

# 临床真菌血流感染的菌株分布及耐药性分析\*

刘云, 黄晓春, 万玉香, 马炜, 李亚周, 秦琴

(海军军医大学第一附属医院实验诊断科, 上海 200433)

**摘要:**目的 分析临床真菌血流感染的病原菌分布及耐药特征, 为真菌血流感染的诊治提供理论依据。方法 回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 12 月临床真菌血流感染的菌株分布及药敏试验结果。结果 共分离 264 例真菌。近平滑念珠菌检出率最高(53.79%), 其次是角膜假丝酵母(13.63%)和白念珠菌(7.58%)。检出念珠菌数前三位科室依次为普外科(32.58%)、心血管外科(21.59%)和胸外科(8.33%)。对氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑的敏感率, 白念珠菌均为 100%; 近平滑念珠菌分别为 100%, 99.3% 和 100%; 角膜假丝酵母分别为 94.4%, 19.4% 和 97.2%。对于 5-氟胞嘧啶, 白念珠菌敏感率 100%, 近平滑念珠菌和角膜假丝酵母的敏感率仅为 70.4% 和 11.1%。三者对两性霉素 B 的敏感率  $\geq 95\%$ 。结论 近平滑念珠菌是该院临床血流感染最常见的真菌, 绝大部分念珠菌对抗真菌药物的敏感率较高。要高度重视病原学监测, 规范临床抗真菌药物的合理应用。

**关键词:**真菌血流感染; 念珠菌; 抗真菌药物; 耐药性

中图分类号: R379; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)04-081-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.021

## Pathogen Distribution and Drug Resistance Analysis of Clinical Fungal Bloodstream Infection

LIU Yun, HUANG Xiao-chun, WAN Yu-xiang, MA Wei, LI Ya-zhou, QIN Qin

(Department of Laboratory Diagnosis,

the First Affiliated Hospital of Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the pathogen distribution and drug susceptibility profile of fungal isolates from bloodstream infections, and provide the basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was carried out to analysis the fungal pathogens isolated from bloodstream infections in Changhai Hospital during the period from January 2015 to December 2017. Pathogen distribution and antibiotic resistance for the fungal infections were analyzed. **Results** A total of 264 fungal strains were isolated. There were 142 *Candida parapsilosis* (53.79%), 36 *Candida pelliculosa* (13.63%) and 20 *Candida albicans* (7.58%). These patients mainly came from the department of general surgery (32.58%), cardiovascular surgery (21.59%) and thoracic surgery (8.33%). Drug sensitive test showed that sensitivity of *Candida parapsilosis* to fluconazole, itraconazole and voriconazole were 100%, 99.3% and 100%, whereas *Candida pelliculosa* were 94.4%, 19.4% and 97.2%, respectively. *Candida albicans* isolates were 100% susceptible to all the azole antifungal drugs. The sensitivity of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, and *Candida pelliculosa* to 5-fluorocytosine were 100%, 70.4% and 11.1%, respectively. The susceptible rate of all strains to Amphotericin B were high. **Conclusion** The main pathogen of fungemia was *Candida parapsilosis*. Most of the *candidas* were susceptible to antifungal drugs. Intensifying the pathogen surveillance, making an early diagnosis and early experience antifungal therapy are more important to reduce the mortality of fungal infection.

**Keywords:** fungal bloodstream infection; *Candida spp*; antifungal agent; drug resistance

近年来,随着医学发展的现代化,越来越多的细胞毒性药物、免疫抑制剂及广谱抗生素被广泛使用,器官移植、导管插管技术普遍开展,医院真菌血流感染的发病率和死亡率不断增加<sup>[1,2]</sup>。以往白念珠菌一直是真菌血流感染分离率最高的菌株。但近年来的研究<sup>[3]</sup>显示,白念珠菌的感染率在下降,近平滑、光滑念珠菌等非白念珠菌较之更为常见。

抗真菌药物在临床被大量预防性、经验性应用,导致一些耐药临床分离株的出现,特别是对三唑类和棘白菌素类的耐药<sup>[4]</sup>。真菌血流感染的菌株分布和药敏变化对临床诊疗至关重要。因此,本研究对 2015 年 1 月~2017 年 12 月长海医院 240 例患者真菌血流感染的临床资料进行回顾性统计分析,以期对真菌血流感染的临床决策提供参考依据。

\* 基金项目:上海青年临床医技人才(临床检验专业)培养资助计划(沪医卫基【2016】04 号);上海市科委项目(17JC1400900);国家自然科学基金青年项目(31500721)。

作者简介:刘云(1984—),女,硕士,主管技师,研究方向:临床微生物检验, E-mail: liuyun1258@163.com。

通讯作者:秦琴(1978—),女,博士,副教授,主要从事微生物与感染免疫研究, E-mail: qinq78@163.com。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 2015年1月~2017年12月长海医院240例患者送检的血培养标本。同一患者分离的相同菌株取首株菌。共获得真菌264株,其中22例患者分离出2种菌株,1例患者先后分离出3种菌株。

1.2 仪器和试剂 Bact/Alert 3D全自动血培养仪,安图BC120全自动血培养仪。菌株鉴定采用VITEK 2 Compact全自动微生物分析仪和布鲁克MALDI-TOF质谱仪。药敏采用法国梅里埃ATB Fungus 3药敏试剂盒。

1.3 病原菌培养和鉴定 菌株的分离和培养严格按照《全国临床检验操作规程》<sup>[5]</sup>进行。血液标本经血培养仪或真菌双相瓶培养。当血培养仪报阳,真菌双相瓶浑浊或固体培养基有菌落生长时,经涂片染色观察,并转种念珠菌显色和沙保弱培养基。

1.4 药敏 采用ATB Fungus 3药敏试剂盒,对264株菌进行5种常见抗真菌药物的药敏试验,质控菌株为近平滑念珠菌ATCC22019。药敏结果参照CLSI M27-S3标准进行判读。对于两性霉素B,参照其流行病学Cut off值(ECV)替代折点, MIC $\geq 2$  mg/L,判断为耐药。

## 2 结果

2.1 标本来源 分离数最多的科室为普外科,占32.58%,其次依次为心血管外科、胸外科和血液内科,分别占21.59%,8.33%和6.06%。其他科室(包括骨科、脑外科、心内科、肾内科等)真菌感染例数相对较少,共占11.36%。

2.2 年龄分布 男性158例,女性82例。年龄4~90岁之间,平均年龄为61.1 $\pm$ 13.4岁。以老年人(61~90岁)为主,共141例,占58.8%;中年人(41~60岁)84例,占35.0%;青壮年(21~40岁)12例,占5.0%;儿童( $\leq 20$ 岁)3例,占1.2%。

2.3 菌株类别 见表1。

表1 264例真菌的菌株分布

真 菌	n	构成比(%)
近平滑念珠菌	142	53.79
角膜假丝酵母	36	13.63
白念珠菌	20	7.58
热带念珠菌	18	6.82
无名念珠菌	13	4.92
光滑念珠菌	12	4.55
希木龙念珠菌	10	3.79
其 他	13	4.92

264株真菌血流感染中,分离率前三位的真菌分别是近平滑念珠菌、角膜假丝酵母和白念珠菌,

依次为53.79%,13.64%和7.58%。热带念珠菌、无名念珠菌、光滑念珠菌和希木龙念珠菌的分离率相对较低,均低于10%。

2.4 菌株变迁 见表2。2015~2017年三年的真菌血流感染中,近平滑念珠菌的分离率每年均占首位,保持在50%以上。

表2 2015~2017年真菌血流感染的菌株变迁

年 份	n	前三位菌株	n	百分比(%)
2015	62	近平滑念珠菌	31	50.00
		无名念珠菌	8	12.90
		角膜假丝酵母	7	11.29
2016	130	近平滑念珠菌	73	56.15
		角膜假丝酵母	20	15.38
		热带念珠菌	10	7.69
2017	72	近平滑念珠菌	38	52.78
		角膜假丝酵母	9	12.50
		白念珠菌	7	9.72

2.5 药敏结果 见表3。对排名前三位的真菌进行抗真菌药物的药敏分析,共有142株近平滑念珠菌、36株角膜假丝酵母和20株白念珠菌列入研究,抗真菌药物包括5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑。

表3 三种真菌对常见抗真菌药物的敏感率(%)

抗菌药	近平滑念珠菌			角膜假丝酵母			白念珠菌		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
两性霉素B	99.3	0	0.7	97.2	0	2.8	95.0	0	5.0
5-氟胞嘧啶	70.4	1.4	28.2	11.1	13.9	75.0	100	0	0
氟康唑	100	0	0	94.4	0	5.6	100	0	0
伊曲康唑	99.3	0.7	0	19.4	66.7	13.9	100	0	0
伏立康唑	100	0	0	97.2	2.8	0	100	0	0

3 讨论 真菌血症是一个严重的全球公共卫生问题,其发生率逐年升高,也是引起临床死亡的重要原因之一。有研究显示,每1000例住院患者中有0.3~1.0例发病<sup>[6]</sup>,其死亡率高达35%~50%<sup>[7]</sup>。真菌的分布在世界各地存在差异性,可能与患者的年龄及临床干预有关。另一方面,真菌的耐药性已逐渐显现,再加上病情进展快,临床表现极不典型,给临床诊断和治疗带来了很大困难。对真菌血流感染的病原菌分布、药敏特征及相关耐药机制的研究,有助于临床医生有效地进行预防和治疗。

本研究共分离了264株真菌菌株,其中近平滑念珠菌142株,占53.79%。2015~2017年连续三年近平滑念珠菌的分离率均占50%以上,是真菌血流感染的主要病原菌。有研究<sup>[8]</sup> (下转86页)

(上接 82 页)指出,近平滑念珠菌所致的血流感染与静脉置管、胃肠外营养和前期棘白菌素类药物应用有关。我院发生真菌感染的患者也主要分布在普外科、心血管外科、胸外科等手术和导管插管较多的科室。高龄患者是医院真菌感染的主体人群,占 58.8%。因为老年人常伴有多种基础疾病和并发症,住院时间长,使用抗生素、激素等机率高,生理防御功能低下,易引发真菌感染。因此对普外科、心血管外科、胸外科等科室的患者,特别是老年人,应注意保护其免疫功能,积极治疗基础疾病,尽量减少或避免导致真菌感染的医源性因素,及时拔除各种导管,防止机会感染。严格控制抗生素的应用,合理选择抗生素,以预防或减少真菌感染。氟康唑是目前治疗和预防医院深部真菌感染的首选药物。伏立康唑是一个临床潜能药物,对耐氟康唑的菌株也有很大的杀伤力,同时对肝、肾等脏器的副作用较少。本研究结果显示,三种念珠菌对氟康唑和伏立康唑的总体敏感率分别为 98.99% 和 99.49%。其中,近平滑念珠菌和白念珠菌对两种抗真菌药物的敏感率均为 100%。白念珠菌和近平滑念珠菌对伊曲康唑的敏感率均大于 99%,而角膜假丝酵母对伊曲康唑的敏感率只有 19.4%。三种念珠菌对三唑类抗真菌药物的敏感率存在差异,角膜假丝酵母的表现更为耐药,特别是对伊曲康唑。三种念珠菌对两性霉素 B 的敏感度较好,达 95.0%~99.3%,这可能与该药较强的毒副作用限制了其临床应用有关。白念珠菌对 5-氟胞嘧啶无耐药现象,而近平滑念珠菌和角膜假丝酵母的耐药率较高,其中角膜假丝酵母耐药率高达 75.0%。因此,对于念珠菌血症,菌株鉴定到种有较大的临床意义,因为不同念珠菌对药物的敏感度不同,且有些菌株对某些药物还存在天然耐药。总体而言,我院临床真菌血流感染中检出的念珠菌对两性霉素 B 及三唑类药物表现出较高的敏感度,但角膜假丝酵母较高的分离率和耐药率不容忽视,应引起微生物工作者和临床医生的重视。

参考文献:

- [1] Escribano P, Rodriguez-creixems M, Sanchez-camill C, et al. Endemic genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7): 2118-2123.
- [2] 文 艳, 刘爱胜, 张 勇, 等. ICU 危重病患者深部真菌感染血清中降钙素原和 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖联合检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 120-122.  
Wen Y, Liu AS, Zhang Y, et al. Diagnosis value of joint detection of critical patients procalcitonin and (1,3)- $\beta$ -D glucan with deep fungus infection in ICU [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 120-122.
- [3] Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida spp.* bloodstream infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(1): 206-213.
- [4] Goncalves SS, Souza AC, Chowdhary A, et al. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus* [J]. Mycoses 2016, 59(4), 198-219.
- [5] 尚 红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.  
Shang H, Wang YS, Shen ZY. National Guide to Clinical Laboratory Procedures[M]. 4th Ed. Beijing: People's Publishing House, 2014.
- [6] Li D, Zhang WF, Zheng S, et al. Surveillance study of candidemia in cancer patients in North China[J]. Med Mycol, 2013, 51(4): 378-384.
- [7] Arias S, Denis O, 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.
- [8] Liu Y, Kang M, Ye H, et al. Analysis on clinical characteristics and drug resistance of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in West China Hospital, China, from 2012 to 2015[J]. J Mycol Med, 2018, 28 (1): 222-226.

收稿日期: 2018-02-09

修回日期: 2018-06-04