

• 调查报告 •

2010~2012 年医院感染真菌的临床分布及耐药性分析

李文波, 刘丽华, 张玉娟, 卢青云, 王 沛, 刘 媛
(甘肃省第二人民医院检验科, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 了解医院感染真菌菌株临床分布及耐药现状,以指导临床合理用药,为减少真菌感染提供试验依据。方法 回顾性调查 2010 年 1 月至 2012 年 12 月医院住院患者发生真菌感染的相关资料及药敏试验结果,并对 1 789 例医院真菌感染进行分析。结果 3 年间共检出院内真菌感染 1 789 例,总分离率为 16.9%,2010~2012 年真菌检出率分别为 14.8%、16.3%、19.6%,真菌种类以假丝酵母菌为主,占 90.9%,以白色假丝酵母菌最多,65.7%,其次是克柔假丝酵母菌 144 株和热带假丝酵母菌 192 株,比例分别为 8.86%、11.8%。痰液、尿液、大便是检出真菌菌株最多的标本,构成比分别占 76.7%、7.77%、6.04%,多发于老年患者。真菌感染患者主要来自呼吸科、老年科、ICU、神经内科、心血管内科等科室。体外药敏实验两性曲霉 B、制霉菌素敏感率最高,分别为 98.5%、97.9%,对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑的耐药率分别为 25.7%、26.6%、35.1%、41.6%。结论 假丝酵母菌是医院发生院内感染最常见的真菌,耐药性有增长趋势。应对分离菌株进行药敏试验,根据实验室的药敏试验结果指导临床合理。

关键词:院内感染; 真菌; 酵母菌属; 抗药性; 微生物; 微生物敏感性试验
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.027 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)18-2409-02

Clinical distribution and drug resistance analysis of nosocomial fungal infection from 2010 to 2012
Li Wenbo, Liu Lihua, Zhang Yujuan, Lu Qingyun, Wang Pei, Liu Yuan

(Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730000, China)
Abstract: Objective To investigate the clinical characters and drug resistance of infection fungal in nosocomial infection, and to provide the experimental evidence for reducing fungal infections. **Methods** The related clinical data and results of drug sensitivity tests of fungal infection in the Peoples Hospital islated from December 2010 to December 2012 were retrospectively analyzed, 1 789 cases of nosocomial fungal infection in the hospital were analyzed. **Results** Totally 1 789 strains of nosocomial fungal infection were detected during stree year period, the total detection rate was 16.9%, the detection rate of fungi from 2010 to 2012 were 14.8%, 16.3%, 19.6%. The mian pathogen of invasive fungal infection was Candida spp(90.9%). The most of them were Candida albicans (65.7%), candida krysei was 144 strais(8.86%), Candida tropicalis was 192 strais(11.8%)., most fungi were found in sputum 76.7%, urine 7.77% and stool specimens 6.04%. It was more likely to affect the elderly. The patients with invasive fungal infections were mainly from respiratory department, senile, ICU department, neurology department, cardiovascular medicine department. There had a highest susceptibility rate to amphoterien B and enzyme bacteria according to drug sensitivity tests invitro, the drug susceptibility rate to amphoterien B and enzyme bacteria were 98.5%, 97.9%. the drug resistant rate to 5-fluorocytosine, fluconazoie, voriconazol, ITCaconazole were 25.7%, 26.6%, 35.1%, 41.6%. **Conclusion** Candida albicans been one of the most commun-pathogens proceed from senile patients and that drug resistanceIncreasing nos)comial infection. usceptibility test should be conducted on isolates of fungus and its results will guide us to use drugs appropriately and prevent infection effectively in Clinic practice.
Key words: nosocomial infection; fungi; saccharomyces; drug resistance, microbial; microbial sensitivity tests

随着器官移植的开展、广谱抗菌药物和免疫抑制剂的临床广泛使用,医院内全身性真菌感染发生率显著增高,尤其是深部假丝酵母菌感染呈上升趋势,平时不致病的构成人体正常菌群的一些假丝酵母菌,由于人体免疫功能低下感染人体而成为条件致病性真菌^[1]。由于真菌引起的临床感染日益增多,同时也产生了耐药菌株,给临床治疗带来很大困难。因此,为探讨医院感染假丝酵母菌的分离情况以及抗菌药物的耐药性,故对本院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月医院临床标本的分离鉴定及药敏进行监测、统计、分析,旨在引起临床医师对假丝酵母菌感染治疗的重视,使临床有效预防假丝酵母菌感染,合理使用抗假丝酵母菌药物,以便能为临床诊断、治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院自 2010 年 1 月至 2012 年 12 月各

科室住院患者的临床标本 10 620 份,以呼吸科、ICU 病房、老年科、内分泌科、传染科、外三科为主,标本以痰液、尿液、咽拭子等。

1.2 方法 采用常规方法接种沙包弱琼脂和科玛嘉假丝酵母菌显色培养基(郑州博塞生物制品公司)上,35℃ 24~48 h 孵育,通过培养基菌落颜色和革兰染色进行判定,个别菌株用法国生物梅里埃 ATB:ID32C 酵母菌及酵母菌鉴定板条,均按说明操作。

1.3 药敏试验 用 ATB-Fungus(法国生物梅里埃公司)药敏试剂条,对分离的假丝酵母菌做常规定量药敏试验,质控菌株白色假丝酵母菌 ATCC90028 来源于省检验中心。

2 结 果

2.1 真菌鉴定结果及检出率构成比 3 年间共送检真菌培养标本 10 620 份,检出真菌 1 789 株,总分离率为 16.9%,2010~2012 年院内感染真菌检出率分别为 14.8%、16.3%、

19.6%,1 789 株真菌的种类以假丝酵母菌属为主 1 626 株(90.9%),毛霉菌属、曲霉菌属 163 株(9.11%)。

2.2 3 年间真菌菌种分布构成比 见表 1。

表 1 3 年间真菌菌种分布构成比[n(%)]			
菌种	2010 年	2011 年	2012 年
白色假丝酵母菌	306(64.8)	334(59.3)	428(57.9)
热带假丝酵母菌	58(11.9)	61(10.8)	73(9.88)
克柔假丝酵母菌	31(6.37)	45(8.00)	68(5.82)
光滑假丝酵母菌	20(4.11)	31(5.51)	43(6.22)
近平滑假丝酵母菌	18(4.00)	21(3.73)	29(3.92)
其他假丝酵母菌	19(3.90)	20(3.55)	21(2.84)
毛霉菌属	24(4.92)	35(5.15)	48(5.82)
曲霉菌属	11(2.25)	16(1.78)	29(2.57)
合计	487(100.00)	563(100.00)	739(100.00)

2.3 标本来源分布 临床标本以痰液为主,痰液 1 353 株(76.7%)、尿液 139 株(7.77%)、粪便 108 株(6.04%)、咽拭子 69 株(3.86%)、分泌物 28 株(1.57%)、血液 2 株(0.11%)、其他标本 70 株(3.91%)。

2.4 真菌感染的主要科室分布及构成比 重要科室分布以呼吸内科 1 019 株(56.9%)、ICU 科 194 株(10.8%)、老年病科 218 株(12.2%)、心血管科 78 株(4.36%)为主,在 1 789 例医院真菌感染的患者中,大多数患有慢性基础疾病。

2.5 1 626 株假丝酵母菌的体外药敏试验 见表 2。

表 2 3 年间 1 626 株假丝酵母菌的体外药敏结果比较[n(%)]			
药物	2010 年(n=452)	2011 年(n=512)	2012 年(n=662)
5-氟胞嘧啶	89(19.7)	132(25.80)	197(29.7)
两性曲霉 B	0(0.0)	8(1.56)	16(2.41)
氟康唑	102(22.6)	108(21.10)	223(33.7)
伊曲康唑	157(34.7)	191(37.30)	329(49.7)
伏立康唑	112(24.8)	177(34.60)	282(42.6)
制霉菌素	0(0.0)	10(1.95)	24(3.62)

3 讨 论

近年来,由于广谱抗菌药物、糖皮质激素的广泛应用,器官移植、化疗、免疫抑制剂的应用,各种侵袭性操作的广泛应用,破坏人体天然免疫屏障,造成假丝酵母菌感染,免疫抑制剂、激素治疗可使患者抵抗力下降,在治疗过程中不断使用大量抗菌药物及多种抗菌药物过量使用现象,使体内正常菌群被杀灭,失去了正常菌群的拮抗保护,导致菌群失调而诱发假丝酵母菌感染。它是继革兰阴性杆菌后,在医院所有院内真菌感染中居第一位,假丝酵母菌引起的血源性感染是住院患者感染和死亡的重要原因^[2]。

本研究结果显示,3 年间共送检真菌培养标本 10 620 份,检出真菌 1 789 株,总分离率为 16.9%,2010~2012 年院内感染真菌检出率分别为 14.8%、16.3%、19.6%,医院真菌感染明显逐年上升,1 789 株真菌的种类以假丝酵母菌属为主,占 90.9%(1 626 株),本研究显示假丝酵母菌菌种历来以白色假丝酵母菌为主,所占比例最高达 65.7%,高于贺密会等^[3]报

道的 54.3%,苏芬等^[4]报道的 56.1%,与夏涵等^[5]报道的 62.9%比较接近。但低于朱灿宏等^[6]报道的 66.7%。其次是克柔假丝酵母菌和热带假丝酵母菌,比例分别为 8.56%、11.0%。从假丝酵母菌的标本来源来看,以下呼吸道感染的痰液标本假丝酵母菌的感染率最高,达 76.7%,高于魏宏莲等^[2]报道的 65.7%,表明下呼吸道感染是医院真菌感染的主要临床类型。检出率主要分布于呼吸内科、ICU 科、老年科,这些科室的患者是一群特殊的易感人群,慢性阻塞性、支气管扩张、肺癌等基础病,而且长期卧床免疫力低下,抵抗力差,极易患各种感染性疾病,进而继发真菌感染。因此,应对医院危重患者、老年患者倍加关注,密切监视患者的体征变化,严格各项医疗操作的无菌要求,降低真菌感染的发生率。白色假丝酵母菌致病性较其他念珠菌强,侵犯全身脏器,应引起临床足够重视。临床上常引起人类感染的念珠菌主要是白假丝假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌,这可能与该菌对宿主细胞有很强黏附性有关^[7-8]。体外药敏结果显示 6 种假丝酵母菌药物对 3 年分离出的 1 626 株假丝酵母菌均有不同程度的抗菌活性,5-氟胞嘧啶、氟康唑的敏感率有所降低,这与许晓倩等^[9]报道 5-氟胞嘧啶 100%敏感有所不符。尤其是伏立康唑、伊曲康唑的耐药率最高,氟康唑、伊曲康唑可有效抑制假丝酵母菌固醇合成,使细胞膜通透性发生改变而达到杀菌作用,是治疗假丝酵母菌感染的理想药物^[10],但随着抗假丝酵母菌药物的无指征的大量使用,使得氟康唑、伊曲康唑的临床耐药率逐渐上升,造成临床用药困难。多数假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、5-氟胞嘧啶这些临床上常用抗假丝酵母菌药物显示出高度耐药,通过实验结果看,两性曲霉 B、制霉菌素的敏感率最高,各类假丝酵母菌敏感率均在 90%以上,两性曲霉 B 虽然其敏感率较高,是治疗深部假丝酵母菌的首选药物但较严重的不良反应限制了其临床应用,仍不宜为一线用药^[11]。制霉菌素只用于口服及肠道,对呼吸道感染的假丝酵母菌口服效果不好。这使得药物控制真菌感染面临很大的难度。要控制医院真菌感染的发生率,关键是临床微生物室要加强对假丝酵母菌的检出及药敏检测,努力提高感染性疾病诊断的准确性,同时对有院内假丝酵母菌感染高危因素存在的患者进行监控,在做普通细菌培养的同时,及时做假丝酵母菌培养,并根据药敏试验结果合理使用抗假丝酵母菌药物,从而使感染得到及时控制和有效治疗。

参考文献

[1] 刘锡光. 现代诊断微生物学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 793-794.

[2] 魏宏莲,时东彦,赵建宏. 2007-2008 年医院内假丝酵母菌的流行现状[J]. 江苏医药,2011,37(1):221-222.

[3] 贺密会,裴保香,钟晓龙. 296 例医院内真菌感染分析[J]. 中国药物应用与监测,2012,9(1): 40-42.

[4] 苏芬,倪广臻,徐森,等. 医院感染假丝酵母菌属的临床分布及抗真菌药物敏感分析[J]. 中华医院感染杂志,2009,19(6):692-694.

[5] 夏涵,张晓兵,黄君富,等. 978 株临床分离的真菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染杂志,2009,12(14):1892-1894.

[6] 朱灿红,庄志,李宏,等. 老年病房院内肺部感染病原菌特点及耐药性分析[J]. 江苏医药,2007,33(4):427-428.

[7] 和丽佳,吕罕铨,雷雅燕. 白色假丝酵母菌及其相关基因的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2013,40(1):90-93.

[8] 黄静,张天托,朱家馨,等. 下呼吸道分离白色(下转第 2412 页)

2.3 真菌血流感染在不同科室的分布特点 干部病房检出率最高,占 38.6%。其次是 ICU、感染内科、消化内科、外科及其他科室。

2.4 真菌血流感染患者所患疾病的分布情况 合并心肺疾病的患者居多,除此之外的疾病还有恶性肿瘤 5 例、脑血管病 4 例、胰腺炎 2 例、糖尿病性坏疽性周围血管病 2 例、嗜血细胞综合征 1 例、下肢动脉粥样硬化闭塞症 1 例、早产儿 1 例。

2.5 真菌药物敏感性特点 所有念珠菌对两性霉素 B、5-氟胞嘧啶和伏立康唑均敏感。仅一例患者分离出的光滑念珠菌,氟康唑 MIC 为 16 mg/dL,为剂量依赖性敏感(SDD),伊曲康唑 MIC 为 1 mg/dL,为耐药。

3 讨 论

血流感染是指病原微生物侵入血流,并可随血行播散的感染,主要有细菌血症、真菌血症和病毒血症。血流感染是一种全身性疾病,严重者可引起弥漫性血管内凝血、多脏器功能衰竭,甚至休克^[6-7]。

真菌所引起的血流感染近些年来越来越受重视。该类血流感染的患者大多数有严重的基础疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤及免疫功能低下或受抑制^[8],而且这些患者在临床治疗过程中,往往需要长期使用抗菌药物、免疫抑制剂或者激素,以及施用动静脉插管和气管插管等侵入性治疗,而这些均为真菌感染的高危因素^[9]。同时,大部分病例存在不同程度的多脏器功能不全,对抗真菌药物的耐受能力差,不能足量足疗程使用抗真菌药物,故造成临床预后欠佳,这使得真菌血流感染成为感染治疗中十分棘手的问题^[10]。

白色念珠菌在本研究中为血流感染中分离率最高的真菌,同国内的一项研究结果^[11]较一致,而日本的一项相关研究结果^[12]亦指出白色念珠菌占其真菌血流感染的第一位约 39.0%,其次为光滑念珠菌占 22.0%,与本研究相似,这可以给经验性的抗真菌治疗带来一定帮助。

本研究分析结果指出本院干部病房的真菌血流感染检出率较高,考虑与该病区收治的患者均为老年人有关。这些患者多数合并有心脑血管疾病以及慢性肺病等,是发生真菌血流感染的高危人群,故应作为真菌血流感染的重点监测病区。本研究药敏结果提示,本院血流感染所检出的念珠菌对两性霉素 B、5-氟胞嘧啶及唑类药物表现出较高的敏感性,但仍不容忽视一些耐药菌株的出现。目前,血流感染的危害性已引起全球的广泛关注,而真菌引发的血流感染因其较高的病死率更因时刻警惕。因此,对引起真菌血流感染的病原菌的流行病学、药物敏感性特点以及相关耐药机制的研究能够帮助临床医师有效的进行预防和治疗。

参考文献

[1] Deliberato RO, Marra AR, Corrêa TD, et al. Catheter related

bloodstream infection(CR-BSI) in ICU patients;making the decision to remove or not to remove the central venous catheter [J]. PLoS One,2012,7(3):e32687.

[2] Nazar JR,Lavados A,Daher O,et al. Microbiological and epidemiological analysis,and clinical outcome of patients with bloodstream infection from an Esquel hospital in the period 2007-200[J]. Rev Argent Microbiol,2010,42(3):151-164.

[3] Liu JW,Su YK,Liu CF,et al. Nosocomial blood-stream infection in patients with end-stage renal disease;excess length of hospital stay,extra cost and attributable mortality [J]. J Hosp Infect,2002,50(3):224-227.

[4] Prowle JR,Echeverri JE,Ligabo EV,et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit:incidence and attributable mortality[J]. Crit Care,2011,15(2):R100.

[5] Escribano P,Rodriguez M,Sanchez C,et al. Endemic genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital [J]. J Clin Microbiol,2013,51(7):2118-2123.

[6] Lee YT,Kuo SC,Yang SP,et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia;relation to severity of infection [J]. Clin Infect Dis,2012,55(2):209-215.

[7] Mylotte JM,Kahler L,McCann C,et al. Community-acquired bacteremia at a teaching versus a nonteaching hospital;impact of acute severity of illness on 30-day mortality [J]. Am J Infect Control,2001,29(1):13-19.

[8] Torres-Tortosa M,Canueto J,Bascuñana A,et al. Prognostic evaluation of bacteremia and fungemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2002,21(4):262-268.

[9] Jensen,J,Munoz P,Guinea J,et al. Mixed fungemia;incidence,risk factors,and mortality in a general hospital [J]. Clin Infect Dis,2007,44(12):e109-114.

[10] Almirante B,Rodríguez D,Park BJ,et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection;results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003[J]. J Clin Microbiol,2005,43(4):1829-1835.

[11] 周振海,李小银,李娟. 107 例医院内真菌性败血症的临床研究 [J]. 新医学,2004,35(2):92-93.

[12] Fujihara S,Imataki O,Tamai Y,et al. Fungal blood stream infection,its pathogen and antifungal susceptibility in cancer patients [J]. Gan To Kagaku Ryoho,2008,35(13):2383-2387.

(收稿日期:2013-04-08)

(上接第 2410 页)

假丝酵母菌基因型、药敏试验和临床相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(10):1210-1213.

[9] 许晓倩,陈莉,吕书晴,等. 真菌血流感染 57 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3):228-232.

[10] 金有豫. 药理学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001:359-361.

[11] 廖万清,顾菊林. 深部真菌感染治疗的现状与对策[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(2):101-103.

(收稿日期:2013-02-21)