

· 论著 ·

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

史生辉¹, 石飞¹, 雷琼², 王亚峰¹, 吴雪花¹ (1. 青海省人民医院药学部, 青海 西宁 810007; 2. 青海省第四人民医院药学部, 青海 西宁 810007)

[摘要] 目的 研究青藏高原肺结核患者中机会性念珠菌病原学分布特点及耐药情况。方法 分析2020年3月1日至2020年12月31日青海省第四人民医院3 012例住院肺结核患者, 收集痰标本, 采用VITEK-32-YBC全自动细菌分析系统进行念珠菌鉴定, 并对检出的念珠菌进行药敏试验。结果 在本次调查的3 012例肺结核患者中, 合并念珠菌感染的肺结核患者有283例, 占9.40%。其中, 念珠菌类型又以白念珠菌为主, 占总数的79.86%。结论 青藏高原地区肺结核合并念珠菌感染的患病率较高。因此, 选择抗菌药物要根据患者的情况综合分析, 以此来选择最佳、最有效的药物治疗方法。

[关键词] 肺结核; 念珠菌; 病原学; 耐药率

[文章编号] 2097-2024(2024)06-0260-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202304014

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

SHI Shenghui¹, SHI Fei¹, LEI Qiong², WANG Yafeng¹, WU Xuehua¹ (1. Department of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China; 2. Department of Pharmacy, Qinghai Fourth People's Hospital, Xining 810007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pathogenic distribution characteristics and drug resistance of opportunistic *Candida* in patients with pulmonary tuberculosis on the Qinghai-Tibet Plateau. **Methods** 3 012 hospitalized cases of pulmonary tuberculosis at Qinghai Province Fourth People's Hospital from March 1, 2020 to December 31, 2020 were analyzed, sputum samples were collected, *Candida* identification was carried by VITEK-32-YBC automatic bacterial analysis system, and the detected *Candida* was tested for drug sensitivity. **Results** Among the 3 012 cases of pulmonary tuberculosis in this investigation, 283 cases of pulmonary tuberculosis patients with *Candida* infection, accounting for 9.40%. Among them, *Candida albicans* was the main type of *Candida*, accounting for 79.86% of the total. **Conclusion** The prevalence rate of pulmonary tuberculosis complicated with *Candida* infection was high in Qinghai-Tibet Plateau. Therefore, the selection of antimicrobial drugs should be based on a comprehensive analysis of the patient's condition, in order to select the best and most effective drugs for treatment.

[Key words] pulmonary tuberculosis; *Candida*; etiology; drug resistance

肺结核是我国青藏高原多发病^[1]。2000年以来, 全国肺结核发病率普遍下降, 由峰值96.3/10万降至59.3/10万。与之相反, 肺结核发病率在青海地区呈总体上升趋势, 由48.7/10万(2002年)上升至140.3/10万(2018年), 远高于全国平均水平^[2-5]。肺结核是一种慢性肺部疾病, 由结核分枝杆菌引起, 其特点是肺部损伤伴有干酪样化、坏死和纤维化, 导致空腔形成, 该空腔富含氧气和坏死组织物质, 因此它成为包括念珠菌在内的多种生物的生长场所^[6]。

自然界中念珠菌种类繁多, 但绝大多数的侵袭性念珠菌感染由白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌和近平滑念珠菌, 这5种最常见的病原体引起^[7]。在临床治疗中, 高原肺结核患者的特点为: 症状重、病程进展快、合并症多; 且肺结核与肺部念珠菌感染的症状类似, 但肺部念珠菌感染症状更隐匿, 易漏诊和延迟治疗, 影响患者治疗及预后^[8]。该研究选取2020年3月1日至2020年12月31日青海省第四人民医院(本院)3 012例住院肺结核患者为调查对象, 分析肺结核合并肺部念珠菌感染分布特点及耐药率, 为临床诊疗提供理论依据。

[基金项目] 青海省卫健委重点课题(2022-wjzd-01); 青海省卫健委指导性课题(2022-wjzdx-13)

[作者简介] 史生辉, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: sshroy@126.com

[通信作者] 吴雪花, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: wxh_8284@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

调查对象为2020年3月1日至2020年12月

31 日本院 3 012 例住院肺结核患者。男性 1 895 例, 占 62.92%; 女性 1 117 例, 占 37.08%; 年龄 18 ~ 94 岁, 平均(39.30±5.5)岁; 患者主要临床症状表现为胸痛、发热、咳痰、咯血、气短及呼吸困难等。

1.1.1 纳入标准

①经实验室和影像学检查, 检测值均符合中华医学会结核病学分会肺结核的诊断标准及《内科学(第 6 版)》中肺部感染^[9]的诊断标准; ②签署知情同意书。

1.1.2 排除标准

①免疫性疾病相关患者; ②肺部肿瘤等其他肺部疾病患者。本研究经医院伦理委员会批准, 符合伦理规范, 同意本研究的开展。

1.2 试验方法

收集确诊肺结核患者痰液样本, 经过念珠菌培养 2 次, 结果均为念珠菌属阳性感染。采用梅里埃公司 VITEK-32-YBC 细菌分析系统进行念珠菌鉴定, 对检出念珠菌进行药敏试验, 结果证明白念珠菌为质控菌株。

1.3 统计分析

使用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析, 分析数据结果, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型肺结核患者念珠菌感染分布特点

3 012 例肺结核患者中合并念珠菌感染的患者为 283 例, 感染率为 9.40%, 详见表 1。

表 1 不同类型肺结核患者念珠菌感染率

肺结核分型	调查例数	感染例数	感染率(%)	χ^2	<i>P</i>
浸润型	903	38	4.21		
纤维空洞型	2 044	242	11.84	44.629	<0.001
血行播散型	65	3	4.62		

2.2 肺结核患者感染念珠菌构成比

在 283 例念珠菌感染患者中, 白念珠菌占 79.86%, 见表 2。

2.3 感染念珠菌对抗真菌药耐药率

该研究选取 10 种抗真菌药物, 对白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌及近平滑念珠菌进行药敏试验, 详见表 3。

3 讨论

3.1 青藏高原肺结核合并念珠菌感染的主要类型

在该研究调查的 3 012 例肺结核患者中, 念珠

表 2 肺结核患者痰培养念珠菌构成比

念珠菌	株数	构成比(%)
白念珠菌	226	79.86
光滑念珠菌	35	12.37
热带念珠菌	10	3.53
克柔念珠菌	5	1.77
近平滑念珠菌	2	0.71
其他	5	1.77
合计	283	100.00

表 3 肺结核患者感染念珠菌对抗真菌药物的耐药率(%)

抗真菌药物	白色念珠菌耐药率	光滑念珠菌耐药率	热带念珠菌耐药率	克柔念珠菌耐药率	近平滑念珠菌耐药率
两性霉素B	0.87	0.00	0.00	15.23	0.00
氟胞嘧啶	7.36	0.00	0.00	14.78	0.00
制霉菌素	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
咪康唑	0.50	0.00	0.12	0.26	0.00
伊曲康唑	78.35	63.89	0.00	45.63	0.00
伏立康唑	77.06	65.63	7.63	56.36	0.00
氟康唑	81.90	63.33	0.00	100	0.00
酮康唑	0.50	0.00	0.15	0.00	0.00
卡泊芬净	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
米卡芬净	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

菌感染 283 例, 占总数的 9.40%, 其中纤维空洞型 242 例, 浸润性 38 例, 血性播散型 3 例。纤维空洞型肺结核对肺部产生慢性破坏, 干酪化、纤维化及坏死组织导致肺部空洞形成和支气管扩张, 空洞内大量干酪样坏死物质形成, 支气管扭曲变形, 导致肺组织结构完整性被破坏, 局部抵抗力下降, 为结核杆菌和包括念珠菌在内的多种真菌提供下行感染的滋生地, 即使在结核杆菌被消灭的情况下, 念珠菌也经常定植于肺部空腔并持续破坏已经扩张的支气管, 导致纤维空洞型感染为肺结核合并念珠菌感染的主要类型^[10]。

3.2 青藏高原肺结核合并念珠菌感染的主要因素

该次调查研究主要针对高海拔地区, 秦毅等^[1]通过青藏高原疾病流行分析, 发现青海地区肺结核的发病率从 2002—2018 年持续上升, 至 2018 年全省结核病发病率为全国平均水平的 2.3 倍。肺结核发病率高考虑与藏区自然条件艰苦, 医疗条件、经济水平落后, 群众防疫宣传教育普及率低, 人民防病意识较差, 人群总体疫苗接种率较低等因素相关。青藏高原地广人稀, 近年来, 随着交通状况改善, 群众社会交往增多, 但该地区海拔高, 低气温时

间长,春、秋、冬季社会活动多聚集于室内,温暖的室内环境导致结核菌更易通过飞沫传播。该疾病在临床上具有致死率高、传染力强、致病性高、病程长等特点,且易反复发作、难治愈^[1]。高海拔地区肺结核治愈率仅有 58.3%,仅达到平原地区治愈率的 60%^[1],且极易容易发生二重感染,尤其以合并念珠菌感染为主。高海拔肺结核合并念珠菌感染的原因主要包括:①肺结核患者处于慢性炎症状态,结核杆菌导致呼吸道黏膜损伤,长期服用抗结核药抑制正常菌群,故会引起菌群紊乱,条件致病菌生长,且高海拔地区慢性支气管炎、肺心病高发,并发症较多,使用广谱抗菌药,更易导致肺部念珠菌感染。肺结核合并咯血等重症患者,临床惯用糖皮质激素治疗,该类物质可以抑制中性粒细胞及巨噬细胞吞噬念珠菌孢子的能力,对免疫过程中的诸多环节有抑制作用,进而引发肺部念珠菌感染^[10]。②高海拔地区基础医疗薄弱,患者用药依从性差,而肺部念珠菌感染症状隐匿,患者出现症状反复后才转入本院,导致延迟治疗,错失最佳治疗时机,治疗难度增大,病情控制差,且病情危重,更易导致念珠菌感染,严重影响患者治疗及预后。③该研究资料分析结果显示,肺结核合并念珠菌感染发生率为 9.40%,而相关文献报道发生率为 3.95%^[12],考虑肺结核患者机体状况差,能量消耗增加,免疫力低,高海拔地区长期缺氧,气候干冷,天气变化剧烈,温差幅度大,容易快速削弱机体抵抗力,导致习服衰变^[13],器官功能进一步损伤,口咽部白念珠菌通过被破坏的呼吸道黏膜下行至肺部,产生较多的细胞外酶,损害机体细胞,导致念珠菌感染率高。

3.3 青藏高原肺结核合并念珠菌感染的耐药性分析

在肺结核合并念珠菌感染的 283 例患者中,共检出 6 种念珠菌,其中白念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌 3 种主要的念珠菌检出 271 例,占病原体分离株的 95.76%,与孟笑等^[14]报道一致,符合国内大多数医院病原菌感染特征,但感染率相对偏高,其中,白念珠菌 226 株,占 79.86%,光滑念珠菌 35 株,占 12.37%,热带念珠菌 10 株,占 3.53%。肺结核合并念珠菌感染的主要致病菌为白念珠菌,与张海燕等^[15]、黄国军等^[16]和程玲^[17]报道一致,其他两种致病菌为光滑念珠菌、热带念珠菌。上述念珠菌耐药性实验结果显示,白念珠菌对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑的耐药率为 70% 以上;光滑念珠菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑的耐药率可达 60% 以上;克柔念珠菌对氟康唑固有耐药,对伏立康唑、伊曲康唑耐药率为 40% 以上;氟康唑、伊曲

康唑、伏立康唑为治疗肺部真菌感染的常用药物,抗菌谱广,临床使用广泛,患者反复长期使用,且药物半衰期长,可能是导致这几种药物耐药率高的原因,且存在交叉耐药的情况。两性霉素 B、氟胞嘧啶等药物耐药率低,虽然抗真菌效果相对较好,但对肝肾功能影响较大,两性霉素 B 会导致高热、寒颤、恶心呕吐等不良反应,氟胞嘧啶治疗周期长,使用剂量较大,且需要与其他药物联合使用,不是临床治疗念珠菌感染的一线用药^[18-19],但可以作为在唑类或棘白菌素不能使用时的治疗方案。棘白菌素对大多数念珠菌具有高度活性,且棘白菌素在本院使用量较少,考虑为棘白菌素类无耐药菌株产生的可能因素。

综上所述,抗念珠菌药物的选择需根据本地药敏结果和结核患者实际情况进行综合分析,得出更适合患者的有效治疗方案,从根源上使青藏高原地区肺结核合并念珠菌感染的发病率得到遏制。

【参考文献】

- [1] 秦毅,李倩倩,苏贵金,等. 青藏高原地区主要疾病流行特征及健康评价方法[J]. *环境化学*, 2021, 40(6): 1668-1682.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴-2013[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- [3] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴-2018[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018.
- [4] 王朝才,刘燕,晁秀珍,等. 2006—2015 年青海省肺结核流行特征分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(3): 397-400.
- [5] WANG H Q, DAI H P, HE J Y, et al. Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with pneumococcosis based on its social determinants and risk factors in China: a cross-sectional study from 27 provinces[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(24): 2984-2997.
- [6] ASTEKAR M, BHATIYA P S, SOWMYA G V. Prevalence and characterization of opportunistic candidal infections among patients with pulmonary tuberculosis[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2016, 20(2): 183-189.
- [7] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, 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.
- [8] 邓永佳,黄汐. 肺结核患者真菌感染的临床特点及耐药性的疗效观察[J]. *北方药学*, 2020, 17(1): 160-161.
- [9] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] 沈小波. 肺结核合并肺部真菌感染的多因素 Logistical 回归分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(11): 2095-2097.
- [11] 何忠彩,李国周,吴洁贞,等. 肺结核合并真菌感染的临床特点及药物敏感性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(1): 89-91.

- ated with diabetes mellitus and biliary tract disease[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520949404.
- [13] 冯静. 回顾性分析糖尿病细菌性肝脓肿患者合并肝胆胰疾病的临床特点及危险因素 [J]. *肝胆外科杂志*, 2020, 28(6): 423-426.
- [14] 吴华, 李东冬, 王京, 等. 肺炎克雷伯菌肝脓肿的临床及微生物特征分析 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(40): 3259-3263.
- [15] SERRAINO C, ELIA C, BRACCO C, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess: a European experience[J]. *Medicine*, 2018, 97(19): e0628.
- [16] QIAN Y, WONG C C, LAI S, et al. A retrospective study of pyogenic liver abscess focusing on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen in China from 1994 to 2015[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 38587.
- [17] YOO J J, LEE T K, KYOUNG D S, et al. A population-based study of pyogenic liver abscess in Korea: incidence, mortality and temporal trends during 2007—2017[J]. *Liver Int*, 2021, 41(11): 2747-2758.
- [18] 周宜庆, 曾敏, 周洁, 等. 导致肝脓肿的肠杆菌科细菌的耐药性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(8): 1750-1753.
- [19] ARCHAMBAULT M, RUBIN J E. Antimicrobial resistance in *Clostridium* and *Brachyspira* spp. and other anaerobes[J]. *Microbiol Spectr*, 2020, 8(1).
- [20] 薛晓燕, 周曙俊. 厌氧菌感染的临床处置误区与抗厌氧菌药物的合理使用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(18): 1605-1608.
- [21] AHMED M, ALAM J, HUSSAIN S, et al. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess[J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(3): E86-E90.
- [22] 卢元元, 潘莉丽, 张向芙, 等. 临床药师参与抗菌药物所致粒细胞减少患者的临床用药治疗与药学监护 [J]. *抗感染药学*, 2020, 17(9): 1367-1371.
- [收稿日期] 2023-02-22 [修回日期] 2023-05-11
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 262 页)

- [12] 武艳霞, 陈媛媛. 肺结核抗痨治疗与真菌培养阳性相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(8): 1455-1456.
- [13] 杨生岳. 高原常见呼吸系统疾病防治的研究进展 [J]. *高原医学杂志*, 2014, 24(4): 44-63.
- [14] XIAO M, SUN Z Y, KANG M, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China hospital invasive fungal surveillance net (CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7): e00577-e00518.
- [15] 张海燕, 张懿, 范晖. 肺结核并发真菌感染的临床特征及危险因素 [J]. *中国当代医药*, 2022, 29(7): 42-45.
- [16] 黄国军, 高晓, 唐细良, 等. 肺结核患者并发肺部真菌感染危险因素 meta 分析 [J]. *实用预防医学*, 2021, 28(8): 906-910.
- [17] 程玲. 肺结核合并真菌感染或定植的临床特点及耐药分析 [J]. *中国社区医师*, 2021, 37(13): 23-25.
- [18] 王皓飞, 王金龙, 胡文瀚, 等. 重症侵袭性真菌感染患者两性霉素 B 的药代动力学变化及其影响因素分析 [J]. *中国真菌学杂志*, 2023, 18(2): 117-122.
- [19] 赵婧芳. 肺结核合并真菌感染的临床特点及耐药研究 [J]. *世界复合医学*, 2021, 7(6): 162-164.
- [收稿日期] 2023-04-11 [修回日期] 2024-03-07
[本文编辑] 李春德