

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.027

住院危重患者深部真菌感染的致病菌与耐药性研究

杨耀永,唐满玲[△],蒋最明

(湖南省株洲市中心医院临床检验中心 412007)

摘要:目的 探讨住院危重患者深部真菌感染的致病菌分布与耐药性。方法 选取该院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月 ICU 收治的 557 例危重患者临床资料进行回顾性分析,对患者的真菌感染情况、病原菌分布及药敏试验结果进行比较。结果 2016 年侵袭性真菌感染 (IFI) 发病率 (23.62%) 较 2015 年 (19.48%) 有所增长,但差异无统计学意义 ($\chi^2=1.354, P=0.245$); 122 例 IFI 患者共培养分离真菌 66 株,其中白色念珠菌 45 株 (68.18%), 热带假丝酵母菌 9 株 (13.64%), 光滑假丝酵母菌 2 株 (3.03%), 近平滑假丝酵母菌 3 株 (4.55%), 克柔念珠菌 7 株 (10.61%); 各真菌对两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶的敏感性较高,且差异无统计学意义 ($P>0.05$); 各真菌对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑的敏感性普遍较差,5 种真菌对伊曲康唑敏感率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$); 122 例 IFI 患者治疗首选氟康唑 72 例 (59.02%), 伏立康唑 23 例 (18.85%), 两性霉素 B 10 例 (8.20%), 5-氟胞嘧啶 9 例 (7.38%), 伊曲康唑 8 例 (6.56%), 其中目标治疗以伏立康唑使用率最高为 50.00%, 抢先治疗和经验治疗以氟康唑使用率最高,分别为 64.47% 和 52.63%。结论 该院 ICU 病房危重病患者 IFI 发病率有逐年增长的趋势,对于临床诊断和拟诊的患者可首选对常见真菌敏感性普遍较高的两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶进行治疗,确诊的患者则可选择相应敏感性高的药物进行目标治疗。

关键词: 真菌感染; 药敏试验; 耐药性; 目标治疗

中图法分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)14-2114-04

The study of pathogenic bacteria and drug resistance of deep fungal infection in hospitalized critical patients

YANG Yaoyong, TANG Manling[△], JIANG Zuiming

(Department of Clinical Laboratory Center, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan 412007, China)

Abstract: **Objective** To study the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance of deep fungal infections in hospitalized critical patients. **Methods** A total of 557 cases of clinical data of critical patients in our hospital from January 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed, and the situation of fungal infection, the distribution of pathogenic bacteria and the results of drug susceptibility test were also compared. **Results** The incidence of invasive infections with fungi (IFI) in 2016 (23.62%) was higher than that in 2015 (19.48%), but the difference had not statistically significance ($\chi^2=1.354, P=0.245$). And 122 cases of IFI patients were separated 66 strains of fungus, including 45 strains of *Candida albicans* (68.18%), 9 strains of *Candida tropicalis* (13.64%), 2 strains of *Candida glabrata* (3.03%), 3 strains of *Candida parapsilosis* (4.55%), and 7 strains of *Candida krusei* (10.61%). Five kind of fungi had higher sensitivity to amphotericin B and 5-fluorouracil, and the differences had no statistically significance ($P>0.05$). And the fungi had poor sensitive to fluconazole, voriconazole and itraconazole. The sensitivities of itraconazole in different fungi had statistical significance ($P<0.05$). There were 72 cases (59.02%) of patients preferred fluconazole treatment in 122 cases, 23 cases (18.85%), preferred voriconazole, 10 cases (8.20%) preferred amphotericin B, 9 cases (7.38%) preferred 5-fluorine cytosine, 8 cases (6.56%) preferred itraconazole. In addition, the highest utilization rate of target therapy was voriconazole with 50.00%, the highest utilization rate of preemptive therapy and experiential therapy were fluconazole respectively with 64.47% and 52.63%. **Conclusion** The incidence of IFI in critical patients in ICU increases with years, the preferred treatment for clinical diagnosis and formulate diagnosis could select amphotericin B and 5-fluorocytosine, and the diagnosed patients could choose corresponding target drug with high sensitivity.

Key words: infections with fungi; drug sensitive test; drug resistance; target therapy

真菌感染是临床危重症患者中常见并发症,且因呼吸机使用、泌尿系插管,以及中心静脉置管等侵入性操作的增加,因此侵袭性真菌感染 (IFI) 发生率最高,有研究表明行侵袭性操作患者 IFI 的发病率约为

无侵袭性操作患者的 2~5 倍^[1]。随着我国人口老龄化的不断加剧,血液病、肿瘤疾病以及脑血管疾病等危重症患者呈现出逐年增长的趋势,而调查研究显示,在近几十年中 ICU 中 IFI 的发病率急剧增长,可占医院获得性感染的 8%~15%^[1-3]。由于危重病患者常伴有多种疾病,而治疗 IFI 的药物大多对于肝、肾功能伤害较大,因此盲目用药不仅会使病原菌增加,甚至可能因药物毒性而危及患者的生命。本研究通过对近两年本院 ICU 中 IFI 患者的病原菌分布及耐药情况进行回顾性分析,旨在为临床选择用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月 ICU 收治的 557 例患者临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)符合原卫生部修订的《医院感染诊断标准》^[4]中医院内获得性感染的诊断标准,ICU 治疗时间>48 h;(2)临床资料完整,具有病原学检测及药敏试验结果者。排除标准:(1)入住 ICU 前已合并真菌感染者;(2)ICU 治疗时间<48 h 出现感染症状并经病原学检查为真菌感染者。患者中男 403 例,女 154 例;年龄 33~89 岁,平均(70.72±15.16)岁;ICU 治疗时间 5~57 d,平均(30.14±20.34)d;慢性阻塞性肺疾病急性加重 192 例,急性肾功能不全 168 例,2 型糖尿病 143 例,胃肠手术后 59 例,泌尿系统感染 54 例,肿瘤术后 49 例,外伤术后 44 例,急性胰腺炎 35 例,急性脑血管意外 79 例,多器官功能障碍综合征 138 例,感染性休克 34 例,肺部感染 237 例。

1.2 方法

1.2.1 患者标本的检测 通过采集患者痰、血、尿、分泌物、咽拭子、脓液、胸腔积液、腹腔积液、脑脊液、引流液等标本,根据《全国临床检验操作规程》对标本进行处理,送检时间不超过 1 h,4℃保存不超过 24 h。在无菌条件下,根据标本的来源和可能存在的致病

菌,选择相应的培养基和培养条件,采用生化反应、BD Phoenix PMIC/ID-55 细菌鉴定板和 BD Phoenix-100 细菌鉴定对病原菌进行检测。菌株的分离鉴定参考《全国临床检验操作规程》,药敏试验运用 BD Phoenix-100 全自动微生物鉴定仪,采用 Kirby-Bauer 琼脂扩散法进行鉴定。

1.2.2 诊断标准及治疗分级 根据 2007 年中华医学会重症医学分会编写的《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南》^[5]和 2003 年卫生部修订的《医院感染诊断标准》^[4]对进行抗菌药物治疗患者的诊断类别进行划分,将无菌深部组织活检或病原菌检测确诊真菌感染,或排除污染的血液真菌培养阳性,或深静脉留置导管体外真菌培养阳性者为确诊,给予目标治疗;危险(宿主)因素≥1 项、可能感染部位主要临床特征≥1 项或次要临床特征≥2 项、微生物学检查阳性指标≥1 项为临床诊断,给予抢先治疗;危险(宿主)因素≥1 项,微生物学检查阳性指标≥1 项,可能感染部位主要临床特征≥1 项或次要临床特征≥2 项为拟诊,给予经验性治疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计分析软件对资料数据进行统计处理。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IFI 发生情况 557 例患者中共发生 122 例 IFI,发生率为 21.90%,其中 2015 年 1—12 月 231 例患者发生 IFI 共 45 例,发生率为 19.48%;2016 年 1—12 月 326 例患者发生 IFI 共 77 例,发病率为 23.62%;组间比较 2016 年 IFI 发病率较 2015 年有所增长,但差异无统计学意义($\chi^2=1.354, P=0.245$)。诊断类别分布:确诊 8 例(6.56%),临床诊断 76 例(62.30%),拟诊 38 例(31.14%)。

表 1 病原菌分布及对抗菌药物的敏感性[n(%)]

真菌	株数(n)	两性霉素 B	5-氟胞嘧啶	氟康唑	伏立康唑	伊曲康唑
白色念珠菌	45	43(95.56)	44(97.78)	20(44.44)	22(48.89)	15(33.33)
热带假丝酵母菌	9	9(100.00)	8(88.89)	4(44.44)	8(88.89)	6(66.67)
光滑假丝酵母菌	2	2(100.00)	2(100.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)
近平滑假丝酵母菌	3	3(100.00)	3(100.00)	1(33.33)	3(100.00)	3(100.00)
克柔念珠菌	7	6(85.71)	7(100.00)	4(57.14)	3(42.86)	2(28.57)
χ^2		2.198	2.475	2.206	7.754	9.755
P		0.699	0.649	0.689	0.101	0.045

2.2 病原菌分布及药敏试验结果 122 例 IFI 患者共培养分离真菌 66 株,其中白色念珠菌 45 株(68.18%),热带假丝酵母菌 9 株(13.64%),光滑假丝酵母菌 2 株(3.03%),近平滑假丝酵母菌 3 株

(4.55%),克柔念珠菌 7 株(10.61%)。结果显示,各真菌对两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶的敏感性较高,且差异无统计学意义($P>0.05$);各真菌对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑的敏感性普遍较差,其中对伊曲康唑的

敏感率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 首选抗真菌药物治疗情况 122 例 IFI 患者治疗首选氟康唑 72 例(59.02%),伏立康唑 23 例(18.85%),两性霉素 B 10 例(8.20%),5-氟胞嘧啶 9

例(7.38%),伊曲康唑 8 例(6.56%),其中目标治疗以伏立康唑使用率最高为 50.00%,抢先治疗和经验治疗以氟康唑使用率最高,分别为 64.47%和 52.63%。见表 2。

表 2 首选抗真菌药物治疗情况[n(%)]

治疗分级	n	两性霉素 B	5-氟胞嘧啶	氟康唑	伏立康唑	伊曲康唑
目标治疗	8	0(0.00)	0(0.00)	3(37.5)	4(50.00)	1(12.50)
抢先治疗	76	10(13.16)	5(6.58)	49(64.47)	9(11.84)	3(3.95)
经验治疗	38	0(0.00)	4(10.53)	20(52.63)	10(26.32)	4(10.53)

3 讨 论

ICU 是医院获得性感染率相对较高的病房,其与患者病情严重程度、年龄结构、合并症种类,以及由此导致的侵入性操作增加、机体免疫功能严重低下等因素密切相关,有研究表明,慢性肺部疾病、肿瘤、化疗、合并糖尿病、近期广谱抗菌药治疗史、肾衰竭、深静脉导管置留时间等均是 IFI 的危险因素^[6-9]。本研究中近 2 年 557 例 ICU 危重症患者中,IFI 的发病率达 21.90%,其中 2015 年的发病率为 19.48%,2016 年发病率为 23.62%,结果提示 2016 年相比 2015 年 ICU 病房患者数量明显增加,而 IFI 的发病率也随之增加,无论是危重症患者数量还是 IFI 发病率均呈现出明显增长的趋势。由于真菌感染早期没有特异性诊断方法,导致临床诊断非常困难,在实际临床治疗过程中多数根据感染症状及其他快速诊断检测结果对于感染情况进行预判,并进行早期防治。因此本研究参考相关标准对进行抗菌药物治疗患者的诊断类别进行划分,根据病情表现与真菌感染的相似程度由高到低进行确诊、临床诊断和拟诊分级,从诊断分级的人数分布上可见,在首次用药时即已确诊的人数仅占患者总人数的 6.56%,所占比例最少,这与真菌感染早期诊断困难的现状一致。在非确诊患者中,大部分患者存在明显的感染症状,因此临床诊断人数占总患者数的 62.30%;其次则是具有部分感染症状,尚无法判断是否真正存在感染的拟诊患者,占总患者数的 31.14%,由此可见确诊患者的针对性治疗并不是 IFI 患者治疗最重要的一部分,如何进行有效的预防性治疗更亟待解决。

通过对近两年本院 ICU 深部真菌感染危重患者病原菌的分布以及对常用首选抗真菌药物的使用比较发现,使用频率最高的是氟康唑,其次是伏立康唑,而两性霉素 B、5-氟胞嘧啶,以及伊曲康唑的使用率较低,其中对于确诊患者的目标治疗多采用伏立康唑,对于临床诊断和拟诊患者的抢先治疗和经验治疗则以氟康唑为主。但对本次入组患者检出各真菌对上述抗菌药物的药敏试验结果却显示,首次使用率相对

较低的两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶是对各真菌敏感性普遍较高的两种抗菌药,而氟康唑和伏立康唑虽然在各真菌中的敏感性差异无统计学意义($P>0.05$),但对于多种真菌的敏感性高低不一,如氟康唑敏感率为 33.33%~57.14%,伏立康唑相对较高 42.86%~100.00%,均存在稳定性差的问题,因此在对于未明确病原菌的情况下,治疗效果可能不尽如人意。有研究表明,ICU 中 IFI 的病死亡率可高达 30%,其中确诊病原菌的患者病死率相比未确诊病原菌患者的病死率明显降低,由此提示 IFI 患者的预防治疗和药物选择对于患者的预后有着重要的意义^[10-13]。

综上所述,本研究认为本院 ICU 危重病患者 IFI 发病率有逐年增长的趋势,对于临床诊断和拟诊的患者可首选对常见真菌敏感性普遍较高的两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶进行治疗,确诊的患者则可选择相应敏感性佳的药物进行目标治疗。

参考文献

[1] 王以文,景黎君,姚要兵,等.大面积脑梗死并深部真菌感染危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(14):39-41.

[2] 程静,王姣焦.深部真菌感染的诊断进展[J].中国急救医学,2016,36(2):181-185.

[3] 张欠欠,任勇.延安市某医院老年患者深部真菌感染现况[J].中国老年学杂志,2016,36(6):1499-1501.

[4] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试用)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.

[5] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J].中华内科杂志,2007,46(11):960-966.

[6] 王姣焦,孙航.辅助免疫治疗对侵袭性真菌感染的作用[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6921-6924.

[7] 李萌萌,谭进,安旭,等.高龄老年侵袭性真菌感染患者应用伏立康唑治疗的疗效[J].中华老年医学杂志,2016,35(5):487-489.

[8] 李燕明,钟雪峰,居阳,等.老年人侵袭性真菌病的临床病理分析[J].中华老年医学杂志,2015,34(3):270-273.

[9] 杜斌.重症感染的经验性抗生素治疗:(下转第 2119 页)

导致的炎性反应的基础上出现循环衰竭。由于该病极易引发多器官功能障碍或衰竭,且具有很高的病死率,严重危害患者生命,同时治疗周期较长、费用较为昂贵,因此准确有效地评估患者病情进展和预后生存具有重要的意义^[7]。

APACHE-Ⅱ评分是临床常用的评价 ICU 患者病情严重程度的临床标准,本研究结果也发现死亡组患者 APACHE-Ⅱ评分显著高于生存组患者($P<0.05$),与前期研究结果相似^[8]。PCT 可作为细菌感染的标志物,是一种无活性的降钙素前体功能蛋白,在健康人群的血液中水平较低,一般无法检测出。而在细菌感染等病理条件下,PCT 大量释放,在感染初期即明显增高,并保持在较高水平,且其血清水平与感染严重程度密切相关^[9]。本研究结果显示,两组患者 PCT₋₁和 PCT₋₃差异无统计学意义($P>0.05$),表明初始 PCT 水平与预后关系不大;在入院第 5、7 天时,生存者患者 PCT₋₅、PCT₋₇显著下降,并低于死亡组患者。提示第 5 天时,血清 PCT 水平才具有预测价值。有报道认为,感染前期的血清 PCT 水平对脓毒症的诊断具有重要价值,初期的 PCT 值与预后相关不明显,对预后的评估有一定的局限性^[10]。有学者提出动态监测血清 PCT 的变化水平对预后的评估更为准确^[11]。本结果中生存组患者 PCT_c呈现上升的趋势,表明在治疗过程中炎症得到有效的控制,PCT 释放减少。死亡组患者 PCT₋₃水平小幅度下降后再次升高,PCT_c降低,提示 PCT 持续释放,炎症未能有效控制或加重,考虑可能与感染控制效果差、出现耐药性等相关。HOCHREITER 等^[12]研究发现,在感染的 72 h 内,重度脓毒症患者血清 PCT 水平下降至初始水平的 50%,28 d 病死率更低;血清 PCT 水平下降不明显患者 28 d 病死率较高,这与本文研究结果一致。表明早期动态监测 PCT_c能够作为评估脓毒症患者预后的有效指标。

综上所述,血清 PCT 绝对值并不能作为判断重度脓毒症患者预后的有效指标,PCT_c则可以作为评估患者预后生存状况的良好指标,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 王正国,张良.脓毒症研究进展[J].中华创伤杂志,2015,(上接第 2116 页)

走出误区[J].中华内科杂志,2016,55(6):417-419.

[10] 黄宁,王世辉,赵艳芳.基层医院 ICU 重症感染患者致病微生物临床特点及耐药性分析[J].蚌埠医学院学报,2017,42(2):259-261.

[11] 任兵,王在义.真菌感染的诊断与治疗新进展[J].临床肺科杂志,2014,19(1):140-142.

31(6):481-483.

[2] 刘慧琳,刘桂花,马青变.降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):298-301.

[3] GARNACHO-MONTERO J, HUICI-MORENO M J, GUTIERREZ-PIZARRAYA A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis[J]. Critical Care, 2014,18(3):R116-R121.

[4] 尹小燕,乔建瓯.甲状腺激素、降钙素原和 C-反应蛋白对脓毒症患者病情及预后评估的价值[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(2):162-165.

[5] DE AZEVEDO J R, TORRES O J, BERALDI R A, et al. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment[J]. J Crit Care, 2015,30(1):219. e9-219. e12.

[6] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013,41(2):580-637.

[7] 黄新文,王晋鹏,李海林,等.血清 C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值[J].中华医学杂志,2014,94(27):2106-2109.

[8] 张天卿,沈淑男,胡哲清,等.降钙素原对脓毒症鉴别诊断及预后监测的方法评价[J].中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(1):87-89.

[9] 于湘友,郗晓婧,钟华,等. PCT 清除率用于评估 ICU 脓毒症患者预后的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):205-208.

[10] 陈太碧,文英旭,邢柏,等.血清 N 端脑钠肽前体和降钙素原水平在脓毒症患者中的表达及相关性分析[J].重庆医学,2017,46(14):1924-1926.

[11] 查君敬,黄利娟,方长太,等.脓毒症患者血清白细胞介素-6、降钙素原及 C-反应蛋白与 SOFA 评分的相关性[J].实用医学杂志,2015,31(22):3738-3740.

[12] HOCHREITER M, KOHLER T, SCHWEIGER A M, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial[J]. Crit Care, 2009,13(3):R83-R90.

(收稿日期:2017-12-14 修回日期:2018-02-26)

[12] 贺密会,裴保香,钟晓龙.296 例医院内真菌感染分析[J].中国药物应用与监测,2012,9(1):40-42.

[13] 徐浩,李倩,蒋静涵,等.伏立康唑治疗老年慢性阻塞性肺病合并侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2015,35(1):235-236.

(收稿日期:2017-11-26 修回日期:2018-02-26)