

• 临床检验研究论著 •

侵袭性真菌感染可疑病原菌种分布及其耐药现状

公衍文,李继霞,胡成进[△]

(济南军区总医院实验诊断科,山东济南 250031)

摘要:目的 了解侵袭性真菌感染可疑病原菌种分布及其耐药现状。方法 对 2012 年临床送检各类微生物学标本分离真菌的菌种分布及耐药现状进行统计分析。结果 共分离出酵母样真菌 320 株,以念珠菌为主,呼吸道为其最主要的标本来源(占 64.4%),分离自无菌体液等标本的共 29 株(占 9.1%),6 例念珠菌血症患者 3 例同时导管培养阳性。共分离出曲霉菌 62 株,未分离出接合真菌等其他丝状真菌。氟康唑耐药的念珠菌已达 10%,其中热带念珠菌和光滑念珠菌对氟康唑的耐药率已接近甚至超过 20%,近平滑念珠菌对其仍 100%敏感。结论 导管相关性血流感染(CRBSI)是念珠菌血症的重要来源。曲霉培养阳性,尤其是单次培养阳性不能排除上呼吸道定植。三唑类耐药的念珠菌已不罕见,临床应根据其耐药现状谨慎选择经验用药。

关键词:真菌; 感染; 菌种分布; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-3003-02

Distribution and drug resistance of pathogenic species of invasive fungal infections

Gong Yanwen, Li Jixia, Hu Chengjin[△]

(Jinan Military General Hospital, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To study the distribution and drug resistance of suspected pathogenic species of invasive fungal infections. **Methods** The distribution and drug-resistant status of fungi which were isolated from all kinds of clinical samples in 2012 were analyzed. **Results** 320 strains of yeast-like fungi were isolated, among which *Candida* was the main species. The main source of specimens was respiratory tract (64.4%). 29 strains were isolated from sterile body fluids and other specimens (9.1%). 6 strains were isolated from candidemia, in which 3 cases were catheter culture positive simultaneously. 62 strains of aspergillus were isolated. But there was no other kind of filamentous fungi isolated. Fluconazole-resistant *Candida* accounted for 10%. The fluconazole-resistant rates of *Candida tropicalis* and *Candida glabrata* were closed to or above 20%. Parapsilosis was still 100% sensitive to fluconazole. **Conclusion** Catheter-related bloodstream infections (CRBSI) was an important source of candidemia. Aspergillus culture positive, especially single positive culture could not exclude the upper respiratory tract colonization. Triazole-resistant *Candida* was not uncommon, the drug for the treatment should be carefully chosen based on their current situation of drug resistance.

Key words: fungus; infection; species distribution; drug resistance

随着免疫抑制患者、老年人和糖尿病患者的日益增多,抗生素的大量使用和环境变化,以及导管、介入等诊疗手段的广泛应用,侵袭性真菌感染 (IFI) 已成为医院内感染的常见类型^[1],美国 2004 年住院患者侵袭性真菌感染率是 20 世纪 90 年代的 2.4 倍,病死率为 29%。由于其临床表现常常缺乏特异性,容易导致临床误诊或抗菌药物使用不当,而及时掌握侵袭性真菌感染病原菌的菌种分布及其耐药状况则有助于临床侵袭性真菌感染的正确诊疗。现将本院 2012 年临床送检各类微生物学标本分离真菌的菌种分布及主要病原菌耐药现状报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2012 年度分离自本院门诊和住院患者送检的各类微生物学培养标本,皮肤科送检的疑似浅部真菌感染的标本除外。

1.2 真菌培养、鉴定 按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)^[2]要求进行标本的接种、培养,各种培养基购自济南百博生物技术有限公司。分离菌株经 VITEK-2 compact 60 全自动微生物鉴定系统 YST 卡鉴定(生物梅里埃公司),标准菌株 ATCC 14053 白色假丝酵母菌(KWIK-STIK™)购自美国 MicroBioLogics 公司。

1.3 抗菌药物敏感试验 采用 ATB FUNGUS 3 试剂盒(微量稀释法)检测酵母样真菌对 5 种抗真菌药物(两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)的敏感性。鉴于试验条件未进行丝状真菌的药敏检测。

1.4 统计学处理 采用世界卫生组织 WHONET 5.6 软件进行统计分析,剔除同一患者相同部位重复分离的同一种菌株。

2 结果

2.1 酵母样真菌检出情况 从临床送检的各类标本中共分离出酵母样真菌 320 株,其中 20 株 YST 卡未能鉴定到种,其余 300 株以念珠菌为主,仅有 5 株毛孢子菌和 2 株新型隐球菌,见表 1。标本来源仍以呼吸道为主(占 64.4%),其次是中段尿(占 22.8%)。分离自无菌体液等标本的共 29 株(占 9.1%),6 例念珠菌血症患者中有 3 例同时导管培养出相同病原菌,有 2 例导管培养出念珠菌但血培养为阴性。

2.2 丝状真菌的检出情况 共分离出曲霉菌 62 株,有 5 株来自非呼吸道标本,见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。21 例患者多次培养阳性。未分离出接合真菌(如毛霉)等其他丝状真菌。

2.3 常见念珠菌对三唑类抗真菌药物的耐药现状 见表 3。

表 1 2012 年度酵母样真菌菌种分布及其标本来源(n)

菌种	分离株数量	呼吸道标本	中段尿	粪便*	分泌物	血液	导管	脑脊液	穿刺液	腹水/腹透液	引流液
白色念珠菌	148	114	22	4	3	2	1	—	1	—	1
热带念珠菌	72	43	20	5	1	2	1	—	—	—	—
光滑念珠菌	45	24	15	1	2	—	2	—	—	1	—
未鉴定酵母样真菌	20	11	8	1	—	—	—	—	1	—	—
近平滑念珠菌	10	2	1	—	3	2	1	1	—	—	1
克柔念珠菌	8	6	2	—	—	—	—	—	—	—	—
阿沙毛孢子菌	5	1	3	—	1	—	—	—	—	—	—
葡萄牙念珠菌	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—
季也蒙念珠菌	3	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—
无名念珠菌	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
新型隐球菌	2	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
合计	320	206	73	12	10	6	5	3	2	1	2

*：仅粪便标本涂片可见大量酵母样真菌孢子甚至菌丝，半定量培养结果大于或等于 3+时，方可作为二重感染病原进行鉴定和药敏试验；—：无数据。

表 3 常见念珠菌对三唑类抗真菌药物的耐药率(%)					
药物	白色念珠菌	热带念珠菌	光滑念珠菌	近平滑念珠菌	所有念珠菌
氟康唑	3.0	25.3	19.5	0.0	10.0
伊曲康唑	3.7	30.6	37.2	0.0	15.9
伏立康唑	3.0	26.1	13.7	0.0	9.7

3 讨 论

目前临床分离酵母样真菌菌种分布的特点之一是白色念珠菌虽然仍然最为常见,但非白念的检出越来越多^[3-5]。本组酵母样真菌中白色念珠菌占 46.3%,其次分别是热带念珠菌(22.5%)、光滑念珠菌(14.1%)和近平滑念珠菌(3.1%)。其来源仍以呼吸道标本为主,由于上呼吸道正常情况下可有念珠菌甚至曲霉菌定植,其临床意义存在争议,一般认为从痰标本中分离出念珠菌多提示存在菌群失调,导致抗感染治疗困难,但并不是肺部感染的病原菌,但也有一些强调其临床价值的报道^[6-7]。本文认为首先应该强调必须是良好的痰标本(白细胞数量大于 25 个/低倍视野,鳞状上皮细胞数量则小于 10 个/低倍视野),不能满足此条件的培养结果无意义,其次要进行半定量或定量培养,酵母样真菌培养结果超过 3+,方可作为可疑病原菌继续处理,必要时复查确认,最后也是最重要的是临床医生要结合患者因素、临床特征综合判断。念珠菌血症曾被认为是菌血症的主要类型之一,美国医院感染监测资料(NNIS)显示 1995~2002 年期间念珠菌菌血症占医院获得血流感染中的第 4 位,但本组资料显示念珠菌血症仅 6 例,占全年检出菌血症的 3.5%(6/172),低于以上报道,原因尚有待分析。本组 6 例念珠菌血症中 3 例同时导管培养出相同病原菌,提示多是导管相关性血流感染(CRBSI);也有 2 例仅导管培养阳性,提示导管定植的可能。

曲霉菌是临床分离最常见的丝状真菌,侵袭性曲霉菌感染的及时、准确诊断意义重大^[8],但缺乏特异性的试验或金标准,仍需依靠结合患者因素、临床特征、微生物学证据^[9],以及病理学结果来进行分级诊断^[10]。从 62 例患者标本中分离出曲霉菌,绝大多数来自呼吸道标本(91.9%,57/62),其中仅有 21 例患者重复培养阳性。部分患者临床并无曲霉菌感染表现,临床亦未按照曲霉菌感染治疗,患者最终痊愈出院,提示曲霉菌培养阳性,尤其是单次培养阳性不能排除上呼吸道定植。

三唑类抗真菌药物(包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)是目前治疗深部真菌感染最常用抗真菌药物,其耐药的念珠菌已

不罕见,尤其是 2012 年度本院分离的热带念珠菌对三唑类抗真菌药物的耐药率明显高于往年检测结果和部分报道^[4],这也提示临床应根据其耐药现状谨慎选择经验用药。两性霉素 B 对念珠菌目前无判断标准,因此未统计其耐药率,MIC 值高于 2.0 mg/L 时与其治疗失败有关。棘白霉素类如卡泊芬净等至今无体内外相关性好和重现性稳定的药敏试验方法,无评定标准,未予检测。另外,伊曲康唑的折点仅适用于解释黏膜感染时念珠菌对其口服制剂的敏感性,静脉制剂的折点尚未确立,因此其检测结果仅供参考。

参考文献

[1] Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(19): 1711-1717.

[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006.

[3] Ece G, Samlioglu P, Akkoçlu G, et al. The evaluation of the distribution of yeast like fungi 'Candida Species' at a tertiary care center in western Turkey[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(7): 617-620.

[4] 李玉,郑绍同,韩其香,等. 2006~2009 年常见真菌感染的分布及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(21): 3436-3438.

[5] Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, et al. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome[J]. Anesth Analg, 2008, 106(2): 523-529.

[6] 祁卉卉,谢国钢,高福生,等. COPD 并发持续喘息与痰真菌培养阳性的相关分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(2): 114-116.

[7] 公衍文,李继霞,薛炼,等. 痰标本真菌检验阳性结果的临床诊断价值[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(7): 1886-1888.

[8] Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(6): 427-429.

[9] Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Med Mycol, 2006, 44(S1): 163-172.

[10] 周咏梅,桂炳东,胡晓彦,等. 下呼吸道感染真菌的分离鉴定及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(19): 4179-4180.