

# 肺毛霉菌病一例

· 病例报告 ·

李艳<sup>1</sup>, 庞龙滨<sup>2</sup>, 高薇<sup>3</sup>, 裴凤艳<sup>4</sup>, 褚衍彪<sup>2</sup>作者单位: 1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 261000; 2. 济南市中心医院呼吸与危重症医学科, 山东 250000; 3. 济南市中心医院  
病理科, 山东 250000; 4. 济南市中心医院临床微生物科, 山东 250000

第一作者: 李艳, 在读硕士研究生, 研究方向: 呼吸系病学。E-mail: 2829785812@qq.com

通信作者: 褚衍彪, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 呼吸系病学。E-mail: respirat@163.com

[关键词] 肺毛霉菌病; 两性霉素 B; 给药途径

[中图分类号] R 563 [文献标识码] B [文章编号] 1674-3806(2024)02-0214-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.02.17

## 1 病例介绍

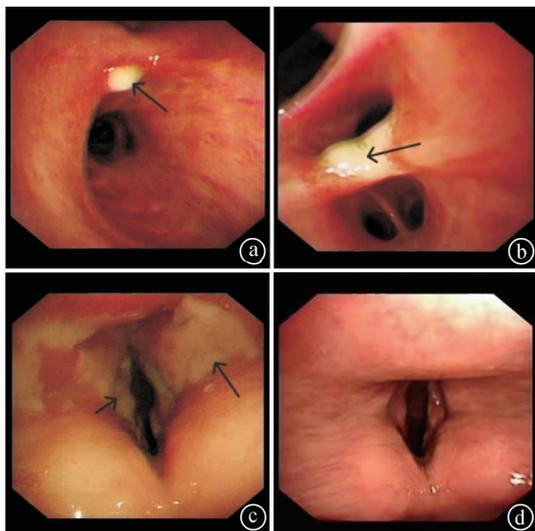
患者,男,55岁,因“咳嗽、咳痰17d,发热伴咯血7d”于2023年3月28日入住济南市中心医院。17d前患者无明显诱因出现咳嗽、咳痰,为黄痰,较难咳出,无发热,无喘憋等,未诊疗。7d前患者咳嗽加重,痰液为暗红色,体温最高38.5℃,伴有咯血,日常活动后有喘憋。2023年3月21日于外院就诊,行胸部CT检查示:左上肺高密度影,有环礁征伴空洞征象(见图1①)。予青霉素治疗7d,症状无改善。既往病史:2型糖尿病1月余,服用二甲双胍0.5g,3次/d,未监测血糖。入院查体:体温36.2℃,脉搏86次/min,呼吸频率18次/min,血压114/83mmHg。神志清,全身浅表淋巴结未触及肿大。胸廓对称,双侧呼吸运动对称,节律规整,双肺未闻及干湿性啰音。心率86次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。实验室检查结果:随机血糖23.4mmol/L,白细胞计数 $11.98 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比79.5%,血红蛋白126g/L,C反应蛋白157.7mg/L,降钙素原0.302ng/mL,D-二聚体1.42mg/L,白蛋白29.3g/L,转氨酶正常,肾功能、血离子、肌钙蛋白T正常。肿瘤标志物检查结果示:糖类抗原19-941.46U/mL,神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、糖类抗原125、细胞角蛋白19片段均正常。风湿系列16项、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞抗体均无异常,结核菌素试验(-),痰涂片抗酸杆菌(-),尿酮体(3+)。血气分析:pH7.46,氧分压70mmHg,二氧化碳分压36mmHg,碱剩余2mmol/L。真菌(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测(G实验)阳性,外周血曲霉菌半乳糖聚糖检测(GM实验)阴性。3月28日行胸部CT检查示:左上肺见一厚壁空洞,边界欠清,周围多发斑片状影(见图1②)。

行支气管镜检查示:气管通畅,气管黏膜充血及黏膜灰白色样坏死,气管隆突嵴及右下肺基底段分嵴灰白色样坏死(见图2①②),可闻及臭味,分别取活检,予支气管镜灌洗液行结核分枝杆菌耐药基因检测及GM实验,结果均为阴性。综合以上检查结果,初步考虑肺脓肿合并真菌感染,给予美洛西林联合氟康唑抗感染治疗3d,患者咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状持续进展,并出现声音嘶哑。4月1日支气管镜活检组织病理结果回示:黏膜组织急性慢性炎症,有小脓肿形成,局部有变性坏死,有霉菌菌团,PAS染色(+),见大量粗大、中空、无分隔直角分支真菌菌丝,符合毛霉菌特征(见图3①②),灌洗液真菌培养(-)。细菌培养:金黄色葡萄球菌,药敏试验显示对喹诺酮类敏感。临床修正诊断:毛霉菌合并细菌混合感染,肺脓肿。遂调整为艾沙康唑、莫西沙星联合抗感染治疗。艾沙康唑200mg,每8h1次静滴,48h后改为200mg,1次/d静滴;莫西沙星0.4g,1次/d静滴。局部治疗:灭菌注射用水5mL+两性霉素B2.5mg,2次/d雾化吸入;灭菌注射用水10mL+两性霉素B10mg支气管镜下病变处灌注(4月4日、6日、10日、12日,共4次)。于4月4日支气管镜局部治疗前取坏死组织行真菌培养(见图2③),结果显示为根霉属。因患者自身因素于4月12日出院,更换为泊沙康唑口服0.3g,每12h1次,2次后0.3g,1次/d维持治疗。5月3日复查胸部CT显示左上肺空洞缩小,见空气新月征,斑片状渗出影范围明显缩小(见图1③)。5月6日复查支气管镜示声带表面坏死明显减少,气管内炎性坏死浸润消失,左上肺黏膜水肿改善(见图2④)。



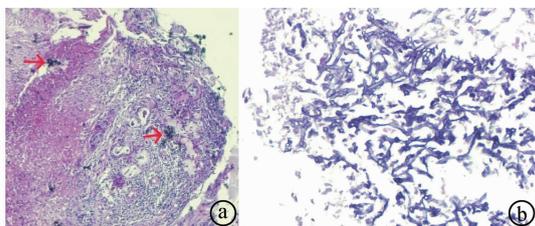
①外院 CT:左上肺(尖段、前段)空洞形成,可见环礁征(箭头所示); ②本院第一次 CT:左上肺空洞,伴有多发斑片状影(箭头所示); ③本院第二次 CT:空洞缩小,斑片影明显吸收(箭头所示)

图 1 患者胸部多次 CT 检查所见



①②隆突左侧及右下肺下叶基底段分嵴灰白色样坏死(箭头所示);  
③声带及声门周围炎性破坏,表面附有白色坏死组织(箭头所示);  
④声带及声门黏膜白色坏死物显著减少

图 2 患者支气管镜检查所见



①箭头所示为菌团(HE×100); ②可见大量粗大、中空、无分隔直角分支的毛霉菌(HE×400)

图 3 患者病理检查所见

## 2 讨论

**2.1 毛霉菌病**是一种由接合菌纲、毛霉目中的丝状真菌引起的侵袭性真菌病,分为鼻脑型、肺型、皮肤型、胃肠型、播散型和罕见型,鼻脑型最常见,肺型次之。人类毛霉菌病原体包括根霉属、毛霉属、犁头霉属、小克银汉霉属、耳霉属、蛙粪霉属等。其中根霉属最常见,约占70%。其传播方式为吸入孢子或孢子直接接种到破损的皮肤或黏膜中<sup>[1-2]</sup>。毛霉菌病危险因素包括未控制的糖尿病、中性粒细胞减少、血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植、去铁胺治疗和皮质类

固醇的使用等,糖尿病是最常见的危险因素<sup>[3]</sup>。本例患者患有糖尿病合并酮症,血糖控制差。肺毛霉菌病患者临床症状不典型,多表现为咳嗽、咳痰、发热、胸痛、咯血等<sup>[1]</sup>。本例患者有咳嗽、咳痰、发热及咯血表现,与以往报道相似。肺毛霉菌病胸部 CT 表现为双肺散在斑片、实变、结节、肿块及空洞影、支气管壁增厚、管腔狭窄等,这些影像学表现可单一或混合出现,且随病程进展常出现晕征、反晕征、空气新月征、洞内菌球(丝)征等 CT 征象<sup>[4]</sup>。肺毛霉菌病临床及影像学表现均缺乏特异性,早期诊断困难,确诊主要依据活检组织发现特征性的菌丝及病理改变和组织、液体培养阳性<sup>[5]</sup>。多数患者难以耐受有创操作,病理组织获取较难,且毛霉菌培养周期较长,肺泡灌洗液阳性率低,即使在涂片上看到菌丝,培养阳性率也仅有 50%<sup>[6]</sup>。本例患者多次痰及初次肺泡灌洗液真菌培养均为阴性,最终坏死组织培养为阳性,结合特征性病理改变得以确诊。

**2.2 肺毛霉菌病的总病死率高达 76%**<sup>[2]</sup>,一旦确诊应尽早治疗,包括有效的抗真菌治疗、控制基础疾病、减少或控制易感因素、清除感染组织<sup>[7]</sup>。两性霉素 B 是初始抗真菌的首选药物,有两性霉素 B 脱氧胆酸盐制剂(amphotericin B deoxycholate, AmBd)及脂质制剂(包括脂质复合物、胆固醇硫酸酯、脂质体)两类制剂。与 AmBd 相比,脂质制剂的肝、肾毒性等不良不良反应发生率较低<sup>[8]</sup>,因而有文献主张使用两性霉素 B 的脂质制剂作为毛霉菌病的一线治疗<sup>[9]</sup>,但其费用较高,使用受限。AmBd 抗菌作用强、抗菌谱广、价格低廉,且不少毒副反应是由不规范使用所致<sup>[10]</sup>。目前 AmBd 有静脉和局部两种给药途径,静脉给药在肺部达到的药物浓度对真菌仅具有抑菌作用<sup>[11]</sup>。近年来,AmBd 局部用药已应用于肺毛霉菌病的治疗。曾璞等<sup>[12]</sup>报道显示,在 10 例肺毛霉菌病患者中,8 例采用雾化吸入 AmBd,5 例则经支气管镜局部灌注。《两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022)》建议 AmBd 可经气道局部给药:将 AmBd 5~12.5 mg 溶于 10 mL 注射用水雾化吸入,对于肺部空洞者,可用 AmBd 10 mg 加入注射用水 10 mL 支气管镜下注入,不推荐单日单次内镜操作中喷药总剂量超过 15 mg<sup>[9-10]</sup>。本例患者肺部空洞形成,联合应用 AmBd 雾化吸入及支气管镜下灌注治疗。艾沙康唑对毛霉菌具有较强的活性。一项研究显示,使用艾沙康唑治疗 21 例毛霉菌患者,疗效与两性霉素 B 相似<sup>[13]</sup>。对于不能耐受两性霉素 B 的患者,泊沙康唑被认为是二线或挽救疗法<sup>[1]</sup>。毛霉菌初始治

疗有效,病情稳定后则采用序贯疗法,可口服泊沙康唑或艾沙康唑<sup>[5-6]</sup>。

综上所述,肺毛霉菌病是一种严重的肺部机会性真菌感染,起病急,进展迅速,病死率较高,临床少见。其临床及影像学表现缺乏特异性,极易误诊和漏诊,确诊依赖组织病理活检和微生物病原学检查。肺毛霉菌早期诊断困难,当抗细菌治疗或一般抗真菌治疗效果欠佳时,应尽早行组织病理活检和培养,确诊后及时进行抗真菌治疗。由于 AmBd 的不良反应发生率较高,临床多选用两性霉素 B 脂质制剂。但 AmBd 相对安全、价廉、疗效确切,合理应用能减少不良反应的发生,可作为首选抗真菌药物,应结合患者个体情况选择合适的剂型及给药途径。

#### 参考文献

- [1] Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, et al. Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options[J]. *Ann Pharmacother*, 2016,50(9):747-757.
- [2] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012,54 Suppl 1:S23-S34.
- [3] Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, et al. Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2020,40(3):656-666.
- [4] 贾坤,余建群,粟丽,等.肺毛霉菌病的 CT 影像特点分析[J]. *临床肺科杂志*,2020,25(5):794-798.
- [5] 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.中国毛霉菌临床诊疗专家共识(2022)[J]. *中华内科杂志*,2023,62(6):597-605.

- [6] Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis[J]. *Med Mycol*, 2018,56(suppl\_1):93-101.
  - [7] Hamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Pulmonary mucormycosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011,32(6):693-702.
  - [8] 孔旭东,王晓星,陈玥,等.两性霉素 B 不同制剂的药学特性和临床应用[J]. *临床药物治疗杂志*,2022,20(7):7-12.
  - [9] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014,20 Suppl 3:5-26.
  - [10] 两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会.两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*,2023,103(16):1173-1183.
  - [11] 冯靖,吴波,张静,等.两性霉素 B 经支气管镜肺部局部注入的理论依据和操作流程[J]. *天津医药*,2019,47(4):365-367.
  - [12] 曾璞,牟向东,王莉洁,等.肺毛霉菌病的支气管镜表现及介入治疗[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2023,46(2):151-157.
  - [13] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016,16(7):828-837.
- [收稿日期 2023-06-02][本文编辑 韦颖]

#### 本文引用格式

李艳,庞龙滨,高薇,等.肺毛霉菌病一例[J]. *中国临床新医学*, 2024,17(2):214-216.