

• 论 著 •

# 念珠菌血流感染特点分析\*

答 嵘<sup>1</sup>, 石 红<sup>1</sup>, 刘万静<sup>1</sup>, 吴友伟<sup>1</sup>, 王 伟<sup>2△</sup>

(西安交通大学第一附属医院: 1. 检验科; 2. 神经外科, 西安 710061)

**摘要:**目的 探讨血培养真菌的检出情况并进行病原学分布与药敏试验, 分析念珠菌在血流感染中的分布特点。方法 该院 2012 年 11 月至 2016 年 3 月的血培养结果为真菌的标本, 结合真菌种类、阳性报警时间(TTP)、标本送检科室、感染来源与氟康唑药敏试验结果进行分析。**结果** 血培养分离出真菌 97 株, 非重复分离株为 53 株, 均为念珠菌。白色念珠菌最常见, 为 16 株(30.19%)。热带念珠菌 TTP[(20.28±1.36)h]最短, 新生隐球菌 TTP[(72.62±6.18)h]最长, 白色念珠菌[(36.99±3.28)h]与近平滑念珠菌[(40.18±4.22)h]TTP 相似居中。念珠菌血症前 3 位科室为血液内科 9 株(16.98%)、肝胆外科 8 株(15.09%)、神经外科 6 株(11.32%)。感染来源尿液最常见, 其次是导管与引流液。所有菌株对氟康唑敏感。**结论** 念珠菌血症白色念珠菌最常见, 但是非白色念珠菌需引起重视。血培养单瓶(需氧瓶)阳性且 TTP 大于 36 h, 需考虑念珠菌血症。泌尿系感染、导管相关血流感染、手术部位感染是念珠菌血症的重要感染源。

**关键词:** 血培养; 念珠菌; 病原学分布; 阳性报警时间

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)04-0458-03

## The analysis of characteristic of candidemia\*

DA Rong<sup>1</sup>, SHI Hong<sup>1</sup>, LIU Wanjing<sup>1</sup>, WU Youwei<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>2△</sup>

(1. Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China;

2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

**Abstract:** **Objective** To study the characteristics of candidemia through analyzing the pathogens distribution and drug susceptibility of blood culture positive cases. **Methods** A retrospective study was conducted in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between November 2012 and March 2016. Data of patients who were diagnosed as fungal infection by blood culture were collected. Furthermore, the factors, including the species of fungi, time to positivity(TTP), departments, the origins of infection and fluconazole sensitivity, were analyzed. **Results** This study enrolled 97 strains of fungi, including 53 non-repeated strains, all of which were Candida. Candida albicans is the most common strains, including 16 strains(30.19%). The shortest TTP was found in Candida tropicalis(20.28±1.36)h, while the longest one was discovered in Cryptococcus neoformans(72.62±6.18)h, and the median ones were detected in Candida albicans(20.28±1.36)h and Candida parapsilosis(40.18±4.22)h. The top three departments detected candidemia were department of hematology(9 strains, 16.98%), department of hepatobiliary surgery(8 strains, 15.09%) and department of neurosurgery(6 strains, 11.32%). The most common origin was urine, followed by catheter and drainage. All of the strains were sensitive to fluconazol. **Conclusion** Although Candida albicans was the most common Candida in candidemia, non-Candida albicans should be focused on. Candidemia should be suspected when the blood culture showed single bottle positive with TTP exceeding 36 hours. Urinary tract infection, catheter related blood stream infections and surgical site infection were important origins of candidemia.

**Key words:** blood culture; Candida; pathogen distribution; time to positivity

念珠菌属是血流感染致病微生物中排名第 4 的病原体<sup>[1-2]</sup>。血培养是血流感染的病原学检查“金标准”, 临床上至少 1 份血培养标本鉴定为念珠菌即可确定念珠菌血症。及时准确的诊断对念珠菌血症抗感染治疗至关重要, 掌握念珠菌血流感染的特点能为临床诊治提供参考。现对血培养标本中真菌的菌种分布、阳性报警时间(TTP)、药敏试验结果进行分析, 为临床念珠菌血症的诊断与治疗提供依据。报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 11 月至 2016 年 3 月西安交通大学第一附属医院检验科临床送检血培养分离鉴定为真菌的实验室资料。

**1.2 仪器与试剂** BacT/ALERT 3D 全自动细菌/分枝杆菌

培养监测系统(生物梅里埃, 法国), BACTEC FX400 全自动血培养系统(BD, 美国), VITEK MS 全自动快速质谱微生物检测系统(生物梅里埃, 法国), ATB 鉴定药敏系统(生物梅里埃, 法国), API ID32C 鉴定试剂盒, ATB FUNGUS 3 药敏试剂盒。中和抗生素需氧瓶、小儿瓶(生物梅里埃, 法国), 血琼脂平板(生物梅里埃, 法国), 巧克力平板(生物梅里埃, 法国)。

**1.3 方法** 送至检验科的血培养瓶, 扫描条码后放入血培养仪内进行培养。检测仪通过对感应器颜色或荧光的检测而判断阳性。若标本培养 5 d 血培养仪仍未出现阳性信号, 报告培养 5 d 无细菌生长。阳性标本转种于血琼脂平板、巧克力平板, 同时涂片进行革兰染色与显微镜检, 转种后生长的菌株按照操作规程进行鉴定和药敏试验, 发放检验报告。如果患者出

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81000767); 西安交通大学第一附属医院基金资助项目(2014YK30)。

作者简介: 答嵘, 女, 副主任技师, 主要从事临床微生物研究。△ 通信作者, E-mail: wei\_wangdoc@163.com。

现 1 次血培养结果为念珠菌则诊断为念珠菌血症,如果同时导管培养菌落超过 15 CFU 且鉴定为同一种念珠菌,则认为其为导管相关念珠菌血症。如果尿液、痰液或手术引流液培养出与血培养相同的念珠菌,则认为念珠菌血症来源于泌尿系、呼吸道或手术部位。如果无其他培养阳性,则认为念珠菌血症感染原因不明。

1.4 统计学处理 不同菌种 TTP 以  $\bar{x} \pm s$  表示,均值两两比较采用 ANOVA 进行。使用世界卫生组织细菌耐药性监测网提供的 WHONET5.6 软件进行药敏试验结果统计分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养分离念珠菌菌种分布 血培养阳性分离出真菌 97 株,非重复分离株为 53 株,均为念珠菌。见表 1。

表 1 血培养分离念珠菌菌种分布

| 菌种     | 株数( <i>n</i> ) | 百分率(%) |
|--------|----------------|--------|
| 白色念珠菌  | 16             | 30.19  |
| 热带念珠菌  | 12             | 22.64  |
| 新生隐球菌  | 12             | 22.64  |
| 近平滑念珠菌 | 8              | 15.09  |
| 光滑念珠菌  | 4              | 7.55   |
| 酿酒酵母菌  | 1              | 1.89   |
| 总计     | 53             | 100.00 |

2.2 念珠菌阳性血培养瓶 TTP 对所有非重复分离株的阳性血培养瓶 TTP 进行统计,白色念珠菌(36.99±3.28)h,热带念珠菌(20.28±1.36)h,新生隐球菌(72.62±6.18)h,近平滑念珠菌(40.18±4.22)h,光滑念珠菌(68.16±11.42)h,酿酒酵母菌 56.16 h。热带念珠菌的 TTP 短于白色念珠菌、新生隐球菌、近平滑念珠菌,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),新生隐球菌的 TTP 长于白色念珠菌、近平滑念珠菌,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 念珠菌阳性血培养标本科室分布 血培养分离的念珠菌标本来源科室分布广泛。见表 2。

表 2 念珠菌阳性血培养标本科室分布

| 科室分布   | 株数( <i>n</i> ) | 百分率(%) |
|--------|----------------|--------|
| 血液内科   | 9              | 16.98  |
| 肝胆外科   | 8              | 15.09  |
| 神经外科   | 6              | 11.32  |
| 肾内科    | 4              | 7.55   |
| 感染性疾病科 | 3              | 5.66   |
| 新生儿科   | 3              | 5.66   |
| 重症监护病房 | 3              | 5.66   |
| 肿瘤内科   | 3              | 5.66   |
| 神经内科   | 3              | 5.66   |
| 呼吸内科   | 3              | 5.66   |
| 其他科室   | 8              | 15.10  |
| 总计     | 53             | 100.00 |

2.4 念珠菌阳性血培养患者感染来源 血培养分离出念珠菌

的标本有 18 株同时有其他部位标本培养出念珠菌并与血培养念珠菌种类相同,其中 1 株引流液与痰液同时培养出与血培养相同的念珠菌。见表 3。

表 3 念珠菌阳性血培养标本感染来源

| 标本类型 | 株数( <i>n</i> ) | 菌种     | 科室   |
|------|----------------|--------|------|
| 引流液  | 4              | 热带念珠菌  | 肝胆外科 |
|      |                | 光滑念珠菌  | 肝胆外科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 肝胆外科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 普外科  |
| 脑脊液  | 2              | 新生隐球菌  | 神经内科 |
|      |                | 新生隐球菌  | 肾脏内科 |
| 尿液   | 7              | 近平滑念珠菌 | 神经外科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 神经外科 |
|      |                | 光滑念珠菌  | 肾移植科 |
|      |                | 近平滑念珠菌 | 肾脏内科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 肿瘤内科 |
|      |                | 热带念珠菌  | 肿瘤内科 |
| 导管   | 4              | 热带念珠菌  | 内分泌科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 新生儿科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 新生儿科 |
|      |                | 白色念珠菌  | 血液内科 |
|      |                | 光滑念珠菌  | 神经外科 |
| 分泌物  | 1              | 热带念珠菌  | 血液内科 |
| 痰液   | 1              | 白色念珠菌  | 肝胆外科 |

2.5 血培养分离念珠菌氟康唑药敏试验结果 氟康唑药敏试验结果按照 NCCLS M27-A 1997 折点,MIC≤8 μg/mL 为耐药(S),MIC 16~32 μg/mL 为剂量依赖型敏感(SDD),MIC ≥64 μg/mL 为耐药(R)。见表 4。

表 4 血培养分离念珠菌氟康唑药敏试验结果(%)

| 真菌名称   | R | SDD | S   |
|--------|---|-----|-----|
| 白色念珠菌  | 0 | 0   | 100 |
| 热带念珠菌  | 0 | 0   | 100 |
| 新生隐球菌  | 0 | 0   | 100 |
| 近平滑念珠菌 | 0 | 0   | 100 |
| 光滑念珠菌  | 0 | 0   | 100 |
| 酿酒酵母菌  | 0 | 0   | 100 |

3 讨论

念珠菌血症是指患者血流中存在念珠菌的相关临床疾病<sup>[3]</sup>。念珠菌属非常常见,许多健康个体也会携带,主要存在于胃肠道、口腔和阴道黏膜及表皮中的正常菌群中<sup>[4]</sup>。由于抗菌药物的使用引起正常菌群微生态平衡紊乱时或免疫系统受损时,导致疾病并发生侵袭感染<sup>[5-6]</sup>。

念珠菌感染是卫生保健机构非常常见的机会感染,也是常见的社区获得性感染。流行病学资料显示念珠菌血流感染可由不同种类的念珠菌引起<sup>[7-9]</sup>。已知有 20 多种念珠菌与人类感染相关,但是绝大多数念珠菌感染由 4 种常见念珠菌所致,

即白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌<sup>[10]</sup>。本研究数据表明念珠菌血症最常见的念珠菌为白色念珠菌,为 16 株(30.19%),其次为热带念珠菌 12 株(22.64%),新生隐球菌 12 株(22.64%),近平滑念珠菌 8 株(15.09%),光滑念珠菌 4 株(7.55%),仅有 1 株(1.89%)为酿酒酵母菌。有研究报道 40%念珠菌血症病例病原菌是白色念珠菌,其后依次是近平滑念珠菌(23%),光滑念珠菌(15%),热带念珠菌(9%),其他念珠菌(13%)。本研究与相关报道相似。新生隐球菌则与研究期间隐球菌感染病例相关,提示隐球菌感染可采集血培养用于辅助诊断。本研究非白色念珠菌 37 株(69.81%),提示血流感染中非白色念珠菌需引起重视。近年来,非白色念珠菌引起的念珠菌血症逐渐增加,部分原因是由于唑类抗真菌药物的大量用于预防性或经验性治疗<sup>[8]</sup>。因此,应严格规范氟康唑的使用,以避免大量耐药菌的产生及菌种转变。

TTP 是指从血培养瓶装载入全自动血培养仪开始,至血培养仪出现阳性报警信号的时间,与标本的初始菌量有关,同时与菌种也有相关性。本研究发现热带念珠菌的 TTP 最短,而新生隐球菌的 TTP 最长,白色念珠菌与近平滑念珠菌的 TTP 介于中间。光滑念珠菌的 TTP 由于只有 4 个数据而未显示统计学差异。热带念珠菌的 TTP 在 24 h 内,其他的均超过 36 h。提示念珠菌血症 TTP 通常较长,若临床遇到血培养瓶需氧瓶单瓶阳性且 TTP 大于 36 h,考虑念珠菌感染的可能,原因可能由于念珠菌生长缓慢,抑或是念珠菌感染时血流中菌量较低。

念珠菌血症患者最常见于血液内科,其次是肝胆外科与神经外科。可能与患者免疫功能受损有关,同时与外科患者置管等操作有关。本研究对念珠菌血症患者其他部位培养结果进行收集,发现其中 18 株标本出现了其他部位培养出与血培养相同的念珠菌。最常见的是尿液,提示泌尿系感染可能是念珠菌血症的重要来源。同时导管与引流液引起的念珠菌血症也不容忽视。

氟康唑与两性霉素 B 在世界上应用广泛,然而由于两性霉素 B 的不良反应较大而使其在临床使用受限制。相比之下,唑类抗真菌药安全许多,但是念珠菌对唑类抗真菌药物的耐药性日益显现,耐药株或非敏感株已经有报道在流行<sup>[11]</sup>。本研究分离的念珠菌对氟康唑均敏感,未出现耐药菌株。1997 年美国真菌血症每例医保患者平均医疗费用是 34 123 美元,个人保险患者费用为 44 536 美元。真菌血症最主要的费用增加来自于住院时间延长,随着更加昂贵与安全有效抗真菌治疗的应用,未来的费用会发生变化<sup>[1]</sup>。与其他念珠菌比较,氟康唑的预防性治疗导致了热带念珠菌与白色念珠菌所致感染的比例升高,对克柔念珠菌与光滑念珠菌的相对增加也有重要作用。近年来,念珠菌血症流行病学中念珠菌种类分布发生了重大的转变,氟康唑在其中扮演了重要的角色<sup>[2]</sup>。

## 参考文献

- [1] Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(4): 781-788.
- [2] Abisaid D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species[J]. Clin Infect Dis, 1997, 26(6): 1122-1128.
- [3] Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(5): 1138-1147.
- [4] Soll DR. Candida commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity[J]. Acta Trop, 2002, 81(2): 101-110.
- [5] Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(13): 51-53.
- [6] Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients[J]. Ann Surg, 1994, 220(6): 751-758.
- [7] Al-Jasser AM, Elkhizzi NA. Distribution of Candida species among bloodstream isolates[J]. Saudi Med J, 2004, 25(9): 566-569.
- [8] Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care[J]. BMC Infect Dis, 2006, 6(2): 21-22.
- [9] Xess I, Jain N, Hasan F, et al. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of North India: 5-year study[J]. Infection, 2007, 35(4): 256-259.
- [10] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the artemis DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1366-1377.
- [11] Cheng YR, Lin LC, Young TG, et al. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2006, 39(12): 155-161.

(收稿日期:2016-08-22 修回日期:2016-11-15)

(上接第 457 页)

- al. Saliva-based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics[J]. Biomed Res Int, 2014, 9(8): 62-69.
- [11] Denny P, Hagen FK, Hardt M, et al. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland saliva's collected as the ductal secretions[J]. J Proteome Res, 2008, 7(10): 1994-2006.

- [12] Yan W, Apweiler R, Balgley BM, et al. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes[J]. Proteomics Clin Appl, 2009, 3(1): 116-134.
- [13] 袁雅琪, 汪悦. 唾液基因组学进展及对干燥综合征的研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(6): 11-13.

(收稿日期:2016-08-12 修回日期:2016-10-18)