

# 我院2009—2011年白色念珠菌检出率及其对氟康唑的耐药性变迁

赵德军<sup>1\*</sup>, 付维婵<sup>2</sup>, 胡昭宇<sup>1</sup>, 武静<sup>1</sup>, 曹雁<sup>1</sup>, 李金洋<sup>1</sup>, 田维涛<sup>1</sup>, 吴大贵<sup>1</sup>(1.解放军第44医院检验科, 贵阳550009; 2.解放军第44医院药剂科, 贵阳550009)

中图分类号 R378.2; R446.5; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)02-0146-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.20

**摘要** 目的:调查我院白色念珠菌的检出率及其对氟康唑耐药性的变化,为临床应用抗真菌药提供参考。方法:对我院2009—2011年白色念珠菌检出情况及其对氟康唑的耐药率进行统计分析。结果:我院2009—2011年念珠菌分离率上升了1.9%。白色念珠菌感染的病区分布以呼吸内科及老年病科最高,分别占43.0%、24.1%。3年间白色念珠菌在念珠菌中的构成比下降了5.8%,对氟康唑的耐药率上升了4.6%。结论:念珠菌分离率逐年增加;白色念珠菌在念珠菌中的构成比呈下降趋势,其对氟康唑的耐药率不断上升。临床应重视念珠菌的培养及药敏试验,合理使用抗真菌药。

**关键词** 白色念珠菌;氟康唑;耐药性;抗真菌药

## Changes of the Detection Rate of *Candida albicans* and Its Drug Resistance to Fluconazole in Our Hospital from 2009 to 2011

ZHAO De-jun<sup>1</sup>, FU Wei-chan<sup>2</sup>, HU Zhao-yu<sup>1</sup>, WU Jing<sup>1</sup>, CAO Yan<sup>1</sup>, LI Jin-yang<sup>1</sup>, TIAN Wei-tao<sup>1</sup>, WU Da-gui<sup>1</sup>(1. Dept. of Clinical Laboratory, No. 44 Hospital of PLA, Guiyang 550009, China; 2. Dept. of Pharmacy, No. 44 Hospital of PLA, Guiyang 550009, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for the reasonable use of antifungal drugs in the clinic by investigating the changes of the detection rate of *Candida albicans* in our hospital as well as the shifts in the resistance rate of it to fluconazole. **METHODS:** The detection of *Candida albicans* and the resistance to fluconazole in our hospital from 2009 to 2011 were analyzed statistically. **RESULTS:** The isolation rate of *Candida* increased by 1.9%. The distribution rate of *Candida albicans* infection in respiratory department and geriatric department was the highest (43.0%, 24.1%). The constituent ratio of *Candida albicans* in *Candida* decreased by 5.8%, while the drug resistance ratio to fluconazole increased by 4.6% during the past three years. **CONCLUSION:** The isolation rate of *Candida* increase year by year, while the constituent ratio of *Candida albicans* is decreasing. The drug resistance rate to fluconazole increase constantly. Therefore, we should pay attention to the cultivation and drug sensitive tests of *Candida* and rational use of antifungal drugs.

**KEY WORDS** *Candida albicans*; Fluconazole; Drug resistance; Antifungal drugs

白色念珠菌是一种条件致病菌,当机体免疫力低下时可侵入人体引起多部位感染,是深部念珠菌感染中的首位病原

菌<sup>[1]</sup>。对于白色念珠菌感染的治疗,临床上可供选择的药物有限,其中唑类抗真菌药氟康唑是临床上经验性治疗的首选

## 参考文献

- [1] 孙源,穆殿平,徐彦贵,等.我院2006—2010年抗菌药物应用与细菌耐药相关性分析[J].中国药房,2012,23(6):501.
- [2] 陈曼丹,辜红妮,林漫燕,等.开放性伤口感染的病原菌及其耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2008,29(5):404.
- [3] 张卓然.临床微生物学和微生物检验[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:174-194,279-325.
- [4] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement[S].2008: M100-S11, M2-A7.
- [5] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement[S].2008: 2A-26.
- [6] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement[S].2008: M100-S11, 2D-35.
- [7] 吴安华,任南,文细毛,等.全国医院感染监控网1998—1999年监测资料分析[J].中华医院感染学杂志,2000,10(6):401.
- [8] 温庆辉,郭志勤,黎凤英,等.近3年血培养中病原菌的分布及耐药状况分析[J].国际检验医学杂志,2008,29(2):109.
- [9] 徐英春,张小江,陈民钧,等.肠杆菌属的耐药调查及抗感染用药探讨[J].中华医院感染学杂志,2001,11(3):230.
- [10] 黄长武,李兴禄,陈维贤.临床主要病原菌耐药谱变化分析[J].中华医院感染学杂志,2002,12(6):416.
- [11] 沈少卿,蒋虹,许文芳.医院感染病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2007,17(3):323.
- [12] 卢岩.细菌耐药率与抗菌药物用量相关性分析及临床治疗对策[J].中国药房,2009,20(29):2274.

(收稿日期:2012-05-27 修回日期:2012-07-06)

\* 检验技师。研究方向:微生物学检验及研究。电话:0851-5723158。E-mail: jykzhaodejun@126.com

药<sup>[3]</sup>。近年来,随着氟康唑在临床的广泛应用,白色念珠菌对其耐药性不断上升,给临床治疗及医院感染的控制带来了严峻的挑战。为了解近几年来白色念珠菌的分离情况及其对氟康唑耐药性的变迁,为临床应用抗真菌药提供参考,笔者对我院2009—2011年白色念珠菌感染的分离情况及其对氟康唑的耐药性进行了分析统计。

## 1 资料与方法

### 1.1 菌株来源

2009—2011年我院住院患者送检的11 378份各种临床标本中检出念珠菌共1 407株(对同一患者同一部位连续检出的多株只计为1株)。

### 1.2 念珠菌的分离与鉴定

各类临床标本按常规方法接种沙氏培养基(血液标本先经血液增菌培养基进行增菌),经24~48 h培养后,涂片革兰染色镜检,查见孢子或菌丝者,再挑取典型菌落转种于科玛嘉念珠菌显色培养基,置于37℃培养24~48 h,通过观察菌落的颜色和形态特征鉴定到种(各种念珠菌在科玛嘉念珠菌显色培养基上的生长特性见表1)。对于念珠菌显色培养基不能鉴定的菌种(白色菌落),则采用法国生物梅里埃公司生产的ATB细菌鉴定分析及配套的ID 32C鉴定卡进行鉴定。

表1 科玛嘉念珠菌显色培养基结果判断

菌落颜色	念珠菌
绿色、翠绿色	白色念珠菌
蓝灰色、铁蓝色	热带念珠菌
粉红色、模糊有微毛、菌落较大	克柔念珠菌
紫色	光滑念珠菌
白色	其他念珠菌

### 1.3 念珠菌的药敏试验

采用ATB分析仪及配套的ATB FUNGUS 3药敏卡进行。将待测菌株用0.85%的盐水调制为2.0麦氏单位浓度菌液,取20 μl置于ATB F2培养基中,充分混匀后加入已包被好连续稀释浓度的抗真菌药物板条的小孔中,每孔加入135 μl,然后加盖后置于湿盒内于有氧条件下35℃孵育24 h。依据试剂盒说明书判断抗真菌药物的最低抑菌浓度(MIC),同时以白色念珠菌(ATCC 90028)作为质控对照菌株。

### 1.4 统计学方法

采用世界卫生组织(WHO)细菌耐药性监测中心推荐的WHONET 5.4统计软件进行数据分析。

## 2 结果

### 2.1 念珠菌的检出率

3年间,念珠菌的检出率由2009年的11.1%上升到2011年的13.0%,检出率上升了1.9%,见表2。

表2 我院2009—2011年念珠菌检出率统计

Tab 2 Detection rate of *Candida* in our hospital from 2009 to 2011

年份	送检标本数	念珠菌检出数	检出率, %
2009	2 464	273	11.1
2010	4 210	523	12.4
2011	4 704	611	13.0
合计	11 378	1 407	12.4

### 2.2 念珠菌感染的病区分布

1 407株念珠菌感染的病区遍及医院的各个科室,其中以

呼吸内科及老年病科所占比例较高,分别占43.0%、24.1%,见表3。

表3 1 407株念珠菌感染的病区分布

Tab 3 Distribution of 1 407 strains of *Candida* in wards

病区	念珠菌检出数	构成比, %
呼吸内科	605	43.0
老年病科	339	24.1
肿瘤科	129	9.2
重症监护病房	124	8.8
内分泌科	96	6.8
消化内科	58	4.1
神经外科	29	2.1
其他	27	1.9
合计	1 407	100

### 2.3 白色念珠菌在念珠菌中构成比的变化

1 407株念珠菌中,白色念珠菌996株,占70.8%;热带念珠菌184株,占13.1%;光滑念珠菌157株,占11.2%;克柔念珠菌48株,占3.4%;其他念珠菌22株,占1.6%。3年间白色念珠菌在念珠菌中的构成比呈下降趋势,由2009年的74.7%下降到2011年的68.9%,构成比下降了5.8%,见表4。

表4 我院2009—2011年白色念珠菌在念珠菌中的构成比统计

Tab 4 Constituent ratios of *Candida albicans* in *Candida* in our hospital from 2009 to 2011

年份	念珠菌株数	白色念珠菌株数	构成比, %
2009	273	204	74.7
2010	523	371	70.9
2011	611	421	68.9
合计	1 407	996	70.8

### 2.4 白色念珠菌对氟康唑耐药率的变迁

996株白色念珠菌对两性霉素B 100%敏感,对5-氟胞嘧啶、伏立康唑、氟康唑及伊曲康唑的耐药率分别为3.4%、4.5%、10.4%、13.7%。3年间,白色念珠菌对氟康唑的耐药率呈上升趋势,由2009年的7.8%上升到2011年的12.4%,耐药率上升了4.6%,见表5。

表5 我院2009—2011年白色念珠菌对氟康唑的耐药率统计

Tab 5 Drug resistance rates of *Candida albicans* to fluconazole in our hospital from 2009 to 2011

年份	白色念珠菌株数	对氟康唑耐药株数	耐药率, %
2009	204	16	7.8
2010	371	36	9.7
2011	421	52	12.4
合计	996	104	10.4

## 3 讨论

念珠菌是临床上常见的条件致病菌,也是医院感染中的重要病原菌。念珠菌引起的感染预后差、病死率较高,诊断及治疗十分困难,严重威胁着患者的生命健康,成为加速危重患者死亡的重要原因<sup>[3]</sup>。近年来,随着临床上各种广谱抗菌药物的使用及免疫力低下人群的增加,念珠菌感染问题显得日益突出。本调查资料显示,2009—2011年我院住院患者送检的11 378份各种临床标本共检出念珠菌1 407株,念珠菌的检出率为12.4%。虽然低于周咏梅等<sup>[4]</sup>报道江西南昌地区19.9%的分离率,但在3年间,念珠菌的检出率却呈逐年上升趋势,由2009年的11.1%上升到2011年的13.0%,检出率上升了

1.9%。因此,控制念珠菌的感染工作已刻不容缓,临床应进一步加强念珠菌感染的监控,积极探索念珠菌感染的相关诱因,以便制订出相应的预防和控制感染的方案,有效降低念珠菌感染的发生。

本调查结果还显示,念珠菌感染的病区分布主要以呼吸内科(43.0%)、老年病科(24.1%)、肿瘤科(9.2%)及重症监护病房(8.8%)最为常见,说明以上病区是念珠菌感染的高危病区。这主要是由于这些病区的患者年龄普遍较大,多数患者存在严重的基础疾病、抵抗力低下、病情复杂、住院时间长、因病情需要使用广谱抗菌药物及接受侵入性诊疗操作的机会较多,这些危险因素的存在导致以上病区患者成为念珠菌感染的易感人群<sup>[5-6]</sup>。在临床医疗中,要重视老年及危重患者念珠菌感染的监测,加大标本的送检力度。

念珠菌感染以白色念珠菌为主,在检出的1407株念珠菌中,白色念珠菌有996株,占70.8%。20世纪90年代,随着唑类抗真菌药的应用,念珠菌的感染问题有了一定改善;但随着临床的大量使用,造成念珠菌感染的菌种分布发生了变化,白色念珠菌在念珠菌中的构成比有所下降,而非白色念珠菌在药的筛选作用下逐渐成为优势菌群<sup>[7-8]</sup>。3年间,白色念珠菌在念珠菌中的构成比由2009年的74.7%下降到2011年的68.9%,构成比下降了5.8%。非白色念珠菌检出率的逐渐上升,成为抗真菌治疗的又一个难点。因此,有必要对念珠菌感染菌群构成变化进行动态监测,从而及时调整治疗方案以提高临床疗效。

氟康唑是一种新型抗真菌药,作用机制主要是通过竞争性抑制真菌细胞色素P<sub>450</sub>依赖性的14- $\alpha$ 脱甲基酶,影响麦角甾醇的合成,从而破坏真菌细胞膜的功能和作用而发挥抗真菌作用<sup>[9]</sup>。其具有抗菌谱广、水溶性大、毒性小、性质稳定、半衰期长和全身组织、体液分布广泛等特点,是临床早期经验性治疗白色念珠菌感染的首选药。近年来,由于氟康唑的广泛应用,尤其是将其用来预防高危人群的念珠菌感染,不可避免地导致耐药菌株的出现。表5调查结果显示,白色念珠菌对氟康唑的耐药率由2009年的7.8%上升到2011年的12.4%,耐药率上升了4.6%。白色念珠菌对氟康唑的耐药机制与其外排载体功能增强以及药物靶酶对药物的亲和力降低、靶酶产生过多、结构改变和过度表达等多种因素有关<sup>[10]</sup>。但氟康唑的不合理使用和过度应用却是造成耐药性不断上升的主要直接原因,耐药率的升高与氟康唑的用药频度呈显著正相关<sup>[11]</sup>。白色念珠菌对氟康唑耐药性的迅速上升应引起临床的高度重视。盲目地经验性使用氟康唑容易造成耐药菌株的出现及医院感染的传播和流行,故要加强对氟康唑使用的管理。临床用药应

根据药敏试验结果合理选用,以实现药物选择个体化治疗,防止白色念珠菌对氟康唑耐药率的逐步升高,避免面临无药可用的局面,最大限度地防止耐药菌株的出现及播散。

综上所述,念珠菌检出率逐年增高,白色念珠菌是念珠菌感染的主要菌种;随着氟康唑的广泛应用,白色念珠菌对其耐药性不断升高,而非白色念珠菌逐渐增加。临床应重视念珠菌感染,加强住院患者念珠菌感染的监控,及时掌握念珠菌的耐药现状及耐药性的变迁,合理使用抗真菌药,有效减少耐药菌株的产生;同时,要重视各种医疗器械和医务人员的手卫生,并严格执行消毒隔离制度,减少念珠菌交叉感染,从整体上预防、控制念珠菌的感染和传播。

## 参考文献

- [1] 赵德军,付维婵,田维涛,等.217株深部真菌感染的菌种分布与耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2009,19(6):1393.
- [2] 范晓云,汪浩,武晓兰,等.下呼吸道感染真菌感染的临床特点及耐药性分析[J].中国微生物学杂志,2011,23(6):546.
- [3] 赵德军,胡昭宇,武静,等.军队干部病房与普通病房患者下呼吸道感染病原菌对比分析[J].中国微生物学杂志,2010,22(11):1030.
- [4] 周咏梅,桂炳东,胡晓彦,等.下呼吸道感染真菌的分离鉴定及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(19):4179.
- [5] 鲍康身,马渝.我院ICU病房院内下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].中国药房,2011,22(10):894.
- [6] 冯兵,李科.我院呼吸科下呼吸道感染患者的细菌种类及耐药性分析[J].中国药房,2011,22(18):1686.
- [7] 孟祥红,董梅,孙红宁,等.328株念珠菌菌种分布及耐药性分析[J].中国真菌学杂志,2009,4(5):288.
- [8] 陈小艳.204株念珠菌医院感染现状及耐药性分析[J].中华全科医学,2011,9(8):1293.
- [9] 景伟芳,李春莉,王惠平.白色念珠菌506株对氟康唑和伊曲康唑的体外药敏试验[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(1):30.
- [10] 李莉,苏天璐,苗翠,等.白色念珠菌对临床常用抗真菌药物的耐药性分析[J].中国实验诊断学,2011,15(1):126.
- [11] 周陈西,刘孟娟,毛彩萍,等.白假丝酵母菌耐药与三唑类抗真菌药物应用相关性分析[J].医药导报,2011,30(10):1375.

(收稿日期:2012-06-07 修回日期:2012-06-17)

## 国家食品药品监督管理局修订转为处方药管理的含麻黄碱类复方制剂说明书

**本刊讯** 根据《关于印发药品类易制毒化学品专项整治行动实施方案的通知》(国食药监电[2012]38号)和《关于加强含麻黄碱类复方制剂管理有关事宜的通知》(国食药监办[2012]260号)的要求,麻黄碱含量超过30mg的复方制剂已从非处方药转为处方药管理。依据处方药的管理要求,国家食品药品监督管理局已对氯雷伪麻缓释片、复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊、氨酚氯雷伪麻缓释片、那敏伪麻胶囊、扑尔伪麻片和复方布洛伪麻缓释片说明书进行了核准,并于日前发布。

国家食品药品监督管理局要求,各省(区、市)食品药品监督管理局通知行政区域内药品生产企业在国食药监办[2012]260号文件规定的时限内,按公布的模板修订说明书和标签,并按补充申请事项提交省级食品药品监督管理局备案。同时,将修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位。相关药品生产企业还应主动跟踪该类药品临床应用的安全性情况,按规定收集不良反应并及时报告。