

· 调查研究 ·

中原地区近 25 年真菌性角膜炎的病原学变化

李京航¹ 李静宜¹ 付鑫钰² 韩雷² 吕奇学² 马秋飞² 余晓菲² 王璐璐² 孙声桃²¹郑州大学人民医院眼科, 郑州 450003; ²河南省人民医院 河南省立眼科医院, 郑州 450003

李京航和李静宜对本文有同等贡献

通信作者: 孙声桃, Email: 13683826650@163.com; 王璐璐, Email: wlluyang@126.com

【摘要】 目的 分析中原地区近 25 年真菌性角膜炎(FK)的病原学变化特点。方法 采用回顾性研究, 收集 2001 年 1 月 1 日至 2025 年 9 月 30 日在河南省立眼科医院就诊的 37 665 例角膜溃疡患者资料, 对患者流行病学特征、致病菌属及菌谱改变、药物敏感性进行分析。结果 角膜刮片镜检真菌阳性率为 50.88% (19 164/37 665), 11 231 例 FK 患者中, 男 7 227 例, 女 4 004 例, 男女比例为 1.80:1, 右眼感染者 5 656 例, 左眼感染者 5 564 例, 50.40% (5 660/11 231) 有眼部意外性损伤病史。患者平均年龄 (54.00±13.98) 岁, 年龄段集中分布在 40~69 岁。感染性角膜炎患者就诊人数和真菌培养阳性率 9、10、11、12 月较高, 其中 10 月最高。11 231 株真菌中, 镰刀菌属占 43.30% (4 863/11 231), 曲霉菌属占 27.01% (3 033/11 231), 链格孢菌属占 16.77% (1 883/11 231)。FK 致病菌谱中镰刀菌属占比呈下降趋势; 曲霉菌属占比呈上升趋势, 并在 2011 年首次成为感染菌属的首位; 链格孢菌属占比呈波动缓慢增高趋势。FK 致病菌属变化幅度以 2013 年最大。抗真菌药物敏感性试验结果显示, 镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢菌属对伏立康唑的敏感率均处于较高水平。镰刀菌属、链格孢菌属对他那霉素的敏感率较高, 曲霉菌属对他那霉素的敏感率较低。3 种菌属对两性霉素 B、酮康唑、氟康唑的敏感率均较低。结论 我国中原地区 FK 患者以中老年男性为主, 发病季节集中在秋季, 且多为眼部意外性损伤引起, 致病真菌中镰刀菌属占首位, 以 2013 年菌属的变化最大, 真菌对伏立康唑的药物敏感性最高。

【关键词】 真菌性角膜炎; 流行病学; 病原学; 中原地区; 趋势; 药物敏感性

基金项目: 河南省自然科学基金 (202300410538); 河南省医学科技攻关省部共建重点项目 (SBCJ202102052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250908-00289

Changes in the etiology of fungal keratitis in Central China over a period of 25 yearsLi Jinghang¹, Li Jingyi¹, Fu Xinyu², Han Lei², Lyu Qixue², Ma Qiufei², Yu Xiaofei², Wang Lulu², Sun Shengtao²¹Department of Ophthalmology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; ²Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Li Jinghang and Li Jingyi contributed equally to this work

Corresponding authors: Sun Shengtao, Email: 13683826650@163.com; Wang Lulu, Email: wlluyang@126.com

【Abstract】 Objective To analyze changes in the etiological profile of fungal keratitis (FK) in Central China in the past 25 years. **Methods** A retrospective study was performed. Data from 37 665 patients with corneal ulcers whose specimens were examined in the microbiology laboratory of Henan Eye Hospital between January 1, 2001 and September 30, 2025 were collected. Epidemiological characteristics, causative fungal genera, changes in the etiological spectrum, and antifungal susceptibility were analyzed. The study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the Medical Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEEC-2025[38]). Because this study involved only retrospective analysis of existing clinical records and laboratory data, without any interventional procedures or disclosure of personal information, the requirement for informed consent was waived. **Results** The fungal positivity rate of direct microscopic examination of corneal scrapings was 50.88% (19 164/37 665). Among 11 231 patients with FK, 7 227 were male, and 4 004 were female, with a male-to-female ratio of 1.80:1. Right-eye involvement was recorded in 5 656 cases and left-eye involvement in 5 564 cases. A history of accidental ocular trauma was reported in 50.40% (5 660/11 231) of patients. The mean age of patients was (54.00±13.98) years,

with most patients aged 40 to 69 years. The number of visits for infectious keratitis and the fungal culture positivity rate were higher from September to December in a year, with the peak occurring in October. Among 11 231 fungal isolates, *Fusarium spp.* accounted for 43.30% (4 863/11 231), *Aspergillus spp.* for 27.01% (3 033/11 231), and *Alternaria spp.* for 16.77% (1 883/11 231). In the etiological spectrum of FK, the proportion of *Fusarium spp.* showed a decreasing trend, whereas that of *Aspergillus spp.* showed an increasing trend and ranked first among the causative genera for the first time in 2011. The proportion of *Alternaria spp.* showed a fluctuating but gradually increasing trend. The greatest change in the distribution of causative fungal genera occurred in 2013. Antifungal drug susceptibility test showed that *Fusarium*, *Aspergillus*, and *Alternaria spp.* all had relatively high susceptibility rates to voriconazole. *Fusarium* and *Alternaria spp.* showed relatively high susceptibility to natamycin, whereas *Aspergillus spp.* showed relatively low susceptibility to natamycin. All three genera showed low susceptibility rates to amphotericin B, ketoconazole, and fluconazole.

Conclusions In the Central China, FK predominantly affects middle-aged and elderly men, occurs mainly in autumn, and is most commonly associated with accidental ocular trauma. *Fusarium spp.* remains the most common causative genus, and the greatest change in fungal genus distribution was in 2013. The three major fungal genera show the highest susceptibility to voriconazole.

[Key words] Fungal keratitis; Epidemiology; Etiology; Central China; Trends; Drug susceptibility

Fund program: Henan Provincial Natural Science Foundation Project (202300410538); Provincial-Ministerial Co-construction Key Project of Henan Medical Science and Technology Research Program (SBJ202102052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250908-00289

真菌性角膜炎(fungal keratitis,FK)是由真菌感染引起的角膜炎症,是全世界感染性角膜炎的常见原因之一,尤其在热带和亚热带的发展中国家,是重要的致盲性角膜疾病^[1]。FK作为一种破坏性强、治疗棘手的眼部感染性疾病,被认为是一种“无声的”严重威胁视力的流行性眼病^[2]。近年来,随着慢性病患者增多、激素和抗生素的不规范使用、眼外伤发生率的增加、角膜接触镜佩戴者增多以及眼科医师对FK认识和诊断水平的逐步提高,FK发病率呈上升趋势。流行病学调查研究显示,FK的致病菌谱存在明显的地区差异性,在发展中国家(如中国、印度)以镰刀菌属和曲霉菌属感染为主,而在欧美发达国家主要以白色念珠菌感染为主^[3-6]。因此,深入阐明特定地区FK的病原学构成及其动态变化,对于制定针对性的防治策略、优化经验性治疗方案、应对可能的耐药性挑战具有关键意义。国内已有多个地区开展了FK的病原学研究,中原地区作为中国重要的农业区域,农作物种植密集、人口众多,农民在劳作中发生植物性眼外伤的概率较高,为真菌感染创造了条件,使得FK成为该地区常见的感染性角膜病之一。因此,本研究对该地区25年来角膜溃疡病例数据进行系统性回顾分析,旨在为FK的临床诊疗及公共卫生防控提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究,收集2001年1月1日至2025

年9月30日于河南省立眼科医院就诊并留取角膜溃疡标本的患者37 665例。纳入标准:(1)经裂隙灯显微镜检查确诊为角膜溃疡者;(2)需要微生物学检查明确病因者。排除标准:无法配合检查者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经河南省立眼科医院医学伦理委员会审核批准[批文号:HNEEC-2025(38)]。本研究仅对既往临床资料及实验室检查数据进行统计分析,不涉及任何干预性措施,未泄露患者个人隐私信息,豁免患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 取材及培养 0.5%丙美卡因局部麻醉,于裂隙灯显微镜下刮取溃疡局部坏死组织,10%氢氧化钾湿片和吉姆萨染色后,光学显微镜下(ECLIPSE 80i,日本尼康株式会社)检查真菌菌丝。另刮取角膜溃疡组织接种于马铃薯葡萄糖琼脂培养基(potato dextrose agar,PDA),28℃培养7~14d,对培养标本进行真菌菌属鉴定。真菌学阳性包括角膜刮片直接镜检阳性和真菌培养阳性。直接镜检阳性定义为吉姆萨染色镜检可见真菌菌丝、孢子或其他真菌结构。真菌培养阳性定义为PDA培养后出现真菌生长,并可根据菌落形态及显微形态学特征完成菌属鉴定。直接镜检阳性但未获得真菌培养阳性结果者,仅用于角膜刮片镜检阳性率统计。菌属构成、菌谱变迁及药物敏感性分析均以真菌培养阳性且完成菌属鉴定的分离株为分析对象。

1.2.2 真菌菌属鉴定 根据真菌菌落的形态、颜色,结合显微镜下菌丝形态、有无隔膜及真菌孢子大小、形

态、颜色、排列、产生方式等特征,进行种属鉴定。FK 致病菌属变化幅度 = 该年各个致病菌属占比与上一年各个致病菌属占比绝对差值之和/致病菌属种类 × 100%。

1.2.3 真菌药物敏感性试验 (1) 纸片扩散法 取适量真菌孢子,配制 0.5 麦氏浊度菌悬液,用一次性无菌棉拭子涂布沙氏平皿,再贴上真菌药敏纸片(浓度 10 μg/片,直径 9 mm),于 25~28 °C 培养 48~72 h,抑菌圈直径 ≥ 20 mm 为敏感。(2) 微量液基稀释法 参考美国临床实验室标准化研究所 M38-A 方案的微量液基稀释法^[7],以克柔假丝酵母 ATCC 6258 为质控菌株,检测受试菌株的药物敏感性。药敏结果判定标准:那他霉素 ≤ 8 μg/ml、伏立康唑 ≤ 4 μg/ml、两性霉素 B ≤ 1 μg/ml、酮康唑 ≤ 8 μg/ml、氟康唑 ≤ 8 μg/ml 为敏感。

2 结果

2.1 常见致病性真菌鉴定

不同致病性真菌引起的 FK,其角膜溃疡的临床形态、刮片镜检菌丝特征、PDA 培养菌落形态,以及最终孢子显微形态均存在差异。镰刀菌性 FK 可见边界不清的角膜溃疡灶,并伴伪足样浸润及卫星灶形成;角膜刮片镜检可见少量细长、有隔菌丝;PDA 培养 7 d 后形成棉絮状圆形菌落,菌落反面可见淡黄色色素;镜下可见镰刀状大型分生孢子,菌丝及孢子隔膜清晰。黄曲霉菌性 FK 可见边界相对清晰的表浅样角膜溃疡灶;刮片镜检可见直径较宽的管状菌丝;PDA 培养 3 d 后菌落生长较快,中央区域呈亮黄色;镜下可见分生孢子梗及放射状分生孢子头结构,分生孢子呈链状排列。互隔交链孢性 FK 可见相对局限的角膜溃疡灶;刮片镜检可见较宽、有隔菌丝;PDA 培养 7 d 后形成圆形黑褐色菌落,边缘可见灰白色生长区;镜下可见褐色倒棒状分生孢子,孢子具有纵隔和横隔,呈砖墙状排列(图 1)。

2.2 FK 患者的人群分布特征

角膜刮片镜检真菌阳性率为 50.88% (19 164/37 665),11 231 例真菌培养阳性患者中,男 7 227 例(64.35%),女 4 004 例(35.65%),男女比例 1.80:1。其中右眼感染者 5 656 例(50.36%),左眼感染者 5 564 例(49.54%),双眼感染者 11 例(0.10%)。患

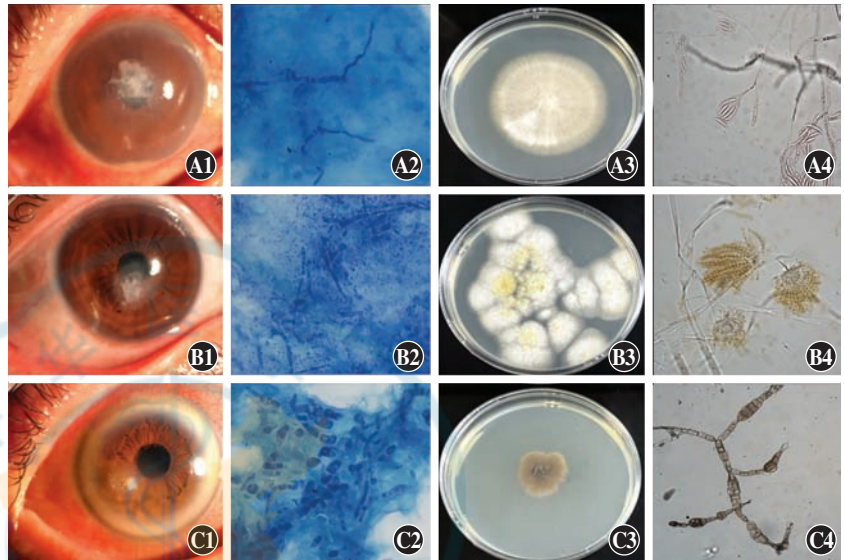


图 1 常见致病性真菌引起的 FK 鉴定 A: 镰刀菌性 FK A1: 眼前段数码照相可见角膜中央一边界不清的溃疡,有伪足、卫星灶形成(×10) A2: 角膜刮片吉姆萨染色镜检可见少量细长菌丝(×1 000) A3: PDA 培养 7 d 可见一棉絮状圆形菌落,菌落底部有淡黄色的色素产生 A4: PDA 镜检图片可见大型分生孢子,呈镰刀型,菌丝和孢子有清晰的隔膜(×400) B: 黄曲霉菌性 FK B1: 眼前段数码照相可见角膜中央偏下一边界相对清晰的浅薄溃疡灶(×10) B2: 角膜刮片吉姆萨染色镜检可见管状、直径相对较宽的菌丝,并且视野中有大量的炎症细胞(×1 000) B3: PDA 培养 3 d 可见多个相连的白色菌落,菌落中心区域呈亮黄色 B4: PDA 镜检图片可见分生孢子梗,分生孢子头,分生孢子头呈疏松放射状,孢子呈链状排列(×400) C: 互隔交链孢性 FK C1: 眼前段数码照相可见角膜颞下象限一局限性的角膜溃疡(×10) C2: 角膜刮片吉姆萨染色镜检可见宽大、有隔的棕褐色菌丝(×1 000) C3: PDA 培养 7 d 可见一圆形黑褐色的菌落,菌落边缘可见一圈灰白色的生长区 C4: PDA 镜检图片可见褐色、倒棒状的分生孢子,分生孢子有纵横隔膜,呈“砖墙状”排列(×400) FK: 真菌性角膜炎;PDA: 马铃薯葡萄糖琼脂培养基

Figure 1 Identification of FK caused by common pathogenic fungi A: *Fusarium keratitis* A1: Anterior segment digital photograph showing a corneal ulcer with indistinct margins in the central cornea, accompanied by pseudopod-like infiltration and satellite lesions (×10) A2: Giemsa-stained smear of corneal scrapings showing a small number of slender hyphae by light microscopy (×1 000) A3: After 7 days of culture on PDA, a cottony, circular colony was observed, with pale yellow pigmentation on the reverse side of the colony A4: PDA culture microscopy showed sickle-shaped macroconidia, with clearly visible septa in both hyphae and conidia (×400) B: *Aspergillus flavus* keratitis B1: Anterior segment digital photograph showing a relatively well-demarcated superficial corneal ulcer located slightly inferior to the central cornea (×10) B2: Giemsa-stained smear of corneal scrapings showing tubular hyphae with relatively large diameters, accompanied by numerous inflammatory cells in the microscopic field (×1 000) B3: After 3 days of culture on PDA, multiple confluent white colonies were observed, with a bright yellow central area B4: PDA culture microscopy showed conidiophores and loosely radiating conidial heads, with conidia arranged in chains (×400) C: *Alternaria alternata* keratitis C1: Anterior segment digital photograph showing a localized corneal ulcer in the inferotemporal quadrant (×10) C2: Giemsa-stained smear of corneal scrapings showing broad, septate, brownish hyphae by light microscopy (×1 000) C3: After 7 days of culture on PDA, a circular dark brown colony was observed, with a grayish-white growth zone around the colony margin C4: PDA culture microscopy showed brown, obclavate conidia with both transverse and longitudinal septa, presenting a muriform, brick-wall-like appearance (×400) FK: fungal keratitis; PDA: potato dextrose agar

者年龄 1~99 岁,平均(54.00±13.98)岁,患病年龄段以 50~59 岁患者最多,占 28.17%(3 164/11 231)(图 2)。2001—2025 年,FK 患者的平均年龄呈逐年升高趋势(图 3)。

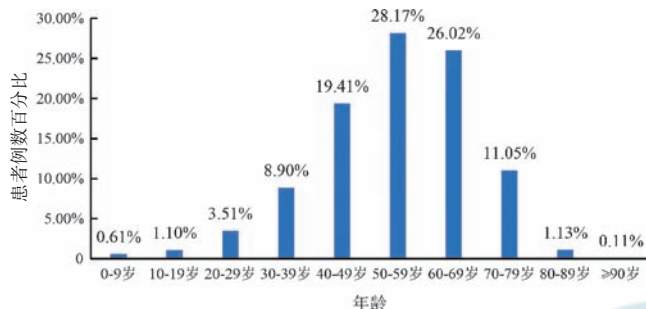


图 2 2001—2025 年真菌性角膜炎患者年龄分布
Figure 2 Age distribution of patients with fungal keratitis from 2001 to 2025

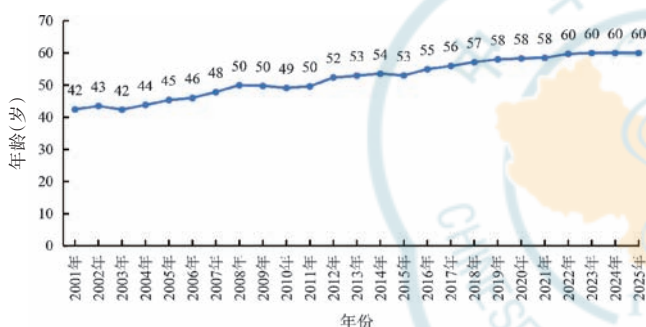


图 3 2001—2025 年真菌性角膜炎患者平均年龄变化
Figure 3 Changes in the mean age of patients with fungal keratitis from 2001 to 2025

2.3 FK 患者的外伤史

11 231 例真菌培养阳性的患者中,5 660 例(50.40%)有眼部意外性损伤的病史,其中植物性损伤占眼部意外性损伤患者总人数的 57.00%(3 226/5 660)(表 1)。

2.4 FK 患者的季节分布特征

感染性角膜炎患者 9、10、11、12 月就诊人数较多,分别为 3 848、5 325、4 013 和 3 426 例,以 10 月份最多(图 4)。9、10、11、12 月真菌培养阳性率亦较高,分别占 38.12%(1 467/3 848)、47.38%(2 523/5 325)、39.60%(1 589/4 013)和 35.73%(1 224/3 426),以 10 月份最多(图 5)。9~12 月就诊人数占就诊总人数的 44.10%(16 612/37 665),真菌培养阳性例数占培养阳性总例数的 60.57%(6 803/11 231)。

2.5 FK 的菌属分布情况

2001—2025 年共分离真菌 11 231 株。在分离的所有真菌中,镰刀菌属最常见,占 43.30%(4 863/11 231),其次是曲霉菌属,占 27.01%

(3 033/11 231),第 3 位为链格孢菌属,占 16.77%(1 883/11 231)(图 6)。镰刀菌属在全年各个月份占比均较高,以 7 月份最高,占 50.00%(210/420);曲霉菌属在 8 月份占比最高,占 36.24%(220/607);链格孢菌属在 6 月份占比最高,占 26.09%(138/529)(图 7)。

表 1 2001—2025 年真菌性角膜炎发病诱因分布(N=11 231)
Table 1 Distribution of predisposing factors for fungal keratitis from 2001 to 2025 (N=11 231)

发病诱因 (Predisposing factor)	例数 (Number of cases)	占比 (%) (Percentage)
植物性损伤 (Plant-related injury)	3 226	28.72
其他因素* (Other factors*)	2 434	21.67
眼部术后 (After ocular surgery)	201	1.79
眼局部疾病 (Ocular local disease)	219	1.95
全身疾病或局部激素使用 (Systemic disease or local hormone use)	122	1.09
熬夜或饮酒 (Oversleeping or drinking alcohol)	29	0.26
角膜接触镜佩戴 (Contact lens wear)	30	0.27
无明确外伤史或不详 (No clear history of trauma or unknown)	4 970	44.25

注: * : 其他因素包括利器、石子、飞虫、灰尘、农药、高温蒸汽、化学药品等非植物性的意外损伤
Note: * : Other factors included non-plant-related accidental ocular injuries caused by sharp objects, stones, flying insects, dust, pesticides, high-temperature steam, chemical agents, and other causes

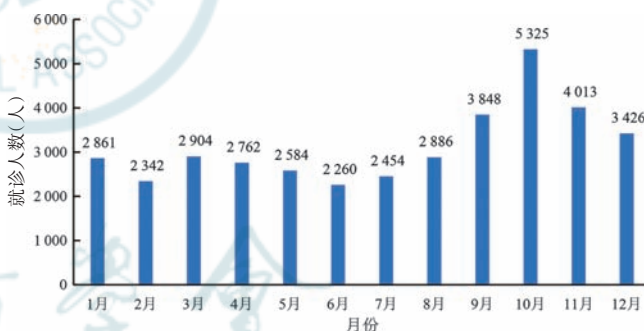


图 4 2001—2025 年感染性角膜炎患者就诊人数的月份分布
Figure 4 Monthly distribution of patient visits for infectious keratitis from 2001 to 2025

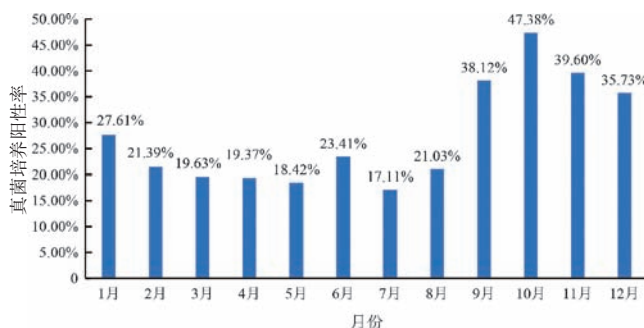


图 5 2001—2025 年真菌培养阳性患者的月份分布
Figure 5 Monthly distribution of fungal culture-positive patients from 2001 to 2025

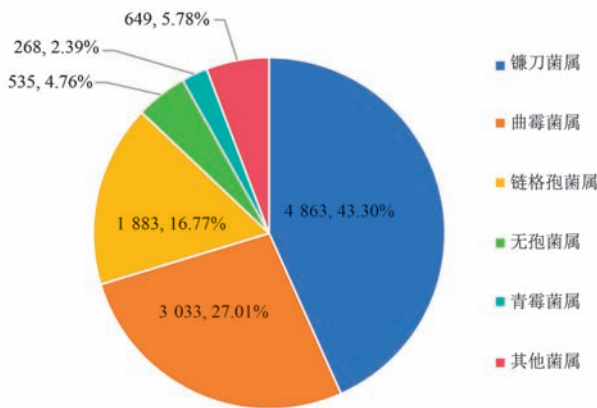


图 6 2001—2025 年真菌性角膜炎菌属构成图
Figure 6 Composition of fungal genera isolated from patients with fungal keratitis from 2001 to 2025

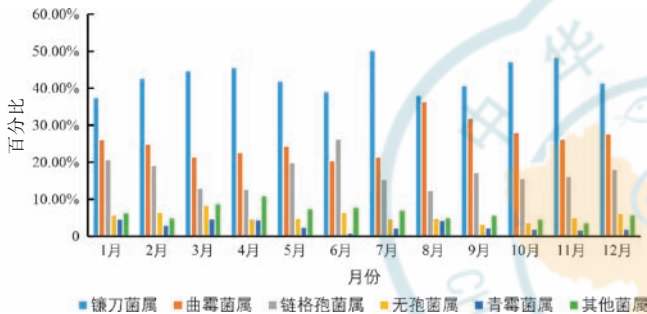


图 7 不同月份真菌性角膜炎分离的不同真菌菌属占比
Figure 7 Monthly proportions of different fungal genera isolated from patients with fungal keratitis

于较高水平。镰刀菌属、链格孢菌属对那他霉素的敏感率较高,曲霉菌属对那他霉素的敏感率较低。镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢菌属对两性霉素 B、酮康唑、氟康唑的敏感率均较低(表 2、3)。

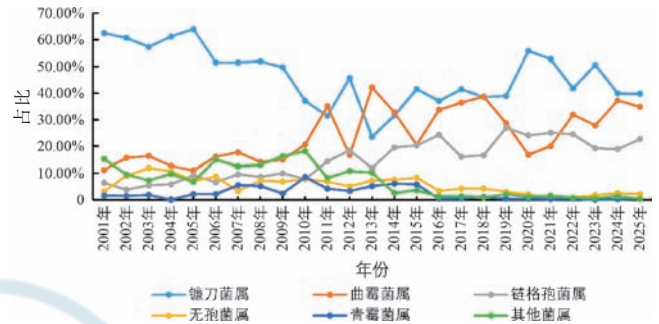


图 8 2001—2025 年真菌性角膜炎分离真菌菌属的变化
Figure 8 Temporal changes in fungal genera isolated from patients with fungal keratitis from 2001 to 2025

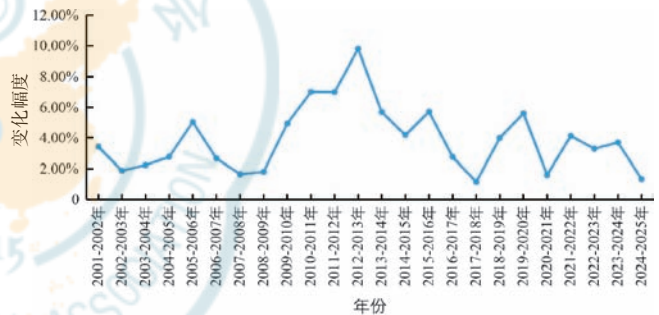


图 9 2001—2025 年真菌性角膜炎致病菌属变化幅度
Figure 9 Magnitude of changes in pathogenic fungal genera associated with fungal keratitis from 2001 to 2025

2.6 FK 致病菌谱的变迁

2001—2011 年,镰刀菌属所占比例整体呈逐年下降趋势,且在 2011 年成为当年第 2 位感染菌属;2012—2025 年,镰刀菌属占比处于波动状态,平均占比为 41.18%(3 219/7 817)。曲霉菌属占比在 2001—2011 年整体呈增长趋势,并在 2011 年出现一个显著高峰,占比 35.08%(201/573),首次成为感染菌属的首位;自 2011 年起曲霉菌属占比变动幅度较大,2011—2025 年曲霉菌属平均占比 30.23%,与前 10 年相比,曲霉菌属感染占比明显增高。链格孢菌属占比呈波动缓慢增高趋势,从 2011 年开始,链格孢菌属占比明显上升,占 10% 以上。无孢菌属和其他菌属占比呈下降趋势;青霉菌属在 2007—2015 年占比处于较高水平,其余年份整体平稳,发病率维持在较低水平(图 8)。

2.7 FK 致病菌属变化幅度分析

2001—2025 年,FK 致病菌属变化幅度每年波动较大,以 2013 年变化幅度最大,为 9.81%(图 9)。

2.8 FK 抗真菌药物敏感性分析

抗真菌药物敏感性结果显示,2016—2024 年镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢菌属对伏立康唑的敏感率均处

3 讨论

一般认为,角膜的真菌感染属于机会性感染,需在外伤等诱因与病原真菌共同作用下才会发生。河南省地处中国中部,是一个农业大省,FK 患者以农民为主,外伤是农业生产中 FK 发病的主要危险因素^[8]。本研究结果显示,病原真菌培养阳性患者中,男女比例 1.80:1,提示中原地区男性比女性更易罹患 FK,可能与男性更多从事农业生产的体力劳动有关。2001—2025 年真菌培养阳性患者平均年龄呈增高趋势,可能与人口老龄化,逐渐加剧有关。发病年龄段集中分布在 40~69 岁,以 50~59 岁患者最多,与国内外报道结果一致^[9-11]。

本研究结果显示,就诊人数和标本培养阳性率随时间动态变化。就诊人数和发病人数高峰主要集中在 9~12 月,以 10 月为峰值,这提示,10 月是中原地区人群 FK 的高发时段。此时段为中原地区玉米等农作物收获季节,会显著增加该地区居民植物源性眼外伤的风险。

表 2 2016—2021 年纸片法检测常见真菌菌属对不同抗真菌药物的敏感情况分布 [n(%)]
Table 2 Distribution of antifungal susceptibility of common fungal genera to different antifungal agents tested by the disk diffusion method from 2016 to 2021 [n(%)]

菌属	例数	那他霉素	伏立康唑	两性霉素 B	酮康唑	氟康唑
镰刀菌属	863	858(99.42)	852(98.73)	24(2.78)	14(1.62)	1(0.12)
曲霉菌属	785	360(45.86)	785(100.00)	19(2.42)	14(1.78)	0(0.00)
链格孢菌属	635	614(96.69)	635(100.00)	225(35.43)	32(5.04)	0(0.00)

表 3 2019—2024 年微量稀释法检测常见真菌菌属对不同抗真菌药物的敏感情况分布 [n(%)]
Table 3 Distribution of antifungal susceptibility of common fungal genera to different antifungal agents tested by the broth microdilution method from 2019 to 2024 [n(%)]

菌属	例数	那他霉素	伏立康唑	两性霉素 B	酮康唑	氟康唑
镰刀菌属	1 503	1 086(72.26)	1 496(99.53)	16(1.06)	0(0.00)	7(0.47)
曲霉菌属	867	167(19.26)	867(100.00)	16(1.85)	1(0.12)	2(0.23)
链格孢菌属	553	481(86.98)	544(98.37)	37(6.69)	0(0.00)	0(0.00)

本研究 FK 患者感染的菌属中,镰刀菌属最多,其次是曲霉菌属,第 3 位为链格孢菌属。有研究显示,在我国南方(如江苏、重庆、湖北)和北方(如北京、山东、河北)多数地区中,镰刀菌属是 FK 检出率最高的病原菌属,北方地区 FK 患者致病菌属中曲霉菌属占比较低^[11-13]。镰刀菌属广泛分布在土壤和有机体内,是小麦、玉米、高粱等粮食作物病害的主要病原菌,中原地区以种植玉米、小麦等农作物为主,故以植物外伤史为诱因的 FK 主要由镰刀菌属感染所致^[14]。曲霉菌属是一种常见的寄生于土壤中的腐生真菌,喜欢温暖、阴暗、潮湿的环境,多寄生在发霉的粮食或枯死的植物表面,南方气候更适宜其生长,因此在部分月份,曲霉菌属所占比例会攀升^[15]。

25 年来,本课题组自角膜组织分离的致病真菌菌属种类逐渐增多,FK 的致病菌属占比随时间动态变化,呈现出中原地区 FK 病原学菌谱的变迁特征。由于农业机械化的普及,农民生产方式发生变化,中原地区以镰刀菌属感染为主的 FK 患者,其植物性外伤暴露率减少,进而导致镰刀菌属感染占比下降。健康的角膜上皮与完整的免疫功能构成一道屏障,能够抵御病原微生物的侵袭,防止感染发生。然而,在社会老龄化进程加速的背景下,中国老年人群常合并干眼、糖尿病等基础疾病,眼部生理功能本就相对脆弱。这类人群在空气污染物浓度增加、局部激素的长期应用等外部因素的影响下,可导致角膜上皮损伤或免疫功能低下,从而显著削弱眼部的防御体系。曲霉菌属作为环境中广泛分布的机会致病菌,其分生孢子具有较强的角膜上皮黏附能力。当上述因素破坏角膜上皮完整性

或局部免疫功能时,曲霉菌属感染比例显著增加。虽然中国大部分地区 FK 致病菌属种类上无显著差异,但在地区气候差异、人口分布特征、真菌耐药性演变、抗菌药物更新换代等因素的影响下,每个地区 FK 的致病菌属及其占比均处于动态变化之中。明确该地区 FK 菌谱动态变化的原因,可进一步深化对 FK 病原学的研究。本研究结果显示,25 年来,FK 致病菌属的年度平均变化存在差异,以 2013 年菌属的平均变化幅度最大,FK 致病菌属平均变化幅度可以衡量 FK 整体致病菌属的波动性。FK 致病菌属整体波动性显著,表明 FK 病原学出现了大的结构性调整。这种结构性调整不仅表现为 FK 各菌属占比的大幅度改变,还提示其病原学处于动态变化之中,致病菌属可能在近几年内发生显著改变,这对于分析导致 FK 致病菌属改变的影响因素,例如致病真菌的基因型突变、区域气候变迁、抗菌药物的选择性改变等具有重要意义^[16]。

FK 药物敏感性检测是连接病原学诊断与临床治疗的关键桥梁,其核心意义在于通过科学手段实现患者的精准治疗,提高患者治愈率、减少并发症发生,并且体外抗真菌药物敏感试验此前已被证实可以预测 FK 患者的临床反应和预后^[17]。河南省立眼科医院微生物室对于 FK 病原学药物敏感性检测采取过 2 种方法,原因是随着标准化操作的微量液基稀释法逐步普及,淘汰了传统的纸片法药物敏感性检测。本研究结果显示,3 种常见致病菌属对伏立康唑敏感率都很高。伏立康唑作为一种广谱三唑类抗真菌药,局部应用不仅对镰刀菌、曲霉菌等 FK 的有效率较高,而且多数 FK 患者能获得痊愈^[18]。镰刀菌属、链格孢菌属对他那霉素的敏感率较高,而曲霉菌属对他那霉素的敏感率较低。那他霉素作为丝状 FK 的一线用药,在实验室检查明确致病菌为丝状真菌时,应优先使用^[3,19]。尽管伏立康唑的药物敏感率高于那他霉素,但国内外研究都显示局部应用那他霉素治疗 FK 的效果优于伏立康唑^[20-23]。3 种菌属对两性霉素 B、酮康唑、氟康唑的敏感率均较低。多地药敏研究均表明,氟康唑的敏感率很低,而且患者用药后的临床效果也很差,常导致患者因缺乏有效治疗药物而错过早期最佳治疗时

机^[15-24]。但 Wang 等^[25]在中原地区 FK 致病菌属的药物敏感性研究中发现,两性霉素 B、酮康唑的敏感率增高。这说明,随着时间演变,FK 致病菌属对部分抗真菌药物的敏感率呈逐渐下降趋势。抗真菌药物耐药性一直是临床上关注的问题,那他霉素和伏立康唑目前是治疗顽固性 FK 的常用药物,但这 2 种药物的耐药性也在逐年增加^[23]。

印度与中国的国情相似,致病菌属与中国的情况既相似,但又存在一定差异。例如,印度北部昌迪加尔地区 2005—2011 年 FK 患者致病菌属中曲霉菌属(47.6%)为主要致病真菌菌种;其次是有色真菌(21.9%)和镰刀菌属(16%),与本研究结果有较大差异。印度南部马杜赖 Aravind 眼科医院 2002—2012 年和哥印拜陀市 Aravind 眼科医院 2010 年 6 月至 2011 年 1 月的 FK 患者中,镰刀菌属为主要致病真菌菌种,曲霉菌占比次之^[3,26],与本研究结果相似。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性调查,病例来源于在河南省立眼科医院就诊并进行微生物学检查的角膜溃疡患者,研究结果能够反映本院及区域转诊中心 FK 病原学构成及其长期变化特征,但仍可能受到就诊人群、转诊模式的影响,尚不能完全代表中原地区整体人群 FK 的发病水平及疾病负担。其次,本研究时间跨度较长,期间临床医师对 FK 的认识、实验室培养鉴定流程及技术人员经验均可能发生变化,因此菌属构成的年度波动既可能反映病原学谱的真实变迁,也可能受到检测条件和诊疗流程变化的影响。再次,本研究病原鉴定主要依据菌落形态及显微形态学特征,鉴定结果以菌属水平为主,未进一步开展种水平鉴定及分子生物学鉴定,因此尚不能分析同一菌属内不同菌种构成及其药物敏感性差异。最后,药物敏感性分析涉及纸片扩散法和微量液基稀释法 2 种检测方法,不同方法的判读标准和结果可比性存在差异,且体外药敏结果不能完全等同于临床治疗反应。同时,既往抗真菌药物使用、病灶严重程度、治疗方案及临床转归等信息未能系统纳入分析,限制了对菌谱变化原因及药敏结果临床意义的进一步解释。后续仍需结合多中心连续监测、标准化病原鉴定、分子生物学检测和临床结局资料,对中原地区 FK 病原学变迁、药敏特征及其临床意义进行进一步验证。

25 年来,河南省立眼科医院确诊的 FK 患者逐渐增多,除了与就诊的角膜溃疡患者增多有关外,实验室技术人员对本病的认识和诊断水平的提高也是一个重要原因。对于 FK,不仅需要关注其诊断和治疗,加强 FK 的预防工作也是重中之重。中原地区 FK 患者的

致病菌谱逐年变化,未来需要持续监测该地区致病菌属的构成排名及占比变化,从而能够及时掌握本地区 FK 致病菌属的流行病学特征及耐药变迁,这对于 FK 的诊治和改善患者预后具有重要指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李京航、李静宜:实施研究、数据统计分析、作图、文章撰写;付鑫钰:数据整理;韩雷、吕奇学、马秋飞、余晓菲:角膜刮片及镜检、真菌药敏试验;孙声桃、王璐璐:研究指导、论文审阅及定稿

志谢 感谢河南省立眼科医院王丽娅、栗占荣、张月琴、贺焱、任胜卫、李家臣、祝磊在临床诊断和标本收集中所做的贡献

参考文献

- [1] Ghenciu LA, Faur AC, Bolinteanu SL, et al. Recent advances in diagnosis and treatment approaches in fungal keratitis: a narrative review[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(1): 161. DOI: 10.3390/microorganisms12010161.
- [2] Brown L, Leck AK, Gichangi M, et al. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis[J/OL]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(3): e49-e57 [2025-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645500/>. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5.
- [3] Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, et al. Fungal keratitis: epidemiology, rapid detection, and antifungal susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* isolates from corneal scrapings[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6395840. DOI: 10.1155/2019/6395840.
- [4] Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, et al. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania [J]. *Cornea*, 2000, 19(3): 307-312. DOI: 10.1097/00003226-200005000-00010.
- [5] Qiao GL, Ling J, Wong T, et al. Candida keratitis: epidemiology, management, and clinical outcomes [J]. *Cornea*, 2020, 39(7): 801-805. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002306.
- [6] Spierer O, Dugar J, Miller D, et al. Comparative antifungal susceptibility analysis of *Candida albicans* versus non-*albicans* *Candida* corneal isolates[J]. *Cornea*, 2015, 34(5): 576-579. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000380.
- [7] 李厚敏, 刘伟, 李若瑜. 美国临床实验室标准化委员会 2003 年版产孢丝状真菌药敏试验方案简介 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(1): 121-123. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2005.01.045.
- [8] 孙声桃, 王印其. 中原地区真菌性角膜炎患病因素调查 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(11): 884-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.11.023.
- [9] Sun ST, Wang YQ. Survey of the pathogens of mycotic keratitis in Central Plains of China [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(11): 884-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.11.023.
- [9] 陈舒铎. 188 例重症真菌性角膜炎患者病原学及临床特征分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2016, 11(4): 4. DOI: 10.13350/j.cjpb.160418.
- [9] Chen SY. Analysis of the epidemiology, etiology, and clinical features in 188 cases of severe fungal keratitis [J]. *J Pathogen Biol*, 2016, 11(4): 4. DOI: 10.13350/j.cjpb.160418.
- [10] Ghosh AK, Gupta A, Rudramurthy SM, et al. Fungal keratitis in North India: spectrum of agents, risk factors and treatment [J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(11-12): 843-850. DOI: 10.1007/s11046-016-0042-3.
- [11] 陈懿, 冉莉君, 徐燕, 等. 真菌性角膜炎病原学及其预后 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(18): 2830-2834. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183320.
- [11] Chen Y, Ran LJ, Xu Y, et al. Etiological characteristics of fungal keratitis and treatment outcomes [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2019, 29(18): 2830-2834. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183320.
- [12] 张阳, 王智群, 孙旭光. 2007 至 2016 年我国北方地区真菌性角膜炎病原学及药物敏感性分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(6): 432-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.06.009.
- [12] Zhang Y, Wang ZQ, Sun XG. Analysis of etiology and *in vitro* drug susceptibility of fungal keratitis in Northern China [J]. *Chin J*

- Ophthalmol, 2018, 54(6): 432-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.06.009.
- [13] 李盼盼, 管怀进, 郭洋辰, 等. 中国南通地区近 10 年感染性角膜病原体分布及药物耐药性分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(8): 722-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241221-00357. Li PP, Guan HJ, Guo YC, et al. Distribution of infectious keratitis pathogens and drug resistance in Nantong, China in recent 10 years[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(8): 722-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241221-00357.
- [14] 闻兴慧. 重症真菌性角膜炎患者流行病学、病原学及危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2670-2672. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.11.045.
- [15] 龚桦, 谭奕炜, 龚向明, 等. 中国华南地区真菌性角膜炎致病菌谱变化[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(2): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.014. Gong H, Tan YW, Gong XM, et al. Spectrum of fungal keratitis change in South China[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(2): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.014.
- [16] Le Tong Y, Cifuentes-González C, Agrawal K, et al. Climate change and the impact on ocular infectious diseases: a narrative review[J]. Ophthalmol Ther, 2025, 14(8): 1695-1712. DOI: 10.1007/s40123-025-01185-0.
- [17] Sun CQ, Lalitha P, Prajna NV, et al. Association between *in vitro* susceptibility to natamycin and voriconazole and clinical outcomes in fungal keratitis[J]. Ophthalmology, 2014, 121(8): 1495-1500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.004.
- [18] 王丽娅, 许中中, 张俊杰, 等. 局部应用伏立康唑治疗真菌性角膜炎的临床观察[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(9): 657-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.005. Wang LY, Xu ZZ, Zhang JJ, et al. Topical voriconazole as an effective treatment for fungal keratitis[J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52(9): 657-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.005.
- [19] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 感染性角膜病临床诊疗专家共识(2011年)[J]. 中华眼科杂志, 2012, 48(1): 72-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.01.019.
- [20] Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(4): 422-429. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1497.
- [21] Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis [J]. Ophthalmology, 2017, 124(11): 1678-1689. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.012.
- [22] 阳辉, 张新芳, 冉瑞金, 等. 纳他霉素滴眼剂治疗真菌性角膜炎的疗效评估[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13): 3. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153982. Yang H, Zhang XF, Ran RJ, et al. Clinical effect analysis of natamycin eye drops to treat fungal keratitis [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(13): 3. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153982.
- [23] Prajna NV, Lalitha P, Krishnan T, et al. Patterns of antifungal resistance in adult patients with fungal keratitis in South India: a post hoc analysis of 3 randomized clinical trials [J]. JAMA Ophthalmol, 2022, 140(2): 179-184. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.5765.
- [24] 黄萍, 金慧瑜, 杨涛, 等. 角膜后部感染真菌的药物敏感性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 4. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183866. Huang P, Jin HY, Yang T, et al. Drug susceptibility of patients with posterior corneal fungal infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2019, 29(22): 4. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183866.
- [25] Wang L, Sun S, Jing Y, et al. Spectrum of fungal keratitis in central China [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2009, 37(8): 763-771. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02155.x.
- [26] Lalitha P, Prajna NV, Manoharan G, et al. Trends in bacterial and fungal keratitis in South India, 2002-2012 [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(2): 192-194. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305000.

(收稿日期:2025-12-29 修回日期:2026-05-18)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

· 病例报告 ·

先天性角膜混浊诊疗 1 例

康艺龄^{1,2} 张姊杰^{2,3} 赵少贞²¹成都市第五人民医院 成都中医院大学附属第五人民医院眼科, 成都 611130;²天津医科大学眼科医院屈光角膜科, 天津 300384; ³保定市第一中心医院眼科, 保定 071000

康艺龄和张姊杰对本文有同等贡献

通信作者: 赵少贞, Email: zhaosz1997@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金(81970769)

Congenital corneal opacification: a case reportKang Yiling^{1,2}, Zhang Zijie^{2,3}, Zhao Shaozhen²¹Department of Ophthalmology, Chengdu Fifth People's Hospital, The Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, China; ²Department of Corneal and Refractive Surgery,

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China;

³Department of Ophthalmology, First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

Kang Yiling and Zhang Zijie contributed equally to this article

Corresponding author: Zhao Shaozhen, Email: zhaosz1997@sina.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970769)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231003-00112

患儿女, 5 月龄, 因“出生时左眼白瞳”于 2021 年 3 月 28 日就诊于天津医科大学眼科医院。患儿系头胎足月顺产, 出生体

重正常, 出生后按时接种疫苗; 无羊膜腔穿刺史, 无眼外伤及手术史, 否认眼部疾病家族史及传染病接触史。父母非近亲婚

