

# 侵袭性真菌医院内感染的流行病学调查

冯文莉 杨静 奚志琴 王艳青 张润梅 冀英 吴媛 贾晓强

**【摘要】** 目的 探讨住院患者侵袭性真菌感染 (IFI) 的流行病学特点。方法 血培养使用 BacT ALERT 3D 血培养检测仪, 其他各种临床标本用沙堡氏培养基培养, 科玛嘉显色培养基分离鉴定念珠菌。对2004年1月1日至2007年12月31日间的2891例真菌感染患者的临床病历进行总结, 从患者年龄、性别、疾病种类、标本、菌种分布、科室等方面进行分析。结果 住院患者IFI的发病率为4.12%, 患者年龄7~96岁, 以男性老年患者为多, 均有基础疾病; 感染部位以下呼吸道为最多; 检出的真菌种类以念珠菌属为主, 其中白念珠菌占67.29%, 霉菌占6.20%。4年间细菌、真菌检出率及真菌检出率占细菌和真菌检出率的构成比、标本来源、菌种以及科室分布的构成比、抗真菌药物和抗细菌药物的使用率均有所不同, 采用 $\chi^2$ 检验和Bonferroni法进行多重比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.0083$ )。结论 住院患者真菌感染的标本来源、菌种和科室分布的构成比在不断发生改变, IFI的流行病学特征发生改变。念珠菌仍是主要的致病真菌, 但各种念珠菌的菌种构成比有所变化, 曲霉菌属引起的感染有增多趋势。

**【关键词】** 侵袭性真菌感染; 病原菌; 流行病学

**Epidemiologic study on patients with invasive fungal infections** FENG Wen-li, YANG Jing, XI Zhi-qin, WANG Yan-qing, ZHANG Run-mei, JI Ying, WU Yuan, JIA Xiao-qiang. Department of Dermatovenereology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the epidemiological features of patients with nosocomial invasive fungal infection. **Methods** Fungi in blood were identified by BacT ALERT 3D, other clinical samples were cultured by Sabouraud's dextrose agar (SDA) medium. *Candidas* were isolated and identified by CHRO Magar candida color medium. Fungus-cultured positive cases from Jan. 2004 to Nov. 2007 were analyzed on items as patients' age, underlying disease, sample, strain, and species distribution. All statistical analyses were carried out by SPSS 13.0. **Results** The overall incidence rate of invasive fungal infections was 4.12%. The average age of patients was 7-96 with most patients were male, with geriatric problems and different kinds of underlying diseases. Lower respiratory tract infection was the most frequent infection site, followed by urinary tract, gastrointestinal tract. The main pathogens of invasive fungal infections were *Candidas* (93.80%). Strains of *Candida albicans* were the most frequent organisms which accounted for 67.29% of all the isolates. Mould fungus infections accounted for only 6.20%. During the 4 years of observation, the detection rate of fungi, specimen sources and the distribution of species and compartment were different with significant differences ( $P < 0.0083$ ). **Conclusion** The epidemiological properties such as the source of specimen, the distribution of species and composition sections of invasive fungal infections were changing. *Candida* spp. were still the main pathogens of invasive fungal infections but the sections of fungi changed. The incidence of *Aspergillus* infections had been increasing recently.

**【Key words】** Invasive fungal infections; Pathogens; Epidemiology

自20世纪80年代以来,侵袭性真菌感染 (IFI) 正在不断增加,其流行病学特征也发生了变化。真菌感染率居各种病原体感染率上升的首位,其中念珠菌属最常见,占医院内真菌感染的78.3%,曲霉菌属感染已经成为继念珠菌感染之后的第二个常见的

真菌病原体<sup>[1-3]</sup>。为了探讨住院患者IFI的流行病学特点,对2004年1月1日至2007年12月31日间住院的IFI临床病例进行分析,结果报道如下。

## 对象与方法

1. 研究对象和调查内容:2004年1月1日至2007年12月31日在山西医科大学第二医院住院的患者为调查对象。将不符合入选要求的患者删除,实际用于统计分析的病例数共为2891例。采用回

顾性和前瞻性调查方法,从患者年龄、性别、疾病种类、标本、菌种分布、科室等方面进行分析。

2. IFI 诊断标准:在入院 72 h 后,患者出现感染的症状和体征,并具备以下之一者,可诊断为医院内 IFI:①血液、清洁中段尿、脑脊液、浆膜积液、静脉留置导管及其他体内留置物标本的真菌镜检和(或)培养呈阳性;②痰、粪便、分泌物等直接镜检可见菌丝(阳性)或 >2 次培养均可见同一菌株生长;③病理证实为真菌感染。同时依据“血液病/恶性肿瘤患者 IFI 的诊断标准与治疗原则(草案)”<sup>[4]</sup>和“侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则草案”<sup>[5]</sup>,并结合美国疾病预防控制中心 1988 年医院内感染的诊断标准<sup>[6]</sup>。

3. 排除标准:①以真菌感染入院或以其他疾病入院但合并真菌感染者;②入院 <72 h 出现感染的症状,经病原学检查证实为真菌感染者;③入院 1 周内即死亡者;④同一患者、同一来源的标本中培养出相同的真菌,则将重复的标本剔除。

4. 标本的送检及试剂:当患者出现感染症状时,根据怀疑的感染部位,及时送检血、尿、痰、粪便、浆膜积液、分泌物及引流液,同时进行细菌及真菌培养,可疑真菌感染患者的标本要送检 ≥2 次。检测试剂包括 BacT ALERT 3D 血培养检测仪、沙堡氏培养基、科玛嘉念珠菌显色培养基(郑州博赛生物技术有限公司提供)。

5. 统计学分析:使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,4 年间送检标本量、各种标本构成比、各个科室之间构成比、各菌种构成比、抗生素使用以及抗真菌药物使用情况之间的变化采用  $\chi^2$  检验,各年度之间两两比较采用 Bonferroni 法进行多重比较。

## 结 果

1. 细菌、真菌的检出率:4 年间共送检细菌、真菌培养标本 20 240 份,检出真菌 2987 株;其中,同时检出真菌和细菌的标本有 1084 份,同时检出 2 种或 3 种真菌的标本有 94 份(2004 年 19 份,2005 年 18 份,2006 年 34 份,2007 年 23 份);病原菌的总检出率为 42.08%。统计学分析结果显示,4 年间细菌、真菌检出构成比经行  $\times$  列表资料的  $\chi^2$  检验(检验水准  $\alpha=0.05$ )差异有统计学意义,真菌检出率占细菌和真菌总检出率构成比的差异也有统计学意义。采用 Bonferroni 法进行多重比较,2004、2005 年真菌检出率的差异无统计学意义( $\chi^2=2.498, P=0.115$ ),2004、2006 年真菌检出率占细菌和真菌总检出率的构成比的差异无统计学意义( $\chi^2=3.965, P=0.046$ ),

其余各年度间细菌、真菌检出率以及真菌检出率占细菌、真菌总检出率的构成比两两比较的差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 1。

表 1 2004—2007 年 20 240 份送检标本数量及检出率(%)

年份	标本份数	检出细菌		检出真菌		检出细菌+真菌	
		份数	检出率	份数	检出率	份数	真菌比例
2004	3 268	1 321	40.42	520 <sup>a</sup>	15.91	1 841	28.25 <sup>c</sup>
2005	4 536	1 363	30.05	783 <sup>b</sup>	17.26	2 146	36.49
2006	3 698	2 048	55.38	918	24.82	2 966	30.95 <sup>d</sup>
2007	8 738	2 883	32.99	766	8.77	3 469	22.08
合计	20 240	7 615	37.62	2 987	14.76	10 602	28.17
$\chi^2$ 值			698.515		573.295		177.592
P 值			<0.001		<0.001		<0.001

注:各年度间细菌、真菌检出率以及真菌检出率占细菌真菌总检出率的构成比经 Bonferroni 多重比较,在  $\alpha'=0.0083$  水准上差异有统计学意义, P 值均 <0.001,其中 a 和 b 相比较, c 和 d 相比较,  $P>0.0083$

2. 真菌鉴定结果及检出率构成比:2987 株真菌中,检出种类以念珠菌属为主,约占 93.80%;霉菌占 6.20%。经统计学分析,4 年间各种真菌构成比的差异均有统计学意义( $\chi^2=218.098, P<0.001$ ),采用 Bonferroni 法进行多重比较各年度间各种真菌构成比的差异均有统计学意义( $P<0.0083$ ),但不同菌种 4 年间的构成比均有不同(表 2)。

3. 检出真菌的标本来源、分布:4 年间各种标本来源分布构成比的差异均有统计学意义( $\chi^2=43.596, P=0.001$ );采用 Bonferroni 法进行多重比较,2004、2006 年相比较差异有统计学意义( $\chi^2=22.842, P<0.001$ ),其余各年度之间两两比较,差异均无统计学意义( $P>0.0083$ )。血液标本检出呈逐年增多的趋势(表 3)。

4. 不同检测标本中 IFI 菌种分布:4 年间各种检测标本中,各种真菌的构成比均有不同程度的变化,经统计学分析差异有统计学意义( $\chi^2=615.415, P<0.001$ )。见表 4。

5. 不同科室病原菌检出构成比:2891 例住院患者中 IFI 患者大多数患有两种以上的慢性基础疾病。4 年间不同科室真菌检出构成比的差异均有统计学意义( $\chi^2=170.484, P<0.001$ );采用 Bonferroni 法进行多重比较各年度之间不同科室真菌检出构成比的差异均有统计学意义( $P<0.0083$ )。见表 5。

6. 真菌感染率、感染部位及年龄分布:4 年间全院住院患者约 70 236 人次,发生 IFI 2891 例,IFI 率为 4.12%。真菌感染患者中,1084 例(37.50%)同时合并细菌感染。IFI 部位依次为下呼吸道、泌尿道、胃肠道、口腔等。2891 例 IFI 患者年龄 7~96 岁, ≥60 岁组

表 2 2004—2007 年不同年份真菌检出株数和构成比(%)分布

菌株	2004 年		2005 年		2006 年		2007 年		合计	
	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
白念珠菌	353	67.89	514	65.64	603	65.69	539	70.37	2010	67.29
光滑念珠菌	30	5.77	85	10.86	89	9.69	73	9.53	279	9.34
克柔念珠菌	31	5.96	52	6.64	97	10.57	41	5.35	222	7.43
热带念珠菌	40	7.69	28	3.58	32	3.49	20	2.61	120	4.02
近平滑念珠菌	0	0.00	1	0.13	8	0.87	25	3.26	34	1.14
葡萄牙念珠菌	12	2.31	16	2.04	16	1.74	14	1.83	58	1.94
未分类念珠菌	18	3.46	34	4.34	15	1.63	16	2.09	83	2.78
毛霉菌	35	6.73	53	6.77	52	5.67	5	0.65	145	4.86
曲霉菌	1	0.19	0	0.00	6	0.65	33	4.31	40	1.34
合计	520	100.00	783	100.00	918	100.00	766	100.00	2987	100.00

注:各年度间真菌分布构成比经 Bonferroni 多重比较,在  $\alpha=0.0083$  水准上差异有统计学意义,  $P$  值均  $<0.001$ , 其中 2004、2006 年比较,  $P=0.0083$

表 3 2004—2007 年检出真菌标本的来源、菌株数和构成比(%)分布

标本来源	2004 年 <sup>a</sup>		2005 年		2006 年 <sup>b</sup>		2007 年		合计	
	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
痰液	456	87.69	648	82.76	717	78.11	641	83.68	2462	82.42
粪便	17	3.27	46	5.87	46	5.01	35	4.57	144	4.83
尿液	13	2.50	28	3.58	62	6.75	26	3.40	129	4.32
分泌物	12	2.31	29	3.70	35	3.81	17	2.22	93	3.11
咽拭子	15	2.88	20	2.55	35	3.81	23	3.00	93	3.11
血液	3	0.58	5	0.64	9	0.98	13	1.70	30	1.01
关节腔引流液	2	0.39	3	0.38	9	0.98	7	0.91	21	0.71
胸水	0	0.00	1	0.13	1	0.11	3	0.39	5	0.17
腹水	1	0.19	0	0.00	2	0.22	1	0.13	4	0.13
胆汁	0	0.00	2	0.26	2	0.22	0	0.00	4	0.13
气管插管	1	0.19	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.03
脑脊液	0	0.00	1	0.13	0	0.00	0	0.00	1	0.03
合计	520	100.00	783	100.00	918	100.00	766	100.00	2987	100.00

注:各年度间真菌标本来源分布构成比经 Bonferroni 多重比较,在  $\alpha=0.0083$  水准上差异有统计学意义。<sup>a</sup>和<sup>b</sup>比较,  $P<0.001$ , 余各年度之间两两比较的差异均无统计学意义( $P>0.0083$ )。其中,分泌物包括手术切口处和鼻腔内分泌物

表 4 不同检测标本中 IFI 的菌种分布

标本来源	真菌株数									合计
	白念珠菌	光滑念珠菌	克柔念珠菌	热带念珠菌	酵母菌属	葡萄牙念珠菌	近平滑念珠菌	毛霉菌	曲霉菌	
痰液	1741	201	175	89	20	48	26	126	36	2462
咽拭子	69	7	7	3	4	2	0	0	1	93
粪便	62	23	9	5	40	4	1	0	0	144
尿液	53	29	20	18	4	2	3	0	0	129
血液	17	5	3	3	0	0	2	0	0	30
分泌物	47	6	6	2	10	2	0	18	2	93
胸水	2	1	1	0	0	0	0	0	1	5
腹水	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
胆汁	2	1	0	0	0	0	1	0	0	4
引流物	12	6	1	0	1	0	1	0	0	21
气管插管	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脑脊液	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
合计	2010	279	222	120	79	58	34	145	40	2987

注:各种检测标本中真菌构成比经  $\chi^2$  检验,在  $\alpha=0.05$  水准上差异有统计学意义,  $P<0.001$

占感染病例 64.53%。男性患者占 59.60%。

7. 各年度 IFI 患者使用抗菌药物治疗和预防用药情况:经行  $\times$  列表资料的  $\chi^2$  检验,4 年间抗菌药物使用有所差别(表 6);预防性抗真菌药物使用率经行  $\times$  列表资料  $\chi^2$  检验(检验水准  $\alpha=0.05$ ),差异有统计学意义;各年度的抗真菌药使用率进行 Bonferroni

多重比较(检验水准  $\alpha=0.0083$ ),其中 2004 年与 2005 年之间( $\chi^2=2.144, P=0.143$ )、2004 年与 2007 年之间( $\chi^2=5.984, P=0.014$ ),抗真菌药使用率的差异无统计学意义,其余各年度之间抗真菌药使用率的差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见表 7。

讨论

比较 4 年间所有检测标本真菌检出构成比,除 2004、2005 年间差异无统计学意义( $\chi^2=2.498, P=0.115$ )外,其余各年度间的差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。4 年间心血管内科患者真菌检出率呈增加趋势,与冠脉造影、安装起搏器等介入性操作有关;血液科住院患者真菌检出率也呈逐年增多趋势,可能与化疗药物的使用和骨髓干细胞移植等有关;IFI 患者大多数患有两种以上的慢性基础疾病。说明发生 IFI 的患者其基础疾病和科室分布正在呈现多元化趋势。4 年间患者使用抗菌药物有明显差别,其中 2007 年未使用抗菌药物者明显增加,使用 3 种及以上抗菌药物者明显减少;4 年间抗真菌药物使用率也有差异,其中 2007 年预防性使用抗真菌药物的患者稍有减少。

在 2987 株真菌标本中,血标本的检出率较低,仅为 1.01%,但高于以往国内报道<sup>[7]</sup>,且多为血液系统疾病患者。2007 年血标本真菌的检出率明显高于前 3 年,说明念珠菌血症患者有所

增加。国内外近年来的研究结果显示<sup>[2,3,7]</sup>:自氟康唑广泛用于预防免疫缺陷患者的 IFI 以来,全球白念珠菌血症的发生率持续下降,已经由 1990 年的 80.0% 下降到 1995—1998 年的 53.2%,而其他非白念珠菌感染相应增加至 46.8%,其中光滑念珠菌成为新的重要条件致病真菌,其菌血症发生率明显增

表 5 2004—2007 年不同科室真菌检出构成比(%)

科室	2004 年 <sup>a</sup>		2005 年 <sup>a</sup>		2006 年		2007 年		合计	
	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
呼吸科	281	54.04	358	45.72	379	41.29	335	43.73	1353	45.30
血液科	48	9.23	80	10.22	103	11.22	95	12.40	326	10.91
心血管内科	57	10.96	88	11.24	112	12.20	38	4.96	295	9.88
神经内科	20	3.85	47	6.00	25	2.72	33	4.31	125	4.18
肾脏内科	13	2.50	23	2.94	41	4.47	24	3.13	101	3.38
消化内科	13	2.50	25	3.19	21	2.29	42	5.48	101	3.38
风湿免疫科	9	1.73	18	2.30	42	4.58	26	3.40	95	3.18
骨科	9	1.73	29	3.70	26	2.83	16	2.09	80	2.68
内分泌科	12	2.31	24	3.07	25	2.72	14	1.83	75	2.51
胸外科	10	1.92	10	1.28	30	3.27	23	3.00	73	2.44
普外科	3	0.58	15	1.92	32	3.49	21	2.74	71	2.38
ICU	7	1.35	9	1.15	15	1.63	34	4.44	65	2.18
妇科	6	1.15	24	3.07	12	1.31	11	1.44	53	1.77
神经外科	4	0.77	7	0.89	18	1.96	15	1.96	44	1.48
放疗科	1	0.19	6	0.77	11	1.19	3	0.39	21	0.70
其他科室	27	5.19	20	2.55	26	2.83	36	4.70	109	3.65
合计	520	100.00	783	100.00	918	100.00	766	100.00	2987	100.00

注:各年度间不同真菌检出构成比经 Bonferroni 多重比较,在  $\alpha' = 0.0083$  水准上差异有统计学意义; a 和 b 相比较,  $P = 0.007$ , 其余各年度两两比较,  $P$  值均  $< 0.001$ , 差异均有统计学意义

表 6 2004—2007 年 IFI 患者使用抗菌药物例数和构成比(%)

使用种类	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
0	17(3.39)	18(2.35)	35(3.96)	91(12.28)
1	115(22.95)	164(21.44)	218(24.66)	187(25.24)
2	189(37.73)	278(36.34)	308(34.84)	265(35.76)
≥3	180(35.93)	305(39.87)	323(36.54)	198(26.72)
合计	549(100.00)	765(100.00)	884(100.00)	741(100.00)

注:4 年间抗菌药物使用:  $\chi^2 = 106.653, P < 0.001$

表 7 2004—2007 年住院患者预防性使用抗真菌药物例数和构成比(%)

使用情况	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
使用	148(29.54) <sup>a</sup>	256(33.46) <sup>a</sup>	404(45.70)	173(23.35) <sup>c</sup>
未使用	353(70.46)	509(66.54)	480(54.30)	568(76.65)
合计	501(100.00)	765(100.00)	884(100.00)	741(100.00)

注:各年度间抗真菌药物使用率经 Bonferroni 多重比较,在  $\alpha' = 0.0083$  水准上差异有统计学意义,  $\chi^2 = 96.038, P$  值均  $< 0.001$ ; 其中 a 和 b 相比较, a 和 c 相比较,  $P > 0.0083$

高。本研究 30 例血培养阳性患者中白念珠菌占 56.67%, 接近上述文献报道; 在非白念珠菌引起的菌血症中, 光滑念珠菌感染 38.46%、热带念珠菌 23.08%、克柔念珠菌 23.08% 和近平滑念珠菌 15.38%, 与文献[2]报道稍有不同。129 株尿培养阳性患者中非白念珠菌感染(58.91%, 76 株)多于白念珠菌感染(41.09%, 53 株), 白念珠菌感染介于国内外报道的 39.4% ~ 51.8% 之间; 其次为光滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和葡萄牙念珠菌, 与文献[8]报道不一致。

4 年间各种真菌菌种构成比均有不同, 念珠菌属呈逐年增多、霉菌呈逐年下降趋势。在 2987 株真菌中, 检出的种类以念珠菌属为主(93.80%), 其中白念珠菌 2010 株(67.29%), 介于国内报道的 54.86% ~

70.00% 之间<sup>[8-10]</sup>; 各年度白念珠菌检出构成比变化不大, 但是非白念珠菌构成比有显著变化; 由此可见, IFI 的病原菌构成比正不断发生改变, 但与国外报道非白念珠菌引起的侵袭性真菌病已占念珠菌病的 50% 以上不一致。本次调查中, 光滑念珠菌、克柔念珠菌的检出率高于热带念珠菌, 这与以往报道的菌群构成比稍有不同<sup>[8-10]</sup>, 可能是由于: ①预防性使用唑类抗真菌药物氟康唑, 降低了热带念珠菌的发生率, 从而导致克柔念珠菌及光滑念珠菌的发生率升高; ②真菌入侵人体的途径和条件不同; ③标本采集的部位不同; ④有部分念珠菌属未做进一步的菌种鉴定; ⑤医院住院

患者的病情和收治疾病的种类不同。另外, 本次还培养出毛霉菌 145 株(4.86%), 其中大多数患者病情危重; 而 2007 年仅培养出 7 株, 明显低于前 3 年, 可能与 2004—2006 年医院病房进行装修, 造成周围环境污染有关。本次检测中共分离出曲霉菌属 40 株(1.34%), 高于国内报道<sup>[11]</sup>, 且以 2007 年分离出的曲霉菌为最多, 说明曲霉菌感染率正在不断增加, 其升高的原因可能与预防性应用抗真菌药物氟康唑有关<sup>[12]</sup>。

参 考 文 献

- [1] Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens current epidemiological trends. Clin Infect Dis, 2006, 43: S3-14.
- [2] 黄奕江. IFI 的流行病学及高危因素. 临床内科杂志, 2008, 25(4): 221-223.
- [3] Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. Int Antimicrob Agents, 2008, Suppl: S119-123.
- [4] 中华内科学杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者 IFI 的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科学杂志, 2005, 44: 554-556.
- [5] 中华内科学杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则草案. 中华内科学杂志, 2006, 45: 697-700.
- [6] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control, 1988, 16: 128-140.
- [7] 尹有宽, 张继明, 黄玉仙, 等. 医院内 IFI 的前瞻性调查. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(11): 1308-1310.
- [8] 黄宇筠, 袁小玲, 高绍衍, 等. 住院患者真菌感染的流行病学调查. 中外医疗, 2008, (8): 12-13.
- [9] 王应芳, 孟灵, 张润玲. 临床标本中深部真菌的分离鉴定及药敏结果分析. 兰州大学学报(医学版), 2008, 34(3): 66-68.
- [10] 孟光乾, 朱成宾, 魏桂玉, 等. 临床深部真菌感染分布的调查分析. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(10): 1365-1367.
- [11] 冯文莉, 杨静, 奚志琴. 3 年间医院内侵袭性真菌感染的病原菌分布及临床分析. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(7): 1030-1033.
- [12] Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(3): 135-140.

(收稿日期: 2009-03-05)  
(本文编辑: 张林东)