

肺毛霉菌病诊断和治疗进展

李 勇¹ 方秋红²

1 北京怀柔医院 北京 100000

2 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京 100000

摘要: 肺毛霉菌病是由毛霉菌侵犯肺部引起的感染性疾病,随着糖尿病、血液系统恶性肿瘤以及实体器官移植、糖皮质类固醇使用的增加,肺毛霉菌病的发病率呈上升趋势,受限于检查手段,早期诊断困难,治疗延迟,从而导致预后差,死亡率高,新的检测手段宏基因组二代测序有待临床检验,治疗上主要采用外科手术及抗真菌药物两性霉素B,新药泊沙康唑、艾莎康唑为临床提供更多选择。

关键词: 肺毛霉菌病; 治疗; 流行病学

概述

人类科学发展至今,有记载的真菌约 12 万种,其中 300 多种可导致人类发病。毛霉菌

属于真菌界 4 个门中的接合菌亚门。毛霉菌广泛分布于自然界,适合湿热环境,各种腐败植物、变质的食物、动物粪便、土壤、正常人的口腔均可检出该菌,属于条件致病菌,在机体免疫力正常群体中很少发病,只有当机体免疫力低下时才会侵入人体发病。2021 年 5 月印度毛霉菌病流行,尤其在康复或已康复的新型冠状病毒肺炎患者,他们有个共同特点,就是存在免疫功能受损。毛霉菌可侵犯人体不同部位,如鼻腔、呼吸道、消化道、血液、泌尿系统。毛霉菌具有嗜血管性,其菌丝侵犯血管,造成感染部位组织坏死,也可以引起局部血栓形成。毛霉菌病的致死率仍居高不下,高达 30%-50%^[1]。毛霉菌经呼吸道侵犯肺部造成的感染称为肺毛霉菌病 (pulmonary mucormycosis, PM),这是毛霉菌病中最常见类型。有资料表明,肺毛霉菌病占毛霉菌病中的 19%,病死率 20%-100%不等,这与潜在危险因素和治疗不同有关^[3]。侵袭性肺真菌病的病原菌主要为念珠菌和曲霉菌,而肺毛霉菌病所占比例并不高,约 2.1%。肺毛霉菌病无典型的临床表现和特异的简单有效的检查手段,导致早期诊断困难,这也是影响患者生存率和预后的重要因素。本文就肺毛霉菌病目前的流行病学及诊断和治疗加以总结归纳,以期临床提供一定的帮助。

1 肺毛霉菌病的流行病学

肺毛霉菌病的危险因素包括不受控制的糖尿病、血液系统恶性肿瘤 (特别是急性白血病)、干细胞移植、实体器官移植、中性粒细胞减少症,以及糖皮质类固醇的使用。相比高危人群,免疫功能正常人群患肺毛霉菌病的报道极少^[2]。国外学者收集 2000-2017 年全球正式发表

的文章 600 篇,共筛选出 851 例毛霉菌病患者,排在第一位的危险因素是糖尿病,占 34%,其中 58% 患者伴有糖尿病酮症酸中毒,这符合毛霉菌适宜的生长环境,即高葡萄糖和酸性环境,其次的危险因素是血液系统恶性肿瘤和实体器官移植,分别为 32% 和 14%,近年来实体器官移植逐年上升,所占比例还会继续升高。另外,51% 患者未接受任何形式的免疫治疗、单克隆抗体及肿瘤化疗。

肺毛霉菌病在各个年龄段均有发病,以中青年为主,发病中位年龄约 51 岁。患病性别方面存在一定的差异,这与高危人群中男性多于女性有关,男女比例大约为 2.1:1。肺毛霉菌病在不同的季节的发病率是不同的,毛霉菌在高温、高湿以及通风不良的环境中最适宜生长,对于北半球来说,大多数发生在 8 月至 11 月。

肺毛霉菌病的发病率逐年升高,主要原因是由于严重免疫功能低下的患者数量的增加,未控制的糖尿病、血液系统肿瘤增多,实体器官移植增多。在发达国家和发展中国家存在一定差异,在发达国家发病率较低,多见于血液系统肿瘤患者。而在发展中国家,肺毛霉菌病更常见,在印度,多见于未控制的糖尿病或创伤患者。毛霉菌病的全因死亡率为 40%-80%,取决于基础条件和感染部位。

2 肺毛霉菌病的诊断

肺毛霉菌病没有特异性的临床表现,早期与普通肺部感染相似,患者可出现发热、咳嗽、咳痰,毛霉菌易侵犯血管的特点,可出现咯血、胸痛,当局部组织坏死,造成气道狭窄,可出现相应的体征,如哮鸣音。国外学者总结 35 例肺毛霉菌病发现主要临床表现分别为发热 (74.3%),呼吸困难 (68.6%),咳嗽 (65.7%),胸痛 (40%),咯血 (14.3%)。李芹等总结 9 例患儿

指出胸痛、咯血对肺毛霉菌病诊断有重要参考价值。临床上,从发病到确诊肺毛霉菌病往往需要较长的时间,有学者回顾肺毛霉菌病的确诊病例,发现从患者出现临床症状到确诊所需时间约48天,很多患者早期症状不严重,未及时就诊,从首诊到确诊时间约21天。从临床表现上对肺毛霉菌病的早期诊断帮助有限。

血清学方面,传统上针对侵袭性真菌的检查有血清(1-3)- β -D葡聚糖抗原检测(G试验)和血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM试验)。G试验不能用于检测隐球菌和接合菌的感染,而GM试验主要针对侵袭性曲霉感染。因此,对于肺毛霉菌病来说,G试验和GM试验主要用于鉴别其他真菌感染,但是临床上仍有多种真菌同时感染的病例。国外有研究者对3例侵袭性毛霉菌患者的血液使用酶联免疫斑点法(ELISpot)发现某种特异性T细胞,而对照组均未发现,这或许能成为毛霉菌特异的检查,但需要更大样本的研究,无论是较高的敏感性还是较高的特异性,对临床都会有巨大的帮助。

肺部CT是一项简单、普及广、费用低的技术,不但可以对肺毛霉菌病的诊断提供帮助,而且可以为鉴别诊断提供重要依据,国内外众多学者都对其有研究。肺毛霉菌病的CT表现可出现各种形态,磨玻璃样结节、实性的斑片、团块状、空洞病变,在分布上,可为单侧病变,也可累及双侧,病灶在肺门、肺中带及胸膜下均可出现,这与常见的细菌性肺炎和其他真菌感染很难鉴别,一项针对28例肺毛霉菌病的研究,分析每个患者影像学特点,将其归纳为四种类型,即肺门型、肺炎型、肿块/结节型、厚壁空洞型,分别占10%-21%不等,

其它约42%为混合型。有学者认为,最常见的类型为实变、肿块/结节型。一些特异性的征象为肺毛霉菌病的诊断提供较大的帮助,如晕征、反晕征、空气新月征。晕征是指在结节或肿块病灶周围环绕一圈低密度灶,反晕征是指病灶中心区域出现低密度灶,空气新月征是指空洞病灶内空腔内球形病灶与洞壁之间形成新月形低密度灶。国外研究者通过追踪随访肺毛霉菌病CT的动态演变,发现存在一定的规律,在发病早期,患者吸入真菌孢子,在肺内繁殖,影像上表现为晕征;发病中期,毛霉菌具有嗜血管性,侵犯血管,形成血栓,导致局部组织坏死,这时影像学表现为反晕征;后期脓肿形成,出现空洞型病灶,洞内逐渐形成菌球,出现空气新月征。有学者研究20例肺毛霉菌病CT影像学特点,发现所有病例在病程中都出现了晕征、反晕征和空气新月征。肺毛霉菌病是一种进展迅速、预后较差的疾病,早期诊断、早期治疗至关重要,基于影像学的特点,在

2019年欧洲毛霉菌病诊断与治疗指南中明确指出肺部CT检查的重要性,强烈推荐每周进行1次扫描。

肺毛霉菌病的诊断金标准仍然是组织病理学。组织标本可以通过支气管镜、经皮肺穿刺、胸腔镜以及开胸获得,在组织学检查中,肺毛霉菌病的特征是菌丝侵犯大、小血管,导致血栓形成,进而出现梗死。

微生物学方面,临床上获取的标本有痰液、肺泡灌洗液、血液等,可以对标本直接镜检,也可以进行培养。将标本用HE、PAS或甲胺银GMS染色,镜下特点是可见宽大菌丝,6~25 μ m,可见分支,分支角为90°,一般无隔,部分少隔,有隔的分支角可呈45°。毛霉菌适宜在湿热、相对密封的环境生长,容易培养,考虑毛霉菌在自然界的广泛分布,对于结果需结合临床具体分析。

免疫或分子学方面,国外研究者进行了一项动物实验,将已知致人类发病的毛霉菌感染小鼠,取感染后24小时小鼠尿液,采取PCR扩增法将编码为CotH基因进行扩增,该基因为毛霉菌所特有,发现该测定的灵敏度和特异性分别为90%和100%,该项研究有望用于临床。宏基因组二代测序技术从2018年开始在我国用于临床,它是直接从标本中提取全部微生物DNA或RNA信息,与基因库中的病原体比对,从而确定病原体,当下随着该技术逐渐推广,又一项强有力的武器用于临床,从临床反馈来看,前景可期。

3 肺毛霉菌病的治疗

肺毛霉菌病致死率高,能改变患者预后的治疗关键是早期诊断和及时治疗。目前治疗的主要措施是抗菌药物和外科治疗。同时积极去除患者的危险因素以及基础疾病的治疗,也能提高治疗的成功率。

目前抗毛霉菌药物较少,副作用较多,且价格昂贵。一线用药,多为单药治疗,联合治疗证据不足,且增加毒副作用。两性霉素B脂质体,推荐剂量1~10mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,常见的副作用是肌酐升高,大多数可逆。两性霉素B脱氧胆碱盐的毒副作用明显,仅在无药可选时不得不做的选择。艾莎康唑肝毒性小,但可缩短QT间期。泊沙康唑有三种剂型,口服混悬液、缓释片和静脉注射剂型,其中口服混悬液疗效不明。目前缺乏药物监测。对确诊患者药物治疗疗程,目前尚不确定,这与患者是否去除危险因素、基础疾病控制程度、免疫功能恢复情况有关。密切监测患者感染和影像学改善情况,数周至数月不等。雾化吸入两性霉素B为超说明书用药,多位学者报道,具有良好效果。李凡等通过支气管镜下局部注射两性霉素B脂质体治愈1例患者。

我国对于外科手术接受程度较低,2019年欧洲毛霉

菌病诊断与治疗指南中提出：肺毛霉菌病需要系统性抗真菌治疗，同时优先推荐尽早对毛霉菌进行完整的外科手术治疗。多为国外学者回顾肺毛霉菌病例，以存活率为终点，发现无论单用抗真菌治疗还是单用外科手术治疗，存活率分别为 61%和 57%，均低于抗真菌治疗联合外科手术治疗，联合治疗的存活率可达 70%，而不做任何治疗的存活率仅为 3%。毛霉菌可在支气管腔内生长，大量的坏死组织和新鲜的肉芽组织可以阻塞气管，造成肺不张，不少临床医生在气管镜下清除坏死组织和肉芽组织，提高临床疗效。但要考虑毛霉菌对血管的侵袭性，容易出现大出血。李芹等发表的儿童侵袭性肺真菌病 9 例临床分析中，其中 1 例患儿为肺毛霉菌病，在行纤维支气管镜术中大出血死亡。

高压氧疗作为辅助治疗，方法为在 2 个标准大气压下，100%氧含量中治疗 90 分钟，1 天 2 次。但是实验证明高压氧不能抑制真菌的生长。中度支持高压氧在糖尿

病毛霉菌病患者机型辅助治疗。

结束语

综上所述，肺毛霉菌病的发病率在逐年提高，糖尿病的控制和器官移植患者的良好管理或许能降低它的发病率，新的检测方法对于早期诊断具有重要意义，临床上仍然需要更多特异性和敏感性高的检测方法，早期药物联合外科干预治疗能有效改善预后。

参考文献

- [1] 吴挺, 周华, 顾海艇, 等.肺毛霉菌病 25 例临床高位因素特征及预后分析 [J].中华医学杂志, 2018, 98 (32) :2579-2582.
- [2] 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等.中国 1998~2007 年临床确诊肺真菌病的多中心回顾性调查[J].中华结核和呼吸杂志, 2011, 34:86-90.
- [3] 梁官钊, 刘维达.2019 年欧洲毛霉菌病诊疗指南解读[J].中国真菌杂志, 2021, 16 (2) : 116-120.