

临床 281 例真菌感染的分布与耐药性分析

曹 均¹, 彭 燕² (1. 武警重庆总队医院检验科 400063; 2. 解放军第三二四医院检验科 400020)

【摘要】 目的 探讨临床常见真菌感染的种类及其耐药性特点, 为临床感染性疾病提供病原学诊断和合理使用抗真菌药物的依据。**方法** 各种临床标本经常规方法采集, 用血平板和沙保弱平皿培养、分离、纯化, 血清芽管生长试验, 法国生物梅里埃 API-20CAUX 酵母样真菌鉴定板条鉴定, ATB-Fungus 板条进行药敏试验。**结果** 共分离出 281 株 16 种真菌, 其中主要为白假丝酵母菌 164 株, 占 58.4%, 热带假丝酵母菌 47 株, 占 16.7%, 毛霉菌 13 株, 占 4.6%。分离的菌株对两性霉素 B(AMB)和 5-氟胞嘧啶(5-FC)的敏感率很高, 而对伊曲康唑(ITR)和氟康唑(FCA)的耐药性率较高。**结论** 临床微生物室须提高真菌的检测手段, 重视真菌的培养鉴定和药敏试验, 以指导临床合理使用抗真菌药物。

【关键词】 真菌; 感染; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.20.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)20-2488-02

The analysis of clinincal distribution and drug resistance of 281 strains of infected fungus CAO Jun¹, PENG Yang² (1. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Chongqing Branch of Chinese People's Armed Police Forces, Chongqing 400063, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The 324th Hospital of PLA, Chongqing 400020, China)

【Abstract】 Objective To discuss the normal kinds of yeast-like fungi causing infection and the drug resistance status, and to provide guidance for etiologic diagnosis and suitable anti-fungus management. **Methods** The fungi were cultured with normal method, then cultured, separated, purified with blood and sabouraud's culture medium. The bud tube was grown in experimental serum. Then the fungi was isolated and indentified with API-20CAUX indentification system. The antifungal sensitivity was detected with ATB-Fungus trip. **Results** Totally 16 species were identified from 281 strains of fungus, predominantly *Candida albicans*(58.4%), *C. tropicalis*(16.7%), *Mucor*(4.6%). The isolated fungi were rather sensitive to amphotericin band fluconazole, but drug resistance rate to itraconazole and 5-flucytosine was high. **Conclusion** Isolation and anti-fungal sensitivity tests should be stressed for clinical microorganism room and clinical selection of reasonable anti-fungals.

【Key words】 fungi; infection; drug resistance

大剂量抗生素、免疫抑制剂和激素、抗肿瘤药物的广泛应用, 各种器官移植术、透析治疗和介入治疗等的普遍开展, 使免疫功能低下的人群不断增加, 从而使得各种条件致病菌特别是真菌的感染日益增多, 同时也产生了耐药菌株, 给临床治疗带来很大困难。作者对解放军 324 医院 2005~2008 年临床患者标本分离的 16 种、281 株真菌的种类分布和药敏情况进行了回顾性分析, 以期更好地指导临床合理使用抗真菌药物。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 收集解放军 324 医院 2005 年 3 月至 2008 年 3 月住院和门诊患者送检的痰液、尿液、穿刺引流液、分泌物、粪便、血液等标本, 共分离真菌 281 株(不包括同一患者多次分离的同种菌株)。其中痰液 237 株(84.3%), 尿液 21 株(7.5%), 穿刺引流物 11 株(3.9%), 粪便 6 株(1.5%), 血液 2 株(0.7%)。男性 212 株, 女性 69 株, 年龄 12~95 岁, 其中大于 65 岁 200 株占 91.5%。

1.2 仪器与试剂 血培养为法国梅里埃 BACT/ALERT3D 培养瓶; 血平板来自安图生物公司, 沙保弱平皿购自天津医科大学检验制品厂; 真菌鉴定采用血清芽管生长试验和法国梅里埃公司的 BioMeriux VITEK-32 半自动微生物分析系统及配套用真菌鉴定(API-20CAUX)和药敏(ATB-Fungus)板条。

1.3 方法 严格按照《全国临床检验操作规程》第 2 版培养分离菌种, 分离得到的真菌均经过血清芽管生长试验及采用法国

BioMeriux VITEK-32 半自动微生物分析系统进行真菌鉴定和药敏试验。药敏试验参照美国临床实验室标准化委员会标准进行结果判断, 用 WHONET5.3 软件进行结果分析。

1.4 质控菌株 ATCC90028 白假丝酵母菌。

2 结 果

2.1 281 株真菌的种类 281 株真菌主要来源于下呼吸道的痰液, 占 84.3%。共检出 16 个种的菌株, 以白假丝酵母菌最多, 为 164 株, 占 58.4%, 热带假丝酵母 47 株(16.7%), 毛霉菌 13 株(4.6%), 曲霉菌 7 株(2.5%), 土生新球酵母 5 株(1.8%), 中间假丝酵母 5 株(1.8%), 都柏林假丝酵母 2 株(0.7%), 另外类酵母菌(革兰染色阳性形似酵母样真菌, 因患者死亡或出院未做鉴定和药敏试验的菌株)29 株(10.3%), 阿萨丝孢酵母、奥默毕赤酵母、高里假丝酵母、近平滑假丝酵母、菌膜假丝酵母、克柔假丝酵母、弯假丝酵母、新生隐球酵母、皱落假丝酵母各 1 株。

表 1 281 株真菌对 4 种抗真菌药物的药敏结果(%)

抗真菌药物	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
两性霉素 B	99.6	0	0.4
5-氟胞嘧啶	97.1	0.4	2.5
氟康唑	74.7	2.5	22.8
伊曲康唑	76.5	1.8	21.7

2.2 对 4 种抗菌药物的药敏结果分析 真菌药敏结果显示对

AMB 和 5-FC 耐药率很低,分别为 0.4% 和 2.5%,而对 FCA 和 ITR 的耐药率较高,分别为 22.8% 和 21.7%,见表 1。

3 讨 论

真菌为健康人口腔的常寄菌,由于广谱抗生素、免疫抑制剂的大量使用和各种介入性治疗等的不断开展,近年真菌感染在临床呈上升趋势。以前在我国分离得到的真菌才几种,而目前真菌已超过 30 种,作者鉴定就达 16 种之多。第 3 代头孢菌素、亚胺培南等的广泛使用,敏感菌株被杀死或抑制,真菌得以生长繁殖,最终导致菌群失调,引起二重感染^[1]。临床应针对适应证,减少不必要的预防性用药。在作者分析的资料中年龄大于 65 岁者占到 91.5%,显示老年人更容易受到真菌的侵袭,可能与老年人机体各方面机能免疫力下降,外加一种及以上严重的基础病(如慢性阻塞性肺疾病、冠心病、糖尿病等)有关。临床上常以白假丝酵母菌和热带假丝酵母菌感染多见,部位多以下呼吸道为主。可能与这两种菌的黏附功能有关,真菌的黏附是其定居和侵袭组织的先决条件,有学者报道,黏附于黏膜上皮细胞的白假丝酵母菌的牙管形成既快又多^[2]。机体对真菌孢子出芽后的吞噬率和杀灭率均大为下降,加上白假丝酵母菌细胞壁上的甘露多糖及其分解产物可明显抑制细胞免疫功能,极易引起二重感染^[3]。此外还与呼吸系统的解剖特点有关,呼吸道黏膜的温度和酸碱度均适合它们的生长^[4]。

从药敏试验可见,该院分离的菌株对 AMB 和 5-FC 的敏感率较高,对 FCA 和 ITR 产生了一定的耐药性。AMB 是治疗深部真菌的首选药物,但因其不良反应而受限制。发现 5-FC 的临床治疗效果不佳,与有关报道一致,可能与其诱导耐药作用有关^[5]。5-FC 和 FCA 的不良反较轻,对多种深部真菌感染抑菌作用明显,尤其是 FCA,通过有效抑制真菌麦角固醇的合成,使细胞膜的通透性改变而达到杀菌作用,具有抗广谱、高疗效、不良反应小等优点,是治疗真菌感染的较理想药物,但此次分析发现酵母样菌对唑类药物有交叉耐药现象,与有关报道一致^[6]。对唑类药物产生耐药的机制主要是:(1)细胞膜对唑类药物通透性改变,细胞摄取和蓄积的药物量降低;(2)药物作用的靶酶 C-14 去甲基化酶(14DM)产生过多;(3)靶酶对药物的亲和力降低。为防止和延缓耐药的产生,有学者指出:(1)短期大剂量用药以尽快有效地杀灭真菌,降低耐药突变的发生率;(2)对于唑类耐药的菌株,除加大剂量外,适时换用其他药物也是非常必要的^[7]。而对于毛霉菌、曲霉菌,临床微生物室

目前尚无有效的方法来直接检测其药敏结果,只能凭以往经验推荐抗真菌药物。

该院近年来的真菌感染率比 2002 年以前高出了 1~2 倍,这可能与临床广泛使用抗生素、免疫抑制剂、激素药物等有关。真菌的耐药性正趋于上升,且在治疗上较困难,因为真菌感染患者通常已有一种及以上严重基础疾病,且病死率较高。抗真菌的药物可选择范围不大,滥用抗真菌药物会引起真菌感染类型的变迁和导致对抗真菌药物的耐药性增强^[8]。因此临床微生物室必须做好真菌的分离培养及药敏试验,提高真菌的检测手段,重视真菌的耐药监测。临床医生除积极控制原发病,达到早期诊断及及时治疗外,还要加强患者自身防护并积极进行病原学检查。根据临床实验室的体外药敏试验结果,合理应用抗真菌药物,提高临床抗真菌治疗水平。

参考文献

- [1] 杨岚,彭道荣.血液病深部真菌感染的临床分析[J].中华医院感染杂志,2000,3(10):182-183.
- [2] Lyman CA, Navarro E, Garrett KF, et al. Adherence of *Candida albicans* to bladder mucosa; development and application of a tissue explant assay [J]. *Mycoses*, 1999, 42(4):255-258.
- [3] 郭颖,张晓兵,王威,等.呼吸科患者真菌感染分离鉴定及药敏试验分析 [J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(14):464-466.
- [4] 藤维恒,狄惠芝.深部真菌感染研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志,1999,9(1):62-64.
- [5] 刘永碧,马厚勋,曾凡荣,等.深部真菌感染 280 例临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志,1998,8(1):31.
- [6] 齐伟,吴志恒,张明华,等.临床分离 172 株真菌的分布与耐药性分析 [J]. 武警医学院学报,2007,5(3):274-278.
- [7] Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA, et al. Resistance of *Candida* species to fluconazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 3(9):1-8.
- [8] 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,2003,13(4):380-381.

(收稿日期:2011-05-07)

(上接第 2487 页)

认为血清 HBeAg 转阴之后,从免疫学角度看处于好转状态,本实验 HBeAg 阴性组中 HBV-DNA 阳性率仍达 56.2%,说明病毒复制较为活跃,这可能与病毒前 C 区变异有关,最常见的为 G1896A 突变。这些突变不仅会影响 HBeAg 的表达,导致 HBeAg 阴性,甚至有利于 HBV 的复制^[4]。乙肝两对半测定无法准确判断,因此必须进行 HBV-DNA 测定来确认病毒复制程度^[5]。V 组无 HBV-DNA 阳性例数,说明抗-HBs 可清除血清中 HBV,为保护性抗体,HBsAg、HBeAg 转阴和抗-HBs 的出现可作为机体清除乙肝病毒的标志^[6]。

3.3 作者在日常工作中也观察到一个现象,慢性乙型肝炎患者一般同时都进行肝功能检测,用以评价肝功能是否受到损害;肝功能严重受损患者检测的 HBV-DNA 量反而比肝功能受损轻的患者要低,这与董海峰等^[7]所作调查结果一致。因此,建议慢性乙型肝炎患者同时应该做肝功能检测,便于医生更好地全面掌握病情,做更全面的治理。

参考文献

- [1] 王慧玲. HBV 标志物与 HBV-DNA 检测结果的实验室对

- 照分析[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(1):29-30.
- [2] 吴艾霖,龚国民.时间分辨荧光免疫分析定量检测乙型肝炎病毒五项指标的临床评价[J]. 西南军医,2010,12(2):293-294.
- [3] 秦雯,董慧珠.乙型肝炎两对半和 HBV DNA 定量检测的临床应用[J]. 检验医学与临床,2008,5(22):1353-1355.
- [4] 侯远沛,刘成永,高玉金.乙型肝炎病毒前 C 区和 BCP 区突变及基因型对 HBeAg 表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23(4):251-253.
- [5] 段穗萍.乙肝病毒 HBeAg 浓度含量与 HBV-DNA 水平的临床关系[J]. 医学检验与临床,2006,17(1):41-42.
- [6] 蔡惠兴,吴英,梁鹏.乙肝血清标志物与 HBV-DNA 定量检测结果分析[J]. 国际医药卫生导报,2010,16(2):218-219.
- [7] 董海峰,李金凤,张宪山.乙型肝炎病毒 DNA 定量检测与临床的关系[J]. 中国医疗前沿,2010,5(1):29.

(收稿日期:2011-05-13)