

一例阿萨希毛孢子菌、白假丝酵母菌混合尿路感染病例分析

李灿昌, 赵志杰*

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科, 广西 桂林

收稿日期: 2023年7月16日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

患者, 男, 56岁, 10年前曾行“左肾切除术”和“膀胱切开取石术”, 4个月前因右肾多发结石并重度积水行“右侧输尿管双J管置入术”, 2个月前诊断慢性肾衰竭, 多次行血液透析治疗, 1月前确诊膀胱恶性肿瘤(膀胱高级别浸润性尿路上皮癌), 现今因血尿3天入院。入院体温37.8℃, 经头孢唑肟抗感染治疗仍反复发热。行中段尿培养, 检出阿萨希毛孢子菌、白假丝酵母菌, 予“哌拉西林他唑巴坦钠 + 氟康唑”治疗, 经联合抗感染治疗3后天无发热。

关键词

真菌, 阿萨希毛孢子菌, 白假丝酵母菌, 尿路感染

Analysis of a Case of Mixed Urinary Tract Infection of *Trichosporon asahii* and *Candida albicans*

Canchang Li, Zhijie Zhao*

Department of Clinical Laboratory, People's Liberation Army Joint Support Force No. 924 Hospital, Guilin Guangxi

Received: Jul. 16th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 16th, 2023

Abstract

A 56-years-old male patient is in hospital based on chief complaint of hematuria. The patient un-
*通讯作者。

derwent left nephrectomy and cystolithotomy 10 years ago. Four months ago, he underwent right ureteral double J tube placement due to multiple stones and severe hydronephrosis in the right kidney. Two months ago, he was diagnosed with chronic renal failure and received multiple hemodialysis treatments. The patient was diagnosed with high-grade invasive urothelial carcinoma of the bladder more than one month ago, and is now hospitalized for hematuria for 3 days. The body temperature at admission was 37.8°C, and the patient still had recurrent fever after anti-infection treatment with ceftizoxime. *Trichosporon asahii* and *Candida albicans* were detected by urine culture, then he was treated with piperacillin tazobactam sodium and fluconazole. After 3 days of combined anti-infective treatment, his temperature returned to normal.

Keywords

Fungus, *Trichosporon asahii*, *Saccharomyces albicans*, Urinary Tract Infection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿萨希毛孢子菌(*Trichosporon asahii*)属于真菌界、担子菌门、银耳纲、毛孢子菌属, 该菌广泛存在于自然界和人体部分器官, 是一种条件致病菌, 能够引起免疫缺陷患者各种机会性感染, 是毛孢子菌属感染病例中最常见的致病菌[1]-[6]。全球首例毛孢子菌病报道于 1970 年[7] [8], 我国首例播散性毛孢子菌病报道于 2001 年[9], 我国首次分离及鉴定阿萨希毛孢子菌报道于 2002 年[10]。近年来, 阿萨希毛孢子菌相关感染病例呈增加趋势。我们从一名膀胱高级别浸润性尿路上皮癌患者的中段尿中分离出阿萨希毛孢子菌及白假丝酵母菌, 现报道如下。

2. 病例资料

病例描述

患者, 男性, 56 岁, 因“确诊膀胱恶性肿瘤 1 月余, 血尿 3 天”于 2022 年 11 月 9 日入院。患者 1 个半月前因肉眼血尿就诊, 经尿道膀胱镜检查, 行“膀胱肿瘤等离子电切术 + 膀胱内血块清除术”, 术后无肉眼血尿, 无胸闷、气促、咳嗽、咳痰等不适。术后病理提示: 1) (膀胱肿物)浸润性癌, 癌组织浸润固有肌层, 结合目前免疫表型, 考虑高级别浸润性尿路上皮癌可能性大; 2) (膀胱肿物基部)可见浸润性癌成分; 3) (膀胱边缘)可见浸润性癌成分。术后予每周行吉西他滨膀胱灌注化疗, 10 月 29 日行替雷利珠单抗 200 mg 治疗。3 天前, 患者无明显诱因出现肉眼血尿, 现住院进一步治疗。自发病以来, 精神、食欲、睡眠尚可, 体重无明显变化。既往 10 年前曾行“左肾切除术”和“膀胱切开取石术”。2022 年 7 月 1 日在当地县人民医院因“右肾多发结石并重度积水”行“右侧输尿管双 J 管置入术”。慢性肾衰竭病史 2 月余, 肌酐最高 1447 $\mu\text{mol/L}$, 多次行血液透析治疗, 近半月来肌酐下降暂不需透析。入院查体: 体温 37.8°C, 脉率 76 次/分, 呼吸 19 次/分, 血压 131/69 mmHg。专科检查: 双肾区无隆起, 右侧肋脊角轻度压痛及叩击痛, 左侧肋脊角无压痛、无叩击痛; 各输尿管压痛点无压痛; 膀胱区无隆起、无压痛、叩痛。

入院检查, 血常规: 白细胞 $11.38 \times 10^9/\text{L}$, 红细胞 $2.29 \times 10^{12}/\text{L}$, 血红蛋白 70.00 g/L。尿常规: 隐血 +++, 红细胞+/HP, 白细胞+++/HP。肾功能: 白蛋白 24.90 g/L, 尿素 29.4 mmol/L, 肌酐 772 $\mu\text{mol/L}$; 泌

尿系 CT: 1) 右侧泌尿系置双 J 管术后改变; 2) 右肾多发结石; 3) 右侧肾盂肾盏 - 右侧输尿管扩张积液; 4) 左肾未见显示; 5) 膀胱后壁增厚, 结合临床考虑膀胱癌突破外壁、累及右侧输尿管壁内段。

住院治疗, 临床予白眉蛇毒血凝酶止血、留置尿管、血液透析, 以及头孢唑肟抗感染治疗。经头孢唑肟抗感染后, 患者仍反复发热, 体温最高 39.8℃。全血培养提示“无细菌、无真菌生长”, 故排除了血流感染的可能性, 而中段尿培养检出阿萨希毛孢子菌、白假丝酵母菌, 提示泌尿系统混合真菌感染, 经请药学会会诊后予“哌拉西林他唑巴坦钠 + 氟康唑”联合抗感染, 经联合抗感染 3 天后无发热, 予继续抗感染治疗。

3. 中段尿病原学检查

取合格中段尿标本 10 μL 接种于哥伦比亚血平板、麦康凯平板、科马嘉显色平板, 35℃ 孵育 24 h, 哥伦比亚血平板及科马嘉显色平板上均可见两种形态菌落生长, 菌落计数明显大于 10⁵ CFU/mL。对两种形态菌株分别取单个菌落接种于哥伦比亚血平板和科马嘉显色平板, 纯化培养 24 h 后, 分别取菌落制作菌悬液, 用 ID32C 鉴定卡进行菌种判定、ATB fungus 药敏卡进行药敏试验, 35℃ 培养 24~48 h 后用 ATB Expression 机器进行结果判读, 菌种鉴定结果显示为 99% 阿萨希丝孢子菌和 99% 白假丝酵母菌, 药敏结果如表 1。

Table 1. Antibiotics susceptibility testing of *Candida albicans* and *Trichosporon asahii*

表 1. 白假丝酵母菌及阿萨希毛孢子菌药敏结果

菌株	MIC (μg/ml)				
	5-氟胞嘧啶	两性霉素 B	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
阿萨希毛孢子菌	16	1	16	4	2
白假丝酵母菌	4	0.5	1	0.125	0.06

4. 讨论

阿萨希毛孢子菌是一种条件致病菌, 分布广泛, 能够定植于人体部分器官[11]。该菌可根据其生长环境进行“酵母相”和“菌丝相”的形态转化; 因“菌丝相”菌体体积较大, 不能被单核细胞和中性粒细胞吞噬, 从而导致了阿萨希毛孢子菌的感染[12]。其导致临床相关感染的高危因素主要为恶性肿瘤、肝硬化、肾功能不全、粒细胞缺乏、皮肤黏膜屏障受损、广谱抗菌药物和皮质激素以及免疫抑制剂的使用等。其中, 中性粒细胞水平还是影响侵袭性毛孢子病预后的重要因素, 如果无法纠正重度低中性粒细胞血症, 可导致治疗失败[2] [5] [13]。本次所遇病例, 中性粒细胞偏高, 提示预后良好。

阿萨希毛孢子菌能够在介质表面形成具有结构化微生物群落的生物膜结构, 可引起涉及多种医学植入物的生物膜相关感染[3] [5] [6] [14] [15] [16]。所以, 导管等侵入性装置可作为附着载体, 使得微生物群聚集, 利于生物膜的生长, 进而保护膜内致病菌逃避免疫吞噬、提高菌群菌株对药物的耐受性, 使得致病菌持续释放。此外, 还有报道认为, 阿萨希毛孢子菌形成生物膜的最适温度为接近人体体温的 30℃~35℃ [17], 这表示人体环境有利于阿萨希毛孢子菌繁殖。

对于临床来说, 阿萨希毛孢子菌感染病例的治疗仍旧是一个挑战, 正确选择抗生素、及时用药对患者预后积极影响。毛孢子菌之间的药敏谱存在较大差异, 而阿萨希毛孢子菌对包括两性霉素 B 在内的多种抗真菌药物不敏感或耐药, 从而增加了临床治疗难度[18]。根据 Toriumi 的报道显示, 治疗阿萨希毛孢子菌感染, 两性霉素 B 不可取, 伏立康唑是首选药物, 其次为伊曲康唑和氟康唑[13] [19] [20] [21] [22]。2014 年毛孢子菌病诊疗欧洲指南也是推荐伏立康唑和氟康唑作为抗真菌治疗方案。相比较而言, 氟康唑

更易获取且价格更低, 如果不能获取伏立康唑, 可考虑“氟康唑 + 两性霉素 B”联合用药, 待病情好转后再单用氟康唑继续治疗[21] [23] [24]。

本病例为恶性肿瘤患者, 经历多次外科手术, 且术后每周行吉西他滨膀胱灌注化疗, 右侧输尿管置入双 J 管, 住院期间留置尿管并有应用抗生素的情况, 各种高危因素导致该患者罹患阿萨希毛孢子菌及白假丝酵母菌混合尿路感染。引起尿路感染最常见的细菌是大肠埃希菌[25], 当临床医生高度怀疑患者尿路感染时, 在中段尿培养结果出来之前, 可根据大肠埃希菌经验用药。本案例患者, 入院体温 37.8℃, 血常规白细胞 $11.38 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $7.74 \times 10^9/L$, 尿隐血+++ , 尿红细胞+/HP, 尿白细胞+++/HP, 临床在感染初期经验用药, 予头孢唑肟抗感染治疗, 经头孢唑肟抗感染后, 患者仍反复发热, 体温最高 39.8℃。经尿培养确认是“阿萨希毛孢子菌 + 白假丝酵母菌”混合感染后, 临床立即调整用药, 予“哌拉西林他唑巴坦钠 + 氟康唑”联合抗感染, 患者得到正确的用药方案, 抗生素联合治疗 3 天后体温恢复正常。期间查血培养为阴性, 提示未发展为阿萨希毛孢子菌侵袭性血流感染。联合抗感染治疗 3 天后, 复查中段尿培养, 持续检查出阿萨希毛孢子菌和白假丝酵母菌, 说明致病菌仍在持续释放。

真菌培养耗时长、敏感性较低, 临床在接收具备阿萨希毛孢子菌感染高危因素的患者时, 可及时行真菌培养。另外, 遵循留取规范, 正确留取标本并及时送检、实验室工作人员及时初步报告临床医生, 对指导用药能起到积极的作用。

参考文献

- [1] 叶丽, 高灵素, 丁美琪, 等. 阿萨希毛孢子菌致白血病患者血流感染 1 例[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(2): 125-127.
- [2] 徐春晖, 林青松, 宿扬, 等. 血液病患者合并阿萨希毛孢子菌菌血症 3 例并文献回顾[J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(2): 104-106.
- [3] 骆万婷, 杨鑫, 李海涛, 等. 青蒿素类联合抗真菌药对阿萨希毛孢子菌的体外作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9): 1281-1285.
- [4] 张伟铮, 肖英伦, 彭湘明, 等. 肉桂醛对阿萨希毛孢子菌临床分离株的生长及其生物膜形成的影响[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(5): 296-302.
- [5] 于淑颖. 中国多中心侵袭性感染毛孢子菌流行病学、致病力和唑类耐药机制及乙酰转移酶调控因子 Gcn5 对光滑念珠菌耐药性和致病力的调控机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院, 2021.
- [6] 杨鑫. 阿萨希毛孢子菌蛋白质组学的微进化研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [7] 丛林, 廖勇, 杨蓉娅. 阿萨希毛孢子菌相关实验研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2014(2): 119-121.
- [8] 郭莉娜, 徐英春, 窦红涛, 等. 临床相关毛孢子菌感染的研究现状[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(1): 53-56.
- [9] 杨蓉娅. 阿萨希毛孢子菌引起播散性毛孢子菌病国内首例报告[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(5): 1-4
- [10] 杨蓉娅, 王文岭, 敖俊红, 等. 国内阿萨希毛孢子菌首次分离及鉴定[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(2): 159-160.
- [11] 黄俊云, 陆文仙, 廖一群, 等. 阿萨希毛孢子菌泌尿系感染的流行病学及药物敏感性分析[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(10): 773-775.
- [12] 林琳, 肖晓光, 刘爽, 等. 阿萨希毛孢子菌引发导管相关性血流感染 1 例[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 1079-1080.
- [13] Liao, Y., Lu, X.L., Yang, S.T., Luo, Y., Chen, Q. and Yang, R.Y. (2015) Epidemiology and Outcome of Trichosporon Fungemia: A Review of 185 Reported Cases from 1975 to 2014. *Open Forum Infectious Diseases*, 2, ofv141. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv141>
- [14] 张德全, 夏志宽, 吕雪莲, 等. 阿萨希毛孢子菌感染致病机制的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(12): 841-843.
- [15] 任晓萍. 阿萨希毛孢子菌生物膜形态学、耐药机制和影响因素的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2010.
- [16] Mehta, V., Nayyar, C., Gulati, N., Singla, N., Rai, S. And Chandar, J. (2021) A Comprehensive Review of *Trichosporon* spp.: An Invasive and Emerging Fungus. *Cureus*, 13, e17345. <https://doi.org/10.7759/cureus.17345>

-
- [17] 樊昕, 任晓萍, 李海涛, 等. 不同培养条件下对阿萨希毛孢子菌生物被膜影响的研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(5): 761-764.
- [18] 滕元姬, 易雪丽, 唐俊, 等. 左小腿皮肤溃疡继发阿萨希毛孢子菌感染 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 31(9): 1040-1041.
- [19] Toriumi, Y., Sugita, T., Nakajima, M., Matsushima, T. and Shinoda, T. (2002) Antifungal Pharmacodynamic Characteristics of Amphotericin B against *Trichosporon asahii*, Using Time-Kill Methodology. *Microbiology and Immunology*, **46**, 89-93. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02663.x>
- [20] 周南, 张立森, 柯海文, 等. 阿萨希毛孢子菌局部感染 1 例[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(3): 187-189.
- [21] 廖勇. 毛孢子菌菌血症治疗策略与阿萨希毛孢子菌氟康唑耐药应对策略的临床与基础研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [22] 胡金平, 俞飞, 费骏, 等. 阿萨希毛孢子菌腰椎感染误诊为腰椎结核 1 例报道[J]. 浙江医学, 2017, 39(4): 305-306.
- [23] 蒋琳华. 阿萨希丝孢酵母菌导致的泌尿系统感染临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015(14): 2102-2103.
- [24] Hazirolan, G., Canton, E., Sahin, S. and Arikan-Akdagli, S. (2013) Head-to-Head Comparison of Inhibitory and Fungicidal Activities of Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole, and Isavuconazole against Clinical Isolates of *Trichosporon asahii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**, 4841-4847. <https://doi.org/10.1128/AAC.00850-13>
- [25] 王喜仁, 张静. 尿路感染患者尿标本中分离出 1 株阿萨希丝孢酵母菌[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(1): 59-60.