

新生隐球菌感染现状与相关抗菌药物使用

葛晓林^{1,2} 谭思源¹ 张永祥² 张卫红² 刘波²

【摘要】目的 分析近年来医院新生隐球菌感染现状以及肺隐球菌病患者抗菌药物的使用情况。

方法 纳入2012年10月1日~2017年9月30日南京医科大学第一附属医院新生隐球菌感染住院患者66例,回顾性分析该类患者流行病学资料,抗菌药物使用以及新生隐球菌荚膜抗原检测等。肺隐球菌病患者与细菌性肺炎患者按照1:1配比进行病例对照研究(各11例),比较两组患者的住院总天数、抗菌药物使用天数、住院总费用及抗菌药物费用等。结果 连续5年内本院共确诊新生隐球菌感染者66例,平均年龄(47 ± 13)岁。感染部位以肺部和中枢神经系统为主。31例患者进行新生隐球菌荚膜抗原检测,其中阳性例数23,阳性率为74.19%。排除入院已确诊及其他部位感染者后,肺隐球菌病患者33例,诊断明确前抗菌药物使用率为87.88%,联合抗菌药物使用率为63.64%。肺部隐球菌组患者住院总天数和住院总费用分别为(18 ± 8) d和17 107.6元,较细菌性肺炎组[(10 ± 3) d和8 731.9元]均显著增加,差异具有统计学意义($t = 3.145$, $P = 0.012$, $Z = -2.803$, $P = 0.005$);但病例组患者抗菌药物使用天数、抗菌药物费用[(11 ± 5) d、(3 462.6 \pm 2 277.1)元]与对照组[(10 ± 3) d和4 044.7 \pm 1 898.9)元],差异无统计学意义($t = 0.745$, $P = 0.475$, $Z = -0.968$, $P = 0.333$)。肺隐球菌病组抗菌药物使用强度为70.98 DDDs·100人⁻¹·d⁻¹。结论 近年来本院新生隐球菌感染部位以肺部和中枢神经系统为主;肺隐球菌病患者诊断明确前以及整个诊疗过程均存在抗菌药物使用不合理的现象。

【关键词】新生隐球菌;抗菌药物;荚膜抗原;细菌性肺炎

Infectious status and antibacterial agents using of *Cryptococcus Neoformans* infection Ge Xiaolin¹, Tan Siyuan¹, Zhang Yongxiang², Zhang Weihong², Liu Bo². ¹Department of Infection Control, Yancheng City No.1 People's Hospital, Yancheng 224000, China; ²Department of Infection Management Office, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Liu Bo, Email: liusanbo@163.com

【Abstract】Objective To analyze the infectious status of nosocomial *Cryptococcus neoformans* in recent years and to explore the use of antibacterial drugs in patients with pulmonary cryptococcosis. Methods Data of patients with *Cryptococcus neoformans* infection in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University enrolled from October 1st 2016 to September 30th 2017 were collected. The epidemiological data, using of antibacterial agents and results of cryptococcal polysaccharide antigen detection were analyzed, retrospectively. A case-control study was conducted between patients with pulmonary cryptococcosis and bacterial pneumonia according to the 1:1 ratio (11 cases each). The total period of hospitalization and antibacterial drug use, total expenses of hospitalization and antibacterial drug were compared between the two groups, respectively. Results Within 5 years, a total of 66 cases with *Cryptococcus neoformans* were diagnosed, with an average age of (47 ± 13) years old. The infection sites were mainly lung and central nervous system. Thirty-one cases were detected for *Cryptococcus neoformans* capsule antigen, among which 23 cases were positive, with the positive rate of 74.19%. Thirty-three patients with pulmonary cryptococcosis were excluded after definite diagnosis and

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.012

基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目(No. JX10231802);江苏省医院协会医院管理创新研究课题(No. JSYGY-3-2017-198)

作者单位:224000 盐城市,盐城市第一人民医院感染管理科¹;210029 南京市,南京医科大学第一附属医院感染管理办公室²

通信作者:刘波, Email: liusanbo@163.com

infection of other parts on admission. About 87.88% cases had taken antibacterial drugs before the diagnosis was confirmed, while 63.64% cases had taken combined antibacterial drugs. The total period in hospital and cost of hospitalization in the pulmonary cryptococcosis group were (18 ± 8) d and 17 107.6 yuan, respectively, which were significantly higher than those in the bacterial pneumonia group [(10 ± 3) d and 8 731.9 yuan], with significant differences ($t = 3.145$, $P = 0.012$; $Z = -2.803$, $P = 0.005$). But the period of antibacterial drug use [(11 ± 5) d vs. (10 ± 3) d] and the cost of antibacterial drug [$(3\ 462.6 \pm 2\ 277.1)$ yuan vs. $(4\ 044.7 \pm 1\ 898.9)$ yuan] in both groups were not significantly different ($t = 0.745$, $P = 0.475$; $Z = -0.968$, $P = 0.333$). The intensity of antibacterial drug use in the pulmonary cryptococcosis group was 70.98 DDDs per 100 people one day.

Conclusions In recent years, the infection site of *Cryptococcus neoformans* in our hospital is mainly in lung and central nervous system, and the use of antimicrobial drugs is unreasonable before and during the diagnosis and treatment of *Cryptococcus neoformans* infection.

【Key words】 *Cryptococcus neoformans*; Antibacterial agents; Cryptococcal antigen; Bacterial pneumonia

导致人类隐球菌病主要是新生隐球菌和格特隐球菌感染,国内外研究数据显示,临床分离隐球菌菌株中90%以上为新生隐球菌^[1]。全球每年约200万人发生真菌感染,而新生隐球菌感染占近50%,尤其在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者中病死率超过60%^[2]。新生隐球菌呈全球性分布,多分布于树木、土壤与鸽类中,为机会致病菌,多在机体免疫力低下时引起感染^[3-4]。既往研究发现,新生隐球菌最常见的感染部位为中枢神经系统,而近年来肺隐球菌病发病率不断升高^[5]。肺隐球菌病因其临床表现无特异性,影像学表现也呈多样^[6],尤其免疫功能正常的患者,早、中期常被误诊为肺癌、肺结核及肺炎等其他肺部疾病^[7],因被误诊为细菌性肺炎,诊疗过程中会使用抗菌药物,从而延误早期治疗,同时抗菌药物不合理使用无形中增加了抗菌药物的管理难度,也增加了耐药的发生率^[8]。

既往研究对肺部隐球菌病诊疗过程中抗菌药物使用报道较少,现对南京医科大学第一附属医院2012年10月至2017年9月新生隐球菌感染现状以及肺隐球菌病抗菌药物使用进行分析,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2012年10月1日~2017年9月30日连续5年南京医科大学第一附属医院住院患者中诊断为新生隐球菌病感染者为研究对象。

二、诊断标准

肺部、中枢、皮肤等部位隐球菌感染诊断标准

参照我国2010年《隐球菌感染诊断专家共识》^[9];肺部确诊主要依靠肺部穿刺组织病理检查和病灶内脓液穿刺标本的病原学涂片和培养;中枢神经系统感染确诊依靠脑脊液真菌涂片、培养和隐球菌荚膜抗原乳胶凝集实验阳性;皮肤诊断综合考虑发病部位、皮损类型、患者免疫功能、皮肤病理以及真菌学检查结果,最后确诊依赖于皮损真菌培养发现隐球菌和(或)皮损病理发现有荚膜的孢子。全身播散性隐球菌感染诊断依据为隐球菌血培养阳性或病理组织结果阳性^[10]。

三、研究方法

1. 采用回顾性研究方法分析患者的临床资料,了解研究对象的隐球菌感染部位、性别、年龄、科室分布、免疫缺陷以及并发症等,同时收集隐球菌荚膜抗原送检情况、检测结果以及肺隐球菌病患者抗菌药物使用等资料。

2. 病例对照研究:按照1:1配比进行病例对照研究,以出院诊断为肺隐球菌病同时无其他任何并发症、免疫缺陷疾病的11例患者为病例组,以出院诊断为细菌性肺炎同时无其他任何并发症、免疫缺陷疾病的11例患者为对照组,所选取的两组患者均已排除出院主要诊断外其他任何疾病,在此基础上两组患者配对条件要求性别相同、年龄相差5岁以内、住院年份月份相同。比较病例组和对照组患者的住院总天数、抗菌药物使用天数、住院总费用、抗菌药物费用等的差异性。

四、统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。患者抗菌药物使用天数、住院总天数、抗菌药物使用费用为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;住院总费用

不符合正态分布,以中位数(四分位数)表示。配对患者数据差值符合正态分布,则采用配对样本 t 检验;不符合正态分布,则采用非参数Wilcoxon符号秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、新生隐球菌感染者的基本资料

本院连续5年内共确诊新生隐球菌感染者66例,其中男性41例,女性25例,年龄为17~80岁,平均年龄为(47 ± 13)岁。感染部位主要为肺部和中枢神经系统。全部患者从入院到明确诊断期限为1~33 d,平均10.90 d,其中肺部感染者和中枢神经系统感染者从入院到明确诊断期限分别为1~19 d(平均9.83 d)和1~33 d(平均10.33 d)。新生隐球菌感染者住院科室主要分布在呼吸与危重症医学科和感染病科,见表1。

二、免疫缺陷及并发症

66例新生隐球菌感染者中,有31例存在免疫缺陷病(见表2)。其他35例非免疫缺陷病例包括无并发症患者18例(51.4%)、高血压患者5例(14.3%)、手术后患者5例(14.3%)、肺部感染者3例(8.5%)、肺部占位患者2例(5.7%)、乙型肝炎病毒感染者1例(2.9%)和低钾血症患者1例(2.9%)。

三、隐球菌荚膜抗原阳性率

66例新生隐球菌感染者中共31例进行新生

隐球菌荚膜抗原检测,其中阳性23例,阳性率为74.19%。肺隐球菌病患者24例进行荚膜抗原检测,其中阳性17例,阳性率为70.83%。中枢神经系统新生隐球菌患者7例进行了荚膜抗原检测,其中阳性6例,阳性率为85.71%。

四、肺隐球菌病患者抗菌药物使用

排除合并其他感染部位以及入院已经明确诊断为肺隐球菌病的患者后,肺隐球菌病患者共33例,诊断明确前使用抗菌药物共计29例,使用率为87.88%;两种及以上抗菌药物联合使用共计21例,联合使用率为63.64%。

五、肺隐球菌病患者病例对照研究

66例肺隐球菌病患者中,出院诊断为肺隐球菌病同时无其他并发症、免疫缺陷疾病的患者共11例,以此配对性别相同、年龄相差5岁以内、住院年份月份相同、无其他并发症、无免疫缺陷疾病、出院诊断为细菌性肺炎的患者11例。11例肺隐球菌病患者中男性7例,女性4例,年龄为17~61岁,平均年龄为(40 ± 13)岁。11例细菌性肺炎患者中男性7例,女性4例,年龄为15~61岁,平均年龄为(40 ± 14)岁。

通过与细菌性肺炎患者配比研究发现,肺隐球菌病患者住院总费用、住院总天数[$17\ 107.6$ 元, (18 ± 8) d]均显著高于细菌性肺炎患者[$8\ 731.9$ 元, (10 ± 3) d],差异有统计学意义($Z = -2.803$ 、 $P = 0.005$, $t = 3.145$ 、 $P = 0.012$);而两组患者抗菌药物使用天数和抗菌药物费用[(11 ± 5) d、(10 ± 3) d, ($3\ 462.6 \pm 2\ 277.1$)元、($4\ 044.7 \pm 1\ 898.9$)元]差异无统计学意义($t = 0.745$ 、 $P = 0.475$, $Z = -0.968$ 、

表1 66例新生隐球菌感染者的基本资料

项目	例 (%)
性别	
男	41 (62.12)
女	25 (37.88)
感染部位	
肺部	48 (72.73)
中枢神经系统	16 (24.25)
皮肤	1 (1.51)
全身播散性	1 (1.51)
科室分布	
呼吸与危重症医学科	42 (63.64)
感染病科	9 (13.64)
神经内科	3 (4.54)
风湿免疫科	2 (3.03)
普通内科	2 (3.03)
其他	8 (12.12)

表2 31例免疫缺陷病患者基础疾病类型的构成比

基础疾病类型	例 (%)
糖尿病	11 (35.48)
AIDS	3 (9.67)
肾移植术后	2 (6.45)
系统性红斑狼疮	2 (6.45)
恶性肿瘤	2 (6.45)
狼疮性肾炎	1 (3.23)
IgA肾病	1 (3.23)
强直性脊柱炎	1 (3.23)
肺结核病	1 (3.23)
类风湿性关节炎	1 (3.23)
肝硬化	1 (3.23)
其他使用免疫抑制剂者	5 (16.12)

表3 肺隐球菌病与细菌性肺炎患者抗菌药物使用及住院情况

组别	例数	抗菌药物使用天数 ($\bar{x} \pm s, d$)	住院总天数 ($\bar{x} \pm s, d$)	抗菌药物使用费用 ($\bar{x} \pm s, 元$)	住院总费用 (元) ^a
肺隐球菌病	11	11 \pm 5	18 \pm 8	3 462.6 \pm 2 277.1	17 107.6 (9 041.8, 27 642.2)
细菌性肺炎	11	10 \pm 3	10 \pm 3	4044.7 \pm 1898.9	8 731.9 (6076.0, 14124.5)
统计量		$t = 0.745$	$t = 3.145$	$Z = -0.968$	$Z = -2.803$
P值		0.475	0.012	0.333	0.005

注：^a：中位数（四分位数）

$P = 0.333$ ），见表3。

此外，11例肺隐球菌病患者中10例使用抗菌药物，每例患者每种抗菌药物排除72 h使用量后，剩余使用量的抗菌药物消耗量为每100人每天125.63 DDDs，总住院天数为177 d，则抗菌药物使用强度为每100人每天70.98 DDDs。

讨 论

1970年末隐球菌感染被确认为引起隐球菌病的原因，尤其多发于免疫功能缺陷患者^[11]。本研究结果显示，66例隐球菌感染者中有31例合并免疫缺陷病，占46.97%。其临床及影像学表现常无特异性，如兰长青等^[12]研究显示20.5%肺隐球菌患者无明显症状，导致无法及时明确诊断。本研究发现新生隐球菌感染者为30~60岁年龄段高发，男性患者显著多于女性，提示近年来新生隐球菌感染者可能在社会活动度较高人群更易发生。既往国内近25年研究数据显示^[13]，新生隐球菌感染部位以中枢神经系统比例（83.40%）占绝对优势，肺部感染仅占13.02%，而本研究显示肺部感染（72.72%）显著高于中枢神经系统感染（24.24%）。分析原因，一是流行率转变，2000年后国内肺隐球菌病逐年增多^[14]，二是检测技术进步，如血清隐球菌荚膜抗原实验普及应用、肺组织活检技术使用增加^[15]。

隐球菌病患者住院期间因缺乏特异临床表现和及时确诊依据^[16]导致诊疗时间较长。如赵微等^[17]回顾性分析1993年至2013年20年间的肺隐球菌病例资料，发病到确诊时间为5~172 d，平均为23.1 d，既增加患者负担也浪费医疗资源。本研究显示，肺部隐球菌患者从入院到明确诊断平均约9 d，中枢神经系统感染者平均约10 d。诊疗时间缩短既与近年诊疗技术进步有关，也与医者诊断意识提升相关。

肺隐球菌病确诊主要依靠涂片、培养或组织病理检查，但存在敏感度低、耗时长等缺点，而血

清隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验作为初期筛检方法具有快速、特异、灵敏等特点，较传统诊断方法，对疑似诊断具有指导价值^[18]。近期吕群^[19]Meta分析显示，隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验对肺隐球菌病诊断灵敏度为80%，特异性为99%。本研究显示，共有24例肺隐球菌病患者进行隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验，其中阳性17例，乳胶凝集试验阳性率、灵敏度为70.83%，高于王葆青等^[20]所报道阳性率（62.90%）。隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验经济快捷，不仅可降低误诊率，对确诊也具有指导意义^[21]。

目前细菌耐药已成为全球性难题^[22]。为应对细菌耐药问题，世界范围内均倡导抗菌药物合理使用，我国卫生行政部门亦通过连续整治活动强化抗菌药物管理^[23]。肺隐球菌病临床表现及影像学缺乏特异性，易误诊或合并细菌感染，明确诊断前势必涉及抗菌药物使用，本研究中33例肺隐球菌病患者诊断明确前抗菌药物使用率高达近90%。针对抗菌药物使用，本研究对肺隐球菌病和细菌性肺炎患者进行配对研究，发现肺隐球菌病组住院总天数、住院总费用均显著高于细菌性肺炎组。但两组患者抗菌药物使用天数和费用差异无统计学意义。临床医生对疑似细菌性肺炎的肺隐球菌病患者，一般经验使用抗菌药物。本研究显示，经验性用药未能充分考虑治疗反应，存在长期使用抗菌药物及联合用药情况。感染性疾病经验性用药一般以72 h作为评估疗效时限^[24]，若疗效不佳，可考虑停用抗菌药物。隐球菌荚膜抗原乳胶凝集试验作为初筛试验，检测方便快捷，而本研究显示对疑诊为细菌性肺炎而使用抗菌药物后疗效差的肺隐球菌病患者，血清隐球菌荚膜抗原的送检率不高，即使血清隐球菌荚膜抗原检测阳性，但也并未发挥其可辅助隐球菌病诊断的作用，未能及时调整治疗方法；检测阳性应考虑隐球菌感染可能，进而积极查找确诊依据，从而缩短抗菌药物使用时间。抗菌药物的无效使用，势必增加抗菌药物合理使用的管理难度，肺隐球菌病组患者

排除72 h内抗菌药物用量, 后续均为不合理使用, 显著增大了抗菌药物使用强度的管理难度。同时, 抗菌药物不合理使用使细菌耐药率增加。

随着诊疗技术发展及疾病本身流行病学趋势的改变^[25], 目前综合性医院收治的隐球菌感染者感染部位逐渐由中枢神经系统为主转变为以肺部感染为主。

综上, 对普通抗菌药物疗效不明显且疑似隐球菌感染者, 应及时进行隐球菌荚膜抗原检测, 对患者进行初筛, 若为阳性则尽快通过肺组织活检, 确诊或排除肺隐球菌感染, 从而指导后续抗菌药物的正确使用。但本研究中隐球菌感染者入组严格导致病例数较少, 结论有待更大规模数据验证。

参 考 文 献

- [1] Liaw SJ, Wu HC, Hsueh PR. Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan: serotypes, mating types, molecular types, virulence factors, and antifungal susceptibility[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(6):696-703.
- [2] Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS[J]. AIDS, 2009, 23(4):525-530.
- [3] Chowdhary A, Rhandhawa HS, Prakash A, et al. Environmental prevalence of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in India: an update[J]. Crit Rev Microbiol, 2012, 38(1):1-16.
- [4] Litvintseva AP, Carbone I, Rossouw J, et al. Evidence that the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* may have evolved in Africa[J]. PLoS One, 2011, 6:e19688.
- [5] Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5):681-691.
- [6] Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now?[J]. Fungal Genet Biol, 2015, 78:49-54.
- [7] 梅周芳, 秦欣宇, 潘星月, 等. 无免疫功能缺陷的肺隐球菌病19例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(1):50-52.
- [8] Karam G, Chastre J, Wilcox MH, et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance[J]. Crit Care, 2016, 20(1):1-9.
- [9] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2):65-67.
- [10] Ruan Q, Zhu Y, Chen S, et al. Disseminated cryptococcosis with recurrent multiple abscesses in an immunocompetent patient: a case report and literature review[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):369.
- [11] Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, et al. The global burden of fungal diseases[J]. Infect Dis Clin North Am, 2016, 30(1):1-11.
- [12] 兰长青, 翁恒, 李红艳, 等. 肺隐球菌病117例回顾分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11):862-865.
- [13] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2012, 173(5-6):329-335.
- [14] 张含之. 中国大陆地区肺隐球菌病文献Meta分析[D]. 上海: 复旦大学内科学(呼吸科), 2009:36-37.
- [15] 刘仁水, 郑大伟, 唐小丽, 等. 经皮肺穿刺活检术对无反应肺炎的价值[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(10):1919-1920.
- [16] Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis[J]. Infect Dis Clin N Am, 2016, 30(1):179-206.
- [17] 赵微, 金芬华, 陈良安. 解放军总医院20年肺隐球菌病分析[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(4):549-551.
- [18] Arechavala A, Negroni R, Messina F, et al. Cryptococcosis in an infectious diseases hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2 041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics[J]. Rev Iberoam Micol. 2018, 35(1):1-10.
- [19] 吕群. 乳胶凝集试验对肺隐球菌病诊断价值的Meta分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(3):521-523.
- [20] 王葆青, 张含之, 范璧君, 等. 中国大陆地区肺隐球菌病临床表现的Meta分析[J]. 中国临床医学, 2013, 20(3):351-354.
- [21] 叶健魁, 王艳丽, 王艳丽, 等. 隐球菌病69例临床分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(9):1200-1204.
- [22] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(7):309-318.
- [23] 肖永红. 国家细菌耐药控制行动计划: 基于大健康理念的耐药控制宏图[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(4):289-293.
- [24] Thiessen K, Lloyd AE, Miller MJ, et al. Assessing guideline-concordant prescribing for community-acquired pneumonia[J]. Int J Clin Pharm, 2017, 39(4):674-678.
- [25] May RC, Stone NR, Wiesner DL, et al. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(2):106-117.

(收稿日期: 2017-11-25)

(本文编辑: 孙荣华)

葛晓林, 谭思源, 张永祥, 等. 新生隐球菌感染现状与相关抗菌药物使用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(4):376-380.