

• 综 述 •

念珠菌性血流感染的流行病学研究进展

李 丁 综述, 张 鹏 审校

(天津医科大学附属肿瘤医院检验科 300060)

关键词:念珠菌属; 微生物敏感性试验; 血流感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)01-0055-03

近 20 年来,真菌性血流感染的发病率在不断增加,NCHS 报道医院真菌性血流感染的患者近 10 年来增长了 3 倍^[1]。念珠菌性血流感染在不同地区的发病率、主要致病菌以及不同菌株对药物的敏感性都有一定差异,因此念珠菌性血流感染的流行病学的多中心、动态观察分析对帮助认识及治疗疾病都有着很重要的意义。

1 念珠菌性血流感染的主要危险因素

目前,大部分的文献报道的主要危险因素包括:血液透析、侵袭性治疗手段的应用(如中心静脉导管、导尿管、机械通气等)、大范围的胃肠道手术、广谱抗生素的应用、念珠菌的多部位或持续性定植、一些潜在的疾病(糖尿病、接受移植的患者、肿瘤患者尤其是造血系统恶性疾病的患者、HIV 感染者及肾衰患者)^[2-4]。

Chang 等^[4]分析了 1998~2006 年巴西 96 例念珠菌性血流感染的患者,发现与合并一定危险因素的新生儿和老年患者相比,其他年龄患者发生念珠菌性血流感染的风险更高,96 例患者中 44.8% 为儿童,58.1% 为新生儿,其中主要为早产儿和低体质量儿。而 60 岁以上的患者 71.4% 进行过手术,61.9% 有过机械通气,新生儿和老年患者的死亡率(70.0% 和 80.9%) 远高于平均死亡率(56.3%)。

由多种念珠菌造成的血流感染的报道很少见,但更为凶险。Boktour 等对比分析了发生血流感染(33 例)与单一念珠菌性血流感染的患者(66 例),发现白血病、中性粒细胞长期减少、感染前 1 个月接受化疗及 APACHE II 评分大于或等于 16 的患者更倾向于发生血流感染,这提示血流感染的发生标志着宿主防御系统的严重损害,以及化疗药物对宿主黏膜的严重损伤,但是由于不同念珠菌菌落形态相似,可能会造成对血流感染报道的偏低,推测实际血流感染发生率高于文献报道。

多中心的念珠菌定植目前被认为是发生侵袭性念珠菌感染的独立危险因素^[5]。Charles 等研究发现一些引起念珠菌性血流感染的危险因素,如大范围的胃肠道手术、广谱抗生素的应用、侵袭性治疗手段的应用同样是引起念珠菌定植指数(CI)增高的危险因素,这也从另一面证明了 CI 的增高是发生念珠菌性血流感染的前兆。CI 的阈值定为 0.5,很多 ICU 已经把检测 CI 作为常规工作,根据此结合其他危险因素对患者进行抢先治疗,并取得了一定的疗效,且相比以往使用的预防性抗真菌治疗未发现光滑念珠菌及克柔念珠菌感染的增高^[3-6]。虽然念珠菌定植的检测集中在非无菌部位,但是对于尿液或胃液的检测在一定程度上反映了相关部位黏膜的损害或菌群分布的失调,在患者经历了大手术或存在严重疾病的情况下,上述部位的优势菌容易发生移位造成血流感染,这也是根据 CI 进行抢先治疗的依据之一。León 等^[5]将多中心的真菌定植结合完全肠外营养、手术及严重的脓毒症综合对念珠菌性血流感染的风险进行评分,具体为:念珠菌评分=0.908×完全肠外营养

+0.997×手术+1.112×多中心念珠菌定植+2.038×严重脓毒症,认为评分大于 2.5 为判断阈值,并指出该评分系统能有效帮助判断真菌感染风险,开展早期抗真菌治疗。

2 念珠菌性血流感染的发生率

Voss 报道荷兰院内念珠菌性血流感染中分离出的非白色念珠菌从 1987 年的 20% 上升到 1995 年的 40%。近期念珠菌性血流感染发生率最高的报道来自巴西 11 个中心的调查,为 3.7/10 000 人,其次是美国,发生率为 1.5/10 000 住院天数,韩国的发生率为 1.2/10 000 住院天数,欧洲相对较低,荷兰 1996~2001 年对 5 所教学医院的调查数据显示发生率为 0.65~1.21/10 000 住院天数,苏格兰地区报道的年发生率为 4.8/100 000 人,西班牙 2002~2003 年的调查发生率为 0.17/10 000 住院天数^[7-10]。从上述报道可发现念珠菌性血流感染的发生率有很强的地域性,拉丁美洲的发生率相对较高,其中缺少医疗资源,发展中国家医院抗感染不足,ICU 病房缺少护理人员,高危患者缺少抗真菌治疗药物可能是其中的一些原因,但是美国的念珠菌性血流感染发生率高于欧洲,说明上述原因并不完全。

3 造成念珠菌性血流感染的主要致病菌及对抗真菌药物的敏感性

白色念珠菌作为念珠菌性血流感染最主要的感染菌株,在世界各地的报道中均占首位,但比率有所不同。拉丁美洲一项多中心的研究共从血液分离出 103 株念珠菌,其中白色念珠菌占 42%,与美国(45%)、亚洲(37%~49%)及中东地区(39.5%)的报道相似^[11-13]。但加拿大与上述地区的报道不同,白色念珠菌占念珠菌性血流感染的 53%~74%,和欧洲(50%~53%)的报道相似^[9-10]。研究认为,由于白色念珠菌在身体各部位的定植较常见,考虑其是内源性感染,在体内菌群失调及患者免疫力低下时移位造成血流感染,这可能是白色念珠菌感染率高的原因之一。关于白色念珠菌对唑类的耐药性在各地均很少见,中东地区报道有 3.8% 的白色念珠菌耐氟康唑,其他地区的报道远低于此,因此,有学者认为在对此进行治疗时,可以不进行药敏实验,只是在治疗失败时进行药敏实验,但有报道表明白色念珠菌对氟康唑的 MIC 值有增高的趋势,尚未见其对伏立康唑和泊沙康唑 MIC 值增高的报道。

光滑念珠菌是引起血流感染的主要非白色念珠菌之一,在不同的地区所占比率不同。在北美和欧洲占非白色念珠菌的第 1、2 位,Trick 等认为,1989~1999 年美国重症患者念珠菌性血流感染中光滑念珠菌是各种念珠菌中唯一增加的菌株。而在拉丁美洲、亚洲和中东地区光滑念珠菌引起的血流感染仅位于非白色念珠菌性血流感染的第 3 位,有报道认为,光滑念珠菌的增多及地域差别可能与其对唑类抗真菌药物的敏感性较低有关,预防性使用唑类制剂就会使敏感性低的光滑念珠菌被选择出来,造成此类菌株的感染增多,从上述的地区分布来

看,欠发达地区血液中检出的光滑念珠菌少于发达地区,可能与抗真菌药物的应用较少有关,但目前尚未在大样本的人群中证实这一点。光滑念珠菌血症在新生儿和儿童中少见,但是随着年龄的增加发生率增高,并且在造血系统恶性疾病的患者中多见,原因尚不清楚。光滑念珠菌对唑类的耐药率及 MIC 值高于白色念珠菌,对氟康唑的耐药率为 3.7%~13.3%,其中新加坡的报道最高,为 13.3%,其余地区的报道均小于 7%,但是光滑念珠菌对氟康唑剂量依赖性敏感的发生率很高,新加坡、苏格兰、荷兰和韩国的报道分别高达 66.7%、54.5%、55.6%和 38.0%,并且也有对多种唑类抗真菌药物交叉耐药的报道,ECMM 的数据发现有 3 株氟康唑耐药的光滑念珠菌对伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑的敏感性下降,新加坡报道了 2.2%的光滑念珠菌对伏立康唑的敏感性下降,但未说明其是否同时对氟康唑耐药,其他地区的报道尚未见光滑念珠菌对伏立康唑和泊沙康唑的敏感性下降。

热带念珠菌和近平滑念珠菌引起的血流感染率在不同地区的报道与光滑念珠菌恰好相反,在北美和欧洲占非白色念珠菌引起的血流感染的第 2、3 位,而在拉丁美洲、亚洲和中东地区则位于第 1 位,这可能与地域环境有关,但目前对此分布差别的原因尚未见到相关研究。热带念珠菌与手术、肿瘤有关(71%和 58%的热带念珠菌性血流感染发生在手术和肿瘤患者中),Tortorano 等报道其对氟胞嘧啶有高耐药性(30%),但其他文献关于热带念珠菌对氟胞嘧啶耐药率的报道较低(0%~9.3%)。热带念珠菌对唑类药物的耐药较少见,较高的报道来自美国(6%),除新加坡报道了 2.7%的热带念珠菌对伏立康唑敏感性下降外,未见其他有关对伏立康唑的敏感性下降的报道,尽管热带念珠菌对唑类耐药率低,但有数据显示存在伊曲康唑和氟康唑同时耐药的热带念珠菌。近平滑念珠菌为外源性致病菌,存在于皮肤和黏膜表面,已知其与导管等生物装置的表面有亲和力,能形成生物菌膜,在医院中的传播主要通过护理人员的手,并与医院环境有关,这可能也是近平滑念珠菌在欠发达地区发生率较高的原因之一,大部分研究表明其常感染新生儿和婴幼儿,但苏格兰的一项研究中仅包括 4 例新生儿,而其所研究的人群中近平滑念珠菌的发生率较高,不能证明上述观点。近平滑念珠菌性血流感染的死亡率为 23%,低于白色念珠菌。血液中分离出的近平滑念珠菌对唑类的敏感率高,有报道其对氟康唑和伏立康唑的敏感率分别为 93.1%和 96.8%,尚未有对多种唑类制剂同时耐药的近平滑念珠菌的报道。

克柔念珠菌的感染在造血系统疾病的患者和移植患者中很常见,并且发生克柔念珠菌血症的患者之前 70%有克柔念珠菌的定植,说明其为内源性感染。克柔念珠菌对氟康唑固有耐药,在接受氟康唑治疗的患者中有过暴发流行,并且易发生多药耐药。伏立康唑能与克柔念珠菌的细胞色素 P450 结合,从而抑制克柔念珠菌,有报道血液中分离出的克柔念珠菌对伏立康唑的敏感率高达 89%,未见有对卡泊芬净、阿尼芬净等棘白素类的耐药^[14]。但是 Hakki 等^[15]报道了 1 例从白血病患者中分离出的克柔念珠菌对卡泊芬净的敏感性下降。

4 结 语

念珠菌性血流感染的发生率在重症患者中不断增高,虽然白色念珠菌在念珠菌性血流感染中仍占首位,但是其他非白色念珠菌造成的血流感染正在逐渐升高,这可能与临床实验鉴定技术的不断完善及临床送检例数的不断增高有关。有关念珠菌对相关抗真菌药物耐药的报道不多见,并且有研究者认为在

治疗时不必提前进行药敏试验,但是这种观点的合理性值得进一步探讨。总之,预防及治疗念珠菌性血流感染已经成为临床的一大挑战,其流行病学调查对于分析发病原因,指导正确的预防和治疗有着重要意义。

参考文献

- [1] Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections[J]. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2007, 48(1):1-12.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK. Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(3):842-849.
- [3] Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, et al. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome[J]. Scand J Infect Dis, 2008, 40(2):145-153.
- [4] Chang MR, Correia FP, Costa LC, et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2008, 50(5):265-268.
- [5] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization[J]. Scand J Infect Dis, 2006, 34(3):730-737.
- [6] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients[J]. Crit Care Med, 2004, 32(12):2443-2449.
- [7] Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8):2816-2823.
- [8] Shin JH, Kim MN, Shin DH, et al. Genetic relatedness among *Candida tropicalis* isolates from sporadic cases of fungemia in two university hospitals in Korea[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25(8):634-640.
- [9] Verduyn Lunel F, Koeleman JG, Spanjaard L, et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands[J]. Neth J Med, 2006, 64(7):236-242.
- [10] Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland[J]. J Med Microbiol, 2007, 56(8):1066-1075.
- [11] Lee JS, Shin JH, Lee K, et al. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea[J]. Yonsei Med J, 2007, 48(5):779-786.
- [12] Tan TY, Tan AL, Tee NW, et al. A retrospective analysis of antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates from Singapore hospitals[J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37(10):835-840.
- [13] Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribu-

- tion and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait; a 10-year study[J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(2): 255-259.
- [14] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(2): 515-521.
- [15] Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(7): 2522-2524.

(收稿日期: 2010-05-05)