

2017-2022年山东省人群眼部感染病原菌的构成及耐药性

于淑娟¹,王世富^{2,3,4},杨尚敏^{2,3,4},刘国华^{1,4}

(1.山东大学附属儿童医院眼科,山东 济南 250022; 2.山东大学附属儿童医院临床微生物科,山东 济南 250022;

3.山东省儿童微生物组学研究中心儿童细菌 & 真菌耐药监测研究协作网,山东 济南 250022;

4.山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心,山东 济南 250022)

摘要:目的 分析山东省不同人群眼部分离病原菌的构成及耐药情况,为临床抗微生物药物选择提供参考依据。

方法 本研究为回顾性分析,收集山东省儿童微生物组学研究中心儿童细菌 & 真菌耐药监测研究协作网成员单位(52家三级医院,7家二级医院)于2017年1月至2022年12月上报的731株来自眼部感染患者的病原菌,来源部位包括结膜囊分泌物、睑缘分泌物、泪囊分泌物、角膜刮片及玻璃体穿刺,采用质谱系统、全自动微生物鉴定系统、API系统等对分离菌种进行鉴定,美国临床和实验室标准化协会推荐的药敏试验方法进行药敏试验及药敏结果判读,利用WHONET 5.6软件对数据进行整理分析,SPSS 21.0软件对细菌耐药性差异进行统计分析。

结果 ①分离病原菌以革兰阳性菌为主(70.2%),其中葡萄球菌属居于首位,儿童以金黄色葡萄球菌感染为主,成年人和老年人以表皮葡萄球菌为主;革兰阴性菌以铜绿假单胞菌为主。真菌感染主要发生于成年男性,以镰刀菌属为主;②革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺耐药率为0,利福平2.0%,氟康唑4.3%,庆大霉素9.2%,莫西沙星10.6%,左氧氟沙星33.2%,红霉素77.6%。葡萄球菌对青霉素G耐药率高于链球菌,表皮葡萄球菌对利福平、奎奴普汀/达福普汀、莫西沙星、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明耐药率高于金黄色葡萄球菌;缓症链球菌对左氧氟沙星耐药率高于肺炎链球菌;③革兰阴性菌对阿米卡星耐药率1.7%,妥布霉素8.0%,左氧氟沙星11.1%,庆大霉素11.2%,氟康唑18.2%,铜绿假单胞菌耐药率普遍偏低。**结论** ①葡萄球菌是感染性眼病主要致病菌;②革兰阳性菌对红霉素、青霉素普遍耐药;革兰阴性菌耐药率控制良好。临床对于眼部革兰阳性菌感染,除了考虑万古霉素等终极药物外,也可使用利福平治疗;对于革兰阴性菌感染,可考虑使用阿米卡星治疗;③要重视并监测不同年龄段人群眼部病原菌种类的分布及变化趋势,根据药物敏感结果规范合理使用抗生素,并重新评价眼科临床已较少使用的抗生素价值。

关键词: 眼部感染;病原菌;耐药性;山东省

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

Composition and drug resistance of pathogenic bacteria in human eye infection in Shandong Province between 2017 and 2022

YU Shujuan¹, WANG Shifu^{2,3,4}, YANG Shangmin^{2,3,4}, LIU Guohua^{1,4}

(1. Department of Ophthalmology, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China;

2. Department of Clinical Microbiology, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China;

3. Shandong Province Pediatric Antimicrobial Resistance Surveillance System, Jinan 250022, Shandong, China;

4. Shandong Children's Health and Disease Clinical Medical Research Center, Jinan 250022, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the composition and drug resistance of ocular pathogens isolated from different populations in Shandong, and to provide reference for clinical antimicrobial drug selection. **Methods** In this retrospective analysis, 731 strains of pathogenic bacteria were collected, which were from patients with eye infection reported by

members of the Shandong Province Pediatric Antimicrobial Resistance Surveillance System (52 tertiary hospitals and 7 secondary hospitals) between Jan. 2017 and Dec. 2022. The source sites included conjunctival sac secretions, palpebral margin secretions, lacrimal sac secretions, corneal scrape and vitreous puncture. The isolated strains were identified with mass spectrum system, automatic microbial identification system and API system. The drug sensitivity test methods recommended by the American Association for Clinical and Laboratory Standards were performed and the results were interpreted. The data were analyzed with WHONET 5.6, and the differences in bacterial resistance were analyzed with SPSS 21.0. **Results** ① The main pathogens isolated were gram-positive bacteria (70.2%), among which *Staphylococcus* ranked the first; *Staphylococcus aureus* was the main pathogen in children, and *Staphylococcus epidermidis* was the main pathogen in adults and the elderly. The gram-negative bacteria were mainly *Pseudomonas aeruginosa*. Fungal infection occurred mainly in adult males, with *Fusarium* as the dominant species. ② The resistance rates of gram-positive bacteria to vancomycin and linezolid were 0, rifampicin 2.0%, chloramphenicol 4.3%, gentamicin 9.2%, moxifloxacin 10.6%, levofloxacin 33.2% and erythromycin 77.6%. The resistance rate of *Staphylococcus* to penicillin G was higher than that of streptococcus. The resistance rates of *Staphylococcus epidermidis* to rifampicin, quinuprin/dafotene, moxifloxacin, tetracycline, ciprofloxacin, levofloxacin and cotrimoxazole were higher than those of *Staphylococcus aureus*. The resistance rate of *Streptococcus bradycida* to levofloxacin was higher than that of *Streptococcus pneumoniae*. ③ The resistance rate of gram-negative bacteria to amikacin was 1.7%, tobramycin 8.0%, levofloxacin 11.1%, gentamicin 11.2% and chloramphenicol 18.2%. The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* was generally low. **Conclusion** ① *Staphylococcus* is the main pathogen of infectious eye diseases. ② Gram-positive bacteria were generally resistant to erythromycin and penicillin. The drug resistance rate of gram-negative bacteria can be well controlled. In addition to vancomycin and other ultimate drugs, rifampicin can be used to treat ocular gram-positive infection. Amilacin may be considered for gram-negative bacterial infections. ③ It is necessary to pay attention to and monitor the distribution and change trend of ocular pathogens in different age groups. The use of antibiotics should be standardized according to the results of drug sensitivity. The value of antibiotics that have been rarely used in ophthalmology should also be re-evaluated.

Key words: Eye infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Shandong Province

感染性眼病是眼科临床常见病,抗菌药物作为临床治疗感染性疾病必不可少的手段,对改善患者病情具有非常重要的作用,然而近年来由于广谱抗菌药物的滥用以及局部眼用抗菌药物长期不规范使用,导致眼部致病菌的种类、耐药率等均发生了变化^[1-4],原来常规的治疗方法越来越无效,这不仅增加了临床诊断和治疗的难度,也对人类公共卫生事业提出严峻的挑战^[5-6]。病原微生物检查是感染性眼病诊断的金标准^[7],及时掌握及分析眼部病原菌的种类及其药物敏感性,是感染性眼病及时诊断和有效治疗的关键,对规范、合理使用抗生素也有重要参考意义^[6]。目前国内外眼部标本分离细菌与真菌菌株以及耐药监测数量较少,缺少连续多年、多中心、大样本研究报道^[8],我们收集了2017年1月至2022年12月山东省59家医院共731株来自眼部感染患者的病原菌,对病原菌的种类进行分析,并进行药物耐药性试验,为眼科临床医师选择抗菌药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2017年1月至2022年12月山东省儿童

微生物组学研究中心儿童细菌 & 真菌耐药监测研究协作网(Shandong Province Pediatric Antimicrobial Resistance Surveillance System, SPARSS)成员单位上报的感染性眼病患者眼部分离菌株,标本来源部位包括结膜囊分泌物、睑缘分泌物、泪囊分泌物、角膜刮片及玻璃体穿刺,剔除同一患者分离的重复菌株及可疑污染的菌株。SPARSS成员单位包括山东省59家医院,其中52家三级医院,7家二级医院,共覆盖山东省16个地市。年龄分层判断标准:儿童≤18岁;成年人19~60岁;老年人>60岁。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定

严格按照《全国临床检验操作规程》(第4版)^[9]中关于临床微生物的常规鉴定程序进行培养和菌种鉴定。样本来自于眼部标本分离培养出的单个菌落,采用质谱系统、全自动微生物鉴定系统、API系统等进行菌种鉴定及药物敏感性分析。

1.2.2 药敏试验

根据2022年版美国临床和实验室标准化协会(Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的药敏试验方法,采用VITEK 2-Compact、WALKWAY-96等仪器及配套药敏卡片进行药敏试

验,补充以纸片扩散法、E-test 浓度梯度试验,标准质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、大肠埃希氏菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.2.3 判断标准

以 2022 年版 CLSI M100^[10] 中的折点进行药敏结果判读。

1.3 统计学处理

应用 WHONET 5.6 软件进行数据整理分析,所得数据以株数(n)、百分率(%)表示。对组间耐药率的比较,利用 SPSS 21.0 软件进行 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼部感染病原菌株构成

本次研究收集 731 株眼部感染病原菌,细菌 696 株,革兰阳性细菌占 70.2% (513/731),革兰阴性细菌占 23.8% (174/731),其他细菌占 1.2% (9/731);真菌占 4.8% (35/731)。其中金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌均 176 株,占细菌总数的 50.6%,并列占据病原菌检出率的首位,链球菌中以肺炎链球菌(47 株)、缓症链球菌(28 株)为主,革兰阴性菌

中铜绿假单胞菌(50 株)占据首位,检出率前 6 位的病原菌分布见表 1。分析不同年龄人群分离菌株的构成情况,儿童革兰阳性细菌占 65.7%,革兰阴性细菌占 31.1%;成年人革兰阳性细菌占 76.6%,革兰阴性细菌占 16.8%;老年人中革兰阳性细菌占 66.2%,革兰阴性细菌占 25.0%。儿童病原菌检出率最高的是金黄色葡萄球菌,占比 44.4%,成年人和老年人病原菌检出率最高的是表皮葡萄球菌,分别占比 41.6%和26.0%,不同年龄人群检出率前 6 位的病原菌分布见表 2。

表 1 眼部感染病原菌分布及构成比

Table 1 Distribution and composition ratio of pathogenic bacteria in eye infections

病原菌	株数/ n	占比/%
金黄色葡萄球菌	176	24.1
表皮葡萄球菌	176	24.1
铜绿假单胞菌	50	6.8
肺炎链球菌	47	6.4
真菌	35	4.8
缓症链球菌	28	3.8
其他	219	30.0
合计	731	100

表 2 不同年龄人群的眼部感染病原菌构成

Table 2 Composition of pathogenic bacteria isolated from eyes in different age groups

儿童			成年人			老年人		
病原菌	株数/ n	占比/%	病原菌	株数/ n	占比/%	病原菌	株数/ n	占比/%
金黄色葡萄球菌	110	44.4	表皮葡萄球菌	121	41.6	表皮葡萄球菌	50	26.0
肺炎链球菌	23	9.3	金黄色葡萄球菌	44	15.1	金黄色葡萄球菌	22	11.5
大肠埃希氏菌	16	6.5	真菌	19	6.5	铜绿假单胞菌	18	9.4
铜绿假单胞菌	15	6.0	铜绿假单胞菌	17	5.8	真菌	16	8.3
缓症链球菌	14	5.6	缓症链球菌	13	4.5	棒状杆菌属	14	7.3
真菌	0	0	肺炎链球菌	10	3.4	肺炎链球菌	14	7.3
其他	70	28.2	其他	67	23.1	其他	58	30.2
总计	248	100	总计	291	100	总计	192	100

本次研究检出真菌共 35 株,儿童 0 株,成人 19 株,老年人 16 株。感染人群以成年男性为主,共 14 株,占比 40%。成年人分离的真菌前 3 位分别为镰刀菌属(4 株)、链格孢菌属(3 株)、烟曲霉(2 株);老年人分离的真菌前 3 位分别为镰刀菌属(5 株)、链格孢菌属(3 株)、黄曲霉(2 株)。

2.2 眼部分离主要细菌耐药性分析

对分离细菌菌株数量前 3 位的葡萄球菌属、铜绿假单胞菌、链球菌属分别进行细菌耐药性分析。

2.2.1 主要葡萄球菌属耐药性分析

对金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌耐药性分析,所有菌株对利奈唑胺、万古霉素、替加环素、达托

霉素敏感率均为 100%,对替考拉宁敏感率接近 100%,对庆大霉素耐药率分别为 9.7%和 8.5%,对红霉素耐药率分别为 74.1%和 75.0%,对青霉素 G 耐药率分别为 95.9%和 92.6%,两者间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。金黄色葡萄球菌对利福平、奎奴普丁/达福普汀、莫西沙星、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明耐药率均低于表皮葡萄球菌,两者间差异均有统计学意义($P < 0.05$),耐甲氧西林(以苯唑西林为准)的金黄色葡萄球菌占比 23.6%,耐甲氧西林(以苯唑西林为准)表皮葡萄球菌占比为 71.4%,两者间差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表3 金黄色表皮葡萄球菌和表皮葡萄球菌对抗菌药物耐药情况/ $n(\%)$ Table 3 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* to antibiotics/ $n(\%)$

抗生素名称	金黄色葡萄球菌			表皮葡萄球菌			χ^2	P
	株数	耐药率	敏感率	株数	耐药率	敏感率		
利奈唑胺	146	0	100	176	0	100	—	—
万古霉素	148	0	100	175	0	100	—	—
替加环素	116	0	100	161	0	100	—	—
替考拉宁	53	1.9	98.1	56	0	100	1.037	0.309
达托霉素	19	0	100	33	0	100	—	—
庆大霉素	144	9.7	87.5	176	8.5	77.3	0.115	0.734
利福平	146	0	100	175	2.9	97.1	4.106	0.043
奎奴普汀/达福普汀	57	22.8	77.2	78	6.4	93.6	4.614	0.032
莫西沙星	128	7.0	92.2	175	12.0	46.9	1.222	0.269
四环素	114	10.5	87.7	125	25.6	74.4	5.477	0.019
克林霉素	143	50.3	49.7	174	28.2	67.8	6.695	0.010
环丙沙星	123	8.1	87.8	129	49.6	38.0	28.062	<0.001
左氧氟沙星	129	8.5	89.9	166	56.6	41.0	36.190	<0.001
复方新诺明	142	19.7	69.7	171	56.7	39.2	18.886	<0.001
苯唑西林	148	23.6	76.4	175	71.4	28.6	25.063	<0.001
红霉素	143	74.1	25.2	176	75.0	24.4	0.000	>0.999
青霉素 G	146	95.9	4.1	176	92.6	7.4	0.047	0.829

2.2.2 铜绿假单胞菌耐药性分析

本次研究共检出铜绿假单胞菌 50 株,其中耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 2 株,占比 4.0%。铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药情况见表 4。

表4 铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药情况

Table 4 Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics

抗生素名称	铜绿假单胞菌		
	株数/ n	耐药率/%	敏感率/%
阿米卡星	43	0	97.7
哌拉西林/他唑巴坦	43	0	95.3
头孢哌酮/舒巴坦	20	0	95
替卡西林/克拉维酸	18	0	27.8
头孢吡肟	43	2.3	95.4
环丙沙星	42	2.4	97.6
头孢他啶	42	2.4	95.2
妥布霉素	38	2.6	94.8
哌拉西林	23	4.3	91.4
亚胺培南	43	4.7	95.3
左氧氟沙星	43	4.7	95.3
庆大霉素	34	5.9	91.2
氨基曲南	44	6.1	84.8
美罗培南	30	6.7	93.3

表5 肺炎链球菌和缓症链球菌对抗菌药物耐药情况/ $n(\%)$ Table 5 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pneumoniae* and *Staphylococcus mitis* to antibiotics/ $n(\%)$

抗生素名称	肺炎链球菌			缓症链球菌			χ^2	P
	株数	耐药率	敏感率	株数	耐药率	敏感率		
利奈唑胺	36	0	100	25	0	100	—	—
万古霉素	37	0	100	25	0	100	—	—
莫西沙星	35	0	100	—	—	—	—	0.502
青霉素 G	35	2.9	97.1	28	10.7	42.9	0.451	0.052

2.2.3 主要链球菌属耐药性分析

对肺炎链球菌和缓症链球菌耐药性分析,两者对利奈唑胺、万古霉素敏感率均为 100%,肺炎链球菌和缓症链球菌对左氧氟沙星耐药率分别为 2.9%和 40.0%,两者间差异有统计学意义($P<0.05$),对青霉素 G、头孢噻肟、克林霉素、红霉素耐药率间差异均无统计学意义($P>0.05$),抗菌药物耐药情况见表 5。

2.3 细菌对不同种类抗菌药物耐药性分析

将进行药敏试验的眼科常用局部抗菌药物单独列出进行细菌耐药性分析,革兰阳性菌对左氧氟沙星耐药率达到 33.2%,明显高于革兰阴性菌的 11.1%,两者间差异具有统计学意义($P<0.01$)。除利福平只进行革兰阳性菌耐药性检测外,其他药物对革兰阳性菌和革兰阴性菌耐药率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

续表

抗生素名称	肺炎链球菌			缓症链球菌			χ^2	P
	株数	耐药率	敏感率	株数	耐药率	敏感率		
头孢噻肟	34	0	100	25	12.0	80.0	3.766	0.007
左氧氟沙星	35	2.9	97.1	25	40.0	60.0	7.156	
氯霉素	30	6.5	93.5	—	—	—	—	—
四环素	32	90.6	9.4	—	—	—	—	—
克林霉素	30	100	0	26	53.8	42.3	1.625	0.202
红霉素	36	100	0	26	80.8	3.8	0.144	0.704

表6 细菌对不同种类抗菌药物耐药性分析/n(%)
Table 6 Analysis of resistance of bacteria to different kinds of antibiotics/n(%)

抗生素种类	分离细菌			χ^2	P
	总体	革兰阳性菌	革兰阴性菌		
红霉素	317(77.7)	315(77.6)	2(100.0)	0.058	0.809
妥布霉素	9(8.6)	1(20.0)	8(8.0)	0.670	0.413
庆大霉素	43(9.6)	32(9.2)	11(11.2)	0.295	0.587
左氧氟沙星	135(27.9)	122(33.2)	13(11.1)	12.596	<0.01
莫西沙星	39(10.5)	39(10.6)	0(0)	0.424	0.515
利福平	7(2.0)	7(2.0)	—	—	—
氯霉素	4(6.9)	2(4.3)	2(18.2)	2.175	0.140
阿米卡星	2(1.5)	0(0)	2(1.7)	0.252	0.616

3 讨论

感染性眼病是眼科临床常见病和多发病,可导致眼组织不同部位损伤,如眶蜂窝织炎、结膜炎、泪囊炎、睑缘炎、角膜炎、眼内炎等^[11-12],治疗不当会引起严重并发症,也是发展中国家致盲性眼病的重要原因之一^[7]。细菌性角膜炎现已成为世界范围内视力丧失的主要原因^[13],我国感染性角膜炎发病率为发达国家(约0.04%)的5倍^[14]。本研究收集了山东省59家SPARSS成员单位于2017年1月至2022年12月上报的731株眼部感染病原菌,分析细菌种类分布发现,在不同年龄段,革兰阳性细菌的占比均高于革兰阴性菌,且葡萄球菌占首位,与国内外多数研究结果相符^[15-18]。葡萄球菌是眼科常见致病菌,本次研究共检出金黄色葡萄球菌176株,其中110株来自于儿童组,说明儿童感染金黄色葡萄球菌概率大于成人,与国内刘建兰等^[17]研究结果一致。因临床上儿童抗生素使用范围要窄于成年人,对感染性眼病进行预防性用药时,要格外注意药物可能耐药问题。本次研究共检出表皮葡萄球菌176株,成年人组和老年人组占比较高,分别为41.6%和26.0%,仅5株来自于儿童组。表皮葡萄球菌虽然为人体表皮定植菌群,但其仍然是眼部感染最常见的病原体,且这一占比有逐年增加的趋势^[19-21]。齐

卓^[22]、岳娟等^[23]研究表明表皮葡萄球菌不仅是急性细菌性结膜炎患者的第一致病菌,也是抗生素滴眼后非革兰阴性细菌性结膜炎患者的主要致病菌。抗生素的广泛应用及滥用,导致结膜囊的正常菌群失调,可能增加了表皮葡萄球菌感染的机会,因此,临床不能因为表皮葡萄球菌为凝固酶阴性、不具有侵袭性而忽视其致病能力。研究表明,肺炎链球菌和缓症链球菌作为鼻咽部的正常菌群,通常会向其他部位侵袭引起感染,尤其对于免疫低下的儿童,其侵袭能力更强^[24],这可能是儿童检出菌中链球菌占比较高的原因。本研究中链球菌为检出量第二位的革兰阳性菌,肺炎链球菌和缓症链球菌占眼部病原菌检出总量的第四位和第六位,其中儿童组中检出肺炎链球菌23株(48.9%)、缓症链球菌14株(50.0%)。铜绿假单胞菌是感染性结膜炎、睑缘炎、角膜炎及泪囊炎常见菌之一,是佩戴隐形眼镜所致微生物性角膜炎的主要致病菌^[25-26],临床大夫在处理佩戴隐形眼镜的角膜炎患者时应警惕铜绿假单胞菌的感染。Fahimeh等^[27]报道眼部细菌感染最常见于铜绿假单胞菌(17.77%),其次为表皮葡萄球菌(13.80%)、肺炎链球菌(13.27%)。本研究革兰阴性菌以铜绿假单胞菌为主,检出量占病原菌总数的第二位,在成人组和老年人组病原菌分布中分别排第四位和第三位,儿童组中检出大肠埃希氏菌16株,铜绿假单胞菌15株,分列第三、四位,与国内朱俊峰

等^[25]报道一致。不同菌种分布差异考虑与患者年龄、地域环境因素、卫生习惯、样本来源部位不同等有一定关系^[28]。近年来国内针对特定部位分离菌的研究结果显示,细菌性结膜炎、细菌性角膜炎、细菌性眼内炎最主要致病菌均为表皮葡萄球菌,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌次之^[19-21],而细菌性泪囊炎的最主要致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌^[29]。

细菌耐药性分析发现,革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺敏感率 100%,在病情严重时,这两种药仍然是患者的“救命药”。葡萄球菌对替加环素、替考拉宁、达托霉素亦表现极高敏感性,与表皮葡萄球菌相比,金黄色葡萄球菌对克林霉素、奎奴普丁/达福普汀的耐药率较高,而对环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明、加替沙星耐药率较低。值得一提的是,近年来眼科临床已较少使用的部分抗生素,如利福平、庆大霉素、四环素,在本研究中提示有较高的临床价值,利福平对葡萄球菌的敏感率甚至可以与利奈唑胺、万古霉素媲美;而普遍使用的红霉素、青霉素耐药率广泛,这也提醒临床要重视再评价眼科临床已较少使用的眼局部抗生素的价值。对主要链球菌耐药性分析发现肺炎链球菌对莫西沙星、左氧氟沙星、青霉素 G、氯霉素耐药率较低,而对红霉素、克林霉素、四环素耐药率较高,与印度 Parmar 等^[16]及国内刘建兰等^[17]报道结果一致。缓症链球菌对抗菌药物耐药性普遍高于肺炎链球菌(表 5)。对检出的铜绿假单胞菌耐药情况分析,发现其对大部分抗菌药物的耐药率均较低。对氟喹诺酮类抗生素左氧氟沙星耐药率 4.7%,此结果要低于 Parmar 等^[16]报道假单胞菌感染角膜炎的耐药率(65%~70%),说明我国对革兰阴性菌的耐药性控制良好。因临床治疗感染性眼病首选局部用药,病情严重则选择局部用药联合全身用药。本研究将进行药敏试验的眼科常用局部抗菌药物单独列出进行细菌耐药性分析,发现红霉素耐药率最高(77.7%),其次为左氧氟沙星,耐药率为 27.9%,且革兰阳性菌对左氧氟沙星耐药率高于革兰阴性菌,尤其是表皮葡萄球菌对左氧氟沙星耐药率高达 56.6%;阿米卡星耐药率最低(1.5%),其次为利福平(2%)、氯霉素(6.9%),均低于临床常用的妥布霉素(8.6%)、莫西沙星(10.5%)。出现该现象的机制尚不明确,推测与致病细菌的菌谱分布改变以及细菌与这些抗生素接触率降低有关^[2]。

抗生素的广泛应用及滥用导致特殊耐药菌株的出现,给临床治疗带来很大挑战。本研究共分离到耐甲氧西林的葡萄球菌 160 株,占比 45.45%,略低

于国内岳娟等^[23]报道的河南省检出率 52.2%。其中耐甲氧西林表皮葡萄球菌(以苯唑西林为准)125 株,占比为 71.4%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 35 株,占比 23.6%,革兰阴性菌中检出耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 2 株,占比 0.04%。为降低耐药菌株的出现,临床要严格掌握抗生素的应用指征及使用时长。

研究发现,真菌性角膜炎感染有逐年上升趋势^[30-31],对临床治疗角膜炎提出了新的挑战。本研究对不同年龄阶段患者检出的真菌菌株构成分析,眼部真菌感染主要发生于成年男性患者,儿童检出的病原菌中未发现真菌。真菌病原体以镰刀菌属为主,与 Deorukhkar 等^[32]的研究结果类似,但 Taylor^[33]、Asbell 等^[34]发现眼部真菌感染以曲霉属为主,这可能是由于所研究地区印度的气候和卫生环境的差异导致的。本研究因收集真菌菌株数量有限,其耐药性不具有代表性,故未做分析。

由于眼部组织取材困难,标本量少,实验室诊断阳性率低,严重影响疾病的诊断和预后。本研究通过全省 59 家医院 6 年的连续监测,仅分离到 731 株菌株。为进一步提高眼部感染病原学实验室诊断阳性率,首先临床大夫要重视感染性眼病病原学检测的重要性,提高病原微生物的送检比例,另外,除规范眼部标本采集、转运、质量评估的方法和流程(包括及时取材、采用合适的转运方式,确保转运周期等因素)外,还应在送检传统培养的同时考虑核酸、抗体和特殊染色等检测方式,补充病毒、非典型病原体及寄生虫等检测内容,从而提高眼部感染性疾病的精准诊治水平。

综上所述,2017 至 2022 年山东省眼部感染性疾病以葡萄球菌感染占首位,儿童以金黄色葡萄球菌为主,成年人及老年人以表皮葡萄球菌为主。革兰阳性菌对红霉素、青霉素普遍耐药;革兰阴性菌耐药率控制良好。临床对于革兰阳性球菌感染,除了考虑万古霉素等终极药物外,也可使用利福平治疗;对于革兰阴性菌感染,可考虑使用阿米卡星治疗。另外,医院须加强细菌耐药性的监测,根据药物敏感结果规范合理使用抗生素,有效地控制耐药菌的产生和流行。

参考文献:

- [1] 鞠建华, 杨镇业. 微生物药物研究开发现状与思考[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(9): 43-50.
JU Jianhua, YANG Zhenye. Advances on drugs derived

- from microbial sources and future perspectives [J]. *Journal of Shandong University: Medical Science Edition*, 2021, 59(9): 43-50.
- [2] 洪晶.关注我国眼部细菌种类分布及其耐药性的变化趋势[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(10): 721-723.
- [3] Sahoo S, Alluri H, Mitra S, et al. Multidrug-resistant keratitis: challenging yet manageable [J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(6): 769-773.
- [4] Moledina M, Roberts HW, Mukherjee A, et al. Analysis of microbial keratitis incidence, isolates and in-vitro antimicrobial susceptibility in the East of England: a 6-year study [J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(13): 2716-2722.
- [5] 李曙光, 廖康, 苏丹虹, 等. 2018年中国11所教学医院院内感染常见病原菌分布和耐药性[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(47): 3775-3783.
- LI Shuguang, LIAO Kang, SU Danhong, et al. Analysis of pathogen spectrum and antimicrobial resistance of pathogens associated with hospital-acquired infections collected from 11 teaching hospitals in 2018 [J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 100(47): 3775-3783.
- [6] Singh RB, Das S, Chodosh J, et al. Paradox of complex diversity: challenges in the diagnosis and management of bacterial keratitis [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 88: 101028. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101028
- [7] 北京医学会检验分会. 感染性眼病的病原微生物实验室诊断专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(1): 14-23.
- Beijing Medical Association Laboratory Society. Expert consensus on laboratory diagnosis of pathogenic microorganisms in ocular infectious diseases [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2022, 45(1): 14-23.
- [8] Asbell PA, Sanfilippo CM, Mah FS. Antibiotic susceptibility of bacterial pathogens isolated from the aqueous and vitreous humour in the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms (ARMOR) surveillance study: 2009-2020 update [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 29: 236-244. doi:10.1016/j.jgar.2022.03.010.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 560-849.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 32nd ed edition; M100 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2022.
- [11] Petrillo F, Pignataro D, Di Lella FM, et al. Antimicrobial susceptibility patterns and resistance trends of staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains isolated from ocular infections [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(5): 527. doi: 10.3390/antibiotics10050527.
- [12] Ramani K, Kaliaperumal S, Sarkar S, et al. Study of conjunctival microbial flora in patients of intensive care unit [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2021, 35(4): 318-324.
- [13] Abdulmohsen A, Muhannad IA, Hatem K, et al. Bacterial keratitis: clinical features, causative organisms, and outcome during a 13-year study period [J]. *Cornea*, 2023, 42(6): 702-707.
- [14] Ting DSJ, Ho CS. Seasonal patterns of incidence, demographic factors and microbiological profiles of infectious keratitis: the nottingham infectious keratitis study [J]. *Eye*, 2021, 35(9): 2543-2549.
- [15] Maiti S, Gandhi J, Joseph J. Microbiological spectrum and antibiotic susceptibility patterns of non-viral conjunctivitis over 16 years at a tertiary eye care center in Southern India [J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(10): 3717-3724.
- [16] 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.
- [17] 刘建兰, 康坤玉, 阙文红. 某院眼部感染患者标本中病原菌的分布与耐药性分析[J]. *抗感染药学*, 2023, 20(3): 312-315.
- [18] 吕自新. 综合性医院眼科感染患者病原菌的分布特征及其耐药性分析[J]. *抗感染药学*, 2022, 119(1): 40-43.
- LYU Zixin. Analysis of distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients with eye infection of a general hospital [J]. *Ant Inf Pharm*, 2022, 119(1): 40-43.
- [19] 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): 5460.
- [20] 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.
- [21] Liu C, Ji J, Wang Z, et al. Microbiological isolates and antibiotic susceptibilities in cases of posttraumatic endophthalmitis: a 15-year review [J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 5053923. doi: 10.1155/2020/5053923.
- [22] 齐卓. 分析急性细菌性结膜炎中表皮葡萄球菌与金黄色葡萄球菌的菌群及耐药性特点[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(1): 107-109.
- [23] 岳娟, 王春梅, 吕奇学, 等. 眼前节不同部位分离出的耐药葡萄球菌对常用眼用抗生素的敏感性分析[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(8): 598-605.
- [24] Sanders ME, Taylor S, Tullios N, et al. Passive immunization with Pneumovax(R) 23 and pneumolysin in combination with vancomycin for pneumococcal endophthalmitis [J]. *BMC Ophthalmology*, 2013, 13: 8. doi: 10.1186/1471-2415-13-8.
- [25] 朱俊峰, 谢晓露, 夏红和, 等. 眼部感染性疾病病原菌

- 分布及耐药性分析[J]. 汕头大学医学院学报, 2023, 36(1): 1-5.
- [26] Fowler TE, Bloomquist RF, Sakhalkar MV, et al. Chronic purulent conjunctivitis associated with extensively drug-resistant pseudomonas aeruginosa [J]. JAMA Ophthalmol, 2023, 141(6): 609-610.
- [27] Fahimeh AA, Zohreh A, Zohreh N, et al. Microbiological profile of ocular infection; a large retrospective study [J]. Iran J Public Health, 2022, 51(6): 1419-1427.
- [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): 5460. doi: 10.18240/ijo.2020.01.08.
- [29] Chen L, Fu T, Gu H, et al. Trends in dacryocystitis in China: a STROBEcompliant article [J]. Medicine, 2018, 97(22): e11318. doi: 10.1097/MD.00000000000011318.
- [30] Joseph J, Karoliya R, Sheba E, et al. Trends in the microbiological spectrum of nonviral keratitis at a single tertiary care ophthalmic hospital in India: a review of 30 years [J]. Cornea, 2023, 42(7): 837-846.
- [31] 闫语, 曾澳, 何宇茜. 感染性角膜炎的模型制备[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(5): 125-131.
YAN Yu, ZENG Ao, HE Yuxi. Model preparation of infectious keratitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(5): 125-131.
- [32] Deorukhkar S, Katiyar R, Saini S. Epidemiological features and laboratory results of bacterial and fungal keratitis: a five-year study at a rural tertiary-care hospital in western Maharashtra, India [J]. Singapore Med J, 2012, 53(4): 264-267.
- [33] Taylor PR, Roy S, Meszaros EC, et al. JAK/STAT regulation of Aspergillus fumigatus corneal infections and IL-6/23-stimulated neutrophil, IL-17, elastase, and MMP9 activity [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2016, 100(1): 213-222.
- [34] Asbell PA, Sanfilippo CM, Sahn DF, et al. Trends in antibiotic resistance among ocular microorganisms in the United States from 2009 to 2018 [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(5): 439-450.

(编辑:刘霞)