

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20256700

论著·真菌感染专题

白血病患者阿萨希毛孢子菌血流感染 1 例并文献复习

蔡莉莉¹, 林志航¹, 郭如意², 吴娜梅¹, 陈清清³

(福建医科大学附属泉州第一医院 福建省细菌真菌感染病临床医学研究中心 1. 药剂科; 2. 感染病科; 3. 检验科, 福建 泉州 362000)

[摘要] **目的** 分析阿萨希毛孢子菌(*T. asahii*)血流感染患者的临床特征及诊疗方案,为临床对该病的诊治提供参考。**方法** 报告 1 例阿萨希毛孢子菌血流感染患者的诊治经过,并以“阿萨希毛孢子菌”“血流感染”“*Trichosporon asahii*”“bloodstream infection”为关键字,检索中国知网、万方、PubMed、Web of Science 等数据库,回顾性分析患者年龄、性别、基础疾病、免疫状态、治疗及临床转归,以及阿萨希毛孢子菌药敏试验结果。**结果** 该白血病患者化学治疗期间发生阿萨希毛孢子菌血流感染,经氟康唑+氟胞嘧啶治疗后好转。文献检索纳入病例 43 例,包括该病例共 44 例。其中男性 28 例,中位年龄 54.5 岁。基础疾病主要为血液系统疾病,目前已发现导管、泌尿道及皮肤是合并培养阳性部位。三唑类抗菌药物体外抗菌活性较好,其中伏立康唑活性最佳且采用其治疗的患者生存率高;在药敏试验结果指导下,采用氟康唑治疗的患者也能获得较高的生存率。当氟康唑最低抑菌浓度(MIC)为 4~8 $\mu\text{g/mL}$ 时,多数情况下联合其他药物进行治疗。两性霉素 B 体外活性较好,但其未联合三唑类治疗时患者总生存率低。移除导管、实施手术干预及中性粒细胞的恢复是生存率升高的影响因素。**结论** 阿萨希毛孢子菌所致血流感染在血液系统疾病患者中最常见,中性粒细胞减少为高危因素,导管、泌尿道及皮肤等部位感染可能是感染源。清除感染源并促进中性粒细胞的恢复有助于提高患者生存率。对于不能耐受伏立康唑的患者,根据药敏试验结果,可采用氟康唑联合或不联合氟胞嘧啶/两性霉素 B 的治疗方案作为替代。

[关键词] 阿萨希毛孢子菌; 血流感染; 氟康唑; 治疗; 文献复习

[中图分类号] R181.3⁺2 R379

Bloodstream infection caused by *Trichosporon asahii* in an acute leukemia patient: a case report and literature review

CAI Lili¹, LIN Zhihang¹, GUO Ruyi², WU Namei¹, CHEN Qingqing³ (1. Department of Pharmacy; 2. Department of Infectious Diseases; 3. Department of Laboratory Medicine, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Clinical Medical Research Center for Bacterial and Fungal Infectious Diseases of Fujian Province, Quanzhou 362000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze clinical characteristics and therapeutic strategies for patients with *Trichosporon asahii* (*T. asahii*) bloodstream infection (BSI), and provide reference for clinical diagnosis and treatment for such disease. **Methods** Diagnosis and treatment process of a patient with *T. asahii* BSI were reported. China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, PubMed, and Web of Science databases were retrieved using keywords: “*Trichosporon asahii*” and “bloodstream infection”. Patients’ age, gender, underlying diseases, immune status, treatment, and clinical outcome as well as antimicrobial susceptibility testing results of *T. asahii* were analyzed retrospectively. **Results** The leukemia patient developed *T. asahii* BSI during chemotherapy, and showed clinical improvement after treatment with fluconazole + flucytosine. A total of 44 cases (43 from literature plus this

[收稿日期] 2024-07-09

[基金项目] 福建医科大学启航基金项目(2021QH1243)

[作者简介] 蔡莉莉(1987-),女(汉族),福建省泉州市人,副主任药师,主要从事感染性疾病临床用药研究。

[通信作者] 林志航 E-mail: 525033583@qq.com

index case) were analyzed. Among these cases, 28 were males, the median age was 54.5 years old. The underlying diseases were predominantly hematological diseases. Catheter, urinary tract, and skin were identified as concurrent culture-positive sites. Azoles exhibited good antimicrobial activity *in vitro*, with voriconazole showing the strongest activity and associated with significantly higher survival rates. Under the guidance of antimicrobial susceptibility testing results, patients with fluconazole treatment had a higher survival rate. At minimum inhibitory concentrations (MICs) of 4–8 $\mu\text{g/mL}$ of fluconazole, fluconazole combined with other agents was predominantly required. Amphotericin B demonstrated good *in vitro* activity, but the overall survival rate of patients was low when amphotericin B was used as monotherapy without azoles. Catheters removal, surgical intervention, and neutrophil recovery were influencing factors for enhanced survival rates. **Conclusion** BSI caused by *T. asahii* primarily occurs in patients with hematological diseases, with neutropenia being a high-risk factor. Infection sites at catheter, urinary tract, and skin may be infection sources. Clearing the source of infection and promoting the recovery of neutrophils can help to improve survival rates of patients. For voriconazole-intolerant patients, fluconazole monotherapy or in combination with flucytosine/amphotericin B can be used alternatively based on antimicrobial susceptibility testing results.

[Key words] *Trichosporon asahii*; bloodstream infection; fluconazole; treatment; literature review

中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)^[1]数据显示,2020—2021 年真菌所致感染中毛孢子菌属约占 0.6%。毛孢子菌属作为一种罕见酵母菌,已被认为是引起中性粒细胞减少或危重患者真菌血症的一种机会性致病菌,病死率高达 50%~90%^[2-3]。阿萨希毛孢子菌(*T. asahii*)在人类血标中分离率最高^[4],尤其是我国,其占比是其他国家的 3 倍^[5]。近二十年来,阿萨希毛孢子菌已经从一种罕见的机会致病菌转变为全球关注的焦点,尤其是其对多种抗真菌药物的耐药性问题^[6]。由于阿萨希毛孢子菌所致感染的罕见性,对其进行前瞻性的随机临床研究尚难以实现^[7],目前,针对阿萨希毛孢子菌血流感染的最佳抗真菌治疗方案仍有争论。本文报告 1 例急性早幼粒细胞白血病化学治疗期间出现阿萨希毛孢子菌血流感染的病例,并复习总结文献报道血培养为阿萨希毛孢子菌患者诊治的临床资料,以期为临床治疗提供参考。

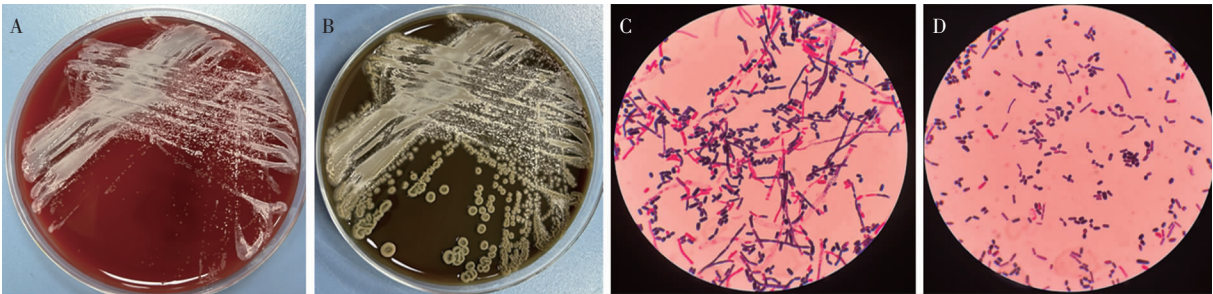
1 病例资料

1.1 基本情况 患者女性,75 岁,既往体健,入院前 5 个月余于外院因血象异常,行骨髓穿刺检查,考虑为急性早幼粒细胞白血病,但未进一步治疗。近 5 月余感全身乏力,入院前半个月乏力加重,入院前 7 d 患者出现发热,体温 39℃,伴乏力、咳嗽、咳痰,痰不易咳出,无畏冷、腹胀、腹痛、腹泻等不适,当地诊所对症处理,无明显改善。以“血象异常 5 月余,发热 7 d”于 2023 年 6 月 12 日就诊。入院查体:体温 38.3℃,脉搏 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/85 mmHg,神志清楚,精神欠佳,双肺可闻及啰音,

余无特殊。入院当天血常规:白细胞计数(WBC) $10.40 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $7.33 \times 10^9/\text{L}$,红细胞计数 $1.88 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 57 g/L,血小板计数(PLT) $10 \times 10^9/\text{L}$,C 反应蛋白(CRP)81.55 mg/L。6 月 13 日胸部 CT 示双肺炎症性改变。血气分析示氧分压 47.6 mmHg。初步诊断:①白细胞增多、贫血、血小板减少原因待查;②重症肺部感染。

1.2 微生物检验结果 6 月 12 日血培养阴性。7 月 2 日因突发高热,再次行血培养;7 月 5 日微生物实验室口头报告为酵母菌(2 瓶血培养标本);7 月 6 日正式报告为阿萨希毛孢子菌。该菌在血平板上生长速度快,培养 24 h,为类酵母样菌落,呈乳白色、圆润、较干燥;培养至第 5 天可见脑回状或放射状菌落,且边缘有裂隙;菌落涂片革兰染色呈阳性,培养 24 h 时,孢子呈腊肠形或椭圆形,有出芽生长;培养至第 5 天变灰,可见菌丝离断,见图 1。采用赛默飞 YeastOne 试剂盒进行体外药敏试验。7 月 16 日及 7 月 25 日血培养均为阴性。

1.3 诊疗经过及临床表现 患者入院后初步诊断为重症肺部感染,先后给予头孢噻肟及哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗后未再发热,无气喘及咳嗽、咳痰。6 月 16 日根据骨髓细胞形态学及外周血细胞形态分析结果确诊为急性早幼粒细胞白血病,予以维 A 酸联合亚砷酸双诱导分化及羟基脲降细胞治疗。7 月 2 日出现高热(39.8℃),无咳嗽、咳痰,胸部 CT 提示炎症较前吸收,急查血培养、降钙素原(PCT,0.23 ng/mL)及新型冠状病毒核酸检测(阴性)后,改用美罗培南。7 月 4 日血常规:WBC $0.96 \times 10^9/\text{L}$,Neut $0.36 \times 10^9/\text{L}$,PLT $9 \times 10^9/\text{L}$;血半乳糖甘露聚糖抗原(GM)1.94 s/co。7 月 5 日仍高热,伴



注:A 为血平板,35℃,培养 24 h;B 为血平板,35℃,培养 5 d;C 为 35℃,培养 24 h,革兰染色油镜(1×100 倍)所见;D 为 35℃,培养 5 d,革兰染色油镜(1×100 倍)所见。

图 1 阿萨希毛孢子菌菌落形态及革兰染色显微镜下特点

Figure 1 Colony morphology and Gram-staining characteristics of *T. asahii* under microscope

畏冷、寒战,血培养口头报告酵母菌,加用卡泊芬净(首剂 70 mg,维持剂量 50 mg,静脉滴注,qd)治疗。7 月 6 日仍反复高热,血培养回报阿萨希毛孢子菌,确诊为阿萨希毛孢子菌血流感染并给予伏立康唑治疗。静脉滴注 1 剂伏立康唑负荷剂量 300 mg 后患者出现幻听、幻视等精神异常行为,考虑伏立康唑所致不良反应且患者拒绝继续使用,予以停用并调整为氟康唑(800 mg,静脉滴注,qd)联合氟胞嘧啶(1.5 g,口服,qid)抗真菌治疗。7 月 11 日起未再发热。8 月 5 日考虑患者持续 16 d 未再发热、血培养连续两次阴性、CRP(6.76 mg/L)等基本正常,停用氟康唑及氟胞嘧啶并予以出院。

2 文献复习

以“阿萨希毛孢子菌”及“血流感染”为主题词检索中国知网、万方,以“*Trichosporon asahii*”和“bloodstream infection”为主题词检索 PubMed、Web of Science 数据库,检索时间为建库至 2023 年 12 月 31 日。纳入临床资料较为齐全、血培养为阿萨希毛孢子菌且接受治疗的病例;排除综述类来源、重复发表、未进行针对性抗真菌治疗前即死亡等的病例,见图 2。包括本文病例共纳入 44 例,资料详见表 1。

2.1 一般资料 44 例患者中男性 28 例,女性 16 例,年龄 54.5(1~84)岁。除 6 例早产儿,1 例酗酒者和 2 例有外伤史外,余 35 例均有基础疾病。35 例基础疾病中,血液系统疾病共 23 例,检出阿萨希毛孢子菌时均存在中性粒细胞减少;实体瘤共 7 例,分别为膀胱恶性肿瘤(2 例)、前列腺癌合并直肠癌、尤因肉瘤、Wilms 瘤、颅底肿瘤和脑膜瘤;内分泌疾病共 4 例,均为糖尿病,合并外伤史、手术史、肾疾病(移植或透析治疗)、心血管系统疾病,2 例同时合并

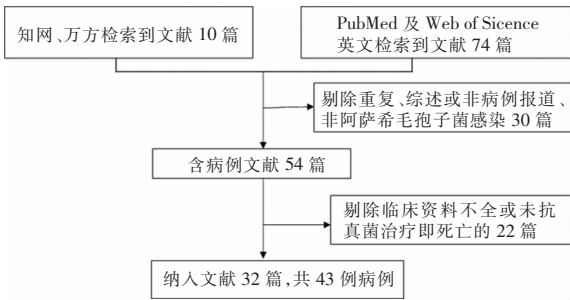


图 2 阿萨希毛孢子菌血流感染文献病例纳入流程图

Figure 2 Flow chart of literature selection for *T. asahii* bloodstream infection cases

有新型冠状病毒感染;呼吸系统疾病共 1 例,为慢性阻塞性肺病。

44 例均为血培养阳性病例,12 例合并有其他部位标本培养阳性,其中导管、尿、皮肤软组织各 2 例,多部位(血、导管、尿、皮肤及骨髓)、导管及皮肤软组织、手术切口、鼻骨、脑脊液、痰各 1 例。

2.2 药敏试验结果 共 32 例记录分离株的药敏结果。28 例记录伏立康唑最低抑菌浓度(MIC)值($\leq 0.015 \sim 8 \mu\text{g/mL}$),其中 3 例伏立康唑 MIC $> 0.25 \mu\text{g/mL}$;29 例记录氟康唑 MIC 值($0.023 \sim 32 \mu\text{g/mL}$),其中 4 例 MIC $> 16 \mu\text{g/mL}$ 或耐药;21 例记录伊曲康唑 MIC 值($0.032 \sim 16 \mu\text{g/mL}$),其中 MIC $> 1 \mu\text{g/mL}$ 的 1 例;10 例记录泊沙康唑 MIC 值($0.12 \sim 0.75 \mu\text{g/mL}$);28 例记录两性霉素 B MIC 值($0.008 \sim 32 \mu\text{g/mL}$),其中 5 例 MIC $> 4 \mu\text{g/mL}$ 或耐药;20 例记录棘白菌素类 MIC 值($4 \sim > 32 \mu\text{g/mL}$),其中 19 例 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$;16 例记录 5-氟胞嘧啶 MIC 值($\geq 0.19 \mu\text{g/mL}$),其中 9 例 MIC $> 4 \mu\text{g/mL}$;7 例记录艾沙康唑 MIC 值($0.032 \sim 0.125 \mu\text{g/mL}$)。

2.3 治疗与预后 治疗常用的一线抗真菌方案包括:①24 例以伏立康唑为主,其中单药治疗 18 例,

联合其他抗真菌药物治疗 6 例(两性霉素 B 4 例,卡泊芬净 1 例,两性霉素 B+卡泊芬净 1 例);②14 例以两性霉素 B 为主,单药治疗 10 例,联合治疗 4 例(卡泊芬净 3 例,伊曲康唑 1 例);③4 例以氟康唑为主,单药治疗 2 例,联合治疗 2 例(两性霉素 B、氟胞嘧啶各 1 例);④其他情况 2 例,1 例患者氟康唑治疗期间出现突破性感染,单用卡泊芬净,1 例使用两性霉素 B 经验治疗后疗效不佳,改用泊沙康唑+卡泊芬净进行挽救治疗。

死亡 20 例,总体病死率为 45.45%。抗真菌治

疗联合感染灶移除患者(拔除导管、手术等)生存率为 71.43%(10/14),仅抗真菌治疗患者生存率为 46.67%(14/30)。以伏立康唑为主治疗患者的总体生存率为 70.83%(17/24),单药治疗生存率 83.33%(15/18),联合治疗生存率 33.33%(2/6)。以两性霉素 B(不含三唑类)为主的患者生存率为 21.43%(3/14),以氟康唑为主的生存率为 100%(4/4)。血液系统疾病患者中性粒细胞缺少状态未能改善者生存率为 0(0/7),状态恢复者存活率 100%(9/9)。

表 1 44 例阿萨希毛孢子菌血流感染病例资料

Table 1 Medical data of 44 cases with *T. asahii* bloodstream infection

文献来源	性别/ 年龄 (岁)	基础疾病	真菌培养 阳性标本	MIC(μg/mL)									预防治疗/ 经验性治疗 方案	治疗 方案	粒细胞 减少情况	感染灶或 导管清除	转归
				伏立 康唑	氟 康唑	伊曲 康唑	泊沙 康唑	两性霉 素 B	棘白 菌素类	氟胞 嘧啶	艾沙 康唑						
Moretti-Branchini 等 ^[8]	女/42	慢性髓性白血病、骨髓移植	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无	两性霉素 B	未记录	未记录	死亡	
Panagopoulou 等 ^[9]	女/无	孕 26 周,早产儿 890 g	血、静脉导管	无	1	0.5	无	1	无	8	无	无	两性霉素 B	未记录	移除导管	治愈	
Yildiran 等 ^[10]	女/无	孕 27 周,早产儿 1 050 g	血、尿	无	12	0.5	无	2	无	无	无	无	两性霉素 B	未记录	未记录	治愈	
Chan-Tack 等 ^[11]	男/43	急性淋巴细胞白血病	血、PICC、尿、 皮肤、骨髓	无	无	无	无	无	无	无	无	无/两性霉素 B 脂质体	伏立康唑	未记录是否恢复	移除导管	死亡	
Asada 等 ^[12]	男/55	急性骨髓性白血病	血	0.5	32	1	无	1	>16	16	无	伊曲康唑/米卡芬净	伏立康唑	恢复	未记录	存活	
Karabay 等 ^[13]	女/75	膀胱癌、腹腔手术	血	无	16	无	无	无	16	无	无	无/氟康唑治疗 白念珠菌血症	卡泊芬净	未记录	未记录	死亡	
O’Gorman 等 ^[14]	男/71	糖尿病、腹腔手术	血	0.03	1	无	无	1	16	无	无	无/两性霉素 B 脂质体	两性霉素 B 脂质 体+卡泊芬净	未记录	截肢	死亡	
Kim 等 ^[15]	男/46	酗酒	血、皮肤	无	无	无	无	无	无	无	无	无	伏立康唑	未记录	皮肤移植	存活	
Bayramoglu 等 ^[16]	男/47	急性髓母细胞白血病、 糖尿病	血	≤0.015	4	0.5	无	32	16	无	无	无/卡泊芬净+两 性霉素 B 脂质体	伏立康唑+两性 霉素 B 脂质体	持续粒细胞减少	未记录	死亡	
Baraboutis 等 ^[17]	男/84	糖尿病、肥胖、冠心病、慢性 肾功能不全、甲状腺功能减 退、冠状动脉搭桥手术	血、胸骨伤口	0.032	1	1	无	0.25	无	2	无	无/两性霉素 B 脂质体	伏立康唑+两性 霉素 B 脂质体	未记录	未记录	死亡	
Servonnet 等 ^[18]	男/77	高血压、前列腺癌、直肠癌 腺癌化学治疗后	血、尿	0.03	2	0.125	无	2	4	4	无	无/卡泊芬净	氟康唑	未记录	未记录	存活	
栗方等 ^[19]	男/68	急性髓性白血病	血	0.25	4	0.5	无	16	无	16	无	无	两性霉素 B	未记录是否恢复	未记录	死亡	
Ozkaya-Parlaka 等 ^[20]	男/16	尤因肉瘤	血、鼻骨组织	0.03	4	无	无	无	无	无	无	无/卡泊芬净	两性霉素 B	未记录	未记录	死亡	
Karapinar 等 ^[21]	女/16	重度再生障碍性贫血	血	0.094	3	0.032	无	1.5	>32	无	无	无	伏立康唑	持续粒细胞减少	未记录	死亡	
	女/5	B 细胞前急性淋巴细胞 白血病	血	0.023	0.023	0.25	无	0.008	>32	无	无	无	伏立康唑+卡泊 芬净	恢复	未记录	存活	
Basu 等 ^[22]	男/无	孕 27 周,早产儿 920 g	血	敏感	耐药	无	无	耐药	无	无	无	无/氟康唑	两性霉素 B 脂质体	未记录	未记录	死亡	
	男/无	孕 27 周,早产儿 980 g	血	敏感	耐药	无	无	耐药	无	无	无	无/氟康唑	两性霉素 B 脂质体	未记录	未记录	死亡	
	女/无	孕 28 周,早产儿 900 g	血	敏感	耐药	无	无	耐药	无	无	无	无/氟康唑	两性霉素 B 脂质体	未记录	未记录	死亡	
Tanyildiz 等 ^[23]	男/2	朗格汉斯细胞组织细胞 增多症	血	0.03	无	无	无	无	无	无	无	无/两性霉素 B 脂质体	伏立康唑	恢复	移除导管	存活	
	女/12	慢性骨髓增生性白血病	血	0.06	无	无	无	无	无	无	无	无/两性霉素 B 脂 质体+伏立康唑	伏立康唑	恢复	未记录	存活	

续表 1 (Table 1, Continued)

文献来源	性别/ 年龄 (岁)	基础疾病	真菌培养 阳性标本	MIC(μg/mL)								预防治疗/ 经验性治疗 方案	治疗 方案	粒细胞 减少情况	感染灶或 导管清除	转归
				伏立 康唑	氟 康唑	伊曲 康唑	泊沙 康唑	两性霉 素 B	棘白 菌素类	氟胞 嘧啶	艾沙 康唑					
李婷等 ^[24]	男/46	急性髓性白血病	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无/伏立康唑	两性霉素 B 脂质体 + 卡泊芬净, 21 天后改为伏立康唑	恢复	未记录	存活
	男/45	急性髓性白血病	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无/伏立康唑, 后改为两性霉素 B 脂质体 + 米卡芬净	两性霉素 B 脂质体 + 卡泊芬净	持续粒细胞减少	未记录	死亡
Fernández-Ruiz 等 ^[25]	男/65	慢性阻塞性肺疾病	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无/卡泊芬净, 两性霉素 B	伏立康唑	未记录	未记录	存活
Nguyen 等 ^[26]	男/10	急性髓性白血病	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无/两性霉素 B 脂质体	伏立康唑	持续粒细胞减少	未记录	死亡
Cardenas-de 等 ^[27]	女/58	急性髓性白血病	血、皮肤	无	无	无	无	无	无	无	无	伊曲康唑/无	两性霉素 B	未记录是否恢复	未记录	死亡
Go 等 ^[28]	女/54	骨髓增生异常综合征、克罗恩病	血、CVC	0.5	8	16	无	1	16	无	无	伊曲康唑/无	伏立康唑	恢复	移除导管	存活
Ramírez 等 ^[29]	男/42	急性髓性白血病	血、PICC 皮肤	8	无	无	无	1.5	32	无	无	无/伏立康唑治疗曲霉感染	伏立康唑 + 两性霉素 B	持续粒细胞减少	移除导管	死亡
Raju 等 ^[30]	男/1	Wilms 肿瘤	血	0.06	敏感	无	无	敏感	无	无	无	无	伏立康唑	未记录是否恢复	移除导管	存活
Ding 等 ^[31]	男/58	外伤	血	0.06	4	0.25	0.12	2	≥8	≥64	无	无	伏立康唑	未记录	未记录	存活
Itoh 等 ^[32]	女/62	复发性滤泡性淋巴瘤	血	0.125	8	0.5	无	4	16	32	无	无/米卡芬净	氟康唑 + 两性霉素 B	恢复	移除导管	存活
叶丽等 ^[33]	男/41	急性髓性白血病	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无	伏立康唑	恢复	未记录	存活
Benelli 等 ^[6]	女/58	新型冠状病毒感染、肥胖、高血压、糖尿病	血	无	2	无	无	4	无	无	无	无	两性霉素 B	未记录	未记录	死亡
Parrozzani 等 ^[34]	女/12	急性髓性白血病	血、脑脊液	无	无	无	无	无	无	无	无	无	伏立康唑 + 卡泊芬净 + 两性霉素 B	未记录是否恢复	未记录	存活
Wang 等 ^[35]	女/无	孕 27 周, 早产儿 980 g	血	0.06	0.5	0.25	0.5	0.5	>8	8	无	氟康唑/无	氟康唑	未记录是否恢复	未记录	存活
Spiliopoulou 等 ^[36]	男/68	梗阻性和反流性尿病、反流性肾病、膀胱恶性肿瘤	血	0.032	2	0.75	0.5	0.25	>32	0.19	0.093	无	伏立康唑	未记录	肾造瘘口更换	存活
	男/67	颅脑外伤	血	0.032	2	0.5	0.5	0.5	>32	4	0.047	无/阿尼芬净	伏立康唑	未记录	未移除导管	存活
	男/28	颅底肿瘤 - 脑神经麻痹 - 外科手术	血	0.064	2	0.75	0.25	0.25	>32	12	0.047	无	伏立康唑	未记录	未移除导管	存活
	男/73	骨髓增生异常综合征、混合淋巴瘤细胞急性白血病	血	0.064	2	0.5	0.5	0.064	>32	6	0.094	泊沙康唑/无	伏立康唑 + 两性霉素 B 脂质体	未记录是否恢复	移除导管	死亡
	男/62	脑膜瘤神经外科切除	血	0.047	3	0.5	0.5	0.25	>32	1	0.032	无	伏立康唑	未记录	移除导管	存活
	男/72	非霍奇金淋巴瘤	血	0.023	0.75	0.75	0.25	0.19	>32	12	0.094	无	伏立康唑	未记录是否恢复	移除导管	存活
	男/65	急性髓性白血病	血	0.047	1.5	1	0.75	0.5	>32	0.5	0.125	泊沙康唑/无	伏立康唑	未记录是否恢复	移除导管	存活
Lopacinski 等 ^[37]	男/67	新型冠状病毒感染、高血压、糖尿病、冠状动脉搭桥手术、肾移植	血、痰	无	无	无	无	无	无	无	无	无	两性霉素 B + 伊曲康唑	持续粒细胞减少	未记录	死亡
李继霞等 ^[38]	女/40	骨髓增生异常综合征并骨髓纤维化	血	无	无	无	无	无	无	无	无	无/两性霉素 B 脂质体	泊沙康唑 + 卡泊芬净	持续粒细胞减少	未记录	死亡
本病例	女/75	急性早幼粒细胞白血病	血	0.12	4	0.25	0.25	1	8	4	无	无/卡泊芬净	氟康唑 + 氟胞嘧啶	恢复	未记录	存活

注: PICC 表示经外周静脉穿刺中心静脉导管, CVC 表示中心静脉导管。

3 讨论

毛孢子菌广泛分布于环境中,偶尔也作为胃肠道或上呼吸道微生物群的一部分,可短暂定植于呼吸道、皮肤和阴道^[7, 39-40]。目前约有 16 种菌株与人类感染有关^[40],其侵袭性感染的不良预后率约 44.3%^[41],而 68%~88% 的侵袭性毛孢子菌感染是由阿萨希毛孢子菌引起的^[42]。报道^[7]显示毛孢子菌与隐球菌和曲霉有相同的抗原,隐球菌抗原和/或 GM 试验存在交叉反应,双重阳性可能是其血流感染的一个指标,但其灵敏度和特异度尚未明确。本病例 GM 值较高,但未进行隐球菌抗原检测。由于缺乏特异性病原体标记物,从血液中准确、早期地对毛孢子菌进行真菌学诊断至关重要^[43]。一项体外研究^[44]显示,普通血培养基中细菌的生长可掩盖共存真菌的生长,降低真菌培养阳性率,选择真菌血培养瓶有助于早期检测出真菌。此外,国际上尚无统一的临床折点或流行病学折点用于判断毛孢子菌的药物敏感性。

目前阿萨希毛孢子菌感染报道较少,主要为病例报道及回顾性分析,其临床特征、最佳治疗方案及预后等尚未明确。本研究显示,两性霉素 B 是早年常用的治疗药物,虽然 82.14% 分离株两性霉素 B MIC $\leq$ 8 μ g/mL,但以两性霉素 B(不含三唑类)为主的治疗总生存率低(21.43%),与文献^[7]报道(16%~24%)一致,即使联合治疗病死率仍高达 75%(3/4)。通常认为阿萨希毛孢子菌对棘白菌素类天然耐药,本研究中棘白菌素类对 95% 分离株的 MIC $\geq$ 8 μ g/mL。伏立康唑对 89.29% 分离株具有良好的体外活性,且患者采用其治疗后生存率高(70.83%),是目前指南推荐的一线用药^[3,7]。氟康唑的活性因菌种、菌株的不同而异,各指南推荐也有所相同。欧洲医学真菌学联盟(ECMM)、国际人类和动物真菌学学会(ISHAM)与美国微生物学会(ASM)联合制定的全球指南^[3]指出,可根据 MIC 适度支持氟康唑作为一线替代治疗方案,而桑福德抗微生物治疗指南(热病)却未推荐。本研究 4 例患者治疗以氟康唑为主,药敏 MIC(0.5~8 μ g/mL)均低于已报道的流行病学折点(16 μ g/mL)^[45],成人剂量为 400~800 mg,均治愈。本病例由于患者对伏立康唑静脉制剂的中枢不良反应及依从性问题,调整为氟康唑(800 mg/d)联合氟胞嘧啶,治疗后血培养阴性,病情改善。Itoh 等^[32]报道 1 例淋巴瘤患

者在使用米卡芬净治疗时发生突破性导管相关阿萨希毛孢子菌血流感染,因正使用卡马西平而未服用伏立康唑,调整为氟康唑(400 mg/d,菌株药敏 MIC 8 μ g/mL)后仍持续高热,加用两性霉素 B 脂质体(L-AmB,5 mg/kg)联合治疗后治愈。上述 2 例阿萨希毛孢子菌氟康唑 MIC 为 4~8 μ g/mL,通过联合氟胞嘧啶或两性霉素 B 治疗后患者存活。一项回顾性研究^[46]显示,毛孢子菌血流感染治疗的良性结局与两性霉素 B 联合三唑治疗显著相关,而氟康唑单药治疗与良性预后没有显著相关性,但未考虑氟康唑 MIC 的影响。本研究提示对于阿萨希毛孢子菌所致血流感染,以伏立康唑或氟康唑为主的治疗方案的良性预后率均高于两性霉素 B 方案;若氟康唑单一治疗失败,特别是菌株药敏 MIC 为 4~8 μ g/mL 时,联合其他药物(两性霉素 B 或 5-氟胞嘧啶)可提高治愈率。然而,抗真菌药物联合治疗证据尚不充分。本研究中,联合治疗总体生存率 38.46%(5/13),低于单药治疗(61.29%),即使伏立康唑联合治疗生存率也低于单药治疗(33.33% VS 83.33%),这可能与患者基础病危重情况有关,研究中 84.62%(11/13)联合治疗患者存在粒细胞减少,而单药治疗仅 48.38%(15/31)。因此,氟康唑联合治疗的有效性仍需大量病例对照研究进一步证实。其他三唑类治疗的病例数过少,难以评估其有效性。

需警惕的是,已出现对三唑类高度耐药、交叉耐药的阿萨希毛孢子菌菌株,以及接受三唑类治疗或预防性治疗后发生阿萨希毛孢子菌突破性感染的报道。研究中 6 例患者在三唑类(除伏立康唑外)预防性治疗期间发生,增加氟康唑剂量^[36]或调整为伏立康唑^[12, 28, 37]治疗后 4 例治愈。1 例伏立康唑(菌株药敏 MIC 8 μ g/mL)治疗曲霉感染期间出现阿萨希毛孢子菌突破性感染,加用两性霉素 B 挽救治疗后死亡^[30]。这提示三唑类预防治疗期间发生阿萨希毛孢子菌突破性感染,使用伏立康唑治疗仍可能有较好临床结局,但伏立康唑治疗期间发生阿萨希毛孢子菌突破性感染的治疗将成为重大挑战;氟康唑预防治疗期间发生阿萨希毛孢子菌突破性感染,仍可考虑增加氟康唑剂量。

据报道^[43],毛孢子菌菌血症的危险因素主要为黏膜完整性受损、侵入性医疗器械的使用、艾滋病、移植受者、出生体重低的婴儿和接受细胞毒性治疗的中性粒细胞减少的癌症患者(主要是恶性血液系统疾病),后者是近年来发病率增加的原因。本研究病例最常见的基础疾病为血液系统疾病(23/44,

52.27%),这类患者发生感染时均处于中性粒细胞减少状态。发现除导管、泌尿道及皮肤多部位合并感染外,仍有高达 72.73%(32/44)仅表现为真菌血症。25.00%(11/44)伴有红/黄色斑丘疹等皮肤病变,低于文献报道的 50%^[7]。毛孢子菌黏附于植入设备并形成生物膜是其引起侵袭性感染、逃脱抗真菌药物杀伤作用和宿主免疫应答的重要因素。我国毛孢子菌具有很强的生物膜形成能力^[45]和高度耐药性^[46]。ECMM、ISHAM 与 ASM 联合制定的全球指南^[3]指出,移除血管导管或手术干预能提高患者生存率。研究中 31.18%(14/44)患者在抗真菌治疗的同时去除了可疑感染源,其病死率 28.57%(4/14)低于其他未去除感染源的患者(53.33%,16/30)。因此,血液系统疾病患者,特别是存在粒细胞减少症者,应警惕侵袭性阿萨希毛孢子菌感染的可能,重点排查导管、泌尿道及皮肤等部位感染,并尽可能去除感染源。值得注意的是,已有早产儿重症监护病房发生暴发性感染^[22]的报道,因此应加强医院感染防控。此外,新型冠状病毒感染患者^[6, 38]及酗酒者^[15]中亦偶有报道。

除适当的三唑类治疗、移除血管导管和手术干预外,骨髓抑制的缓解也是生存率升高的相关因素^[2, 7, 24]。本研究中 16 例记录了治疗过程中中性粒细胞的变化情况,9 例中性粒细胞恢复的患者均存活,而 7 例中性粒细胞未恢复的患者均死亡,其中 4 例使用伏立康唑治疗。经伏立康唑治疗仍死亡的患者中,80.00%(4/5)持续处于骨髓抑制状态。这进一步证实积极纠正患者中性粒细胞状态能显著改善患者预后,提高生存率。

本研究有一定局限性。首先,作为一项回顾性、多来源的病例研究,患者的某些信息可能在病历或文献中未详细、完整地记录,如疾病严重程度、抗真菌药物剂量和持续时间、药敏试验结果、免疫状态(如粒细胞减少持续时间)及导管留置或拔除情况。其次,回顾性分析数据库文献时,文献发表偏倚的可能性不能被排除。因此,应谨慎解读研究结果,并进一步开展前瞻性的多中心临床研究,以验证研究结果。

综上所述,阿萨希毛孢子菌所致血流感染罕见,最常见的基础疾病为血液系统疾病,中性粒细胞减少等是其高危因素,导管、泌尿道及皮肤软组织是已发现的其他合并培养阳性部位,临床应重点排查这些部位。感染相关病死率高,采取真菌血培养瓶进行真菌学检查,能尽早明确感染种属,并针对性抗真

菌治疗,而药敏试验将有助于指导治疗方案的选择。伏立康唑是目前推荐的一线治疗方案,但对于不耐受患者,依据药敏结果,氟康唑联合或不联合氟胞嘧啶/两性霉素 B 可作为挽救治疗方案,但需更多研究进一步证实其有效性。此外,除了有效的抗真菌治疗外,改善患者基础疾病,如促进中性粒细胞恢复和控制感染源等也可提高患者生存率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)全体成员, 国家卫生健康委全国真菌病监测网(CFDSS), 侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室, 等. 中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)2020—2021 年度研究报告[EB/OL]. (2024-05-)[2024-07-01]. <https://chifnet.microonline.cn/index>.
- [2] China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) Study Group, China Fungal Disease Surveillance System (CFDSS), Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, et al. Report of China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) in 2020—2021[EB/OL]. (2024-05)[2024-07-01]. <https://chifnet.microonline.cn/index>.
- [3] Nobrega de Almeida J, Francisco EC, Holguín Ruiz A, et al. Epidemiology, clinical aspects, outcomes and prognostic factors associated with *Trichosporon* fungaemia: results of an international multicentre study carried out at 23 medical centres[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(7): 1907—1915.
- [4] Chen SCA, Perfect J, Colombo AL, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(12): e375—e386.
- [5] Quintana JL, Carreras X, Salcedo AS, et al. Mycotic aneurysms due to *Trichosporon asahii* in a patient with ulcerative colitis under immunosuppression[J]. IDCases, 2023, 32: e01794.
- [6] Li HT, Guo MH, Wang CM, et al. Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years[J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e169.
- [7] Benelli JL, Basso RP, Grafulha TW, et al. Fungal bloodstream co-infection by *Trichosporon asahii* in a COVID-19 critical patient: case report and literature review[J]. Mycopathologia, 2022, 187(4): 397—404.
- [8] Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20: 76—98.
- [9] Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, et al.

- Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2001, 39(3): 161 – 164.
- [9] Panagopoulou P, Evdoridou J, Bibashi E, et al. *Trichosporon asahii*: an unusual cause of invasive infection in neonates[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(2): 169 – 170.
- [10] Yildiran A, Küçükökdük S, Saniç A, et al. Disseminated *Trichosporon asahii* infection in a preterm[J]. Am J Perinatol, 2003, 20(5): 269 – 271.
- [11] Chan-Tack KM. Fatal *Trichosporon asahii* septicemia in a Guatemalan farmer with acute lymphoblastic leukemia[J]. South Med J, 2005, 98(9): 954 – 955.
- [12] Asada N, Uryu H, Koseki M, et al. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(4): e39 – e41.
- [13] Karabay O, Madariaga MG, Kocoglu E, et al. *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with non-hematological malignancy[J]. Jpn J Infect Dis, 2006, 59(2): 129 – 131.
- [14] O’Gorman C, McMullan R, Webb CH, et al. *Trichosporon asahii*. Blood-stream infection in a non-cancer patient receiving combination antifungal therapy[J]. Ulster Med J, 2006, 75(3): 226 – 227.
- [15] Kim YJ, Kim SI, Kim YR, et al. Successful treatment of septic shock with purpura fulminans caused by *Trichosporon asahii* in an immunocompetent patient[J]. Ann Clin Lab Sci, 2007, 37(4): 366 – 369.
- [16] Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, et al. Breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin[J]. Infection, 2008, 36(1): 68 – 70.
- [17] Baraboutis I, Belesiotou E, Platsouka E, et al. Poststernotomy sternal osteomyelitis and mediastinitis by *Trichosporon asahii*: a rare occurrence with a grave prognosis[J]. Mycoses, 2010, 53(3): 272 – 274.
- [18] Servonnet A, Bourgault M, Trueba F, et al. Disseminated *Trichosporon asahii* infection [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2010, 68(3): 363 – 366.
- [19] 栗方, 曹彬, 刘颖梅, 等. 阿萨希毛孢子菌致血流感染一例[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2): 185 – 186.
- Li F, Cao B, Liu YM, et al. A case of bloodstream infection caused by *Trichosporon asahii*[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2011, 34(2): 185 – 186.
- [20] Ozkaya-Parlakay A, Karadag-Oncel E, Cengiz AB, et al. *Trichosporon asahii* sepsis in a patient with pediatric malignancy [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(1): 146 – 149.
- [21] Karapinar DY, Karadaş N, Yazici P, et al. *Trichosporon asahii*, sepsis, and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with hematologic malignancy[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2014, 31(3): 282 – 284.
- [22] Basu S, Tilak R, Kumar A. Multidrug-resistant *Trichosporon*: an unusual fungal sepsis in preterm neonates[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(4): 202 – 206.
- [23] Tanyildiz HG, Yesil S, Toprak S, et al. Two case presentations infected by *Trichosporon asahii* and treated with voriconazole successfully [J]. Case Rep Infect Dis, 2015, 2015: 651315.
- [24] 李婷, 薛胜利, 陈延斌. 阿萨希毛孢子菌血流感染二例[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(30): 2488.
- Li T, Xue SL, Chen YB. Two cases of bloodstream infection caused by *Trichosporon asahii*[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(30): 2488.
- [25] Fernández-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, et al. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain[J]. Med Mycol, 2017, 55(2): 125 – 136.
- [26] Nguyen JK, Schlichte MJ, Schady D, et al. Fatal disseminated *Trichosporon asahii* fungemia in a child with acute lymphoblastic leukemia and a morbilliform eruption[J]. Pediatr Dermatol, 2018, 35(1): e86 – e87.
- [27] Cardenas-de la Garza JA, Ancer-Arellano J, Cuellar-Barboza A, et al. Disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukemia[J]. J Dermatol, 2019, 46(4): e128 – e129.
- [28] Go SE, Lee KJ, Kim Y, et al. Catheter-related *Trichosporon asahii* bloodstream infection in a neutropenic patient with myelodysplastic syndrome[J]. Infect Chemother, 2018, 50(2): 138 – 143.
- [29] Ramírez I, Moncada D. Fatal disseminated infection by *Trichosporon asahii* under voriconazole therapy in a patient with acute myeloid leukemia: a review of breakthrough infections by *Trichosporon* spp[J]. Mycopathologia, 2020, 185(2): 377 – 388.
- [30] Raju DS, Sugunan A, Keechilattu P, et al. Chemoport-related fungemia caused by *Trichosporon asahii*[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2020, 42(3): e193 – e194.
- [31] Ding CH, Khaithir TMN, Wahab AA, et al. *Trichosporon asahii* fungaemia in an immunocompetent polytrauma patient who received multiple antibiotics[J]. Malays J Pathol, 2020, 42(2): 293 – 296.
- [32] Itoh K, Iwasaki H, Negoro E, et al. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia by the combination therapy of fluconazole and liposomal amphotericin B in a patient with follicular lymphoma[J]. Mycopathologia, 2021, 186(1): 113 – 117.
- [33] 叶丽, 高灵素, 丁美琪, 等. 阿萨希毛孢子菌致白血病患者血流感染 1 例[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(2): 125 – 127.
- Ye L, Gao LS, Ding MQ, et al. *Trichosporon asahii* sepsis in a patient with acute myeloid leukemia and literature review [J]. Chinese Journal of Mycology, 2021, 16(2): 125 – 127.
- [34] Parrozzani R, Marchione G, Midena G. Endogenous *Trichosporon asahii* retinitis[J]. Ophthalmology, 2022, 129(1): 66.
- [35] Wang N, Tang JY, Wang Z, et al. *Trichosporon asahii* infection in an extremely preterm infant in China[J]. Infect Drug

Resist, 2022, 15: 6495 – 6499.

[36] Spiliopoulou A, Lekkou A, Vrioni G, et al. Fungemia due to rare non-*Candida* yeasts between 2018 and 2021 in a Greek tertiary care university hospital[J]. J Mycol Med, 2023, 33 (3): 101386.

[37] Lopacinski A, Kim C, Khreis M. A case of fatal invasive trichosporonosis in the setting of immunosuppression and post-COVID-19 pneumonia[J]. Cureus, 2023, 15(2): e35079.

[38] 李继霞, 闵彦. 骨髓移植患者血流混合感染阿萨希毛孢子菌及棒状大孢酵母 1 例[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(4): 340 – 343.

Li JX, Min Y. A case of mixed bloodstream infection of *Trichosporon asahii* and *Magnusiomyces clavatus* in a patient with bone marrow transplantation[J]. Chinese Journal of Mycology, 2023, 18(4): 340 – 343.

[39] Castano G, Yarrarapu SNS, Mada PK. Trichosporonosis[M]// StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[40] de Almeida Júnior JN, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* infection; a systematic review on a re-emerging fungal pathogen [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1629.

[41] Guo LN, Yu SY, Hsueh PR, et al. Invasive infections due to *Trichosporon*: species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(2): e01505 – e01518.

[42] Santos FA, Leite-Andrade MC, Vasconcelos MA, et al. *Trichosporon inkin* fungemia case report: clinical and laboratory management[J]. Future Microbiol, 2022, 17: 81 – 87.

[43] Oz Y, Onder S, Alpaslan E, et al. Does concomitant bacteraemia hide the fungi in blood cultures? An *in vitro* study[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(7): 944 – 948.

[44] Suzuki K, Nakase K, Kyo T, et al. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies [J]. Eur J Haematol, 2010, 84(5): 441 – 447.

[45] 于淑颖. 中国多中心侵袭性感染毛孢子菌流行病学、致病力和唑类耐药机制及乙酰转移酶调控因子 Gcn5 对光滑念珠菌耐药性和致病力的调控机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.

Yu SY. Multicenter study of epidemiology, pathogenicity and azoles resistance mechanism of *Trichosporon species* causing invasive infection in China & mechanism study of histone acetylation regulator Gcn5 mediates drug resistance and pathogenicity in *Candida glabra* [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.

[46] Liao Y, Lu XL, Yang ST, et al. Epidemiology and outcome of *Trichosporon* fungemia: a review of 185 reported cases from 1975 to 2014 [J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2 (4): ofv141.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式:蔡莉莉,林志航,郭如意,等. 白血病患者阿萨希毛孢子菌血流感染 1 例并文献复习[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24 (5): 609 – 617. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20256700.

Cite this article as: CAI Lili, LIN Zhihang, GUO Ruyi, et al. Bloodstream infection caused by *Trichosporon asahii* in an acute leukemia patient: a case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(5): 609 – 617. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20256700.