

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20257314

· 论著 ·

## 热带念珠菌尿路感染氟康唑耐药的危险因素及疗效评价

阳嘉仪<sup>1,2</sup>,胡琴<sup>2,3</sup>,宋超<sup>1,2</sup>,吴安华<sup>1,2</sup>,李春辉<sup>1,2</sup>,黄勋<sup>1,2</sup>

[1. 中南大学湘雅医院医院感染控制中心,湖南长沙 410008; 2. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),湖南长沙 410008; 3. 中南大学湘雅医院药学部,湖南长沙 410008]

**[摘要]** 目的 探讨热带念珠菌尿路感染氟康唑耐药的危险因素,并评估不同治疗方案的临床疗效。方法 采用单中心回顾性研究,纳入 2021 年 1 月—2023 年 12 月中南大学湘雅医院尿路热带念珠菌感染患者。通过微量肉汤稀释法测定氟康唑的最低抑菌浓度(MIC),依据对氟康唑是否耐药将患者分为氟康唑耐药组和氟康唑敏感组。根据临床资料分析氟康唑耐药的危险因素,并对氟康唑耐药组患者进行疗效评价。结果 共纳入 198 例患者,检出的热带念珠菌中 133 株(67.2%)对氟康唑敏感,65 株(32.8%)耐药, MIC 值  $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$  者占耐药株的 63.1% (41 株)。相比氟康唑敏感组,氟康唑耐药组肺部感染的比例较高( $P = 0.019$ )。肺部感染( $OR = 3.282$ )是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的危险因素,而泌尿系统梗阻( $OR = 0.269$ )是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的保护性因素。两组间不同抗菌药物种类的使用率比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。疗效分析显示,含氟康唑  $\leq 200 \text{ mg}/\text{d}$  剂量方案、含氟康唑  $\geq 400 \text{ mg}/\text{d}$  剂量方案及单用氟胞嘧啶治疗氟康唑耐药株的有效率分别为 66.7% (6/9)、83.3% (5/6)、100% (6/6),其他药物单用或多药序贯治疗方案的患者,治疗有效率为 60.0% (3/5)。治疗有效组患者中检出热带念珠菌后移除导尿管的比例高于治疗无效组( $P < 0.001$ )。结论 热带念珠菌对氟康唑耐药性与是否存在泌尿系统梗阻、合并肺部感染相关。治疗氟康唑耐药株引起的尿路感染,应尽早拔除导尿管;除提高氟康唑剂量外,还可考虑单用氟胞嘧啶等其他抗真菌药物或多药序贯治疗。

**[关键词]** 热带念珠菌;尿路感染;氟康唑;耐药性;氟胞嘧啶

**[中图分类号]** R519.3

## Risk factors of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* urinary tract infection and efficacy evaluation

YANG Jiayi<sup>1,2</sup>, HU Qin<sup>2,3</sup>, SONG Chao<sup>1,2</sup>, WU Anhua<sup>1,2</sup>, LI Chunhui<sup>1,2</sup>, HUANG Xun<sup>1,2</sup>  
(1. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China; 3. Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the risk factors of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) urinary tract infection (UTI), and evaluate the efficacy of different treatment regimens. **Methods** Patients with *C. tropicalis* UTI at Xiangya Hospital of Central South University from January 2021 to December 2023 were included for single center retrospective study. The minimum inhibitory concentration (MIC) of fluconazole was determined by microbroth dilution. Patients were divided into a fluconazole-resistant group and a fluconazole-sensitive group based on fluconazole resistance. Risk factors for fluconazole resistance were analyzed based on clinical data, and therapeutic efficacy in patients in fluconazole-resistant group was analyzed. **Results** A total of 198 patients were included in the study. 133 (67.2%) *C. tropicalis* strains were detected to be sensitive to fluconazole, while 65

[收稿日期] 2024-12-18

[作者简介] 阳嘉仪(1986-),女(汉族),湖南省长沙市人,主治医师,主要从事医院感染控制研究。

[通信作者] 黄勋 E-mail: huangxun@csu.edu.cn

(32.8%) strains were resistant, and 63.1% ( $n=41$ ) had MIC values  $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ . Compared with fluconazole-sensitive group, fluconazole-resistant group had a higher proportion of pulmonary infection ( $P=0.019$ ). Pulmonary infection ( $OR=3.282$ ) was a risk factor for fluconazole resistance in *C. tropicalis* UTI, while urinary system obstruction ( $OR=0.269$ ) was a protective factor for fluconazole resistance in *C. tropicalis* UTI. There was no statistically significant difference in the usage rate of different antimicrobial agent types between the two groups (all  $P>0.05$ ). The therapeutic efficacy analysis showed that the effective rates of treatment with fluconazole dosage regimens of  $\leq 200 \text{ mg/d}$ ,  $\geq 400 \text{ mg/d}$ , and fluconazole monotherapy against fluconazole-resistant strains were 66.7% (6/9), 83.3% (5/6), and 100% (6/6), respectively. For patients treated with monotherapy using other drugs or with multidrug sequential treatment regimens, the treatment effective rate was 60.0% (3/5). The proportion of patients in the effective treatment group who removed their urinary catheters after detecting *C. tropicalis* was higher than that in the ineffective treatment group ( $P<0.001$ ). **Conclusion** The fluconazole resistance of *C. tropicalis* is related to urinary tract obstruction and concurrent pulmonary infection. When treating UTI caused by fluconazole-resistant strains, the catheter should be removed as early as possible. In addition to increasing the dosage of fluconazole, other antifungal drugs such as flucytosine alone or sequential treatment with multiple drugs can also be considered.

**[Key words]** *Candida tropicalis*; urinary tract infection; fluconazole; drug resistance; flucytosine

近年来,热带念珠菌已成为医院内尿路感染的主要病原体之一,尤其是在长期住院、接受侵入性操作或罹患严重基础疾病的老人患者中,感染率显著上升<sup>[1]</sup>。相较于口腔和皮肤等其他部位,尿路提供了适宜的温度、湿度和pH环境,有利于热带念珠菌的生长和繁殖。在留置导尿管的情况下,热带念珠菌更易形成生物膜,从而长期定植存活。在危重病患者中,热带念珠菌引起的尿路感染可能是侵袭性真菌感染的早期或唯一征兆,同时也是真菌性血流感染的最常见病原体之一,部分念珠菌血症因耐药性高、病程进展迅速而导致治疗困难,甚至危及生命<sup>[2]</sup>。

目前治疗热带念珠菌感染主要依赖三类抗真菌药物:三唑类、棘白菌素类和两性霉素B;在某些难治性感染中,氟胞嘧啶可作为替代方案<sup>[3]</sup>。热带念珠菌对唑类药物的耐药率逐年上升,在世界卫生组织(WHO)发布的真菌病原体清单中被列为“高优先级”,构成全球公共卫生的严重威胁<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,热带念珠菌对氟康唑的耐药性增加,可导致患者感染相关病死率升高,其耐药机制主要包括ERG11基因的突变或过表达,以及CDR1或MDR1基因的过表达。本研究旨在探讨尿路热带念珠菌感染患者氟康唑耐药的危险因素及临床疗效,以期为耐药防控和临床治疗策略的制定提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性研究,研究

对象为中南大学湘雅医院2021年1月—2023年12月收治的热带念珠菌尿路感染患者。纳入标准:同时符合下列两个条件,①确诊或疑诊为热带念珠菌尿路感染<sup>[6]</sup>,且泌尿系统标本培养热带念珠菌阳性;②接受抗真菌治疗时间 $\geq 3 \text{ d}$ 。排除标准:①重复病例;②标本疑似污染(如仅少量生长或与其他真菌混合生长等)的患者;③无药敏试验结果的患者。依据对氟康唑是否耐药将患者分为氟康唑耐药组和氟康唑敏感组。

**1.2 药敏试验** 采用ATB FUNGUS 3药敏检测板条测定菌株对抗真菌药物的最低抑菌浓度(MIC),折点范围为 $1\sim 128 \mu\text{g/mL}$ 。试验过程中,质控菌株(标准菌株)的结果均在可接受范围内。根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)M60标准进行判定,当氟康唑 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 时判定为耐药。

**1.3 临床数据收集** 收集热带念珠菌尿路感染患者的临床及实验室数据,排除氟康唑敏感性由敏感转为耐药的病例,所有危险因素数据均为热带念珠菌检出前的资料。收集内容包括:①人口学特征(年龄、性别等);②生化指标(血清清蛋白和肌酐水平);③基础疾病;④免疫状态(免疫抑制情况);⑤检出前48 h内留置导尿管情况;⑥上尿路感染情况;⑦泌尿系统梗阻情况(包括结石、肿瘤、尿道狭窄、前列腺增生、肾积水或先天性结构异常等);⑧手术史(包括泌尿系统、颅脑、腹部手术或其他);⑨住院时间及重症监护病房(ICU)入住情况;⑩肺部感染情况;⑪合并其他病原菌感染情况;⑫检出前2周抗菌药物使用情况;⑬检出前2周氟康唑暴露史。此外,收集氟

康唑耐药患者治疗相关数据,包括:①氟康唑 MIC 值;②导尿管留置情况;③抗真菌治疗情况(药物种类及方案);④治疗前后尿常规和/或尿培养结果。

**1.4 热带念珠菌氟康唑耐药患者治疗方法及疗效评价** 在进行热带念珠菌氟康唑耐药患者抗真菌治疗疗效评价前,首先排除 24 例未接受治疗患者和 15 例治疗后失访患者。将剩余 26 例可追踪治疗过程的患者分为:氟康唑  $\leq 200$  mg/d 组、氟康唑  $\geq 400$  mg/d 组、氟胞嘧啶组、其他药物方案组(每组均包含单药治疗和多药序贯治疗病例,对于多药序贯治疗病例,依据各药物累计使用日数,将其划归至使用总日数最长药物所属的分组)。根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》<sup>[7]</sup> 的疗效评价标准,按临床疗效将患者分为治疗有效组和治疗无效组。临床有效包括治愈和改善,定义为治疗结束后感染症状、体征、影像学及实验室检查指标部分或完全恢复或改善,且致病菌部分或完全清除。无效定义为治疗结束后感染相关症状和体征持续存在、恶化或复发,且病原菌未被清除。

**1.5 统计分析** 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。采用绝对值描述临床特征的分布情况,采用均数和标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述符合正态分布的计量资料,

中位数和四分位数描述非正态分布的计量资料。根据数据资料的特点,选用两独立样本 *t* 检验、*Mann-Whitney U* 检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法比较氟康唑耐药组和氟康唑敏感组患者之间临床特征的差异。 $P \leq 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本临床资料** 本研究纳入 198 例泌尿系统标本热带念珠菌阳性患者,收集其临床及实验室资料。主要基础疾病包括:脑卒中(32 例)、肺部感染(32 例)、泌尿系统感染(19 例)、肿瘤(17 例)、脓毒症(13 例)、重型颅脑外伤(8 例)、心血管疾病(6 例)、缺血缺氧性脑病(6 例)、重症胰腺炎(6 例)及颅骨缺损(5 例)。198 株念珠菌中,133 株(67.2%)对氟康唑敏感,65 株(32.8%)耐药,氟康唑敏感组与氟康唑耐药组在性别分布和接受手术类型方面比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。氟康唑耐药组肺部感染比率高于氟康唑敏感组(87.7% VS 72.9%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.503, P = 0.019$ )。其他临床特征分布氟康唑敏感组和氟康唑耐药组之间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组热带念珠菌尿路感染患者的临床特征及实验室检查结果

**Table 1** Clinical characteristics and laboratory test results of two groups of patients with *C. tropicalis* urinary tract infection

变量	氟康唑敏感组( $n = 133$ )	氟康唑耐药组( $n = 65$ )	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
性别[例(%)]			0.306	0.580
男性	64(48.1)	34(52.3)		
女性	69(51.9)	31(47.7)		
年龄(岁)	$60.44 \pm 16.02$	$58.74 \pm 18.18$	0.669	0.504
清蛋白(g/L)	$32.76 \pm 6.67$	$32.69 \pm 5.31$	0.069	0.945
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	71.4(49.4,134.4)	66.0(49.4,102.1)	3 986.0	0.374
住院日数(d)	19(10,28)	21(11.5,41.5)	4 807.5	0.200
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	40(30.1)	19(29.2)	0.015	0.903
结核分枝杆菌感染	4(3.0)	2(3.1)	-	1.000
原发或继发性肾病	27(20.3)	9(13.8)	1.223	0.269
慢性肝损伤	15(11.3)	6(9.2)	0.193	0.660
慢性呼吸系统疾病	10(7.5)	9(13.8)	2.015	0.156
肿瘤[例(%)]	13(9.8)	3(4.6)	1.565	0.211
免疫抑制[例(%)]	11(8.3)	8(12.3)	0.820	0.365

续表 1 (Table 1, Continued)

变量	氟康唑敏感组( <i>n</i> =133)	氟康唑耐药组( <i>n</i> =65)	$\chi^2/t/U$	P
留置导尿管[例(%)]	103(77.4)	51(78.5)	0.026	0.871
上尿路感染[例(%)]	14(10.5)	5(7.7)	0.404	0.525
泌尿系统梗阻[例(%)]	53(39.8)	17(26.2)	3.583	0.058
手术[例(%)]			4.911	0.178
泌尿系统手术	12(9.0)	5(7.7)		
颅脑手术	26(19.5)	9(13.8)		
腹部手术	7(5.3)	6(9.2)		
其他	8(6.0)	2(3.1)		
入住 ICU[例(%)]	79(59.4)	39(60.0)	0.007	0.935
肺部感染[例(%)]	97(72.9)	57(87.7)	5.503	0.019
尿路混合病原菌感染[例(%)]	19(14.3)	13(20.0)	1.052	0.305
氟康唑暴露[例(%)]	11(8.3)	10(15.4)	2.331	0.127

注: - 表示采用 Fisher 确切检验。

2.2 氟康唑耐药率及 MIC 结果 198 例患者泌尿系统标本检出 65 株(32.8%)热带念珠菌对氟康唑耐药, 其中 41 株(63.1%)MIC 值显示高度耐药( $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ )。见图 1。

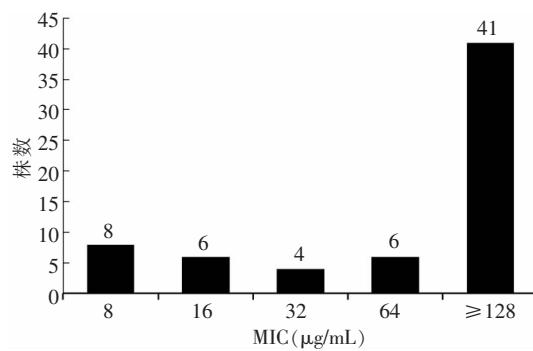


图 1 65 株氟康唑耐药热带念珠菌的 MIC 值分布

Figure 1 Distribution of MIC values of 65 fluconazole-resistant strains

2.3 抗菌药物使用情况 198 例热带念珠菌尿路感染患者的抗菌药物使用情况显示, 在抗菌药物使用数目方面, 氟康唑耐药组与氟康唑敏感组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者抗菌药物使用种类方面比较, 差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。见表 2。

2.4 氟康唑耐药危险因素分析 根据二分类 logistic 回归分析显示, 肺部感染( $OR=3.282$ )是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的危险因素, 存在泌尿

表 2 两组热带念珠菌尿路感染患者抗菌药物使用情况  
[例(%)]

Table 2 Antimicrobial usage in two groups of patients with *C. tropicalis* urinary tract infection (No. of cases [%])

变量	氟康唑 敏感组 ( <i>n</i> =133)	氟康唑 耐药组 ( <i>n</i> =65)	$\chi^2$	P
抗菌药物使用数目			-	0.956
未使用	21(15.8)	9(13.9)		
单用	59(44.4)	27(41.5)		
二联	30(22.6)	16(24.6)		
三联	18(13.4)	11(16.9)		
四联及以上	5(3.8)	2(3.1)		
抗菌药物使用种类				
青霉索类	61(45.9)	21(32.3)	3.036	0.081
头孢菌素类	36(27.1)	25(38.5)	2.151	0.142
喹诺酮类	21(15.8)	8(12.3)	0.191	0.662
四环素类	7(5.3)	8(12.3)	2.170	0.141
噁唑烷酮类	13(9.8)	5(7.7)	0.046	0.830
糖肽类	12(9.0)	10(15.4)	1.203	0.272
碳青霉烯类	38(28.6)	21(32.3)	0.140	0.708

注: - 表示采用 Fisher 确切概率检验。

系统梗阻( $OR=0.269$ )是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的保护性因素。见表 3。

表 3 198 例热带念珠菌尿路感染患者发生氟康唑耐药的危险因素分析

Table 3 Risk factors for fluconazole resistance in 198 patients with *C. tropicalis* urinary tract infection

变量	$\beta$	$S_b$	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
性别	-0.217	0.355	0.376	0.540	0.805	0.401~1.612
年龄	-0.012	0.010	1.241	0.265	0.988	0.968~1.009
清蛋白水平	0.002	0.017	0.010	0.922	1.002	0.969~1.036
肌酐	0.001	0.001	0.379	0.538	1.001	0.998~1.004
住院时间	0.001	0.004	0.128	0.721	1.001	0.994~1.008
糖尿病	-0.005	0.409	0.000	0.990	0.995	0.446~2.218
结核分枝杆菌感染	0.213	1.018	0.044	0.834	1.237	0.168~9.091
原发或继发性肾病	-0.408	0.663	0.378	0.539	0.665	0.181~2.441
慢性肝病/肝衰竭	-0.800	0.637	1.577	0.209	0.449	0.129~1.566
慢性呼吸系统疾病	0.613	0.553	1.226	0.268	1.846	0.624~5.461
肿瘤	-0.694	0.673	1.062	0.303	0.500	0.134~1.870
使用糖皮质激素或免疫抑制剂	-0.168	0.600	0.078	0.780	0.846	0.261~2.743
留置导尿管	-0.495	0.524	0.895	0.344	0.609	0.218~1.701
上尿路感染	0.597	0.734	0.663	0.416	1.817	0.431~7.658
泌尿系统梗阻	-1.313	0.469	7.844	0.005	0.269	0.107~0.674
接受手术	-0.431	0.404	1.141	0.285	0.650	0.294~1.434
入住 ICU	0.366	0.460	0.632	0.426	1.442	0.585~3.551
肺部感染	1.189	0.504	5.564	0.018	3.282	1.223~8.813
抗菌药物使用	-0.271	0.591	0.211	0.646	0.762	0.239~2.429
氟康唑暴露	0.740	0.592	1.560	0.212	2.096	0.656~6.695
尿路混合感染	0.056	0.508	0.012	0.912	1.058	0.391~2.862

2.5 氟康唑耐药组临床疗效 经治疗并能追踪到治疗效果的 26 例氟康唑耐药热带念珠菌尿路感染患者中,20 例治疗有效,6 例无效,总体治疗有效率 76.9% (95%CI: 56.4%~91.0%)。6 例治疗无效的患者中,5 例分离菌株的氟康唑 MIC 值  $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,1 例分离菌株的 MIC 值为  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,该患者采用伏立康唑(0.2 g, bid)口服治疗。

氟康唑  $\leq 200 \text{ mg/d}$  组治疗方案的有效率达到 66.7% (6/9),  $\geq 400 \text{ mg/d}$  组治疗方案的有效率升至 83.3% (5/6), 氟胞嘧啶单药治疗方案有效率达 100% (6/6)。其他治疗方案(其他唑类、棘白菌素或两性霉素 B)有效率为 60.0% (3/5)。见表 4。

6 例治疗无效患者中,2 例未留置导尿管,4 例留置导尿管患者在检出病原体后均未移除导尿管;20 例治疗有效患者中,1 例未留置导尿管,19 例留置导尿管患者中 7 例(36.8%)在检出病原体后移除了导尿管,12 例未移除。治疗有效组和治疗无效组患者导尿管移除率比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表 4 26 例氟康唑耐药热带念珠菌感染患者治疗方案

Table 4 Treatment regimens for 26 patients with fluconazole-resistant *C. tropicalis* infection

治疗分组	总例数	治疗有效例数	有效率(%)
氟康唑 $\leq 200 \text{ mg/d}$ 组	9	6	66.7
氟康唑 $\leq 200 \text{ mg/d}$	7	5	71.4
氟康唑 $\leq 200 \text{ mg/d} +$ 氟胞嘧啶	1	1	100
氟康唑 $\leq 200 \text{ mg/d} +$ 卡泊芬净/米卡芬净	1	0	0
氟康唑 $\geq 400 \text{ mg/d}$ 组	6	5	83.3
氟康唑 $\geq 400 \text{ mg/d}$	2	2	100
氟康唑 $\geq 400 \text{ mg/d} +$ 氟胞嘧啶	2	2	100
氟康唑 $\geq 400 \text{ mg/d} +$ 卡泊芬净/米卡芬净	2	1	50.0
氟胞嘧啶组	6	6	100
其他药物组	5	3	60.0
卡泊芬净/米卡芬净	2	2	100
两性霉素 B	1	1	100
伏立康唑	2	0	0

### 3 讨论

热带念珠菌对氟康唑的耐药性日益增加,显著提高了临床治疗难度,并引发全球广泛关注。根据WHO发布的最新真菌优先病原体清单,热带念珠菌被归类为“高优先级”真菌病原体,仅次于“关键优先级”<sup>[3]</sup>。美国疾病预防与控制中心(CDC)2019年发布的《抗菌药物耐药性威胁报告》<sup>[8]</sup>显示,耐药念珠菌和其他多重耐药细菌共同被列为重大威胁,报告强调了紧急采取措施应对这一问题的重要性,凸显了对热带念珠菌耐药性监测和应对策略的迫切需求。

北京朝阳医院的监测数据显示,2010—2011年尿路感染患者检出热带念珠菌对氟康唑耐药率仅为6.8%,2012年显著上升至29.5%,并持续保持在较高水平<sup>[9]</sup>。本研究中198株尿培养阳性热带念珠菌中,氟康唑敏感株133株、耐药株65株,耐药率达32.8%。此外,5例患者继发念珠菌血症。

热带念珠菌感染的发生与多种基础疾病密切相关,尤其是脑卒中、肺部感染、肿瘤、脓毒症及既往泌尿系统感染等。这些疾病常伴有免疫功能低下、长期卧床或接受侵入性操作,显著增加真菌感染风险。本研究中,氟康唑敏感组和氟康唑耐药组患者入住ICU的比率均接近60%,导尿管留置率分别为77.4%、78.5%。氟康唑耐药组中15.4%的患者有氟康唑暴露史,20.0%为混合病原菌尿路感染。多因素分析显示,合并肺部感染是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的危险因素,而存在泌尿系统梗阻是尿路热带念珠菌感染氟康唑耐药的保护性因素。泌尿系统梗阻导致尿液淤滞和生理冲刷作用减弱,为真菌定植提供了有利环境。同时,梗阻形成的解剖隔离可减少药物在感染部位的暴露,从而降低氟康唑的选择压力;临幊上优先采取外科引流策略,亦可阻断耐药性的产生路径,使其成为耐药的保护性因素。在重症监护或长期住院的患者中,肺部感染发病率较高,其不仅损害患者的全身状况和免疫功能,且常常伴随抗菌药物广泛或联合使用,这可能通过选择性压力促进念珠菌繁殖及耐药性的形成。因此,加强对肺部感染的识别及抗菌药物的合理使用,对预防念珠菌尿路感染及其耐药性至关重要。混合感染时因不同病原体间的相互作用可能会影响抗菌药物的效力,导致耐药性增加。氟康唑耐药菌株的产生还与近期的氟康唑暴露情况有关<sup>[10-11]</sup>。针对上述因素的有效管理,有助于降低病原体耐药率并提

高患者治疗效果。

对于无症状菌尿患者,多数为定植,主要以去除易感因素为主。长期留置导尿管患者的念珠菌尿症可能来自先前嵌入生物膜中的生物体所形成的难治性病灶,而非需要治疗的上尿路或下尿路感染<sup>[12]</sup>。因此,移除导尿管是热带念珠菌尿路感染治疗的重要步骤<sup>[13]</sup>。氟康唑是有症状尿路感染的首选治疗药物,其在尿液中的浓度可达血浆浓度的10倍<sup>[3,14]</sup>。尽管检出有氟康唑耐药热带念珠菌,但部分可能对氟康唑的耐药性并不显著,或者由于突变而仍对其保持敏感。因此,在临床实践中氟康唑对一些耐药菌株仍可发挥一定的清除效果<sup>[15]</sup>。在出现耐药、过敏或治疗失败的情况下,临床治疗面临巨大的药物选择压力<sup>[16]</sup>,氟胞嘧啶因能以活性形式经尿液分泌,并在尿路中达到较高浓度,展现出良好的抗真菌活性<sup>[17]</sup>。两性霉素B对大多数念珠菌有较好的抗菌活性,但因在尿液中浓度不足,治疗价值有限,主要推荐用于难治性感染,并需动态监测肾功能。其他唑类或棘白菌素类药物因在尿液中药物浓度较低,常规不推荐使用,但对部分难治性感染患者可酌情使用,仍可达到一定的尿液清除率<sup>[18-20]</sup>。在治疗过程中通过监测药物水平调整剂量以实现最佳PK/PD参数,成功根除念珠菌的概率会更高<sup>[21]</sup>。

尿路热带念珠菌对氟康唑的耐药率持续上升,已成为临床抗真菌治疗的重要挑战。本研究表明,泌尿系统梗阻、合并肺部感染是氟康唑耐药的重要影响因素。尽管氟康唑对部分耐药菌株仍有效,但其治疗效果受到耐药性的限制,增加药物剂量可能优化疗效。在有限的样本中,单用氟胞嘧啶显示出较高的治疗有效率,提示其在治疗氟康唑耐药热带念珠菌感染中具有潜在优势,值得进一步研究。另外,使用其他唑类、棘白菌素和两性霉素B药物和多药序贯治疗方案也有一定疗效。未来的研究应着重于监测耐药性、耐药机制研究、抗真菌药物使用策略优化以及探索新疗法和药物,以应对这一不断增长的公共卫生威胁。同时,加强对耐药菌株的识别和管理,有助于提高临床治疗效果。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Gharanfoli A, Mahmoudi E, Torabizadeh R, et al. Isolation, characterization, and molecular identification of *Candida* spe-

- cies from urinary tract infections[J]. *Curr Med Mycol*, 2019, 5(2): 33–36.
- [2] Yang BB, Wei ZB, Wu MQ, et al. A clinical analysis of *Candida tropicalis* bloodstream infections associated with hematological diseases, and antifungal susceptibility: a retrospective survey[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1092175.
- [3] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5–17. Chinese Adult Candidiasis Diagnosis and Management Expert Consensus Group. Chinese consensus on the diagnosis and management of adult candidiasis[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(1): 5–17.
- [4] World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [EB/OL]. (2022-10-25)[2024-12-16]. <https://www.who.int/publications/item/9789240060241>.
- [5] Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species[J]. *Front Microbiol*, 2017, 7: 2173.
- [6] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1–e50.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844–856.
- Writing Group of *Guidance for Clinical Trials of Anti-Bacterial Drugs*. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, 30 (9): 844–856.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (U. S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [EB/OL]. [2024-12-16]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>.
- [9] Fan X, Tsui CKM, Chen X, et al. High prevalence of fluconazole resistant *Candida tropicalis* among candiduria samples in China: an ignored matter of concern[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1125241.
- [10] Choi MJ, Won EJ, Shin JH, et al. Resistance mechanisms and clinical features of fluconazole-nonsusceptible *Candida tropicalis* isolates compared with fluconazole-less-susceptible isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(6): 3653–3661.
- [11] Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, et al. *Candida* urinary tract infection: pathogenesis[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 Suppl 6: S437–S451.
- [12] Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European association of urology guidelines on urological infections: summary of the 2024 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(1): 27–41.
- [13] Gajdács M, Dózsa I, ábrók M, et al. Epidemiology of candiduria and *Candida* urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey[J]. *Cent European J Urol*, 2019, 72(2): 209–214.
- [14] Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, et al. *Candida* urinary tract infections – treatment [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (Suppl 6): S457–S466.
- [15] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1–50.
- [16] Wang QY, Li CR, Tang DL, et al. Molecular epidemiology of *Candida tropicalis* isolated from urogenital tract infections [J]. *Microbiologyopen*, 2020, 9(11): e1121.
- [17] Sigera LSM, Denning DW. Flucytosine and its clinical usage [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2023, 10: 20499361231161387.
- [18] Gabardi S, Martin S, Sura M, et al. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(11): 1881–1885.
- [19] Boglione-Kerrien C, Le Bot A, Luque Paz D, et al. Voriconazole as an alternative oral treatment in fluconazole-resistant urinary candidiasis [J]. *Infect Dis Now*, 2024, 54 (6): 104955.
- [20] Rkieh L, El Nekidy WS, Alsoud LO, et al. Outcomes of caspofungin use in the treatment of *Candida*-related urinary tract infections, a case series[J]. *IDCases*, 2022, 28: e01510.
- [21] Grau S, Luque S, Echeverría-Esnal D, et al. Urinary micafungin levels are sufficient to treat urinary tract infections caused by *Candida* spp[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(2): 212–214.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**阳嘉仪,胡琴,宋超,等.热带念珠菌尿路感染氟康唑耐药的危险因素及疗效评价[J].中国感染控制杂志,2025,24 (7): 960–966. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20257314.

**Cite this article as:** YANG Jiayi, HU Qin, SONG Chao, et al. Risk factors of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* urinary tract infection and efficacy evaluation[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(7): 960–966. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20257314.