

2021 年四川省临床分离真菌的菌种分布及耐药性监测

张 弦¹, 邓 劲², 肖玉玲^{2△}1. 成都市第二人民医院检验科, 四川成都 610000; 2. 四川大学华西医院实验
医学科临床微生物实验室, 四川成都 610000

摘要:目的 了解 2021 年全国真菌病监测网四川省监测中心 30 家成员单位临床微生物标本分离真菌的菌株分布及其对常见抗真菌药物的体外敏感性, 为区域真菌流行病学数据提供资料。方法 收集 2021 年全国真菌病监测网四川省监测中心 30 家成员单位临床微生物标本中分离的非重复真菌菌株, 参照美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 推荐标准, 运用 WHONET 5.6 及 Microsoft Excel 进行数据统计分析。结果 该研究收集真菌菌株标本共计 29 038 株, 其中念珠菌属占 85.28% (24 765/29 038); 隐球菌属占 0.56% (163/29 038); 丝状真菌占 11.41% (3 312/29 038); 其他酵母占 2.75% (798/29 038)。在念珠菌属中, 计数最多的 3 种念珠菌分别为白念珠菌 (59.98%, 14 853/24 765)、光滑念珠菌 (14.81%, 3 668/24 765) 及热带念珠菌 (9.32%, 2 308/24 765); 在隐球菌属中, 新生隐球菌占 96.93% (158/163); 在丝状真菌中, 烟曲霉占比最多, 为 37.80% (1 252/3 312)。所有念珠菌属对两性霉素 B 的耐药率均较低, 耐药率均低于 2%, 白念珠菌对棘白菌素类药物的耐药率较低, 光滑念珠菌对伏立康唑和泊沙康唑的耐药率较高, 热带念珠菌对所有康唑类药物的耐药率均较高, 而对棘白菌素类药物耐药率较低。新生隐球菌对两性霉素 B 的耐药率为 12.8%, 略高于唑类抗真菌药物。丝状真菌中, 烟曲霉对两性霉素 B 的耐药率较高 (39.1%), 对卡泊芬净、伊曲康唑和伏立康唑的耐药率较低。结论 该研究临床分离的真菌以念珠菌属为主, 念珠菌属对两性霉素 B 耐药率均较低, 光滑念珠菌和热带念珠菌对唑类抗真菌药物的耐药率较高, 应引起临床医师的重视。

关键词: 真菌感染; 抗真菌药物; 耐药性; 药物敏感性试验; 菌种分布

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.002

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2023)05-0518-05

文献标志码: A

Species distribution and surveillance of drug resistance of clinical fungal isolates in Sichuan province in 2021ZHANG Xian¹, DENG Jin², XIAO Yuling^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the distribution of fungal strains isolated from clinical microbial specimens and their in vitro susceptibility to common antifungal drugs in 30 member units of National Mycosis Surveillance Network Sichuan Monitoring Center in 2021, and to provide information for regional fungal epidemiological data. **Methods** Nonrepeating fungal strains isolated from clinical specimens of 30 member units of National Mycosis Surveillance Network Sichuan Monitoring Center in 2021 were collected and statistically analyzed by WHONET 5.6 and Microsoft Excel according to the recommended standards of American Institute of Clinical and Laboratory Standards (CLSI). **Results** A total number of 29 038 clinical fungal isolates were collected in this study, among which 85.28% (24 765/29 038) were *Candida* species, 0.56% (163/29 038) were *Cryptococcus* species, 11.41% (3 312/29 038) were filamentous fungus, and 2.75% (798/29 038) were other yeast. In the *Candida* species, the top three clinical isolates were *Candida albicans* (59.98%, 14 853/24 765), *Candida glabrata* (14.81%, 3 668/24 765), and *Candida tropicalis* (9.32%, 2 308/24 765). The percentage of *Cryptococcus neoformans* in the *Cryptococcus* species was 96.93% (158/163), and the most common filamentous fungus isolate was *Aspergillus fumigatus* (37.80%, 1 252/3 312). The drug resistance of all the *Candida* species was low to amphotericin B, with the resistance rate less than 2%. The resistance of *Candida albicans* to echinocandins was low, and the resistance of *Candida glabrata* to voriconazole and Posaconazole

was high. The drug resistance of *Candida tropicalis* was high to all the triazoles, while was relatively lower to echinocandins. The resistance of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B was 12.8%, relatively higher than to the triazoles antifungal drug. Among the filamentous fungus, the resistance of *Aspergillus fumigatus* was high (39.1%) to amphotericin B, and was low to caspofungin, itraconazole and voriconazole. **Conclusion** The clinical fungal isolates in this study is mainly *Candida* species. The resistance rate of *Candida* species to amphotericin B is low, while *Candida glabrata* and *Candida tropicalis* show high drug resistance to triazoles antifungal drug, which should be take into consideration while treating fungal infections.

Key words: fungal infection; antifungal drug; drug resistance; antifungal susceptibility testing; species distribution

近年来,全球范围内真菌感染的发病率均呈上升趋势,每年因真菌感染造成的全球死亡人口达到约170万^[1]。现代医学的进步改善了人们的生活,但也增加了真菌易感人群的数量,究其原因一方面是因为许多疾病的新兴治疗手段,如单克隆抗体、小分子免疫抑制剂的使用及各种介入手术、器官移植的发展等导致患者受病原性细菌或真菌的感染风险增加;另一方面近数十年来在农业和医学上长期使用各类抗细菌及抗真菌的药物也已改变了全球的微生物组学,导致出现了细菌及真菌对常用抗感染药物的耐药性^[2]。因此在这些背景下,探索真菌感染的流行病学变化趋势显得尤为重要。常见的致病性真菌类型包括念珠菌、隐球菌、曲霉菌、毛霉菌和肺孢子菌等,其中白念珠菌是最常见的医院内真菌感染,致死率通常超过40%,隐球菌中最常见的为新生隐球菌,通常会引起严重的中枢神经系统感染,曲霉菌中最常见的则通常为烟曲霉,致死率高达50%^[3-5]。目前在临床上常用的抗真菌药物有两性霉素B、唑类、棘白菌素类及氟胞嘧啶等,尽管对两性霉素B的耐药性真菌相对少见,但近年来非白念珠菌如热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等对唑类和棘白菌素类耐药的相关报道不断增加,且极易产生交叉耐药性^[6-7]。因此在抗真菌感染的治疗过程中抗真菌药物敏感性试验检测结果提供至关重要的依据。本课题组对2021年全国真菌病监测网四川省监测中心30家成员单位临床微生物标本中分离得到的病原性真菌菌株进行了鉴定,统计分析所有菌株的菌种来源、菌种分布情况,以及不同体液标本类型的菌种构成比,并对来自无菌体液的菌株标本进行了药物敏感性试验,评估了念珠菌属、隐球菌属和丝状真菌等不同菌种对目前临床常用的几种抗真菌药物两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、氟胞嘧啶、卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净的耐药性,以期对临床合理使用抗真菌药物提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集2021年全国真菌病监测网四川省监测中心30家成员单位临床微生物标本中分离的真菌,去除同一患者相同部位的重复株。

1.2 仪器与试剂 生物梅里埃 Bio-Merieux VITEK

2 Compact 全自动细菌培养鉴定仪、BD Phoenix-100 等仪器及配套的鉴定卡、生物梅里埃 Bio-Merieux VITEK MS 质谱仪、Bruker 质谱仪。药物敏感性试验试剂为 ATB Fungus3、Yeastone、迪尔-96、湖南长沙天地人生物科技有限公司等产品。

1.3 细菌分离鉴定及抗菌药物敏感性试验 依据第4版《全国临床检验操作教程》进行真菌培养筛选及鉴定,根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐方法进行药物敏感性试验及结果判读。念珠菌属药物敏感性试验中伏立康唑(除光滑念珠菌)、氟康唑折点参考 CLSI M60^[8],伊曲康唑、泊沙康唑折点参考 CLSI M59^[9],光滑念珠菌对伏立康唑折点参考 CLSI M59^[9],两性霉素 B 折点参考 CLSI M59^[9],卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净药物敏感性试验折点参考 CLSI M60^[8]。新生隐球菌抗真菌药物折点参考 CLSI M59^[9]。丝状真菌中烟曲霉对伏立康唑折点参考 CLSI M61^[10],因此次统计无中介数据,未单独列出,两性霉素 B、卡泊芬净、伊曲康唑、泊沙康唑及黄曲霉对伏立康唑的药物敏感性试验折点均参考 CLSI M59^[9]。

1.4 质量控制 参照 CLSI 要求进行质量控制,质控菌株为购自国家卫生健康委临床检验中心的白念珠菌 ATCC 90028、近平滑念珠菌 ATCC 22019。

1.5 统计学处理 使用 WHONET5.6 软件及 Microsoft Excel 进行数据分析。

2 结果

2.1 菌株来源及菌种分布 收集了2021年来自四川省共计30家医院的真菌菌株标本共计29 038株,其中17 284株菌株(59.52%)来自男性,11 754株菌株(40.48%)来自女性。从分离菌株的科室来源来看,以住院部标本为主,占92.33%(26 812/29 038)、其次为急诊[占5.08%(1 476/29 038)]、门诊[占2.58%(750/29 038)];其中住院部菌株的科室来源主要是呼吸内科[占27.10%(7 267/26 812)]、重症医学科[占12.1%(3 245/26 812)]、老年病内科[占6.22%(1 668/26 812)]、感染疾病科[占5.23%(1 401/26 812)]及神经内科[占3.72%(998/26 812)]。从菌种分布看,念珠菌属占85.28%(24 765/29 038);隐球菌属占0.56%(163/29 038);丝状真菌占11.41%(3 312/29 038);其他酵母(包括

丝孢酵母属、毕赤酵母属、汉逊酵母属、红酵母属等)占 2.75%(798/29 038)。在念珠菌属中,计数最多的 3 种念珠菌分别为白念珠菌(59.98%,14 853/24 765)、光滑念珠菌(14.81%,3 668/24 765)及热带念珠菌(9.32%,2 308/24 765);在隐球菌属中,新生隐球菌占 96.93%(158/163);在丝状真菌中,烟曲霉占比最多,为 37.80%(1 252/3 312)。

2.2 标本类型分布及菌种构成比 收集的菌种分离自多种体液标本,其中最多的菌种分离自呼吸道,占 67.03%(19 465/29 038),其次分离自泌尿道(11.52%,3 344/29 038),分离自粪便标本占 4.36%(1 265/29 038)血液及骨髓标本占标本总数的 1.79%(520/29 038)。从不同的体液标本类型的菌种构成比看,除脑脊液外,念珠菌属在所有的体液标本类型中占比均较高;在脑脊液中主要分离出的菌种为隐球菌属,占 84.96%(96/113);丝状真菌分离自呼吸道和脓液的占比较高。见表 1。

2.3 不同菌种对抗真菌药物的敏感性 此次数据统计主要针对无菌体液分离的菌种进行了药物敏感性试验。在念珠菌属中,白念珠菌对氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑的耐药率分别为 7.3%、5.0%和 8.7%,光滑念珠菌对氟康唑和伊曲康唑的耐药率分别为 5.5%和 6.7%,而对伏立康唑和泊沙康唑的耐药率较高,耐药率分别达到了 26.5%和 28.8%。热带念珠

菌对所有唑类抗真菌药物的耐药率均较高,对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑的耐药率分别为 37.4%、32.6%、48.7%和 72.8%。近平滑念珠菌对伏立康唑和泊沙康唑的耐药率分别为 3.7%和 3.2%,对氟康唑的耐药率略高(10.1%)。克柔念珠菌对唑类(除氟康唑外)的耐药率为 5%~10%。见表 2。

表 3 中白念珠菌对两性霉素 B 的耐药率为 0.4%,对卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净的耐药率分别为 1.4%、2.2%和 0.5%,结合表 2 来看白念珠菌对唑类抗真菌药物的耐药率略高于两性霉素 B 和棘白菌素类。光滑念珠菌对两性霉素 B 的耐药率为 0.8%。对卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净的耐药率则分别为 9.7%、7.3%和 1.5%。热带念珠菌对两性霉素 B 和棘白菌素类较敏感,耐药率分别为两性霉素 B 0.1%、卡泊芬净 2.5%、米卡芬净 1.6%、阿尼芬净 0.0%。近平滑念珠菌对两性霉素 B 的耐药率为 0.6%,而近平滑念珠菌对 3 种棘白菌素类药物的耐药率均为 0.0%(对米卡芬净和阿尼芬净分别有 1.5%和 3.2%的中介)。克柔念珠菌对阿尼芬净 100.0%敏感,对两性霉素 B 敏感率为 98.7%,此次数据统计显示新生隐球菌对氟胞嘧啶的耐药率为 4.3%,对几种唑类抗真菌药物的耐药率分别为氟康唑 4.2%、伊曲康唑 8.1%、伏立康唑 3.0%、泊沙康唑 7.4%,而对两性霉素 B 的耐药率略高为 12.8%。

表 1 菌种标本类型分布情况及菌种构成比

标本类型	念珠菌属[n(%)]	隐球菌属[n(%)]	丝状真菌[n(%)]	其他酵母[n(%)]	总计(n)
呼吸道	16 150(82.97)	11(0.05)	2 963(15.22)	341(1.75)	19 465
泌尿道	3 133(93.69)	4(0.11)	8(0.24)	199(5.95)	3 344
粪便	1 164(92.02)	0(0.00)	19(1.50)	82(6.48)	1 265
血液及骨髓	465(89.42)	41(7.88)	7(1.35)	7(1.35)	520
脓液	334(76.61)	0(0.00)	63(14.45)	39(8.94)	436
腹水	199(98.03)	0(0.00)	4(1.97)	0(0.00)	203
脑脊液	13(11.50)	96(84.96)	4(3.54)	0(0.00)	113
胆汁	52(92.86)	0(0.00)	1(1.79)	3(5.36)	56
胸腔积液	40(81.63)	0(0.00)	6(12.24)	3(6.12)	49
其他	3 215(85.28)	11(0.31)	237(6.61)	124(3.46)	3 587
总计	24 765(85.28)	163(0.56)	3 312(11.41)	798(2.75)	29 038

表 2 念珠菌属标本对唑类抗真菌药物的耐药性[n(%)]

念珠菌属	氟康唑			伊曲康唑		伏立康唑			泊沙康唑	
	SDD	S	R	WT	NWT	I	S/WT	R/NWT	WT	NWT
白念珠菌	109(3.2)	3 028(89.5)	246(7.3)	—	—	239(7.4)	2 833(87.6)	161(5.0)	359(91.3)	34(8.7)
光滑念珠菌	1 323(94.5)	—	77(5.5)	1 285(93.3)	92(6.7)	—	980(73.5)	354(26.5)	94(71.2)	38(28.8)
热带念珠菌	27(3.9)	409(58.7)	261(37.4)	489(67.4)	237(32.6)	113(16.6)	332(48.7)	237(34.8)	31(27.2)	83(72.8)
近平滑念珠菌	36(7.7)	384(82.2)	47(10.1)	—	—	35(7.6)	410(88.7)	17(3.7)	91(96.8)	3(3.2)
克柔念珠菌	—	—	—	206(91.2)	20(8.8)	19(9.6)	164(82.8)	15(7.6)	19(95.0)	1(5.0)

注:SDD 表示剂量依赖敏感,S 表示敏感,R 表示耐药,WT 表示野生型,NWT 表示非野生型,I 表示中介;—表示无数据。

表 3 念珠菌属标本对两性霉素 B 及棘白菌素类抗真菌药物的耐药性[n(%)]

念珠菌属	两性霉素 B		卡泊芬净			米卡芬净			阿尼芬净		
	WT	NWT	I	S	R	I	S	R	I	S	R
白念珠菌	3 372(99.6)	13(0.4)	8(1.0)	817(97.6)	12(1.4)	2(0.3)	737(97.5)	17(2.2)	4(1.0)	387(98.5)	2(0.5)
光滑念珠菌	1 362(99.2)	11(0.8)	46(14.5)	241(75.8)	31(9.7)	10(3.3)	269(89.4)	22(7.3)	1(0.8)	129(97.7)	2(1.5)
热带念珠菌	714(99.9)	1(0.1)	7(3.5)	189(94.0)	5(2.5)	1(0.5)	187(97.9)	3(1.6)	6(5.3)	108(94.7)	0(0.0)
近平滑念珠菌	466(99.4)	3(0.6)	0(0.0)	143(100.0)	0(0.0)	2(1.5)	129(98.5)	0(0.0)	3(3.2)	91(96.8)	0(0.0)
克柔念珠菌	225(98.7)	3(1.3)	9(20.0)	33(73.3)	3(6.7)	1(2.3)	41(93.2)	2(4.5)	0(0.0)	20(100.0)	0(0.0)

注: S 表示敏感, R 表示耐药, WT 表示野生型, NWT 表示非野生型, I 表示中介。

对于丝状真菌, 烟曲霉对两性霉素 B 的耐药率较高(39.1%), 而对卡泊芬净、伊曲康唑和伏立康唑的耐药率分别为 3.7%、1.6% 和 4.7%。黄曲霉对两性

霉素 B 的耐药率为 7.7%, 对卡泊芬净、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑均为 100.0% 敏感。见表 4。

表 4 丝状真菌标本对抗真菌药物的耐药性[n(%)]

丝状真菌	两性霉素 B		卡泊芬净		伊曲康唑		伏立康唑		泊沙康唑	
	WT	NWT	WT	NWT	WT	NWT	S/WT	R/NWT	WT	NWT
烟曲霉	39(60.9)	25(39.1)	26(96.3)	1(3.7)	62(98.4)	1(1.6)	61(95.3)	3(4.7)	—	—
黄曲霉	12(92.3)	1(7.7)	2(100.0)	0(0.0)	13(100.0)	0(0.0)	13(100.0)	0(0.0)	13(100.0)	0(0.0)

注: S 表示敏感, R 表示耐药, WT 表示野生型, NWT 表示非野生型; — 表示无数据。

3 讨论

本文收集的数据显示, 临床标本分离得到的真菌以念珠菌属为主, 念珠菌属主要是白念珠菌, 其原因可能是白念珠菌形成较快, 抗宿主吞噬能力比其他假丝酵母更强; 此外, 白念珠菌能分泌出溶血磷脂酶和磷脂酶 A, 使其更容易侵入机体细胞内进行繁殖^[11]。此次统计检出第 2、3 位念珠菌为光滑念珠菌和热带念珠菌。光滑念珠菌具有溶血性并且产生了强大的蛋白酶活性和酯酶活性, 同时存在独特的毒力表达特征, 使其成为主要的病原菌^[12]。热带念珠菌黏附宿主细胞的能力仅次于白念珠菌, 这可能是热带念珠菌成为常见致病菌的原因。研究者分离得到的唑类抗真菌药物耐药率较高的光滑念珠菌和热带念珠菌对棘白菌素类耐药率仍较低, 这可能也给抗真菌治疗过程中的药物联用提供了一定思路。有研究报道, 近年来非白念珠菌的感染逐渐增高^[13-14], 目前除季也蒙念珠菌外, 其余分离的念珠菌种均未出现对棘白菌素类药物的明显耐药现象。本文数据收集的菌种分离自多种体液标本, 其中最多的菌种分离自呼吸道。由于呼吸道是与外界相通的开放系统, 环境空气中存在的真菌孢子可借由人类的呼吸活动进入呼吸道, 此外由于呼吸道可出现念珠菌的正常定植, 当机体免疫功能下降, 就会引起继发性真菌感染, 因此呼吸道检出率较高, 由于单次标本不能判断该菌为感染、定植还是污染, 呼吸道标本一般只报告菌量达到“++”以上的念珠菌, 常规不做药物敏感性试验, 报告菌量及菌种作为临床主动筛查感染的依据和佐证。

从真菌菌株科室来源来看, 住院部来源标本主要是呼吸内科、重症医学科、老年病内科、感染疾病科及

神经内科。呼吸内科及重症医学科由于广谱抗菌药物、呼吸机、静脉置管等的使用, 是真菌感染的重点防治科室。此外值得注意的是在高龄、基础疾病(糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等)和免疫功能低下的多重因素下, 老年患者标本真菌检出率高, 临床需加强对老年患者的早期诊断, 给予提高免疫力、增强营养等预防性措施, 对老年患者的易感部位进行针对性的筛查送检。

本次数据收集的真菌药物敏感性试验情况显示出, 氟康唑和伏立康唑对白念珠菌和近平滑念珠菌均有较好的体外抗菌活性, 光滑念珠菌对伏立康唑和泊沙康唑的耐药率较高, 分别达到了 26.5% 和 28.8%。热带念珠菌对所有唑类抗真菌药物的耐药率均较高, 相较文献^[15]报道的结果均有明显升高。由表 3 可见两性霉素 B、棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)对临床常见的念珠菌属均有较好的体外抗菌活性, 需要注意的是, 随着近年来抗菌药物的大量使用, 两性霉素 B 的耐药性发生了迁移, 文献^[16]研究发现念珠菌血症患者体内分离的念珠菌, 对两性霉素 B 的耐药菌株比例由最初的 1% 升至 6.4%, 而文献^[17-18]研究发现念珠菌对两性霉素 B 的耐药率由 0.3% 升至 1.9%。非假丝酵母菌中, 唑类及核酸抑制剂类对隐球菌复合群均有良好的体外抗菌活性, 本研究中分离的新生隐球菌暂未见对氟胞嘧啶的明显耐药性, 但是两性霉素 B 的耐药率高达 12.8%, 有研究证明新生隐球菌的毒力因子(黑色素)及生物膜的形成可以降低其对抗真菌药物的敏感性, 尤其对两性霉素 B 更具抗性^[19], 临床治疗中氟胞嘧啶因对隐球菌的原发或继发耐药较常见, 多常与两性霉素 B 联

用^[20],因此两性霉素 B 耐药性的增加可能将对复杂型隐球菌病的治疗带来阻碍。本次数据统计丝状真菌中最常见的烟曲霉并未显示对唑类和棘白菌素类药物的明显耐药性,反而显示出对两性霉素 B 的较高耐药率,而黄曲霉对两性霉素 B 耐药率相对较低,对唑类及棘白菌素类均 100.0%敏感。也有学者报道,曲霉菌多烯类的耐药率高于唑类的相关研究^[21]。两性霉素 B 作为多年真菌性败血症的优选药物,耐药率的增加可能给临床治疗全身性真菌感染或深部真菌感染带来严峻的挑战,极大的威胁了患者的生命安全。

相较于细菌抗菌药物的种类繁多,抗真菌药物可选择范围较少,目前临床常用的抗真菌药物的作用机制及耐药性产生的机制,大多已有明确研究报道,唑类抗真菌药物的作用机制是作用于麦角固醇的生物合成通路的特定酶靶点,进而抑制真菌细胞膜的重要组成部分麦角固醇的形成^[22]。有研究表明确诊真菌性败血症前使用小剂量抗真菌药物进行预防,会降低病原菌对唑类抗真菌药物的敏感性,导致真菌产生耐药性,因此治疗中使用抗真菌药物的时机及预防性使用抗真菌药物的指针需要临床医生仔细斟酌^[23-24]。棘白菌素类药物则是作用于特定的葡聚糖合酶,进而引起真菌细胞壁的压力而导致细胞壁的完整性丧失^[22]。由于唑类和棘白菌素类药物的作用位点均是酶靶点,真菌基因的突变和目标靶点的过量表达使得这两类药物较易产生获得性耐药。有研究表示几种唑类抗真菌药物之间易产生交叉耐药性,而唑类大类与棘白菌素大类之间则相对不易产生交叉耐药性^[22,25]。两性霉素 B 是直接作用于真菌细胞膜,与麦角固醇结合后在细胞膜表面形成孔道导致真菌细胞死亡,因此对两性霉素 B 的耐药性相对少见^[26]。然而两性霉素 B 的缺陷在于其较大的不良反应,临床使用该药后常会造成肾毒性及低钾血症,而唑类与棘白菌素类的不良反应则比两性霉素 B 低得多,因此唑类和棘白菌素类通常作为临床上大多数真菌感染的一线用药,对于其耐药性的研究和其药物敏感性的检测及统计也就更为重要。

随着现代医学的发展和抗感染药物使用量的不断增加,病原性真菌对抗真菌药物的耐药性及多药耐药性成为了临床诊断和治疗的关键要素。因此需要密切关注临床分离菌株的菌种分布及药物敏感性的监测,为临床合理用药提供理论与数据支持,促进抗真菌药物的合理应用。

致谢:本研究数据的收集得到广安市人民医院江海燕、四川大学华西第二医院旷凌寒、成都市第三人民医院彭溪、成都医学院第一附属医院杨向贵、四川省肿瘤医院倪苏娇、西南医科大学附属医院张帮勤、广元市中心医院冯金芳、乐山市人民医院王燕玲、绵阳市第三人民医院马瑜珊、德阳市人民医院陈宗耀、内江市第一人民医院钟涵宇、攀枝花市中心医院吴贤

丽、遂宁市中心医院黎昆、西昌市人民医院王玲、雅安市人民医院高伟、宜宾市第二人民医院杨学强、资阳市第一人民医院朱军、自贡市第一人民医院陈喻、四川省医学科学院·四川省人民医院殷琳、达州市中心医院孙昌君、绵阳市中心医院罗军、自贡市第四人民医院李玉梅、眉山市人民医院李彦、南充市中心医院张兵、川北医学院附属医院谢宁及攀枝花市中西医结合医院王俊等老师的大力支持,特此感谢。

参考文献

- [1] BONGOMIN F, GAGO S, OLADELE R O, et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(4):57.
- [2] JIANG Y P, DUKIK K, MUÑOZ J F, et al. Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in Ajellomycetaceae (Onygenales): Blastomyces, Emergomyces, Emmonsia, Emmonsiosis [J]. *Fungal Diversity*, 2018, 90(1):245-291.
- [3] BROWN G D, DENNING D W, GOW N A R, et al. Hidden killers; human fungal infections[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(165):165rv13.
- [4] REVIE N M, IYER K R, ROBBINS N, et al. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2018, 45(1):70-76.
- [5] PERFECT J R. The antifungal pipeline: a reality check [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9):603-616.
- [6] LINDBERG E, HAMMARSTRÖM H, ATAOLLAHY N, et al. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3838.
- [7] PAPANITRIOU-OLIVGERIS M, SPILIOPOULOU A, KOLONITSIOU F, et al. Increasing incidence of candidaemia and shifting epidemiology in favor of *Candida non-albicans* in a 9-year period (2009–2017) in a university Greek hospital[J]. *Infection*, 2019, 47(2):209-216.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts: M60[S]. Wayne, PA: CLSI, 2020.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing: M59 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2018.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: M61[S]. Wayne, PA: CLSI, 2020.
- [11] 刘焱斌, 吕晓菊. 近平滑念珠菌的流行病学及致病机制的研究进展[J]. *实用医院临床志*, 2016, 13(2):33-38.
- [12] 赵碧涛, 刘锦燕, 陈柯志, 等. 光滑念珠菌的毒力表达特征研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(1):51-54.
- [13] 孙伟, 苏建荣. 无菌部位念珠菌感染的菌群分布特点及药敏分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(20):1741-1743.
- [14] PU SL, NIU S Q, ZHANG C M, et al. Epidemiology, antifungal susceptibilities, and risk factors for invasive candidiasis from 2011 to 2013 in a teaching(下转第 525 页)

参考文献

- [1] 贾艳萍,常明立.高等医学院校专业英语教学的现状思考[J].山西医科大学学报,2006,8(2):221-223.
- [2] 王雪娇,常龙娇,董玉娟,等.浅谈科研对高校本科教学的促进作用[J].教育现代化,2019,6(63):171-173.
- [3] 陈冰哲,杨晓梅.浅谈医学院校英语教学的设想[J].辽宁行政学院学报,2006,8(6):140.
- [4] 钱孝先,蔡青,冉志华.临床医学院开展医学专业英语教学的探索和思考[J].西北医学教育,2010,18(2):135-137.
- [5] 冯任南,孙长颖,牛玉存,等.预防医学专业英语教学法的实践与探讨[J].西北医学教育,2012,20(3):581-584.
- [6] 吕蕾.创新思维和问题意识在医学检验教学中的培养[J].中国继续医学教育,2020,12(5):55-57.
- [7] 栗兴超,刘利梅,石培凯,等.国际化教育视野下口腔颌面外科与口腔专业英语融合式合作教学模式探讨[J].医学教育研究与实践,2018,26(3):502-505.
- [8] 刘世举,张慧俭,刘佃温,等.以案例为基础的任务驱动型教学模式初探[J].中国继续医学教育,2019,11(5):24-26.
- [9] 柴红燕,涂建成,郑芳,等.案例教学在临床生物化学与检验教学中的应用[J].西北医学教育,2011,19(3):625-627.
- [10] 陈朝晖,姜瑾.对医学专业大学生 ESP 学习需求调查及其启示[J].中国高等医学教育,2008,6(2):103-106.
- [11] 李军,李培森,涂婷,等.“新医科”背景下英语课程发挥医学人文教育生态湿地功能的探析[J].保健医学研究与实践,2022,19(9):192-196.
- [12] 红华,闫国珍,王芳,等.PBL、小课堂联合病例教学在超声科规培中的应用[J].中国继续医学教育,2021,13(23):9-13.
- [13] 朱伟.病例教学在医学检验教育改革中的设计及其应用探讨[J].新校园(阅读),2018,13(2):43-45.
- [14] 苏润泽,门九章,李晓芳.浅析以病例为基础的教学模式在临床医学教学中的应用[J].教育理论与实践,2018,12(12):61-62.
- [15] 杨道华,张雪梅,傅国辉,等.病例教学在病理住院医师规范化培训中的应用体会[J].中华病理学杂志,2016,45(12):895-896.
- [16] 段清萍,朱琳,陈捷,等.案例教学法在骨科护理带教中的应用探讨[J].中国地方病防治杂志,2014,29(2):321-322.
- [17] 达静静,皮明爆,杨霞,等.不同教学模式在临床诊断见习教学中的应用评价[J].中国现代医学杂志,2016,26(17):131-133.
- [18] 邓月仙,张宝,刘文宝.案例教学法应用的现状与对策研究[J].西北医学教育,2011,19(4):762-764.
- [19] 文凯,廖和和,袁泉,等.浅析以病例为基础的教学模式在临床实习教学中的应用[J].西北医学教育,2007,15(4):749-750.
- [20] 高蕊,黄瑾,顾永清,等.在医学生物化学教学中采用案例教学法的探索与实践[J].西北医学教育,2011,19(2):336-337.

(收稿日期:2022-07-04 修回日期:2022-12-20)

(上接第 522 页)

- hospital in southwest China[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(1):97-103.
- [15] 王瞳,于淑颖,肖盟,等.2013 年中国侵袭性酵母菌感染流行病学和唑类药物耐药性分析[J].中国真菌学杂志,2022,17(1):32-37.
- [16] ZHANG X B, YU S J, YU J X, et al. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000—2009[J]. Jpn J Infect Dis, 2012, 65(6):510-515.
- [17] JUNG S I, SHIN J H, CHOI H J, et al. Antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine in *Candida* bloodstream isolates from 15 tertiary hospitals in Korea[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(6):426-428.
- [18] JUNG S I, SHIN J H, CHOI H J, et al. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea[J]. Med Mycol, 2010, 48(4):669-674.
- [19] IMAMURA Y, YANAGIHARA K, FUKUDA Y, et al. Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* infection model[J]. Eur Respir J, 2007, 29(5):965-968.
- [20] LOYSE A, DROMER F, DAY J, et al. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(11):2435-2444.
- [21] WANG Y R, ZHANG L W, ZHOU L R, et al. Epidemiology, drug susceptibility, and clinical risk factors in patients with invasive aspergillosis[J]. Front Public Health, 2022, 10(1):835092.
- [22] ROBBINS N, CAPLAN T, COWEN L E. Molecular evolution of antifungal drug resistance[J]. Annu Rev Microbiol, 2017, 71(1):753-775.
- [23] YOU L S, YAO C Y, YANG F, et al. Echinocandins versus amphotericin B against *Candida tropicalis* fungemia in adult hematological patients with neutropenia: a multicenter retrospective cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13(1):2229-2235.
- [24] PERLIN D S, SHOR E, ZHAO Y N. Update on antifungal drug resistance[J]. Curr Clin Microbiol Rep, 2015, 2(2):84-95.
- [25] COWEN L E, SANGLARD D, HOWARD S J, et al. Mechanisms of antifungal drug resistance [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 5(7):a019752.
- [26] ADLER-MOORE J P, GANGNEUX J P, PAPPAS P G. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B[J]. Med Mycol, 2016, 54(3):223-231.

(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2023-01-02)