

# 平常假丝酵母菌引起医院内肩关节感染 1 例报道并文献复习\*

付广梅<sup>1</sup>, 侯天文<sup>2△</sup>, 张 盼<sup>2</sup>

(1. 河北省临西县人民医院护理部, 河北临西 054950; 2. 中国人民解放军白求恩  
国际和平医院检验科, 河北石家庄 050082)

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 074

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2015)12-1796-03

近年来, 住院患者的真菌感染发病率和病死率在不断上升。其诱发因素包括恶性肿瘤、中心粒细胞减少症、细胞毒药物化疗、年龄老龄化加剧、胃肠外营养、长期大量使用广谱抗菌药物、中央静脉置管等<sup>[1]</sup>。最常见的真菌感染病原体是假丝酵母菌属菌种, 尤其是白假丝酵母菌。随着临床氟康唑预防应用, 以及侵入性医疗措施的实施, 白假丝酵母菌检出率在下降, 而非白假丝酵母菌检出率在升高, 其他如热带、克柔、近平滑、光滑以及季也蒙假丝酵母菌等在在临床上也时有检出<sup>[2]</sup>。国外有平常假丝酵母菌引起 HIV 感染者的口腔和食道感染的报道<sup>[3]</sup>, 但其引起的临床感染在国内鲜见报道。2012 年自白求恩国际和平医院骨科住院患者关节液中检出 1 株平常假丝酵母菌。现将其临床表现、实验室检查、及诊疗经过报道如下。

## 1 临床资料

患者女性, 52 岁, 因左肩关节疼痛伴发热 1 月余, 于 2012 年 7 月 2 日入白求恩国际和平医院治疗。缘于两个月前左肩疼痛, 曾在当地诊所给予局部封闭 3 次后, 疼痛缓解。6 月 6 日患者女儿为其患者按摩时突然左肩剧烈疼痛, 不能活动, 于当地诊所行局部封闭 1 次。6 月 19 日患者出现发热, 体温时高时低, 最高达 42~43℃。曾先后于外院输注阿奇霉素; 本院门诊输注氨曲南、左氧氟沙星、柴胡等治疗, 疗效不佳, 左肩疼痛及发热症状无明显缓解。7 月 2 日住传染科治疗, 7 月 3 日肺 CT 示: 可见右下肺斑片影, 输注哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗。7 月 8 日、7 月 10 日两次送检血培养, 均为金黄色葡萄球菌阳性; 7 月 9 日左肩关节核磁共振成像(MRI)检查显示: 左肩关节腔积液, 肱骨头髓腔水肿, 肱骨结节间沟见一约 3.1×0.8 cm 囊肿。根据药敏试验, 该输入万古霉素 0.8 g、2 次/日, 给予抗感染及对症支持治疗。发热症状有所控制。但左肩疼痛症状仍较前无明显减轻, 左肩活动受限, 外展、前屈、后伸无力。7 月 11 日患者精神、食欲差, 仍有发热, 体温可升至 40℃, 伴畏寒、寒战; 无咳嗽、咳痰; 无胸闷、心慌; 无腹痛、腹泻。

7 月 12 日转入骨科病房。查体: 体温 39.6℃, 心率 128 次/分, 血压 98/66 mm Hg, 呼吸 22 次/分。左肩略肿, 不红, 局部皮温较身体它处无明显升高, 无明显压痛点, 左肩关节活动受限: 外展 60°, 前屈 90°, 后伸 30°, 双上肢周径相等, 三角肌肌力Ⅲ级, 肱二头肌、肱三头肌肌力Ⅵ级, 双上肢感觉正常, 末梢血运正常。临床初步诊断: (1) 败血症; (2) 左肩周炎; (3) 左肩化脓性关节炎。

7 月 12 日抽取关节液培养, 检出金黄色葡萄球菌, 因此继续应用万古霉素 0.8 g、2 次/日, 给予抗感染及对症支持治疗。

于 7 月 19 日, 在全麻下行左肩关节镜下关节腔清理术。术后关节内置管持续敏感抗菌药物关节腔冲洗, 术后关节疼痛消失, 体温由术前高热降至正常, 偶有发热。术后 7 月 23、25、30 日 3 次血培养阴性; 7 月 20、25 日两次关节液培养阴性。

7 月 30 日, 8 月 4、9、10 日 4 次关节液培养, 均检出平常假丝酵母菌; 8 月 10 日关节内留置管口分泌物培养检出平常假丝酵母菌; 患者 8 月 9 日下午出现发热至 38.6℃; 根据药敏结果, 调整抗菌药物, 以氟康唑冲洗关节腔, 继续对症支持治疗, 包括服用二甲双胍降糖; 输入清蛋白; 以及给予输入去白悬浮红细胞和血浆。8 月 13 日患者无发热, 末梢血运好, 感觉无异常, 冲洗管通畅。关节冲洗液培养阴性, 拔除冲洗管。

8 月 15 日患者再次出现发热; 8 月 15、16、17 日连续 3 次血培养均阴性; 而关节液分泌物均培养出肺炎克雷伯菌, 并且是产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)菌株。应用亚胺培南治疗, 8 月 27 日患者无发热, 感觉无异常, 于次日痊愈出院。

## 2 实验室检查

**2.1 血液学检查和生化检查结果** 见表 1, 显示感染时相为白细胞计数、中性粒细胞百分率升高, 红细胞沉降率加快, C-反应蛋白(CRP)升高(参考值小于 2.87 mg/L), 血清清蛋白降低。

**2.2 血清学检查** 2012 年 7 月 3 日检测为布氏凝集试验 1:25 以下; 肥达外斐氏试验阴性; 类风湿因子阴性, 抗环瓜氨酸肽阴性。抗核抗体阳性; 抗角蛋白抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗中性粒细胞抗体、抗核糖体抗体等均阴性。结核抗体: LAM 蛋白抗体、16kD 蛋白抗体、38kD 蛋白抗体均阴性。血清乙肝免疫学指标检测: 除乙肝表面抗体阳性(定量 521.91 mIU/mL)外, 其他指标均阴性; HCV 抗体及梅毒螺旋体特异性抗体均阴性。

**2.3 微生物学检查** 7 月 8、10 日抽静脉血培养; 7 月 12 日关节液培养, 均检出金黄色葡萄球菌, 对青霉素、红霉素、克林霉素、庆大霉素、复方磺胺/磺胺增效剂(SMZ/TMP)耐药, 对苯唑西林、环丙沙星、利奈唑胺、呋喃妥因、利福平、四环素、万古霉素敏感。7 月 30 日、8 月 4、9、10 日 4 次关节液培养, 8 月 10 日关节内留置管口分泌物培养, 均检出平常假丝酵母菌。该菌在科玛嘉显色培养基上 35℃ 24 h 为白色中等菌落。应用 API20C 真菌鉴定试条鉴定, 其中 D2-葡萄糖(GLU)、甘油(GLY)、D2-半乳糖(GAL)、N2-乙酰-2-葡萄糖甙(NAG)试验阳性; 2-酮基-2-葡萄糖酸盐(2KG)、L2-阿拉伯糖(ARA)、D2-木糖(XYL)、侧金盏花醇(ADO)、木糖醇(XLT)、肌醇(INO)、

\* 基金项目: 河北省自然科学基金项目(C2010001882)。△ 通讯作者, E-mail: houtw2013@163.com。

山梨醇(SOR)、A-甲基-2-D2-葡萄糖(MDG)、纤维二糖(CEL)、乳糖(LAC)、麦芽糖(MAL)、蔗糖(SAC)、海藻糖(TRE)、松叁糖(MLE)、棉子糖(RAF)试验阴性,生化反应模式 604100,鉴定为平常假丝酵母菌(鉴定值 76.8%)。该菌对氟康唑最低抑菌浓度(MIC)为小于 1  $\mu$ g/mL,两性霉素 B 小于 0.05 mg/L,伊曲康唑小于 0.125 mg/L,伏立康唑小于 0.06 mg/L,5-氟胞

嘧啶小于 4 mg/L,均敏感。7 月 15、16、17 日关节液分泌物培养,均检出肺炎克雷伯菌,对环丙沙星、左氧氟沙星、诺氟沙星、亚胺培南、呋喃妥因、SMZ/TMP、妥布霉素、阿米卡星均敏感;对第 1、2、3 代头孢菌素均耐药,对头孢哌酮/舒巴坦中介。因此,该菌株为产超广谱  $\beta$  内酰胺酶(ESBL)菌株。

表 1 患者住院期间主要时段血常规与生物化学的重要指标检测结果

项目	2014-7-2	2014-7-11	2014-8-1	2014-8-12	2014-8-16	2014-8-25
白细胞( $\times 10^9$ /L)	18.7	12.6	11.98	9.40	16.03	7.89
中性粒细胞比率(%)	88.0	85.7	63.0	59.0	66.3	51.8
血红蛋白(g/L)	99	96	102	109	119	115
血小板( $\times 10^9$ /L)	165	49	271	272	299	232
血沉(mm/h)	97	104	102	107	95	77
CRP(mg/L)	—	15.7	17	—	15.3	9.6
血糖(mmol/L)	8.72	8.88	6.12	7.00	10.80	5.50
清蛋白(g/L)	31.0	30.9	31.3	34.1	36.7	38.6

—:未检测。

3 讨 论

纵观该患者病历过程,应先患有右下肺部感染和金黄色葡萄球菌引起的左肩关节炎合并血流感染,经过临床抗菌药物拉西林他唑巴坦治疗,肺部感染治愈,而金黄色葡萄球菌引起的左肩关节炎合并血流感染未能得到改善。因此,再经过万古霉素抗感染和全麻下行左肩关节镜下关节腔清理术后,患者发热症状得以控制,左肩关节疼痛消失。而后,患者又发热,应是由平常假丝酵母菌引起的关节腔术后感染所致。经过氟康唑抗真菌治疗,患者左肩关节局部感染消失。再后,患者又发生了产 ESBL 的肺炎克雷伯菌的左肩关节局部感染,经亚胺培南抗感染治疗治愈,得以出院。患者本次住院过程经历了三次不同病原微生物引起的感染,第 1 次由于患者发热前曾到当地诊所接受封闭治疗,菌株难以判断来源,所以无法判断是社区感染抑或是医源性感染;而第 2、3 次均可明确为医院内感染。实验室检查血液学指标和微生物学检验结果,在治疗各时间节点上提供有力的证据,对指导临床合理选择抗菌药物具有重要价值。

金黄色葡萄球菌和产 ESBL 的肺炎克雷伯菌是医院内感染常见病原菌。而平常假丝酵母菌引起的感染国内罕见报道。Majoros 等<sup>[4]</sup>报道匈牙利德布勒森大学附院临床微生物实验室在 2001~2003 年 3 年的时间内,自 48 例患者标本中检出 57 株平常假丝酵母菌。其中 42 例住院患者中 22 例为免疫受损宿主,15 例住在 7 个不同的 ICU,11 例曾接受氟康唑抗真菌治疗。分离的标本大多数为上(16 例)、下(24 例)呼吸道标本;伤口、血液和生殖道标本也可分离到。住院患者分别在 10 个不同的临床科室、不同时间进行治疗。D'Antonio 等<sup>[5]</sup>在血液肿瘤患者中分离出 3 株平常假丝酵母菌。其中 2 例患者患有静脉内插管相关的真菌血症,另 1 例为真菌性肝炎。3 例患者住院期间住在相邻的单人病房,平常假丝酵母菌感染发生在 1 个月内。3 株菌用限制性内切酶 EcoRI 消化,具有相同的 DNA 限制性酶条带,和相同的随机扩增多态性 DNA 指纹图谱。体外药敏试验,分离株均对氟康唑耐药, MIC>32 mg/L,

表明 3 例患者真菌感染为来自医院内环境的同一来源的菌株所致。3 例患者经使用两性霉素 B 治疗,得以痊愈。Pfaller 等<sup>[6]</sup>监测 1997~2007 年 10.5 年间的全球假丝酵母菌属临床分离株对氟康唑和伏立康唑的敏感度显示,平常假丝酵母菌对氟康唑耐药率高达 53.2%,对伏立康唑耐药率低于 5.5%,该种菌多分离自东欧国家,其在科玛嘉培养基上形成白色菌落<sup>[7]</sup>。本例菌株分离自关节腔引流液中,在科玛嘉培养基上也形成白色菌落,对氟康唑敏感,发现及时,治疗恰当,因此,使用氟康唑治疗有效。值得临床医护人员注意的是,不仅要加强住院环境的消毒,同时要注意医护人员的个人手卫生,并且要跟踪侵入性医学操作的微生物学检测如留置各种插管、引流管等。从目前的文献报道来看,平常假丝酵母菌对氟康唑耐药性较强,并可引起播散性感染。临床上应将平常假丝酵母菌作为免疫力受损宿主的医院内侵袭性感染的潜在致病菌。

参考文献

[1] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a proportions nationwide surveillance study [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3): 309-317.

[2] 陈兴, 侯天文, 刘培红, 等. 住院患者假丝酵母菌血症危险因素与实验室非特异性检测指标分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(2): 109-112.

[3] Aly FZ, Blackwell CC, MacKenzie DAC, et al. Chronic atrophic or-al candidiasis among patients with diabetes mellitus-role of se-cretor status. Epidemiol[J]. Infect, 1991, 106(Suppl 2): S355-363.

[4] Majoros L, Kardos G, Szabo B, et al. Fluconazole susceptibility testing of Candida inconspicua clinical isolates: comparison of four methods [J]. J Antimicrobial Chem, 2005, 55(2): 275-276.

[5] D'Antonio D, Violante B, Mazzonia A, et al. Nosocomial Cluster of Candida inconspicua Infections in Patients with Hematological Malignancies [J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(3): 792-795.

[6] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the AR-

TEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007; a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1366-1377.

[7] Bishop JA, Chase N, Lee R, et al. Production of White Colonies

• 个案与短篇 •

onCHROMagar Candida Medium by Members of the Candida glabrata Clade and Other Species with Overlapping Phenotypic Traits [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(10): 3498-3500.

(收稿日期: 2015-02-17)

# 青海省首例输入性人感染假鼻疽伯克霍尔德菌死亡病例

张 辉

(青海省西宁市第一人民医院检验科, 青海西宁 810000)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.075      文献标识码: C      文章编号: 1673-4130(2015)12-1798-02

假鼻疽伯克霍尔德菌(BP)是类鼻疽病(MD)的病原菌, 该菌是革兰阴性需氧杆菌, 通常被人发现于东南亚和澳大利亚的北方。它们生活在不流动的水中或是在稻田内, 有鞭毛, 无芽胞, 无荚膜, 需氧, 在普通培养基上生长良好, 对多种抗菌药物有自然耐药性<sup>[1]</sup>。能引起热带和亚热带地区的人畜共患病。本病的流行有明显的地域性, 常在东南亚和澳大利亚北部等热带地区流行。我国只在海南、广东、广西、台湾等地有散发病例报道<sup>[2]</sup>。该菌主要是通过接触含有致病菌的水和土壤, 经破损的皮肤而受感染。本病潜伏期一般为 3~5 d, 但也有感染后数月、数年, 甚至有的长达 20 年后发病<sup>[3]</sup>, 即所谓“潜伏型类鼻疽”。此类病例常因外伤或其他疾病而诱发, 临床表现复杂, 可有急性败血型、亚急性型、慢性型及亚临床型 4 种。有急性败血症者常伴多处化脓性损害, 慢性者有类似空洞型肺结核表现。病情一般较为严重, 如不及时治疗, 病死率甚高。本院发现的此例感染患者, 曾在老挝工作 3 年, 病发前刚回国, 属输入性人感染假鼻疽伯克霍尔德菌, 是青海省感染的首例。

## 1 临床资料

**1.1 病史** 患者, 魏某某, 男, 38 岁, 以“口干、多饮、多尿 1 年, 近日加重, 并伴发热半月”为主诉, 于 2013 年 7 月 16 日晚在本院发热门诊留观一夜, 随机血糖 20.3 mmol/L, 次日以“高血糖症”收住本院内分泌科进行治疗。患者自述既往 3 年有过老挝工作史, 3 年来每年 10 月底出国, 次年 5 月初回国。3 年中反复“感冒”发作, 回国后每次发作自服抗感冒药, 或诊所静点抗炎药。本次入院前 2 月, 曾反复出现寒战、高热, 体温最高达 41℃, 清晨降至正常。发热期间, 伴明显乏力、肌肉酸痛、恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 伴胸闷、气憋, 无咳嗽、咳痰、咯血, 无腹痛、腹胀, 无腹泻。半月前因受凉后出现发热, 伴头晕、恶心、呕吐, 乏力明显, 自认为“感冒”, 在社区诊所静点“抗炎药”2 天无好转, 遂来本院就诊。入院时查体神志清, 精神差, 全身皮肤、巩膜中度黄染。呼吸急促, 双下肺可闻及少量湿啰音。入院诊断为: (1) 2 型糖尿病。 (2) 糖尿病肾病。 (3) 糖尿病神经病变。 (4) 发热原因待查。

## 1.2 实验室检查

**1.2.1 生化检查** 入院时肝功 ALT 216.9 U/L, AST 957.3 U/L, GGT 290.5 U/L, ALP 189.8 U/L, TBIL 52.4 μmol/L, DBIL 52.3 μmol/L, PCT > 100 ng/mL, 提示有明显感染存在, 肝功能损伤。5 d 后, 肝功检查: ALT 63.2 U/L, AST 46.6 U/L, GGT 169.0 U/L, ALP 232.4 U/L, TBIL 111.7 μmol/L, DBIL 103.9 μmol/L, PCT > 100 ng/mL, hs-CRP 63.85 mg/L。肝酶下降胆红素升高, 患者出现酶胆分离, 提示肝细胞严

重坏死, 感染存在。

**1.2.2 血象检查** 入院时 Hb 和 PLT 正常, RBC  $4.91 \times 10^{12}/L$ , HB 132 g/L, PLT  $73 \times 10^9/L$ , WBC  $8.23 \times 10^9/L$ , NEU 93.4%, LY 4.6%, 提示感染明显。5 d 后, HB 轻度下降为 117 g/L, PLT 计数为  $7 \times 10^9/L$ , WBC 分类计数与入院时相差不大。提示进行性贫血, 血小板急剧下降, 有出血的趋向, 病情危重。

**1.2.3 影像学检查** (1) B 超提示: 腹腔积液, 肝内囊性回声, 考虑脓肿。 (2) CT 检查: 入院时提示肝脏、脾脏多发异常低密度影, 少许胸水, 考虑脓肿。1 周后, 复查 CT: 患者肝脾脓肿无变化, 双肺出现多发结节状、团块状高密度病灶。同时患者高热 41℃, 昏迷。

**1.2.4 细菌学检查及药敏实验** (1) 血培养: 经梅里埃全自动血培养仪培养提示阳性, 取少量血液转种血平板和麦康凯平板。 (2) 细菌鉴定及药敏实验: 经生物梅里埃 Vitek-32 全自动生化鉴定仪分析, 提示“BP”。药敏结果为: 对头孢噻肟, 头孢曲松, 亚胺培南敏感, 复方磺胺甲噁唑中度敏感, 其余抗菌药物全部耐药。

**1.2.5 其他检查** 入院时乙肝, 丙肝, 梅毒, 艾滋抗体均阴性, 自身抗体系列检查为阴性。

**1.3 治疗及预后** 患者入院后在内分泌科降糖同时使用头孢西丁抗感染治疗 2 d, 检查结果提示“肝脾脓肿”遂转入本院外科进一步诊治。在外科住院期间使用头孢西丁治疗 3 d, 感染无法控制。7 月 21 日细菌学初步报告“BP”, 根据药敏结果使用美罗培南治疗 3 d。患者病情进展迅速, 高热不退, 最高体温达 41℃, 并出现心率 220 次/分, 神智不清, 病情危重, 于 24 日转入本院重症 ICU 病房, 以“脓毒败血症、多发性转移脓肿”为诊断积极治疗。当日 18 时, 青海省卫生厅、西宁市卫生局、省市疾控中心, 省传染病医院共同会诊结果为患者病情凶险, 属高致病菌感染, 需转入传染病专科医院继续积极治疗。当日转入青海省传染病专科医院进行诊治, 患者最终因脓毒败血症, 多发转移性脓肿, 感染性休克, 于次日抢救无效后死亡。

## 2 讨 论

BP 通常被人发现于东南亚和澳大利亚的北方, 我国只在海南、广东、广西、台湾等地有散发病例报道。本例患者, 曾在老挝从事挖井工作 3 年, 发病前 2 月刚刚回国, 这一点与类鼻疽病的分布特点十分符合。该菌能从多种途径进入人体, 寄居在咽喉肺部和伤口处, 大多属隐性感染。免疫功能低下, 如糖尿病、外伤、肺炎、肝病等患者易引起急性败血症<sup>[4]</sup>, 病死率高达 73%<sup>[5]</sup>。假鼻疽菌感染常发生在已有基础病的患者, 最常