

〔文章编号〕 1007-0893(2022)18-0069-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.021

重症监护室患者深部真菌感染的病原菌分布特点及其耐药性分析

谢印容 廖蕴惠*

(厦门市中医院, 福建 厦门 361015)

〔摘要〕 **目的:** 探讨重症监护室 (ICU) 患者深部真菌感染的病原菌分布特点及耐药性。**方法:** 选择 2020 年 1 月至 2021 年 6 月厦门市中医院 ICU 收治的 137 例患者作为研究对象, 137 例 ICU 患者送检标本 816 份, 分离出真菌 410 株, 均进行病原菌鉴定及药敏试验, 分析 ICU 患者深部真菌感染的病原菌分布特点及耐药性。**结果:** 410 株深部真菌主要为白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌及克柔假丝酵母菌, 分别占比 39.51%、17.07%、11.22%、10.00%; 410 株深部真菌标本主要来源于痰液、尿液、粪便及引流液, 分别占比 38.05%、18.05%、15.61%、6.83%; 克柔假丝酵母菌及热带假丝酵母菌对氟康唑、伏立康唑及伊曲康唑耐药性较高, 耐药率在 15.00% 以上, 对 5-氟尿嘧啶、两性霉素 B 及制霉菌素较敏感, 其中克柔假丝酵母菌对氟康唑的耐药率在 50.00% 以上; 白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌对伊曲康唑、氟康唑的耐药率在 5.00% 以上, 对 5-氟尿嘧啶、两性霉素 B 及制霉菌素较敏感。**结论:** ICU 深部真菌感染标本以痰液为主, 菌种以白色假丝酵母菌为主, 且不同病原菌耐药性不同, 应结合 ICU 患者的病原菌情况, 合理选用抗真菌药物。

〔关键词〕 重症监护室; 深部真菌感染; 病原菌分布; 耐药性分析

〔中图分类号〕 R 379 〔文献标识码〕 B

重症监护室 (intensive care unit, ICU) 中的患者因病情较重、侵入性检查治疗较多, 加上长期卧床, 导致免疫力低下, 损伤生理屏障功能, 易导致深部真菌感染, 且感染菌种较多, 感染率高^[1]。真菌是一种真核微生物, 具有细胞核、细胞壁结构, 无性繁殖和有性繁殖是真菌的繁殖方式, 因此, 在人体出现真菌感染后, 真菌可在体内迅速生长、繁殖^[2]。真菌感染相较于细菌感染, 患者并无特异性临床症状, 临床诊断存在一定的困难, 易出现误诊或漏诊, 同时真菌感染可选用的抗真菌药物较少, 预后较差^[3]。研究指出, 美国白色假丝酵母菌的感染发生率在 20%, 亚洲国家为 10%, 欧洲国家为 15%, 病死率高达 40%^[4]。因此, 分析 ICU 患者深部真菌感染的分布情况及耐药性, 以指导临床治疗方案的调整, 改善患者的预后十分必要。基于此, 本研究对 2020 年 1 月至 2021 年 6 月厦门市中医院 ICU 收治的 137 例患者进行了分析, 重点观察 ICU 患者的深部真菌耐药分布特点及耐药性情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月厦门市中医院 ICU

收治的 137 例患者作为研究对象。纳入标准: 均进行病原菌检测; 均进行病原菌鉴定及药敏试验; 患者本人或其家属知晓本研究方案, 并同意参与。排除标准: 有既往精神病史; 妊娠期哺乳期妇女; 近期使用抗菌药物; 合并恶性肿瘤。137 例患者中, 男性 78 例, 女性 59 例; 年龄 35~79 岁, 平均年龄 (58.62±5.61) 岁; 入院季节: 春季 26 例, 夏季 42 例, 秋季 39 例, 冬季 30 例; 居住地: 乡镇 84 例, 城市 53 例。患者共送检包括痰液、尿液、血液、引流液伤口分泌物等标本 816 份, 将同一患者、同一时间及相同部位重复送检标本剔除后, 共分离出真菌 410 株。

1.2 标本来源

(1) 血液: 在患者出现高热寒战后 2 h 采集静脉血 5 mL 立即送检; (2) 尿液: 在无菌尿培养管中留取患者的清洁中段尿, 采用 75% 乙醇对留置尿管的患者消毒导管采集部位, 并在导尿管中采用无菌注射器采集尿液 (5~10 mL), 立即送检; (3) 痰液: 收集患者的清晨第一口痰, 在采集前, 嘱咐患者漱口 (清水或 0.9% 氯化钠注射液) 3 次以上, 用力咳出深部痰液, 对于无法自主排痰或排痰能力较差的患者可辅助拍背排痰或采用纤维支气管镜将痰液吸出; (4) 无菌体液 (腹水、胆汁、脓

〔收稿日期〕 2022-07-28

〔作者简介〕 谢印容, 女, 主管技师, 主要从事医学检验工作。

〔*通信作者〕 廖蕴惠 (E-mail: 946631585@qq.com; Tel: 18059812210)

液及胸腔积液等)：对于无菌体液采用无菌穿刺的方法取出 (> 3 mL)，将取出的无菌体液放入无菌试管中，立即送检；(5) 伤口分泌物：对于已破溃的化脓灶和开放性感染应采用无菌 0.9% 氯化钠注射液对表面污染菌冲洗，对深部分泌物采用灭菌拭子进行采集，采用无菌注射器对闭合性脓肿的脓汁进行抽取，放于无菌试管中，立即送检；(6) 粪便：采用保存液或 0.9% 氯化钠注射液将直肠拭子湿润后，插入肛门内 4~5 cm，轻轻转动，放于无菌容器内送检。

1.3 菌种鉴定及药敏试验

对所有采集标本先进行涂片镜检，若镜检结果显示出现大量的孢子与菌丝，进行真菌培养，将标本分别在沙堡弱培养基或血平板上接种，置 37 °C 培养 24~48 h，若培养结果为念珠菌属的待鉴定菌株，应在科玛嘉念珠菌显色培养基上分别划线接种，置 35 °C 培养 72 h，每 24 h 观察依次菌落的色彩，菌种鉴定采用 VITEK-32 全自动微生物分析系统 (法国生物梅里埃公司)，依据菌落生长特点及镜下菌丝、孢子特征鉴定沙堡弱培养基生长为非酵母类真菌，必要时做钢圈小培养鉴定。药敏试验采用 Fungs 3 真菌药敏试验试剂盒，所有操作均按照仪器操作及试剂盒说明书进行，按照美国临床和实验室标准化协会 M27-S4 标准^[5]判读药敏结果，检测药物包括伏立康唑、5-氟尿嘧啶、氟康唑、两性霉素 B、伊曲康唑及制霉菌素，采用卫生部临床检验中心提供的质控菌株：克柔念珠菌 ATCC 14053、白色念珠 ATCC 6258。

1.4 统计学方法

采用 EXCEL 建立数据库，计数资料用例数、百分比表示，对 410 株深部真菌分布特点及耐药性进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 深部真菌的分布情况

410 株深部真菌主要为白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌及克柔假丝酵母菌，分别占比 39.51%、17.07%、11.22%、10.00%，见表 1。

表 1 深部真菌分布情况

菌种	株数/株	占比/%
白色假丝酵母菌	162	39.51
光滑假丝酵母菌	70	17.07
近平滑假丝酵母菌	32	7.80
热带假丝酵母菌	46	11.22
赭色掷孢酵母菌	21	5.12
克柔假丝酵母菌	41	10.00
奥摩毕赤酵母菌	20	4.88
其他真菌	18	4.39
合计	410	100.00

2.2 深部真菌感染标本的来源情况

410 株深部真菌标本主要来源于痰液、尿液、粪便及引流液，分别占比 38.05%、18.05%、15.61%、6.83%，见表 2。

表 2 深部真菌感染标本来源情况

标本	株数/株	占比/%
痰液	156	38.05
尿液	74	18.05
粪便	64	15.61
引流液	28	6.83
腹水	27	6.59
支气管肺泡液	20	4.88
血液	17	4.15
胸腔积液	10	2.44
脓液	5	1.22
胆汁	4	0.98
伤口分泌物	3	0.73
穿刺液	2	0.49
合计	410	100.00

2.3 主要深部真菌对常用抗真菌药物的耐药性分析

克柔假丝酵母菌及热带假丝酵母菌对氟康唑、伏立康唑及伊曲康唑耐药性较高，耐药率在 15.00% 以上，对 5-氟尿嘧啶、两性霉素 B 及制霉菌素较敏感，其中克柔假丝酵母菌对氟康唑的耐药率在 50.00% 以上；白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌对伊曲康唑、氟康唑的耐药率在 5.00% 以上，对 5-氟尿嘧啶、两性霉素 B 及制霉菌素较敏感，见表 3。

表 3 主要深部真菌对常用抗真菌药物的耐药性分析结果

抗菌药物	(n (%))			
	白色假丝酵母菌 (n=162)	光滑假丝酵母菌 (n=70)	热带假丝酵母菌 (n=46)	克柔假丝酵母菌 (n=41)
氟康唑	9(5.56)	5(7.14)	8(17.39)	21(51.22)
伊曲康唑	11(6.79)	13(18.57)	12(26.09)	11(26.83)
伏立康唑	5(3.09)	6(8.57)	10(21.74)	12(29.27)
5-氟尿嘧啶	2(1.23)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
两性霉素 B	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
制霉菌素	1(0.62)	1(1.43)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨论

真菌广泛分布于空气、水体、土壤及动植物中，大多数的真菌属于条件致病菌，且多存在于人体的口腔黏膜及皮肤，因 ICU 患者病情较重，存在免疫力低下，基础疾病较重，侵入性操作较多，且患者多长期使用广谱抗菌药物，导致体内菌群紊乱，易继发真菌感染^[6]。且有研究指出，深部真菌感染早期并无明显症状，常被原发疾病症状所掩盖，加上临床诊断存在一定的局限性，导致临床误诊漏诊率较高，增加疾病治疗难度，不利于患者的预后^[7]。因此，分析 ICU 患者深部真菌分布特点

及耐药性,可能会对临床治疗方案的调整有指导意义。

相关研究指出,住院患者的深部真菌感染以白色假丝酵母菌为主,占比高达 49.9%^[8]。本研究结果显示,410 株深部真菌主要为白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌及克柔假丝酵母菌,分别占比 39.51%、17.07%、11.22%、10.00%,和上述研究结果相似,提示 ICU 患者的深部真菌感染以白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌及克柔假丝酵母菌为主。分析原因:白色假丝酵母菌的菌丝形成较快且多,吞噬的可能性较低,并可分泌磷脂酶、磷脂酶 A,对自身不被外界侵犯进行保护,导致 ICU 患者深部真菌感染白色假丝酵母菌占比较高;在深部真菌感染标本来源情况方面,本研究结果显示,410 株深部真菌标本主要来源于痰液、尿液、粪便及引流液,分别占比 38.05%、18.05%、15.61%、6.83%。分析原因:ICU 患者多数使用呼吸机或留置导尿管或气管插管,导致原有尿道或上呼吸道的生理屏障功能失去作用,为致病菌进入机体深部创造机会,加上 ICU 患者需长期卧床,不能及时将痰液、尿液排出,导致泌尿系统及肺部成为常见的真菌感染部位,继而导致痰液及尿液的深部真菌标本占比较高^[9]。

在耐药性分析方面,药敏试验结果显示,主要深部真菌对伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑等唑类抗真菌药物有较高的耐药性,而对于 5-氟尿嘧啶、两性霉素 B 及制霉菌素耐药性较低。分析原因:三唑类药物伏立康唑抗菌谱较广,在体内对耐伊曲康唑、氟康唑的白色假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌有较好的活性,可作用在真菌依赖细胞色素 P450 的 14 α -醇去甲基酶,对麦角固醇的合成急性抑制,继而对真菌细胞壁结构造成影响;唑类药物因过度表达药物外排泵基因,将耐药真菌主动外排药物的能力增强,同时通过将膜通透性降低,减少进入真菌细胞内的药物,继而减少唑类抗真菌药物的累积;此外,耐药真菌的细胞色素 P45014DM 编码基因 *-erg11* 发生基因突变,改变 14 α -去甲基化酶结构,降低与唑类抗真菌药物的亲和力,继而增加唑类药物的耐药性^[10]。两性霉素 B 为广谱抗真菌药物,其通过与真菌细胞膜中的麦角固醇结合,干扰代谢,将细胞膜的通透性增加,导致真菌细胞死亡,并氧化损伤真菌细胞膜,在治疗深部真菌感染中有重要作用,对深部真菌有较高的敏感性,但其有严重不良反应,如溶血、肾脏毒性等,限制其临床应用^[11];5-氟尿嘧啶为抗真菌药,可对核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)以及脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的合成进行干扰,其抗真菌谱狭窄,且有明显毒性作用^[12]。可见不同 ICU 患者深部真菌感染使用抗真菌药物的耐药性及药物毒性不一,临床在对 ICU 患者深部真菌感染进行治疗时,应进行真菌的培养分离及药敏试

验,根据试验结果,合理选用抗真菌药物,并在治疗过程中针对病原菌变化对抗真菌药物进行调整,以提高临床治疗效果,改善 ICU 患者的预后。

综上所述,ICU 深部真菌感染标本以痰液为主,菌种以白色假丝酵母菌为主,且不同病原菌耐药性不同,应结合 ICU 患者的病原菌情况,合理选用抗真菌药物,以提高临床治疗效果,改善 ICU 患者的预后。

〔参考文献〕

- (1) 牟娜,甄娜,王玉宁,等. 2017-2019 年衡水市医院深部真菌感染致病菌分布及耐药性分析(J). 中国消毒学杂志, 2021, 38(3): 175-178.
- (2) Leszczuk A, Pieczywek PM, Gryta A, et al. Immunocytochemical studies on the distribution of arabinogalactan proteins (AGPs) as a response to fungal infection in Malus x domestica fruit (J). Sci Rep, 2019, 9(1): 17428.
- (3) 王艳, 剧一. 2017 至 2019 年老年患者感染主要病原菌分布及耐药性分析(J). 河北医药, 2021, 43(17): 2699-2703.
- (4) 岳磊, 朱秀梅, 张婷, 等. 重症监护病房患者深部真菌感染情况分析(J). 检验医学与临床, 2019, 16(19): 2837-2839.
- (5) 陈民钧. 美国临床实验室标准化委员会 2004 年版有关药敏试验标准化更新要点(J). 中华检验医学杂志, 2005, 28(9): 449-451.
- (6) Han Y, Liu Y, Ma X, et al. Antibiotics Armed Neutrophils as a Potential Therapy for Brain Fungal Infection Caused by Chemotherapy-induced Neutropenia (J). Biomaterials, 2021, 42(274): 120849.
- (7) 徐子迪, 吴玉筠, 王莹莹, 等. 某儿童医院重症监护病房导管相关性血流感染的病原菌分布与耐药性分析(J). 中国消毒学杂志, 2021, 38(5): 345-347, 351.
- (8) Hamilton DO, Tosin L, Alexander H, et al. Can Beta-D-Glucan testing as part of the diagnostic pathway for invasive fungal infection reduce anti-fungal treatment costs? (J). Med Mycol, 2022, 60(5): myac034.
- (9) 栗方, 李志荣, 赵建宏, 等. 2016-2017 年河北地区侵袭性真菌感染的病原菌分布特征(J). 中国真菌学杂志, 2019, 14(5): 257-263.
- (10) 戴红因, 魏育芳, 刁静, 等. 2015-2019 年甘肃医学院附属医院慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者继发肺部真菌感染率趋势及耐药性分析(J). 现代药物与临床, 2020, 35(1): 170-174.
- (11) Zaidi KU, Shah F, Parmar R, et al. Anticandidal synergistic activity of Ocimum sanctum and fluconazole of azole resistance strains of clinical isolates (J). J Mycol Med, 2018, 28(2): 289-293.
- (12) 陈丽敏, 孙荣强. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部真菌感染的相关危险因素与耐药性分析(J). 中国卫生检验杂志, 2019, 29(23): 2906-2909.