

# 2018—2021年山东省儿童与成人临床分离真菌的构成与主要菌种的体外抗真菌药物敏感性监测

王梦园,张春艳,于文文,寇琳娜,王世富

(山东大学附属儿童医院临床微生物科,山东 济南 250022)

**摘要:**目的 对2018年至2021年山东省临床分离的真菌进行监测,比较儿童与成人患者分离真菌的构成与药物敏感性。方法 基于山东省儿童细菌&真菌耐药监测网(Shandong Province pediatric bacterial & fungal antimicrobial resistance surveillance system, SPARSS),收集2018年至2021年山东省47所综合医院、11所妇幼保健院及1所儿童医院临床分离真菌的信息,使用WHONET V5.6软件分析不同人群的真菌构成及药物敏感性情况。结果 共收集真菌15348株,其中95.5%分离于成人,4.5%分离于儿童。分离的真菌主要为念珠菌(78.4%)和曲霉菌(17.8%)。念珠菌以白念珠菌(41.8%)、热带念珠菌(22.7%)、光滑念珠菌(17.5%)和近平滑念珠菌(11.0%)为主;曲霉菌以烟曲霉(53.7%)、黄曲霉(15.3%)和黑曲霉(7.2%)为主。分离自成人的前五位真菌为白念珠菌(32.1%)、热带念珠菌(18.1%)、光滑念珠菌(14.0%)、烟曲霉(9.8%)和近平滑念珠菌(8.5%);分离自儿童的前五位真菌为白念珠菌(47.3%)、热带念珠菌(11.2%)、近平滑念珠菌(10.6%)、光滑念珠菌(6.8%)和烟曲霉(4.4%)。无菌标本分离的真菌共1989株,以念珠菌(90.2%)和隐球菌(4.3%)为主。4年间,成人分离的真菌构成无明显变化趋势,儿童分离的白念珠菌占比降低而非白念珠菌占比升高,腹腔积液分离的白念珠菌占比由2018年的61.8%降至2021年的46.2%。大多数念珠菌对两性霉素B敏感性较高,野生型率均>97%。对唑类药物的敏感性差异较大:白念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑和伏立康唑的敏感率分别为91.7%/84.7%和91.6%/87.4%,热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑的敏感率分别为67.8%和40.6%。2018至2021年,热带念珠菌对唑类药物的敏感性持续降低,对氟康唑和伏立康唑的敏感率从2018年的70.4%/46.4%降至2021年的65.3%/35.2%。分离自儿童与成人的部分念珠菌对唑类药物的耐药性存在差异,分离自儿童的热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率分别为40.6%和32.8%,高于成人分离株的27.4%和23.2%;分离自儿童的光滑念珠菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率/非野生型率分别为16.2%和25.7%,高于成人分离株的3.4%和18.0%。结论 山东省临床分离的真菌以念珠菌和曲霉菌为主,成人与儿童的菌种构成和药物敏感性存在差异,儿童患者白念珠菌占比逐年下降的趋势及其非白念珠菌对唑类药物更高的耐药率使得儿童真菌耐药的形势更加严峻。此外,热带念珠菌对氟康唑敏感率的逐年下降亦值得关注并采取对应措施。

**关键词:**真菌;体外抗真菌药物敏感性试验;成人;儿童;唑类;热带念珠菌

中图分类号:R379

文献标志码:A

## Composition and antifungal susceptibility surveillance of clinically isolated fungi from children and adults in Shandong Province from 2018 to 2021

WANG Mengyuan, ZHANG Chunyan, YU Wenwen, KOU Linna, WANG Shifu

(Clinical Microbiology Department, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To monitor the clinically isolated fungi in Shandong Province from 2018 to 2021, and compare the difference in composition and antifungal drug sensitivity of isolated fungi between children and adults. **Methods**

Based on the Shandong Province pediatric bacterial & fungal antimicrobial resistance surveillance system (SPARSS), clinical isolation fungal information from 47 comprehensive hospitals, 11 maternal and child health hospitals, and 1 children's hospital in Shandong Province from 2018 to 2021 was collected, and WHONET V5.6 software was used to analyze the composition and drug sensitivity of fungi in different populations. **Results** A total of 15,348 strains of fungi were collected, of which 95.5% were isolated from adults and 4.5% from children. The predominant fungi isolated were *Candida* (78.4%) and *Aspergillus* (17.8%). Among the *Candida* isolates, *C. albicans* (41.8%), *C. tropicalis* (22.7%), *C. glabrata* (17.5%), and *C. parapsilosis* (11.0%) were the most common, while *Aspergillus* isolates were predominantly composed of *A. fumigatus* (53.7%), *A. flavus* (15.3%), and *A. niger* (7.2%). The top five fungi isolated from adults were *C. albicans* (32.1%), *C. tropicalis* (18.1%), *C. glabrata* (14.0%), *A. fumigatus* (9.8%) and *C. parapsilosis* (8.5%). For children, the top five isolated fungi were *C. albicans* (47.3%), *C. tropicalis* (11.2%), *C. parapsilosis* (10.6%), *C. glabrata* (6.8%), and *A. fumigatus* (4.4%). A total of 1,989 fungal isolates were obtained from sterile specimens, predominantly composed of *Candida* (90.2%) and *Cryptococcus* (4.3%). During the 4 years, no significant trend was observed in the fungal composition from adults. However, among the isolates from children, there was a decrease in the proportion of *C. albicans* and an increase in non-*albicans Candida*. Overall, the proportion of abdominal dropsy isolates identified as *C. albicans* decreased from 61.8% in 2018 to 46.2% in 2021. Most *Candida* species exhibited high sensitivity to amphotericin B, with wild-type rates exceeding 97%. *Candida* species varied significantly in their susceptibility to azoles, with the susceptibility rates of *C. albicans* and *C. parapsilosis* to fluconazole and voriconazole were 91.7%/84.7% and 91.6%/87.4%, respectively, while *C. tropicalis* were 67.8% and 40.6%. *C. tropicalis* showed a sustained decrease in susceptibility to azoles, with susceptibility rates to fluconazole and voriconazole decreased from 70.4%/46.4% in 2018 to 65.3%/35.2% in 2021. The resistance of some *Candida* species from children and adults to azoles was different. The resistance rates of *C. tropicalis* isolated from children to fluconazole and voriconazole were 40.6% and 32.8%, higher than 27.4% and 23.2% in adult isolates. The resistance/non-wild type rates of *C. glabrata* isolated from children to fluconazole and voriconazole were 16.2% and 25.7%, higher than 3.4% and 18.0% in adult isolates. **Conclusion** In Shandong Province, *Candida* and *Aspergillus* are the predominant fungi isolated. There are differences in the fungal species composition and drug sensitivity between adults and children. The declining trend of *C. albicans* in pediatric patients and the higher resistance of non-*albicans Candida* to azoles contribute to a more critical situation of antifungal resistance in pediatric fungi. Additionally, the annual decrease in susceptibility of *C. tropicalis* to fluconazole also warrants attention and corresponding measures.

**Key words:** Fungi; *In vitro* antifungal susceptibility test; Adult; Children; Azoles; *Candida tropicalis*

近年来,由于广谱抗菌药物的滥用、突破自然屏障的侵入性医疗措施、全肠外营养及免疫抑制剂等的应用,真菌定植及感染的发生率不断上升,尤其是对于免疫力低下和具有严重基础疾病的患者<sup>[1-2]</sup>。此外,不断增加的真菌耐药性及当前有限的治疗选择也给临床抗真菌治疗带来巨大挑战<sup>[3-4]</sup>。传统实验室的真菌鉴定及药物敏感性试验具有滞后性,往往不能满足临床快速诊断的需求,因此医生常需根据患者的临床表现及危险因素做出决策并进行经验性治疗。然而,国内外的监测结果表明,不同地区真菌感染的病原菌分布及抗真菌药物敏感性均存在巨大差异<sup>[3,5-7]</sup>,因此地区性的流行病学及药物敏感性监测对当地的经验性抗真菌治疗至关重要。本研究基于山东省儿童细菌 & 真菌耐药监测网(Shandong Province pediatric bacterial & fungal antimicrobial resistance surveillance system, SPARSS),对山东省分离的真菌及其药物敏感性进

行回顾性分析,比较儿童与成人分离株的构成及药物敏感性差异,以期为本地区经验性抗真菌治疗提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

基于 SPARSS 网,收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月山东省 59 所成员单位微生物实验室分离真菌的数据,共涉及 47 所综合性医院、11 所妇幼保健医院和 1 所儿童专科医院。除儿童专科医院外,各成员单位均可覆盖成人和儿童患者。所有成员单位的微生物实验室均定期参加国家和/或山东省内的室内质评考核。收集的菌株信息包括菌种名称、药敏结果、分离时间、标本类型及患者的年龄、性别等。剔除从痰液和咽拭子中分离的念珠菌<sup>[8]</sup>,以及同一患者、同一部位的重复菌株。儿童和成人的年龄标

准分别为<18岁、≥18岁<sup>[6]</sup>。该研究经山东大学附属儿童医院伦理委员会批准并获得豁免知情同意(伦理批准号:SDFE-IRB/P-2022017)。

1.2 方法

1.2.1 菌种鉴定及体外抗真菌药物敏感性试验

真菌的分离依照《全国临床检验操作规程》(第四版)<sup>[9]</sup>进行。对除血液之外的所有标本进行涂片检查以确认标本取材是否合格。无菌标本培养出真菌时,可视为致病菌进行鉴定及药敏试验;非无菌部位培养出真菌时,应综合涂片结果或多次培养结果及临床表现进行综合判定;仅对具有临床医嘱的粪便标本进行真菌培养及鉴定。菌种鉴定在人工形态学基础上使用 VITEK 2-Compact 系统和/或基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)完成。利用 ATB<sup>®</sup> FUNGUS 3 系统对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶进行酵母样真菌和隐球菌的体外抗真菌药物敏感性试验。取平板上培养 2~4 d 的纯菌落,以 0.9% 的生理盐水制成 2 麦氏浊度的悬液,取其中 20 μL 加入厂家预制的培养基中混匀,混匀后以每孔 135 μL 加入药敏凹槽,置于 35 °C 培养箱,念珠菌培养 24 h 左右,隐球菌培养 48 h 左右时利用仪器结合人工的方法进行药敏结果判读,两性霉素 B 的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)判断标准为 100% 抑制,唑类、氟胞嘧啶的 MIC 判断标准为约 50% 抑制<sup>[10]</sup>。质控菌株为近平滑念珠菌 ATCC22019 和克柔念珠菌 ATCC6258。

1.2.2 药敏结果判读标准

药敏结果依据 CLSI M27M44S-Ed3<sup>[11]</sup> 和 M57S-Ed4<sup>[12]</sup> 的标准进行判读。根据推荐的临床折点(clinical breakpoint, CBP)范围判断为敏感(susceptible, S)、中介(intermediate, I)、剂量依赖性敏感(susceptible-dose dependent, SDD)或耐药

(resistant, R);根据推荐的流行病学介值(epidemiological cutoff value, ECV)范围,当 MIC≤ECV 时,判断为野生型(wild type, WT);当 MIC>ECV 时,判断为非野生型(non-wild type, non-WT)。因当前尚无针对 5-氟胞嘧啶的推荐折点和 ECV,因此本研究未对其体外药物敏感性进行分析。

1.3 统计学处理

采用 WHONET V5.6 和 SPSS V20.0 软件进行统计分析。患者年龄的分布为非正态性,年龄以  $M(P_{25}, P_{75})$  形式表示,年龄分布差异的比较由 Wilcoxon 秩和检验完成,菌种构成比及抗真菌药物耐药率差异的比较由  $\chi^2$  或 Fisher 确切概率检验完成,敏感率变化趋势的检验采用  $\chi^2$ -趋势检验完成。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 真菌分离的人口特征

共收集真菌 15 348 株,14 661 株(95.5%)分离于成人患者,患者年龄为 18~102 岁, $M(P_{25}, P_{75})$  为 67(52, 77)岁,其中女性占 48.2%,男性占 51.8%;687 株(4.5%)分离于儿童患者,年龄为 0~17 岁, $M(P_{25}, P_{75})$  为 4 岁(7 个月, 11 岁),男孩占 55.3%,女孩占 44.7%,不同性别的成人及儿童患者的年龄分布差异有统计学意义(成人:  $T=47\ 742\ 187, P<0.05$ ; 儿童:  $T=115\ 564, P<0.05$ )。无菌标本分离真菌共 1 989 株,1 836 株(92.3%)分离于成人患者,年龄为 18~101 岁, $M(P_{25}, P_{75})$  为 66(54, 74)岁,其中男性占 60.8%,女性占 39.2%;153 株(7.7%)分离于儿童,其中男童占 60.8%,女童占 39.2%,不同性别的成人及儿童患者的年龄分布差异均无统计学意义(成人:  $T=1\ 020\ 498.5, P>0.05$ ; 儿童:  $T=7\ 009, P>0.05$ )。在所有患者中,91.8%为住院患者,8.2%为门诊患者。见表 1。

表 1 不同性别的成人及儿童患者的年龄分布  
Table 1 Age distribution of differen genders in adult children patients

患者	总体菌株			P	无菌标本分离株			P
	数目(构成比) /n(%)	中位年龄 /岁	四分位 年龄		数目(构成比) /n(%)	中位年龄	四分位 年龄	
成人								
男性	7 590(51.8)	68	56~78 岁	<0.001	1 116(60.8)	66 岁	54~74 岁	0.682
女性	7 071(48.2)	65	47~75 岁		720(39.2)	66 岁	54~75 岁	
儿童								
男童	380(55.3)	2	3 个月~8 岁	<0.001	93(60.8)	1 岁	15 d~6 岁	0.571
女童	307(44.7)	7	1~13 岁		60(39.2)	10 个月	15 d~7 岁	

## 2.2 标本来源

本研究收集的真菌主要分离于中段尿(6 384, 41.6%)、痰液(2 236, 14.6%)、血液(1 136, 7.4%)、浅表分泌物(1 125, 7.3%)、阴道(810, 5.3%)、肺泡灌洗液(794, 5.2%)、脓液/创口(671, 4.4%)、胸腔积液(426, 2.8%)、引流液(351, 2.3%)、耳部(278, 1.8%)、导管(233, 1.5%)、胆汁(157, 1.0%)、胸腔积液(97, 0.6%)等标本。涉及的无菌标本类型包括血液(1 136, 57.1%)、胸腔积液(426, 21.4%)、胆汁(157, 7.9%)、胸腔积液(97, 4.9%)、脑脊液(77, 3.9%)、组织(34, 1.7%)等。

## 2.3 菌种分布

### 2.3.1 总体分布

所有分离株中,念珠菌和曲霉菌是最主要的菌种,占有菌株的96.1%(14 753/15 348),其中念珠菌占78.4%(12 028/15 348),主要为白念珠菌(41.8%, 5 025/12 028)、热带念珠菌(22.7%)、光滑念珠菌(17.5%)、近平滑念珠菌(11.0%);曲霉菌占17.8%(2 725/15 348),主要为烟曲霉(53.7%)、黄曲霉(15.3%)、黑曲霉(7.2%)。无菌标本分离的菌种以念珠菌(90.2%)和隐球菌(4.3%)为主,其中白念珠菌(39.9%)、热带念珠菌(20.4%)、近平滑念珠菌(19.1%)和光滑念珠菌(13.8%)占念珠菌的93.2%。见表2~3。

表2 2018—2021年山东省SPARSS成员单位临床分离真菌的分布/ $n$ (%)

Table 2 Distribution of clinically isolated fungi from member units of SPARSS from 2018 to 2021 in Shandong Province/ $n$ (%)

菌种	总体	成人			儿童			$P_{\text{成人vs.儿童}}$
		总体	男性	女性	总体	男童	女童	
白念珠菌	5 025(32.7)	4 700(32.1)	2 113(27.8)	2 587(36.6)	325(47.3)	166(43.7)	159(51.8)	<0.001
热带念珠菌	2 732(17.8)	2 655(18.1)	1 614(21.3)	1 041(14.7)	77(11.2)	44(11.6)	33(10.7)	<0.001
光滑念珠菌	2 103(13.7)	2 056(14.0)	764(10.1)	1 292(18.3)	47(6.8)	16(4.2)	31(10.1)	<0.001
烟曲霉	1 464(9.5)	1 434(9.8)	860(11.3)	574(8.1)	30(4.4)	19(5.0)	11(3.6)	<0.001
近平滑念珠菌	1 324(8.6)	1 251(8.5)	799(10.5)	452(6.4)	73(10.6)	55(14.5)	18(5.9)	0.056
黄曲霉	417(2.7)	400(2.7)	235(3.1)	165(2.3)	17(2.5)	14(3.7)	3(1.0)	0.689
克柔念珠菌	279(1.8)	273(1.9)	106(1.4)	167(2.4)	6(0.9)	1(0.3)	5(1.6)	0.058
黑曲霉	197(1.3)	180(1.2)	86(1.1)	94(1.3)	17(2.5)	13(3.4)	4(1.3)	0.005
无名念珠菌	128(0.8)	125(0.9)	77(1.0)	48(0.7)	3(0.4)	1(0.3)	2(0.7)	0.385
阿萨希毛孢子菌	95(0.6)	91(0.6)	63(0.8)	28(0.4)	4(0.6)	1(0.3)	3(1.0)	0.999
葡萄牙念珠菌	96(0.6)	92(0.6)	52(0.7)	40(0.6)	4(0.6)	4(1.1)	0(0.0)	0.883
新型隐球菌	84(0.5)	83(0.6)	47(0.6)	36(0.5)	1(0.1)	1(0.3)	0(0.0)	0.144
土曲霉	66(0.4)	65(0.4)	39(0.5)	26(0.4)	1(0.1)	1(0.3)	0(0.0)	0.244
季也蒙念珠菌	59(0.4)	54(0.4)	36(0.5)	18(0.3)	5(0.7)	2(0.5)	3(1.0)	0.190
其他	1279(8.3)	1202(8.2)	699(9.2)	503(7.1)	77(11.2)	42(11.1)	35(11.4)	0.005

表3 2018—2021年山东省SPARSS无菌标本分离真菌的构成/ $n$ (%)

Table 3 Species distribution isolated from sterile specimens from SPARSS from 2018 to 2021 in Shandong Province/ $n$ (%)

菌种	总体	成人			儿童			$P_{\text{成人vs.儿童}}$
		总体	男性	女性	总体	男童	女童	
白念珠菌	716(36.0)	653(35.6)	360(32.3)	293(40.7)	63(41.2)	38(40.9)	25(41.7)	0.101
热带念珠菌	367(18.5)	338(18.4)	220(19.7)	118(16.4)	29(19.0)	15(16.1)	14(23.3)	0.867
近平滑念珠菌	343(17.2)	316(17.2)	214(19.2)	102(14.2)	27(17.6)	20(21.5)	7(11.7)	0.891
光滑念珠菌	247(12.4)	240(13.1)	123(11.0)	117(16.3)	7(4.6)	4(4.3)	3(5.0)	0.002
新型隐球菌	72(3.6)	71(3.9)	39(3.5)	32(4.4)	1(0.7)	1(1.1)	0(0.0)	0.041
无名念珠菌	27(1.4)	25(1.4)	20(1.8)	5(0.7)	2(1.3)	1(1.1)	1(1.7)	0.999
马尔尼菲篮状菌	24(1.2)	24(1.3)	18(1.6)	6(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.252
克柔念珠菌	31(1.6)	29(1.6)	19(1.7)	10(1.4)	2(1.3)	0(0.0)	2(3.3)	0.999
劳伦隐球菌	11(0.6)	9(0.5)	6(0.5)	3(0.4)	2(1.3)	2(2.2)	0(0.0)	0.205
葡萄牙念珠菌	16(0.8)	14(0.8)	12(1.1)	2(0.3)	2(1.3)	2(2.2)	0(0.0)	0.352
季也蒙念珠菌	14(0.7)	13(0.7)	9(0.8)	4(0.6)	1(0.7)	0(0.0)	1(1.7)	0.999
阿萨希毛孢子菌	12(0.6)	12(0.7)	8(0.7)	4(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.616
其他	109(5.5)	92(5.0)	68(6.1)	24(3.3)	17(11.1)	10(10.8)	7(11.7)	0.001

2.3.2 不同人群中的菌种分布

不同人群分离真菌的构成有一定差异,成人分离的前五位真菌为白念珠菌(32.1%)、热带念珠菌(18.1%)、光滑念珠菌(14.0%)、烟曲霉(9.8%)和近平滑念珠菌(8.5%),儿童分离的前五位真菌为白念珠菌(47.3%)、热带念珠菌(11.2%)、近平滑念珠菌(10.6%)、光滑念珠菌(6.8%)和烟曲霉(4.4%)。尽管白念珠菌在成人与儿童患者中均是最主要的菌种,但其在儿童中占比更高,为47.3%(325/687),高于成人的32.1%(4 700/14 661,  $\chi^2 = 69.3, P < 0.01$ )。此外,不同性别患者的菌种分布也略有不同,在总体分布及成人无菌标本分布中,女性患者的白念珠菌占比分别为37.2%(2 746/7 378)和40.7%(293/720),高于男性患者的28.6%(2 279/7 970)和32.3%(360/1 116) ( $\chi^2 = 11.38/3.687, P < 0.05$ );光滑念珠菌占比分别为17.9%(1 323/7 378)和16.3%

(117/720),高于男性患者的9.8%(780/7 970)和11.0%(123/1 116) ( $\chi^2 = 14.66/3.245, P < 0.05$ )。相反,热带念珠菌和近平滑念珠菌在女性患者中占比则相对较低。见表2~3。

2.3.3 不同类型无菌标本的菌种分布

对不同类型无菌标本的菌种构成进行分析,白念珠菌在多种标本类型中均是主要的分离菌种,如其在血液、胸水、腹水、胆汁中的占比分别为28.7%(326/1136)、41.2%(40/97)、53.3%(227/426)和61.8%(97/157),而脑脊液则以新型隐球菌为主(45/77, 58.4%),组织及关节液以近平滑念珠菌为主(11/34, 32.4%;29/41, 70.7%)。在血液标本中,尽管白念珠菌占比最高,但非白念珠菌的占比(706/1 136, 62.1%)为白念珠菌的两倍以上,具体物种的分布见图1。

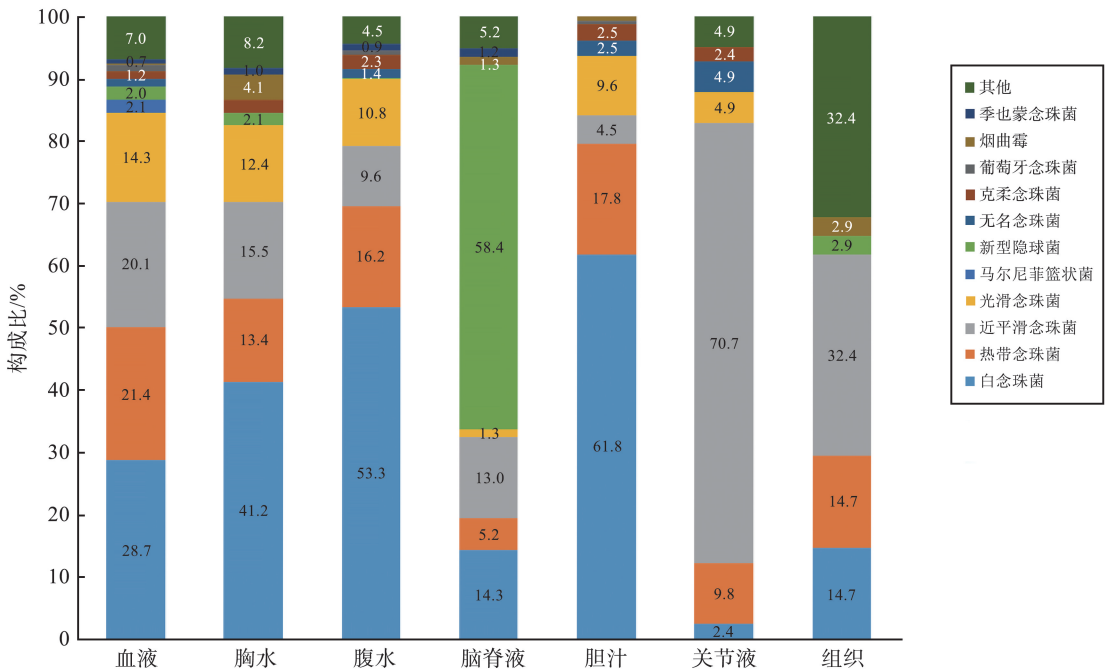


图1 不同无菌标本分离真菌的物种分布  
Figure 1 Species distribution of fungi isolated from different sterile specimens

2.3.4 菌种分布的变迁

2018年至2021年间,山东省分离真菌的构成有一定变化。对于成人患者,尽管呈现出一定波动,但各物种的构成无明显变化趋势。对于儿童患者,无菌标本及血液分离株中,白念珠菌占比呈明显下降趋势,分别由2018年的45.0%和53.3%降至2021年的30.6%和33.3%。儿童血液分离的热带念珠菌和近平滑念珠菌分别由2018年的16.7%和6.7%升至2021年的23.3%和26.7%。此外,腹腔积液中真菌分布的变化值得关

注,4年间腹腔积液分离白念珠菌的占比自61.8%降至46.2%,非白念珠菌占比逐年升高。见图2。

2.4 常见抗真菌药物的敏感性

2.4.1 主要菌种对常见抗真菌药物的敏感性

山东省分离的念珠菌对两性霉素B的敏感性较好,非野生型率均小于3%。新型隐球菌对两性霉素B野生型率较低,仅有83.3%(55/66),但对氟康唑的野生型率较高,为93.9%(62/66)。念珠菌属对唑类药物的敏感性存在较大的差异,白念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑敏感性较高,敏感

率均为91.6%(3 194/3 484, 947/1 034), 葡萄牙念珠菌和季也蒙念珠菌对氟康唑的野生型率分别为91.0%(71/78)和81.6%(31/38), 光滑念珠菌对氟康唑仅有剂量依赖性敏感的折点, 克柔念珠菌

则对氟康唑天然耐药。热带念珠菌对唑类药物耐药严重, 对氟康唑和伏立康唑的敏感率仅有67.8%(1 427/2 105)和40.6%(819/2 016)。见表4。

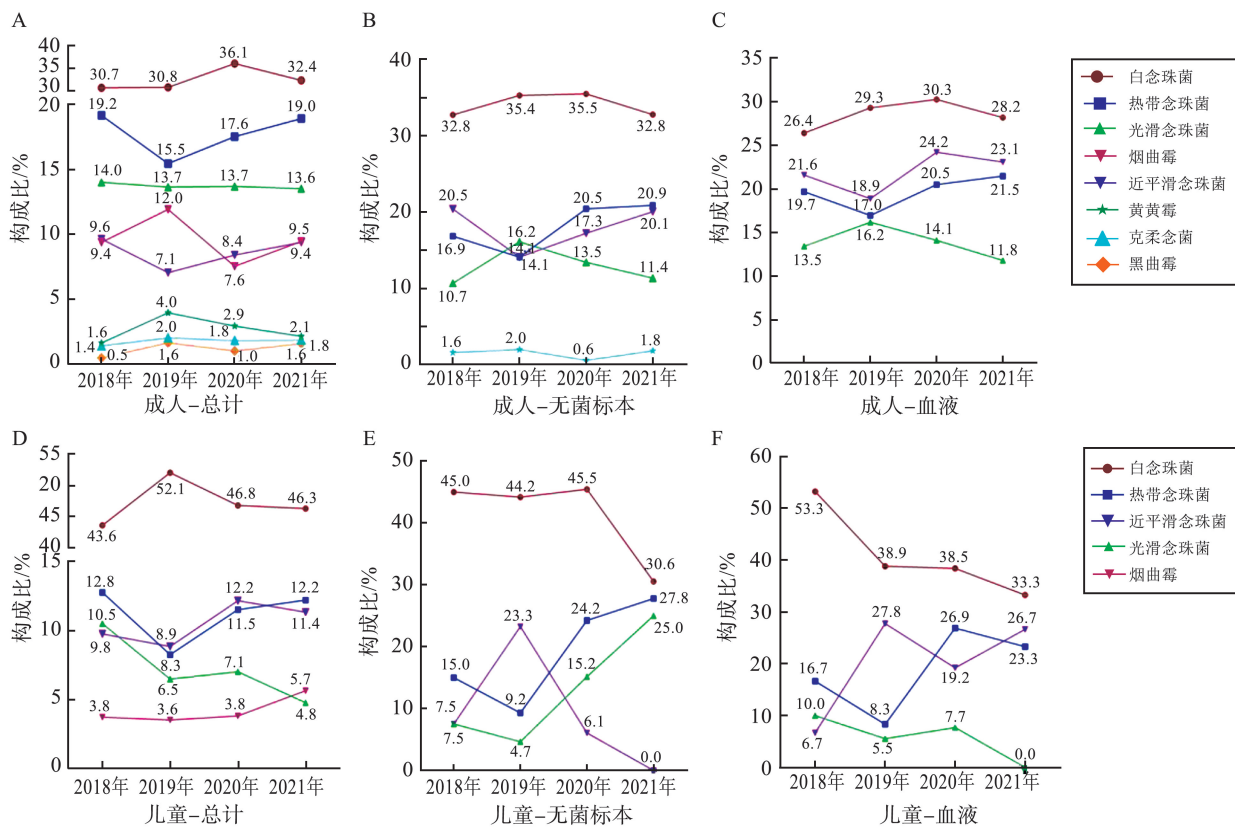


图2 2018—2021年成人与儿童患者中所分离真菌的构成变迁  
Figure 2 Composition of fungi isolated from adults and children from 2018 to 2021

表4 主要真菌物种对常见抗真菌药物的敏感性  
Table 4 Susceptibility of major fungal species to common antifungal agents

菌种	两性霉素 B			氟康唑		
	株数/n	R <sub>non-WT</sub> /n(%)	S <sub>WT</sub> /n(%)	株数/n	R <sub>non-WT</sub> /n(%)	S <sub>WT</sub> /n(%)
白念珠菌	3 351	13(0.4) *	3 338(99.6) *	3 484	180(5.2)	3 194(91.7)
热带念珠菌	2 010	8(0.4) *	2 002(99.6) *	2 105	585(27.8)	1 427(67.8)
近平滑念珠菌	1 003	18(1.8) *	985(98.2) *	1 034	57(5.5)	947(91.6)
光滑念珠菌	1 488	4(0.3) *	1 484(99.7) *	1 534	57(3.7)	— <sup>a</sup>
克柔念珠菌	150	1(0.7) *	149(99.3) *	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>
葡萄牙念珠菌	74	1(1.4) *	73(98.6) *	78	7(9) *	71(91.0) *
季也蒙念珠菌	36	1(2.8) *	35(97.2) *	38	7(18.4) *	31(81.6) *
新型隐球菌	66	11(16.7) *	55(83.3) *	66	4(6.1) *	62(93.9) *

菌种	伏立康唑			伊曲康唑		
	株数/n	R <sub>non-WT</sub> /n(%)	S <sub>WT</sub> /n(%)	株数/n	R <sub>non-WT</sub> /n(%)	S <sub>WT</sub> /n(%)
白念珠菌	3 394	194(5.7)	2 874(84.7)	— <sup>a</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
热带念珠菌	2 016	474(23.5)	819(40.6)	1 930	432(22.4) *	1 498(77.6) *
近平滑念珠菌	1 047	35(3.3)	915(87.4)	1 018	20(2.0) *	998(98.0) *
光滑念珠菌	1 426	259(18.2) *	1 167(81.8) *	1 339	38(2.8) *	1 301(97.2) *
克柔念珠菌	139	8(5.8)	131(84.9)	134	11(8.2) *	123(91.8) *
葡萄牙念珠菌	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	65	3(4.6) *	62(95.4) *
季也蒙念珠菌	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	44	1(2.3) *	43(97.7) *
新型隐球菌	55	7(12.7) *	48(87.3) *	59	4(6.8) *	55(93.2) *

\*代表依据 ECV 判定的野生型与非野生型率; <sup>a</sup>表示因无敏感性折点导致无数据; <sup>b</sup>表示固有耐药; <sup>c</sup>表示因无 CBP 和 ECV 导致无数据。

2.4.2 成人与儿童中分离的主要菌种的药物敏感性差异

对成人与儿童中分离的四种主要念珠菌对不同抗真菌药物的敏感性进行比较,发现成人和儿童中分离的近平滑念珠菌和白念珠菌的药物敏感性相似,但对于热带念珠菌和光滑念珠菌,儿童中分离的菌对主要抗真菌药物的耐药性高于成人分离菌。儿童与成人中,热带念珠菌对氟康唑耐药率分别为40.6%和27.4%,对伏立康唑的耐药率分别为32.8%和23.2%但差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.453$ ,

$P=0.065$ ;  $\chi^2 = 1.006$ ,  $P=0.605$ );儿童与成人中分离的光滑念珠菌对氟康唑耐药率分别为16.2%和3.4%,差异有统计学意义( $P=0.002$ ),对伏立康唑的非野生型率分别为25.7%和18.0%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.377$ ,  $P=0.241$ )。但综合以上四种念珠菌的敏感率发现,不论是总体还是血液分离株,自儿童患者中分离的四种念珠菌对氟康唑的综合敏感率高于成人,且差异有统计学意义( $P<0.001$ ,  $P=0.006$ )。见表5~6。

表5 成人与儿童中分离的主要真菌的药物敏感性差异  
Table 5 Differences in antifungal sensitivity of major fungi between adults and children

菌种	抗真菌剂	成人			儿童			P
		n	S <sub>WT</sub> / n (%)	R <sub>non-WT</sub> / n (%)	n	S <sub>WT</sub> / n (%)	R <sub>non-WT</sub> / n (%)	
白念珠菌	两性霉素 B	3 109	3 097(99.6) *	12(0.4) *	242	241(99.6) *	1(0.4) *	>0.999
	氟康唑	3 243	2 977(91.8)	165(5.1)	241	217(90.0)	15(6.2)	0.635
	伏立康唑	3 153	2 661(84.4)	180(5.7)	241	213(88.4)	14(5.8)	0.116
热带念珠菌	两性霉素 B	1 945	1 937(99.6) *	8(0.4) *	65	65(100.0) *	0(0.0) *	>0.999
	氟康唑	2 041	1 392(68.2)	559(27.4)	64	36(56.2)	26(40.6)	0.065
	伏立康唑	1 955	793(40.6)	454(23.2)	61	26(42.6)	20(32.8)	0.605
近平滑念珠菌	伊曲康唑	1 867	1 458(78.1) *	409(21.9) *	63	40(63.5) *	23(36.5) *	0.006
	两性霉素 B	941	925(98.3) *	16(1.7) *	62	60(96.8) *	2(3.2) *	0.307
	氟康唑	972	890(91.6)	54(5.6)	62	57(91.9)	3(4.8)	0.256
光滑念珠菌	伏立康唑	981	856(87.3)	33(3.4)	66	59(89.4)	2(3.0)	0.884
	伊曲康唑	951	933(98.1) *	18(1.9) *	67	65(97.0) *	2(3.0) *	0.384
	两性霉素 B	1 452	1 448(99.7) *	4(0.3) *	36	36(100) *	0(0.0) *	>0.999
	氟康唑	1 497	— <sup>a</sup>	51(3.4)	37	— <sup>a</sup>	6(16.2)	0.002
	伏立康唑	1 391	1 141(82.0) *	250(18.0) *	35	26(74.3) *	9(25.7) *	0.241
	伊曲康唑	1 305	1 272(97.5) *	33(2.5) *	34	29(85.3) *	5(14.7) *	0.002

\*代表依据 ECV 判定的野生型与非野生型率; <sup>a</sup>表示因无敏感性折点导致无数据。

表6 成人与儿童中分离的主要真菌对氟康唑综合敏感性的差异

Table 6 Differences in comprehensive susceptibility of major fungi to fluconazole between adults and children

标本	菌种	成人		儿童		P
		株数/n	S	株数/n	S	
总体	白念珠菌	4 700	2 977/3 243(91.8%)	325	217/241(90.0%)	<0.001
	热带念珠菌	2 655	1 392/2 401(68.2%)	77	36/64(56.3%)	
	光滑念珠菌	2 056	0/1 497(0.0%)	47	0/37(0.0%)	
	近平滑念珠菌	1 251	890/972(91.6%)	73	57/62(91.9%)	
	综合	10 662	68.2%	522	77.2%	
血液	白念珠菌	276	214/238(90.0%)	50	36/40(90.0%)	0.006
	热带念珠菌	221	102/184(55.4%)	22	11/20(55.0%)	
	光滑念珠菌	156	0/129(0.0%)	7	0/7(0.0%)	
	近平滑念珠菌	203	153/171(89.5%)	25	21/22(95.5%)	
	综合	856	64.4%	104	77.9%	

2.4.3 热带念珠菌对唑类敏感性的变化

对热带念珠菌对唑类药物敏感性的变化进行分析,发现总体菌株中,该菌对氟康唑和伏立康唑的敏感率由2018年的70.4%和46.4%下降至2021年的65.3%和35.2%,其中,伏立康唑敏感率的变化趋势有统计学意义( $\chi^2 = 15.86$ ,  $P<0.001$ )。

血液分离株呈现出更低的敏感率,由2018年的63.9%和40.0%降至2021年的51.3%和28.4%。不论是总体菌株还是血液分离株,热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑 MIC 的几何平均数均有不同程度的升高。见表7。

表7 2018—2021年热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑敏感性的变化  
Table 7 Changes in susceptibility of *C. tropicalis* to fluconazole and voriconazole from 2018 to 2021

抗真菌剂	年份	株数/ <i>n</i>	敏感率/%	MIC <sub>50</sub> /(mg/L) <sup>a</sup>	MIC <sub>90</sub> /(mg/L) <sup>b</sup>	GM/(mg/L) <sup>c</sup>
氟康唑(总体)	2018	334	70.4	1	128	3.050
	2019	405	68.4	1	128	3.476
	2020	540	69.7	1	128	3.273
	2021	826	65.3	1	128	3.651
伏立康唑(总体)	2018	293	46.4	0.125	4	0.209
	2019	394	44.9	0.125	8	0.259
	2020	519	42.4	0.125	8	0.242
	2021	810	35.2	0.125	8	0.296
氟康唑(血液)	2018	36	63.9	2	128	4.944
	2019	33	63.6	2	128	4.634
	2020	59	50.8	2	128	5.366
	2021	76	51.3	2	>128	6.891
伏立康唑(血液)	2018	35	40.0	0.125	8	0.339
	2019	31	38.8	0.125	8	0.377
	2020	60	40.0	0.125	8	0.302
	2021	81	28.4	0.250	8	0.529

<sup>a</sup>表示全部菌株中能抑制其中50%分离株生长所需的MIC;<sup>b</sup>表示全部菌株中能抑制其中90%分离株生长所需的MIC;<sup>c</sup>代表几何均数。

### 3 讨论

侵袭性真菌的全球感染形势不容乐观,每年约有650万患者罹患侵袭性真菌病,380万人死亡,其中250万人可直接归因于真菌感染,真菌的快速鉴定与治疗是改善患者预后的关键因素<sup>[13]</sup>。为了解本地区真菌感染的病原体构成及主要抗真菌药物敏感性情况,本研究对2018年至2021年间山东省临床分离真菌的数据进行了回顾性分析,发现所收集的真菌主要分离于幼龄儿童和老年群体。这与大部分报道一致,可能与该两类人群易伴有真菌感染的危险因素有关,如低体质量新生儿、先天畸形、罹患感染及长期住院、较多的基础疾病、抗生素暴露时间长等<sup>[14-15]</sup>。此外,本研究还观察到山东省不同性别真菌分离患者年龄分布的差异及不同年龄及性别人群菌种构成的不同,主要表现为:相较于男性,女性患者的白念珠菌及光滑念珠菌占比更高,类似的结果也出现在既往研究中<sup>[16]</sup>。然而,在对无菌标本分离株进行分析时,男女性患者之间的年龄分布差异及男童、女童之间的菌株分布差异消失,考虑到白念珠菌和光滑念珠菌是念珠菌阴道病最主要的病原体<sup>[17]</sup>,推测这种差异极有可能与育龄期女性患者念珠菌阴道病及其继发的侵袭性真菌感染有关。

根据监测数据,山东省分离的真菌仍以念珠菌和曲霉为主。不同于欧美地区的以烟曲霉感染为主

(>90%),既往研究报道国内曲霉菌感染的构成更为多样,以烟曲霉为主(59.3%),其次为黄曲霉(27.5%)和黑曲霉(5.8%)<sup>[18]</sup>。本研究结果与国内总体水平相近,但烟曲霉(53.7%)和黄曲霉(15.3%)占比稍低。与绝大多数研究一致,白念珠菌是最主要分离的念珠菌菌种,其次为热带念珠菌、光滑念珠菌和近平滑念珠菌。无菌标本中分离的念珠菌菌种分布与之类似,但与总体相反,构成第三、四位的分别为近平滑念珠菌和光滑念珠菌。据报道,不同地区念珠菌分离的菌种构成有较大差异。在大多数报道中,白念珠菌仍是最常分离的念珠菌菌种,而热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌均有可能作为最主要的非白念珠菌菌种<sup>[14-15,19-20]</sup>。然而,南京的一所医院分离的热带念珠菌占比超过了白念珠菌,成为该院最主要的侵袭性念珠菌菌种<sup>[21]</sup>。相较于其他地区,山东省分离的白念珠菌占比较低,仅为41.8%,血液分离的白念珠菌仅占念珠菌属的31.6%,非白念珠菌占比为白念珠菌的两倍以上,明显低于江苏地区的58.49%<sup>[22]</sup>、海南地区的60.2%<sup>[23]</sup>、新疆地区的50.45%<sup>[24]</sup>及四川地区的63.36%<sup>[25]</sup>,而与全国平均水平的40.1%<sup>[18]</sup>相近。以上表明念珠菌的流行具有区域乃至医疗机构间的差异,临床在进行经验治疗时应尽可能参考本地区相关数据,同时也应加强地区性及医疗机构内感染真菌的持续性监测。

尽管存在地区性差异,大多数报道的一个共同

特征是非白念珠菌占比呈升高趋势<sup>[26-27]</sup>。当前,侵袭性念珠菌感染的病原菌由敏感性较高的白念珠菌转向更具耐药性的非白念珠菌(如多重耐药的光滑念珠菌和唑类耐药的热带念珠菌),是抗真菌治疗面临的重大挑战之一。这种转变多与长期住院中抗真菌药物(唑类与棘白菌素类)的暴露有关<sup>[1]</sup>。2018至2021年间,山东省成人患者分离的白念珠菌占比并无明显变化趋势,可能与监测时间尚短且菌种构成复杂有关,也可能与成人白念珠菌占比本就处于低值(32.1%)以致下降空间较小有关<sup>[28]</sup>。对于儿童分离株,无论是总体菌株还是无菌标本分离株,白念珠菌的占比均高于成人,然而4年中儿童血液分离的白念珠菌占比呈明显降低趋势,由2018年的53.3%降至2021年的33.3%。儿科医生应对此变化趋势保持警惕,当抗真菌治疗效果不佳时,应考虑更耐药的非白念珠菌感染,并加强对抗真菌药物预防性使用的管理。

通过对无菌标本分离的真菌进行分析,本研究尝试反映部分侵袭性真菌病的病原菌分布情况,不同部位标本分离的真菌构成有较大差异。值得注意的是,关节液和组织标本中最主要的分离菌种为近平滑念珠菌。该菌种具有在医疗器械表面和医务人员手上形成生物膜的能力,通常与院内感染有关,往往导致接受侵入性医疗干预患者的感染和水平传播<sup>[29]</sup>,而组织和关节部位近平滑念珠菌的高占比可能与关节假体植入后的继发感染有关。腹腔部位的分离株(如腹水和胆汁)皆以白念珠菌为主,但4年间腹水分离白念珠菌的占比不断降低。消化道常被认为是耐药念珠菌的储存库<sup>[30]</sup>,腹水中真菌的分离可在一定程度上反映消化道真菌的定植情况,4年中腹水非白念珠菌占比的升高可能意味着人群中非白念珠菌定植的增加。

随着分子检测方法和MALDI-TOF MS技术的广泛应用,分离病原菌的菌种鉴定更加快速准确。不同菌种之间的抗真菌药物敏感性有较大差异,因此,在获得体外药敏结果之前,不同菌种的药敏监测结果可指导临床进行针对性的抗真菌治疗。与其他研究报道的高敏感性相比较<sup>[31-32]</sup>,本地区隐球菌对两性霉素B的敏感性欠佳,野生型率仅为83.3%,该结果应进一步探究。此外,山东省热带念珠菌和光滑念珠菌对唑类药物的敏感性较差,前者对氟康唑和伏立康唑的敏感率分别为67.8%和40.6%;后者仅有氟康唑的剂量依赖性敏感折点(SDD率为96.7%),对伏立康唑野生型率为81.8%。国内不同地区的光滑念珠菌对唑类药物敏感性有较大差异,

北京、上海和西南地区对氟康唑和伏立康唑的耐药率/非野生型率分别为26.9%/63.5%、6.4%/2.1%和11.0%/6.8%<sup>[19,21,30]</sup>。热带念珠菌的唑类的低敏感性与全国水平一致,据CHIF-NET的监测,2009年至2018年,国内热带念珠菌对唑类药物的敏感性连续性下降<sup>[3]</sup>,而本研究对山东省随后4年的数据同样观察到下降趋势,尤其是血液分离株对氟康唑和伏立康唑的敏感性分别降至2021年的51.3%和28.4%,且低于全国水平,耐药形势更加严峻。本研究还对成人与儿童分离主要菌种的敏感性进行了比较,儿童热带念珠菌和光滑念珠菌对唑类药物的敏感率较成人更低,但主要菌种的氟康唑综合敏感率高于成人,这可能与儿童患者中更敏感的白念珠菌占比仍较高有关。尽管如此,儿童患者较高的唑类耐药率及逐年升高的非白念珠菌占比仍值得儿科医生关注。

由于本研究仅针对临床分离菌株进行分析,尚不能真实反映临床真菌感染情况。考虑到真菌定植的普遍性,是否启动抗真菌治疗及根据本研究监测结果进行经验用药还应结合患者因素、临床特征和真菌血清学实验结果等综合分析。另外,当前临床实验室所用的部分真菌鉴定方法和药敏试验存在局限性,如VITEK系统对部分菌种的分类准确性不足而ATB<sup>®</sup> FUNGUS 3药敏板条不能满足棘白霉素类的检测需求,因此本研究缺少棘白霉素类药物的监测结果。本课题组下一步将系统性地收集菌株,使用金标准方法进行复核确认,并对棘白霉素类的药物敏感性结果进行补充分析。

综上所述,山东省分离真菌仍以念珠菌和曲霉菌为主,成人与儿童患者间的菌种构成和药物敏感性存在差异,儿童患者白念珠菌逐年下降的趋势及从儿童患者分离的热带和光滑念珠菌对唑类药物表现出更高的耐药率,使得儿童真菌耐药的形势更加严峻。此外,热带念珠菌对氟康唑敏感性的逐年下降及人群非白念珠菌定植比例的增加同样值得关注并采取对应措施。

致谢:感谢59所山东省微生物组学研究中心儿童细菌&真菌耐药监测研究协作网成员单位为本文提供的数据支持。成员单位详见<http://www.etyy.com/respro.html>。

## 参考文献:

- [1] Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(11): 2001-2014.
- [2] Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, et al. Invasive can-

- didiasis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 20. doi:10.1038/s41572-024-00503-3
- [3] Wang Y, Fan X, Wang H, et al. Continual decline in azole susceptibility rates in *Candida tropicalis* over a 9-year period in China[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 702839. doi:10.3389/fmicb.2021.702839
- [4] Fang WJ, Wu JQ, Cheng MR, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 42. doi:10.1186/s12929-023-00926-2
- [5] Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, et al. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(Suppl 1): S79-S94.
- [6] Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Jorgensen KM, et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern; results from the ECMM *Candida* III Study [J]. *J Infect*, 2023, 87(5): 428-437.
- [7] Xiao M, Sun ZY, 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): e00577-18. doi:10.1128/JCM.00577-18
- [8] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, 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.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版.北京:人民卫生出版社, 2015.
- [10] Zhang L, Wang H, Xiao M, et al. The widely used ATB FUNGUS 3 automated readings in China and its misleading high MICs of *Candida* spp. to azoles: challenges for developing countries' clinical microbiology labs[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114004. doi:10.1371/journal.pone.0114004
- [11] CLSI. Performance Standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd Ed. CLSI Supplement M27M44s [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
- [12] CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing. 4th Ed. CLSI Supplement M57s [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
- [13] Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(7): e428-e438.
- [14] Zeng ZR, Ding YH, Tian G, et al. A seven-year surveillance study of the epidemiology, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of candidaemia among paediatric and adult inpatients in a tertiary teaching hospital in China [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 133. doi:10.1186/s13756-020-00798-3
- [15] Xu H, Yu SY, Zhou ML, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of invasive fungal infections from 2012 to 2014 in a teaching hospital in Central China [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3641-3651. doi:10.2147/IDR.S227839
- [16] Wang B, He XL, Lu F, et al. *Candida* isolates from blood and other normally sterile foci from ICU patients: determination of epidemiology, antifungal susceptibility profile and evaluation of associated risk factors [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 779590. doi:10.3389/fpubh.2021.779590
- [17] Song N, Kan S, Pang Q, et al. A prospective study on vulvovaginal candidiasis: multicentre molecular epidemiology of pathogenic yeasts in China [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(4): 566-572.
- [18] Chen M, Xu Y, Hong N, et al. Epidemiology of fungal infections in China [J]. *Front Med*, 2018, 12(1): 58-75.
- [19] Zheng YJ, Xie T, Wu L, et al. Epidemiology, species distribution, and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai: an 11-year retrospective analysis in a tertiary care hospital [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 34. doi:10.1186/s12941-021-00441-y
- [20] Wang QQ, Cai X, Li Y, et al. Molecular identification, antifungal susceptibility, and resistance mechanisms of pathogenic yeasts from the China antifungal resistance surveillance trial (CARST-fungi) study [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1006375. doi:10.3389/fmicb.2022.1006375
- [21] Zeng ZR, Tian G, Ding YH, et al. Surveillance study of the prevalence, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of invasive candidiasis in a tertiary teaching hospital in Southwest China [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 939. doi:10.1186/s12879-019-4588-9
- [22] 臧凤, 刘娟, 李松琴, 等. 2022年某院侵袭性念珠菌医院感染临床及流行病学特征 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(5): 668-672.
- ZANG Feng, LIU Juan, LI Songqin, et al. Clinical and epidemiological characteristics of nosocomial infection caused by invasive *Candida* from a hospital in 2022 [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2024, 34(5): 668-672.
- [23] 王利可, 陈小娟, 张优, 等. 海南省 2013-2022 年某真菌监测网分离念珠菌的耐药性及血清学检测 [J]. *中国热带医学*, 2024, 24(2): 136-142.
- WANG Like, CHEN Xiaojuan, ZHANG You, et al.

- Drug resistance and serological detection of *Candida* isolated from a fungal surveillance network in Hainan Province from 2013 to 2022 [J]. *China Tropical Medicine*, 2024, 24(2): 136-142.
- [24] 张松迪, 王晓东, 艾柯代·玉苏甫, 等. 新疆某医院侵袭性念珠菌感染的菌种分布、药物敏感性及耐药基因初步分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2023, 18(6): 493-500. ZHANG Songdi, WANG Xiaodong, AIKEDAI Yusufu, et al. Preliminary analysis of strains distribution, drug susceptibility characteristics and resistance gene of invasive *Candida* infections in a hospital in Xinjiang [J]. *Chinese Journal of Mycology*, 2023, 18(6): 493-500.
- [25] 李彦, 邓劲, 康梅. 四川地区 29 家医院临床分离真菌的菌种分布及耐药性监测 [J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(12): 1403-1408. LI Yan, DENG Jin, KANG Mei. Distribution and drug resistance monitoring of clinical fungi isolated from 29 hospitals in Sichuan area [J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2023, 48(12): 1403-1408.
- [26] Ferngren G, Yu D, Unalan-Altintop T, et al. Epidemiological patterns of candidaemia: a comprehensive analysis over a decade [J]. *Mycoses*, 2024, 67(5): e13729. doi:10.1111/myc.13729
- [27] Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 607-624.
- [28] 寇琳娜, 张春艳, 李政, 等. 山东省 46 家医院临床分离真菌的耐药性监测 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2021, 14(1): 46-53, 80. KOU Linna, ZHANG Chunyan, LI Zheng, et al. Surveillance of drug resistance of clinically isolated fungi strains from 46 hospitals in Shandong Province [J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2021, 14(1): 46-53, 80.
- [29] Díaz-García J, Machado M, Alcalá L, et al. Antifungal resistance in *Candida* spp within the intra-abdominal cavity: study of resistance acquisition in patients with serial isolates [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(12): 1604.e1-e6.
- [30] Song YG, Chen XL, Yan Y, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of pathogenic yeasts in China: a 10-year retrospective study in a teaching hospital [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1401. doi:10.3389/fmicb.2020.01401
- [31] Wang PL, Li YM, Gao L, et al. *In vitro* characterization and molecular epidemiology of *Cryptococcus* spp. isolates from non-HIV patients in Guangdong, China [J]. *Front Microbiol*, 2024, 14: 1295363. doi:10.3389/fmicb.2023.1295363
- [32] Zhang JL, Wang ZG, Chen Y, et al. Antifungal susceptibility and molecular characteristics of *Cryptococcus* spp. based on whole-genome sequencing in Zhejiang Province, China [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 991703. doi:10.3389/fmicb.2022.991703

(编辑:相峰)