

• 临床检验研究论著 •

## 重症急性胰腺炎并发真菌感染的菌群分布及耐药性分析

张力球

(广东省龙川县人民医院检验科, 广东河源 517300)

**摘要:**目的 分析该院重症急性胰腺炎(SAP)并发真菌感染的菌群分布特点及对药物敏感的情况,为今后合理用药提供参考。方法 采用回顾性分析方法,分析 2009 年 1 月至 2012 年 1 月该院收治的 54 例 SAP 并发真菌感染的临床资料,对分离菌群分布、感染部位、对药物的敏感性等情况进行总结和分析。结果 54 例患者累计感染部位 78 个,检出时间最短 6 d,最长 28 d,总的平均感染时间为(15.8±6.5)d,患者年龄分布:≥60 岁者为主,占 70.4%;感染发生率排前 5 位的部位依次为肺部(74.1%)、腹腔(51.9%)、胰腺或胰周(44.4%)、胸腔(42.6%)和血液系统(33.3%)。共分离 116 株真菌菌株,白色假丝酵母菌最多,占 65.5%,其他依次为热带假丝酵母菌(19.0%)、克柔假丝酵母菌(7.7%)、光滑假丝酵母菌(4.3%)和近平滑假丝酵母菌(3.4%)。分离得到的菌株总体对抗菌药物的敏感性由高到低依次为伏立康唑、两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、氟康唑和伊曲康唑,敏感率分别为 97.4%,95.7%,86.2%,77.6%和 57.0%。结论 重症急性胰腺炎并发真菌感染主要致病真菌菌群以白色假丝酵母菌为主,感染人群以 60 岁以上的老人为主,肺部为第一感染灶,明确感染菌群及部位有着重要的临床指导意义。

**关键词:**胰腺炎,急性坏死性; 微生物敏感性试验; 回顾性研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)01-0025-03

## Analysis of flora distribution and drug resistance in severe acute pancreatitis patients with fungal infection

Zhang Liqiu

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Longchuan County, Heyuan, Guangdong 517300, China)

**Abstract:** Objective To analyze the flora distribution and drug resistance in severe acute pancreatitis patients (SAP) complicated with fungal infection in our hospital. **Methods** 54 cases of clinical materials in SAP patients complicated with fungal infection from Jan 2009 to Jan 2012 in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** There were 78 sites suffered by fungal infection. The longest and the shortest detecting time of fungal infection were 28 days and 6 days, respectively. The mean detecting time was (15.8±6.5) days. Age distribution was mainly above 60 ages old people, accounted for 70.4%. The top five infected bodies sites were lung (74.1%), abdominal cavity (51.9%), pancreas or per pancreas (44.4%), thoracic cavity (42.6%) and hematological system (33.3%). 116 strains were separated. *Candida albicans* was the main strain (65.5%) and the following were *Candida tropicalis* (19.0%), *Candida krusei* (7.7%), *Candida glabrata* (4.3%) and *Candida parapsilosis* (3.4%). The sequence of drug susceptibility from high to low were voriconazole, amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole and itraconazole, and the sensitive rate of these drugs were 97.4%, 95.7%, 86.2%, 77.6% and 57.0%, respectively. **Conclusion** *Candida albicans* is the main strains in SAP patients complicated with fungal infection. Lung is the first infection site. making sure the infection strains and site are important for clinical treatment.

**Key words:** pancreatitis, acute necrotizing; microbial sensitivity tests; retrospective studies

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是指在胰腺炎的基础上并发胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿或器官功能障碍或衰竭等。SAP 占急性胰腺炎病例的 10%~20%,有研究表明全身感染及多器官功能障碍综合征是患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。由于综合治疗以及重症医学的飞速发展,死于多器官功能衰竭的患者数量明显下降,而死于并发感染者越来越多, SAP 死亡的患者中 80%伴有感染<sup>[2]</sup>。由于广谱抗菌药物的广泛应用及 SAP 患者本身抵抗力下降, SAP 并发真菌感染的发生率逐渐升高,并发真菌感染的患者往往病情重、病死率高。特别是深部真菌感染因缺乏特异症状,易被忽视而产生严重后果<sup>[3]</sup>。笔者回顾分析本院 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的 54 例 SAP 并发真菌感染的临床资料,探讨真菌菌群分布、部位、药敏情况及预防措施,为以后的临床诊治工作提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料 收集本院 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的

54 例 SAP 并发真菌感染患者的完整临床资料。根据以下症状及证据确立诊断<sup>[4]</sup>:(1)有真菌感染症状,如发热及相应系统症状和体征;(2)有微生物学证据,包括血培养、尿培养、痰培养、粪便培养、气道分泌物及其他体液分泌物的培养等;(3)其他如 CT、B 超引导下细针穿刺抽吸物涂片或培养检查有病原菌者。

**1.2 真菌分离及培养** 将来自不同部位及不同类型的标本接种于科玛嘉显色培养基,置 35℃ 培养 48 h 后,菌株鉴定按常规方法进行,将分离到的菌株接种在科玛嘉显色平板,根据颜色判断菌种(翠绿色为白色假丝酵母菌;蓝灰色铁蓝色为热带假丝酵母菌;粉红色、模糊、有微毛菌落较大的为克柔假丝酵母菌;紫色为光滑假丝酵母菌;白色为其他酵母菌),并结合法国生物梅里埃 Api 20CAUX 半自动鉴定条进行鉴定。质控菌株为白色假丝酵母菌(ATCC10231)、热带假丝酵母菌(ATCC750)、光滑假丝酵母菌(ATCC90030)、近平滑假丝酵母菌(ATCC22019),均由美国辉瑞公司提供。

**1.3 药敏试验** 采用 ATB Fungus 2 真菌药敏条, 严格按操作说明书进行。药物有 5-氟胞嘧啶、两性霉素、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等。

**1.4 统计学处理** 采用世界卫生组织细菌耐药性检测中心推荐的 WHONET 5 软件进行数据处理。采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计数资料以百分率表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 人群分布** 男性 32 例, 占 59.3% (32/54), 女性 22 例, 占 40.7% (22/54), 二者比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.07, P = 0.083 > 0.05$ );  $\geq 60$  岁者 38 例, 占 70.4% (38/54),  $< 60$  岁 16 例, 占 29.6% (16/54), 二者比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.92, P = 0.000 < 0.05$ )。

**2.2 感染部位分布** 54 例患者的合计感染部位为 78 个, 24 例患者为 1 个部位感染, 14 例为 2 个部位感染, 7 例为 3 个部位及以上感染。检出时间最短 6 d, 最长 28 d, 总的平均感染时间为 (15.8 ± 6.5)d。主要部位如下: 肺部感染 40 例 (74.1%), 分离真菌 38 株, 感染平均时间为 (11.8 ± 2.5)d; 腹腔感染 28 例 (51.9%), 分离真菌 22 株, 感染时间 (17.2 ± 5.6)d; 胰腺或

胰周感染 24 例 (44.4%), 分离真菌 26 株, 感染平均时间为 (18.7 ± 3.5)d; 胸腔感染 23 例 (42.6%), 分离真菌 24 株, 感染平均时间为 (15.7 ± 3.5)d; 血液感染 18 例 (33.3%), 分离真菌 7 株, 感染平均时间为 (15.9 ± 2.4)d; 泌尿系感染 17 例 (31.5%), 分离真菌 12 株, 感染时间 (18.3 ± 7.6)d; 肠道感染 10 例 (18.5%), 分离真菌 9 株, 感染平均时间 (17.8 ± 4.9)d; 深静脉置入导管感染 8 例 (14.8%), 分离真菌 6 株, 感染平均时间 (11.8 ± 2.5)d; 中枢神经系统感染 5 例 (9.3%), 分离真菌 3 株, 感染平均时间为 (19.7 ± 3.1)d。

**2.3 菌群种类分布** 共分离 116 株真菌菌株, 其中 38 例患者同时有 2 株真菌感染, 8 例有 3 株真菌感染。116 株真菌菌株中, 白色假丝酵母菌最多, 共 76 株 (65.5%), 其他依次为热带假丝酵母菌 22 株 (19.0%), 克柔假丝酵母菌 9 株 (7.7%), 光滑假丝酵母菌 5 株 (4.3%), 近平滑假丝酵母菌 4 株 (3.4%)。

**2.4 抗真菌药物敏感性及其耐药分析** 116 株真菌菌株对抗菌药物的总的敏感性由高到低依次为伏立康唑、两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、氟康唑和伊曲康唑, 敏感率分别为 97.4%、95.7%、86.2%、77.6% 和 57.0%。具体各类菌群对药物的敏感性见表 1。

表 1 116 株真菌对 5 种抗真菌药物的敏感率 (%)

真菌名称	株数(n)	5-氟胞嘧啶	两性霉素 B	伊曲康唑	氟康唑	伏立康唑
白色假丝酵母菌	76	86.8	96.1	59.2	73.7	97.4
热带假丝酵母菌	22	81.8	95.5	45.5	90.1	100
克柔假丝酵母菌	9	88.9	100	66.7	77.7	100
光滑假丝酵母菌	5	80.0	100	60	80.0	100
近平滑假丝酵母菌	4	100	75.0	50.0	75.0	100
合计	116	86.2	95.7	57.0	77.6	97.4

**3 讨 论**

经过多年的探索 SAP 的预后明显改善, 关于 SAP 的治疗原则是区分不同病因、不同病期的个体化治疗方案<sup>[5]</sup>。目前急性胰腺炎患者经治疗, 总体生存率已达 83%<sup>[6]</sup>。随着重症监护技术的发展, 静脉营养、广谱抗菌药物等的应用, SAP 多数患者均能安全度过急性反应期。然而, 广泛长期应用广谱抗菌药物、胃肠外营养等进行治疗, 使 SAP 患者免疫功能低下, 会造成肠道黏膜功能障碍、菌群失调、深部真菌感染等严重并发症。感染是 SAP 患者病死的主要原因<sup>[7]</sup>。笔者的回顾性分析结果显示, 本院收治的 54 例并发真菌感染的 SAP 患者, 合计感染部位 78 个, 1 个部位感染的患者 24 例, 2 个部位感染的患者 14 例, 3 个部位及以上感染的患者 7 例。分离菌株 153 株, 检出时间最短 6 d, 最长 28 d, 总的平均感染时间为 (15.8 ± 6.5)d。人群分布特点:  $\geq 60$  岁者为主, 占 70.4%; 感染部位分布, 以肺部感染为主要部位, 感染率为 74.1%, 与文献<sup>[8]</sup>报道相符, 其次是腹腔感染、胰腺或胰周感染等。由于深部真菌感染往往起病隐匿, 缺乏特异性的临床表现, 难以获得实验室证据, 因而易被临床医生忽视。另外, 实验室诊断方法也跟不上临床的需求。目前, 真菌培养往往需要相当长的时间, 且阳性检出率低, 但临床上往往细菌与真菌及真菌与真菌混合交叉感染, 情况复杂。本研究共分离出的 116 株真菌菌株。38 例患者有 2 株真菌感染, 8 例有 3 株真菌感染。116 株真菌菌株中, 白色假丝酵母菌最多, 共 76 株, 占 65.5%, 深部真菌感染几乎

均为念珠菌感染, 尤其以白色念珠菌为主。因此, 一旦确诊为真菌感染, 应首先根据临床经验选择白色念珠菌对其敏感的抗真菌药物给予治疗, 以免耽误时机。同时, 多部位、多次送检标本, 争取尽快获得培养及药敏试验结果, 更好地指导临床治疗。本组抗真菌药物敏感性及其耐药分析表明 116 株真菌菌株对抗菌药物的总的敏感性由高到低依次为伏立康唑、两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑, 敏感率分别为 97.4%、95.7%、86.2%、77.6% 和 57.0%。因此, 药敏试验在诊治 SAP 并发真菌感染中至关重要。因此, 笔者认为治疗 SPA 并发真菌感染首先要做到: 一旦诊断为 SAP, 应定期反复行咽拭子、血、尿、粪、引流液等的真菌涂片检查和真菌培养检查; 对有可疑临床表现者, 在积极寻找真菌感染的证据的同时, 预防性给予抗真菌治疗, 有文献表明预防性应用抗真菌治疗可以减少真菌感染的发生率<sup>[9]</sup>; 尽量根据药敏试验结果选择敏感抗菌药物, 避免长期应用广谱抗菌药物; 缩短肠外营养时间, 尽早使用肠内营养, 促进肠道功能恢复, 保护肠黏膜屏障; 动态监测胰腺周围感染坏死情况, 及时行坏死病灶清除及脓肿切开引流; 严格执行各种无菌操作, 规范留置导管的护理都是重要的预防措施<sup>[10]</sup>。

总之, SAP 是可以被完全治愈的危重急腹症, 通过选择正确的综合治疗方案, 可使大部分患者能在第一期痊愈; 早期预防、诊断及应用抗真菌药物, 同时结合必要的病灶清除和早期肠内营养支持, 提高 SAP 在第二期的治愈率, 可以减少并发深部真菌感染的发生, 降低真菌感染导致的病死(下转第 28 页)

明显高于血浆 G 试验,见图 1。

表 1 3 组 BALF 与血浆 G 试验比较 (pg/mL)

组别	n	BALFG 试验	血浆试验
研究组	25	279.0 ± 121.3*△	98.5 ± 32.6*
单纯肺炎组	28	16.7 ± 5.4	10.8 ± 4.7
非感染组	26	9.1 ± 2.8	5.2 ± 2.9

\*: P < 0.05, 与单纯感染组、非感染组比较; △: P < 0.05, 与血浆 G 试验比较。

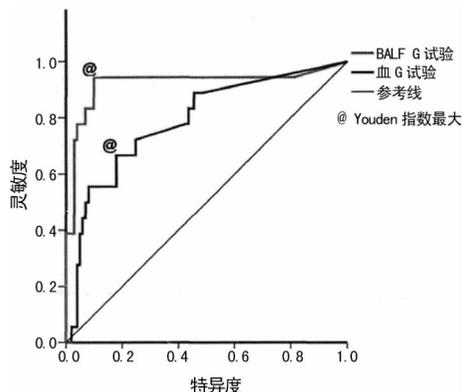


图 1 BALF 与血浆 G 试验 ROC 曲线比较

### 3 讨论

目前由于抗菌药物过度使用,越来越多的细菌开始产生耐药性,这不仅使原来有效的抗菌药物作用失效,还易引发因菌群失衡、身体免疫力下降而导致的 IPFI。但是 IPFI 的临床表现复杂,无特异性,常被基础疾病掩盖,早期难以发现,加之病情进展迅速,患者病死率极高<sup>[3]</sup>。

真菌培养和组织活检是肺部真菌感染诊断的金标准。然而,由于所需时间长、敏感度较低以及有时因患者的病情而难以获得组织标本,无法满足临床诊断的需要<sup>[4]</sup>。血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测 IPFI 的敏感度和特异度较高,可早期快速明确感染,但其影响因素较多,行早期检测时(1,3)-β-D 葡聚糖可能尚未释放入血,易导致出现假阴性结果。有研究表明<sup>[5]</sup>,血浆 G 试验对系统性真菌病的辅助诊断具有重要意义,但血浆 G 试验结果影响因素较多,易出现假阳性和假阴性,影响早期诊断及治疗<sup>[6-9]</sup>。

支气管肺泡灌洗技术是一种较为安全而相对无损伤的技术,在肺科领域得到了较广泛的应用。近年来,关于体液检测中的真菌抗原的研究越来越多,体液包括 BALF、尿液、脑脊液等,而 BALF 则成为了其中的热门<sup>[6]</sup>。国内外关于 BALF G 试验检测的相关临床报道较少见。本研究选择侵袭性肺部真

菌感染(IPFI)患者作为研究组,同时以同期单纯肺炎患者及非感染患者作为对照,分别进行 BALF 及血浆 G 试验检测,探讨了 BALF G 试验对肺部真菌感染的诊断价值。结果显示:IPFI 患者的 BALF G 试验检测值为(279.0 ± 121.3)pg/mL,显著高于单纯肺炎患者[(16.7 ± 5.4)pg/mL]与非感染患者[(16.7 ± 5.4)pg/mL],可以得出结论,BALF G 试验同血浆 G 试验一样,在诊断 IPFI 方面具有较高的诊断价值; IPFI 患者的 BALF G 试验检测值显著高于血浆 G 试验检测值[(98.5 ± 32.6)pg/mL]。ROC 曲线及曲线下面积提示,BALF 标本 G 试验诊断 IPFI 的敏感度和特异度均明显高于血浆 G 试验,所以 BALF G 试验较血浆 G 试验具有更高的临床诊断价值<sup>[10-11]</sup>。

### 参考文献

- [1] 孙康德,方敏,陈福祥,等. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对侵袭性肺部真菌感染的临床应用价值[J]. 2012,33(17):2071-2072.
- [2] 杨华,胡志东. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对侵袭性真菌感染诊断的临床意义[J]. 天津医科大学学报,2009,15(4):714-715.
- [3] 郭云武. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测诊断侵袭性肺部真菌感染的临床研究[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(5):1039-1041.
- [4] 左向华,陈建魁. 侵袭性真菌感染患者(1,3)-β-D 葡聚糖检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):220-223.
- [5] 孙丹. 血(1,3)-β-D 葡聚糖检测对深部真菌感染患者的诊断价值[J]. 科学技术与工程,2010,10(13):3197-3200.
- [6] 王启芳. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对临床侵袭性真菌感染诊断价值的研究[J]. 临床合理用药,2012,5(1A):39-40.
- [7] 刘春玉,王红,任爱民,等. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖诊断深部真菌感染的临床研究[J]. 中国真菌学杂志,2012,7(4):207-210.
- [8] 胡毓安,黄梅,王卫萍,等. 菌血症患者血浆(1,3)-β-D 葡聚糖结果分析[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(2):49-52.
- [9] 刘春玉,王红. 侵袭性真菌感染非培养诊断方法的研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2011,6(1):57-60.
- [10] 吕沛华,胡文彬,缪逸. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖在肺部真菌感染的诊断作用[J]. 实用医药杂志,2009,26(6):3-7.
- [11] Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. Beta-D-Glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis,2011,52(6):750-770.
- [12] 郝孟洁,邱晨,史菲. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(3):140-143.

(收稿日期:2013-06-08)

(上接第 26 页)

率,提高治愈率。

### 参考文献

- [1] 黄洁,毛恩强. 暴发性急性胰腺炎早期感染特点分析[J]. 上海交通大学学报,2010,30(10):1267-1269.
- [2] 段群欢,唐朝晖,卿伯华. 入院时 APACHE II 评分对重症急性胰腺炎发生深部真菌感染的判断价值[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,9(2):197-199.
- [3] Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis[J]. Gastroenterol Hepatol,2009,24(5):743-747.
- [4] 文礼,赵龙,金涛. 重症急性胰腺炎继发感染的临床特点[J]. 中国中西医结合外科杂志,2010,16(2):148-151.

- [5] 胡晋怀. 重症急性胰腺炎合并真菌感染的临床意义[J]. 山东医学高等专科学校学报,2008,30(3):365-367.
- [6] 陈喜,石承先. 重症急性胰腺炎真菌感染防治的研究进展[J]. 贵州医药,2010,35(3):273-275.
- [7] Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2011,26(6):952-959.
- [8] 彭奕冰,黄洁,秦帅. 重症急性胰腺炎细菌和真菌的分布状况研究[J]. 中华外科杂志,2010,48(3):496-501.
- [9] 汤可立,石承先. 氟康唑预防重症急性胰腺炎真菌感染 32 例[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(15):1608-1611.
- [10] 滕秀池,李锐,张或. 重症急性胰腺炎合并深部真菌感染 64 例诊治分析[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(10):2425-2426.

(收稿日期:2013-06-12)