

白色念珠菌感染分布及敏感性分析

张 黎,任杰林,李 莉,姜 珊(湖北省中山医院病理科,武汉 430033)

【摘要】 目的 分析引起医院感染常见白色念珠菌的临床分布及其药敏特点,为临床抗真菌药物的合理使用提供依据。**方法** 从某三甲医院 2007 年 9 月至 2008 年 12 月各种标本中分离到 497 株真菌,用 ATB Expression 仪器和其配套使用的板条进行细菌鉴定及药敏测试,并对结果进行分析。**结果** 497 株酵母菌以假丝酵母菌为主,占前 3 位比例分别为白色念珠菌 54.3%(270/497)、热带念珠菌 18.5%(92/497)、光滑念珠菌 6.2%(31/497);假丝酵母菌对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑的敏感率分别为 96.7%、94.4%、93.8%、86.8%、84.6%。**结论** 真菌感染患者主要集中分布在呼吸内科、消化内科、重症监护病房、肿瘤科、心内科等;引起真菌感染的真菌以白色假丝酵母菌均为主,其次是热带假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,假丝酵母菌对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B 敏感率较高,对氟康唑、伊曲康唑产生了较强的耐药性。

【关键词】 白色念珠菌; 抗真菌药物; 抗药性; 微生物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.07.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)07-0810-03

The infection distribution and sensitive analysis on candida albicans ZHANG Li, REN Jie-lin, LI Li, JIANG Shan (Pathology Department of Hubei Zhongshan Hospital, Wuhan, Hubei 430032, China.)

【Abstract】 Objective To analyze clinical distribution and the drug sensitive characteristics of the infection caused by candida albicans in hospitals, and to provide evidence for the clinical use of antifungal drugs. **Methods** 497 fungi were isolated from samples collected in the hospital from September 2007 to December 2008, Bacterial identification and drug sensitivity test by ATB expression instrument and its supporting plank were used to test the fungi, and then the result was analyzed. **Results** Most of the 497 strains were candida, and the first three were candida albicans 54.3%(270/497), candida tropicalis 18.5%(92/497) as well as candida glabrata 6.2%(31/497). The sensitivity rates of candida to 5-fluorocytosine, amphotericin B, itraconazole, fluconazole, voriconazole were 96.7%, 94.4%, 93.8%, 86.8%, 84.6% respectively. **Conclusion** The infected patients are mainly in respiratory department, digestion medicine department, ICU, oncology department, and cardiology department. And the main cause of infection was candida albican, followed by the candida tropicalis and candida glabrata. The sensitivity rates of candida to 5-fluorocytosine and amphotericin B are high, however, drug resistance to itraconazole and fluconazole was generated.

【Key words】 candida albicans; antifungal agent; drug resistance; microorganism

随着广谱抗生素、免疫抑制药、细胞毒物的广泛应用,器官移植、导管等侵袭性技术的发展,恶性肿瘤、糖尿病、艾滋病等免疫力低下增多,深部真菌感染发病率明显增加^[1],以白色念珠菌所占比例最高,约为 53.2^[2-3]。了解白色念珠菌的药物敏感性特点,对指导临床用药有着重要意义,作者对该医院 2007 年 9 月至 2008 年 12 月 497 株培养阳性的真菌进行了总结,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 收集该院各临床科室送检的痰液、尿液、粪便、血液、深静脉导管、咽拭子等真菌标本中分离出真菌 497 株,其中白色念珠菌 270 株。

1.2 临床资料 497 例深部真菌感染患者中,男 307 例,女 190 例,年龄 1~96 岁。其中,≥60 岁患者 357 例,占 71.8%; <10 岁儿童 7 例,占 1.5%。患者所患疾病主要为呼吸道感染、泌尿道感染、肠炎、肿瘤、糖尿病等;主要分布在呼吸内科、消化内科、重症监护病房、肿瘤科、心内科等科室。

1.3 药敏纸片 5-氟胞嘧啶(5-FC)、两性霉素 B(AMB)、伏立康唑(VRC)、伊曲康唑(ITR)、氟康唑(FCA)

1.4 仪器 ATB Expression 细菌鉴定及药敏测试仪,法国生物-梅里埃公司产品,使用仪器配套的鉴定及药敏测试板条。

1.5 培养与鉴定 细菌培养按《全国临床检验操作常规》(第 3 版)进行操作,35℃培养 24~48 h 后挑取可疑菌落涂片,革兰染色,镜检为酵母样菌后,用 ATB Expression 进行鉴定,同时进行药敏测试^[4]。

1.6 质控菌株 白色假丝酵母菌(ATCC 14503)、热带假丝酵母菌(ATCC 14085),购自卫生部临检中心,用于控制药敏测试板条的有效性。

1.7 统计学方法 采用 WHONET5.4 软件进行数据分析。

2 结 果

2.1 真菌菌种分类与构成比 497 例真菌以假丝酵母菌为主,其中白色假丝酵母菌 270 株,占 54.3%;热带假丝酵母菌 92 株,占 18.5%;光滑假丝酵母菌 31 株,占 6.2%;得巴利念珠菌 17 株,占 3.4%;近平滑假丝酵母菌 13 株,占 2.6%;清酒念珠菌 14 株,占 2.8%,其他真菌 60 株,占 1.2%,感染部位以呼吸道和泌尿道为主,其发生率分别为 69.8% 和 13.5%。结果见表 1。

2.2 白色念珠菌药敏结果 270 株白色念珠菌对 5-FC、AMB、VRC 的敏感率较高,分别为 96.7%、94.4%和 93.8%;对 ITR、FCA 的敏感率较低,分别为 86.8%和 84.6%;白色假

丝酵母菌和非白色假丝酵母菌的药敏结果存在较大差异,非白色假丝酵母菌对唑类药物(ITR、FCA)的敏感率明显低于白色假丝酵母菌。结果见表 2。

表 1 497 株深部真菌的构成比及临床分布

菌株	痰液[n(%)]	尿液[n(%)]	大便[n(%)]	咽拭子(n)	血液(n)	其他(n)	合计[n(%)]
白色念珠菌	200(57.6)	27(40.3)	20(57.1)	9	2	12	270(54.3)
热带念珠菌	68(19.6)	12(17.9)	6(17.1)	0	0	6	92(18.5)
光滑念珠菌	9(2.6)	14(20.9)	2(5.7)	1	0	5	31(6.2)
得巴利念珠菌	15(4.3)	2(3.0)	0(0.0)	0	0	0	17(3.4)
近平滑念珠菌	2(0.6)	1(1.5)	1(2.9)	0	2	7	13(2.6)
清酒念珠菌	8(2.3)	1(1.5)	1(2.9)	0	2	2	14(2.8)
其他	45(13.0)	10(14.9)	5(14.3)	0	0	0	60(1.2)
合计	347(69.8)	67(13.5)	35(7.0)	10	6	32	497(100)

表 2 270 株白色念珠菌药敏试验结果[n(%)]

抗菌药物	S	I	R
S-FC	261(96.7)	6(2.2)	3(1.1)
AMB	255(94.4)	11(4.1)	4(1.5)
RC	253(93.8)	13(4.8)	4(1.5)
ITR	234(86.8)	14(5.1)	22(8.1)
FCA	228(84.6)	16(6.0)	26(9.6)

3 讨 论

近年来,深部真菌感染的发病率有逐年上升的趋势,美国国家医院内感染监测中心(NNIS)1993 年对美国 115 家医院调查发现,20 世纪 90 年代住院患者深部真菌感染率为 20 世纪 80 年代的 1.9 倍^[5],在所有的真菌感染中念珠菌属占 80%,是医院内感染的第 6 位最常见的致病原,是院内获得性血液感染的第 4 位常见致病菌^[6-7]。而白色念珠菌仍然是血液感染的主要致病菌,且其感染有逐年增加的趋势^[3]。随着抗真菌药物在临床上的大量应用,真菌耐药性不断出现且日趋增加^[8]。因此了解白色念珠菌的感染分布及耐药性,为临床抗真菌药物的合理使用,延缓耐药菌株的出现提供可靠的依据。

本文数据显示酵母样真菌引起的感染主要分布在呼吸内科、消化内科、重症监护病房、肿瘤科、心内科等科室,在这几个科室中,由于患者病情复杂,广谱抗菌药物、激素、免疫抑制剂大量使用,有创检查和介入治疗的使用,都是深部真菌感染的高危因素,深部真菌感染部位以呼吸道和泌尿道为主,其发生率分别为 69.80%和 13.5%,主要原因为气管插管、机械通气和患者留置尿管。气管插管后上呼吸道的生理屏障作用消失,咳嗽反射减弱,反复吸痰也可将病原菌带入呼吸道,卧床造成痰液引流不畅,影响痰液排出,导致肺部感染发生率高;留置尿管后尿道的生理防御功能消失,细菌可沿尿管形成逆行感染,发生泌尿道感染的患者大部分留置尿管。这些操作均给酵母样真菌感染创造了良好的条件,而真菌性感染在临床表现特异性少,病死率高,发病呈上升趋势,应引起临床高度重视。

作者分离到的真菌以白色假丝酵母菌为主,占 54.3%,其

次分别为热带假丝酵母菌 18.5%、光滑假丝酵母菌 6.2%、近平滑假丝酵母菌 2.6%,比例与相关报道略有不同^[9],这可能与标本来源和鉴定方法的不同有关。作者还分离出了克柔假丝酵母菌、葡萄牙假丝酵母菌、铁红假丝酵母菌、土生假丝酵母菌等较为少见的菌株,这可能与真菌生长的环境和地区分布有关^[10]。270 株白色念珠菌对抗真菌药物的敏感率分别为 5-FC 96.7%、AMB 94.4%、VRC 93.8%、ITR 86.8%、FCA 84.6%,与窦露等^[11]的报道相近,此结果可作为临床怀疑真菌感染时经验用药的依据。作者通过临床调查发现,体外药敏试验中,5-FC 的敏感率最高,但临床治疗效果并不是最好,这可能与诱导耐药作用有关,5-FC 是目前临床上比较常用的抗真菌药物,干扰真菌核酸合成,主要作用于假丝酵母菌、隐球菌等,但单一使用易产生耐药性,故常与其他抗真菌药物联合使用,其耐药机制是编码胞嘧啶透性酶、胞嘧啶脱氨基酶或腺嘌呤磷酸焦磷化酶的基因发生点突变,从而导致其中一种酶失^[12]。AMB 敏感性高,抗菌谱广,应为危重深部真菌感染治疗的理想药物,但因其不良反应大而受到限制,临床仅用于局部口咽部、胃肠道及阴道真菌感染。IRT 对多种真菌感染抑菌作用明显,FCA 可通过有效抑制真菌固醇的合成,使细胞膜的通透性改变而达到杀菌作用,具有抗菌谱广、疗效高、不良反应小等优点,是治疗真菌感染的理想药物,但近年来它们的敏感率有所降低,这与长期频繁使用此类抗真菌药物从而使真菌产生获得性耐药有关。VRC 是目前较新的唑类抗真菌药物,使用时间较短,真菌对其的敏感率还较高。统计学分析显示非白色假丝酵母菌对唑类药物的敏感性低于白色假丝酵母菌,如果实验室检出非白色假丝酵母菌,应提示临床注意抗真菌药物的选择。作者还发现,克柔假丝酵母菌对 FCA 几乎天然耐药,对氟康唑耐药率达 100%,而 FCA 是临床真菌性感染经验用药的首选药物,所以临床医生对真菌感染的经验用药存在风险因素。

白色念珠菌对唑类抗真菌药物的耐药主要是获得性的,天然耐药菌株少见。从而导致治疗失败日趋增多。因此,临床医生在治疗白假丝酵母菌感染性疾病时,当应用一种抗真菌药物治疗无效,则应考虑到耐药菌株的产生,及时调整用药。高剂量氟康唑[≥12 mg/(kg·d)]用于治疗敏感性浓度依赖性的

假丝酵母菌属感染是安全、有效的;使用免疫调节剂细胞因子(细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、 $\gamma 2$ 干扰素)在治疗难治性真菌病中已表现出有益的辅助疗效;交替使用药物,耐药株的耐药性可能回复敏感性^[13]。另外,有研究表明:白色念珠菌能在塑料制品表面至少存活 60 min,从真菌感染患者分离的真菌,在医护人员的手、医院的墙壁、空气、塑料制品的表面也分离出该菌^[14],故应加强防范意识、防止交叉感染,同时做出对感染患者病原学的快速检测、并重视微生物实验室与临床科室的沟通,特别是呼吸内科、消化内科、重症监护病房、肿瘤科、心内科等临床科室应规范抗真菌药物的使用,对减少真菌耐药性的产生及预防真菌感染具有重要的意义。

参考文献

[1] Kauffman CA, Vazquez, Sobel JD, et al. Prospective multi-center surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1):14-18.

[2] 李从荣,彭少华,李栋,等. 深部真菌医院感染的临床调查与耐药现状研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(7): 485-487.

[3] Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of Candida species in the United states [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 33:217-222.

[4] 徐英春,王彭,谢秀丽,等. 美国临床实验室标准化委员会酵母纸片扩散法敏感试验 2003 年版方案介绍[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(9):579-580.

[5] Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States,

1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System[J]. J Infect Dis, 1993, 167(5):1247-1251.

[6] Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species [J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(6):1526-1530.

[7] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(2):239-244.

[8] Ghannoum MA, Ric LB. Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 12(4):501-517.

[9] 高素平,高东田,史衍席,等. 深部真菌的鉴定和药敏试验对真菌感染的作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2002, 18(2): 134-136.

[10] Wheat LJ, Goldman M, Sarosi G. State of the art review of pulmonary fungal infections [J]. Semin Respir Infect, 2002, 17(2):158-181.

[11] 窦露,朱成宾,夏永祥. 真菌感染 1 113 株分布及药敏试验结果分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008(8)13:3149-3150.

[12] 黄文祥,王其南. 抗真菌药物耐药性研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2003, 24(4):176-179.

[13] 韩旭东,张永信,张强强. 白色念珠菌对氟康唑耐药性的诱导和回复研究[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(6):473-475.

[14] 段红,王鲜平,曹力,等. 医院真菌感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(6):439-440.

(收稿日期:2010-12-19)

(上接第 809 页)

中胡信号传导途径到肝纤维化干预措施[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(12):719-780.

[3] 楼敏,宋宁钢,靳雪源,等. 病毒性肝炎患者血清中游离胰岛素样生长因子检测[J]. 中华实验与临床病毒学杂志, 2001, 15(3):291-292.

[4] 曾颖玲,叶晓光,于宪,等. 肝硬化患者血清胰岛素样生长因子 1 含量及与肝功能的关系[J]. 现代临床生物工程学杂志. 2002, 8(3):183-184.

[5] Vyzantiadis T, Theodoridou S, Giouleme O, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-inpatients-withlivercirrhosis[J]. Hepatogstroenterol, 2003, 50(51): 814-816.

[6] 张海燕,罗生强. 2005 年美国肝病学会肝细胞癌诊断治疗推荐意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(7):556-557.

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(4):56-62.

[8] 刘辉国,林玫. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征外周血 IGF- II 及其 mRNA 水平变化的初步研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(9):1782-1785.

[9] Brissenden JE, Ullrich A, Francke U, et al. Human chromosomal mapping of genes for IGFs I and II epidermal growth factor[J]. Nature, 1996, 310(30):881-883.

[10] Toretsky TA, Helman LJ. Involvement of IGF- II in human cancer[J]. Endocrinology. 2004, 367-372.

[11] Inaba T, Saito H, Inoue T, et al. Growth hormone insulin like growth factor I axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy [J]. Hepatol, 2001, 31:271-276.

[12] 王洪生,徐湘江,李卫民,等. 化淤软胶囊治疗乙肝后肝硬化患者血清 HA 和 PC III 指标观察[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(8):391.

(收稿日期:2010-12-24)