

# 我院细菌合并真菌感染或定植患者的临床特点及抗菌药物应用分析

钟慧<sup>1\*</sup>, 粟永俊<sup>2</sup>, 梁颖娥<sup>1</sup>(1. 南宁市第一人民医院药学部, 南宁 530022; 2. 南宁市第一人民医院检验科, 南宁 530022)

中图分类号 R379;R978.5;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)05-0628-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.18

**摘要** 目的:探讨医院内细菌合并真菌感染或定植患者的临床特点及真菌检出前抗菌药物应用情况。方法:回顾我院2010年3月—2012年6月住院的细菌合并真菌感染患者的资料并分析。结果:细菌合并真菌感染或定植主要以老年、低蛋白血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病患者为主,其分别占84.7%、39.7%、36.6%、30.5%;检出的病原菌以白色假丝酵母菌为主,占51.3%;尿标本培养出161株(占70.6%),痰标本培养出64株(占28.1%)。131例感染患者病死62例,死亡率高达47.3%。两性霉素B耐药率最低,占0.9%;伊曲康唑耐药率较高(占42.1%)。用药频度排序前5位分别为含 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复方制剂、第三/四代头孢菌素、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、抗厌氧菌类。结论:细菌合并真菌感染患者逐年增多,且老龄化、营养和免疫力低下以及合并基础性疾病的患者是双重感染的高发群体,且死亡率高。应重视真菌的变迁及双重感染的发生。

**关键词** 细菌;真菌;抗菌药物;感染

## Clinical Characteristics and Antimicrobial Application of Bacterial Combined with Fungal Infection or Colonization Patients in Our Hospital

ZHONG Hui<sup>1</sup>, LI Yong-jun<sup>2</sup>, LIANG Yin-e<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Nanning First People's Hospital, Nanning 530022, China; 2. Dept. of Laboratory, Nanning First People's Hospital, Nanning 530022, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the clinical characteristics and antimicrobial application of nosocomial bacterial combined with fungal infection or colonization patients. METHODS: The data from Mar. 2010 to Jun. 2012 of inpatients with bacterial combined with fungal infection analyzed retrospectively. RESULTS: Bacterial combined with fungal infection or colonization mostly happened in senile, hypoalbuminemia, diabetes mellitus and COPD patients, accounting for 84.7%, 39.7%, 36.6% and 30.5%, respectively. Detected pathogenic bacteria were mainly *Candida albicans*, accounting for 51.3%. Urine specimen produced 161 strains, accounting for 70.6%, followed by sputum specimens produced 64 strains, accounting for 28.1%. Among 131 infection patients, there were 62 death cases, and the death rate was as high as 47.3%. The resistance rate of amphotericin B was the lowest, accounting for 0.9%; that of itraconazole was the highest, accounting for 42.1%. Top 5 drugs in the list of DDDs were compound preparations of  $\beta$ -lactamase inhibitor, third and fourth generation cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems and anti-anaerobic agents. CONCLUSIONS: Bacteria combined with fungal infection patients are increased year by year. Ageing, low nutrition and immunity patients with underlying diseases are high-risk groups of dual infection with a high mortality rate; great importance should be attached to the changes of the fungus and dual infection.

**KEYWORDS** Bacteria; Fungus; Antimicrobial agents; Infection

- 生态分布研究[J].中国微生态学杂志,2013,25(2):198.
- [5] 张启翔,余军平.245例女性阴道假丝酵母菌病的真菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(6):1306.
- [6] 赵德军,付维婵,胡昭宇,等.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[J].中国药房,2013,24(2):146.
- [7] 周秀梅,池鸿斐,陈丽玮,等.外阴阴道假丝酵母菌病临床特征和抗真菌药物敏感性研究[J].中国性科学,2013,22(5):39.
- [8] 王潭枫,席云.阴道分泌物酵母样真菌分离培养及其药敏的临床价值[J].中国微生态学杂志,2009,21(6):531.
- [9] 王恩华,刘朝晖.复发性外阴阴道假丝酵母菌病真菌培养及药敏情况分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,28(10):773.
- [10] 陈小红,邱先桃,鲍俊杰,等.妇科门诊患者阴道真菌感染和抗真菌药物敏感性分析[J].广东医学,2010,31(16):2119.
- [11] 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.
- [12] 臧嘉,吴高雄,张晨辉.真菌性阴道炎的病原菌分布及药敏分析[J].中国妇幼保健,2008,23(3):425.

\* 副主任药师。研究方向:医院药学、临床药学。电话:0771-2636668。E-mail:zhonghui-66@163.com

(收稿日期:2014-03-05 修回日期:2014-03-27)  
(编辑:余庆华)

近年来,随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂以及细胞毒类药物在临床的广泛应用,且伴随社会老龄化进程,细菌合并真菌感染有上升的趋势<sup>[1]</sup>。细菌合并真菌感染,特别是深部真菌感染,给临床治疗增加了复杂性及难度,严重影响患者预后。临床研究表明,急性白血病化疗患者<sup>[2]</sup>及肝脏移植患者<sup>[3]</sup>一旦发生细菌合并深部真菌感染则发展迅速,死亡率较高。因此,如何采取有效措施进行细菌合并真菌感染防治是医疗工作者面临的一大挑战。笔者拟对我院2010年3月—2012年6月住院患者细菌合并真菌感染或定植的临床资料进行回顾性分析,探讨细菌合并真菌感染或定植的临床特点及其抗菌药物使用情况,为临床上医院内细菌合并真菌感染的诊疗提供可靠参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取我院2010年3月—2012年6月住院的细菌合并真菌感染或定植的患者131例,其中男性79例,女性52例,年龄20~96岁,平均年龄为72.5岁。131例患者全部应用了1~15种抗菌药物,使用时间11~264 d。

### 1.2 诊断方法

病原学微生物检验样本送检培养鉴定出细菌及真菌2次以上。

### 1.3 真菌培养及药敏试验

合格标本若经直接镜检发现菌丝,需真菌培养2次阳性;若支气管肺泡灌洗液经直接镜检发现菌丝,则真菌培养阳性。真菌用西门子MicroScan yeast板鉴定。真菌药敏试验用康泰生物酵母样真菌药敏板,步骤严格按照标准操作规程进行。5种抗真菌药分别是5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑。质控菌株为白色假丝酵母菌(ATCC 10231)。

### 1.4 治疗

131例细菌合并真菌感染患者接受抗真菌药治疗,一般首选氟康唑;亦依据检出病原菌,同时结合患者的肝肾功能情况,选用抗真菌药治疗。

## 2 结果

### 2.1 真菌分布

共检出真菌228株,以白色假丝酵母菌最多,占51.3%;其次为季也蒙假丝酵母菌,占8.3%;克柔假丝酵母菌占7.5%;近平滑假丝酵母菌占5.3%,见表1。送检尿标本培养出161株,占70.6%;其次为痰标本培养出64株,占28.1%。感染涉及两个系统或两种以上真菌感染或定植的患者49人,占37.4%。感染最复杂的患者从不同部位标本中先后培养6株不同的真菌。

表1 228株真菌分布及构成比

Tab 1 The constituent ratios and distribution of 228 strains of fungus

真菌	株数	构成比, %
白色假丝酵母菌	117	51.3
季也蒙假丝酵母菌	19	8.3
克柔假丝酵母菌	17	7.5
近平滑假丝酵母菌	12	5.3
隐球菌	6	2.6
原壁菌	3	1.3
其他菌属	54	23.7
合计	228	100

### 2.2 耐药率

228株临床分离的真菌对常见抗真菌药的耐药率见表2。5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伏立康唑对主要目标细菌耐药率均小于30%,可经验性选用。而伊曲康唑的耐药率为42.1%,在治疗深部真菌感染时,建议按照药敏试验结果选用,经验性治疗仅用于浅部真菌感染。

表2 真菌对抗真菌药的耐药率

Tab 2 The drug resistant rates of fungus to antifungals

药品名称	株数	耐药率, %
5-氟胞嘧啶	13	5.7
两性霉素B	2	0.9
氟康唑	45	19.7
伊曲康唑	96	42.1
伏立康唑	147	27.9

### 2.3 真菌检出前抗菌药物应用情况

在真菌检出前,统计治疗细菌感染的抗菌药物,将每个品种的累计用量(g)与其对应的限定日剂量(DDD)进行换算,可得出各品种之间具有可比性的用药频度(DDDs)。DDDs越大,说明该药的使用频率越高,对该药的选择倾向性大。131例细菌合并真菌感染真菌检出前抗菌药物应用情况见表3。

表3 131例细菌合并真菌感染真菌检出前抗菌药物应用情况

Tab 3 Application of antimicrobial agents in 131 infection patients of bacterial combined with fungal infection before detection

药品名称	例数(单用+联用)	DDDs
美洛西林	12	57.5
克林霉素	12	49.5
左氧氟沙星	46	304
莫西沙星	4	23
阿米卡星	5	26.6
依替米星	15	77.6
阿奇霉素	10	78
米诺环素	3	30.5
头孢唑林	13	67
头孢替安	10	60.75
头孢美唑	3	25.5
头孢噻肟	6	43
头孢地嗪	11	101.5
头孢他啶	39	306.25
头孢唑肟	7	63.125
头孢吡肟	4	27
头孢哌酮/舒巴坦	30	275.625
哌拉西林/舒巴坦	36	102.38
哌拉西林/三唑巴坦	73	503.36
氨曲南	3	73
氯霉素	5	20.08
甲硝唑	4	8
替硝唑	4	5.6
奥硝唑	40	140.75
万古霉素	10	61.25
亚胺培南	19	133.25
美罗培南	8	30.5
利奈唑胺	3	73.5
其他(11种)	12	91.02
合计	455	2 858.93

表3显示,DDDs排序前5位的分别为含 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂(880)、第三/四代头孢的菌素(497)、氟喹诺酮类(327)、碳青霉烯类(163)、抗厌氧菌类(153)。合计出DDDs值

为2 858.93。

## 2.4 危险因素

131例感染患者中,>60岁者111例,占84.7%,其中80~96岁者49例,占37.4%;曾进入重症监护病房(ICU)患者82例,其中呼吸衰竭机械通气患者40例。基础疾病为糖尿病48例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)40例,低蛋白血症52例;平均住院时间73.3 d。

## 2.5 治疗结果

真菌标本培养转阴54例,无变化15例,死亡62例,死亡率为47.3%。

## 3 讨论

基础疾病严重而复杂、住院时间长、侵入性诊疗操作的增多,发生院内交叉感染的可能性增大,因此患者大都伴有严重的细菌感染,随着病程的迁延,使细菌合并深部真菌感染呈明显增长趋势。老年合并慢性基础疾病患者,营养状况差,细胞免疫功能降低,给真菌的定植、生长提供了有利环境,更易发生真菌感染。本组感染病例中,男性高于女性。通过分析本组131例细菌合并真菌感染或定植的病例,有以下易患危险因素:(1)老年人易继发真菌感染<sup>[4-5]</sup>。>60岁患者111例,占84.7%;我院ICU由于医院性质,所收住患者绝大多数为老年患者,常存在基础脏器功能不全,随着年龄的增高,T淋巴细胞减少,免疫效应能力降低。(2)死亡率高,占47.3%;合并感染细菌以革兰阴性菌为主,多为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等,且耐药性高,难以控制的基础性疾病加速细菌合并真菌感染患者的死亡机会。(3)本组患者中,低蛋白血症52例,占39.7%。低蛋白血症患者营养状态及免疫状态差,易继发真菌感染。(4)本组患者中,患糖尿病48例,占36.6%。糖尿病患者由于自身免疫功能的缺失,容易并发各种感染,且治疗困难<sup>[6]</sup>。(5)慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者长期应用激素控制及改善症状,极易诱发真菌二重感染<sup>[7]</sup>,占30.5%。

本组131例合并真菌感染或定植的病例,真菌检出率居首位的是白色假丝酵母菌,占51.3%,与国内相关文献报道一致<sup>[8]</sup>,尿标本检出率最高<sup>[9]</sup>,其次是季也蒙假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌等。两性霉素B耐药率最低,对大部分真菌感染治疗确切有效,但由于该药对肝肾等副作用较大,患者耐受性差,短时间内血药浓度不易达到治疗浓度,从而限制了其在临床的广泛应用。氟康唑抗菌谱广、毒性低、半衰期长、费用相对低,特别在痰液中药物浓度与血浆药物浓度相近,更适于治疗肺部真菌感染。伏立康唑在院应用时间不长,且用量不大但耐药率相对高,考虑为唑类间的交叉耐药。伊曲康唑在临床应用时间最长,主要用于浅部真菌感染,故耐药率最高。因此,关注致病菌谱的变迁及耐药菌株的出现,对

指导临床合理使用抗真菌药物是至关重要的。

综上所述,深部真菌感染患者往往源于细菌感染<sup>[10-11]</sup>。在真菌检出、抗细菌感染过程中,使用含 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复方制剂、第三/四代头孢菌素及氟喹诺酮类等抗菌谱广的药物,可导致人体正常菌群微生态失衡,使真菌选择性地大量繁殖;在治疗过程中大量使用地塞米松、甲泼尼龙等糖皮质激素类药物,也是导致继发性真菌感染的重要因素之一。双重感染是抗感染中的棘手问题,此类病例多为多重耐药细菌感染及长期大量使用抗菌药物的久病患者,合并高龄、营养和免疫力低。细菌合并真菌感染由于诊断难度大,各种高危因素多,患者多患严重基础性疾病,常见涉及多部位感染,死亡率高而成为终末感染,故应重视真菌的变迁及双重感染的发生。

## 参考文献

- [1] 黄亮,张伶俐,罗蓉,等.儿科临床药师参与1例病毒性脑炎并发细菌真菌感染药物治疗案例分析[J].中国药房,2012,23(6):488.
- [2] 王秀梅,梁元碧,黄钦蓉.急性白血病化疗后细菌合并深部真菌感染治疗策略[J].四川医学,2008,29(9):1 143.
- [3] 许坚吉,曾仲,段键,等.肝移植后肺部细菌合并真菌感染的诊治[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(44):8 183.
- [4] 贺金莲,田劲松.22例抗菌药继发真菌感染临床用药分析[J].中国医院药学杂志,2009,29(18):1 596.
- [5] 吴胜林,王霞,李绍婷,等.164例医院二重感染情况分析与控制对策[J].中国医院药学杂志,2009,29(24):2 125.
- [6] 毛齐彬,钱小毛,李成江.糖尿病患者医院感染的临床特征与危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(15):3 166.
- [7] 秦娥.慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发肺部真菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(15):3 160.
- [8] 龚美亮,周玉,李玉茹,等.老年病房真菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(22):4 848.
- [9] 黎青,邱胜丰,潘世扬.泌尿系感染假丝酵母菌属的分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):647.
- [10] 喻楠,尚元元,贾伟,等.医院深部真菌感染危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(13):2 789.
- [11] 李华信,高春芳,李晓冰,等.医院深部真菌感染900例病原菌分布及耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2010,20(13):1 980.

(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-09-02)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅