标准:(1)研究信息不完整,如无明确的细菌培养标本数、细菌培养阳性标准及阳性例数;(2)会议论文和学位论文;(3)研究数据为国外临床数据;(4)重复发表的研究文献。

### 1.3 资料提取和文献质量评价

数据提取前需对每篇文献进行质量评估,参考针对“率”的方法学评分系统制定本研究文献评分标

准<sup>[3-4]</sup>,具体如下:(1)是否有明确的细菌性角膜炎诊断依据;(2)样本量(细菌培养的标本数)是否大于246例;(3)是否有明确的细菌培养阳性标准;(4)是否有明确的研究参数,如阳性率或药物敏感性结果;(5)数据是否完整。每个标准为1分,4分以上的研究为高质量研究。

根据本研究目的制定文献数据提取量表,内容包括文献来源、研究时间、观察人群年龄、细菌培养标本数、培养阳性例数、感染各类细菌例数、药物敏感性试验例数和药物敏感性结果等。文献评估及数据提取量表分别由2名研究人员按照文献纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取和文献方法学评估。若评估结果不一致或数据提取有偏差,则由第3位研究者协助判定。

#### 1.4 统计学方法

采用R语言(4.0.4)软件完成所有分析。在评估合并效应之前,首先使用 $Q$ 检验和 $I^2$ 检验评估纳入的各个研究之间的异质性,如果 $I^2 < 50\%$ ,则考虑存在较小的异质性并使用固定效应模型计算合并后的率指标;否则将采用随机效应模型完成Meta分析,并按文献发表年代进行亚组分析,以期寻找异质性的来源。采用线图、热点图直观展现各菌种阳性率随年代的变化趋势以及各菌种对药物敏感性的高低。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的研究情况

按照文献检索策略,初筛获得相关文献1974篇,仔细查阅标题、摘要和全文后,去除重复文献472篇;对剩下的1502篇文献,阅读标题和摘要,33篇研究内容与本研究一致;仔细阅读全文后,排除1篇研究对象非中国境内人群、2篇样本量不符合要求、3篇数据信息与本研究不符的文献,最终纳入27篇相关研究文献进行Meta分析。筛选文献流程见图1。

27篇文献中,1980—1989年1篇,来自中国台湾,累计标本为314例;1990—1999年4篇,来自中国台湾和北京2个地区,累计标本为10146例;2000—2009年5篇,来自北京、山东、广东和河北4个地区,累计标本为6689例;2010—2020年17篇,来自北京、广东、河南、河北、山东、云南、浙江、黑龙江、四川和辽宁共10个地区,累计标本为32897例。纳入文献研究基本情况见表1。

### 2.2 纳入文献的质量评价

纳入27篇文献均为横断面研究,对其采用率的方法学评分系统进行评价,所有文献评分均在4分以上。

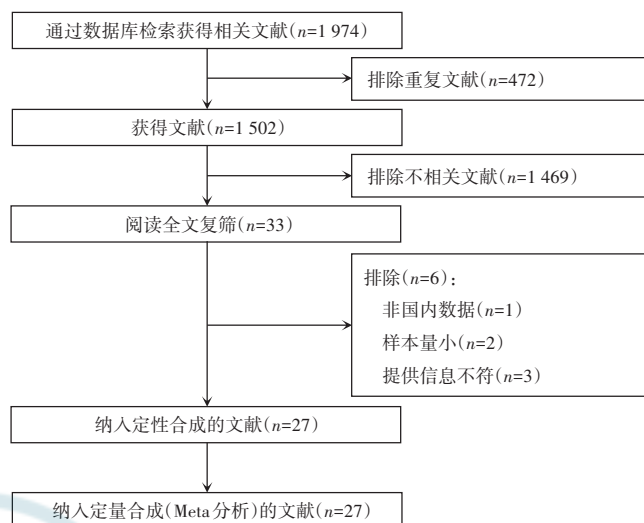


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart

### 2.3 细菌培养阳性率分析

本研究纳入1980—2020年我国不同医疗机构进行角膜病灶细菌培养的标本50046例,培养阳性例数11684例,阳性率为28%(95%CI:0.24~0.32);尽管不同的研究其细菌培养阳性率差异较大(11%~61%),但81.5%(22/27)的研究其细菌培养阳性率为18%~36%(图2)。分析不同年代我国细菌性角膜炎培养阳性率发现,除1980—1989年纳入的一项研究(来自中国台湾)阳性率为43%外,1990—2020年我国细菌性角膜炎细菌培养阳性率稳中有升,其中1990—1999年细菌培养阳性率为26%,2000—2009年为27%,2010—2020年为28%。

### 2.4 角膜病灶分离细菌的菌种分布

1980—2020年,我国细菌性角膜炎致病菌分布以革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌为主,其占比分别为57%(95%CI:0.52~0.62)和32%(95%CI:0.28~0.37)(图3,4);革兰阳性杆菌和革兰阴性球菌的占比分别为8%(95%CI:0.06~0.10)和1%(95%CI:0.01~0.02)。

近40年间,我国角膜病灶分离的革兰阳性球菌比例呈上升趋势,尤其是1990—2020年,革兰阳性球菌均为占比最高的菌种(1990—1999年为49%,2000—2009年为59%,2010—2020年为59%)。革兰阳性杆菌占比在1980—2009年间呈上升趋势,在2000—2020年间呈下降趋势。革兰阴性杆菌在40年间比例逐渐下降。革兰阴性球菌在1990—2009年间呈下降趋势,在2000—2020年间呈上升趋势(图5)。

综合27篇文献,我国常见的角膜病灶分离菌分别为凝固酶阴性葡萄球菌(占23%)、铜绿假单胞菌(占

**表 1 纳入文献基本情况及细菌培养阳性率分析**  
**Table 1 Basic information of the included literature and analysis of the bacterial culture-positive rate**

文献	出版年份	地区	研究时间段*	患者例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	细菌培养	
						阳性率 (%)	95% CI
Wang 等 <sup>[5]</sup>	1998	中国台湾	1982—1992	314	51±19	43	0.37-0.48
孙旭光等 <sup>[6]</sup>	2002	北京	1989—1998	2 220	-	22	0.20-0.24
黎黎等 <sup>[7]</sup>	2008	北京	1989—2006	5 995	45±16	19	0.18-0.20
Fong 等 <sup>[8]</sup>	2007	中国台湾	1994—2005	501	-	51	0.46-0.55
张文华等 <sup>[9]</sup>	2002	北京	1995—2000	1 430	44±15	18	0.16-0.20
钟文贤等 <sup>[10]</sup>	2007	山东	1999—2004	376	42±17	31	0.26-0.36
梁艳阁等 <sup>[11]</sup>	2007	北京	2001—2004	1 985	45	14	0.13-0.16
Pan 等 <sup>[12]</sup>	2016	山东	2003—2012	425	52±4	16	0.13-0.20
何梅凤等 <sup>[13]</sup>	2011	广东	2004—2010	1 975	42±15	26	0.24-0.28
张凤梅等 <sup>[14]</sup>	2014	河北	2007—2012	1 928	34±17	55	0.53-0.57
张阳等 <sup>[15]</sup>	2017	北京	2006—2015	6 220	45±22	18	0.17-0.19
吴建斌等 <sup>[16]</sup>	2013	广东	2009—2012	980	43±19	33	0.30-0.36
Lin 等 <sup>[17]</sup>	2017	广东	2009—2013	2 973	-	26	0.24-0.27
赵凌军 <sup>[18]</sup>	2014	河南	2009—2014	265	47±17	35	0.30-0.42
杜丽敏等 <sup>[19]</sup>	2012	河北	2010—2011	300	-	64	0.58-0.69
李孝才等 <sup>[20]</sup>	2013	山东	2010—2011	478	45±12	45	0.41-0.50
闫俊琴等 <sup>[21]</sup>	2014	河北	2010—2012	367	34±3	24	0.20-0.29
Lin 等 <sup>[22]</sup>	2019	广东	2010—2018	7 229	-	23	0.22-0.24
徐红云等 <sup>[23]</sup>	2017	云南	2011—2015	1 046	-	17	0.14-0.19
乔秀莲等 <sup>[24]</sup>	2019	河北	2011—2016	1 200	-	24	0.22-0.27
胡卫萍等 <sup>[25]</sup>	2019	浙江	2011—2018	951	54±17	11	0.09-0.13
罗丹等 <sup>[26]</sup>	2018	山东	2013—2017	2 774	-	16	0.15-0.18
杨到凤等 <sup>[27]</sup>	2018	黑龙江	2013—2017	2 856	47±6	20	0.18-0.21
段芳等 <sup>[28]</sup>	2019	广东	2013—2017	3 914	50±17	21	0.20-0.22
林红等 <sup>[29]</sup>	2020	四川	2015—2019	346	46±26	53	0.47-0.58
李莹 <sup>[30]</sup>	2019	辽宁	2016—2018	680	45±4	34	0.30-0.37
李孝才 <sup>[31]</sup>	2018	山东	2017	318	46±10	36	0.31-0.42
合计			1982—2019	50 046		28	0.24-0.32

注: CI: 置信区间; -: 无数据 \* : 由于文献研究时间跨度较长, 出版时间与研究时间段不一致, 故本文根据文献研究时间段的中位数划分, 非出版时间

Note: CI: confidence interval; -: no data \* : Due to the long time span in the literature research, the inconsistent publication time and the research time period, the median time period based on the literature research was used, rather than the publication date

18%)、肺炎链球菌(占 8%)、金黄色葡萄球菌(占 6%)、棒状杆菌(占 4%)和大肠杆菌(占 4%)(表 2)。南方常见的角膜病灶分离菌为凝固酶阴性葡萄球菌(占 32%)、铜绿假单胞菌(占 20%)、肺炎链球菌(占 9%)、金黄色葡萄球菌(占 5%)、不动杆菌属(占 4%)和大肠杆菌(占 3%)等;北方常见的角膜病灶分离菌为凝固酶阴性葡萄球菌(占 24%)、铜绿假单胞菌(占 18%)、肺炎链球菌(占 10%)、棒状杆菌(占 8%)、金黄色葡萄球菌(占 7%)和大肠杆菌(占 4%)等,南北方角膜病灶分离菌无明显差异。

凝固酶阴性葡萄球菌从 2000 年开始呈上升趋势, 2000—2009 年其占比为 12%, 2010—2020 年为 28%;铜绿假单胞菌的变化与之相反, 从 1990 年开始呈下降趋势, 1980—1989 年其占比为 33%, 1990—1999 年、2000—2009 年和 2010—2020 年其占比分别为 31%、17%和 16%。2010 年以后凝固酶阴性葡萄球菌取代铜绿假单胞菌, 成为细菌性角膜炎感染的首位致病菌种(图 6)。

## 2.5 角膜病灶分离细菌的药物敏感性分析

### 2.5.1 革兰阳性球菌的药物敏感性

分析本研究纳入的 27 篇 1980—2020 年细菌性角膜炎中药物敏感性研究数据发现, 革兰阳性球菌对万古霉素最为敏感, 敏感率均超过 95%, 其中金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌对万古霉素的敏感率分别为 95% (95% CI: 0.79 ~ 0.99)、97% (95% CI: 0.93 ~ 0.99)和 98% (95% CI: 0.94 ~ 0.99)。此外, 革兰阳性球菌对莫西沙星、左氧氟沙星和氧氟沙星均具有较高的敏感率, 金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和肺炎链球菌对莫西沙星的敏感率分别为 80% (95% CI: 0.59 ~ 0.92)、76% (95% CI: 0.62 ~ 0.86)和 84% (95% CI: 0.69 ~ 0.92);对左氧氟沙星的敏感率分别为 77% (95% CI: 0.68 ~ 0.84)、65% (95% CI: 0.51 ~ 0.76)和 86% (95% CI: 0.77 ~ 0.92);对氧氟沙星的敏感率分别为 80% (95% CI: 0.70 ~ 0.87)、68% (95% CI: 0.57 ~ 0.78)和 84% (95% CI: 0.75 ~ 0.90)。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素敏感率最低, 分别为 12% (95% CI: 0.07 ~ 0.19)和 10% (95% CI: 0.06 ~ 0.16)。肺炎链球菌对妥布霉素的敏感率最低, 仅为 10% (95% CI: 0.03 ~ 0.31)(图 7A)。

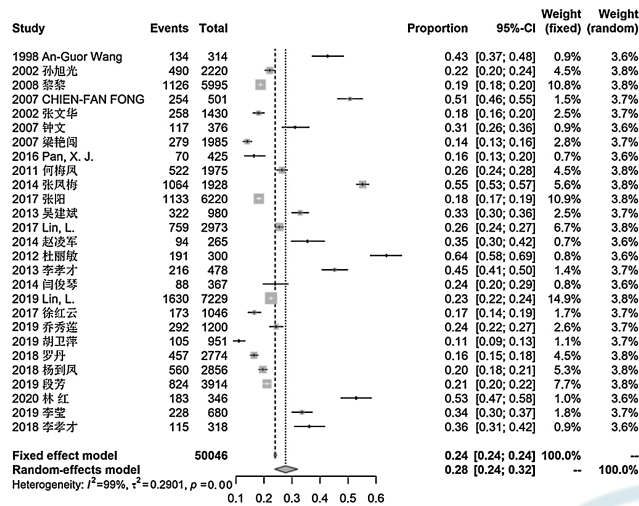


图 2 不同研究角膜病灶刮出物细菌培养阳性率分布森林图 CI: 置信区间

Figure 2 Forest plot of bacterial culture-positive rate of corneal lesion scrapings in different studies CI: confidence interval

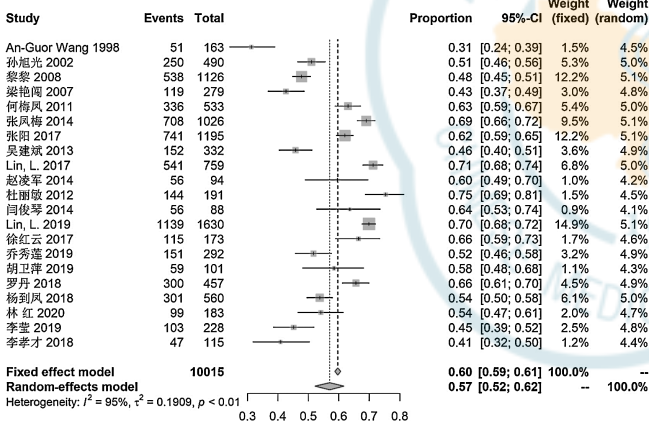


图 3 角膜病灶分离菌中革兰阳性球菌占比分布森林图 CI: 置信区间

Figure 3 Forest plot of the proportion of gram-positive cocci in corneal isolates CI: confidence interval

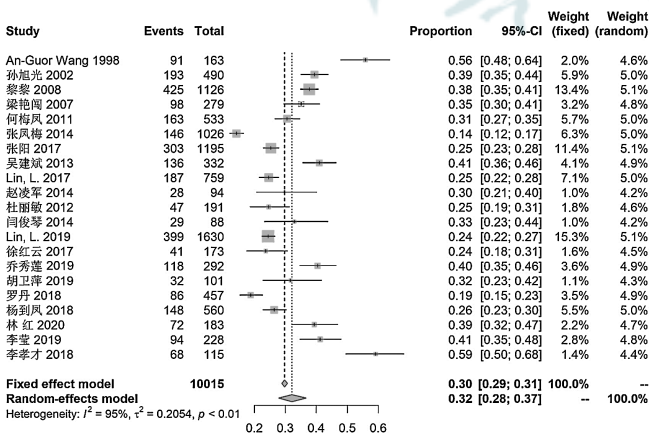


图 4 角膜病灶分离菌中革兰阴性杆菌占比分布森林图 CI: 置信区间

Figure 4 Forest plot of the proportion of gram-negative bacilli in corneal isolates CI: confidence interval

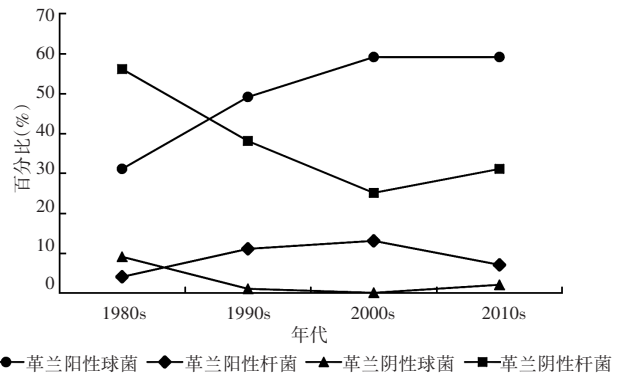


图 5 细菌分布百分比的年度变化

Figure 5 Annual variation of the percentage of bacterial distribution

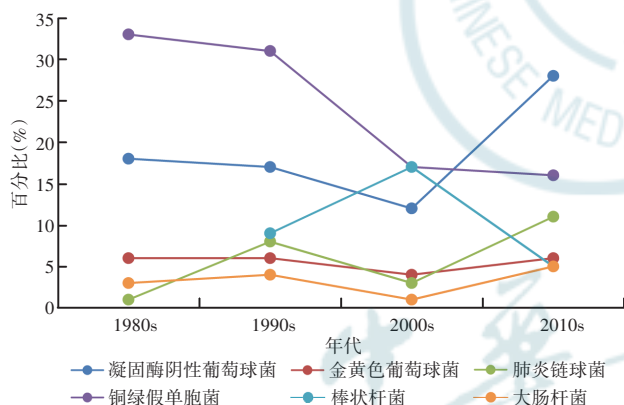
2.5.2 革兰阴性杆菌的药物敏感性 常见革兰阴性杆菌中,铜绿假单胞菌对妥布霉素最敏感,敏感率达 88% (95% CI: 0.79~0.93),其次为左氧氟沙星,敏感率为 85% (95% CI: 0.80~0.89);对氧氟沙星和环丙沙星敏感率分别为 82% (95% CI: 0.77~0.87) 和 82% (95% CI: 0.72~0.89)。大肠杆菌对氧氟沙星最敏感,敏感率达 88% (95% CI: 0.70~0.96),其次为左氧氟沙星,敏感率为 80% (95% CI: 0.56~0.94)。这 2 种菌对庆大霉素及头孢他啶敏感率最低,分别为 71% (95% CI: 0.62~0.78) 和 58% (95% CI: 0.38~0.76) (图 7B)。

2.5.3 角膜病灶分离菌药物敏感率随时间的变化规律 进一步分析角膜病灶分离菌药物敏感率随时间的变化规律,发现近年来金黄色葡萄球菌对妥布霉素的敏感性呈下降趋势,表现为 2010—2020 年金黄色葡萄球菌对妥布霉素的敏感率为 52% (95% CI: 0.38~0.65),明显低于 2000—2009 年的 65% (95% CI: 0.43~0.82)。凝固酶阴性葡萄球菌药物敏感率与金黄色葡萄球菌类似,其对左氧氟沙星 [61% (95% CI: 0.45~0.75) 与 73% (95% CI: 0.58~0.84)]、氧氟沙星 [64% (95% CI: 0.49~0.76) 与 72% (95% CI: 0.54~0.85)]、庆大霉素 [72% (95% CI: 0.55~0.84) 与 83% (95% CI: 0.78~0.87)] 的敏感性下降。相比于 1990—1999 年的 56% (95% CI: 0.33~0.76),肺炎链球菌在 2010—2020 年对庆大霉素的敏感性也呈明显下降趋势 [40% (95% CI: 0.13~0.75)]。相较于 2000—2009 年,铜绿假单胞菌在 2010—2020 年间对环丙沙星 [80% (95% CI: 0.65~0.89) 与 72% (95% CI: 0.65~0.95)] 和庆大霉素 [70% (95% CI: 0.58~0.80) 与 80% (95% CI: 0.70~0.87)] 的敏感性呈下降趋势。

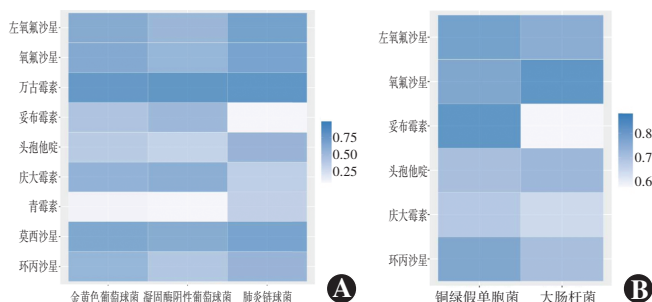
**表 2 细菌性角膜炎患者角膜病灶分离细菌菌属分布**  
**Table 2 Distribution of bacterial genera isolated from the cornea of patients with bacterial keratitis**

细菌分类	标本数	百分比 (%)	95% CI	文献出处
<b>革兰阳性球菌</b>				
金黄色葡萄球菌	493	6	0.04-0.08	[5-9, 11, 14, 20, 22, 24-26, 29-30]
凝固酶阴性葡萄球菌	3 746	23	0.17-0.30	[5-9, 11, 13-20, 22-27, 29-31]
肺炎链球菌	490	8	0.06-0.12	[5-9, 11, 14-16, 19-21, 23-25, 29-31]
微球菌属	351	3	0.02-0.05	[6-7, 11, 13-15, 17-18, 22, 24, 27-29]
<b>革兰阳性杆菌</b>				
棒状杆菌属	318	4	0.03-0.07	[6-8, 11, 13, 16, 22-24, 26, 28, 30]
枯草芽孢杆菌	75	2	0.02-0.04	[5, 13, 16-17, 22, 29-30]
<b>革兰阴性杆菌</b>				
铜绿假单胞菌	1 794	18	0.14-0.23	[5, 7-9, 11-20, 22-27, 29, 30]
大肠杆菌	198	4	0.02-0.06	[5, 13-14, 16-17, 19-20, 22, 27, 29-30]
变形杆菌属	44	3	0.02-0.04	[5, 13, 16, 21, 25, 29-30]
不动杆菌属	125	2	0.01-0.04	[5-6, 14-15, 18, 21-22, 24, 25, 28-29]
肠杆菌属	65	3	0.01-0.05	[5-6, 15, 21, 23-24, 28]
克雷伯菌属	33	1	0.00-0.04	[14-15, 21, 28]
沙雷菌属	89	2	0.01-0.03	[5, 8, 14-15, 22, 25, 27-28]
<b>革兰阴性球菌</b>				
卡他莫拉菌属	54	1	0.00-0.04	[6, 15, 24-25, 27, 29]
奈瑟菌属	34	2	0.01-0.03	[15-16, 25, 27, 29-30]

注: CI: 置信区间  
Note: CI: confidence interval



**图 6 常见角膜分离细菌百分比随年代变化规律图**  
**Figure 6 Variation pattern of the percentage of common corneal isolates with time**



**图 7 角膜常见分离菌对抗生素药物敏感性分析热图** A: 革兰阳性球菌 B: 革兰阴性杆菌  
**Figure 7 Heat map of sensitivity analysis of common corneal isolates to antibiotics** A: Gram-positive cocci B: Gram-negative bacilli

### 3 讨论

本文通过二次文献分析方法评价我国 1980—2020 年细菌性角膜炎病原菌谱及药物敏感性的变化规律,发现近 40 年来我国细菌性角膜炎主要以革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌为主,凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎链球菌为细菌性角膜炎常见的 3 种分离菌。随着经济水平的提高、生活环境和卫生条件的改善,2010 年以后凝固酶阴性葡萄球菌取代铜绿假单胞菌,成为我国细菌性角膜炎首位感染的病原体;同时细菌对抗生素的敏感性也在发生变化,表现为 2010—2020 年细菌对氨基糖苷类和喹诺酮类抗生素的敏感性较 2000—2009 年下降。

尽管我国不同医疗机构角膜炎细菌培养阳性率差异较大,但是平均阳性率仅约为 28%,而国外的细菌培养阳性率均超过 50%<sup>[32-33]</sup>。细菌培养阳性率偏低与临床医生诊疗经验、标本质量及检验医师专业水平密切相关,分析欧洲及美国细菌性角膜炎诊疗指南可以发现,我国感染性眼病病原学诊断路径建设需要加强,如医生疑诊角膜细菌感染后,其标本取材最好在抗生素使用前进行;眼科医生最好开出临床疑诊,实验室检验人员针对不同临床疑诊,选择特异性高的培养基接种;眼部微量标本应进行床旁培养,检验人员应该与临床医生密切沟通,以上这些要点对角膜标本细菌培养阳性率的提高具有重要价值。

菌种分布上,我国主要以革兰阳性球菌及革兰阴性杆菌为主,这与英国、加拿大相关研究的数据相似,其中凝固酶阴性葡萄球菌为常见的角膜分离菌(加拿大、英国、印度和中国的检出率分别为 36.7%、25.8%、32.5%和 23.0%)。Termote 等<sup>[34]</sup>分析原因可能为凝固酶阴性葡萄球菌是皮肤正常菌群的主要成分,一方面,临近皮肤的细菌可以增加角膜组织感染的机会;另外,在角膜刮片取材时,也可造成污染,导致凝固酶阴性葡萄球菌的检出率增加。然而,在其他一些东南亚地区,如马来西亚、新加坡等均发现铜绿假单胞菌为细菌性角膜炎常见的菌种,占比分别为 64%和 79%<sup>[35-36]</sup>。

这可能与该地区人群频繁使用角膜接触镜有关,而铜绿假单胞菌是与角膜接触镜相关角膜炎的常见病原体;也有研究认为与这些地方的热带气候相关<sup>[37-39]</sup>。

1980—2020 年我国细菌性角膜炎致病菌分布表现为革兰阳性球菌比例呈上升趋势,尤其是凝固酶阴性葡萄球菌属检出率升高;革兰阴性杆菌呈下降趋势,主要表现为铜绿假单胞菌检出率降低。分析原因可能为凝固酶阴性葡萄球菌是结膜囊正常菌群,属于机会性致病菌,致病菌检出率升高除与细菌本身致病性有关外,还与广谱抗生素使用、正常菌群失调及眼部微环境改变有关;而假单胞菌属所致角膜炎患病率下降可能与妥布霉素、氟喹诺酮类及头孢拉定等抗生素的应用,以及生活环境和卫生条件的改善等因素有关<sup>[6]</sup>。

体外药物敏感性试验研究显示,我国革兰阳性球菌对万古霉素最为敏感,敏感率均超过 95%;此外,革兰阳性球菌对莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星等喹诺酮类药物具有较高的敏感率,革兰阴性杆菌对妥布霉素和喹诺酮类药物均较敏感,但敏感度略低于国外报道的结果。近 40 年间,我国角膜病灶分离菌对喹诺酮类药物和氨基糖苷类药物敏感性呈逐渐下降趋势,与国外报道的结果基本相符<sup>[40-42]</sup>。分析其原因,可能是由于我国广谱抗生素大剂量、重复给药等引起多重耐药的现象普遍<sup>[30]</sup>。因此,建议眼科医生针对药物敏感性结果制定适宜的用药方案,正确合理地使用抗生素。角膜病灶分离菌的敏感率与全身其他部位分离细菌的药物敏感性试验相比无明显差异,抗生素耐药现象较普遍<sup>[43-45]</sup>。

综合分析近 40 年我国各区域细菌性角膜炎致病菌谱和药物敏感性的研究数据,揭示了我国细菌性角膜炎的致病菌属分布及其变化规律,为眼科医生对细菌性角膜炎的正确诊断和合理选择抗生素提供重要指导。然而,本研究尚存在一些局限性:(1)文献质量不高;(2)角膜分离菌种不同文章差异较大,可能与不同机构细菌培养方法不完全一致、微生物取材前有无抗生素使用及临床诊断水平参差不齐有关;(3)1980—1989 年仅筛选到 1 篇符合要求的文献,这可能会对菌种变化规律的分析造成一些影响;(4)药物敏感率差异较大,可能与不同研究机构使用的药物敏感性试纸、研究方法、判断折点不同有关。但这些不会影响整个菌种分布及药物敏感性的趋势,本研究依然可以为临床提供有益的指导。

综上所述,本研究结果显示近 40 年我国细菌性角膜炎平均培养阳性率为 28%,角膜分离的革兰阳性球菌比例呈上升趋势,革兰阴性杆菌比例逐渐下降。目

前,凝固酶阴性葡萄球菌和铜绿假单胞菌为我国细菌性角膜炎感染的常见致病菌,各种菌属对常用抗生素的敏感性均有下降,临床医生应根据角膜病灶培养结果确定致病菌,并根据药物敏感性试验选择适宜的用药方案,减少抗生素耐药现象的发生。我国细菌性角膜炎病灶分泌物培养阳性率普遍偏低,建议参考欧洲及美国细菌性角膜炎诊疗指南,加强感染性眼病病原学诊断路径建设,提高角膜标本细菌培养阳性率,进而提高我国细菌性角膜炎的诊治水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 刘佳敏:酝酿和设计研究方案、实施研究、采集数据、起草文章;曹凯:采集数据、分析/解释数据;张子俊、王乐滢:分析/解释数据、统计分析;韦振宇:统计分析、对文章的知识性内容作批评性审阅;梁庆丰:对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、支持性贡献

## 参考文献

- [1] Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Prevention of corneal ulceration in the developing world [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2002, 42(1): 71-77. DOI: 10. 1097/00004397-200201000-00010.
- [2] Tallab RT, Stone DU. Corticosteroids as a therapy for bacterial keratitis: an evidence-based review of 'who, when and why' [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(6): 731-735. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2015-307955.
- [3] Richardson WS, Polashenski WA, Robbins BW. Could our pretest probabilities become evidence based? A prospective survey of hospital practice [J]. *J Gen Intern Med*, 2003, 18(3): 203-208. DOI: 10. 1046/j. 1525-1497. 2003. 20215. x.
- [4] 刘美玲,王友信.我国 40 岁以上自然人群闭角型青光致盲率研究系统评价和 Meta 分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(5): 373-377. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 05. 010. Liu ML, Wang YX. The prevalence of blindness caused by primary angle closure glaucoma in middle-aged Chinese population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(5): 373-377. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 05. 010.
- [5] Wang AG, Wu CC, Liu JH. Bacterial corneal ulcer: a multivariate study [J]. *Ophthalmologica*, 1998, 212(2): 126-132. DOI: 10. 1159/000027291.
- [6] 孙旭光,王智群,罗时运,等.细菌性角膜炎病原学分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2002, 38(5): 39-41. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2002. 05. 012. Sun XG, Wang ZQ, Luo SY, et al. Distribution and shifting trends of the pathogens for bacterial keratitis [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2002, 38(5): 39-41. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2002. 05. 012.
- [7] 黎黎,梁艳闯,张琛,等.化脓性角膜炎病原学分析 [J]. *眼科新进展*, 2008, 28(10): 749-753. Li L, Liang YC, Zhang C, et al. Etiological study of suppurative keratitis [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2008, 28(10): 749-753.
- [8] Fong CF, Hu FR, Tseng CH, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from bacterial keratitis cases in a university hospital in Taiwan [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(5): 682-689. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2007. 06. 038.
- [9] 张文华,潘志强,王智群,等.化脓性角膜溃疡常见致病菌的变迁 [J]. *中华眼科杂志*, 2002, 38(1): 8-12. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2002. 01. 004. Zhang WH, Pan ZQ, Wang ZQ, et al. The variance of pathogenic organisms of purulent ulcerative keratitis [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2002, 38(1): 8-12. DOI: 10. 3760/j. issn. 0412-4081. 2002. 01. 004.
- [10] 钟文贤,孙士营,赵靖,等.1 054 例化脓性角膜炎的回溯性分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(3): 245-250. Zhong WX, Sun SY, Zhao J, et al. Retrospective study of suppurative keratitis in 1054 patients [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2007, 43(3): 245-250.
- [11] 梁艳闯,王智群,李然,等.细菌性角膜炎病原学及耐药性分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(4): 306-309. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2007. 04. 018. Liang YC, Wang ZQ, Li R, et al. The pathogens and its resistance to antibiotics in bacterial keratitis: a 4-year review [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(4): 306-309. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2007. 04. 018.
- [12] Pan XJ, Jiang T, Zhu H, et al. Corneal infection in Shandong peninsula

- of China: a 10-year retrospective study on 578 cases [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(1): 53-57. DOI: 10.18240/ijo.2016.01.09.
- [13] 何梅凤, 吴伟, 周家豪, 等. 感染性角膜炎病原菌分布特征及耐药性分析[J]. *中国医药*, 2011, 6(12): 1480-1482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2011.12.018.
- He MF, Wu W, Zhou JH, et al. The pathogens of bacterial and fungal keratitis and their resistance to antibiotics [J]. *China Med*, 2011, 6(12): 1480-1482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2011.12.018.
- [14] 张凤梅, 尚彦霞, 冯琳, 等. 邢台地区感染性角膜炎 1 928 例病原学及耐药性分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(34): 4646-4648. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.030.
- [15] 张阳, 王智群, 孙旭光. 2006 至 2015 年我国北方地区细菌性角膜炎病原学及药物敏感性分析[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 662-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.006.
- Zhang Y, Wang ZQ, Sun XG. Etiological analysis and *in vitro* drug sensitivity of bacterial keratitis in northern China in the period of 2006—2015 [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(9): 662-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.006.
- [16] 吴建斌, 黄任强, 张萍. 细菌性角膜炎致病菌属的分布及其耐药性分析[J]. *海南医学*, 2013, 24(7): 1006-1008. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2013.07.0428.
- Wu JB, Huang RQ, Zhang P. Genus distribution and antibiotic resistance analysis of bacterial keratitis pathogenic bacteria [J]. *Hainan Med J*, 2013, 24(7): 1006-1008. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2013.07.0428.
- [17] Lin L, Lan W, Lou B, et al. Genus distribution of bacteria and fungi associated with keratitis in a large eye center located in southern China [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2017, 24(2): 90-96. DOI: 10.1080/09286586.2016.1254250.
- [18] 赵凌军. 化脓性角膜炎的病原学特征及感染危险因素分析[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(9): 878-881. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0243.
- Zhao LJ. Analysis of pathogenic characteristic and infection risk factors of suppurative keratitis [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(9): 878-881. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0243.
- [19] 杜丽敏, 李文静, 沈利军. 300 例角膜炎的细菌培养及药敏结果分析[J]. *中国医学装备*, 2012, 9(10): 78-79. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2012.10.030.
- [20] 李孝才, 洪浩, 赵培沛. 某市化脓性角膜炎的致病菌分布和耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(10): 1249-1250. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.022.
- Li XC, Hong H, Zhao PP. The analysis of the pathogenic bacteria distribution and drug resistance in pyogenic keratitis in a city [J]. *Int J Lab Med*, 2013, 34(10): 1249-1250. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.022.
- [21] 闫俊琴, 阎敏娜, 李伟, 等. 张家口地区角膜溃疡病原菌的流行病学调查研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(3): 547-549. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.03.055.
- Yan JQ, Yan MN, Li W, et al. Epidemiological features of bacterial and fungal corneal ulcers in Zhangjiakou area [J]. *Med Recapitul*, 2014, 20(3): 547-549. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.03.055.
- [22] Lin L, Duan F, Yang Y, et al. Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 1295-1302. DOI: 10.2147/IDR.S206831.
- [23] 徐红云, 陈弟, 刘海, 等. 感染性角膜炎的病原菌谱回顾性分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(3): 260-263. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.03.007.
- Xu HY, Chen D, Liu H, et al. A retrospective analysis of the pathogens associated with infectious keratitis [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2017, 17(3): 260-263. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.03.007.
- [24] 乔秀莲, 段羽, 周传奇, 等. 细菌性角膜炎病原学分析[J]. *医学检验与临床*, 2019, 30(2): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2019.02.017.
- [25] 胡卫萍, 徐永根, 倪利洋, 等. 细菌性角膜炎 951 例病原学及药物敏感性分析[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(10): 976-979.
- Hu WP, Xu YG, Ni LY, et al. Pathogenicity and drug sensitivity analysis of 951 patients of bacterial keratitis [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(10): 976-979.
- [26] 罗丹, 周丽萍, 王倩, 等. 角膜溃疡刮片细菌检测及耐药性分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2018, 36(3): 231-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2018.03.013.
- Luo D, Zhou LP, Wang Q, et al. Resistance surveillance of cornea bacteria [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2018, 36(3): 231-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2018.03.013.
- [27] 杨到凤, 杨茂省, 郭子嘉. 角膜炎患者的常见病原菌类型观察与药敏分析[J]. *哈尔滨医药*, 2018, 38(5): 436-438.
- Yang DF, Yang MS, Guo ZJ. Observation of common pathogenic bacteria types and analysis of drug sensitivity in keratitis patients [J]. *Harbin Med J*, 2018, 38(5): 436-438.
- [28] 段芳, 廖靖瑜, 唐水敏, 等. 华南地区某眼科医院的感染性角膜炎病原菌谱特征[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(2): 92-96. DOI: 10.3760/ma.j.issn.1674-845X.2019.02.003.
- Duan F, Liao JY, Tang SM, et al. Microbial spectrum of infectious keratitis in an ophthalmic hospital in southern China [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 21(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2019.02.003.
- [29] 林红, 曾继红. 四川地区细菌性角膜炎病因与致病菌特征分析[J]. *遵义医科大学学报*, 2020, 43(3): 358-362.
- Lin H, Zeng JH. Analysis of etiological factors and characteristics of pathogenic bacteria resulting in bacterial keratitis in Sichuan Province [J]. *J Zunyi Med Univ*, 2020, 43(3): 358-362.
- [30] 李莹. 细菌性角膜炎致病菌属的分布及其耐药性分析[J]. *中国民康医学*, 2019, 31(13): 118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2019.13.049.
- [31] 李孝才. 聊城市角膜炎患者病原学及预后影响因素分析[J]. *系统医学*, 2018, 3(16): 13-16. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.16.013.
- Li XC. Analysis of influencing factors of etiology and prognosis of patients with keratitis in Liaocheng [J]. *Systems Med*, 2018, 3(16): 13-16. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.16.013.
- [32] Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. *In vitro* antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25(4): 489-493. DOI: 10.1038/eye.2010.231.
- [33] Tam A, Côté E, Saldanha M, et al. Bacterial keratitis in Toronto: a 16-year review of the microorganisms isolated and the resistance patterns observed [J]. *Cornea*, 2017, 36(12): 1528-1534. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001390.
- [34] Termote K, Joe AW, Butler AL, et al. Epidemiology of bacterial corneal ulcers at tertiary centres in Vancouver, B. C [J]. *Can J Ophthalmol*, 2018, 53(4): 330-336. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.11.001.
- [35] Hooi SH, Hooi ST. Culture-proven bacterial keratitis in a Malaysian general hospital [J]. *Med J Malaysia*, 2005, 60(5): 614-623.
- [36] Tan DT, Lee CP, Lim AS. Corneal ulcers in two institutions in Singapore: analysis of causative factors, organisms and antibiotic resistance [J]. *Ann Acad Med Singap*, 1995, 24(6): 823-829.
- [37] Konda N, Motukupally SR, Garg P, et al. Microbial analyses of contact lens-associated microbial keratitis [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(1): 47-53. DOI: 10.1097/OPX.000000000000082.
- [38] Hoddenbach JG, Boekhoorn SS, Wubbels R, et al. Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 52(2): 299-306. DOI: 10.1007/s00417-013-2514-1.
- [39] Houang E, Lam D, Fan D, et al. Microbial keratitis in Hong Kong: relationship to climate, environment and contact-lens disinfection [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95(4): 361-367. DOI: 10.1016/s0035-9203(01)90180-4.
- [40] Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review [J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(7): 1313-1318.
- [41] Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, et al. Bacterial keratitis: isolated organisms and antibiotic resistance patterns in San Francisco [J]. *Cornea*, 2018, 37(1): 84-87. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001417.
- [42] Prokosch V, Gatzoufas Z, Thanos S, et al. Microbiological findings and predisposing risk factors in corneal ulcers [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 50(3): 369-374. DOI: 10.1007/s00417-011-1722-9.
- [43] 郑智远, 罗百灵, 陈琼, 等. 慢性肺心病下呼吸道细菌感染菌种变迁及药敏分析[J]. *湖南医科大学学报*, 2002, 27(1): 61-63. DOI: 10.3321/j.issn.1672-7347.2002.01.021.
- Zheng ZY, Luo BL, Chen Q, et al. Pathogen variance and drug-sensitivity analysis of lower-respiratory-tract bacterial infection in chronic pulmonary heart disease [J]. *J Hunan Med Univ*, 2002, 27(1): 61-63. DOI: 10.3321/j.issn.1672-7347.2002.01.021.
- [44] 张劭夫, 王鑫, 公衍文. 临床革兰阳性细菌感染耐药情况分析[J]. *山东医药*, 2005, 45(4): 38-39. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2005.04.018.
- [45] 郑望春, 容莹, 叶晓涛, 等. 临床标本革兰阴性杆菌的分布及药物敏感性研究[J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(5): 362-364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2007.05.006.
- Zheng WC, Rong Y, Ye XT, et al. Analysis on distribution of gram-negative bacilli isolated from clinical specimens and their drug sensitivity [J]. *Lab Med Clin*, 2007, 4(5): 362-364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2007.05.006.

(收稿日期: 2021-08-10 修回日期: 2021-12-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

