

肿瘤患者临床分离真菌的分布及耐药性分析

郭凤丽, 叶联华, 周友全, 杨春慧 (云南省肿瘤医院检验科, 昆明 650118)

【摘要】 目的 监测分析临床分离真菌的分布以及抗真菌药物的耐药现状, 加强抗真菌药物的合理应用。**方法** 对 2009 年 1~12 月分离鉴定出的 210 株真菌用目前常用的 5 种抗真菌药物进行药敏试验和分析。**结果** 210 株真菌中念珠菌和其他真菌分别占 96.7% 和 3.3%, 其中居前 4 位的念珠菌依次是白念珠菌(70.5%)、光滑念珠菌(12.9%)、热带念珠菌(8.2%)和克柔念珠菌(3.8%)。呼吸道标本检出率最高, 肺癌患者检出率最高。两性霉素 B 耐药率最低, 氟康唑和伊曲康唑对光滑念珠菌和克柔念珠菌耐药率高。**结论** 肿瘤患者临床分离的耐氟康唑光滑念珠菌和克柔念珠菌有升高趋势, 微生物室应将念珠菌鉴定到种并对其进行个体化药敏试验, 加强耐药性监测。

【关键词】 交叉感染; 肿瘤; 抗药性, 真菌; 抗真菌药; 微生物敏感性试验
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)01-0020-02

Distribution and drug resistance analysis of fungi isolated from clinical cancer patients GUO Feng-li, YE Lian-hua, ZHOU You-quan, YANG Chun-hui (Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China)

【Abstract】 Objective To monitor the distribution and drug resistance of fungi isolated from clinical cancer patients in our hospital, so as to enhance the rational use of antifungal agents. **Methods** 210 strains of fungi identified from clinical cancer patients in our hospital from January 2009 to December 2009 were performed the drug susceptibility testing to the current commonly used 5 kinds of antifungal agents and analysed. **Results** The ratio of Candida and other fungi were 96.7% and 3.3% respectively in 210 strains of fungi, in which the top four in turn were Candida albicans(70.5%), Candida glabrata(12.9%), Candida tropicalis(8.2%) and C. krusei(3.8%). The highest detection rate was in the specimens of respiratory tract and lung cancer patients. The resistance of fungi to amphotericin B was the lowest, and that of Candida glabrata and C. krusei to fluconazole and itraconazole were higher. **Conclusion** There was increasing trend of the fluconazole-resistant to the Candida glabrata and C. krusei isolated from clinical cancer patients. Doctor in microbial room should identify the species of Candida and do the individualized susceptibility test and strengthen to the monitoring of drug resistance.

【Key words】 cross infection; neoplasms; drug resistance, fungal; antifungal agents; microbial sensitivity tests

随着恶性肿瘤治疗的不断进展, 可治愈的肿瘤愈来愈多, 但由于放、化疗后骨髓抑制、感染成为恶性肿瘤患者常见的合并症和死亡原因, 因此对肿瘤患者的治疗不仅是对肿瘤本身的治疗, 及时处理各种感染也很重要。近年来深部真菌感染发生率有大幅上升, 唑类药物作为当前临床抗真菌治疗的主要药物, 其使用量的增加导致临床深部真菌感染分离株耐药性增强, 感染菌种也发生变化^[1]。为了解近期临床真菌的分布及耐药情况, 本文对 2009 年临床送检标本的检验结果进行总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1~12 月本院 204 例肿瘤患者检出真菌 210 株, 其中男 149 例, 女 55 例, 年龄 8~85 岁, 平均 62.3 岁, ≥60 岁者 140 例, 占 68.6%。

1.2 菌株来源 210 株真菌来自本院各科临床分离株, 剔除重复分离菌株。

1.3 抗真菌药敏试剂 ATB FUNGUS3 试剂盒由法国生物梅里埃公司提供。抗真菌药物稀释范围: 氟康唑 1~128 μg/mL、伊曲康唑 0.125~4 μg/mL、氟胞嘧啶 4~16 μg/mL、两性霉素 B 0.5~16.0 μg/mL、伏立康唑 0.06~8.00 μg/mL。

1.4 判断标准 药敏结果按美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 制定标准进行判别, 见表 1。

表 1 抗真菌药物最低抑菌浓度 (MIC) 值

抗真菌药	MIC 折点 (μg/mL)		
	敏感 (S)	剂量依赖敏感 (I)	耐药 (R)
氟胞嘧啶	≤4	8~16	≥32
两性霉素 B	≤1	—	≥2
氟康唑	≤4	8~16	≥64
伊曲康唑	<0.125	0.25~0.50	>1
伏立康唑	≤1	2	≥4

注: — 表示无数据。

1.5 方法 将患者标本接种于沙保罗平板, 35℃ 孵育 24~48 h, 经涂片、染色、镜检确定为真菌生长后, 转种到科玛嘉显色培养基, 显色不典型者用 API 20C AUX 进行鉴定, 同时用 ATB FUNGUS3 试剂盒进行药敏试验。

1.6 统计学方法 使用 WHONET5.4 软件对药敏结果进行耐药性分析。

2 结果

2.1 菌种分布 全年接收标本 4 557 份, 培养出致病菌 868 株, 其中真菌 204 株, 真菌和细菌混合感染 51 株, 两种真菌混合感染 6 株, 真菌检出率为 4.6% (210/4 557), 占医院感染的

24.2%(210/868),210 株临床分离株中念珠菌占 96.7%(203/210),其他占 3.3%。真菌种类构成比见表 2。

表 2 真菌菌种分布构成比

真菌	株数	构成比(%)
白色念珠菌	148	70.5
光滑念珠菌	27	12.9
热带念珠菌	17	8.2
克柔念珠菌	8	3.8
葡萄牙念珠菌	2	1.0
高加索念珠菌	1	0.5
曲霉菌属	3	1.4
毛霉菌属	3	1.4
红酵母菌属	1	0.5

2.2 标本来源构成比 见表 3。

表 3 标本来源构成比

标本	例数	构成比(%)
痰	153	75.0
咽/鼻拭子	20	9.8
大便	9	4.4
肺泡灌洗液	6	2.9
引流液	6	2.9
分泌物	4	2.0
尿液	3	1.5
血液	3	1.5
合计	204	100.0

表 4 真菌在肿瘤疾病中的分布构成比

肿瘤种类	n	构成比(%)	肿瘤种类	n	构成比(%)
肺癌	91	44.6	膀胱癌	9	4.4
胃癌	17	8.3	非霍奇金淋巴瘤	5	2.4
肠癌	15	7.3	宫颈癌	3	1.5
胰腺癌	14	6.9	肝癌	2	1.0
食管癌	13	6.4	胆囊癌	2	1.0
鼻咽癌	12	5.9	其他癌	10	4.9
乳腺癌	11	5.4	合计	204	100.0

表 5 前 4 位念珠菌的耐药率(%)

抗真菌药	CAL(n=146)		CGL(n=26)		CTR(n=17)		CKR(n=6)	
	I	R	I	R	I	R	I	R
5-FC	0.0	6.2	7.7	3.8	11.8	0.0	0.0	16.7
AMB	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
FUC	0.7	2.7	15.4	7.7	11.8	0.0	33.3	66.7
ITR	1.4	4.1	19.2	7.7	0.0	0.0	33.3	33.3
VTR	0.0	3.4	3.8	0.0	0.0	0.0	0.0	16.7

注:有 4 例患者自动出院或死亡未做药敏试验。CAL 为白色念珠菌;CGL 为光滑念珠菌;CTR 为热带念珠菌;CKR 为克柔念珠菌。5-FC 为 5-氟胞嘧啶;AMB 为两性霉素 B;FUC 为氟康唑;ITR 为伊曲康唑;VTR 为伏立康唑。I 表示剂量依赖敏感;R 表示耐药。

2.3 真菌在肿瘤疾病中的分布构成比 见表 4。

2.4 前 4 位念珠菌的耐药率 见表 5。

3 讨 论

3.1 本资料显示,年龄大于或等于 60 岁患者占 68.6%,真菌和细菌混合感染占 25.0%,真菌占医院感染的 24.2%,念珠菌占 96.7%,其他真菌占 3.3%;与文献报道相近^[2]。其原因可能是肿瘤患者年龄相对偏大,同时患有慢性基础疾病,长期应用高效广谱抗菌药物、肾上腺皮质激素、化疗、放疗等治疗措施,使其发生内源性念珠菌及细菌混合感染的概率比其他患者高。

3.2 念珠菌是真菌病最常见的致病菌,其中白色念珠菌所占比例最高。但 Hazen 和 Pfaller 等分别对全球多国家、多实验室连续多年调查后报道,白色念珠菌的比例呈下降趋势,而非白色念珠菌的比例呈上升趋势。近年来,国内也有很多相似的研究报道。本文结果显示,白色念珠菌占 70.5%,为最高,非白色念珠菌中光滑念珠菌和克柔念珠菌有上升趋势,分别为第 2 位和第 4 位,与相关报道一致^[2-3],有的肿瘤专科医院甚至报道克柔念珠菌、光滑念珠菌升至第 2、3 位^[4-5],应引起高度重视。这可能与近年来唑类抗真菌药物的大量使用,使得白色念珠菌、热带念珠菌感染得到一定控制,导致耐药性光滑念珠菌、克柔念珠菌的发生率升高^[6]。许多研究发现,虽然克柔念珠菌的毒力比白色念珠菌弱,但它对非生物表面的黏附力却非常强大,能凭借细胞表面疏水性附着于无生命物质的表面并繁殖。这种现象常在植入物(如导尿管、人工心脏瓣膜、心率调整器、硅树脂制成的假体、气管内插管、脑脊液分流管道等)中出现。因此,各种医源性因素使其较易发生感染。

3.3 本调查结果表明,肺癌患者真菌感染率最高,其呼吸道分泌物真菌检出率最高,易合并呼吸道感染,这是由于肿瘤本身的浸润以及放、化疗导致机体全身或局部免疫力下降所致。其次为大便,这与长期应用抗菌药物造成菌群失调有关。

3.4 本组资料显示,两性霉素 B 耐药率最低,白色念珠菌为 2.1%,其他念珠菌均为 0%。这可能是由于两性霉素 B 口服后基本不吸收,且肾毒性和不良反应大,尽管其抗菌活性高,但临床很少使用,因而保持了很高的敏感性。氟康唑的药物毒性和不良反应小,可口服又可静脉用药,成为治疗念珠菌感染,特别是治疗白色念珠菌感染较为理想的药物。但本资料显示,4 种抗真菌药物对白色念珠菌和热带念珠菌的体外抗菌活性总体较好。两性霉素 B 应是治疗光滑念珠菌、克柔念珠菌感染的首选,但由于其具有较大的毒性和不良反应,临床应根据患者病情和具体情况谨慎使用。伊曲康唑和氟康唑对光滑念珠菌和克柔念珠菌的耐药性均很高,与氟康唑对这两种念珠菌可能存在天然耐药现象有关,同时,念珠菌对唑类药物具有交叉耐药性,可能是伊曲康唑高耐药性的原因。因此,将念珠菌鉴定到种并对其进行个体化药敏试验非常重要^[3]。

参考文献

[1] 邢志广,廖卫,张守亮. 329 株深部真菌感染菌种分布及药敏试验分析[J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(1): 33-34.

[2] 陆一平,陈艳华,李晖,等. 肿瘤患者院内真菌感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(7): 831-833.

[3] 陆红,张灿,吴庆,等. 念珠菌临床感染与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(10): 2038-2040.

[4] 野丽丽,刘洋,尤君. 肿瘤患者临床真菌感(下转第 23 页)