

2015—2019 年甘肃医学院附属医院慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者继发肺部真菌感染率趋势及耐药性分析

戴红因¹, 魏育芳¹, 习静², 脱鸣富³, 李宏科^{2*}, 仇海龙¹

1. 甘肃医学院附属医院 呼吸内科, 甘肃 平凉 744000

2. 甘肃医学院附属医院 检验科, 甘肃 平凉 744000

3. 甘肃医学院附属医院 药剂科, 甘肃 平凉 744000

摘要: **目的** 了解 2015—2019 年甘肃医学院附属医院慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者继发肺部真菌感染率变化趋势、分布及耐药性特点。**方法** 提取 2015—2019 年甘肃医学院附属医院 AECOPD 患者临床真菌分离及药敏相关数据。**结果** 2015—2019 年 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率为 13.37%, 且呈上升趋势, 真菌感染率从 2015 年的 10.88% 上升至 2019 年的 15.71%; 共分离出 6 种真菌, 以白色念珠菌 (52.41%)、光滑念珠菌 (25.13%)、热带念珠菌 (12.30%)、曲霉菌 (8.02%) 为主; 主要以真菌与细菌的混合感染存在 (64.61%), 其中以真菌与革兰阴性菌混合感染为主 (70.43%)。氟康唑对各种念珠菌耐药率接近 30%, 对曲霉菌耐药率大于 90%, 伏立康唑和两性霉素 B 对各种念珠菌和曲霉菌的耐药率较小。**结论** 真菌感染在 AECOPD 患者中呈明显增长趋势, 白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌和曲霉菌常见, 且主要为与细菌混合感染存在, 氟康唑对真菌耐药率较高, 伏立康唑成为治疗真菌感染的首选。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺部感染; 真菌; 感染率; 耐药性

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)01-0170-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.035

Trend of pulmonary fungal infection rate and drug resistance in patients with AECOPD in Affiliated Hospital of Gansu Medical College from 2015 to 2019

DAI Hong-yin¹, WEI Yu-fang¹, XI Jing², TUO Ming-fu³, LI Hong-ke², QIU Hai-long¹

1. Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

2. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

Abstract: Objective To investigate the trend of pulmonary fungal infection rate and drug resistance in patients with AECOPD in Affiliated Hospital of Gansu Medical College from 2015 to 2019. **Methods** According to the data on clinical isolates and drug susceptibility from 2015 to 2019 in Affiliated Hospital of Gansu Medical College, the distribution characteristics and the resistance profile of fungi were analyzed, as well as the trend. **Results** From 2015 to 2019, the incidence of pulmonary fungal infection in AECOPD patients was 13.37%, and it was on the rise. The infection rate increased from 10.88% (2015) to 15.71% (2019). Six fungi were isolated, mainly were *Candida albicans* (52.41%), *Candida glabrata* (25.13%), *Candida tropicalis* (12.30%), and *Aspergillus* (8.02%). Fungal infection mainly was mixed infection with bacteria (64.61%), in which fungi and Gram-negative bacteria mixed infection (70.43%). The resistance rate of fluconazole to various *Candida* were near to 30%, and to *Aspergillus* was more than 90%, and the resistance rate of voriconazole and amphotericin B to various *Candida* and *Aspergillus* were lower. **Conclusion** Fungal infections shows a significant growth trend in AECOPD patients. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, and *Aspergillus* are common, and mainly mixed with bacteria. Fluconazole has a high resistance rate to fungi, and voriconazole is the first choice for the treatment of fungal infections.

Key words: AECOPD; pulmonary infection; fungus; infection rate; drug resistance

收稿日期: 2019-09-12

基金项目: 甘肃省高等学校创新能力提升项目 (2019B-198)

作者简介: 戴红因, 女, 副主任护师, 本科, 研究方向为呼吸常见病护理。E-mail: 853116534@qq.com

*通信作者 李宏科, 男, 主任医师, 本科, 研究方向为临床微生物学和卫生统计学。E-mail: 1553600097@qq.com

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病, 居全球死亡原因的第四位, 预计到 2020 年将升至第三位^[1]。COPD 急性加重 (AECOPD) 是 COPD 患者死亡的重要因素, 近年来由于抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物大量使用, 使 AECOPD 患者肺部真菌感染呈明显上升趋势^[2]。肺部真菌感染会加重 AECOPD 病情, 增加呼吸衰竭风险, 治疗难度加大, 严重影响临床治疗的预后及转归。Offenbacher 等^[3]报道合并肺部基础疾病者的肺部真菌感染率在 44% 以上, 其中 COPD 患者为肺部真菌感染的高危人群。由于真菌感染的临床表现不典型, 且继发性感染常呈双重感染或复合菌感染, 因此临床实践中真菌感染诊断较困难^[4]。由于真菌感染分布存在地域差异, 了解当地 AECOPD 患者继发肺部真菌感染病原体分布特点及相关药敏情况, 及时有效使用抗真菌药物治疗, 是降低 AECOPD 患者肺部真菌感染死亡率的关键。甘肃医学院附属医院是一家三级甲等综合教学医院, 承担陇东地区人民群众的疾病预防、诊治等工作, AECOPD 继发肺部真菌感染的患者越来越多, 其病原菌分布特点及药敏情况对陇东地区 AECOPD 继发肺部真菌感染患者诊治工作具有很好的指导作用。本研究对甘肃医学院附属医院收治的 AECOPD 继发肺部真菌感染患者的真菌分布特点及药敏情况进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分析 2015 年 1 月—2019 年 8 月甘肃医学院附属医院呼吸内科收治的确诊为 AECOPD 继发肺部真菌感染 178 例患者为研究对象, 其中男 92 例 (51.68%), 女 86 例 (48.31%), 年龄 47~78 岁, 平均年龄 (59.6±11.3) 岁, COPD 病程 7~22 年, 平均病程 (15.4±6.2) 年。纳入标准: 根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[1]及《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[5]的诊断标准, 所有患者根据其临床表现结合合格痰、肺泡灌洗液等培养结果, 明确有肺部真菌感染的临床诊断。排除标准: 合并肿瘤、免疫功能低下者, 合并其他呼吸系统疾病者, 合并其他部位感染者。

1.2 方法

1.2.1 微生物送检标本采集 取患者清晨痰液标本, 嘱咐患者先用氯化钠注射液清洗口腔, 然后用力咳出深部第一口痰液。对于有气管插管或自主咳

痰能力差的患者则通过无菌吸痰管或纤维支气管镜留取痰液或灌洗液作为痰培养标本。采集痰液标本进行涂片检查, 以痰涂片革兰染色后低倍视野白细胞多于 25 个, 且上皮细胞少于 10 个为合格标本, 不合格的标本重新采集。本研究采用同时采集 2 份、连续多天采集的方法, 以提高细菌培养阳性率。

1.2.2 菌株分离及体外药敏检查 严格参照《全国临床检查操作规程》^[6], 应用法国生物梅里埃公司全自动细菌鉴定仪鉴定菌株种类。药敏试验采用 K-B 扩散纸片法, 念珠菌药敏结果根据美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) M27-S4 标准^[7]进行判读。同一患者多次分离到的同一菌株不重复计入, 体外药敏结果以第 1 次药敏结果计入。质控菌株为白色念珠菌 ATCC6258、克柔念珠菌 ATCC14053, 来源于卫生部临床检验中心。

1.3 统计学方法

采用 WHONET 5.6 软件对所有数据进行统计学分析。采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 用构成比分析细菌耐药性的相对构成。

2 结果

2.1 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率

2015—2019 年本院共收治 1 331 例 AECOPD 患者, 其中肺部真菌感染 178 例, 真菌感染率为 13.37%。动态监测显示本院 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率呈上升趋势, 真菌感染率从 2015 年的 10.88% 上升至 2019 年的 15.71%, 见表 1。

2.2 AECOPD 患者继发肺部真菌分布

178 例肺部真菌感染患者共分离出 6 种 187 株真菌, 其中白色念珠菌 98 株 (52.41%)、光滑念珠菌 47 株 (25.13%)、热带念珠菌 23 株 (12.30%)、曲霉菌 15 株 (8.02%)、毛霉菌和隐球菌各 2 株 (1.07%)。2015—2019 年本院 AECOPD 患者继发肺部真菌种类及构成比基本保存稳定趋势。见表 2。

表 1 AECOPD 肺部真菌感染率

Table 1 Pulmonary fungal infection rate in AECOPD			
年份	肺部真菌感染数	AECOPD 总例数	肺部真菌感染率/%
2015	32	294	10.88
2016	42	317	13.25
2017	36	275	13.09
2018	38	254	14.96
2019	30	191	15.71
合计	178	1 331	13.37

表2 AECOPD患者继发肺部真菌分布

Table 2 Distribution of secondary fungus infection in AECOPD patients

菌株	2015年		2016年		2017年		2018年		2019年		合计	
	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%	n/株	构成比/%
白色念珠菌	18	58.06	22	48.89	21	53.85	20	48.78	17	53.13	98	52.41
光滑念珠菌	7	22.58	11	24.44	8	20.51	12	29.27	9	28.13	47	25.13
热带念珠菌	4	12.90	5	11.11	6	15.38	4	9.76	4	12.50	23	12.30
曲霉菌	2	6.45	4	8.89	4	10.26	3	7.32	2	6.25	15	8.02
毛霉菌	0	0.00	1	2.22	0	0.00	1	2.44	0	0.00	2	1.07
隐球菌	0	0.00	1	2.22	0	0.00	1	2.44	0	0.00	2	1.07
合计	31	100.00	44	97.78	39	100.00	41	100.00	32	100.00	178	100.00

2.3 AECOPD患者继发肺部真菌混合感染分布

178例肺部真菌感染患者中，63例（35.39%）为由真菌单一感染，115例（64.61%）为由真菌与细菌混合感染，真菌与革兰阴性菌混合感染为81例（70.43%），真菌与革兰阳性菌混合感染为34例（29.57%），其中以白色念珠菌混合铜绿假单胞菌（24.35%）、白色念珠菌混合鲍曼不动杆菌（14.78%）和白色念珠菌混合金黄色葡萄球菌（12.17%）常见。见表3。

2.4 常见真菌的耐药性

白色念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌对氟康唑、伊曲康唑和氟胞嘧啶的耐药率较高，其中对氟康唑的耐药率接近30%；对伏立康唑、两性霉素B的耐药率较小，其中对两性霉素B具有高敏感性。曲霉菌对氟康唑、氟胞嘧啶的耐药率较高，其中对氟康唑的耐药率大于90%以上，对伏立康唑、两性霉素B的耐药率较小。见表4。

表3 混合感染病原菌分布

Table 3 Distribution of pathogen in mixed infection

混合感染	n/株	构成比/%
真菌混合革兰阴性菌	81	70.43
白色念珠菌混合铜绿假单胞菌	28	24.35
白色念珠菌混合鲍曼不动杆菌	17	14.78
白色念珠菌混合肺炎克雷伯菌	13	11.30
光滑念珠菌混合铜绿假单胞菌	10	8.70
白色念珠菌混合嗜麦芽窄食单胞菌	7	6.09
其他	6	5.22
真菌混合革兰阳性菌	34	29.57
白色念珠菌混合金黄色葡萄球菌	14	12.17
白色念珠菌混合肺炎链球菌	10	8.70
光滑念珠菌混合金黄色葡萄球菌	5	4.35
其他	5	4.35
合计	115	100.00

表4 主要真菌的耐药率

Table 4 Resistance rate of common fungus

抗真菌药物	白色念珠菌		光滑念珠菌		热带念珠菌		曲霉菌	
	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%	n/株	耐药率/%
氟康唑	28	28.57	14	29.79	7	30.43	15	100.00
伊曲康唑	13	13.27	6	12.77	3	13.04	4	26.67
伏立康唑	8	8.16	4	8.51	1	4.35	1	6.67
氟胞嘧啶	16	16.33	7	14.89	3	13.04	8	53.33
两性霉素B	3	3.06	1	2.13	0	0.00	1	6.67

2.5 真菌感染治疗及预后

178例肺部真菌感染患者均积极予以抗真菌治疗，其中117例（65.73%）治疗有效，康复出院，

21例（11.79%）因多器官功能衰竭等死亡，13例（7.30%）中途放弃治疗，27例（15.17%）转上级医院治疗。

3 讨论

3.1 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率

COPD 患者由于持续的气道炎症损伤可降低气道对病原微生物的抵御能力,同时反复应用抗菌药物、激素等药物容易出现免疫功能紊乱,增加继发肺部真菌感染的风险^[8-9]。本研究结果显示,本院 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率为 13.37%,与郭晓斌等^[2]和汪群等^[10]的报道基本一致。动态监测显示 2015—2019 年本院 AECOPD 患者继发肺部真菌感染率呈上升趋势,真菌感染率从 10.88% (2015 年) 上升至 15.71% (2019 年),应引起临床医生重视。研究表明侵袭性操作(有创机械通气、中心静脉直管、导管等)、糖皮质激素局部吸入联合全身给药等都是 AECOPD 患者继发肺部真菌感染的高危因素^[2,10]。AECOPD 患者,特别是老年患者,由于病程较长,气道重塑功能较差,发生呼吸衰竭风险极高。近年来研究发现,机械通气和糖皮质激素(局部吸入联合全身)是缓解呼吸衰竭症状的有效方案,因此真菌感染率也随之升高。

3.2 AECOPD 患者继发肺部真菌分布

本研究调查显示,本院 AECOPD 患者共分离出 6 种真菌,其中白色念珠菌(52.41%)最多,其次为光滑念珠菌(25.13%)、热带念珠菌(12.30%)和曲霉菌(8.02%),与王瑞玲等^[8]报道基本一致。刘又宁等^[11]报道,我国肺真菌病前 5 位致病原依次为曲霉、念珠菌、隐球菌、孢子菌及毛霉,其中曲霉占 37.9%、念珠菌 34.2%,仅次于曲霉,而念珠菌属中以白念珠菌和热带念珠菌为多。提示院内感染真菌分布存在地域特点。动态监测显示 2015—2019 年本院 AECOPD 患者继发肺部真菌种类及构成比基本稳定。慎慧等^[12]报道,上海地区院内感染念珠菌属以白色念珠菌(41.81%)为主,其次为光滑念珠菌(23.73%)和热带念珠菌(15.54%)。说明本院 AECOPD 真菌感染与全国基本相似,以念珠菌为主,其中以白色念珠菌常见。念珠菌是一种重要的人体致病真菌,广泛存在于口腔、呼吸道、肠道等组织中,当机体免疫功能低下时易引发感染,临床常见有白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌等。文献报道念珠菌感染的发生率已经升至医院感染的第 4 位^[13]。

3.3 AECOPD 患者继发肺部真菌混合感染分布

研究表明 AECOPD 患者继发肺部真菌主要与细菌的混合感染存在(64.61%),其中真菌与革

兰阴性菌混合感染为主(70.43%),以白色念珠菌混合铜绿假单胞菌、白色念珠菌混合鲍曼不动杆菌和白色念珠菌混合金黄色葡萄球菌常见。胥绍军^[14]报道洛阳市第八人民医院 AECOPD 患者痰培养混合感染以白色念珠菌混合鲍曼不动杆菌和白色念珠菌混合肺炎克雷伯菌为主。Eleni 等^[15]报道,伴有侵袭性操作、低蛋白血症及广谱抗菌药物和糖皮质激素用药史是引起混合感染的高危因素。真菌感染者多伴有侵袭性操作及广谱抗菌药物和糖皮质激素用药史,因此真菌主要以混合感染存在。Carlson 等^[16]发现真菌可以为细菌提供保护作用,通过促进细菌在外周的传播而增强毒力,同时细菌抑制体内益生菌繁殖,为真菌生长提供生存环境。因此,真菌混合细菌感染治疗困难,预后较差。刘倩等^[17]报道 1 例黄曲霉菌通过增强肺炎克雷伯菌的侵袭性和毒力,形成混合生物膜,增加耐药发生概率,从而导致抗菌治疗效果不佳的病例。

3.4 常见真菌的耐药性

研究表明白色念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌对氟康唑耐药率较高(30%左右),对伏立康唑、两性霉素 B 的耐药率较小(<10%)。曲霉菌对氟康唑、氟胞嘧啶的耐药率较高,其中对氟康唑的耐药率大于 90%以上,对伏立康唑、两性霉素 B 的耐药率较小(<10%)。沈绍清等^[18]和慎慧等^[11]均报道,解放军总医院海南分院和上海地区的氟康唑、氟胞嘧啶等各种念珠菌的耐药率均小于 10%,这可能与本院氟康唑使用率较高有关。由于真菌感染临床表现不典型,临床诊断困难,一旦感染预后较差,因此本院临床对于某些重症 AECOPD 患者经验性予以氟康唑预防真菌感染,导致氟康唑使用率较高,真菌有高适应性特点,在体内形成生物被膜、转变成菌丝后也会高度耐药,耐药性成为真菌感染治疗失败的主要原因之一。本研究显示,AECOPD 患者继发真菌感染治疗有效率仅为 65.73%。由于真菌感染病情进展相对缓慢,容易误诊和漏诊、延误治疗时机,如何降低 COPD 患者肺部真菌感染率,并对疑似真菌感染的患者及时予以抗真菌治疗,是提高临床疗效的关键。本课题采用循证医学方法,旨在筛选出导致我国 COPD 患者肺部真菌感染的相关危险因素及关联强度,为预防和治疗肺部真菌感染提供科学依据。

综上所述,甘肃医学院附属医院真菌感染在 AECOPD 患者中呈明显增长趋势,白色念珠菌、光

滑念珠菌、热带念珠菌和曲霉菌常见,主要以与细菌混合感染存在,氟康唑对真菌耐药率较高,伏立康唑成为治疗真菌感染的首选。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [2] 郭晓斌, 冯可青, 赵丽敏, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染的相关因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1313-1316.
- [3] Offenbacher S, Barros S P, Altarawneh S, *et al.* Impact of tooth loss on oral and systemic health [J]. *Gen Dent*, 2012, 60(6): 494-500.
- [4] 施毅. 肺部真菌感染的诊治进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(1): 8-11.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [6] 卫计委医政管理局. 全国临床检验操作规程 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 113-127.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard* [S]. 2013: M27-S4.
- [8] 王瑞玲, 张继跃, 刘慧君. 慢阻肺患者继发肺部真菌感染的危险因素及其痰培养结果分析 [J]. 中国病原微生物杂志, 2018, 13(7): 781-785.
- [9] Bafadhel M, Mckenna S, Agbetile J, *et al.* *Aspergillus fumigatus* during stable and exacerbations of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 64-71.
- [10] 汪群, 张蓄, 黄静, 等. 急性期慢性阻塞性肺疾病真菌感染高危因素分析及疗效观察 [J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(1): 15-19.
- [11] 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国1998年至2007年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 86-90.
- [12] 慎慧, 郭建, 张旻, 等. 上海地区临床分离念珠菌的耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(3): 292-299.
- [13] Perlin D S, Rautemaa R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12): e383-e392.
- [14] 胥绍军. COPD急性加重期患者细菌培养及药敏试验结果分析 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(9): 1683-1685.
- [15] Eleni E, Magira J, Minas E, *et al.* Mixed mold pulmonary infections in haematological cancer patients in a tertiary care cancer centre [J]. *Mycoses*, 2018, 61(11): 861-867.
- [16] Carlson E, Johnson G. Protection by *Candida albicans* of staphylococcus aureus in the establishment of dual infection in mice [J]. *Infect Immun*, 1985, 50(3): 655-659.
- [17] 刘倩, 陈庆山, 丁晨, 等. 1例IgG4相关性自身免疫性肝炎并发侵袭性真菌重叠耐药细菌的混合感染 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2019, 48(1): 126-128.
- [18] 沈绍清, 于帅, 陈怡君, 等. 2014—2017年解放军总医院海南分院真菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 252-256.