

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256561

· 论 著 ·

长枝木霉血流感染 1 例及文献综述

汪璐, 王琳, 曲远青, 刘媛

(中国人民解放军西部战区总医院检验科, 四川 成都 610083)

[摘要] **目的** 鉴定一例老年血流感染病例的病原体, 描述其病原体特征, 并对近年来长枝木霉感染相关文献进行整理。**方法** 采集中心静脉血和外周静脉血标本进行血培养。对分离出的丝状真菌的形态学和药物敏感性进行分析。采用内部转录间隔区(ITS)检测分离菌株序列, 并应用 MEGA 软件分析。**结果** 形态学观察及 ITS 测序均提示病原体为长枝木霉。参考美国临床实验室标准化协会(CLSI)M38-A2 丝状真菌药物敏感性指南对菌株进行最低抑菌浓度(MIC)检测, 结果显示米卡芬净为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 卡泊芬净为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5-氟胞嘧啶为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 泊沙康唑为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 伏立康唑为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 伊曲康唑为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 氟康唑为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 阿尼芬净为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 两性霉素为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。使用伏立康唑抗真菌治疗后, 患者恢复良好。文献检索共纳入长枝木霉感染病例 15 例, 基础疾病以移植(5 例)为主, 临床表现以肺部感染(5 例)为主; 9 例病例存活, 3 例病例死亡, 3 例病例预后未知。**结论** 长枝木霉感染多见于免疫力低下及基础疾病较多的患者, 其感染患者病死率较高, 临床缺乏规范的治疗指南, 药敏结果缺乏折点, 对常见的抗真菌药物存在耐药情况。及时分离鉴定出病原菌并提供相应的药敏试验结果, 对临床用药具有指导性意义。

[关键词] 血流感染; 真菌感染; 长枝木霉; 形态学; ITS 序列药物; 药物敏感性

[中图分类号] R379

Trichoderma longibrachiatum bloodstream infection: a case report and literature review

WANG Lu, WANG Lin, QU Yuanqing, LIU Yuan (Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Western Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Chengdu 610083, China)

[Abstract] **Objective** To identify the pathogen causing bloodstream infection (BSI) in an elderly patient and to describe its pathogenic characteristics. This study also reviews recent relevant literatures on *Trichoderma longibrachiatum* (*T. longibrachiatum*) infections. **Methods** Blood specimens from central and peripheral veins were collected for blood culture. The morphological characteristics and drug susceptibility of the isolated filamentous fungus were analyzed. The sequences of the isolated strains were detected using the internal transcribed spacer (ITS) region, and then analyzed using MEGA software. **Results** Both morphological observation and ITS sequencing suggested that the pathogen was *T. longibrachiatum*. The minimum inhibitory concentration (MIC) against the strain detected in accordance with the M38-A2 Guideline for the Drug Susceptibility of Filamentous Fungi issued by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) of the United States showed that the MICs of micafungin, caspofungin, 5-fluorocytosine, posaconazole, voriconazole, itraconazole, fluconazole, anidulafungin and amphotericin were 8, 8, 64, 2, 0.5, 2, 64, 8 and 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively. The patient recovered well after anti-fungal treatment with voriconazole. A total of 15 cases of *T. longibrachiatum* infection were reported in the literature. The main underlying disease was transplantation ($n = 5$), and the main clinical manifestation was pulmonary infection

[收稿日期] 2024-10-30

[基金项目] 西部战区总医院院级课题(2021-XZYG-B11)

[作者简介] 汪璐(1985-), 女(回族), 安徽省合肥市人, 副主任技师, 主要从事临床微生物相关研究。

[通信作者] 刘媛 E-mail: liuyuan198231@163.com

($n=5$)。Of these, 9 cases survived, 3 died, and 3 had an unknown prognosis. **Conclusion** *T. longibrachiatum* infection is more common in patients with low immunity and more underlying diseases, with a high fatality rate, lack standardized clinical treatment guidelines, lack break points in drug sensitivity results, and is resistant to common antifungal drugs. It is of guiding significance to isolate and identify pathogens in time and provide corresponding drug sensitivity testing results for clinical drug use.

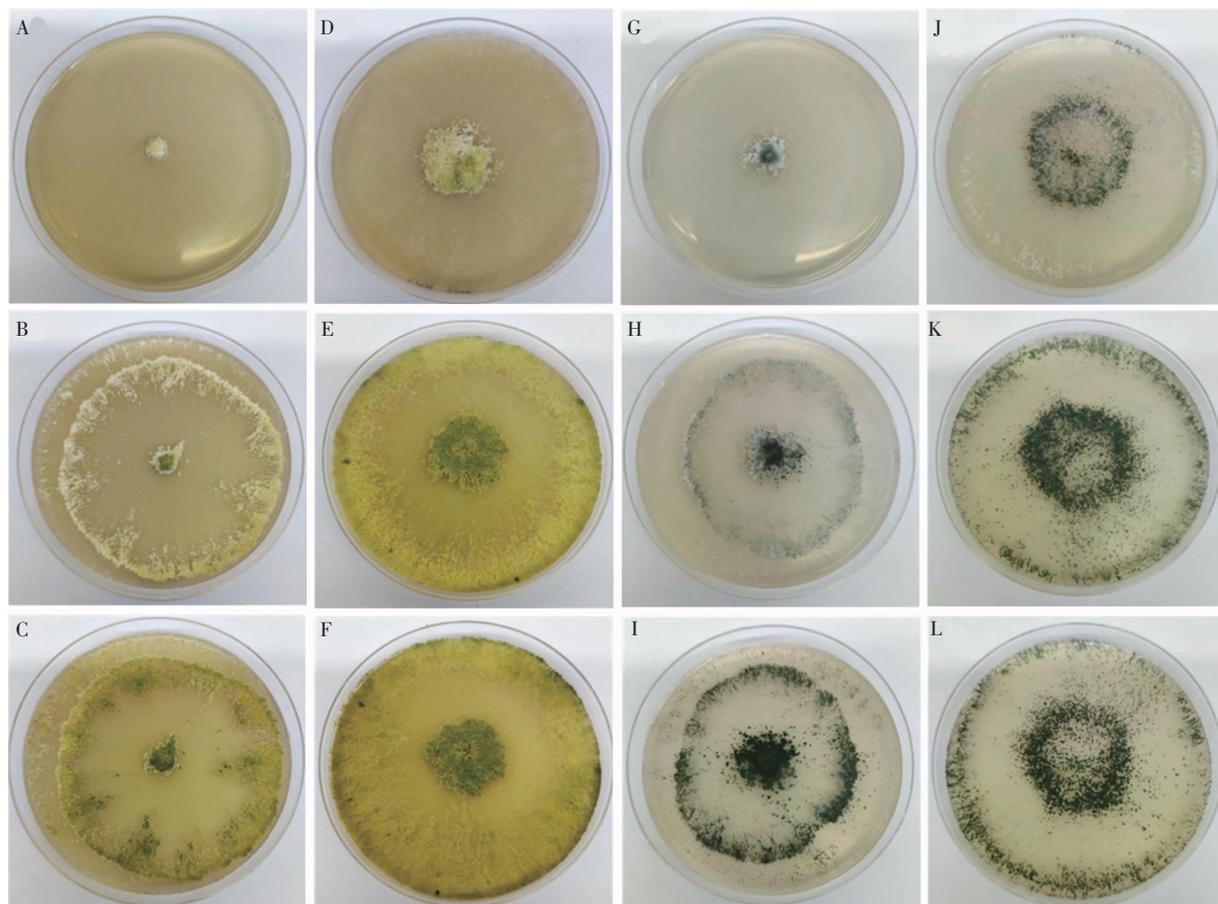
[Key words] bloodstream infection; fungal infection; *Trichoderma longibrachiatum*; morphology; ITS sequencing drug; drug susceptibility

木霉广泛存在于不同环境条件下的土壤中。由于其致病性低,临床工作中,绝大多数木霉常被视作污染菌^[1]。近年研究^[2]发现,木霉属中的一些种会导致免疫功能低下患者发生侵袭性感染,其中长枝木霉(*Trichoderma longibrachiatum*)致病性最强。目前报道的致病性木霉包括长枝木霉、桔绿木霉、绿色木霉、哈慈木霉、康氏木霉及拟康氏木霉,其中长枝木霉是木霉属中最主要且最常见的人类病原体^[2-5]。2010—2023 年报道长枝木霉感染病例共计 15 例,患者基础疾病以移植(5 例)为主,临床表现以肺部感染(5 例)为主^[6-16]。Sautour 等^[17]认为长枝木霉在免疫缺陷患者中可引起致死性感染,病情凶险,预后差,病死率高达 53%。Georgakopoulou 等^[18]认为长枝木霉对抗菌药物具有高度抵抗力。本文报告一例由长枝木霉引发的血流感染。

1 病例资料

患者男性,96 岁,因“反复咳嗽咳痰,伴胸闷气促”于 2023 年 1 月于某院就诊。自述有糖尿病、高血压、高尿酸血症等病史。住院期间患者因新型冠状病毒感染长时间卧床,进食偶有呛咳;此后患者反复出现肺部感染,均予以抗感染治疗后好转,于 2023 年 5 月 23 日出院。2023 年 8 月 15 日患者因呕吐,发热,呼吸增快再次收治入院。查体:体温 38.6℃,胸廓对称无畸形,肋间隙增宽,双肺叩诊呈过清音,双肺呼吸音粗,双下肺呼吸音减弱,闻及散在湿性啰音。床旁胸片提示双肺呈慢性支气管炎、肺气肿样改变,双肺多发斑片、点片及絮状模糊影。2024 年 8 月 15 日痰培养提示耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)生长,予以头孢他啶/阿维巴坦抗感染治疗,患者仍持续发热,症状无好转。2024 年 8 月 22 日,根据药敏结果加用多黏菌素 B 联合抗感染,治疗效果依旧不佳。2024 年 8 月 24 日患者血培养(2024 年 8 月 15 日送检)查见真菌,显微镜检

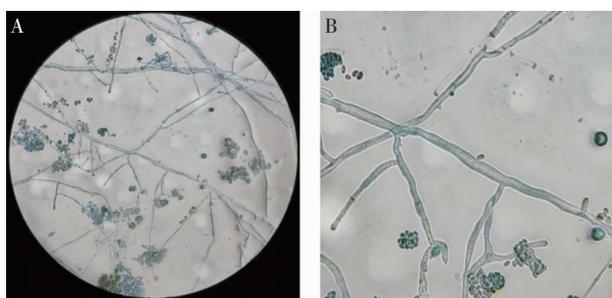
见其菌丝有分隔,呈分枝样夹角排列,未见孢子。将其分别转种于沙氏葡萄糖琼脂(SDA)、马铃薯葡萄糖琼脂(PDA)真菌培养基,该菌在 28℃、35℃ 生长良好,35℃ 生长更为迅速。菌落以接种点为中心呈放射状向四周延展生长,随着培养时间的延长,菌落不断生长扩大,并出现一圈圈疏密相间的轮纹,菌落颜色由白色逐渐变成绿色(图 1)。通过棉兰染色进行观察,显微镜下可见有分隔的树样菌丝、分生孢子梗、瓶梗、分生孢子及厚垣孢子。分生孢子梗呈分枝状排列,与菌丝形成近直角的夹角,分生孢子梗上有瓶梗,瓶梗产生椭圆形、光滑的分生孢子,菌丝末端可见近似圆形的厚垣孢子(图 2)。观察其菌落生长形态及显微镜下特点,显示与木霉属一致。临床予以氟康唑(400 mg/d,静脉滴注)抗真菌治疗,患者症状无好转。2024 年 8 月 26 日,通过第三方实验室(成都景明浩瑞生物科技)对菌株进行内部转录间隔区(ITS)测序,将序列提交数据库进行比对分析(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>),提示与菌株匹配度最高的是长枝木霉 NR120298.1,序列比对一致度为 98.67%。参考美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M38-A2 丝状真菌药物敏感性指南,该菌株体外最低抑菌浓度(MIC)检测结果显示,米卡芬净为 8 μg/mL,卡泊芬净为 8 μg/mL,5-氟胞嘧啶为 64 μg/mL,泊沙康唑为 2 μg/mL,伏立康唑为 0.5 μg/mL,伊曲康唑为 2 μg/mL,氟康唑为 64 μg/mL,阿尼芬净为 8 μg/mL,两性霉素为 4 μg/mL。临床停用氟康唑,调整为伏立康唑(400 mg, qd)治疗。治疗后患者体温逐渐恢复正常,后续未再继续发热,2024 年 8 月 29 日调整伏立康唑剂量(200 mg, qd),后续复查血培养结果均为阴性。2024 年 9 月 4 日复查胸片,结果提示多发斑片、点片及絮状模糊影较前吸收,患者症状明显好转,停用伏立康唑,后续患者恢复良好。



注: A、B、C 图为 SDA 培养基 28℃ 培养第 2~4 天生长状态。D、E、F 图为 SDA 培养基 35℃ 培养第 2~4 天生长状态。G、H、I 图为 PDA 培养基 28℃ 培养第 2~4 天生长状态。J、K、L 图为 PDA 培养基 35℃ 培养第 2~4 天生长状态。

图 1 长枝木霉在不同培养基上不同培养温度、时间的生长状态

Figure 1 Growth status of *T. longibrachiatum* on different culture media at different culture temperature and time



注: A 为棉兰染色显微镜下结果(40×), B 为局部放大后结果。

图 2 长枝木霉显微镜下形态特征(棉兰染色)

Figure 2 Morphological characteristics of *T. longibrachiatum* under the microscope (Cotton Blue stain)

2 文献复习

以“*Trichoderma longibrachiatum*”“blood-stream infection”“fungal infection”为检索词,在 PubMed 数据库中检索 2010—2023 年文献报道长

枝木霉感染的病例,总结其感染情况、治疗及预后,见表 1。

2010—2023 年,文献报道长枝木霉感染病例共计 15 例,基础疾病以移植(5 例)为主,临床表现以肺部感染(5 例)为主。由于长枝木霉对常见抗真菌药物存在耐药情况,患者病死率较高。15 例长枝木霉感染病例中,9 例存活,3 例死亡,3 例预后未知。其中使用伏立康唑治疗的 3 例病例存活;伏立康唑联合其他抗真菌药物治疗的 3 例病例中有 2 例死亡,1 例存活;两性霉素 B 治疗的 3 例病例中有 2 例存活;1 例预后未知。Kratzer 等^[19]研究了体外条件下长枝木霉对两性霉素 B、三唑类及阳离子抗菌剂的敏感性,通过对 13 株临床分离长枝木霉株及 3 株环境株进行药敏测试,其结果显示 16 株长枝木霉均对氟康唑耐药,13 株临床分离的长枝木霉对两性霉素 B 敏感性降低,16 株长枝木霉均对伏立康唑敏感。对传统抗真菌药物与阳离子抗菌剂之间的协同

表 1 2010—2023 年世界范围内长枝木霉感染病例报道

Table 1 Reported cases of *T. longibrachiatum* infection worldwide from 2010 to 2023

文献来源	年龄(岁)	基础疾病	所致疾病	治疗	预后
Trabelsi 等 ^[6]	45	器官移植	皮肤感染	FZ→VOR	存活
Santillan 等 ^[7]	3	先天性心脏病术后	播散性感染	CAS+ VOR+ AB	死亡
Rodríguez 等 ^[8]	51	短肠综合征	心内膜炎	N/A	未知
Molnár-Gábor 等 ^[9]	29	无	孤立性蝶窦炎	AB	存活
Tascini 等 ^[10]	30	植入型心律转复除颤器	心内膜炎	VOR→AB	未知
Akagi 等 ^[2]	29	异体造血干细胞移植	肺部感染	FZ→AB	存活
郭建等 ^[11]	64	腹膜透析	腹膜炎	FZ→VOR→AB	存活
Hodkin 等 ^[12]	50	隐形眼镜	真菌性角膜炎	纳他霉素	存活
Sautour 等 ^[17]	69	急性白血病	肺部感染	VOR→VOR+ CAS	存活
Zhou 等 ^[5]	57	肺癌	肺部感染	VOR	存活
Recio 等 ^[13]	59	肺移植	真菌性心包炎	AND+ IZ	死亡
Román-Soto 等 ^[14]	12	异体造血干细胞移植	皮肤感染	VOR+ CSA	死亡
Georgakopoulou 等 ^[15]	81	糖尿病	肺部感染伴胸腔积液	AB	存活
Lipový 等 ^[3]	20	皮肤移植	皮肤感染	FZ→VOR	存活
Yu 等 ^[16]	66	慢性阻塞性肺疾病	肺部感染	AB	未知

注:FZ为氟康唑,VOR为伏立康唑,CAS为卡泊芬净,AB为两性霉素B,AND为阿尼芬净,IZ为伊曲康唑;N/A表示治疗方案不详。

作用的研究结果显示,所有药物联用均未见拮抗作用,两性霉素 B 与三唑类联用、三唑类药物之间联用均未见显著协同作用,但传统抗真菌药物与阳离子抗菌剂联用却显示出协同作用,提示对于重症长枝木霉感染病例采取传统抗真菌药物系统治疗同时辅以阳离子抗真菌剂局部外用治疗可能会更有帮助。

3 讨论

长枝木霉是自然界中普遍存在的一种真菌,在土壤中广泛分布,长枝木霉感染的报道主要见于欧美国家,我国鲜有报道,这可能与国内医生对长枝木霉感染的了解及重视程度不足有关^[20]。长枝木霉感染常见于免疫功能低下者,临床表现形式多样。

长枝木霉感染检测手段主要包括组织病理学检查、微生物学检查及分子生物学检查。组织病理学检查为金标准,但获取组织标本属于创伤性操作,目前文献中大多数依据微生物学培养镜检及分子生物学检查进行诊断。治疗方面,由于长枝木霉对常见抗真菌药物存在耐药情况,患者病死率较高。本例患者具有高龄,基础疾病多,长期卧床,静脉置管,肠外营养,免疫力低下,感染频率高,高频使用抗菌药物进行抗感染治疗的特点,感染过程中使用多种抗菌药物均无效,血培养多次分离出长枝木霉,对血培

养阳性标本延长培养,无其他细菌或真菌生长,使用伏立康唑抗真菌治疗有效。

综上所述,长枝木霉感染多见于免疫力低下及基础疾病较多的患者,临床缺乏规范的治疗指南,药敏结果缺乏折点,对常见的抗真菌药物存在耐药情况。如果患者自身病情重或免疫力低下,同时合并长枝木霉感染却没有引起临床医生重视或者未恰当应用敏感药物治疗,其后果对于患者而言是致命的。及时分离鉴定出病原菌并提供相应的药敏试验结果,对临床用药具有指导性意义。本研究中,对菌株进行形态学鉴定后及时对患者予以敏感药物治疗,为患者争取了充足时间,患者后续恢复良好。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 陈长锟,吴婷,何若男,等. 海洋木霉属真菌次生代谢产物活性研究进展[J]. 海峡药学, 2020, 32(9): 1-5.
Chen CK, Wu T, He RN, et al. Advances in the activity of secondary metabolites of marine *Trichoderma fungi* [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2020, 32(9): 1-5.
[2] Akagi T, Kawamura C, Terasawa N, et al. Suspected pulmonary infection with *Trichoderma longibrachiatum* after allogeneic stem cell transplantation[J]. Intern Med, 2017, 56(2):

215 - 219.

- [3] Lipový B, Raška F, Kocmanová I, et al. *Trichoderma longibrachiatum* and *Aspergillus fischeri* infection as a cause of skin graft failure in a patient with critical burns after liver transplantation[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(6): 487.
- [4] Festuccia M, Giaccone L, Gay F, et al. *Trichoderma* species fungemia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a case report[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(4): 653 - 657.
- [5] Zhou YB, Zhang GJ, Song YG, et al. Application of laser capture microdissection and polymerase chain reaction in the diagnosis of *Trichoderma longibrachiatum* infection: a promising diagnostic tool for 'fungal contaminants' infection[J]. Med Mycol, 2020, 58(3): 315 - 321.
- [6] Trabelsi S, Hariga D, Khaled S. First case of *Trichoderma longibrachiatum* infection in a renal transplant recipient in Tunisia and review of the literature[J]. Tunis Med, 2010, 88(1): 52 - 57.
- [7] Santillan Salas CF, Joshi AY, Dhiman N, et al. Fatal post-operative *Trichoderma longibrachiatum* mediastinitis and peritonitis in a paediatric patient with complex congenital cardiac disease on peritoneal dialysis[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 12): 1869 - 1871.
- [8] Rodríguez Peralta LJ, Mañas Vera MR, García Delgado MJ. Endocarditis caused by *Trichoderma longibrachiatum* in a patient receiving home parenteral nutrition [J]. Nutr Hosp, 2013, 28(3): 961 - 964.
- [9] Molnár-Gábor E, Dóczy I, Hatvani L, et al. Isolated sinusitis sphenoidalis caused by *Trichoderma longibrachiatum* in an immunocompetent patient with headache[J]. J Med Microbiol, 2013, 62(Pt 8): 1249 - 1252.
- [10] Tascini C, Cardinali G, Barletta V, et al. First case of *Trichoderma longibrachiatum* CIED (cardiac implantable electronic device)-associated endocarditis in a non-immunocompromised host: biofilm removal and diagnostic problems in the light of the current literature[J]. Mycopathologia (1938), 2016, 181(3 - 4): 297 - 303.
- [11] 郭建, 何丽华, 倪丽君, 等. 长梗木霉感染引起的腹膜炎 1 例报道[J]. 检验医学, 2017, 32(12): 1176 - 1178.
Guo J, He LH, Ni LJ, et al. A case report of peritonitis caused by *Trichoderma longibrachiatum* infection[J]. Laboratory Medicine, 2017, 32(12): 1176 - 1178.
- [12] Hodkin MJ, Gustus RC. Fungal keratitis associated with airborne organic debris and soft contacts lenses: case reports and review of the literature[J]. Eye Contact Lens, 2018, 44: S16 - S21.
- [13] Recio R, Meléndez-Carmona Má, Martín-Higuera MC, et al. *Trichoderma longibrachiatum*: an unusual pathogen of fungal pericarditis[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(5): 586 - 587.
- [14] Román-Soto S, Álvarez-Rojas E, García-Rodríguez J. Skin infection due to *Trichoderma longibrachiatum* in a haematological paediatric patient[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(11): 1383 - 1384.
- [15] Georgakopoulou VE, Melemení D, Mantzouranis K, et al. First case of pneumonia-parapneumonic effusion due to *Trichoderma longibrachiatum* [J]. IDCases, 2021, 25: e01239.
- [16] Yu Q, Zhang QP, Yu J, et al. A 66-year-old woman with progressive dyspnea and obstructive pneumonia[J]. Chest, 2021, 160(2): e177 - e180.
- [17] Sautour M, Chrétien ML, Valot S, et al. First case of proven invasive pulmonary infection due to *Trichoderma longibrachiatum* in a neutropenic patient with acute leukemia[J]. J Mycol Med, 2018, 28(4): 659 - 662.
- [18] Georgakopoulou VE, Melemení D, Mantzouranis K, et al. First case of pneumonia-parapneumonic effusion due to *Trichoderma longibrachiatum* [J]. IDCases, 2021, 25: e01239.
- [19] Kratzer C, Tobudic S, Schmoll M, et al. *In vitro* activity and synergism of amphotericin B, azoles and cationic antimicrobials against the emerging pathogen *Trichoderma spp* [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(5): 1058 - 1061.
- [20] 张公杰, 李东明. 木霉病的研究现状[J]. 菌物学报, 2019, 38(8): 1287 - 1297.
Zhang GJ, Li DM. Trichodermiasis: a review of the literature [J]. Mycosystema, 2019, 38(8): 1287 - 1297.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:汪璐,王琳,曲远青,等.长枝木霉血流感染 1 例及文献综述[J].中国感染控制杂志,2025,24(4):563 - 567. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256561.

Cite this article as: WANG Lu, WANG Lin, QU Yuanqing, et al. *Trichoderma longibrachiatum* bloodstream infection: a case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(4): 563 - 567. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256561.