

白假丝酵母菌引起抗菌药物相关性腹泻的临床检验特点及耐药情况分析

王东蕾

作者单位:253000 德州市,山东德州市中医院检验科

通讯作者:王东蕾, E-mail: duoduolele@sina.com

【摘要】 目的 探讨白假丝酵母菌引起抗菌药物相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的临床检验特点和耐药情况。方法 选择我院 2014 年 4 月-2015 年 7 月住院的 102 例 AAD 患者进行回顾性分析,对所有 AAD 患者的粪便标本进行细菌培养和鉴定,其中感染白假丝酵母菌的患者 (51 例) 作为观察组,未感染白假丝酵母菌的患者 (51 例) 作为对照组,并对两组患者的相关生化指标的变化情况和药敏试验结果进行统计学分析。结果 观察组患者血钾、血钠和空腹血糖水平均明显高于对照组患者,而白蛋白水平明显低于对照组患者,且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。药敏试验结果显示,观察组患者对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶、青霉素 G 和左氧氟沙星的耐药率低于对照组,敏感率高于对照组,而万古霉素和呋喃妥因的耐药率高于对照组,敏感率低于对照组。结论 白假丝酵母菌引起的 AAD 较其他菌种引起的 AAD 严重。对 AAD 患者早期给予粪便标本的细菌培养和鉴定以明确菌种,有助于指导临床合理使用抗菌药物,提高抗菌药物使用的安全性,对白假丝酵母菌引起的 AAD 的诊疗具有重要意义。

【关键词】 白假丝酵母菌;抗菌药物相关性腹泻;血钾;血钠;空腹血糖;白蛋白;药敏试验

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.009

The analysis of clinical test characteristics and the drug resistant situation of the antibiotic-associated diarrhea caused by *Candida albicans*

WANG Dong-lei. Department of Clinical Laboratory, Dezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dezhou 253000, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical test characteristics and the drug resistant situation of the antibiotic-associated diarrhea (AAD) caused by *Candida albicans*. **Methods** 102 cases AAD patients were selected in our hospital from April 2014 to July 2015, and all patients were retrospectively analyzed. The feces specimens of all AAD patients for bacterial culture and determination. 51 cases AAD patients with *Candida albicans* as observation group, and the other 51 cases without *Candida albicans* as control group. The biochemical indicators and drug resistant test results of all AAD patients were analyzed. **Results** The levels of serum potassium, serum sodium and fasting blood glucose in observation group were all higher than that of control group, and albumin levels in observation group was lower than that of control group. The differences all had statistical significance ($P < 0.05$). Drug resistant test showed that drug resistant rates of fluconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, flucytosine, penicillin G and levofloxacin in observation group were all lower than that of control group, and the sensitive rates were all higher than that of control group. The drug resistant rates of vancomycin and macrodantin in observation group were all higher than that of control group, and the sensitive rates were all lower than that of control group. **Conclusion** AAD caused by *Candida albicans* is more serious than AAD caused by other bacteria. So feces specimens detection and determination early to confirming strain will contribute to guide clinical rational use of antimicrobial drugs, and improve safety of antimicrobial. It has a significance to clinical diagnosis and treatment of AAD caused by *Candida albicans*.

【Key words】 *Candida albicans*; Antibiotic-associated diarrhea; Serum potassium; Serum sodium; Fasting blood glucose; Albumin; Drug sensitive test

白假丝酵母菌是存在于正常机体器官中的真菌,正常情况下不会引发任何疾病,但当机体免疫功

能受损、防御能力降低或者正常菌群生态平衡失调时,其将大量增殖诱发相关疾病^[1]。抗菌药物相关性

腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 是指应用抗菌药物后引发的腹泻, 而抗菌药物的不合理使用往往会破坏肠内厌氧菌和正常菌群^[2]。有研究^[3,4]表明, AAD 的发生发展与白假丝酵母菌之间存在着紧密的联系。白假丝酵母菌可附着于肠壁, 大量释放水解酶, 导致 AAD 患者体内电解质平衡紊乱, 蛋白质及水分流失加重。而在治疗过程中抗菌药物的选择严重影响临床疗效。如何选择正确的抗菌药物治疗 AAD 已成为目前临床上探讨的热点话题。鉴于此, 本文通过对比白假丝酵母菌与非白假丝酵母菌引起的 AAD 患者相关生化指标的改变, 以及抗菌药物的使用情况, 探讨白假丝酵母菌引起 AAD 的临床检验特点和耐药特征。为临床合理选择抗菌药物治疗 AAD 提供依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 4 月-2015 年 7 月我院住院的 102 例 AAD 患者为研究对象, 患者均通过医院伦理委员会批准, 均签署知情同意书。其中男 69 例, 女 33 例, 平均年龄 (12.8±2.5) 岁。根据药敏试验和生化反应结果将感染白假丝酵母菌的 AAD 患者 51 例作为观察组, 其中男 30 例, 女 21 例, 平均年龄 (12.6±1.3) 岁; 将未感染白假丝酵母菌的 AAD 患者 51 例作为对照组, 其中男 39 例, 女 12 例, 平均年龄 (13.8±0.9) 岁。两组患者在性别、年龄等方面经比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 经临床医师确诊为 AAD 的患者。

1.2.2 排除标准 不能耐受治疗的患者; 对治疗药物过敏的患者; 严重心功能不全的患者; 严重肝功能不全的患者; 严重肾脏疾病的患者如尿毒症、过敏性紫癜导致的肾损伤等; 精神意识障碍的患者; 孕妇和哺乳期女性患者; 血液系统疾病的患者。

1.3 仪器与试剂 用于细菌培养的 SS 平板购自上海运势佳医疗器械有限公司, 中国蓝平板购自青岛海博生物技术有限公司, 沙保平板购自广州市迪景微生物科技有限公司, 血平板购自广东环凯微生物科技有限公司, 玉米培养基购自上海信然实业有限公司; V-200A 高倍光学显微镜为深圳市博视达光学仪器有限公司生产。细菌药敏试验采用法国生物梅里埃公司生产的 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪进行检测。血钠、血钾检测采用离子选择电极法, 采用美国 Instrumentation Laboratory 公司生产的 GEM 3000 血气分析仪及其配套试剂进行检测, 动脉血气针为美国 BD 公司产品; 白蛋白采用免疫比

浊法、空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法, 检测仪器为上海佳和生物公司生产的 GF-2245 生化分析仪及其配套试剂。

1.4 方法

1.4.1 标本采集与细菌培养 所有患者均行粪便标本培养, 在粪便采集中需注意粪便最好选择晨起粪便, 排便后立即用竹签取拇指大小粪块放入密封容器中送检。根据《全国临床检验操作规程》第 3 版^[5]对所有患者的粪便标本进行培养, 选取患者粪便中较为严重的黏液或脓血, 在同一时间接种在 SS 平板、中国蓝平板、沙保平板以及血平板上, 置于恒温培养箱, 36℃ 条件下培养, 48 h 后观察菌落的生长状况, 并选取可疑的细菌进行镜下鉴定。将疑似白假丝酵母菌的菌落挑出, 在玉米琼脂培养基上接种培养, 22~28℃ 下培养 48 h, 在高倍显微镜下进行观察, 若发现厚膜孢子生长在假菌丝顶端, 则可初步判断为白假丝酵母菌。继续培养 24 h 后, 肉眼及镜下观察菌落生长情况, 白假丝酵母菌菌落肉眼下表现为酵母样菌落, 有酵母气味; 显微镜下表现为卵圆形出芽细胞, 可见假菌丝。为进一步确诊, 行糖发酵试验, 当葡萄糖 (+)、乳糖 (-)、半乳糖 (+)、麦芽糖 (+) 时则可确诊为白假丝酵母菌。

1.4.2 药敏试验 采用 VITEK-C32 全自动微生物分析仪对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶、青霉素 G、左氧氟沙星、万古霉素和呋喃妥因行药物敏感试验。药敏试验结果依据 CLSI 2013 年版的标准进行判读。

1.5 统计学处理 采用 WHONET 5.4 软件统计白假丝酵母菌对常用抗菌药物药敏试验结果的耐药情况。采用 SPSS 19.0 统计软件对试验数据数据进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关生化指标的变化情况 观察组血钾、血钠和空腹血糖水平均明显高于对照组, 而白蛋白水平明显低于对照组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 两组患者对常用抗菌药物的药敏试验结果分析 观察组对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶、青霉素 G 和左氧氟沙星的耐药率均低于对照组, 敏感率均高于对照组; 而对万古霉素和呋喃妥因的耐药率均高于对照组, 敏感率均低于对照组, 见表 2。

表 1 两组患者相关生化指标的变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血钾 (mmol/L)	血钠 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	白蛋白 (g/L)
观察组	51	4.31±0.12	147.52±2.59	7.70±0.96	30.09±1.25
对照组	51	3.84±0.28	142.37±2.43	5.79±0.82	34.57±1.08
t 值	-	11.018	10.356	10.804	19.367
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

AAD 的发生发展与肠道菌群紊乱、抗生素干扰糖和胆汁酸代谢、抗生素的直接作用等诸多因素相关,其发病机制较复杂,目前临床上尚无确切的定论。病原体导致的 AAD 的发病机制可能为患者长期应用抗生素或抗生素应用不当,导致肠道菌群中的敏感菌受到抑制,条件致病菌成为优势菌而进行繁殖,最终导致菌群失调,引起腹泻等临床症状^[6]。AAD 具有较高的发病率,干扰人们的身体健康,甚至会造成低蛋白质血症、败血症、中毒性巨结肠、胃肠功能衰竭以及肠穿孔等严重后果,危及生命^[7]。致使 AAD 发生的常见菌种包括白假丝酵母菌、奇异变形杆菌等,其中以白假丝酵母菌引发的 AAD 较为严重,主要是由于白假丝酵母菌是一种双相菌,可凭借其特有的运动能力穿透肠黏膜组织进入血管破坏血液中的补体,损害患者的免疫系统。白假丝酵母菌可附着于肠壁,在肠道黏膜大量增殖并释放水解酶,致使肠道黏蛋白质层溶解,损伤肠绒毛和肠微绒毛,导致肠道功能紊乱引发腹泻加重,患者体内电解质平衡紊乱以及蛋白质和水分大量流失加重,致使血钾、血钠和空腹血糖水平升高、白蛋白水平降低的程度较其他细菌导致的 AAD 患者严重^[8-10]。

本文研究结果显示,观察组血钾、血钠和空腹血糖水平明显高于对照组,而白蛋白水平明显低于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),这与刘艳红^[11]报道的感染白假丝酵母菌的 AAD 患者的血钾、血钠和空腹血糖水平显著高于未感染白假丝酵母菌的 AAD 患者的研究结果相一致。抗菌药物的不合理使用会破坏体内正常菌群,从而诱发 AAD。因此,根据药敏试验结果合理选择抗菌药物是十分必要的。本文研究结果显示,观察组患者对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶、青霉素 G 和左氧氟沙星的耐药率均低于对照组,敏感率均高于对照组;而对万古霉素和呋喃妥因的耐药率均高于对照组,敏感率均低于对照组,这与董伟毅等^[12]

表 2 两组患者对常用抗菌药物的药敏试验结果[n(%)]

抗菌药物	观察组(n=51)		对照组(n=51)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氟康唑	2(3.92)	49(96.08)	29(56.86)	22(43.14)
伊曲康唑	4(7.84)	47(92.16)	21(41.18)	30(58.82)
伏立康唑	1(1.96)	50(98.04)	14(27.45)	37(72.55)
两性霉素 B	0(0.00)	51(100.00)	7(13.73)	44(86.27)
氟胞嘧啶	9(17.65)	43(84.31)	20(39.22)	31(60.78)
万古霉素	40(78.43)	11(21.57)	9(17.65)	42(82.35)
青霉素 G	43(84.31)	8(15.69)	46(90.20)	5(9.80)
左氧氟沙星	48(94.12)	3(5.88)	49(96.08)	2(3.92)
呋喃妥因	45(88.24)	6(11.76)	3(5.88)	48(94.12)

报道的白假丝酵母菌对氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑的敏感性较好,而对万古霉素和呋喃妥因的耐药率较高的结果一致。说明虽同为 AAD 患者,但白假丝酵母菌引起的 AAD 和其他细菌引起的 AAD 耐药情况不同,因此应根据粪便培养辨认 AAD 的诱发菌种,选择正确合理的抗菌药物,能够在一定程度上提高临床治疗效果,并保证抗菌药物使用的安全性。

综上所述,引起 AAD 的病因诸多,其中细菌感染为主要因素之一,而白假丝酵母菌引起的 AAD 尤为严重,因此对患者的粪便标本进行细菌培养以明确菌种,合理使用抗菌药物,提高抗菌药物使用的安全性,对白假丝酵母菌引起的 AAD 的诊疗具有重要的意义。

4 参考文献

- 1 邹前芽,刘国忠,周遇秀.白色念珠菌引起抗菌药物相关性腹泻的临床检验特点分析.国际检验医学杂志,2014,35:2586-2588.
- 2 张艳梅,杜晓俊.1例抗生素相关性腹泻的病例分析.中国现代药物应用,2015,9:187-188.
- 3 李庆艳,秦力.白色念珠菌引起抗菌药物相关性腹泻的临床检验分析.中国处方药,2015,13:134-135.
- 4 金淑芳.抗生素相关性腹泻的发病机制及诊治原则.医学理论与实践,2013,26:3112-3115.
- 5 叶应妩,王毓三,申子瑜,主编.全国临床检验操作规程.第3版.南京:东南大学出版社,2009,746-748.
- 6 周文静.抗生素相关性腹泻的研究进展.实用检验医师杂志,2011,3:245-247.
- 7 李均嬅,陈海平.老年住院患者抗菌药物相关性腹泻的临床研究.药物不良反应杂志,2009,11:381-385.
- 8 何丽红,陈爱贞.婴幼儿抗生素相关性腹泻的危险因素分析.中国实用医药,2011,6:20-21.

stage III gastric cancer. *Tumor Biol*, 2012, 33: 749–756.

13 Cho IR, Park JC, Park CH, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2014, 17: 703–710.

14 Zhang X, Zhang W, Feng LJ. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer; a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, 9: e111906.

15 Graziosi L, Marino E, De Angelis V, et al. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg*, 2015, 209: 333–337.

16 Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, et al. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients undergoing surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2014, 110: 935–941.

17 Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2011. *China Cancer*, 2015, 241: 1–10.

18 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359–E386.

19 Oh BS, Jang JW, Kwon JH, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2013, 13: 78.

20 Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, et al. Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2013, 43: 709–716.

21 Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res*, 2014, 44: 1179–1185.

22 Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 445–454.

23 Terashima T, Yamashita T, Iida N, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Hepatol Res*, 2015, 45: 949–959.

24 石景森. 原发性胆囊癌的流行病学研究. *肝胆胰外科杂志*, 2003, 15: 1–3.

25 Zhang Y, Jiang C, Li J, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17: 810–818.

26 Wu XS, Shi LB, Li ML, et al. Evaluation of two inflammation-based prognostic scores in patients with resectable gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: 449–457.

27 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003–2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析. *中国肿瘤*, 2012, 21: 179–182.

28 Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*, 2014, 31: 305.

29 Galizia G, Lieto E, Zamboli A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surgery*, 2015, 158: 112–120.

30 Mori K, Toiyama Y, Saigusa S, et al. Systemic Analysis of Predictive Biomarkers for Recurrence in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Surgery. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 2477–2487.

31 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 194.

32 Tohme S, Sukato D, Chalhoub D, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a simple and novel biomarker for prediction of survival after radioembolization for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 1701–1707.

33 Giakoustidis A, Neofytou K, Khan AZ. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts pattern of recurrence in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis and thus the overall survival. *J Surg Oncol*, 2015, 111: 445–450.

(收稿日期: 2016-01-25)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 34 页)

9 杨云生, 闵敏. 抗生素相关性腹泻诊断与治疗. *中国实用内科杂志*, 2011, 31: 478–480.

10 崔国辉, 梁陶, 林湛, 等. 61 例抗生素相关性腹泻患者失调菌群耐药性分析. *检验医学与临床*, 2011, 8: 1935–1936, 1938.

11 刘艳红. 抗菌药物治疗呼吸内科患者 33 例相关性腹泻的临床体会. *中国实用医药*, 2013, 8: 14–15.

12 董伟毅, 俞萍, 周颖, 等. 美常安治疗抗生素相关性腹泻的临床观察. *中国医药指南*, 2013, 11: 634–635.

(收稿日期: 2016-01-30)

(本文编辑: 李霖)