

一例小孢根霉感染所致肺毛霉病病例报告

刘子怡 王雅岩 朴红梅 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133099)

【摘要】 毛霉病是一种罕见的侵袭性真菌疾病，进展迅速，死亡率高。近年来，毛霉病的发病率呈上升趋势。根据感染部位不同分为肺毛霉病、鼻-眶-脑毛霉病、皮肤毛霉病、肾毛霉病、胃肠毛霉病以及播散性毛霉病等临床类型。现对我院收治的一例肺型小孢根霉感染患者的临床资料进行回顾性分析。以提升临床医生对毛霉感染的认识及诊疗能力，改善患者临床转归及预后。

【关键词】 毛霉病；小孢根霉；侵袭性肺真菌病

A case report of pulmonary mucormycosis caused by *A. microsporum* infection

Liu Ziyi, Wang Yayan, Pu Hongmei (corresponding author)

(The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanji 133099)

[Abstract] Mucormycosis is a rare invasive fungal disease with rapid progression and high mortality rate. In recent years, the incidence of mucormycosis has been increasing. According to the site of infection, it is divided into pulmonary mucormycosis, rhinormycosis, cutaneous mucormycosis, gastrointestinal mucormycosis and disseminated mucormycosis. The clinical data of a patient with *A. pneuminfection* admitted to our hospital were now retrospectively analyzed. In order to enhance the clinicians' understanding of mucormold infection and diagnosis and treatment ability, improve the clinical outcome and prognosis of patients.

[Key words] mucormycosis; microsporus; invasive pulmonary mycosis

肺毛霉病 (pulmonary mucormycosis, PM) 是由毛霉目真菌引起的一种危及生命的血管侵袭性真菌感染。由于毛霉易侵袭血管导致组织坏死，血管破裂，且毛霉病好发于免疫功能低下患者，一旦发生，病情进展迅速，病死率较高。早期诊断和及时开展有效治疗是降低病死率的关键。小孢根霉菌隶属于毛霉目跟足科根霉属，是毛霉病中第二常见的病原菌。现将我科收治的 1 例小孢根霉感染报道如下。

1. 病历资料

患者，男，69 岁，以“咳嗽、咳痰、气短 10 年，加重伴发热 20 天”为主诉，于 2024 年 3 月 7 日入住我院呼吸内科。既往高血压病史 10 余年，最高达 170/120mmHg，口服降压药（苯磺酸氨氯地平片）治疗，自诉平素血压控制尚可，糖尿病病史 15 年，口服降糖药（二甲双胍）治疗，血糖控制欠佳，冠心病病史 3 年，口服药物“利脑心丸”，脑梗死病史 3 年，口服药物“利脑心丸”。患者 10 年前起每于受凉后出现咳嗽，咳黄色黏痰，季节交替时加重，且反复发作，可经消炎、对症治疗后改善。气短以活动后为主。20 天前上诉症状无明显诱因加重，并出现间断发热，体温最高达 38

℃，痰为黄色脓臭痰，遂于当地医疗机构就诊，考虑为“肺炎”，经诊治后症状未见明显好转，于 1 天前在当地医院行进一步检查，考虑为“肺脓肿”，为进一步诊治收入我科。病程中有胸痛，无头晕、头疼，无恶心、呕吐，饮食睡眠差，大小便正常，近期体重未见明显下降。

入院后血气分析：(FiO₂ 21%)，PH7.46，P0₂ 63mmHg，PCO₂ 34mmHg，HC0₃⁻ 24.2mmol/L，Na⁺128mmol/L，K⁺ 4.0mol/L，S0₂93%，Glu 25.4mmol/L，Lac 1.2mol/L。血常规提示：白细胞 14.31x10⁹/L，中性粒细胞百分比 83.0%，淋巴细胞百分比 10.8%，嗜酸性粒细胞百分比 0.1%，中性粒细胞计数 11.83x10⁹/L。超敏 C 反应蛋白 221.02mg/L。炎症四项：降钙素原<0.10ng/ml.C 反应蛋白 125.10mg/L，血清淀粉样蛋白 A 322.8mg/L，白介素-6 54.8pg/mL。血糖（空腹）：14.89mmol/L，血糖（餐后）26.09 mmol/L，糖化血红蛋白：8.5%。尿常规示：隐血+2，尿葡萄糖+3。2024 年 3 月 7 日胸部强化 CT 提示左肺支气管略变窄，双肺实变影伴厚壁空洞形成，考虑肺脓肿，纵隔及左肺门淋巴结肿大（见图 1、2）。结合以上检查及化验结果，初步考虑为肺脓肿。

2. 诊疗经过

入院后给予“哌拉西林钠他唑巴坦钠”抗感染治疗 7 天, 但患者咳嗽、咳痰症状未见明显减轻。3 月 14 日复查胸部 CT 提示双肺多发斑片状、团片状模糊影 增多, 空洞壁增厚。行气管镜检查提示: 左肺上叶支气管黏膜轻度充血, 未见狭窄及新生物, 双侧支气管内可见少量分泌物, 左肺上叶舌段及尖后段行肺泡灌洗 (见图 3)。肺泡灌洗液细菌、真菌培养、结核分枝杆菌培养均阴性。呼吸道多重病原体靶向测序结果示: 小孢根霉序列数 20。补充“肺毛霉病”诊断, 给予口服硫酸艾沙康唑抗真菌治疗。治疗期间患者咳嗽、咳痰症状较前稍有减轻, 但仍间断发热, 体温最高达 38.6℃。继续当前治疗后, 3 月 21 日再次复查胸部 CT 示: 左肺斑片状、片状实变影较前似有略减少, 且患者血常规炎症指标降至正常范围, 咳嗽、咳痰、气短症状较前明显缓解, 无发热, 病情好转后出院。



图 1



图 2



图 3

3. 讨论

肺毛霉病是由于毛霉孢子通过误吸、误食或通过暴露的伤口等途径感染人体导致, 多发生于患有严重基础疾病或免疫力低下的患者, 如控制不良的糖尿病 (酮症酸中毒或高渗昏迷等)、造血干细胞移植、血液系统恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂等药物、实体器官移植、铁过载、重症流行性感、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、烧伤或其他外伤以及重度营养不良等患者^[1]。该患者既往糖尿病病史 15 年, 口服降糖药 (二甲双胍) 治疗, 血糖控制欠佳。血糖 (空腹): 14.89mmol/L, 血糖 (餐后) 26.09 mmol/L, 糖化血红蛋白: 8.5%。尿常规示: 隐血+2, 尿葡萄糖+3。是我国毛霉病最重要的危险因素。

肺毛霉病患者临床症状多不典型, 多表现为持续高热、咳嗽、咳痰、胸痛、咯血、抗细菌治疗无效, 早期呈进行性非特异性支气管炎表现, 病情进展可出现坏死性肺炎表现^[2]。毛霉菌的嗜血管性会导致其菌丝极易浸润血管引起坏死性血管炎和微血栓, CT 上可表现为磨玻璃密度、晕征/反晕征、结节 (初次就诊即发现 10 个以上结节对诊断有较强提示意义)、楔形实变等, 随病情进展, 可形成空气新月征、厚壁空洞、菌球/菌丝征等, 常常伴有非特异性纵隔淋巴结增大及胸腔积液等^[3]。该患以咳嗽、咳痰、发热为主诉入院, 胸部 CT 表现为双肺实变影伴厚壁空洞形成, 纵隔及左肺门淋巴结肿大。但单纯依靠影像学表现很难与侵袭性肺曲霉病等其他侵袭性肺霉菌感染相鉴别。

同时具备宿主因素、临床表现和微生物学证据可明确“毛霉病”的诊断。活检组织或坏死组织是最有诊断价值的检测样本, 对毛霉病诊断有重要意义。但肺活检组织标本进行临床微生物的涂片和培养的研磨过程可能会影响根霉和毛霉的分离, 而 mNGS 技术则不需要这种研磨过程, 能够比培养方法鉴定出更多的根霉菌属^{[4][5]}。其无偏性的特点, 在相对罕见的毛霉感染以及混合感染诊断层面具有一定作用, 且 mNGS 比其他检测方法具有更广泛的病原体检测谱, 可将病原菌鉴定至种级别, 对临床用药起到指导作用。且 mNGS 对单一型感染和混合感染的检出率均比传统病原学检测更高, 因此, mNGS 技术在鉴别诊断不明原因肺部感染疾病方面更佳^{[5][6][8]}。该患者肺泡灌洗液细菌、结核分枝杆菌培养均阴性。mNGS 检测结果示: 小孢根霉序列数 20。且该患既往有糖尿病, 此次咳嗽、咳痰、发热症状明显, 肺毛霉病诊

断明确。

肺毛霉菌病的总病死率高达 76%，且早期诊断困难，为提高肺毛霉菌病的治疗效果，应尽早处理患者基础疾病或逆转其免疫状态，如积极控制血糖，减少糖皮质激素或免疫抑制剂的使用等^{[1][9]}。在此基础上，肺毛霉菌病的治疗，主要有药物和手术两种方法。由于毛霉菌可引起肺血管血栓和组织坏死，导致抗真菌药物在病变部位的通透性降低，部分患者单独使用抗真菌药物治疗效果不理想。加上临床上可用的深部抗真菌药物较有限，系统性用药选择通常采用多烯类如两性霉素 B 及其脂制剂，三唑类如氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、伏立康唑、泊沙康唑，棘白菌素类如卡泊芬净、米卡芬

净，嘧啶类如氟胞嘧啶等药物进行深部抗真菌治疗^{[7][10]}。

两性霉素 B 通常用作毛霉菌病的主要治疗，但考虑到许多患者不能耐受两性霉素 B 的治疗，再加上两性霉素 B 制剂的显著不良反应（最明显的肾毒性），艾沙康唑作为一种广谱三唑类药物，具有良好的药动学特性，安全性好。在治疗毛霉菌病方面，艾沙康唑是一种可行的替代治疗选择^{[5][11]}。该患者 mNGS 结果查出小孢根霉后，给予口服硫酸艾沙康唑抗真菌治疗。治疗后患者咳嗽、咳痰症状逐渐减轻，复查胸部 CT 示：左肺斑片状、片状实变影较前似有略减少，且患者血化验炎症指标降至正常范围，病情好转后出院，示该治疗有效。

参考文献：

- [1]中国医药教育协会真菌病专业委员会，中国毛霉菌病专家共识工作组. 中国毛霉菌病临床诊疗专家共识（2022）[J]. 中华内科杂志，2023，62（6）：597-605. DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20220729-00557.
- [2]李艳，庞龙滨，高薇，裴凤艳，褚衍彪.肺毛霉菌病一例[J].中国临床新医学，2024，17（02）：214-216.
- [3]贾坤，余建群，栗丽，刘莹，赵俊逸.肺毛霉菌病的 CT 影像特点分析[J].临床肺科杂志，2020，25（05）：794-798.
- [4]Wang, J., Han, Y. & Feng, J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis. BMC Pulm Med 19, 252 (2019).
- [5]肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志，2007，30（11）：821-834.
- [6]Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan; 25 (1): 26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036666.
- [7]Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. Infect Drug Resist. 2016 Jun 2; 9: 79-86. doi: 10.2147/IDR.S81416. PMID: 27330318; PMCID: PMC4898026.
- [8]何邦立，林亚发，符名勇，王建平，吴毓磊.宏基因二代测序技术检测不明原因肺部感染病原体的临床应用价值[J].中华医院感染学杂志，2023，33（07）：1001-1005.
- [9]Wilson DT, Dimondi VP, Johnson SW, Jones TM, Drew RH. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. Ther Clin Risk Manag. 2016 Aug 3; 12: 1197-206. doi: 10.2147/TCRM.S90335. PMID: 27536124; PMCID: PMC4977098.
- [10]Kim MJ, Park PW, Ahn JY, Kim KH, Seo JY, Jeong JH, Park MJ, Jung JW, Seo YH. Fatal pulmonary mucormycosis caused by Rhizopus microsporus in a patient with diabetes. Ann Lab Med. 2014 Jan; 34(1): 76-9. doi: 10.3343/alm.2014.34.1.76. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24422203; PMCID: PMC3885781.
- [11]Yousaf M, Salameh S, Haq IU, Alhyassat S, Thomas M, Hussain A, Wani M, Massad E, Hadi HA, Sattar HA, Hameed M. Challenges in the diagnosis of pulmonary mucormycosis in a diabetic with a review of literature. Respir Med Case Rep. 2021 Jul 8; 33: 101474. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101474. PMID: 34401308; PMCID: PMC8349084.

通讯作者：朴红梅、女、1969年、主任医师、博士、研究方向：主要从事呼吸内科系统疾病的诊治及研究。