

医院内真菌感染的调查及对策

高成莲, 罗建伟(四川省成都市郫县中医院 611730)

【摘要】 目的 通过调查发生医院内真菌感染的危险因素, 以及感染真菌的种类及其对抗真菌药物的敏感性, 探讨在临床工作中对医院内真菌感染的控制策略。**方法** 统计分析 2009 年 1 月至 2010 年 12 月发生的医院内真菌感染患者的相关资料, 并对其进行真菌菌种鉴定及药敏试验。**结果** 发生医院内真菌感染的主要危险因素为免疫抑制剂治疗、多种广谱抗生素的使用、气管切开或插管、昏迷、留置导尿、基础疾病等; 分离出的真菌主要包括假酵母样真菌和丝状真菌, 它们对两性霉素 B、制霉菌素、5-氟胞嘧啶和伊曲康唑的敏感性较高, 敏感率分别为 98.0%、96.4%、91.3% 和 82.7%, 对咪康唑、酮康唑敏感性较差, 敏感率分别为 61.7% 和 60.2%。**结论** 接受过免疫抑制剂和多种广谱抗生素治疗、昏迷、体内留置导管的患者容易发生医院内真菌感染。临床医疗中, 应加强抗真菌药物的合理应用, 尽量减少创伤性操作, 以控制医院内真菌感染的发生。

【关键词】 交叉感染; 真菌病; 抗药性; 微生物; 抗真菌药; 微生物敏感性试验

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)17-2070-02

Investigation and countermeasures of nosocomial fungal infections GAO Cheng-lian, LUO Jian-wei (Pixian County Hospital of Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611730, China)

【Abstract】 Objective To explore the control strategy to nosocomial fungal infection in clinical work by investigating the risk factors causing nosocomial fungal infections, fungal types and antimicrobial susceptibility. **Methods** The related data in the patients with nosocomial fungal infection were statistically analyzed from January 2009 to December 2010. The fungal identification and drug susceptibility test were performed. **Results** The major risk factors causing nosocomial fungal infection were immunosuppressant therapy, various broad-spectrum antibiotics use, tracheotomy or intubation, coma, indwelling catheter, basic diseases, etc. The isolated fungi mainly included false yeastlike fungi and filamentous mold, which had the higher sensitivity to amphotericin B, nystatin, 5-flucytosine and itraconazole with the sensitivity rate of 98.0%, 96.4%, 91.3% and 82.7% respectively, poorer sensitivity to miconazole and ketoconazole with the sensitive rate of 61.7% and 60.2%. **Conclusion** The patients with immunosuppressive agents and various broad-spectrum antibiotics, coma, body indwelling catheter are prone to nosocomial fungal infection. In the clinical medical treatment, the reasonable use of antibiotics should be strengthened to minimize traumatic operations and control the occurrence of nosocomial fungal infections.

【Key words】 cross infection; mycoses; drug resistance; microbial; antifungal agents; microbial sensitivity tests

近年来, 由于抗生素、类固醇激素、免疫抑制剂及侵入性操作的增多, 使医院内真菌感染的发生率不断增高。为此, 作者对本院 2009 年 1 月至 2010 年 12 月两年内发生的医院内真菌感染病例进行了调查, 并就检出真菌对常用抗真菌药物的敏感性进行了分析, 现将调查情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 标本来源 本院 2009 年 1 月至 2010 年 12 月两年内发生医院内感染(根据卫生部医院内感染判定标准确认^[1])住院患者及其送检的细菌培养标本, 包括痰液、咽拭子、大便、尿液、引流液、分泌物、血液等。

1.1.2 培养基 血液琼脂、沙保罗培养基、真菌显色培养基。

1.1.3 ATB-Fun Gus 真菌药敏试验板 含 5-氟胞嘧啶、伊曲康唑、咪康唑、制霉菌素、两性霉素 B、酮康唑(法国生物梅里埃公司产品)。

1.1.4 仪器 Vitek-AMS 细菌自动化鉴定仪及 YBC 真菌鉴定卡(法国生物梅里埃公司产品)。

1.1.5 质控菌株 近平滑念珠菌 ATCC 22019 和克柔念珠菌 ATCC 6258。

1.2 方法

1.2.1 调查对象的确认 对本院 2009 年 1 月至 2010 年 12 月两年内进行细菌培养的住院患者, 详细记录其一般情况、基础疾病、免疫抑制剂、糖皮质激素、广谱抗生素的使用情况, 以及手术、侵入性检查或治疗情况等。当某患者被确认为医院内真菌感染后, 将其并入本次研究对象中。本次研究共调查 196 例医院内真菌感染患者。

1.2.2 标本送检 当患者出现感染症状时, 根据怀疑的感染部位, 及时送检痰液、咽拭子、大便、尿液、引流液、分泌物、血液等标本, 同时进行细菌及真菌培养, 可疑真菌感染患者的标本要送检两次以上。

1.2.3 真菌培养鉴定 对送检标本进行直接光镜检查, 同时进行细菌及真菌培养。真菌培养时, 将标本接种于沙保罗培养基中, 30℃ 培养 24~48 h, 用接种环挑取疑似真菌菌落进行革兰染色镜检, 采用芽管形成试验、真菌显色培养两种方法进行

初步筛选鉴定,并在 Vitek-AMS 细菌自动化鉴定仪上用配套的 YBC 真菌鉴定卡进行分类鉴定,菌液浓度为 2 麦氏单位。

1.2.4 真菌药敏试验 按说明书要求进行操作,将分离的真菌和标准真菌菌株进行二次纯培养 24 h 后,用 ATB-Fun Gus 稀释液进行稀释并按要求逐步操作,放置 30 ℃ 培养 24~48 h,观察真菌在各孔的生长情况,并以 48 h 培养结果作为最后的药敏试验结果。

1.3 统计学处理 耐药性诊断标准按照美国临床实验室标准化协会标准,数据统计分析采用 WHONET5.3 软件进行。

2 结果

2.1 真菌检出率 本次调查共确认 196 例医院内真菌感染患者,检出真菌 196 株,其中丝状真菌 7 株,假酵母样真菌 189 株。在 189 株假酵母样真菌中白色念珠菌占 50.3%、热带念珠菌占 24.9%、光滑念珠菌占 9.5%、近平滑念珠菌占 6.3%、克柔念珠菌占 4.2%、其他占 4.8%,见表 1。

表 1 真菌感染标本中 189 株假酵母样真菌菌种构成情况[n(%)]

| 标本 | 白色念珠菌 | 热带念珠菌 | 光滑念珠菌 | 近平滑念珠菌 | 克柔念珠菌 | 其他 |
|-----|----------|----------|---------|---------|--------|--------|
| 痰液 | 55(29.1) | 31(16.4) | 6(3.2) | 8(4.2) | 5(2.6) | 3(1.6) |
| 粪便 | 8(4.2) | 3(1.6) | 3(1.6) | — | 1(0.5) | 2(1.1) |
| 尿液 | 10(5.3) | 4(2.1) | 5(2.6) | 1(0.5) | — | 2(1.1) |
| 咽拭子 | 11(5.8) | 5(2.6) | 3(1.6) | 3(1.6) | 2(1.1) | 1(0.5) |
| 分泌物 | 6(3.2) | 3(1.6) | 1(0.5) | — | — | — |
| 引流液 | 4(2.1) | 1(0.5) | — | — | — | 1(0.5) |
| 血液 | 1(0.5) | — | — | — | — | — |
| 合计 | 95(50.3) | 47(24.9) | 18(9.5) | 12(6.3) | 8(4.2) | 9(4.8) |

注:—表示无数据。

表 2 196 例医院内真菌感染患者主要相关危险因素统计

| 主要相关危险因素 | 病例数 | 占有率(%) |
|---------------|-----|--------|
| 年龄(≥65 岁) | 102 | 52.0 |
| 基础疾病 | 142 | 72.4 |
| 气管切开或插管 | 38 | 19.4 |
| 留置导尿 | 48 | 24.5 |
| 昏迷(>3 d) | 18 | 9.2 |
| 住院天数(≥4 周) | 96 | 49.0 |
| 抗生素治疗(≥3 周) | 92 | 46.9 |
| 使用抗菌药种类(≥3 种) | 97 | 49.5 |
| 使用激素或免疫抑制剂 | 82 | 41.8 |

表 3 6 种抗真菌药物对 196 株真菌的药敏试验结果[n(%)]

| 抗真菌药 | 敏感 | 中介 | 耐药 |
|--------|-----------|----------|----------|
| 伊曲康唑 | 162(82.7) | 6(3.1) | 28(14.3) |
| 咪康唑 | 121(61.7) | 15(7.7) | 60(30.6) |
| 制霉菌素 | 189(96.4) | 4(2.0) | 3(1.6) |
| 两性霉素 B | 192(98.0) | 3(1.5) | 1(0.5) |
| 酮康唑 | 118(60.2) | 22(11.2) | 56(28.6) |
| 5-氟胞嘧啶 | 179(91.3) | 6(3.1) | 11(5.6) |

2.2 196 例医院内真菌感染患者主要相关危险因素统计 见表 2。其中基础疾病主要指慢性呼吸系统疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病、烧伤等。

2.3 196 株真菌的药敏试验结果 在 6 种抗真菌药物中,两性霉素 B、制霉菌素对检出真菌具有较高敏感率,5-氟胞嘧啶次之,伊曲康唑列第 3 位,咪唑类药物敏感性相对较低,见表 3。

3 讨论

导致人类致病的真菌主要是条件致病性真菌,常见的条件致病性真菌主要有假酵母样真菌和曲霉属。近年来国内调查显示,由真菌引起的医院感染已上升到 17.45%,特别是深部真菌感染已引起临床极大重视,国内近年来已有很多报道^[2-5]。本研究发现,假酵母样真菌是医院内真菌感染的主要病原菌,其中又以白色念珠菌为主,在分离的假酵母样真菌中占 50.3%,但与相关报道不同的是热带念珠菌感染占有相当比例(为 24.9%),提示非白色念珠菌引起的医院内真菌感染情况正在加重。国内文献报道重症监护病房(ICU)呼吸机相关真菌性肺炎的病原菌分布以热带念珠菌居首位,达 45.2%,白色念珠菌仅占 33.3%^[6]。陆军等^[7]报道在 ICU 检出的 123 株深部感染真菌中,光滑念珠菌及热带念珠菌占 45.5%,而白色念珠菌检出率为 34.1%。本研究中热带念珠菌感染所占比例也较高,可能与 ICU 送检标本较多有关。

本研究对医院内真菌感染的主要相关危险因素进行了调查分析,发现年龄大于或等于 65 岁、住院天数大于或等于 4 周、有基础疾病、昏迷超过 3 d、气管切开或插管、留置导尿、抗生素治疗大于或等于 3 周、抗生素使用种类大于或等于 3 种、使用糖皮质激素或免疫抑制剂等 9 项因素与真菌感染的发生有关,其中使用抗生素大于或等于 3 种、气管切开或插管、昏迷超过 3 d、发病年龄大于或等于 65 岁、留置导尿、基础疾病与真菌感染的关系更为密切。长期接受广谱抗生素、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等治疗及各种侵入性操作,极易破坏机体微生态平衡,造成深部真菌大量生长繁殖,引起医院内真菌感染^[8]。表明多种广谱抗菌药物的使用、医疗操作已成为发生医院内真菌感染的重要因素。在临床医疗中,应加强抗菌药物的合理应用,尽量减少创伤性操作^[9],以控制真菌感染的发生率。因此,医院感染管理部门、临床相关科室和实验室应通力合作,加强信息交流,探讨不同继发性真菌感染的诱因,积极预防临床继发性真菌感染,最大限度地降低其感染率。

对于医院内真菌感染的控制问题,目前临床上多采用两种方法处理,即预防性治疗和感染后直接抗真菌治疗,但效果都不很理想,究其原因,主要是在使用抗真菌药物时没有进行药敏试验,药物选择具有盲目性、经验性。本研究通过对 196 株真菌的药敏试验,发现对真菌感染最有效的药物为两性霉素 B、制霉菌素和 5-氟胞嘧啶,其敏感率可达 90%以上,咪康唑、酮康唑的敏感率较低,分别为 61.7%和 60.2%。有报道称咪唑类药物间具有交叉耐药性,有待进一步研究。念珠菌对 5-氟胞嘧啶易产生耐药性,长期应用宜与两性霉素 B 联合使用。在抗真菌治疗的长期用药过程中,特别是疗效不佳时,应考虑到耐药菌株的产生。

表 1 慢性乙肝后肝硬化组与健康对照组 PT、APTT、Fib、PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PT(s) | APTT(s) | Fib(g/L) | PLT($\times 10^9$) |
|--------------|----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 健康对照组 | 31 | 11.31 \pm 0.53 | 27.52 \pm 2.27 | 2.69 \pm 0.39 | 212.87 \pm 67.04 |
| 慢性乙肝后肝硬化代偿组 | 60 | 13.28 \pm 1.58* [#] | 32.15 \pm 5.95* [#] | 2.24 \pm 0.88* [#] | 99.93 \pm 48.56* [#] |
| 慢性乙肝后肝硬化失代偿组 | 63 | 18.29 \pm 5.11* | 46.22 \pm 10.68* | 1.73 \pm 0.80* | 69.05 \pm 31.96* |

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与慢性乙肝后肝硬化失代偿组比较,[#] $P < 0.01$ 。

3 讨论

肝脏可以合成凝血酶原、凝血因子和抗凝血酶等,也是产生纤溶酶原和 α -纤溶酶抑制物的主要场所,严重的慢性肝脏疾病可对正常机体所维持的凝血和纤溶两系统间的平衡造成不利影响^[2]。在肝炎后肝硬化时,肝细胞损伤释放出“凝血活酶样”物质,该物质可激活内源性凝血系统且不能被肝细胞清除,从而使凝血功能出现异常^[3]。而且肝硬化时肝素合成障碍,肝素灭活能力下降,血浆中肝素含量升高,也会导致 PT、APTT 延长,Fib 含量减少。PT 是一种糖蛋白,反映凝血因子 I、II、V、VII、X 的含量或循环抗凝物质存在,不仅是单纯外源性凝血系统的实验指标,也是反映肝脏病变程度的一个重要指标^[4]。APTT 测定可反映内源性凝血途径因子 VIII、IX、XI、XII 活性,同时也受 I、II、V、X 因子的影响,是主要反映内源性凝血的实验指标^[5]。本文结果显示,肝硬化患者无论代偿组还是失代偿组 PT、APTT 均比健康对照组显著延长,说明肝硬化患者外源性和内源性凝血途径均受影响。Fib 是肝脏合成的一种急性时相蛋白,机体出血时,在凝血酶的作用下,Fib 具有增强细胞间的桥状连接和减少细胞表面的负电荷作用,同时合成 Fib 参与凝血^[6]。慢性肝炎后肝硬化患者由于血管内凝血因子消耗与增加,可导致低纤维蛋白质血症而处于低凝状态,纤溶系统受损,有出血倾向,因此,纤溶活性增高是肝硬化患者出血的主要原因;纤溶活性增高继发于凝血系统活化^[7]。本次回顾性分析结果还表明,失代偿组较代偿组的 PT、APTT 延长,Fib 含量减少程度更为明显,随着肝硬化病情的进展,其凝血障碍愈明显,纤溶系统愈亢进,出血的危险在增加,因此,对有出血性危险的肝硬化患者予以更多的关注,预防出血性并发症的发生具有重要意义。

肝硬化患者除上述出血倾向原因外,血小板减少也是另一重要因素。肝硬化患者多伴有脾大和脾功能亢进,使血小板过分滞留和破坏增多,引起血小板数量和黏性下降、聚集能力降低、寿命缩短。本次研究中见血小板的量随着肝硬化的发展下

降更为明显,提示血小板计数可作为反映慢性肝病肝损害程度的参数之一^[8-9]。

综上所述,凝血功能障碍和血小板减少与肝硬化患者的疾病进展程度密切相关,可作为肝硬化的辅助诊断指标,对了解肝功能损害程度、判断预后具有一定的诊断和治疗意义。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [2] Lucio A, Maria AG, Vincerao B, et al. Coagulation disorders in liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22(1): 83-96.
- [3] 李苏亮, 叶芸. 肝硬化患者凝血四项检测结果的分析[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(8): 973-974.
- [4] 陈月燕, 王潭枫, 陈文思. 慢性乙型病毒性肝炎患者 PT、APTT、Fib 临床价值评价[J]. 新医学, 2007, 38(8): 519-521.
- [5] 王振义. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 81-110.
- [6] 王军文, 史耐云. 探讨血浆凝血机制在肝脏疾病中诊断的临床意义[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(23): 4163.
- [7] 丛玉隆, 魏玉香, 殷宗健, 等. 肝硬化患者纤溶活性升高机制的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(5): 504-507.
- [8] 刘序友, 李庭华. 慢性肝病患者红细胞和血小板参数检测的临床意义[J]. 临床医学工程, 2010, 17(6): 64-65.
- [9] 刘巧突, 江杨华, 李刚勇, 等. 慢性乙肝患者血清肝纤维与肝功能指标及 PLT 的相关研究[J]. 实用预防医学, 2010, 17(9): 1853-1854.

(收稿日期: 2011-06-04)

(上接第 2071 页)

参考文献

- [1] 李影林. 临床微生物学及检验[M]. 吉林: 吉林科学技术出版社, 1991: 580-585.
- [2] 陈东科, 许宏涛, 陶凤容, 等. 深部酵母菌医院感染的病原学变化及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 10(12): 785-786.
- [3] 李从容, 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, 7(12): 485-487.
- [4] 付敏, 朱秀荣, 王乔英. 临床深部念珠菌感染的分离鉴定与药敏试验[J]. 检验医学与临床, 2006, 3(3): 109.

- [5] 解晓珍, 席道友, 张中奎. 225 例真菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 4(13): 380-381.
- [6] 孙进堂, 李文英, 王琪, 等. 通气机相关真菌性肺炎的流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(12): 1350-1352.
- [7] 陆军, 祝进, 徐礼锋, 等. 重症监护病房深部真菌感染回顾性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(2): 284-286.
- [8] 严丽, 李树生, 孙自铺, 等. 重症监护病房院内感染调查分析[J]. 内科急危重症杂志, 2003, 9(1): 10-13.
- [9] 叶劲超. 神经外科疾病与医院内感染菌群关系研究[J]. 临床医学工程, 2011, 18(4): 612-614.

(收稿日期: 2011-05-20)