

• 论 著 •

念珠菌菌血症患者血标本分离菌特点和 预后不良的危险因素分析*

彭善鑫^{1,2}, 孙淑红^{1,3}, 朱晓松^{1,2}, 卓凤娟^{1,2}, 左志文^{1,2}, 李洪艳^{1,2}, 孙志清^{1,2△}

临沂市人民医院:1. 多重耐药菌与真菌感染控制研究所;2. 医院感染管理部;3. 微生物检验科, 山东临沂 276000

摘要:目的 分析念珠菌菌血症的分离菌分布特点、药敏特性及其临床结局危险因素。方法 选取 2019 年 4 月至 2022 年 3 月念珠菌菌血症患者临床标本中分离的 73 株菌,经质谱仪鉴定、微量肉汤稀释法药敏试验测定,收集并分析相关临床资料。**结果** 本研究中白念珠菌和热带念珠菌的总体分离率分别为 35.61% 和 23.29%,分别是重症监护室(ICU)和血液内科最主要的检出菌。本次研究未发现对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 耐药的分离株;而热带念珠菌对三唑类抗真菌药物的敏感率均不足 60.00%。氟康唑在念珠菌菌血症抗感染治疗中的使用率最高,为 46.88%。经单因素、多因素 Logistic 回归分析发现,感染性休克是影响患者临床结局的危险因素($P<0.05$)。**结论** 本次研究中,白念珠菌是 ICU 的主要检出菌;合并感染性休克与患者死亡密切相关;热带念珠菌是血液内科的主要检出菌,其对三唑类抗真菌药物敏感性不高,临床经验性用药应结合区域流行病学特征。

关键词:念珠菌菌血症; 血流感染; 临床结局; 危险因素; 抗真菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.008

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)03-0297-04

文献标志码:A

Analysis of isolation characteristics and risk factors for clinical outcome of Candidiasis*

PENG Shanxin^{1,2}, SUN Shuhong^{1,3}, ZHU Xiaosong^{1,2}, ZHUO Fengjuan^{1,2},

ZUO Zhiwen^{1,2}, Li Hongyan^{1,2}, SUN Zhiquing^{1,2△}

1. Institute of Multi-resistant Bacterial and Fungal Infection Control; 2. Department of Hospital Infection Management; 3. Microbiology Laboratory, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, China

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics and drug sensitivity of Candidiasis isolates, and the risk factors for clinical outcomes of Candidiasis. **Methods** A total of 73 strains of Candida from candidemia were collected from April 2019 to March 2022. The Candida species were identified by MALDI-TOF, and their drug sensitivity tests were performed by broth dilution method. The relevant clinical data were collected and analyzed. **Results** During the study period, Candida albicans and Candida tropicalis, whose overall isolation rates of were 35.61% and 23.29%, were the most pathogenic fungi detected in intensive care unit (ICU) and hematology department. The isolates resistant to 5-flucytosine and amphotericin B were not found in this study. The sensitivity rate of triazole antifungal agents in candida tropicalis was less than 60.00%. The utilization rate of fluconazole in anti-infection treatment of candidiasis was 46.88%. Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that septic shock was a risk factor affecting clinical outcome ($P<0.05$). **Conclusion** In the study, Candida albicans was the main isolated strains in ICU. The septic shock is closely associated with the death of the patients. Candida tropicalis is the main isolated strains in the department of hematology, which is not highly sensitive to triazole antifungal drugs. And clinical empirical drug use of candidiasis should be combined with regional epidemiological characteristics.

Key words: candidemia; bloodstream infection; clinical outcome; risk factor; antifungal drugs

念珠菌菌血症是指由侵袭性念珠菌引起的血流感染^[1],它与患者免疫力低下的状况、广谱抗菌药物的大量使用以及侵入性诊疗操作等密切相关,其发病

率呈上升趋势^[2]。念珠菌菌血症的早期诊断缺乏特异性,加上念珠菌的培养周期较长,给临床早期诊断和针对性治疗带来了困难。研究表明,念珠菌菌血症

* 基金项目:山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH114);临沂市人民医院博士创新基金(2019LYBS09)。

作者简介:彭善鑫,男,主管技师,主要从事多重耐药菌的监测与耐药机制研究。△ 通信作者, E-mail: sunzhiqw@163.com。

病死率可达 35.00%^[3],另外,侵袭性念珠菌日渐增加的耐药性又给患者的临床治疗带来新的挑战^[4]。因此,本研究回顾性收集念珠菌菌血症患者的分离菌和临床资料,分析本地区念珠菌菌血症分离菌株的分布特点、药敏特性及其预后危险因素,以期为临床合理用药和经验性用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将从 2019 年 4 月至 2022 年 3 月于本院治疗的念珠菌菌血症患者(诊断标准参考文献[5])外周血标本培养分离得到的 73 株念珠菌纳入研究,同一患者分离到的相同菌株不进行重复记录。利用医院感染监测杏林软件、瑞美软件,回顾性地收集 73 例念珠菌菌血症患者的临床资料,主要包括患者的基本信息、感染情况、分离菌种的类型及药敏试验结果、有无发热或者感染性休克、有无有创操作、有无入住重症监护室(ICU)以及是否合并细菌血流感染等。

1.2 方法

1.2.1 菌种的鉴定 采用法国梅里埃公司的 BACT/ALERT-3D 全自动血培养仪进行血培养,报告阳性后进行镜检,然后转种血琼脂平板和沙保弱平板培养,待菌株长成,采用法国梅里埃公司的 MALDI-TOF MS 质谱仪进行鉴定。

1.2.2 药敏试验 利用 ATB Fungus 3 抗真菌药物敏感性试验试剂盒(法国梅里埃公司)进行体外药敏试验,严格按照说明书操作。依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)M27-A3^[6]和 M27-S4^[7]文件的标准,对试验结果进行判读。质控菌株为近平滑念珠菌

(ATCC 22019)和克柔念珠菌(ATCC 6258)。
1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 软件进行数据处理。计数资料以频数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素分析,多因素分析采用二元 Logistic 回归模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 念珠菌菌血症患者血标本检出菌株的种类及科室分布情况 构成比排在前 3 位的菌种分别是白念珠菌(35.61%)、热带念珠菌(23.29%)和光滑念珠菌(16.44%),见表 1。本研究中的 73 株念珠菌分离自 19 个科室。念珠菌在 ICU 中分布最多,共检出 23 株[31.50%(23/73)],其中白念珠菌检出所占比例最高,为 52.17%;其次是血液内科,共检出 10 株[13.70%(10/73)],其中热带念珠菌占比最高,为 70.00%。为了方便分析,将其他科室分为其他内科和外科,其他内科包括感染科、呼吸科、老年科、神经内科、消化内科和肿瘤科等;外科包括泌尿外科、普外科、心外科和脑外伤科等。不同种念珠菌在不同科室的分布情况见表 1。

2.2 念珠菌菌血症检出菌株的药敏特点 该研究的 73 株分离株中未发现对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 耐药的念珠菌。白念珠菌、光滑念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B 等常见抗真菌药物的敏感率均大于 80.00%。热带念珠菌对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑的敏感率分别为 58.82%、41.18%和 58.82%,见表 2。

表 1 不同种念珠菌在不同检出科室的分布情况[n(%)]

致病念珠菌	数量和构成比	ICU	血液内科	其他内科	外科
白念珠菌	26(35.61)	12(52.17)	1(10.00)	6(30.00)	7(35.00)
热带念珠菌	17(23.29)	5(21.73)	7(70.00)	4(20.00)	1(5.00)
光滑念珠菌	12(16.44)	2(8.70)	0(0.00)	4(20.00)	6(30.00)
近平滑念珠菌	10(13.70)	2(8.70)	1(10.00)	3(15.00)	4(20.00)
其他念珠菌	8(10.96)	2(8.70)	1(10.00)	3(15.00)	2(10.00)
总计	73(100.0)	23(100.0)	10(100.0)	20(100.0)	20(100.0)

注:其他念珠菌包括季也蒙念珠菌、胶红酵母、角膜念珠菌、产脲念珠菌、葡萄牙念珠菌、克柔念珠菌、无名念珠菌。

表 2 念珠菌菌血症检出菌株对抗真菌药物的敏感率[n(%)]

致病念珠菌	n	氟康唑	伏立康唑	伊曲康唑	5-氟胞嘧啶	两性霉素 B
白念珠菌	26	24(92.31)	24(92.31)	22(84.62)	26(100.00)	26(100.00)
热带念珠菌	17	10(58.82)	7(41.18)	10(58.82)	17(100.00)	17(100.00)
光滑念珠菌	12	10(83.33)	11(91.67)	12(100.00)	12(100.00)	12(100.00)
近平滑念珠菌	10	9(90.00)	10(100.00)	9(100.00)	10(100.00)	10(100.00)
其他念珠菌	8	6(75.00)	8(100.00)	5(62.50)	8(100.00)	8(100.00)

注:其他念珠菌包括季也蒙念珠菌、角膜念珠菌、产脲念珠菌、克柔念珠菌、胶红酵母、葡萄牙念珠菌、无名念珠菌。

2.3 念珠菌血症抗真菌药物的使用情况 73 例念珠菌菌血症患者中,使用抗真菌药物 64 例。医院抗真

菌药物主要有氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净等。在念珠菌菌血症的抗感染治疗中,氟康唑使用的比例最

高,为 46.88%,其次为伏立康唑和卡泊芬净,见表 3。

表 3 念珠菌菌血症中抗真菌药物使用情况		
抗真菌药物	n	所占比例(%)
氟康唑	30	46.88
伊曲康唑	0	0.00
伏立康唑	19	29.69
卡泊芬净	13	20.31
两性霉素 B	2	3.12
总计	64	100.00

2.4 念珠菌血症患者预后危险因素 影响念珠菌菌血症临床结局的可能因素如表 4 所示,经单因素分析发现,患者的机械通气情况、感染性休克的存在、是否入住 ICU 是影响患者临床结局的影响因素($P < 0.05$)。进一步进行多因素 Logistic 回归分析,发现感染性休克是影响患者预后的危险因素($\beta = 1.327$, $SE = 0.614$, $Wald \chi^2 = 4.732$, $OR = 3.769$, $95\%CI: 1.132 \sim 12.553$, $P = 0.031$)。

表 4 念珠菌血症患者临床结局危险因素单因素分析(n)				
影响因素	预后好转 (n=44)	预后不良 (n=29)	χ^2	P
年龄>60 岁	21	17	0.831	0.362
性别(男)	28	19	0.027	0.870
伴细菌感染	8	6	0.071	0.790
机械通气	12	17	7.174	0.007
静脉置管	21	19	2.233	0.135
留置导尿管	24	19	0.869	0.351
发热	32	25	0.186	0.173
感染性休克	7	15	10.649	0.001
血液系统疾病	6	2	0.8137	0.367
实体瘤	9	6	0.001	0.981
糖尿病	8	7	0.380	0.538
入住 ICU	15	21	8.518	0.004
广谱抗菌药物使用史	22	18	1.028	0.311
白念珠菌	13	13	1.780	0.182
热带念珠菌	11	6	0.182	0.670
光滑念珠菌	9	3	1.301	0.254
近平滑念珠菌	6	4	0.001	0.985
其他致病念珠菌	5	3	0.019	0.892

3 讨 论

真菌血流感染因分离菌培养时间长而存在诊断不及时的现象,其进展的迅速又严重威胁患者生命健康^[8],这亟须引起重视。念珠菌菌血症是真菌血流感染中的常见病症,对其进行早期识别和经验性治疗有望改善预后,但是也易导致深部真菌种类的改变和药物敏感性的改变^[9],因此,准确了解医院念珠菌菌血症的病原学特点和预后危险因素对及时诊治并合理用药至关重要。

不同地区的念珠菌菌血症的病原谱存在差异,例

如北欧地区和美国多为光滑念珠菌,西班牙和巴西近平滑念珠菌多于光滑念珠菌^[10-11]。2009—2014 年 CHIF-NET 的统计数据显示,血培养分离率较高的念珠菌为白念珠菌(32.30%)、近平滑念珠菌(28.90%)、热带念珠菌(17.50%)和光滑念珠菌(11.50%)^[11]。本次调查显示本院念珠菌菌血症的 73 株分离菌由多到少分别是白念珠菌(35.61%)、热带念珠菌(23.29%)、光滑念珠菌(16.44%)和近平滑念珠菌(13.70%),虽与上述数据略有差异,但白念珠菌仍位居榜首。另外,本院的热带念珠菌检出率较高,具有一定的地域特异性。

本次调查发现 73 例念珠菌菌血症患者主要分布在 ICU,占比 31.50%,分析原因可能是 ICU 患者病情危重、广谱抗菌药物的大量使用、较多的侵袭性操作所致。白念珠菌为 ICU 念珠菌菌血症患者的主要分离菌(52.17%),这与管湘玉等^[12]、赵慧颖等^[13]、俞娟芬等^[14]的研究报道一致。检出菌第二多的科室是血液内科,占比 13.70%,这主要与血液病患者因使用免疫抑制剂和放化疗导致的免疫功能严重受损有关^[14]。

热带念珠菌是本院血液内科念珠菌菌血症患者中检出率最高的菌株,占比 70.00%。在进一步的药敏特性分析中发现,三唑类药物(氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑)在热带念珠菌中呈现较差的敏感性,均低于 60.00%,其中对伏立康唑的敏感性为 41.18%,同时,有研究表明热带念珠菌感染的病死率往往高于其他念珠菌感染^[15],这提醒血液内科的临床医师在经验性使用抗真菌药物时需要考虑热带念珠菌感染的情况。

本研究发现尽管常见的 5 种抗真菌药物对大多数念珠菌表现出良好的抗菌活性,但种间差异仍不容忽视。5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 在所有检出念珠菌中呈现较好的抗菌活性;而热带念珠菌对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑的敏感率较低,分别为 58.82%、41.18%和 58.82%,远低于其他念珠菌对该药物的敏感率,这与俞娟芬等^[14]、翟秀梅等^[16]的研究结果一致。

在本研究中,氟康唑的使用率最高,这与真菌血流感染以念珠菌为主有一定关系。本院卡泊芬净的使用率为 20.31%,远低于苏建伟等^[17]研究中的使用率 53.45%,这可能与本院将卡泊芬净列为特殊使用级抗菌药物的规范管理有关。

THOMAS-RUDEL 等^[18]研究发现侵袭性念珠菌感染发生的风险因素主要与重症监护期间的医疗干预有关。本研究揭示患者的感染性休克状态是影响念珠菌血症患者预后的危险因素,而其他的医疗干预如广谱抗菌药物的使用、侵袭性操作并不是影响念珠菌血症患者预后的独立危险因素,这一现象可能与纳入研究的例数过少有关。因此,临床医生对高危患者进行念珠菌血流感染风险评估是有效预防控制感

染的重要举措之一。

本研究主要针对临沂三甲医院的念珠菌血症患者的病原学特点和危险因素进行回顾性分析,存在单中心研究标本量较少的局限性,以及仅进行流行病学上的调查研究,缺少耐药机制的深入研究。针对这些问题,将在今后的研究中补充完善。总之,动态地监测侵袭性真菌血流感染、助力真菌病诊治能力的提高是一项长期而艰巨的任务。

参考文献

[1] KULLBERG B J, ARENDRUP M C. Invasive candidiasis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(15):1445-1456.

[2] BOUZA E, ALMIRANTE B, GARCIA RODRIGUEZ J, et al. Biomarkers of fungal infection: expert opinion on the current situation[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2020, 33(1):1-10.

[3] ARIAS S, DENISO, MONTESINOS I, et al. Epidemiology and mortality of candidemia both related and unrelated to the central venous catheter: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(3):501-507.

[4] 黄郑雨, 廖国建. 抗真菌耐药性的全球问题: 流行、机制与管理[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2018, 39(5):357-362.

[5] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 23(11):960-966.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: M27-A3[S]. Wayne, Pa: CLSI, 2008.

[7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: M27-S4[S]. Wayne, PA: CLSI, 2012.

[8] 何小羊, 任秋霞, 杨英. 2008—2017 年我国深部真菌病原谱及流行特征国内文献系统分析[J]. *中国真菌学杂志*,

2018, 13(4):229-234.

[9] PFALLER M A, DIEKEMA D J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1):133-163.

[10] GUINEA J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 6):S5-S10.

[11] 李妍淳, 田彬, 岳娜, 等. 2014—2020 年天津某院真菌血症病原菌分布及耐药性分析[J]. *检验医学* 2021, 36(8):800-804.

[12] 管湘玉, 朱云凤, 王敏, 等. 苏州某三甲医院念珠菌血症调查及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(3):304-308.

[13] 赵慧颖, 王启, 吴培华, 等. ICU 念珠菌血症患者的临床特点及死亡危险因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(10):929-932.

[14] 俞娟芬, 张亚峰, 张建国, 等. 真菌血流感染病原学与临床特点及其预后危险因素[J]. *中华医院感染杂志*, 2022, 32(6):852-856.

[15] KOTHAVADE R J, KURA M M, VALAND A G, et al. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole [J]. *J Med Microb*, 2010, 59(8):873-880.

[16] 翟秀梅, 张晓慧, 陆燕飞. 无菌部位真菌感染的菌群分布特点及药敏分析[J]. *中国卫生检验杂志*. 2021, 31(8):936-939.

[17] 苏建伟, 周谋清, 黄国宾, 等. 50 例真菌血流感染患者病原菌的分布及其耐药特点分析[J]. *抗感染药学*, 2021, 18(7):953-957.

[18] THOMAS-RUDEL D O, SCHLATTMANN P, PLETZ M, et al. Risk Factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2022, 161(2):345-355.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-28)

(上接第 296 页)

[22] 马凤莲, 靳景璐, 郭远林, 等. 甘油三酯血糖指数用于预测冠心病患者心血管预后的研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(6):3625-3630.

[23] ZHOU M, LIU J, HAO Y, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):147.

[24] RAMDAS N V K, SATHEESH P, SHENOY M T, et al. Triglyceride Glucose (TyG) Index: a surrogate biomarker of insulin resistance[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(5):986-988.

[25] SU W Y, CHEN S C, HUANG Y T, et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin A1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):28-38.

[26] WANG L, CONG H L, ZHANG J X, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):80.

[27] TAI S, FU L, ZHANG N, et al. Impact of baseline and trajectory of triglyceride-glucose index on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:858209.

[28] CHO Y R, ANN S H, WON K B, et al. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6129.

[29] 王益, 干伟, 张禾, 等. 2 型糖尿病患者血脂代谢特征和进一步脂质检测价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(13):1638-1643.

(收稿日期:2022-04-25 修回日期:2022-09-16)