

·短篇论著·

2016至2018年某医院真菌血流感染者流行病学特征及耐药性分析

吕志华 冯丽娜 李艳

【摘要】目的 分析真菌性血流感染的病原菌分布以及耐药特征,为真菌血流感染的早期合理用药提供理论依据。**方法** 回顾性分析武汉大学人民医院2016年1月至2018年12月收治的真菌性血流感染者的菌群、科室分布以及耐药性。**结果** 入组192例真菌血流感染者的血培养样本中共分离192株真菌,其中白色念珠菌检出率为31.77% (61/192),其次热带念珠菌检出率为18.75% (36/192);重症医学科检出率最高为33.85% (65/192)。所有菌株均对两性霉素B敏感,对其他抗菌药物耐药率分别为5-氟胞嘧啶4.49% (9/192)、伊曲康唑5.73% (11/192)、氟康唑10.94% (21/192)和伏立康唑11.46% (22/192);除两性霉素B外,2016至2018年真菌对其他抗菌药物的耐药率均逐年上升,其中2018年所分离192株光滑念珠菌对伊曲康唑耐药菌率达46.7%。**结论** 真菌血流感染病原菌以念珠菌属为主,对目前抗真菌药物具有较高敏感性,但耐药率逐年上升,加强监测血培养病原菌变化及耐药趋势对指导临床用药至关重要。

【关键词】 血培养; 真菌; 菌群分布; 耐药性

Epidemiologic characteristics and drug resistance of fungal bloodstream infection in a hospital from 2016 to 2018 Lv Zhihua, Feng Lina, Li Yan. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Li Yan, Email: liyan@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate epidemiologic characteristics and drug resistance of cases with fungal bloodstream infection, and to provide a theoretical basis for diagnosis of clinical fungal bloodstream infection and early rational drug use. **Methods** The bacterial distribution, department distribution and drug sensitivity of patients with fungal bloodstream infection from January 2016 to December 2018 in Wuhan University People's Hospital were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 192 strains of *fungi* were isolated from blood culture-positive specimens of 192 patients, among which, *Candida albicans* had the highest detection rate [31.77% (61/192)], following by *Candida tropicalis* [18.75% (36/192)]. The department with the highest detection rate of fungal bloodstream infection was ICU [33.85% (65/192)]. All strains were sensitive to amphotericin B. The resistance rate of the other four major antibiotics were 5-fluorocytosine [4.49% (9/192)], itraconazole [5.73% (11/192)], fluconazole [10.94% (21/192)] and voriconazole [11.46% (22/192)]. Except for amphotericin B, the resistance rates of *fungi* to other antimicrobial agents increased year by year from 2016 to 2018, and the resistance rate of *Candida smooth* to itraconazole reached 46.7% in 2018. **Conclusions** *Candida albicans* was the main pathogen of fungal bloodstream infection in our hospital. The antifungal drugs had high sensitivity, but the drug resistance rate was increasing year by year. Therefore, it was very important to strengthen monitoring of the changes of blood culture pathogens and the trend of drug resistance, which was important to guide clinical medication.

【Key words】 Blood culture; *Fungi*; Pathogen distribution; Drug resistance

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.013

基金项目: 国家重点临床专科建设项目 (No. 财社[2012]305号)

作者单位: 430060 武汉市, 武汉大学人民医院检验科

通信作者: 李艳, Email: liyan@whu.edu.cn

血流感染是严重的全身感染性疾病,病情进展迅速,病死率高,随着广谱抗菌药物以及激素类药物和免疫抑制剂的大量使用,放疗、化疗、手术、创伤、动静脉导管等外界因素导致的机体屏障功能被破坏以及营养不良、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染^[1]、人口老龄化等一系列非医源性因素的影响,免疫功能低下人群伴真菌感染的发病率呈逐年上升趋势^[2-4]。研究表明,真菌性血流感染引起感染性休克的概率达70%,深部真菌感染者的病死率高达50%,严重威胁患者生命^[5-6]。本文对武汉大学人民医院真菌病原菌耐药分布及流行病学数据进行统计分析,旨在为严重真菌性血流感染的早期预防、诊断和合理用药提供循证医学和流行数据支持。

资料与方法

一、标本来源

收集武汉大学人民医院2016年1月至2018年12月临床血培养检出真菌阳性患者的静脉血标本。

患者均符合真菌血流感染的诊断标准:①1次或多次血标本中培养出1种一致的真菌,且培养出的病原体与其他部位感染无关;②患者至少具有下列症状和体征之一:发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$,寒颤或低血压,至少1次从带血管内导管的患者血标本中培养出真菌,抗真菌药物治疗有效^[9];③血培养污染判断参照《WS/T 503-2017临床微生物实验室血培养操作规范》^[10]。若同一患者多次血培养均为阳性(病原菌及药敏试验结果相同),则取首株菌株纳入最终统计分析,共筛选出192株菌株。

二、仪器与试剂

BACTECTMFX系统、BACTECT 9120全自动血培养仪及配套血培养瓶(美国BD公司)、培养基(英国Oxoid公司)、BD Phoenix-100全自动鉴定药敏仪、Bruker移动生物质谱仪、ATB-Fungus3试剂条(法国生物梅里埃公司)。

三、菌株鉴定及药敏试验

血培养阳性且经过革兰染色为真菌孢子,转种血平板培养基和万古巧克力培养基,在35 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养24 h。挑取涂片镜检证实为真菌的菌落应用BD Phoenix-100全自动细菌鉴定药敏仪或Bruker移动生物质谱仪进行菌株鉴定。采用ATB-Fungus3试纸条进行药敏试验。

四、数据统计

用SPSS 18.0软件进行数据整理。患者的科别、真菌例数、耐药比例为计数资料,统计分析采用百分率统计。

结 果

一、真菌检出患者年龄构成比

2016年1月至2018年12月本院血流感染者检出真菌菌株

192株。其中,男性122例(63.54%)、女性70例(36.46%),男女比例为1.74:1。 ≤ 20 岁患者19例(9.89%),20~60岁患者81例(42.19%), > 60 岁患者92例(47.92%)。

二、科室分布

2016至2018年本院所接收的真菌性血流感染标本均来自于住院病房,以重症医学科、胰腺外科和儿科为主,其余分布于呼吸内科、泌尿外科、肾内科和胃肠外科等(见表1)。

三、病原菌分布

所分离病原菌以白色念珠菌为主(31.77%),为主要致病菌,其次为热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌、季也蒙念珠菌、新生隐球菌和中间念珠菌。其他真菌(酵母菌、克柔念珠菌、葡萄牙念珠菌、马尔尼菲青霉菌、马克斯克吕沃酵母菌、马拉色菌属)检出率较低,共占5.20%,见表2。

四、所分离真菌对常见抗菌药物的耐药性趋势

对检出率较高的4种真菌进行了针对5种药物的药敏试验,所有菌株对两性霉素B均敏感,近平滑念珠菌均对所有抗菌药物未发生耐药。2016至2018年,本院所分离白色念珠菌和热带念珠菌对伏立康唑和氟康唑的耐药率逐年上升。2018年白色念珠菌和热带念珠菌对5-氟胞嘧啶耐药率分别为19.2%和26.7%。光滑念珠菌仅对伊曲康唑耐药,2016至2018年耐药率分别达16.7%、27.3%和46.7%,见表3。

表1 2016至2018年真菌血流感染真菌菌株科室分布

科室	菌株例数	百分率(%)
重症医学科	65	33.85
胰腺外科	22	11.46
儿科	16	8.33
呼吸内科	13	6.77
泌尿外科	12	6.25
肾内科	9	4.69
胃肠外科	8	4.17
其他	47	24.48
合计	192	100.00

表2 真菌血流感染的病原菌分布

病原菌	株数(%)
白色念珠菌	61(31.77)
热带念珠菌	36(18.75)
近平滑念珠菌	36(18.75)
光滑念珠菌	32(16.67)
季也蒙念珠菌	7(3.65)
新生隐球菌	6(3.10)
中间念珠菌	4(2.08)
其他	10(5.20)
合计	192(100.00)

表 3 2016 至 2018 年念珠菌对抗真菌药物的耐药变迁 [株 (%)]

抗菌药物	白色念珠菌 (61株)			热带念珠菌 (36株)			光滑念珠菌 (32株)		
	2016 (15株)	2017 (20株)	2018 (26株)	2016 (8株)	2017 (13株)	2018 (15株)	2016 (6株)	2017 (11株)	2018 (15株)
5-氟胞嘧啶	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伏立康唑	2 (13.3)	5 (25.0)	5 (26.9)	1 (12.5)	3 (23.1)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
氟康唑	1 (6.7)	4 (20.0)	7 (26.9)	1 (12.5)	3 (23.1)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伊曲康唑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (27.3)	7 (46.7)

注: 所有菌株对两性霉素 B 100% 敏感, 近平滑念珠菌对所有抗菌药物 100% 敏感, 故未列入表格

讨 论

近年来, 免疫功能受损人群正在迅速增加, 包括自身免疫病、HIV感染、恶性肿瘤、血液病、高龄以及留置针或导管置入患者等^[1, 11]。真菌属感染占医院血流感染的第4位, 与20世纪80年代相比, 发病率增长了2~5倍, 且住院患者中真菌性血流感染发病率高达17.8%, 是引起死亡的重要原因之一^[12-14]。

本研究显示: 男性患者明显多于女性, 且随着年龄的增长, 发病率逐渐升高, 有研究显示在60~80岁时会出现1个高峰值, 提示真菌性血流感染在中老年人群高发^[15-16]。本研究中白色念珠菌检出率最高, 占31.77%, 与以往研究一致^[17-18]。真菌性血流感染发病率前3位的科室为重症医学科、胰腺外科和儿科。由于ICU多为重症患者, 进行的创伤手术较多, 以及动静脉导管、长期卧床、气管插管等侵入性治疗及长期抗菌药物的使用致使菌群失调, 均会导致真菌性血流感染率增加^[6, 19-20]。胰腺外科发病率增长迅速, 可能因患者在治疗时会相应使用抗菌药物, 胰腺坏死患者会出现全身性毒血症, 胰腺合并感染则需要进行置管引流是导致血流感染的原因之一^[16, 21]。真菌对5种常见抗菌药物均保持较好的敏感性, 敏感率由高至低依次为两性霉素B、5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑, 其中两性霉素B敏感率最高, 目前未出现对其耐药菌株^[16, 20]。目前临床使用较多的抗真菌药物为康唑类, 白色念珠菌、热带念珠菌对其均出现了不同程度的耐药, 耐药率分别达1.79%和26.47%, 同时光滑念珠菌对伊曲康唑的耐药率达到17.24%, 与国内以往研究相符^[22-23]。

真菌性血流感染的发病率呈逐年上升趋势, 早期易被忽视, 难以早期诊断, 目前真菌耐药率逐年上升, 早期合理的抗微生物治疗对于降低患者的病死率具有重要意义^[20, 24]。对血流感染高发科室的患者并且有真菌血流感染高危因素的患者, 在其出现发热等感染症状、经抗菌药物治疗无效时应考虑真菌感染的存在, 流行病学数据有助于临床早期有效地进行干预和治疗^[25]。

参 考 文 献

- [1] Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Prevalence of, and risk factors for, hematogenous fungal endophthalmitis in patients with *Candida* bloodstream infection[J]. Infection, 2018, 46(5): 635-640.
- [2] 余小丽, 陈愉生, 林晟, 等. 真菌血流感染病原菌分布及对抗真菌药的敏感性分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(12): 140-142.
- [3] Duong-Nu TM, Jeong K, Hong SH, et al. A stealth adhesion factor contributes to *Vibrio vulnificus* pathogenicity: Flp pili play roles in host invasion, survival in the blood stream and resistance to complement activation[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(8): e1007767.
- [4] Henning C, Aygul N, Dinnetz P, et al. Detailed analysis of the characteristics of sample volume in blood culture bottles[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(8): e00268-19.
- [5] Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO)[J]. Mycoses, 2018, 61(11): 796-813.
- [6] 魏凌, 夏颖, 王珏, 等. 2013-2015年真菌血流感染病原真菌分布及药敏分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(3): 256-259.
- [7] 马薇, 叶丽艳, 陈荣, 等. 2785株假丝酵母的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 481-484.
- [8] 张建军, 张灏. ICU血流真菌感染的菌群分布及耐药性分析[J]. 中国农村卫生, 2016(20): 68.
- [9] 中国侵袭性真菌感染工作组血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床微生物实验室血培养操作规范. [WS/T 503-2017]. http://g.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=standards&id=WS/T 503-2017.
- [11] Seni J, Mwakyoma A A, Mashuda F, et al. Deciphering risk factors for blood stream infections, bacteria species and antimicrobial resistance profiles among children under five years of age in North-Western Tanzania: a multicentre study in a cascade of referral health care system[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): e32.
- [12] 张洲, 查晓敏, 李航, 等. 真菌性血流感染相关检测指标的诊断价值[J]. 安徽医学, 2018, 39(6): 722-724.
- [13] 郭小兵, 饶玉婷, 贺小红, 等. 1 061株血标本分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(4): 304-309.

- [14] Correa-Martinez CL, Rauwolf KK, Schuler F, et al. *Moraxella nonliquefaciens* bloodstream infection and sepsis in a pediatric cancer patient: case report and literature review[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):836.
- [15] 李晋辉, 王华, 唐军, 等. 早产儿白色念珠菌深部感染的临床治疗[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(4):397-402.
- [16] 曹云, 宋少婷, 李帅, 等. 念珠菌血流感染临床与实验室特点分析[J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(1):7-10.
- [17] 李晋辉, 王华, 唐军, 等. 早产儿白色念珠菌深部感染的临床治疗[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(4):397-402.
- [18] 李继霞, 薛炼, 武静, 等. 某部队医院2013-2018年真菌血流感染菌种分布和耐药性分析[J]. 武警医学, 2019, 30(9):772-775.
- [19] 李培, 林东昉. 英国55所医院中200例患者发生罕见真菌感染[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3):272.
- [20] 罗玮, 杨丽, 苏维奇, 等. 某院2014年度重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(2):176-180.
- [21] Aminzadeh Z, Simpson P, Athan E. Central venous catheter associated blood stream infections (CVC-BSIs) in the non-intensive care settings: Epidemiology, microbiology and outcomes[J]. Infect Dis Health, 2019, 24(4):222-228.
- [22] Albert MJ, Bulach D, Alfouzan W, et al. Non-typhoidal *Salmonella* blood stream infection in Kuwait: Clinical and microbiological characteristics[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(4):e7293.
- [23] Vila A, Jahan C, Rivero C, et al. Central line associated blood stream infection (CLABSI) due to *Exophiala dermatitidis* in an adult patient: Case report and review[J]. Med Mycol Case Rep, 2019, 24:33-36.
- [24] Ruiz-Giardin JM, Ochoa CI, Velazquez RL, et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):841.
- [25] Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(4):323-331.

(收稿日期: 2019-11-28)

(本文编辑: 孙荣华)

吕志华, 冯丽娜, 李艳. 2016至2018年某医院真菌血流感染者流行病学特征及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(5):429-432.