

广东地区感染性角膜溃疡病原学及相关因素分析

刁红星, 何梅凤, 顾建军

(中山大学中山眼科中心, 广东广州 510060)

摘要:【目的】了解感染性角膜溃疡发病特点及病原学分布特征,为临床合理诊治提供依据。【方法】收集中山眼科中心 2004–2011 年 924 例诊断为感染性角膜溃疡患者的临床资料,对其细菌和真菌的分布特征、发病高峰、人群特征、发病诱因等进行回顾性分析。【结果】病原特征显示:924 例患者中,389 例病原菌培养阳性,其中细菌 162 例,真菌 209 例,真菌和细菌混合感染 18 例;细菌以表皮葡萄球菌最多,共 76 株(占 42.22%),其次为铜绿假单胞菌,39 株(占 21.67%);真菌以镰刀菌属最多,共 86 株(占 36.12%),其次为曲霉菌属和蠕孢菌属,分别为 46 株(占 20.26%)和 43 株(占 18.94%)。细菌中 G-杆菌呈上升趋势,真菌中蠕孢菌属及毛霉菌近年呈上升趋势,而镰刀菌属近 3 年下降明显。流行病学特征显示:924 例患者以男性居多,共 611 例(占 66.12%),发病年龄以 40~60 岁为主,共 431 例(占 46.65%),职业主要是农民,有 512 例(占 55.41%),10~12 月为高发季节,外伤是主要诱因。【结论】广东地区感染性角膜溃疡患者以中老年男性农民为主,其发病与农业活动密切相关,主要致病细菌为表皮葡萄球菌,真菌为镰刀菌属。

关键词: 角膜溃疡;病原学;流行病学

中图分类号:R772.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2012)06-0856-05

Microbial Keratitis in Guangdong Province: Microbiology and Risk Factors Study

DIAO Hong-xing, HE Mei-feng, GU Jian-jun

(Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:【Objective】To study the profile of microbial keratitis in Guangdong province with special focus on clinical presentations and causative organisms.【Methods】A retrospective analysis of all patients admitted in Zhongshan Ophthalmic Center over a period of 8 years from 2004 to 2011 was performed. A total of 924 patients with microbial corneal ulcer were analyzed. Data collected from medical records were demographic features, predisposing factors, and causative organism.【Results】Out of 924 patients, 389 were positive cultures. Of those individuals with positive cultures, 162 had pure bacterial infection, 209 had pure fungal infection and 18 had mixed growth. The most common causative bacteria isolated was *Staphylococcus epidermidis* (76,42.44%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (39, 21.67%); The most common causative fungus isolated was *Fusarium sp.* (86,36.12%), followed by *Aspergillus sp.* (46,20.26%) and *Helminthosporium sp.* (43,18.94%). Compared to the past study in Zhongshan Ophthalmic Center, the percentage of gram negative bacilli in bacteria and *Helminthosporium sp.* and *Aspergillus sp.* in fungus were rising, and the percentage of *Fusarium sp.* was declining in recently 3 year. Of all individuals, 611 (66.12%) were male patients and a peak incidence age from 40 to 60 years old (46.65%). Most of the patients were peasant (512, 55.41%) and the peak incidence season was from October to December. The ocular trauma was the most commonly identified predisposing factor.【Conclusion】The peasant of the middle age and elderly represented a distinct clinical group in the context of microbial keratitis in Guangdong province. Ocular trauma in agriculture were the major predisposing factors. The most common causative organisms were *Staphylococcus epidermidis* in bacteria and *Fusarium sp.* in fungus.

Key words: corneal ulcer; microbiological data; epidemiology

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2012,33(6):856-860]

感染性角膜炎是常见且致盲率较高的眼科疾病之一,而角膜溃疡是致盲的主要原因,其主要病

原菌为细菌和真菌。目前,国内外对该病流行病学的调查为探讨此类感染性疾病的发病机理、治疗

收稿日期:2012-06-13

基金项目:广东省医院药学研究基金(2012A18)

作者简介:刁红星,硕士,主管药师,E-mail:diaohx@mail.sysu.edu.cn; *通信作者:何梅凤,硕士,副主任药师,E-mail:zochmf@163.com

及预防提供了一定的基础,但由于受到环境、卫生条件,以及广谱抗菌药的广泛应用和细菌本身生物学特征的变迁等多种因素的影响,使得病原菌的分布特征及相关发病因素存在地域和时间差异,从而为该病的临床诊断和治疗带来一定的挑战。本研究通过分析中山眼科中心 2004-2011 年感染性角膜溃疡患者的临床和实验室资料,了解近年此类疾病的流行病学特征,为临床提供有益的信息。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

收集我中心 2004-2011 年 924 例诊断为感染性角膜溃疡患者的相关临床资料,对其职业、疾病诱发因素、发病季节、微生物检查结果等方面进行回顾性分析。

1.2 实验室检查方法

1.2.1 细菌培养及鉴定 将采集标本置营养肉汤中,35~37℃培养 24~48 h 后转种血平板培养,并根据血平板上生长菌落的特征及革兰氏染色的结果进行初步分离鉴定,然后通过全自动微生物鉴定系统(法国生物梅里埃公司的 VITEK 32 型)鉴定菌种。

1.2.2 真菌培养及鉴定 常规将标本接种沙氏培养基,于 25℃恒温箱培养 7~10 d,然后根据真菌菌落外观、菌丝、孢子及菌细胞形态及生长排列等进行菌种鉴定。

2 结 果

2.1 患者的年龄性别分布

924 例患者中,男 611 例,女 313 例,男女比例为 1.95:1,年龄最小 5 月,最大 83 岁,平均(43.24±16.09)岁,41~60 岁为高发人群,具体年龄性别分布见图 1。

2.2 患者的职业分布

924 例患者职业以农业人员居多,其次为生产工人,具体见表 1。

2.3 发病季节分布

从就诊月份看,感染性角膜溃疡最常发生于 10~12 月,其次为 7 月和 1 月,具体月份分布见图 2。

2.4 发病诱因

发病诱因以外伤最常见,有外伤史者 491 例,占 53.14%,包括植物性外伤、沙石、灰尘、金属异物、化学伤等。其他诱因包括电焊光刺激、眼睛长期暴露、眼表慢性疾病、眼科手术、激素的长期应用等。此外,还有相当一部分患者是在无明显诱因的情况下发病的,占 34.63%。

2.5 菌种分布

924 例患者中,有 389 例患者细菌和真菌培养为阳性,总阳性率为 42.10%。其中仅培养出细菌

表 1 感染性角膜溃疡患者的职业分布

Table 1 The vacation distribution in infective corneal ulcer patients

Occupation	Numbers	Percentage / %
Farmer worker	512	55.41
Physical laborer	141	15.26
Students and preschoolers	100	10.82
Office worker	70	7.58
Teacher	21	2.27
Others	80	8.66
Total	924	100.00

表 2 细菌菌种分布

Table 2 The genus distribution of positive bacterial cultures

Species	Numbers	Percentage / %
Gram positive coccus	96	53.33
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	76	42.22
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	5.00
<i>Staphylococcus simulans</i>	3	1.67
<i>Staphylococcus tetragenus</i>	3	1.67
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	1.11
Others	3	1.67
Gram negative bacilli	75	41.67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39	21.67
<i>Escherichia coli</i>	11	6.11
<i>Bacillus proteus</i>	7	3.89
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1.67
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1.67
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	1.11
Others	10	5.55
Gram positive bacilli	9	5.00
<i>Bacillus subtilis</i>	5	2.78
<i>Coryneba cterium</i>	2	1.11
Others	2	1.11

的有 162 例,仅培养出真菌的有 209 例,同时培养出真菌和细菌的有 18 例。因此,共培养出 407 株病原菌,其中细菌 180 株,真菌 227 株。细菌以 G⁺ 球菌及 G⁻ 杆菌居多,其中表皮葡萄球菌最为常见,其次为铜绿假单胞菌,具体见表 2。真菌以镰刀菌属、曲霉菌属及蠕孢菌属居多(表 3)。

表 3 阳性真菌菌种分布

Table 3 The genus distribution of positive fungal cultures

Species	Numbers	Percentage / %
<i>Fusarium sp.</i>	82	36.12
<i>Fusarium solani</i>	64	28.19
<i>Fusarium hivale</i>	11	4.85
<i>Fusarium moniliforme</i>	4	1.76
<i>Fusarium poae</i>	2	0.88
<i>Fusarium xyssporum</i>	1	0.44
<i>Aspergillus sp.</i>	46	20.26
<i>Aspergillus fumigatus</i>	15	6.61
<i>Aspergillus niger</i>	12	5.29
<i>Aspergillus terreus</i>	9	3.96
<i>Aspergillus flavus</i>	9	3.96
Unidentified specie	1	0.44
<i>Helminthosporium sp.</i>	43	18.94
<i>Helminthosporium sorokinianum</i>	43	18.94
<i>Curvularia sp.</i>	21	9.25
<i>Curvularia geniculata</i>	21	9.25
<i>Mucor sp.</i>	14	6.17
<i>Penicillium sp.</i>	11	4.85
<i>Saccharomyces sp.</i>	5	2.20
<i>Mycelia sterilia</i>	5	2.20

2.6 菌种分布变迁

2.6.1 不同年份细菌分布变化 从各年度不同细菌菌属分布情况看,革兰阳性球菌在 2004-2009 年变化不大,革兰阴性杆菌则呈上升趋势,近 4 年均未有检出革兰阳性杆菌,阳性细菌数量总体呈下降趋势(图 3)。

2.6.2 不同年份主要致病真菌分布变化 从各年度主要致病真菌菌属分布情况看,镰刀菌属近 3 年下降明显,曲霉菌虽有波动,但总体变化不显著,而蠕孢菌属和毛霉菌属则总体呈上升趋势(图 4)。

3 讨论

感染性角膜溃疡是一种严重且治疗棘手的眼

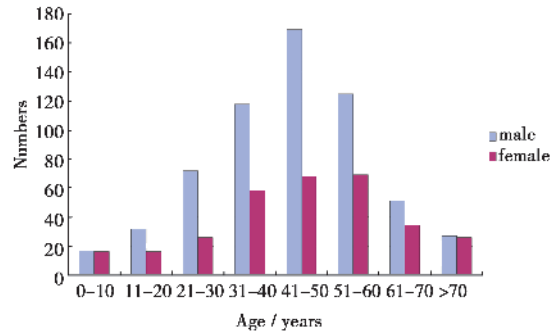


图 1 感染性角膜溃疡患者年龄分布

Fig.1 Distribution of age in patients with infective corneal ulcer

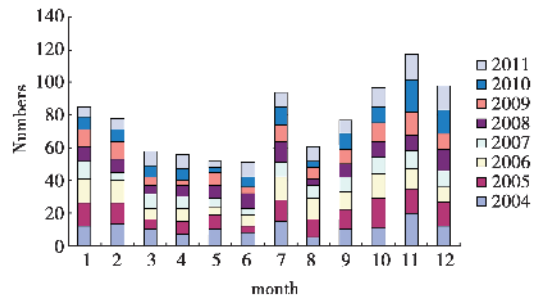


图 2 角膜溃疡患者发病季节分布图

Fig.2 The season distribution in infective corneal ulcer patients

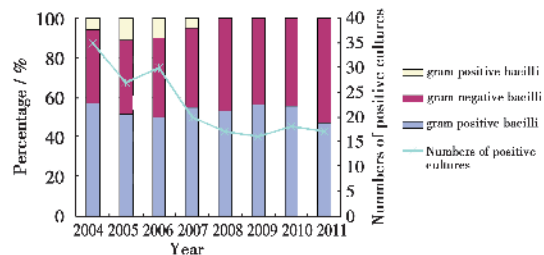


图 3 不同年份致病细菌菌属变化

Fig.3 The distribution of pathogenic bacterium in different years

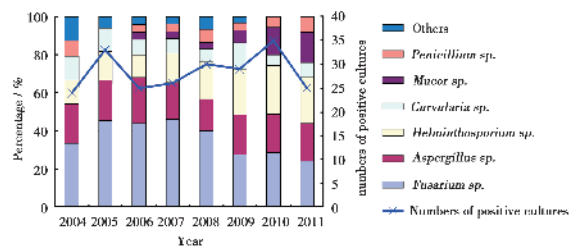


图 4 不同年份主要致病真菌菌属变化

Fig.4 The distribution of common pathogenic fungi in different years

病,其病情发展快且致盲性高,初始的治疗对疾病的控制至关重要,而流行病学特点是该病初始经验治疗的重要依据,对疾病的诊治具有重要的临床指导意义。从本调查结果看,本地区发病患者以41~60岁的男性中老年农业人员居多,和我国福州地区近年报道的一致^[1],但与河南地区的发病年龄(21~40岁最多)有所不同^[2]。其原因可能与本省近年大量的青壮年农民外出城市务工,中老年是目前农村劳动的主力有关。发病时间相对集中于10~12月和7月,因为这几个月为我省的夏收和秋收季节,农业性外伤为角膜被病原菌感染提供了机会;而1月发病也相对较高的原因可能与部分偏远山区农民在外伤早期没有引起重视或在当地治疗一段时间后无效,导致角膜溃疡甚至穿孔后才转到我院有关。发病诱因主要是外伤,和国内其他地区及发展中国家一致^[3-7],但有别于某些发达国家的报道,如美国波士顿、澳大利亚东南部及日本等地区^[8-10],其首要致病因素是配戴角膜接触镜,而新西兰则以眼科手术为主要诱因^[11]。因此,医务工作者应针对我国感染性角膜溃疡的发病特点,加强对广大人民群众的安全教育,提高农民自我保护意识。

引起感染性角膜溃疡的病原菌有多种,其中细菌和真菌为主要致病菌,但不同地区和不同时间,菌种分布可能存在一定的差异,因此,病原菌培养对治疗方案的选择发挥了重要的作用。本研究显示感染性角膜溃疡细菌和真菌培养总阳性率为42.10%,其中细菌、真菌培养阳性率分别为19.48%和24.58%,此结果与国内其他地区报道相近^[4,12]。但细菌阳性率远远低于国外某些地区的报道^[5-6],造成此差别的主要原因可能与我国患者在取材前多数已使用抗菌药物有关。从病原菌分布看,阳性细菌以G⁺球菌及G⁻杆菌为主,其中检出率最高的是表皮葡萄球菌,其次是铜绿假单胞菌,提示这两种细菌可能是本地区近年细菌性角膜溃疡的主要致病菌。此结果与本地区早年的报道有差异^[13],铜绿假单胞菌已由上世纪七八十年代的41.7%下降至20.1%,表皮葡萄球菌则由第四位上升到第一位。而从近年国内外感染性角膜炎的病原菌分布看,不同国家或地区的首要致病菌有所差别,如我国北方地区、台湾、马来西亚、印度北部等地区的首要致病菌是铜绿假单胞菌,其次才是表皮葡萄球菌^[3-5,7,14],而在土耳其、新西兰、巴拉圭

等国家,表皮葡萄球菌为首要致病菌^[6,11,15]。此外,从近几年细菌变迁看,G⁺球菌虽有波动,但变化不明显,G⁻杆菌则呈下降趋势。因此临床医生在选择治疗方案时,应密切关注菌种的分布及其变化。

在真菌分布方面,我院近年真菌性角膜溃疡的致病菌以镰刀菌属和曲霉菌属居多。此结果和我国北方地区报道的相比^[3-4,16],镰刀菌属较北方地区(占51.21%~73.32%)低,曲霉菌属则较北方地区(占12.08%~17.07%)高;同时,蠕孢菌属在北方地区非常少见,在我院却是第三常见致病真菌。此外,在发展中国家印度,其南方地区报道的结果与本研究较相近^[7],而北方地区的首要致病真菌为曲霉菌属,其次为弯孢霉属,镰刀菌属仅居第三^[17],与本调查结果有所差别;在发达国家美国,北部地区纽约以念珠菌为首要致病菌,东部地区波士顿以往以酵母菌为主,近年则发生了一些变化,以丝状真菌为主^[8,18],菌种分布和本结果明显不同。另外,从近8年真菌菌种的变迁看,菌种的分布发生了一些变化,如镰刀菌属近3年下降明显,而以往我院较少见的一些真菌,如禾草蠕孢霉和毛霉菌则上升趋势明显,应引起临床医生的重视。

由于本研究的资料只来自于中山眼科中心的就诊患者,可能存在地域及就诊人群的限制性。但本中心作为全国最大的眼科专科医院之一,有来自全国各地的患者,其中以广东地区患者为主,因此对广东地区角膜溃疡的发病特点及致病菌分布有一定的代表性,对临床防治该病有重要的参考价值。

参考文献:

- [1] 刘昭升,谢素贞,闫蕾. 福建地区真菌性角膜炎的流行病学研究[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(5): 976-977.
- [2] 王丽娅,杨子建,张月琴,等. 河南地区真菌性角膜炎病因学及流行病学分 [J]. 中国实用眼科杂志, 2006, 24(3): 331-333.
- [3] 钟文贤,孙士营,赵靖,等. 1054例化脓性角膜炎的回顾性分析[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(3): 245-250.
- [4] 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.
- [5] Norina TJ, Raihan S, Bakiah S, et al. Microbial keratitis: aetiological diagnosis and clinical features in

- patients admitted to Hospital Universiti Sains Malaysia [J]. Singapore Med J, 2008, 49(1): 67-71.
- [6] Yilmaz S, Ozturk I, Maden A. Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review [J]. Int Ophthalmol, 2007, 27(4): 261-268.
- [7] Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, et al. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2007, 14(1): 61-69.
- [8] Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal keratitis: Changing pathogens and risk factors[J]. Cornea, 2009, 28(6): 638-643.
- [9] Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis [J]. Cornea, 2008, 27(1): 22-27.
- [10] Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus and Methicillin-resistant staphylococcus epidermidis infections in the cornea [J]. Cornea, 2002, 21(7): S94-S101.
- [11] Wong T, Ormonde S, Gamble G, et al. Severe infective keratitis leading to hospital admission in New Zealand [J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(9): 1103-1108.
- [12] 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]. 眼科研究, 2007, 25(4): 306-309.
- [13] 卢嘉彪, 陈家祺. 广州地区细菌及真菌性感染角膜病的病原体分析[J]. 实用眼科杂志, 1989, 7(7): 401-404.
- [14] 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.
- [15] Laspina F, Samudio M, Cibils D, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay [J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 42(3): 204-209.
- [16] 马灵军, 张丽娟, 贺丹, 等. 吉林省真菌性角膜炎病原学分析[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(1): 106-107.
- [17] Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in North India[J]. Cornea, 2005, 24(1): 8-15.
- [18] Ritterband DC, Sedor JA, Shah MK, et al. Fungal keratitis at the New York Eye and Ear Infirmary [J]. Cornea, 2006, 25(2): 264-267.

(编辑 刘清海)

.....

(上接第 851 页 from page 851)

- (10): 2909-2916.
- [2] Thompson DA, Cormier EG, Dragic T. CCR5 and CXCR4 usage by non-clade B human immunodeficiency virus type 1 primary isolates[J]. J Virol, 2002, 76(6): 3059-3064.
- [3] 韩燕星, 蒋建东. CCR5:HIV-1 药物的新靶点[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(5): 635-639.
- [4] Baba M, Nishimura O, Kanzaki N, et al. A small-molecule, non-peptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1999, 96(10): 5698-5703.
- [5] Heredia A, Amoroso A, Davis C, et al. Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV β -chemokines: An approach to suppress R5 strains of HIV-1[J]. PNAS, 2003, 100(18): 10411-10416.
- [6] 马新锋, 张先恩, 胡勤. 以 CCR5 为作用靶点的抗艾滋病药物的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(6): 659-663.
- [7] Carol JR, Jennifa G, Vicki L, et al. Molecular cloning and functional characterization of a novel human CC chemokine receptor (CCR5) for RANTES, MIP-1 β , and MIP-1 α [J]. J Biol Chem, 1996, 271(6): 17161-17166.
- [8] Christophe C, Sunil K, Ahuja H, et al. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1 α , MIP-1 β , and RANTES[J]. J Leukoc Biol, 1996, 60(1): 147-152.
- [9] Kalpesh P, Vishwa DD, Jun HL, et al. The GHS-R Blocker D-[Lys3] GHRP-6 Serves as CCR5 Chemokine Receptor Antagonist[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(1): 51-58.
- [10] 邓小玲, 李克. 辅助受体 CCR5 基因多态性及其研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 2004, 2(27): 37-39.
- [11] Tatsuyoshi K, Shannon EB, Awet A, et al. PSC-RANTES Blocks R5 human immunodeficiency virus infection of langerhans cells isolated from individuals with a variety of CCR5 diplotypes[J]. J Virol, 2004, 78(7): 7602-7609.
- [12] Sun HX, Feng LX, Li YC, et al. Viral MIP α homologous with human MIP-1 α acts on HIV co-receptor CCR5[J]. Chn Sci Bull, 2001, 46(8): 1308-1312.

(编辑 孙慧兰)