

·临床论著·

82例念珠菌血症患者的临床分析

陈玉¹ 鲁俊锋² 魏兵¹ 周文波¹ 杨强¹ 聂秀红¹

【摘要】目的 探讨念珠菌血症患者的病原体分布、基础疾病、危险因素及治疗预后。**方法** 回顾性分析首都医科大学宣武医院2013年1月至2016年12月间念珠菌血症患者的临床资料。**结果** 82例念珠菌血症患者中,白念珠菌感染者占42.7%,非白念珠菌感染者占57.3%,其中近平滑念珠菌感染者22.0%,热带念珠菌感染者19.5%;大多临床分离菌株体外对抗真菌药物敏感。入组患者主要基础疾病有肺部疾病(45.1%)、糖尿病(37.8%)和肿瘤(34.1%)。常见危险因素包括长期使用广谱抗菌药物(92.7%)、侵入性导管(87.8%)和肠外营养支持(81.7%)。30 d病死率为29.3%,年龄、感染性休克和合并细菌血流感染为30 d死亡的独立影响因素。**结论** 念珠菌血症病原菌以非白念珠菌为主,大多数临床分离菌株体外对抗真菌药物敏感,患者常合并严重基础疾病,伴有多种危险因素,预后较差。临床上应早期识别高危患者,抢先治疗以改善患者预后。

【关键词】 念珠菌血; 危险因素; 预后

Clinical analysis of 82 patients with candidemia Chen Yu¹, Lu Junfeng², Wei bing¹, Zhou Wenbo¹, Yang Qiang¹, Nie Xiuhong¹. ¹Respiratory Department, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100054, China; ²Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Nie Xiuhong, Email: xh_nie@sohu.com

【Abstract】Objective To investigate the Candida species distribution, underlying diseases, risk factors and treatment outcome in patients with candidemia. **Methods** Clinical data of the patients with candidemia in Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2013 to December 2016 were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 82 episodes of Candidemia was identified. The proportion of candidemia caused by *C. albicans* and non-albicans species were 42.7% and 57.3%, which included *C. parapsilosis* (22.0%) and *C. tropicalis* (19.5%). The majority of the isolates were susceptible to anti-fungal agents in vitro. Pulmonary diseases (45.1%), diabetes mellitus (37.8%) and tumor (34.1%) were the main predisposing diseases. Broad-spectrum antibiotic use (92.7%), invasive catheter (87.8%) and parenteral alimentation (81.7%) were the major risk factors. The overall 30-day mortality was 29.3%. Age, septic shock and bacterial bloodstream infection were independent risk factors for 30-day mortality. **Conclusions** Non-albicans Candida was predominant in candidemia. Most clinical strains were sensitive to antifungal drugs in vitro. Patients were accompanied by a variety of risk factors, had severe underlying disease and poor prognosis. High-risk patients should be identified early clinically in order to treat timely and improve the prognosis.

【Key words】 Candidemia; Risk factors; Prognosis

侵袭性念珠菌病(invasive Candidiasis)是住院患者最常见的真菌感染。流行病学研究显示念珠菌是医院血流感染的主要病原菌之一^[1],世界范围内念珠菌血症(candidemia)发病率继续呈逐年增

高趋势^[2-4]。白念珠菌仍是念珠菌血症最常见的菌种,但引起念珠菌血症的菌种在逐渐变迁,热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌以及克柔念珠菌的发病率呈升高趋势^[5-7]。世界各地念珠菌血症发病率及菌种分布也各不相同。尽管抗真菌药物的发展,念珠菌血症仍可引起较高的病死率,延长住院时间,增加医疗费用^[8-9]。因此,对念珠菌血症患者的临床特点、菌种分布、危险因素及治疗预后进行分析监测十分必要。现对本院82例念珠菌血症患者的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.012

基金项目:北京市医院管理局“青苗”计划专项经费资助(No. QML20151602)

作者单位:100054 北京,首都医科大学宣武医院呼吸科¹;100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院²

通信作者:聂秀红, Email: xh_nie@sohu.com

资料与方法

结 果

一、研究对象

选择2013年1月至2016年12月首都医科大学宣武医院住院患者中所有血培养为念珠菌且有相应临床症状的82例患者为研究对象,均符合我国卫生部2001年《医院感染诊断标准(试行)》中真菌性血症的诊断标准。对患者的一般资料、基础疾病、临床资料、细菌培养及药敏结果、抗真菌治疗方案以及预后资料进行回顾性收集与分析。

二、方法

1. 真菌血培养: 无菌抽取静脉血5~10 ml, 换针头注入普通需氧培养瓶(法国生物梅里埃公司), 经Bact/Alert-120全自动血培养仪(法国生物梅里埃公司)内培养, 报警阳性, 涂片见革兰阳性孢子, 再转种沙保培养基, 置35℃培养箱培养24~48 h。

2. 真菌鉴定: 在沙保培养基上形成的单个菌落后, 采用VITEK-32全自动微生物鉴定系统及其配套的YBC鉴定卡(法国生物梅里埃公司)进行鉴定与分类。

3. 体外药敏试验: 采用法国梅里埃诊断产品(上海)有限公司ATBTM-Fungus 3(酵母样真菌药敏试剂盒)进行药敏试验。按美国国家和临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的微量稀释法测定最低抑菌浓度。药敏结果判断折点参照CLSI M27-S4^[10]。质控菌株为ATCC10231白假丝酵母菌。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。念珠菌血症的病原体分布及敏感性、基础疾病、危险因素以百分率表示; 死亡危险因素分析, 两组间单因素比较采用 t 检验或 χ^2 检验, 多因素分析采用多因素Logistic分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

一、菌种分布及体外药敏试验结果

收集信息完整, 血培养1次或1次以上阳性, 且具有临床症状的念珠菌血流感染患者共82例, 其中男性52例, 女性30例, 平均年龄为(66.4 ± 10.20)岁。所有分离的临床菌株中, 白念珠菌占42.7%(35/82例), 非白色念珠菌占57.3%(47/82例), 其中以近平滑念珠菌和热带念珠菌为主, 分别占22.0%(18/82例)和19.5%(16/82例), 详见表1。

体外药敏试验结果显示, 所有分离的念珠菌菌株对5-氟胞嘧啶和两性霉素均敏感, 而对唑类抗真菌药物的敏感性有不同程度的下降, 其中白念珠菌和热带念珠菌较为明显, 敏感性分别降至85.7%(30/35例)和68.8%(11/16例), 详见表2。

二、临床特征及危险因素

82例患者中, 合并肺部疾病患者37例(45.1%)、糖尿病患者31例(37.8%)、肿瘤者28例(34.1%)、腹腔感染性疾病者20例(24.4%)、肾功能不全者15例(18.3%)和中性粒细胞缺乏者18.3%(15例)。所有患者均有发热, 体温高于38.5℃患者56例(68.3%)、白细胞升高者38例(46.3%)、CRP水平显著升高者75例(91.5%)、感染性休克者29例(35.4%)、多脏器功能衰竭者15例(18.3%)、贫血者66例

表1 82例念珠菌血症菌种的分布

念珠菌菌种	例数	构成比(%)
白念珠菌	35	42.7
近平滑念珠菌	18	22.0
热带念珠菌	16	19.5
光滑念珠菌	6	7.3
无名念珠菌	4	4.9
红酵母菌	2	2.4
皱落念珠菌	1	1.2

表2 临床分离念珠菌对常用抗真菌药的敏感性[株(%)]

病原菌	株数	敏感菌株				
		5-氟胞嘧啶	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	两性霉素
白念珠菌	35	35 (100.0)	30 (85.7)	30 (85.7)	30 (85.7)	35 (100.0)
近平滑念珠菌	18	18 (100.0)	18 (100.0)	16 (88.9)	18 (100.0)	18 (100.0)
热带念珠菌	16	16 (100.0)	12 (75.0)	11 (68.8)	11 (68.8)	16 (100.0)
光滑念珠菌	6	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
无名念珠菌	4	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
红酵母菌	2	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
皱落念珠菌	1	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)

(80.5%)、低蛋白血症者70例(85.4%)和合并细菌血流感染34例(41.5%)。

使用广谱抗菌药物者76例(92.7%,其中31例超过1个月),54例(65.9%)培养阳性前2周曾在ICU治疗,49例(59.8%)培养阳性前1个月有手术史,呼吸机辅助通气者35例(42.7%),导管置入72例(87.8%)[其中,胃管69例(84.1%),导尿管66例(80.5%),体腔引流37例(45.1%)],深静脉置管者63例(76.8%),67例(81.7%)采用肠外营养支持,使用激素治疗3 d以上者16例(19.5%),输血者51例(62.2%)。

三、疗效及预后分析

82例患者中,75例患者接受抗真菌治疗,30 d内死亡24例,病死率为29.3%。初始治疗选择氟康唑、伏立康唑者、两性霉素B和卡泊芬净者分别为63例、9例、2例和1例,其中氟康唑作为初始治疗的患者中有24例因疗效不佳更换为其他抗真菌药物。根据死亡与存活分为两组,单因素分析显示年

龄、肺部疾病、腹腔感染性疾病、中性粒细胞减少、肾功能不全、外科手术、体腔引流、抗菌药物使用>1个月、感染性休克以及合并细菌血流感染与30 d死亡相关,进一步多因素分析显示年龄、感染性休克、合并细菌血流为30 d死亡的独立危险因素,详见表3。

讨 论

近年来国外相继报道念珠菌血症的病原体逐渐由白念珠菌向非白念珠菌迁移^[11-13]。国内学者报道念珠菌血症中非白念珠菌感染者亦显著高于白念珠菌感染者(76.7% vs. 23.3%, 62.8% vs. 37.2%)^[14-15]。与既往研究类似,本研究中尽管白念珠菌仍是念珠菌血症最常见的病原体(42.7%),但非白色念珠菌总体更占优势(57.3%),以近平滑念珠菌和热带念珠菌为主。念珠菌血症菌种变迁的原因尚不清楚,有文献报道基础疾病可能与非色念珠菌感染相关,如近平滑念珠菌

表3 念珠菌血症患30 d死亡相关危险因素分析

危险因素	30 d生存结果		单因素分析		多因素分析	
	存活	死亡	P值	统计量	P值	OR (95%CI)
年龄(岁)	64.22 ± 1.996	72.46 ± 3.542	0.005	$t = 3.639$	0.025	1.085 (1.002~1.174)
肿瘤	16	12	0.051	$\chi^2 = 3.793$		
糖尿病	21	10	0.643	$\chi^2 = 0.215$		
肺部疾病	22	15	0.042	$\chi^2 = 4.138$		
腹腔感染性疾病	18	2	0.029	$\chi^2 = 4.744$		
贫血	46	20	0.676	$\chi^2 = 0.175$		
低蛋白血症	49	21	0.993	$\chi^2 = 0.000$		
中性粒细胞减少	7	8	0.023	$\chi^2 = 5.136$		
肾功能不全	7	8	0.023	$\chi^2 = 5.136$		
外科手术	40	9	0.008	$\chi^2 = 6.989$		
胃管	51	18	0.145	$\chi^2 = 2.128$		
尿管	49	17	0.156	$\chi^2 = 2.014$		
体腔引流	34	3	0.000	$\chi^2 = 14.582$		
深静脉置管	47	16	0.161	$\chi^2 = 1.969$		
呼吸机	24	11	0.711	$\chi^2 = 0.138$		
肠外营养	49	18	0.312	$\chi^2 = 1.021$		
输血	36	15	0.971	$\chi^2 = 0.001$		
激素	12	4	0.676	$\chi^2 = 0.175$		
抗菌药物	54	22	1.000	$\chi^2 = 0.000$		
抗菌药物使用>1个月	18	13	0.049	$\chi^2 = 3.863$		
入住ICU治疗	35	19	0.102	$\chi^2 = 2.674$		
感染性休克	11	18	0.000	$\chi^2 = 23.318$	0.045	14.33 (5.065~92.800)
合并细菌血流感染	18	16	0.003	$\chi^2 = 8.880$	0.041	12.8 (8.106~48.190)

注:空格表示未纳入多因素分析中或多因素分析无意义的因素

感染与静脉导管、肠外营养相关^[16], 热带念珠菌与年龄、肿瘤及中性粒细胞减少相关^[17-18]。

体外药敏试验结果显示, 大多菌株体外对抗真菌药物敏感, 仅部分菌株对唑类抗真菌药物的敏感性降低, 尤其是白念珠菌和热带念珠菌。近年来, 大多数文献报道的耐药主要是对唑类抗真菌药物的耐药, 尤其对氟康唑、伊曲康唑和酮康唑, 可能由于唑类抗真菌药物的广泛应用导致其敏感性下降。

同既往文献报道^[19-20], 念珠菌血症常存在外科手术、机械通气、抗菌药物治疗、中性粒细胞缺乏症、恶性肿瘤、留置静脉置管、肠外营养、慢性肾功能不全等多种危险因素, 对存在危险因素的患者应积极采取预防或预防性治疗措施。念珠菌血症患者的预后受多种因素的影响, 本研究结果显示, 30 d总病死率为29.3%。单因素分析显示高龄、肺部疾病、肾功能不全或粒细胞缺乏者30 d病死率更高, 而腹腔感染性疾病、外科手术或体腔引流者预后更好, 可能由于本研究所收集到的腹腔感染性疾病患者多为重症胰腺炎、胆道梗阻并行相关手术的患者, 这些患者能耐受手术, 一般情况相对较好, 经过手术及引流感染后病情易于控制。预后虽与培养前抗菌药物是否使用无显著相关性, 但抗菌药物使用超过一个月者病死率更高。多因素分析发现年龄、感染性休克、合并细菌血流感染是患者30 d死亡的独立危险因素, 年龄越大病死率越高, 而合并感染性休克及细菌血流感染者预后更差。

随着人口老龄化、抗菌药物的广泛使用以及侵入性诊疗操作技术的增加, 念珠菌血症的发病率逐渐增高。念珠菌血症患者常并发多种基础疾病, 病情重、治疗难度大、预后较差, 临床上应重视此类患者, 早期识别高危患者, 抢先治疗, 以改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(8): 794-795.
- [2] Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24198.
- [3] Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, et al. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009[J]. Jpn J Infect Dis, 2012, 65(6): 510-515.
- [4] Chen PY, Chuang YC, Wang JT, et al. Comparison of epidemiology

- and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(2): 95-103.
- [5] Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Israeli Candidemia Study Group. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole resistant *Candida* bloodstream infection[J]. Antimicrob Agents Chem other, 2012, 56(5): 2518-2523.
- [6] Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(12): 4167-4172.
- [7] Eliakim-Raz N, Babaooff R, Yahav D, et al. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards-a retrospective study[J]. Int J Infect Dis, 2016, 52: 49-54.
- [8] Falcone M, Concia E, Iori I, et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians[J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(5): 501-511.
- [9] Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1232-1239.
- [10] CLSI. M44-S3. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints, and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; third informational supplement[S]. 2011.
- [11] Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 6): 5-10.
- [12] Peron IH, Reichert-Lima F, Busso-Lopes AF, et al. Resistance surveillance in *Candida albicans*: a five-year antifungal susceptibility evaluation in a Brazilian University Hospital[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158126.
- [13] Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031) [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(3): 324-331.
- [14] Ma CF, Li FQ, Shi LN, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 337.
- [15] Yang ZT, Wu L, Liu XY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida spp.* bloodstream infection in Shanghai[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 241.
- [16] Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project)[J]. Infection, 2013, 41(3): 645-653.
- [17] Muñoz P, Giannella M, Fanciulli C, et al. *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(10): 1538-1545.
- [18] Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(6): e442-e447.
- [19] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006)[J]. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1612-1618.
- [20] Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58(3): 325-331.

(收稿日期: 2017-03-26)

(本文编辑: 孙荣华)