

• 论 著 •

恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染的病原学分布与耐药性分析

廖学峰, 李 汨

(湖南省湘潭市湘钢医院检验科, 湖南湘潭 411101)

摘要:目的 了解恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染的菌种分布, 诱发真菌感染的危险因素及对常用抗真菌药物的耐药性, 为临床治疗真菌感染提供依据。方法 对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月送检的 324 例恶性肿瘤患者标本进行真菌培养及药敏试验。结果 324 例恶性肿瘤患者标本中共检出真菌 96 株, 感染率为 29.6%。其中以呼吸道感染最多, 占 74.0%; 菌种以白假丝酵母菌为首, 占 67.7%, 其次是热带假丝酵母菌, 占 14.6%。抗菌药物的滥用、大量激素的使用及侵入性操作等是真菌感染的危险因素。5 种假丝酵母菌对伊曲康唑的耐药率最高, 对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 全敏感。结论 常见假丝酵母菌属对常用抗真菌药物已具有一定的耐药性, 临床应加强监测与控制, 并根据药敏试验结果合理选用抗真菌药物。

关键词: 恶性肿瘤; 医院获得性感染; 真菌; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)02-0215-02

Analysis on the pathogenic distribution and drug-resistance in malignant tumor patients with hospital-acquired fungus infection

Liao Xuefeng, Li Mi

(Department of Clinical Laboratory, Xianggang Hospital of Xiangtan City in Hunan, Xiangtan, Hunan 411101, China)

Abstract: Objective To explore the distribution character, the factors of infection and drug-resistance in malignant tumor patient with hospital-acquired Fungus infections, provide the basis for clinical treatment of fungal infections. **Methods** A total of 324 specimens were collected from malignant tumor patients, then cultured and did drug sensitive test from January 2012 to December 2013. **Results** There was 96 strains fungus were detected from 324 specimens, the infection rate was 29.6%. The most infection portion was respiratory accounting for 74.0%. The most bacteria type was *Candida albicans* accounting for 67.7%, followed by *Candida tropicalis* accounting for 14.6%. Antimicrobial drug abuse, a large number using of hormones and invasive procedures were risk factors for Fungus infections. The highest resistance drug of five major yeast-like Fungus was itraconazol, but these were all sensitive to 5-fluorocytosine and amphotericin B. **Conclusion** Common *Candida* has a certain resistance to commonly used antifungal agents, the monitoring and control of *Candida* should be strengthened, and use antifungal agents rationally according to the results of drug sensitive test.

Key words: malignant tumors; hospital-acquired infection; fungus; drug resistance

真菌已成为医院获得性感染的主要病原菌之一。由于广谱抗菌药物、免疫抑制剂、放疗、化疗及侵入性诊疗手段的应用, 肿瘤患者机体抵抗力下降, 菌群失调, 由真菌引起感染的概率更高, 而随着抗真菌药物的使用, 真菌的耐药率也在不断上升^[1]。本研究通过回顾性调查 2012 年 1 月至 2013 年 12 月 96 例恶性肿瘤患者合并医院获得性真菌感染的菌种分布, 诱发真菌感染的危险因素及对常用抗菌药物的耐药性, 以便为临床治疗真菌感染提供依据。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 本院 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日确诊恶性肿瘤患者 324 例。依据中华人民共和国卫生部试行的医院真菌感染诊断标准^[2], 以无菌操作采集恶性肿瘤合并获得性真菌感染患者标本, 包括痰液(晨起漱口后第 1 口痰, 且白细胞(WBC)大于或等于 25 个/高倍视野, 上皮细胞小于 10 个/低倍视野)、血液、胸腔积液、腹腔积液、尿液、粪便等标本, 连续 3 次分离到同种细菌且为优势菌, 判断为感染菌。

1.2 试剂与仪器 真菌鉴定板, 购自德国西门子公司; 药敏纸片由英国 Oxoid 公司提供; 西门子 MicroScan walkAway-40 全自动细菌鉴定仪, 购自德国西门子公司; 沙氏琼脂购自北京药品生物制品检定所; 显色琼脂培养基为法国科玛嘉公司产品。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离 按菌株分离操作规程^[3], 直接划种沙氏琼脂及显色琼脂, 30℃ 培养 24~48 h, 分离单个菌落。

1.3.2 菌种鉴定 将酵母菌菌落划种于显色琼脂上, 经 30℃ 培养, 24~48 h 后根据其颜色进行鉴定, 无法判定者用真菌鉴定系统进行鉴定。曲霉菌等通过生理盐水直接涂片镜检鉴定。

1.3.3 药敏试验 采用琼脂扩散(K-B)法进行抗菌药物药敏试验, 质控菌株为 ATCC90028 白假丝酵母菌。药敏试验参照 2012 版美国临床实验室标准协会(CLSI)相关标准进行结果判断。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件对数据进行处理及统计学分析, 计数资料以 n 或百分率表示。

2 结 果

2.1 标本来源分布 324 例恶性肿瘤患者经检测合并获得性真菌感染患者 96 例, 真菌感染率为 29.6%。恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染部位以呼吸道感染最多, 96 例阳性标本主要来自痰液(71 例, 占 74.0%), 其次来自尿液(11 例, 占 11.5%), 其他来自于粪便(7 例, 占 7.3%)、胸腔积液及腹腔积液(5 例, 占 5.1%)、血液(2 例, 占 2.1%)。

2.2 危险因素 96 例恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染的危险因素主要包括放疗、化疗、年龄大于 60 岁、基础疾病、抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂的使用等, 96 例患者存在以上危险因素的比例分别为 42.7%(41/96)、77.1%(74/96)、65.6%(63/96)、80.2%(77/96)、94.8%(91/96)、25.0%(24/96)和 19.8%(19/96)。

2.3 病原菌分布 引起本院恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染主要病原性真菌为白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌, 分别占 67.7%(65/96)、14.6%(14/96)、9.4%(9/96)。另外, 克柔假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌、曲霉菌、其他菌种分别占 3.1%(3/96)、2.1%(2/96)、2.1%(2/96)、1.0%(1/96)。

2.4 药敏分析 5 种主要酵母样真菌对伊曲康唑的耐药率最

高,对氟康唑、酮康唑和氟康唑均有不同程度耐药,对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 全敏感。见表 1。

表 1 5 种主要酵母样真菌对临床常用抗真菌药物耐药性分析[n(%)]

抗真菌药物	白假丝酵母菌 (n=65)	克柔假丝酵母菌 (n=14)	光滑假丝酵母菌 (n=9)	克柔假丝酵母菌 (n=3)	近平滑假丝酵母菌 (n=2)
5-氟胞嘧啶	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
两性霉素 B	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
氟康唑	3(4.6)	3(21.4)	2(22.2)	1(33.3)	1(50.0)
伊曲康唑	4(6.2)	4(28.6)	3(33.3)	1(33.3)	1(50.0)
伏立康唑	2(3.1)	3(21.4)	1(11.1)	1(33.3)	1(50.0)
酮康唑	3(4.6)	2(14.3)	2(22.2)	1(33.3)	1(50.0)

3 讨 论

近年来随着真菌感染率的不断上升,真菌感染已成为临床不容忽视的问题。真菌可存在于人体皮肤和黏膜,属条件致病菌,当机体免疫功能低下时,可造成机会感染。随着现代化医学技术的发展,恶性肿瘤患者的疗效得到了明显提高,但相关文献报道真菌感染已成为医院获得性感染的主要病原菌^[4],其较高的发病率和病死率严重影响患者的生命安全,临床医生应引起足够的重视。

本研究结果显示,引起恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染的危险因素主要有:(1)长期大量的广谱抗菌药物的使用,引起了体内微生态失衡,条件致病性真菌的繁殖而导致内源性真菌感染。(2)各类肿瘤的化疗导致了中性粒细胞的减少,甚至极度缺乏,引起机体抵抗力下降。(3)免疫抑制剂和糖皮质激素的长期、大量使用能抑制抗体炎性反应,导致吞噬细胞功能下降,抗体生成减少,最终引起机体免疫功能的下降。(4)恶性肿瘤患者本身存在基础疾病,年龄大于 60 岁,自身免疫功能低下。(5)相当一部分患者进行了侵入性检查与治疗,加上无菌操作过程不规范,器械消毒不严格,医务人员检查患者时未严格执行六步洗手法等造成外源性真菌感染^[5]。

324 例恶性肿瘤患者标本中共检出真菌 96 株,真菌感染率为 29.6%,恶性肿瘤患者真菌感染标本类型以痰液为主,占 74.0%;其次为尿液和粪便,分别占 11.5%和 7.3%。说明恶性肿瘤患者真菌感染的部位主要为呼吸系统,医护人员在对肿瘤患者的治疗和护理过程中,应加强对呼吸系统的观察和护理。恶性肿瘤患者在住院治疗期间,由于卧床时间较长,呼吸道分泌物容易沉积在肺泡表面而不能及时排出,咳嗽反射减弱,黏膜清除异物能力较差,易将痰误吸至下呼吸道造成感染;另外肿瘤患者由于基础疾病的存在和多种外在因素的影响,免疫功能低下,呼吸道纤毛功能受损,防御功能减退,不能及时将分泌物排出,吸痰吸氧等呼吸器械的使用,造成下呼吸道真菌感染^[6]。因此,医护人员在对肿瘤患者的治疗过程中要做好口腔护理,及时引流排痰,保持呼吸道通畅。病房要经常通风、换气,严格执行消毒隔离制度。

本研究结果还显示,恶性肿瘤患者医院获得性真菌感染的主要菌种是假丝酵母菌,以白假丝酵母菌最多,占 67.7%;其次为热带假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,分别占 14.6%和 9.4%。与国内相关文献报道基本一致^[7]。真菌感染特别是深部真菌感染,是恶性肿瘤患者常见并发症和死亡原因^[8]。而真菌感染中,白假丝酵母菌的致病性最强,能抑制人淋巴细胞的增殖反应,降低免疫功能,并可通过自身分泌的磷脂酶 A 黏附到宿主细胞上并大量繁殖,进而抑制淋巴细胞的免疫功能,从而使真菌侵入机体内大量繁殖^[9]。因此,在对肿瘤患者的治疗过程中,应加强病原学监测与支持治疗。

96 株酵母样真菌对所检测的 6 种抗真菌药物的耐药率不同。5 种主要酵母样真菌对伊曲康唑的耐药率最高,对氟康

唑、酮康唑和氟康唑均有不同程度耐药,对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 的耐药率均为 0.0%,应引起临床的重视。在临床治疗真菌感染时,应及时作细菌培养和药敏监测,合理使用抗真菌药物,以减少耐药株的产生。5-氟胞嘧啶单用效果不如两性霉素 B,易产生耐药性,可与两性霉素 B 合用以增强疗效(协同作用),两性霉素 B 通过影响细胞膜的通透性来抑制真菌的生长,对于多种真菌均具有良好抗菌作用^[10],但不良反应较大,在临床上治疗真菌感染时,二者一般不作为首选,临床应谨慎用药。氟康唑为全身白色念珠菌的首选药物,而且对热带念珠菌、近平滑念珠菌等有极好的抗菌活性,临床应用最为广泛;伊曲康唑抗菌谱包括念珠菌属、曲霉菌、隐球菌和组织胞浆菌等致病性真菌;伏立康唑和酮康唑具有广谱抗真菌活性,对多种曲霉菌和所有念珠菌,以及耐氟康唑的白色念珠菌均具有较强的抗菌活性^[11]。

恶性肿瘤患者在化疗及放疗后,医院内获得性真菌感染率的不断上升,已成为临床不容忽视的问题。同时,真菌感染临床表现呈多样性,且缺乏特异度,目前诊断方法中,缺乏灵敏度及特异度较高的诊断手段,导致确定真菌感染的难度大。因此,在临床工作中,应加强医护人员操作的消毒技术规范,建立严格的消毒隔离制度,加强病原学监测,同时依据药敏试验结果合理选用抗真菌药物。

参考文献

- [1] 朱波,陈艳华,陆一平,等. 恶性肿瘤患者并发医院真菌感染及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(1):122-123.
- [2] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志,2005,44(7):554-556.
- [3] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:871-885.
- [4] 姜慧仙,毛彩萍,徐笑红. 恶性肿瘤患者医院真菌感染相关因素调查及耐药分析[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(4):452-454.
- [5] 马东波,田蕊,贾要丽,等. 肺部真菌感染 139 例临床分析[J]. 河南医学研究,2013,22(1):33-35.
- [6] 周晓辉. 恶性肿瘤患者化疗放疗后真菌感染危险因素与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(11):2585-2587.
- [7] 陈建飞,钟志宏. 肺结核合并下呼吸道感染病原菌的分布及药敏分析[J]. 北京医学,2012,34(9):791-854.
- [8] 吕世良,贾勇士,吴树强. 恶性肿瘤患者放疗后真菌感染危险因素与耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(9):1772-1774.
- [9] 杨爱平,雷和月,刘军,等. 恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染菌种分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(1):79-81.
- [10] 黄振,陈小龙. 抗真菌剂两性霉素 B 的结构修饰[J]. 中国抗菌药物杂志,2010,35(8):571-575.
- [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.