

· 临床研究 ·

中国南通地区近 10 年感染性角膜炎病原体分布及药物耐药性分析

李盼盼¹ 管怀进² 郭洋辰¹ 蔡骥¹ 朱妍¹ 许慕东¹ 王勇¹¹南通市第一人民医院眼科,南通 226001;²南通大学附属医院眼科,南通 226001

通信作者:王勇,Email:wangboai2@163.com

【摘要】 目的 探讨我国东部地区江苏省南通市 2 家三级医院 10 年内拟诊为感染性角膜炎患者的眼部病原谱及药物敏感性特征。**方法** 采用横断面研究,连续收集 2014 年 1 月至 2023 年 10 月在南通市第一人民医院、南通大学附属医院眼科收治的疑似感染性角膜炎患者 1 404 例的微生物培养标本,分析患者一般资料、病原学及药物敏感性试验结果。**结果** 1 404 例疑似感染性角膜炎患者中,微生物培养阳性率为 37.04% (520/1 404)。共计分离培养 537 菌株,真菌占 69.09% (371/537),细菌占 30.91% (166/537)。真菌性角膜炎中常见菌属为镰刀菌属 (占 47.17%, 175/371)、链格孢属 (占 15.90%, 59/371)、曲霉属 (占 14.56%, 54/371)、赛多孢属 (占 10.78%, 40/371) 和青霉菌属 (占 3.50%, 13/371),镰刀菌属的年度构成比呈下降趋势,赛多孢属呈上升趋势。细菌性角膜炎中常见细菌为表皮葡萄球菌 (占 24.10%, 40/166)、肺炎链球菌 (占 17.47%, 29/166)、铜绿假单胞菌 (占 13.25%, 22/166)、金黄色葡萄球菌 (占 6.63%, 11/166) 和麦金利棒状杆菌 (占 4.22%, 7/166),铜绿假单胞菌的年度构成比呈上升趋势。革兰阳性球菌对左氧氟沙星和万古霉素的耐药率分别为 36.26% 和 0%,革兰阴性杆菌对氨基糖苷类和头孢他啶的耐药率均 <10%。共计 61 株 (占 40.94%) 细菌为多重耐药菌。**结论** 真菌性角膜炎中以镰刀菌属常见,细菌性角膜炎中麦金利棒状杆菌可能是南通市的微生物特征;左氧氟沙星可能不再适合作为眼局部使用的一线抗生素。

【关键词】 感染性角膜炎; 细菌; 真菌; 多重耐药菌**基金项目:** 南通市卫生健康委员会科研课题 (MSZ2024027)**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心 (ChiCTR2300077367)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241221-00357

Distribution of infectious keratitis pathogens and drug resistance in Nantong, China in recent 10 years

Li Panpan¹, Guan Huaijin², Guo Yangchen¹, Cai Qi¹, Zhu Yan¹, Xu Mudong¹, Wang Yong¹¹Department of Ophthalmology, Nantong First People's Hospital, Nantong 226001, China; ²Department of Ophthalmology, Nantong University Affiliated Hospital, Nantong 226001, China

Corresponding author: Wang Yong, Email: wangboai2@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the ocular pathogen spectrum and drug sensitivity characteristics of patients to be diagnosed with infectious keratitis within 10 years in two tertiary hospitals in Nantong City, Jiangsu Province, eastern China. **Methods** A cross-sectional study was conducted. Microbial culture specimens from consecutive 1 404 patients with suspected infectious keratitis admitted to the Department of Ophthalmology at the First People's Hospital of Nantong City and Nantong University Affiliated Hospital from January 2014 to October 2023 were collected. The patients' general data, etiology and drug sensitivity test results were analyzed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Nantong First People's Hospital (No. 2021KT273) and Nantong University Affiliated Hospital (No. 2019-K068). **Results** Among 1 404 patients with suspected infectious keratitis, the positive rate of microbial culture was 37.04% (520/1 404). A total of 537 strains were isolated and cultured, with fungi accounting for 69.09% (371/537) and bacteria accounting for 30.91% (166/537). The common bacterial genera in fungal keratitis were *Fusarium* (47.17%, 175/371), *Alternaria* (15.90%, 59/371), *Aspergillus* (14.56%, 54/371), *Certospora* (10.78%, 40/371) and *Penicillium* (3.50%, 13/371). The annual composition ratio of *Fusarium* showed a downward trend, while *Certospora* showed an upward trend. The common bacteria in bacterial keratitis were *Staphylococcus epidermidis* (24.10%, 40/166), *Streptococcus pneumoniae* (17.47%, 29/166), *Pseudomonas aeruginosa* (13.25%, 22/166), *Staphylococcus aureus* (6.63%, 11/166) and *Corynebacterium macginleyi* (4.22%, 7/166). The annual composition ratio of *Pseudomonas aeruginosa* showed an increasing trend. The resistance rates of gram-positive bacteria to levofloxacin and vancomycin were 36.26% and 0% respectively, and the resistance rates of gram-negative bacteria to aminoglycosides and ceftazidime were <10%. A total of 61 bacterial strains (40.94%) were multi-drug resistant. **Conclusions** *Fusarium* is common in fungal keratitis, and *Corynebacterium macginleyi* in bacterial keratitis may be a microbial feature in Nantong City. Levofloxacin may no longer be suitable as a first-line antibiotic for topical ocular use.

[Key words] Microbial keratitis; Bacteria; Fungus; Multi-drug resistant organism

Fund program: Project of Nantong Municipal Health Committee (MSZ2024027)

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2300077367)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20241221-00357

感染性角膜炎是全球主要的致盲眼病之一,据统计,每年有 150 万~200 万人因该病导致单眼盲,且在发展中国家更为显著^[1-2]。感染性角膜炎主要是由细菌、真菌、棘阿米巴、病毒等病原微生物感染引起,发达国家和发展中国家的病原学模式各不相同,发展中国家以细菌、真菌为主^[3]。部分病原体感染后病情进展迅速,若短时间内得不到有效的治疗可导致角膜穿孔,甚至致盲、眼球萎缩。针对感染性角膜炎,早期及时有效的治疗可减少并发症的发生,挽救患者视力^[4]。尽管 PCR、二代测序等新技术已经在一些临床机构中得到应用,但由于新技术的设备要求、检测费用昂贵等各种限制,目前临床上微生物标本培养仍然是诊断感染性眼病的金标准。一旦分离出特定的微生物,可根据培养和抗菌药物敏感性试验 (antimicrobial susceptibility testing, AST) 结果来调整用药。若无法获取微生物培养标本或尚未明确病原菌,可根据患者的基础疾病、发病情况等推测可能的致病菌,并结合当地细菌耐药监测数据,给予经验性抗感染治疗。但每个地区的病原体谱易受地理位置、居民职业和抗生素使用的影响^[5]。此外,抗生素敏感性的分布也因地区而异,且随时间而变化^[6],因此有必要定期对病原体分布及 AST 结果进行总结。本研究对中国东部地区江苏省南通市 2 家三级甲等综合性医院眼科收治的拟诊断为感染性角膜炎的致病菌和 AST 进行分析,了解该地区感染性角膜炎致病菌分布、耐药情况及变化趋势,以为感染性角膜炎经验性治疗方案的制定提供依据,减少抗菌药物的不合理使用,提高抗感染治疗的有效性,为感染性角膜炎的救治争取宝贵时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究,连续收集 2014 年 1 月至 2023 年 10 月在南通市第一人民医院、南通大学附属医院眼科收治的疑似感染性角膜炎患者 1 404 例,其中男 866 例,女 538 例;年龄 3 个月~81 岁,中位数为 63 (53, 71) 岁。2 家医院就诊患者居住的地理气候、经济发展和社会环境相近。纳入标准:(1)符合感染性角膜炎诊断标准;(2)接受眼部病原生物鉴定和 AST 的患者,无论患者之前是否接受过抗生素治疗。排除标准:患有免疫相关性角膜炎,如蚕食性角膜溃疡、类风湿性关节炎、

Wegner 肉芽肿等引起的周边角膜溃疡等。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经南通市第一人民医院和南通大学附属医院伦理委员会批准 (批文号:2021KT273、2019-K068)。

1.2 方法

1.2.1 角膜取材 患者取坐位,眼球表面麻醉后开睑器开睑,由经验丰富的高年资医师在裂隙灯显微镜下进行角膜取材。取材时先擦去角膜溃疡表面的坏死组织,暴露角膜病变处,用 15° 刀在角膜溃疡的边缘或基底部取材。避免在同一病变处反复刮取,造成角膜穿孔。对于已使用抗生素的患者,若病情允许则停药 24 h,若患者急性感染严重则在下次用药前采集角膜刮片。

1.2.2 微生物培养鉴定 角膜刮片标本均接种于巧克力血琼脂培养基、哥伦比亚血琼脂培养基、麦康凯培养基和沙保罗培养基 (或马铃薯葡萄糖琼脂基)。将巧克力血琼脂培养基、哥伦比亚血琼脂培养基、麦康凯培养基置于 5%~10% CO₂、35℃ 培养箱培养细菌 2~5 d;厌氧菌培养将培养基置于厌氧袋中 35℃ 培养 5 d,必要时延长至 7 d;将沙保罗培养基 (或马铃薯葡萄糖琼脂) 置于 25℃ 培养箱培养真菌 7 d,必要时可延长至 30 d。若细菌或真菌培养 2 d,结果阴性,报告为“培养 2 d 未见细菌或真菌在长”,继续培养最长至第 N 天再更新培养的天数出具阴性报告。

1.2.3 药物敏感性试验 培养阳性的细菌通过全自动微生物系统 (Vitek2 compact, 法国 BioMerieux 公司) 进行 AST,使用最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 断点快速识别抗生素敏感性,分为敏感、中介和耐药。根据临床与实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 的标准进行抗生素敏感性测定。多重耐药菌 (multi-drug resistant organism, MDRO) 定义为对抗菌谱范围内的 3 类或 3 类以上抗菌药物不敏感 (包括耐药和中介)^[7]。在统计耐药率时将中介纳入耐药。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠杆菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC29213、粪肠球菌 ATCC29212 和肺炎链球菌 ATCC49619。本研究未对真菌培养物的 AST 结果进行统计。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。年龄

经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实呈偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。计数资料数据以频数和百分比表示,不同年份间的差异分析采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,构成比及阳性率的年度变化趋势采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 微生物培养鉴定结果分析

1 404 例患者中微生物培养阳性率为 37.04% (520/1 404)。2014—2023 年各年度微生物培养阳性率分别为 38.67% (29/75)、44.34% (47/106)、35.09% (20/57)、47.13% (41/87)、36.36% (60/165)、41.98% (68/162)、41.23% (47/114)、31.90% (67/210)、36.97% (78/211) 和 29.03% (63/217), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.320, P = 0.040$)。

在 520 例感染性角膜炎阳性标本中, 359 例 (占 69.04%) 为真菌感染, 其中 1 例 (占 0.19%) 为 2 种真菌混合感染; 150 例 (占 28.85%) 为细菌感染, 其中 5 例 (占 0.96%) 为 2 种细菌混合感染; 11 例 (占 2.12%) 为 1 种细菌联合 1 种真菌混合感染。

本研究共计分离培养 537 菌株, 其中真菌 371 株 (占 69.09%), 细菌 166 株 (占 30.91%)。2014—2023 年各年度感染性角膜炎中细菌的构成比分别为 31.03% (9/29)、46.00% (23/50)、13.64% (3/22)、31.82% (14/44)、35.94% (23/64)、29.41% (20/68)、14.29% (7/49)、29.41% (20/68)、27.50% (22/80) 和 39.68% (25/63); 真菌的构成比分别为 68.97% (20/29)、54.00% (27/50)、86.36% (19/22)、68.18% (30/44)、64.06% (41/64)、70.59% (48/68)、85.71% (42/49)、70.59% (48/68)、72.50% (58/80) 和 60.32% (38/63)。细菌和真菌年度构成比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 18.369, P = 0.031$)。细菌和真菌的构成比与时间均无明显相关性 (细菌: $r_s = -0.104, P = 0.700$; 真菌: $r_s = 0.104, P = 0.700$) (图 1)。

2.2 病原体分布情况

共检出真菌 14 属 28 种, 细菌 23 属 43 种, 具体菌属分布见表 1。2014—2023 年度真菌性角膜炎 (fungal keratitis, FK) 中前 5 位菌属为镰刀菌属 (占 47.17%, 175/371)、链格孢属 (占 15.90%, 59/371)、曲霉菌属 (占 14.56%, 54/371)、赛多孢菌属 (占 10.78%, 40/371) 和青霉菌属 (占 3.50%, 13/371)。近 10 年镰刀菌属年度构成比呈下降趋势 ($r_s = -0.723, P = 0.018$), 赛多孢菌属呈上升趋势 ($r_s = 0.718, P = 0.019$) (图 2)。

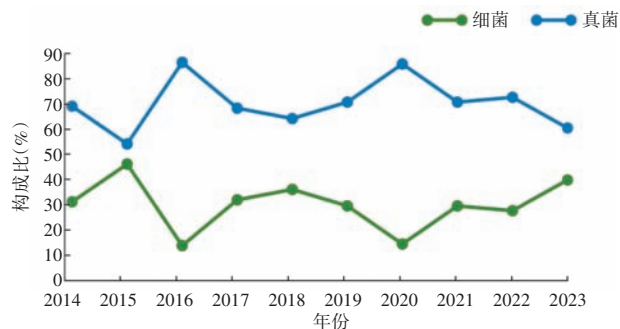


图 1 2014—2023 年感染性角膜炎中细菌、真菌构成比随时间变化趋势

Figure 1 Trend of the composition ratio of bacteria and fungi in infectious keratitis over time from 2014 to 2023

表 1 2014—2023 年感染性角膜炎患者眼部标本分离培养病原菌分布
Table 1 Distribution of bacterial and fungal genera isolated from ocular specimens with microbial keratitis from 2014 to 2023

种类	数量 (N=520)	构成比 (%)
真菌菌株	371	69.09
镰刀菌属	175	32.59
链格孢属	59	10.99
曲霉菌属	54	10.06
赛多孢属	40	7.45
青霉菌属	13	2.42
念珠菌属	8	1.49
弯孢霉属	4	0.74
枝孢霉属	3	0.56
拟青霉属	3	0.56
其他	12	2.23
细菌菌株	166	31.92
GPC	101	19.42
葡萄球菌属	61	11.73
链球菌属	35	6.73
肠球菌属	3	0.58
库克菌属	2	0.38
GNB	46	8.85
假单胞菌属	25	4.81
肠杆菌属	3	0.58
克雷伯氏菌属	2	0.38
腔隙莫拉菌	2	0.38
气单胞菌属	2	0.38
鞘氨醇单胞菌属	2	0.38
短波单胞菌属	2	0.38
其他	8	1.49
GPB	18	3.46
棒杆菌属	8	1.54
诺卡菌属	4	0.77
芽孢杆菌属	3	0.58
其他	3	0.58
GNC	1	0.19
卡拉莫拉菌属	1	0.19

注: GPC: 革兰阳性球菌; GNB: 革兰阴性杆菌; GPB: 革兰阳性杆菌; GNC: 革兰阴性球菌

Note: GPC: gram-positive cocci; GNB: gram-negative bacilli; GPB: gram-positive bacillus; GNC: gram-negative coccus

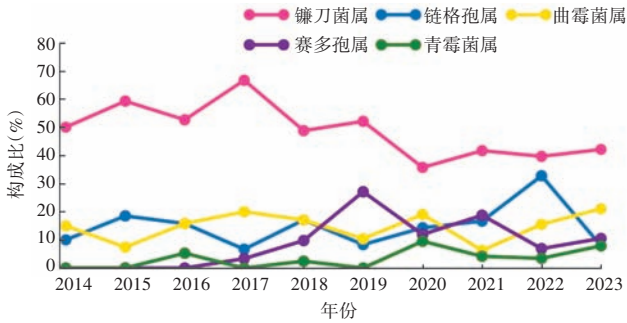


图 2 2014—2023 年真菌性角膜炎中 5 种常见真菌属构成比随时间变化趋势 镰刀菌属年度构成比随时间呈下降趋势,赛多孢菌属年度构成比随时间呈上升趋势,其他菌属构成比年度趋势无明显规律
Figure 2 Trends of the composition ratio of 5 common fungi genera in fungal keratitis over time from 2014 to 2023 The annual composition ratio of *Fusarium* showed a downward trend, while the annual composition ratio of *Scedosporium* showed an upward trend. The annual trend of the composition ratio of other bacterial genera showed no obvious pattern

2014—2023 年度,细菌性角膜炎 (bacterial keratitis, BK) 中革兰阳性球菌 (gram-positive cocci, GPC)、革兰阴性杆菌 (gram-negative bacilli, GNB)、革兰阳性杆菌 (gram-positive bacilli, GPB) 和革兰阴性球菌 (gram-negative cocci, GNC) 年度构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 24.747, P = 0.589$)。GPC 和 GNB 为 BK 的主要致病菌。BK 中前 5 位常见细菌为表皮葡萄球菌 (占 24.10%, 40/166)、肺炎链球菌 (占 17.47%, 29/166)、铜绿假单胞菌 (占 13.25%, 22/166)、金黄色葡萄球菌 (占 6.63%, 11/166) 和麦金利棒状杆菌 (占 4.22%, 7/166)。近 10 年铜绿假单胞菌构成比呈上升趋势 ($r_s = 0.685, P = 0.029$) (图 3)。

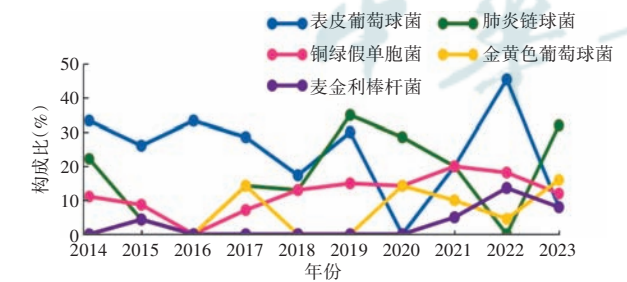


图 3 2014—2023 年细菌性角膜炎中 5 种常见细菌构成比随时间变化趋势 铜绿假单胞菌构成比呈上升趋势
Figure 3 Trend of the composition ratio of 5 common bacteria in bacterial keratitis over time from 2014 to 2023 Composition ratio of *Pseudomonas aeruginosa* showed an increasing trend

2.3 抗菌药物敏感性分析

共计 149 株细菌行 AST。GNC 仅检测出 1 种细菌, GPC、GNB 和 GPB 分离株对左氧氟沙星的耐药率分别为 36.26%、0% 和 33.33%, 对庆大霉素的耐药率

分别为 7.271%、0% 和 11.11%。GPC 对青霉素 G 和苯唑西林的耐药率分别为 60.87% 和 47.27%。GPC 和 GPB 对万古霉素的耐药率均为 0%。GNB 对妥布霉素、头孢他啶和阿米卡星的耐药率分别为 5.41%、4.76% 和 0% (表 2)。

表 2 GPC、GNB 和 GPB 对不同药物的耐药率分析 [%, (R/N)]
Table 2 Analysis of resistance of GPC, GNB and GPB to different drugs (%, [R/N])

药物	总细菌	GPC	GNB	GPB
喹诺酮类				
环丙沙星	32.11(35/109)	51.72(30/58)	4.76(2/42)	33.33(3/9)
左氧氟沙星	24.26(33/136)	36.26(32/91)	0.00(0/42)	33.33(1/3)
莫西沙星	16.46(13/79)	16.46(13/79)		
青霉素类				
青霉素 G	56.86(58/102)	60.87(56/92)		20.00(2/10)
苯唑西林	47.27(26/55)	47.27(26/55)		
哌拉西林	5.13(2/39)		5.13(2/39)	
氨基糖苷类				
庆大霉素	4.76(5/105)	7.27(4/55)	0.00(0/41)	11.11(1/9)
妥布霉素	5.41(2/37)		5.41(2/37)	
阿米卡星	0.00(0/44)		0.00(0/44)	
头孢菌素类				
头孢曲松	2.17(1/46)	4.00(1/25)	0.00(0/17)	0.00(0/4)
头孢噻肟	6.00(3/50)	6.06(2/33)	14.29(1/7)	0.00(0/9)
头孢他啶	4.76(2/42)		4.76(2/42)	
头孢吡肟	0.00(0/53)	0.00(0/1)	0.00(0/44)	0.00(0/8)
碳青霉烯类				
美洛培南	1.28(1/78)	0.00(0/25)	2.27(1/44)	0.00(0/9)
亚胺培南	2.44(1/41)		2.50(1/40)	0.00(0/1)
其他				
氨曲南	7.69(3/39)		7.69(3/39)	
四环素	36.79(39/106)	40.66(37/91)	20.00(1/5)	11.11(1/9)
红霉素	67.00(67/100)	64.44(58/90)		90.00(9/10)
克林霉素	48.61(35/72)	42.86(27/63)		88.89(8/9)
氯霉素	5.41(2/37)	6.06(2/33)	0.00(0/1)	0.00(0/2)
万古霉素	0.00(0/100)	0.00(0/91)		0.00(0/9)

注: GPC: 革兰阳性球菌; GNB: 革兰阴性杆菌; GPB: 革兰阳性杆菌; R: 药物敏感性分析鉴定为耐药的细菌数; N: 行药物敏感性分析的细菌数
Note: GPC: gram-positive coccus; GNB: gram-negative bacilli; GPB: gram-positive bacillus; R: antimicrobial susceptibility testing identified as drug resistant; N: the number of bacteria subjected to antimicrobial susceptibility testing

2019—2023 年度总细菌对喹诺酮类和四环素的耐药率略高于 2014—2018 年度。2014—2018 年度和 2019—2023 年度总细菌对环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素、头孢他啶、亚胺培南、四环素、红霉素和氯霉素耐药率比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.899, 2.688, 0.139, 2.542, 1.537, 0.425, 0.666, 0.205$, 均 $P > 0.05$) (表 3)。

表 3 不同时间段总细菌对常用药物耐药率比较[%, (R/N)]

Table 3 Comparison of drug resistance rate of total bacteria to common drugs in different time periods (%, [R/N])

年份	环丙沙星 ^a	左氧氟沙星 ^a	庆大霉素 ^b	头孢他啶 ^b	亚胺培南 ^b	四环素 ^a	红霉素 ^a	氯霉素 ^b
2014—2018	27.27 (12/44)	18.87 (10/53)	9.09 (4/44)	10.53 (2/19)	5.56 (1/16)	35.71 (15/42)	71.05 (27/38)	7.69 (1/13)
2019—2023	35.38 (23/65)	27.71 (23/83)	1.64 (1/61)	0.00 (0/23)	0.00 (0/22)	37.50 (24/64)	64.52 (40/62)	4.17 (1/24)
χ^2 值	0.899	2.688	—	—	—	0.425	0.666	—
P 值	0.706	0.212	0.131	0.999	0.715	0.885	0.771	0.586

注:(a; χ^2 检验;b:Fisher 精确检验) R:药物敏感性分析鉴定为耐药的细菌数;N:行药物敏感性分析的细菌数;—:无数据Note:(a; χ^2 test;b:Fisher exact test) R:antimicrobial susceptibility testing identified as drug resistant;N:the number of bacteria subjected to antimicrobial susceptibility testing;—:no data

2014—2023 年细菌性角膜炎中 5 种常见细菌的药物敏感性分析结果显示,表皮葡萄球菌对青霉素 G、苯唑西林、左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星及红霉素的耐药率均>50%;肺炎链球菌对红霉素、四环素及复方新诺明的耐药率均>60%;铜绿假单胞菌对氨曲南和亚胺培南的耐药率均<10%,对其他抗生素的耐药率为 0%。金黄色葡萄球菌对青霉素 G 的耐药率为 100%,对红霉素、克林霉素的耐药率均>50%;麦金利棒状杆菌对克林霉素和红霉素耐药率均为 100%,对环丙沙星的耐药率为 75%,对其他抗生素的耐药率为 0% (图 4)。

2.4 MDRO 分析

共计 61 株 (占 40.94%) 细菌为 MDRO, 其中葡萄球菌属 31 株 (占 50.82%), 链球菌属 20 株 (占 32.79%), 其他菌属 10 株。2014—2023 年度 MDRO 分别占 33.33% (3/9)、42.86% (6/14)、100.00% (2/2)、28.57% (4/14)、36.36% (8/22)、55.56% (10/18)、28.57% (10/18)、38.89% (2/7)、47.62% (7/18) 和 37.50% (10/21), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.287$, $P =$

0.732)。54 株行 AST 的葡萄球菌属中 MDRO 占 57.41% (31/54), 显著高于链球菌属的 30.30% (20/66), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.854$, $P = 0.005$)。2019—2023 年度 BK 中总细菌、葡萄球菌属和链球菌属的 MDRO 占比均高于 2014—2018 年度, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.447$ 、0.355、0.143, 均 $P>0.05$) (表 4)。

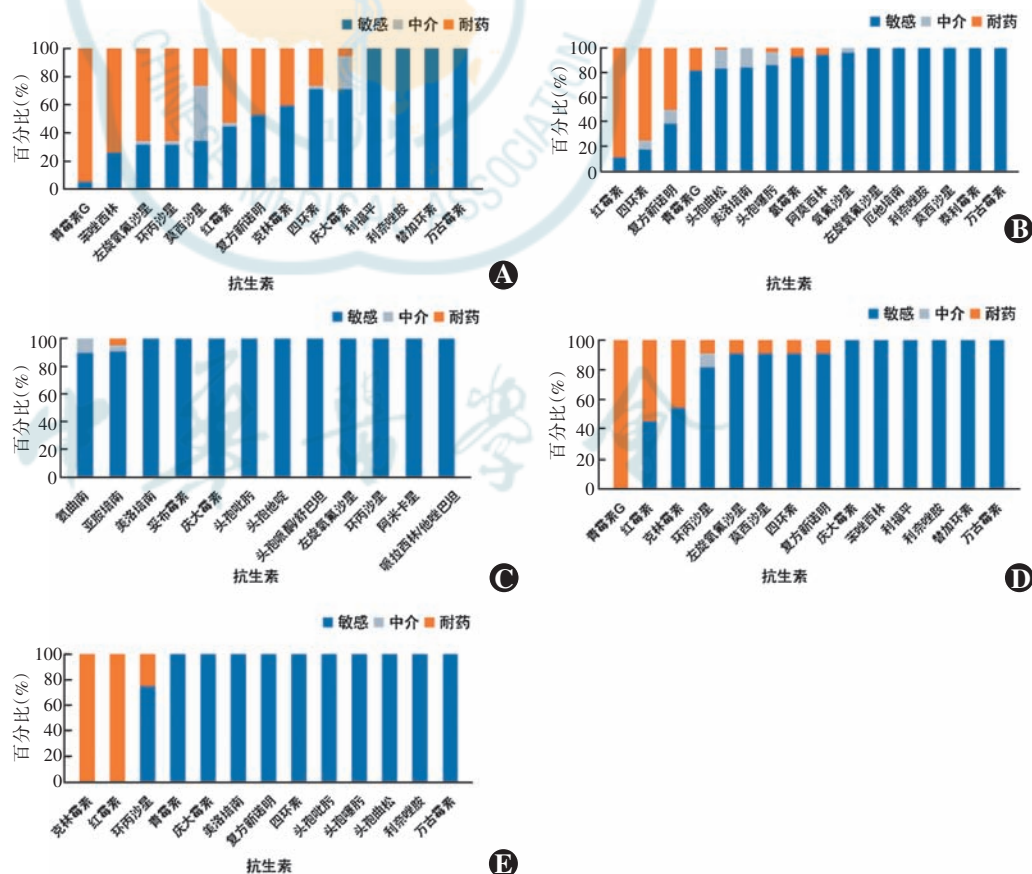


图 4 2014—2023 年细菌性角膜炎中 5 种常见细菌的药物敏感性分析 A:表皮葡萄球菌 B:肺炎链球菌 C:铜绿假单胞菌 D:金黄色葡萄球菌 E:麦金利棒状杆菌

Figure 4 Drug sensitivity analysis of five common bacteria in bacterial keratitis from 2014 to 2023

A:Staphylococcus epidermidis B:Streptococcus pneumoniae C:Pseudomonas aeruginosa D:Staphylococcus aureus

E:Corynebacterium macginleyi

表 4 不同时间段 MDRO 占比比较[%, (MDRO 株数/N)]
Table 4 Comparison of MDRO proportion in different time periods (%, [MDRO/N])

年份	总 MDRO	葡萄球菌属 MDRO	链球菌属 MDRO
2014—2018	37.70(23/61)	52.38(11/21)	27.27(6/22)
2019—2023	43.18(38/88)	60.90(20/33)	31.82(14/44)
χ^2 值	0.447	0.355	0.143
P 值	0.504	0.551	0.705

注: (χ^2 检验) MDRO: 多重耐药菌; N: 行药敏敏感性分析的细菌数
Note: (χ^2 test) MDRO: multi-drug resistant organism; N: the number of bacteria subjected to antimicrobial susceptibility testing

3 讨论

本研究报道了江苏省南通市 2 家医院感染性角膜炎患者的病原体谱和细菌的 AST 结果, 结果显示 2014—2023 年角膜刮片微生物培养阳性率为 36.04%, 在之前报道的 18.2%~58.7% 培养阳性率范围内^[3,6,8-9]。

本研究感染性角膜炎的病原体中真菌的构成比高于细菌, 这与我国山东地区及其他发展中国家研究结果一致^[3,10-11]。哈尔滨医科大学第一附属医院和北京同仁医院报道的角膜炎中细菌的构成比高于真菌^[5,12]。分析可能的原因因为我国地域广阔, 自然环境和社会因素具有多样性, 不同地区感染性角膜炎病原体分布也存在显著差异。

FK 由于真菌的毒性、糖皮质激素的不恰当使用以及临床批准的药物选择有限, 是临床上治疗棘手的疾病之一。据报道, 至少有 166 种 144 属真菌可引起人类 FK^[13]。本研究结果显示, 南通市 FK 前 5 位病原菌属为镰刀菌属、链格孢霉属、曲霉属、赛多孢属和青霉菌属, 占 FK 的 92.02%, 前 3 位占 77.93%。有研究显示, 中国北方地区 FK 前 5 位病原菌为镰刀菌属、曲霉属、链格孢霉属、念珠菌属和刺盘孢霉属, 占 FK 的 84.81%, 前 3 位占 79.92%。目前国内研究关于 FK 前 3 位致病菌属基本一致^[3,14-15]。印度有研究显示, 前 3 位常见真菌为曲霉属、镰刀菌属和枝孢霉属, 占 FK 的 91.92%^[16]。日本关于 FK 的报道中以念珠菌属最为多见(占 43.6%), 其次为镰刀菌属(占 24.5%)^[17]。镰刀菌属是我国 FK 中主要的病原体, 在年度增减趋势上各地区有差异, 研究显示其 2018—2022 年度占比呈明显上升趋势^[3], 这与本研究结果相反。关于镰刀菌属的增减, 有研究认为可能与农药及化肥的广泛使用影响土壤中对镰刀菌属有拮抗作用的假单胞菌属有关^[3], 具体原因有待进一步研究。

BK 中 GPC 是主要的病原体, 这与国内外其他研究一致^[1,18], 但在构成比例及年度增减趋势上存在地

域差异。在本研究中, GPC 年度构成差异无统计学意义。有研究报道 2006—2015 年我国北方 GPC 比例显著上升^[9], 2010—2018 年我国南方 GPC 比例显著下降^[8]。本研究 BK 中前 5 位常见细菌为表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和麦金利棒状杆菌, 分别占 24.10%、17.47%、13.25%、6.63% 和 4.22%。国内有研究显示, 2018—2022 年山东省眼科医院 BK 前 5 位病原菌分别为表皮葡萄球菌、缓症/口腔链球菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌, 分别占 45.6%、6.3%、6.2%、5.6% 和 4.5%^[3]。印度有研究显示, 凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌是 BK 常见菌, 分别占 60.75%、14.23% 和 13.92%^[16]。发达国家常见的病原体为葡萄球菌和假单胞菌^[19]。有研究通过测序在 73%(66/90) 健康人群的结膜中检出了表皮葡萄球菌^[20]。因此, 培养结果为表皮葡萄球菌可能不一定是 BK 的致病菌, 有可能是正常菌群或样品污染。铜绿假单胞菌是常见的 GNB, 毒力强, 可产生蛋白溶解酶, 导致角膜基质快速溶解坏死, 甚至穿孔。既往研究显示, 铜绿假单胞菌是 BK 常见病原体^[12,20]。在本研究中, 铜绿假单胞菌是角膜炎的第三大常见细菌, 且近来有增长趋势, 可能与配戴角膜接触镜的人群增多有关^[21-22]。麦金利棒状杆菌是一种生长缓慢、需要脂质的 GPB, 于 1995 年首次被发现^[23]。然而, 除了葡萄牙 2 篇关于麦金利棒状杆菌是 BK 常见分离菌的报道外^[24-25], 麦金利棒状杆菌在大多数相关文献中很少出现在常见细菌列表中。在本研究中, 其为 BK 中第五大常见致病菌, 可能是本地区的地方微生物特征。

近年来, 细菌耐药性不断演变已成为临床感染管理的世界性挑战, 微生物在接触抗生素后可逐渐产生耐药性, 从而降低经验性抗菌药物治疗成功率^[26]。

氟喹诺酮类药物抗菌谱广且毒性低, 已在临床广泛用于治疗革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和非典型微生物。研究显示, 随着局部使用氟喹诺酮类药物的增加, 氟喹诺酮类的耐药率也在升高^[26-27]。左氧氟沙星是第 3 代氟喹诺酮类药物, 多年来一直被医院和社区门诊用作眼局部使用的一线抗生素。本研究表明, GPC 对左氧氟沙星的耐药率约为 36.26%, 本课题组前期研究显示, 2019—2023 年在感染性眼病(包括角膜炎、眼内炎、眼球周围组织感染等)中 GPC 对左氧氟沙星的耐药率高达 45.08%^[27]。Gao 等^[28]研究提出, 左氧氟沙星可能不再适合作为我国眼科手术前的预防性用药。关于左氧氟沙星是否仍可作为感染性角膜炎治疗的“一线”抗生素需引起临床医师高度注意。

氨基糖苷类抗生素主要抗 GNB, 本研究发现 GNB 对氨基糖苷类的耐药率较低。铜绿假单胞菌作为 BK 中常见的 GNB, 对氨基糖苷类(包括眼科常用的妥布霉素)的耐药率为 0。张阳等^[9]研究显示, 铜绿假单胞菌对妥布霉素和阿米卡星的敏感率分别为 85.9% 和 92.5%。目前氨基糖苷类仍是治疗 GNB 相关性眼部感染的首选药物。

万古霉素被认为是治疗 GPC 感染的最后一道防线。据文献统计, GPC 对万古霉素的敏感率均超过 95%^[29], 本研究中 GPC 和 GPB 对万古霉素的耐药率均为 0, 与刘佳敏等^[29]研究结果类似。Xu 等^[5]建议将万古霉素和妥布霉素联合治疗作为所有严重 BK 疑似病例的初始经验治疗选择。

MDRO 的出现对 BK 治疗相当具有挑战性, 已成为全球关注的问题。本研究发现, BK 中 MDRO 主要为葡萄球菌属和链球菌属, 且葡萄球菌属中 MDRO 的占比显著高于链球菌属, 与张阳等^[9]研究结果一致。本课题组之前研究发现, MDRO 在各种疑似感染性眼病中的比例随时间推移呈下降趋势, 分析可能与近年来抗生素的规范严格管理有关^[28,30], 但在 BK 的 MDRO 中未发现此趋势, 可能与感染性角膜炎多局部用药, 早期患者可在药店直接购买抗生素滴眼液有关。

本研究仍存在一定局限性: 本研究中仅对念珠菌属行 AST, 关于真菌的药物敏感性试验结果未予以统计分析; 此外, 作为 2 家大型公立三级综合医院, 大部分患者从社区医院转诊而来, 患者就诊前在当地予以抗生素治疗, 存在一定选择偏倚; 另有部分患者就诊前自行用药, 具体药物难以追踪, 采集标本前使用抗生素的情况及数据难以统计分析。

综上, 本研究病原体中常见真菌前 5 位分别是镰刀菌属、链格孢霉属、曲霉属、赛多孢属和青霉菌属, 常见细菌前 5 位分别是表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和麦金利棒状杆菌。麦金利棒状杆菌可能是目前本地区的局部微生物学特征。近年来, 抗生素耐药性未见明显增加, 但左氧氟沙星可能不再适合作为眼部局部使用的一线抗生素。本研究仅能反映南通市感染性角膜炎中真菌和细菌的相关变化趋势, 而全国性的总体变化趋势, 以及关于病毒和阿米巴的分布仍有待进一步的全国多中心联合研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李盼盼: 参与选题、研究实施、数据采集及分析、论文撰写及修改; 管怀进、王勇: 参与选题、研究设计和研究标准化制定、数据分析结果的审核、论文内容的修改及定稿; 郭洋辰、蔡骥、朱妍、许慕东: 数据采集及分析

参考文献

- [1] Ung L, Bispo P, Shanbhag SS, et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance [J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64 (3): 255 - 271. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.003.
- [2] Li Z, Xie H, Wang Z, et al. Deep learning for multi-type infectious keratitis diagnosis: a nationwide, cross-sectional, multicenter study [J/OL]. *NPJ Digit Med*, 2024, 7 (1): 181 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971902/>. DOI: 10.1038/s41746-024-01174-w.
- [3] 鹿秀海, 乌澜, 刘金辉, 等. 2018 至 2022 年感染性角膜炎病原体分布及变化趋势的单中心研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2024, 60 (10): 832-837. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20231018-00152. Lu XH, Wu L, Liu JH, et al. A single-center study on the distribution and shifting trend of infectious keratitis pathogens from 2018 to 2022 [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2024, 60 (10): 832 - 837. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20231018-00152.
- [4] 何晓婕, 潘俊如, 王春芳, 等. 感染性角膜炎临床特征与病原菌及其耐药性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33 (15): 2334-2337. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-230031. He XJ, Pan JR, Wang CF, et al. Clinical characteristics of infectious keratitis patients distribution and drug resistance of pathogens [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2023, 33 (15): 2334 - 2337. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-230031.
- [5] Xu S, Guo D, Liu X, et al. Ocular pathogens and antibiotic resistance in microbial keratitis over three years in Harbin, Northeast China [J]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99 (8): 909-915. DOI: 10.1111/aos.14789.
- [6] Roth M, Goerke P, Holtmann C, et al. Spectrum and resistance in bacterial infections of the ocular surface in a German tertiary referral center 2009 - 2019 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260 (12): 3909-3917. DOI: 10.1007/s00417-022-05721-7.
- [7] Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, et al. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies [J/OL]. *Molecules*, 2022, 27 (3): 616 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163878/>. DOI: 10.3390/molecules27030616.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Parmar GS, Meena AK, Borde P, et al. Microbial keratitis and antibiotic sensitivity patterns: a retrospective analysis at a tertiary center in Central India [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71 (6): 2455 - 2459. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2070_22.
- [11] Woldemariam M, Aklilu A, Manilal A, et al. Microbial profile and associated factors of external ocular bacterial and fungal infections in Arba Minch General Hospital: a cross-sectional study [J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 28744 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39567575/>. DOI: 10.1038/s41598-024-77723-w.
- [12] Shi Q, Peng B, Cheng Z, et al. Direct cost analysis of microbial keratitis in North China: a hospital-based retrospective study [J/OL]. *Pathogens*, 2024, 13 (8): 666 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39204266/>. DOI: 10.3390/pathogens13080666.
- [13] Mills B, Radhakrishnan N, Karthikeyan Rajapandian SG, et al. The role of fungi in fungal keratitis [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108372 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249061/>.



- DOI:10.1016/j.exer.2020.108372.
- [14] 何键,程钧,董燕玲,等. 真菌性角膜炎 1 414 例临床分析[J]. 中华眼科杂志,2020,56(4):286-293. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20190618-00320.
- He J, Cheng J, Dong YL, et al. A clinical analysis of 1 414 cases of fungal keratitis[J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(4):286-293. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20190618-00320.
- [15] Liu J, Wei Z, Cao K, et al. Trends of ocular fungal infections in North China (2001-2020)[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(1):71-77. DOI:10.1016/j.jiph.2022.11.031.
- [16] Ahmed NH, Mishra D, Rathod P, et al. Spectrum of bacterial keratitis in North India: a retrospective analysis of six years at a tertiary care eye center[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(6):1982-1989. DOI:10.4103/ijo.IJO_2915_21.
- [17] Inoue Y, Ohashi Y, Shimomura Y, et al. Multicenter prospective observational study of fungal keratitis in Japan: analyses of culture-positive cases[J]. Jpn J Ophthalmol, 2022, 66(3):227-239. DOI:10.1007/s10384-022-00904-5.
- [18] Gorriceta JH, Lopez Otho A, Uehara G, et al. BK viral infection: a review of management and treatment[J]. World J Transplant, 2023, 13(6):309-320. DOI:10.5500/wjt.v13.i6.309.
- [19] Bourcier T, Koestel E, Bertret C, et al. Bacterial keratitis: retrospective and prospective 2024[J/OL]. J Fr Ophthalmol, 2024, 47(10):104335 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39454484/>. DOI:10.1016/j.jfo.2024.104335.
- [20] Wen X, Miao L, Deng Y, et al. The influence of age and sex on ocular surface microbiota in healthy adults[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(14):6030-6037. DOI:10.1167/iov.17-22957.
- [21] 陈影,杨韵博,庞辰久. 角膜塑形镜佩戴致铜绿假单胞菌感染性角膜炎诊疗一例[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(5):482-483. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221207-00578.
- Chen Y, Yang YB, Pang CJ. Diagnosis and treatment of *pseudomonas aeruginosa* infected keratitis caused by wearing orthokeratology lenses: a case report[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(5):482-483. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221207-00578.
- [22] Kam KW, Yung W, Li G, et al. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review[J]. Infection, 2017, 45(6):727-735. DOI:10.1007/s15010-017-1023-2.
- [23] Riegel P, Ruimy R, de Briel D, et al. Genomic diversity and phylogenetic relationships among lipid-requiring diphtheroids from humans and characterization of *Corynebacterium macginleyi* sp. nov[J]. Int J Syst Bacteriol, 1995, 45(1):128-133. DOI:10.1099/00207713-45-1-12825.
- [24] Oliveira-Ferreira C, Leuzinger-Dias M, Tavares-Ferreira J, et al. Microbiological profile of infectious keratitis in a Portuguese tertiary centre[J/OL]. J Ophthalmol, 2019, 2019:6328058 [2025-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31772767/>. DOI:10.1155/2019/6328058.
- [25] Ferreira CS, Figueira L, Moreira-Gonçalves N, et al. Clinical and microbiological profile of bacterial microbial keratitis in a Portuguese tertiary referral center-where are we in 2015? [J]. Eye Contact Lens, 2018, 44(1):15-20. DOI:10.1097/ICL.0000000000000298.
- [26] Belyhun Y, Moges F, Endris M, et al. Ocular bacterial infections and antibiotic resistance patterns in patients attending Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia[J/OL]. BMC Res Notes, 2018, 11(1):597 [2025-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119696/>. DOI:10.1186/s13104-018-3705-y.
- [27] Li PP, Li L, Zhang JF, et al. Five-year analysis of isolated pathogens and antibiotic resistance of ocular infections from two large tertiary comprehensive hospitals in east China[J]. Int J Ophthalmol, 2024, 17(9):1707-1716. DOI:10.18240/ijo.2024.09.19.
- [28] Gao W, Xia T, Chen HB, et al. Ocular bacterial infections at a tertiary eye center in China: a 5-year review of pathogen distribution and antibiotic sensitivity[J]. Int J Ophthalmol, 2020, 13(1):54-60. DOI:10.18240/ijo.2020.01.08.
- [29] 刘佳敏,曹凯,张子俊,等. 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[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(2):157-164. DOI:10.3760/cma.i.cn115989-20210320-00198.
- Liu JM, Cao K, Zhang ZJ, et al. Etiology and drug sensitivity of bacterial keratitis in recent 40 years in China: a Meta-analysis[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(2):157-164. DOI:10.3760/cma.i.cn115989-20210320-00198.
- [30] 郑小琴,王亚. 多重耐药菌防控措施正确实施的持续质量改进[J]. 中国基层医药, 2023, 30(12):1891-1894. DOI:10.3760/cma.j.cn341190-20230803-00056.
- Zheng XQ, Wang Y. Continuous quality improvement in the correct implementation of prevention and control measures for multidrug-resistant bacteria[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2023, 30(12):1891-1894. DOI:10.3760/cma.j.cn341190-20230803-00056.

(收稿日期:2025-04-25 修回日期:2025-06-23)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

消息

《眼科人工智能》出版发行

由深圳市眼科医院杨卫华、迟玮教授主编的《眼科人工智能》一书已于 2025 年 6 月由科学出版社正式出版发行。

本书系统阐述了人工智能技术在眼科学领域的研究进展与应用实践,内容涵盖眼底疾病、白内障、青光眼、眼表疾病等主要眼科疾病的智能诊疗方法,以及手术机器人、虚拟现实、智能装备等前沿技术的创新应用。全书共 14 章,从基础理论到临床实践,详细介绍了基于彩色眼底照相、光学相干断层扫描影像的人工智能诊断技术,糖尿病视网膜病变、高度近视等疾病的智能筛查方法,并探讨了眼科数据库建设、商业转化及未来发展趋势。每章中涉及研究内容均依据详尽的实验设计和数据分析整理而成,可供眼科医生、医学研究人员和人工智能领域从业者参考使用,也可作为眼科专业医学生的学习资料。

本书为 B5 尺寸,共 39 万字,定价 158.00 元,内容翔实,图文并茂,印刷精良。购书途径:全国各大书店、科学出版社官网科学商城、京东商城、当当网等。50 册以上团购享 6 折优惠,可联系科学出版社张编辑(010-46006727)购买。

(杨卫华)



中华医学学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究