

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.10.006

· 论 著 ·

## 血液病合并侵袭性真菌感染病原学及危险因素

王 凡<sup>1</sup>, 韩志海<sup>1</sup>, 孟激光<sup>1</sup>, 李泳群<sup>1</sup>, 陈 韦<sup>1</sup>, 赵春亭<sup>2</sup>

(1 海军总医院, 北京 100048; 2 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000)

**[摘要]** **目的** 了解血液病合并侵袭性真菌感染 (IFI) 的现状, 分析真菌耐药情况及感染的危险因素。**方法** 回顾性分析 2006—2010 年某院血液病科合并感染的患者 1 246 例次, 对 IFI 患者病原学特点及危险因素进行分析。**结果** 真菌感染 281 例次, 分离真菌 162 株, 感染部位以呼吸道 (134 株, 占 82.72%) 为主。4 种主要酵母菌为白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌; 2006—2009 年均以白假丝酵母菌为主, 2010 年非白假丝酵母菌超过白假丝酵母菌。4 种主要酵母菌对氟康唑和伊曲康唑的总耐药率分别为 5.15% 和 4.41%, 6 株克柔假丝酵母对氟康唑和伊曲康唑全部耐药, 未发现对伏立康唑耐药的菌株。真菌感染的独立危险因素为合并糖尿病、粒缺时间 > 14 d。**结论** 血液病患者非白假丝酵母菌感染比例增加, 出现了耐氟康唑和伊曲康唑的非白假丝酵母菌, 需采取综合措施积极预防及早期治疗 IFI 患者。

**[关键词]** 血液病; 感染; 病原菌; 侵袭性真菌感染; 抗药性; 微生物; 危险因素

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)10-0672-04

## Pathogenic features and risk factors of invasive fungal infection in patients with hematopathy

WANG Fan<sup>1</sup>, HAN Zhi-hai<sup>1</sup>, MENG Ji-guang<sup>1</sup>, LI Yong-qun<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>, ZHAO Chun-ting<sup>2</sup> (1 Navy General Hospital, Beijing 100048, China; 2 The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the status of invasive fungal infection (IFI) associated with hematopathy, and evaluate drug resistance and risk factors of fungal infection. **Methods** 1 246 cases of infection occurred in patients in a hospital from 2006 to 2010 were analyzed retrospectively, pathogenic features and risk factors of IFI were analyzed. **Results** There were 281 cases of fungal infection, and 162 fungal isolates were isolated, the main infection site was respiratory tract (134 isolates, 82.72%). Four major *Candida* were *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*; in 2006-2009, the main fungi were *Candida albicans*, while in 2010, the majority were non-*Candida albicans*. The resistant rates of four isolated *Candida* to fluconazole and itraconazole were 5.15% and 4.41% respectively, 6 isolated *Candida krusei* strains were all resistant to both fluconazole and itraconazole, voriconazole-resistant strain was not found. The independent risk factors for fungal infection were diabetes and duration time of agranulocytosis > 14 days. **Conclusion** The proportion of infection caused by non-*Candida albicans* increased obviously, fluconazole- and itraconazole-resistant non-*Candida albicans* strains have emerged, comprehensive measures should be adopted to prevent IFI actively and treat patients early.

**[Key words]** hematopathy; infection; pathogen; invasive fungal infection; drug resistance, microbial; risk factor

[Chin Infect Control, 2015, 14(10): 672-675]

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 已成为导致血液病患者死亡的重要因素之一。同时,

[收稿日期] 2015-01-12

[作者简介] 王凡 (1988-), 女 (汉族), 山东省青州市人, 医师, 主要从事临床感染性疾病诊疗与研究。

[通信作者] 赵春亭 E-mail: ctzhao-006@medmail.com.cn

临床分离的病原菌也越来越多的呈现出耐药趋势,降低了抗感染治疗的疗效,严重者可延误血液病的治疗时机。监测病原菌的菌种变迁,明确其药物敏感性的变化,积极预防真菌感染显得尤为重要。现将 2006—2010 年血液科真菌感染患者的病原菌变化、耐药菌种及真菌感染的危险因素进行研究分析,为血液病 IFI 的预防及早期治疗提供依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 查阅 2006 年 1 月—2010 年 12 月青岛大学附属医院血液病科合并感染的患者。共计 1 246 例次,其中男性 685 例次(54.98%),女性 561 例次(45.02%),年龄 12~94 岁,中位年龄 51 岁。其中急性髓系白血病(AML)525 例次,急性淋巴细胞白血病(ALL)145 例次,慢性粒细胞白血病(CML)55 例次,慢性淋巴细胞白血病(CLL)22 例次,恶性淋巴瘤 93 例次,多发性骨髓瘤(MM)137 例次,骨髓增生异常综合征(MDS)119 例次,其他 150 例次。

1.2 诊断标准 IFI 的诊断标准依据《血液病/恶性肿瘤患者 IFI 的诊断标准与治疗原则(第三次修订)》进行分层次诊断,分为确诊、临床诊断和拟诊<sup>[1]</sup>。然而,血液病患者由于其自身特点导致 IFI 的确诊十分困难,因此多数患者通过临床诊断和拟诊而诊断。

1.3 研究方法 采用回顾性研究的方法,对 2006—2010 年 1 246 例次感染患者的病原菌和感染发生情况进行统计,分析 5 年间病原菌的变迁、真菌感染的主要菌种及其耐药情况,以及危险因素。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析,单因素分析采用  $\chi^2$  检验及秩和检验。将单因素分析有意义的变量纳入 logistic 回归模型进行

多因素分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 感染病原菌的分布 1 246 例次感染患者共培养病原菌 542 株,连续 3 次同一部位的标本培养得到相同的菌株记为 1 株,其中革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌 86 株,革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌 294 株,真菌 162 株。见表 1。

表 1 2006—2010 年血液病感染患者感染病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogens causing infection in patients with hematopathy in 2006 - 2010

年份	G <sup>+</sup> 菌		G <sup>-</sup> 菌		真菌	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
2006	16	18.83	36	42.35	33	38.82
2007	6	8.22	35	47.95	32	43.84
2008	17	14.41	67	56.78	34	28.81
2009	22	14.47	94	61.84	36	23.69
2010	25	21.93	62	54.39	27	23.68
合计	86	15.87	294	54.24	162	29.89

2.2 真菌感染部位分布 1 246 例次感染患者中,真菌感染 281 例次,其中确诊 13 例次,临床诊断 139 例次,拟诊 129 例次。共分离真菌 162 株,以痰标本最多(134 株,占 82.72%),其次为皮肤和肛周分泌物(8.64%)、血(4.94%)、尿(3.70%)。

2.3 真菌菌种构成 共分离真菌 15 种,居前 5 位的依次是白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、曲霉菌属和克柔假丝酵母菌,其他较少见的真菌,如法氏假丝酵母菌、高星假丝酵母菌、清酒假丝酵母菌、酿酒酵母菌等也有检出,2010 年白假丝酵母菌所占比例下降,非白假丝酵母菌所占比例升高。见表 2。

表 2 2006—2010 年血液病患者真菌感染菌种分布

Table 2 Distribution of fungi species from patients with hematopathy and fungal infection in 2006 - 2010

年份	白假丝酵母菌		热带假丝酵母菌		光滑假丝酵母菌		曲霉菌属		克柔假丝酵母菌		其他真菌	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
2006	14	42.43	5	15.15	5	15.15	7	21.21	0	0.00	2	6.06
2007	19	59.37	4	12.50	4	12.50	1	3.13	3	9.37	1	3.13
2008	18	52.94	8	23.53	1	2.94	2	5.88	2	5.88	3	8.83
2009	22	61.11	3	8.33	2	5.56	1	2.78	1	2.78	7	19.44
2010	12	44.44	10	37.04	3	11.11	0	0.00	0	0.00	2	7.41
合计	85	52.47	30	18.52	15	9.26	11	6.79	6	3.70	15	9.26

2.4 真菌耐药情况 4 种主要酵母菌(白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌)对临床常用的 3 种唑类抗真菌药物(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)的耐药率:结果显示 5 年中白假丝酵母菌和热带假丝酵母菌无耐药菌株出现,6 株克柔假丝酵母对伊曲康唑全部耐药,2006 年出现 1 株耐氟康唑的光滑假丝酵母菌。4 种主要酵母菌对氟康唑和伊曲康唑的总耐药率分别为 5.15% 和 4.41%,未发现对伏立康唑耐药的菌株。

2.5 真菌感染危险因素 单因素分析结果显示,真菌组与非真菌组在住院时间 $\geq 30$  d,中性粒细胞缺乏(粒缺)时间,合并糖尿病,6 个月内输红细胞和血小板,6 个月内曾应用碳青霉烯类抗生素、伊曲康唑和伏立康唑,以及既往真菌感染史方面差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 3。进一步 logistic 回归分析,结果显示住院时间 $\geq 30$  d、粒缺时间 $> 14$  d、合并糖尿病是恶性血液病 IFI 的独立危险因素,见表 4。

### 3 讨论

近年来,文献报道血液病患者真菌感染率逐渐增高,且病死率高<sup>[2-3]</sup>,各医院都十分重视血液病合并真菌感染的问题。本研究收集的 2006—2010 年血液病房住院患者的资料表明,培养病原菌以  $G^-$  菌(54.24%)为主,但真菌所占的比例连续 5 年均高于  $G^+$  菌,与文献报道<sup>[4]</sup>有差异。绝大部分真菌为条件致病菌,假丝酵母菌在人体皮肤、咽喉、消化道与阴道等部位可正常定植<sup>[5]</sup>,血液病患者由于疾病本身可致免疫力低下,以及化学治疗、放射治疗、应用肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂、进行造血干细胞移植等治疗措施,极易发生真菌感染。2010 年真菌感染有下降趋势,与文献<sup>[6]</sup>报道不一致,考虑可能与加强预防性抗真菌治疗有关。IFI 以呼吸道吸入为主要途径,所以呼吸系统最易发生感染。本组资料显示,分离真菌的标本以痰为主,占 82.72%,其次为皮肤和肛周分泌物(8.64%)、血(4.94%)、尿(3.70%)。痰中检出的真菌大部分是假丝酵母菌属,其中部分很可能是人体正常定植菌,曲霉菌属所占比率仅 6.79%,曲霉菌属感染的主要器官为肺部,且主要依靠组织活检确诊,但由于原发恶性血液病或化学治疗导致患者血小板计数水平极低,随时有出血风险,限制了肺部病灶穿刺活检的使用,而痰培养很难获得阳性结果,所以本院血液病患者实际感染曲霉菌属的比例要高于此数值。

表 3 真菌感染危险因素分析(例次,%)

Table 3 Risk factors of fungal infection (No. of cases, %)

因素	真菌组 (n = 281)	非真菌组 (n = 965)	$\chi^2/z$	P
年龄( $\geq 60$ 岁)	100(35.59)	288(29.84)	3.35	0.07
基础疾病				
AML	110(39.15)	415(43.01)	1.27	0.22
ALL	25(8.90)	120(12.44)		
CML	19(6.76)	36(3.73)		
CLL	6(2.14)	16(1.66)		
恶性淋巴瘤	22(7.83)	71(7.36)		
MM	33(11.74)	104(10.78)		
MDS	32(11.39)	87(9.02)		
其他	34(12.10)	116(12.02)		
住院时间( $\geq 30$ d)	152(54.09)	370(38.34)	29.44	$< 0.001$
粒缺时间(d)				
$\leq 7$	60(21.35)	257(26.63)	22.05	$< 0.001$
8~14	38(13.52)	139(14.40)		
$> 14$	88(31.32)	176(18.24)		
化疗阶段				
诱导缓解	151(53.74)	442(45.80)	3.34	0.06
缓解后巩固化疗	29(10.32)	149(15.44)		
复发后化疗	18(6.41)	67(6.94)		
应用肾上腺糖皮质激素	61(21.71)	171(17.72)	2.19	0.13
应用免疫抑制剂	17(6.05)	43(4.46)	1.28	0.27
伴随疾病				
呼吸系统	6(2.14)	18(1.87)	0.04	0.77
肝病	3(1.07)	22(2.28)	0.78	0.30
肾病	5(1.78)	17(1.76)	0.02	0.98
糖尿病	36(12.81)	71(7.36)	18.71	0.00
深静脉置管	100(35.59)	329(34.09)	0.21	0.64
6 个月内输注				
红细胞(中位数)/U	12	8	-22.14	$< 0.001$
血小板(中位数)/U	30	20	-23.85	$< 0.001$
6 个月内用药				
青霉素类	57(20.28)	197(20.41)	0.02	0.96
头孢菌素类	82(29.18)	241(24.97)	2.12	0.16
氟喹诺酮类	64(22.78)	212(21.97)	0.08	0.77
碳青霉烯类	62(22.06)	145(15.03)	8.03	0.01
糖肽类	37(13.17)	113(11.71)	0.43	0.51
氟康唑	34(12.10)	107(11.09)	0.22	0.64
伊曲康唑	26(9.25)	48(4.97)	7.39	0.01
伏立康唑	11(3.91)	18(1.87)	4.17	0.04
既往真菌感染史	22(7.83)	41(4.25)	5.77	0.02

表 4 真菌感染危险因素 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis on risk factors of fungal infection

	B	S. E.	Wald	P	OR	OR95%CI
住院时间( $\geq 30$ d)	0.42	0.15	7.24	0.01	1.52	1.29~1.78
粒缺时间( $< 7$ d)	0.43	0.21	4.31	0.04	0.65	0.46~0.83
合并糖尿病	0.74	0.23	10.63	0.00	2.09	1.37~3.25

本资料中分离的真菌以白假丝酵母菌为主,占 52.47%,与封蔚莹等<sup>[6]</sup>报道的结果一致,这与白假

丝酵母菌广泛存在于自然界以及定植于人体,在免疫力低下及菌群失调的情况下即可致病有关。2010 年白假丝酵母菌所占比例较前减少,可能与临床上注重应用氟康唑预防性治疗有关。同时,热带假丝酵母菌所占比例有增高趋势;2010 年非白假丝酵母菌所占比例已超过白假丝酵母菌。Das 等<sup>[7]</sup>对 107 例次发生假丝酵母菌属败血症的患者进行研究显示,非白假丝酵母菌占 58%,超过白假丝酵母菌,与本结果相符。

目前,真菌耐药问题越来越受关注,Pfaller 等<sup>[8]</sup>在研究中指出,非白假丝酵母菌更易表现为对三唑类药物耐受,其中 16% 的光滑假丝酵母菌和 78% 的克柔假丝酵母菌对氟康唑耐药。本研究中分析了居前 3 位的热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑的耐药率。5 年中白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑均敏感,未发现耐药株,而光滑假丝酵母菌部分对氟康唑耐药。由于克柔假丝酵母菌具有 14 $\alpha$ -脱甲基酶,使其对氟康唑抑制作用的敏感性降低,所以克柔假丝酵母菌对氟康唑天然耐药<sup>[4]</sup>,分离的 6 株克柔假丝酵母菌不仅全部对氟康唑耐药,同时也对伊曲康唑耐药,需引起高度重视。本资料显示,对氟康唑和伊曲康唑耐药的菌株对伏立康唑均敏感。因此,对于考虑 IFI 的患者,若氟康唑及伊曲康唑抗感染效果不佳,应及时更换为伏立康唑。

本研究单因素分析结果显示,真菌感染的相关因素为住院时间,粒缺时间,合并糖尿病,6 个月内红细胞和血小板的输注量,6 个月内曾应用碳青霉烯类抗生素、伊曲康唑和伏立康唑,以及既往真菌感染史。经 logistic 回归模型进一步分析显示,恶性血液病合并 IFI 的独立危险因素为合并糖尿病,住院时间 $\geq 30$  d、粒缺时间 $> 14$  d,但本研究统计的住院时间是患者从入院至出院的时间,而不是入院至确诊的时间,患者一旦发生感染,势必导致住院时间的延长,所以根据统计结果得出的住院时间 $\geq 30$  d 是独立危险因素意义较小。因此,认为合并糖尿病及粒缺时间 $> 14$  d 是本研究有意义的危险因素。根据本研究结果,我们应对 IFI 的高危因素进行预防控制,在抗真菌治疗的同时,应加强辅助治疗手段,如应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)缩短粒缺

时间、加强营养支持治疗、尽量减少住院时间避免院内交叉感染、合并糖尿病患者应注意控制饮食和血糖等。另外,对于恶性血液病患者,应合理应用抗真菌药物进行预防性治疗,避免滥用,防止耐药菌株的产生。

本研究也存在局限性,IFI 的患者确诊病例少,而拟诊病例多。血液病患者由于免疫力低下、出血倾向明显等特点,导致 IFI 的表现不典型,病原菌培养阳性率低,且限制了有创检查措施的开展,导致确诊十分困难,但一旦合并感染病情十分凶险,导致此类患者的治疗多采用经验性抗感染治疗,势必导致拟诊病例的增加。随着医疗技术的提高以及检查方法的完善,相信血液病合并 IFI 的确诊率会不断提高。

#### [参 考 文 献]

- [1] 中国侵袭性真菌感染工作组. 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(第三次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 451 - 454.
- [2] Akan H, Antia VP, Kouba M, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(Suppl 3): iii5 - iii16.
- [3] Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008[J]. J Hosp Infect, 2011, 77(2): 157 - 161.
- [4] 李鹏, 陈立兵, 杜明梅, 等. 成年血液病患者医院感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(12): 2834 - 2836.
- [5] 王毅, 江田, 郭凤丽, 等. 肿瘤医院深部真菌感染分析[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(4): 280 - 281.
- [6] 封蔚莹, 高建红, 钟永根, 等. 血液病房医院真菌感染的特征与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2336 - 2338.
- [7] Das I, Nightingale P, Patel M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(11): e759 - e763.
- [8] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133 - 163.

(本文编辑:黄勋)