

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20257008

· 病例报告 ·

## 艾沙康唑联合肺叶切除术成功治疗肺小孢根霉合并曲霉菌混合感染 1 例

段圆方<sup>1</sup>, 徐采云<sup>2</sup>, 潘引鹏<sup>3</sup>, 张春芳<sup>4</sup>, 宋甲富<sup>1</sup>

(连云港市第一人民医院 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 重症医学科; 3. 胸外科; 4. 病理科, 江苏 连云港 222002)

**[摘要]** 本文报告 1 例肺部小孢根霉合并曲霉混合感染患者的临床特征及诊疗过程。患者既往有 2 型糖尿病, 本次因糖尿病酮症酸中毒合并肺炎入院, 临床表现为咳嗽、咳痰伴发热; 影像学显示双肺炎性病变(右肺为主)伴局部实变。支气管肺泡灌洗液(BALF)涂片及半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)均为阴性, 宏基因组二代测序(mNGS)早期检出小孢根霉及曲霉核酸序列, 同时合并肺炎克雷伯菌和新型冠状病毒感染。最终病理确诊为肺毛霉病合并侵袭性肺曲霉病。经艾沙康唑抗真菌治疗联合右肺中下叶切除术, 患者获得临床治愈。

**[关键词]** 小孢根霉; 肺曲霉病; 艾沙康唑; 肺叶切除术

**[中图分类号]** R519.8

### Successful treatment of mixed pulmonary infection with *Rhizopus microspores* and *Aspergillus* using isaconazole combined with lobectomy: one case report

DUAN Yuanfang<sup>1</sup>, XU Caiyun<sup>2</sup>, PAN Yinpeng<sup>3</sup>, ZHANG Chunfang<sup>4</sup>, SONG Jiafu<sup>1</sup> (1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine; 2. Department of Critical Care Medicine; 3. Department of Thoracic Surgery; 4. Department of Pathology, The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China)

**[Abstract]** This paper reports the clinical characteristics as well as diagnosis and treatment processes of a patient with mixed pulmonary infection of *Rhizopus microspores* and *Aspergillus*. The patient had history of type 2 diabetes mellitus, and was admitted to the hospital due to diabetes ketoacidosis complicated with pneumonia. Clinical manifestations included cough, expectoration, and fever. Imaging examination showed inflammatory lesions of bilateral lungs (mainly in the right lung) associated with local consolidation. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) smears and galactomannan antigen test (GM test) were both negative. Nucleic acid sequences of *Rhizopus microspores* and *Aspergillus* were detected by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) at the early stage, while complicated infection of *Klebsiella pneumoniae* and COVID-19 were also found. The final pathological diagnosis was pulmonary mucormycosis combined with invasive pulmonary aspergillosis. The patient achieved clinical curing through the combination of isaconazole antifungal treatment and lobectomy of the right middle-lower lobes.

**[Key words]** *Rhizopus microspores*; pulmonary aspergillosis; isaconazole; lobectomy

小孢根霉是一种植物真菌病原体, 其菌丝可侵袭血管导致组织梗死和坏死, 为毛霉病最常见病原体之一<sup>[1-2]</sup>。毛霉病成人病死率高达 20%~100%<sup>[3]</sup>, 好发于免疫功能低下人群, 如实体器官或造血干细

胞移植受者、血糖控制不佳、接受免疫抑制治疗、新型冠状病毒感染(COVID-19)及严重创伤的患者<sup>[2,4]</sup>。本文报告 1 例肺部小孢根霉合并曲霉菌混合感染病例, 分析其临床特征、诊断及治疗过程, 以期为临床

**[收稿日期]** 2024-09-25

**[作者简介]** 段圆方(1990-), 女(汉族), 山东省菏泽市人, 主治医师, 主要从事肺部感染及气道疾病的临床研究。

**[通信作者]** 宋甲富 E-mail: 373724091@qq.com

诊治提供参考。

## 1 病例资料

患者男性,55 岁,因“咳嗽、咳痰 10 余天,发热 8 d”于 2023 年 6 月 27 日收治某院呼吸与危重症医学科。患者 10 余天前出现咳嗽、咳黄褐色痰,无咯血,门诊胸部 CT 示右下肺斑片状渗出影(图 1-①),8 天前出现发热,峰值体温 38.2℃,伴口干、多饮、多尿症状,动脉血气分析示代谢性酸中毒(pH 7.24)伴高钾血症(血钾 6.13 mmol/L),随机血糖 27.8 mmol/L,尿酮体(+++),诊断为“2 型糖尿病,酮症酸中毒,社区获得性肺炎”,收住内分泌科。给予补液、降糖、吸氧及抗感染治疗[亚胺培南/西司他丁(1 g,静脉滴注,q12h)联合左氧氟沙星(0.5 g,静脉滴注,qd)],治疗 1 周后,患者酸中毒纠正(pH 7.39),但仍反复发热(峰值体温 38.0℃),复查胸部 CT 示肺部病变进展(图 1-②),遂转入呼吸与危重症医学科继续治疗。体格检查:血压 104/74 mmHg,呼吸 26 次/min,神志淡漠,口唇无发绀,右肺呼吸音减弱,双下肺可闻及湿啰音,心率 93 次/min,其余体格检查未见异常。6 月 26 日查血常规示白细胞计数  $12.51 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 115 g/L,血小板计数  $282 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白 122.96 mg/L,降钙素原 0.07 ng/mL。(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测(G 试验)和半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)结果均为阴性。入院诊断:肺部感染,2 型糖尿病。

6 月 28 日首次行支气管镜检查:镜下见右肺中间段支气管及中、下叶支气管管腔狭窄变形,管腔表面覆盖大量黄白色坏死物质,经镜下冲洗及负压吸引未见脱落(图 1-③、④)。支气管肺泡灌洗液(BALF)细菌涂片:见中等量革兰阴性杆菌;真菌涂片、抗酸染色均阴性,细菌培养检出肺炎克雷伯菌,药敏试验结果显示对阿莫西林/克拉维酸、头孢吡肟、头孢唑肟、莫西沙星、环丙沙星及亚胺培南敏感。6 月 29 日 BALF 宏基因组二代测序(mNGS)结果显示,(1)细菌:副流感嗜血杆菌(序列数 182 553,相对丰度 68.49%),肺炎克雷伯菌(序列数 799 921,相对丰度 29.99%);(2)真菌:小孢根霉(序列数 563,相对丰度 68.41%),光滑念珠菌(序列数 116,相对丰度 14.09%),白念珠菌(序列数 61,相对丰度 7.41%),烟曲霉(序列数 17,相对丰度 2.07%);病毒:新型冠状病毒(序列数 881,相对丰度 88.54%)。

遂建立病原学诊断:肺部混合感染(小孢根霉肺炎、侵袭性肺曲霉病、肺炎克雷伯菌肺炎、新型冠状病毒肺炎)。

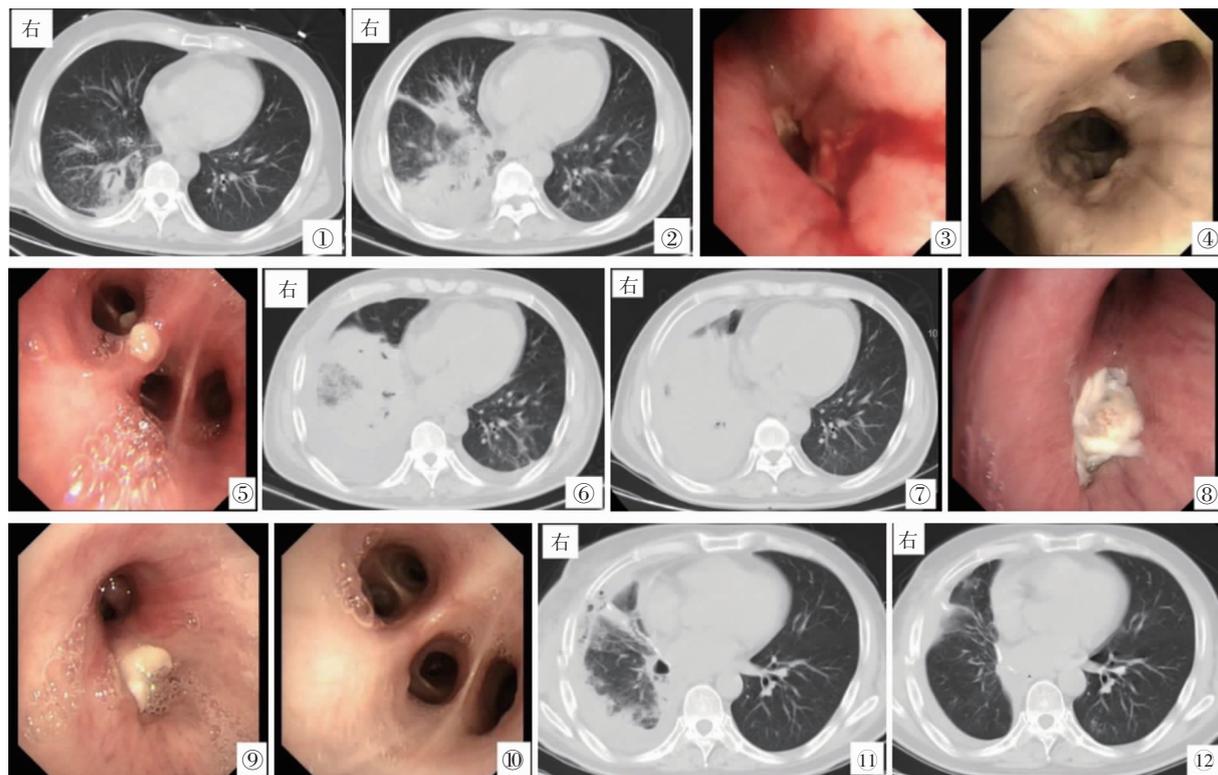
基于病原学检查结果及患者肺部混合感染状况,制定以下初始治疗策略:继续控制血糖,根据患者药敏试验结果抗细菌治疗(降阶梯方案),采用环丙沙星(0.2 g,静脉滴注,q12h)联合阿莫西林/克拉维酸(1.2 g,静脉滴注,q8h),疗程 2 周。因患者考虑经济及药物不良反应等原因暂未行抗真菌治疗,且由于非 COVID-19 重症患者,肺部病变不符合新型冠状病毒肺炎表现,且已超过抗病毒治疗的时间窗,未予抗病毒治疗。治疗 1 周后,患者咳嗽、咳痰症状减轻,痰液颜色变淡,但峰值体温仍维持在 38.5℃。7 月 5 日第二次支气管镜检查示,右肺中间段支气管仍见管腔狭窄变形,表面覆盖大量白色坏死物,左下叶基底段支气管新见白色坏死物附壁(图 1-⑤),镜下表现符合真菌感染特征,遂启动抗真菌治疗。由于小孢根霉对伏立康唑不敏感,选用艾沙康唑静脉滴注(前 48 h 剂量为 200 mg,q8h;后维持剂量为 200 mg,qd,总疗程 15 d)。抗真菌治疗 6 d 后患者咳嗽、咳痰减轻,体温恢复正常,但复查胸部 CT 示右下肺实变较前进一步增大,且左下肺新发条索影及磨玻璃影(图 1-⑥)。

7 月 20 日患者自行转至南京某医院继续治疗,使用艾沙康唑(200 mg,静脉滴注,qd)联合两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物(300 mg,静脉滴注,qd)及两性霉素 B 雾化(5 mg,bid)治疗。治疗 1 个月后(8 月 20 日)患者病情稳定转回首次就诊医院呼吸与危重症医学科。8 月 22 日复查胸部 CT 示右肺中下叶肺不张伴实变,左肺病变较前吸收(图 1-⑦)。8 月 24 日第三次支气管镜检查示,右肺中间段支气管被黄白色坏死物完全堵塞(图 1-⑧),实验室检查发现肾功能损伤(血肌酐 113.4  $\mu$ mol/L),遂停用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物,联合抗真菌治疗共 34 d。影像学及气管镜下表现均提示右肺病灶持续进展,8 月 30 日转至胸外科手术治疗,术中探查见右肺中、下叶完全肺不张伴实变,右肺上叶未受累,遂行胸腔镜下右肺中、下叶切除术,围手术期及术后持续艾沙康唑治疗(200 mg,静脉滴注,qd)。术后病理检查(图 2):右肺中、下叶切除标本示急慢性炎症伴脓肿形成,局部坏死,可见曲霉及毛霉菌丝。9 月 18 日第四次气管镜检查(图 1-⑨、⑩)示,右肺中间段支气管见少量黄色坏死物(病理

检查:坏死组织伴少量炎性细胞浸润),右肺上叶及左肺各段支气管管腔通畅。9月19日复查 BALF mNGS 未发现真菌。

9月20日患者出院,序贯口服艾沙康唑(200 mg,

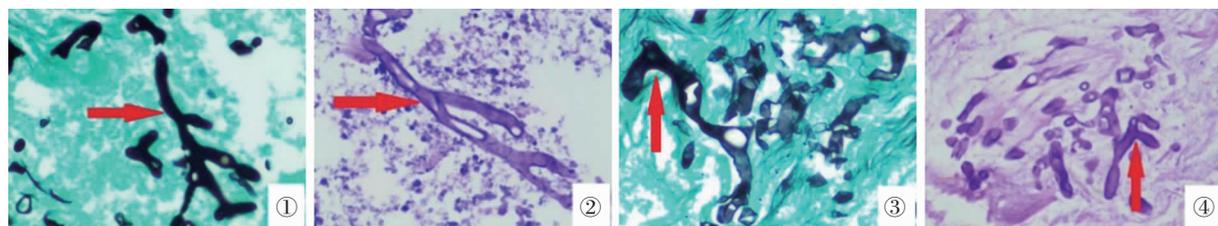
qd)至术后 45 d 停药,累计抗真菌疗程 101 d。术后半月及 3 个月随访,复查胸部 CT 示右肺病变逐步好转(图 1-⑪、⑫),术后 1 年门诊随访,患者一般情况好,无明显呼吸道症状。



注:①CT 示右下肺渗出(2023 年 6 月 18 日);②CT 示右下肺病变进展(2023 年 6 月 26 日);③气管镜示右肺中间段支气管(2023 年 6 月 28 日);④气管镜示右肺下叶(2023 年 6 月 28 日);⑤气管镜示左肺下叶基底段(2023 年 7 月 5 日);⑥CT 示右下肺实变较前进一步扩大,出现双侧胸腔积液,左下肺新发条索影和磨玻璃影(2023 年 7 月 11 日);⑦CT 示右肺中下叶不张伴实变,右侧少量胸腔积液,左肺病变吸收(2023 年 8 月 22 日);⑧气管镜示右肺中间段支气管开口(2023 年 8 月 24 日);⑨气管镜示右主支气管(2023 年 9 月 18 日);⑩气管镜示左肺下叶(2023 年 9 月 18 日);⑪CT 示右肺术后(2023 年 9 月 14 日);⑫CT 示右肺术后(2023 年 12 月 07 日)。

图 1 患者胸部 CT 及气管镜检查结果

Figure 1 Chest CT and bronchoscopy results of the patient



注:①②为曲霉菌,显微镜下见细长均匀的菌丝,有隔膜,呈 45°锐角分支;六胺银染色(①,400×)和过碘酸雪夫染色(②,400×)。③④为毛霉菌,显微镜下见宽大的透明菌丝,无(少)隔膜,近直角分支;六胺银染色(③,400×)和过碘酸雪夫染色(④,400×)。

图 2 患者右肺手术标本组织病理学检查结果

Figure 2 Histopathological results of surgical specimens from the patient's right lung

## 2 讨论

本病例经病理确诊为肺毛霉病(小孢根霉感染)合并侵袭性肺曲霉病,同时存在肺炎克雷伯菌感染及 COVID-19。通过 mNGS 早期明确病原学诊断,积极使用抗真菌药物治疗的同时,通过 4 次支气管镜检查直接观察镜下表现,及时行外科手术治疗,感染灶完全清除,使患者成功治愈。本病例治疗成功的关键首先在于早期明确毛霉病诊断。传统毛霉病诊断有赖于直接镜检,多采用过碘酸雪夫染色或六胺银染色,显微镜下观察到宽大(直径 7~15  $\mu\text{m}$ )、无(少)隔、近直角分支的透明菌丝提示毛霉菌丝<sup>[5]</sup>。而 mNGS 可进行分子水平检测,无偏倚的检出真菌、病毒及细菌等病原体,从而提高毛霉病的诊断率<sup>[6]</sup>。本例患者存在控制不佳的糖尿病,即免疫功能受损的基础疾病,需警惕混合感染及罕见感染,因此,在起病初期行 BALF mNGS 检测<sup>[5-6]</sup>,使毛霉和曲霉感染得到及时诊断。

结合患者临床资料对 mNGS 结果解读如下:

(1)真菌方面。患者存在未控制的糖尿病、COVID-19 及广谱抗菌药物使用等危险因素<sup>[2,4]</sup>,胸部 CT 示炎症渗出伴右下肺不张,气管镜下表现符合真菌感染特征。结合临床,考虑小孢根霉及烟曲霉为致病菌。原发性念珠菌肺炎罕见,多由血行播散所致继发性肺炎,因此呼吸道标本检出的念珠菌多考虑定植或污染<sup>[7]</sup>。(2)细菌方面。mNGS 检出肺炎克雷伯菌,与 BALF 细菌涂片及培养结果一致。同时副流感嗜血杆菌序列数及丰度较高,临床考虑肺炎克雷伯菌感染,不排除合并副流感嗜血杆菌感染可能。(3)病毒方面。mNGS 检出新型冠状病毒序列,结合流行病学史及患者急性起病,考虑存在 COVID-19。综上所述,通过支气管镜检查并送检 BALF 行 mNGS 检测,患者迅速获得病原学诊断(临床诊断):小孢根霉肺炎、侵袭性肺曲霉病、肺炎克雷伯菌肺炎及 COVID-19。该患者起病表现为混合感染,以真菌感染为主,且术后组织病理学检查确诊为肺毛霉病合并侵袭性肺曲霉病。

精准的药物治​​疗是治疗成功的第二个关键。因患者为混合感染:(1)抗细菌治​​疗方面。患者病情危重,进展迅速,为覆盖肺炎克雷伯菌及副流感嗜血杆菌,依据药敏试验结果选用含酶抑制剂的阿莫西林/克拉维酸,以及最低抑菌浓度(MIC)值显著低于折

点的环丙沙星。(2)抗真菌治​​疗方面。艾沙康唑可有效覆盖曲霉和毛霉感染<sup>[5,8-9]</sup>,同时在疾病进展期联合静脉及雾化吸入两性霉素 B,有助于控制病情。指南建议肺毛霉病的药物治疗疗程通常为数周至数月,具体取决于感染程度及基础疾病<sup>[9]</sup>。然而,临床实践工作中仍难以准确把握停药时机,mNGS 检验可为停药决策提供参考。本例患者在规范抗真菌治​​疗 2 个月并成功行手术治疗后,复查 BALF mNGS 未检出曲霉及小孢根霉基因序列,遂于术后第 45 天停用艾沙康唑。患者抗真菌总疗程为 101 d,最终达到临床治愈。

选择合适的手术时机是治疗成功的第三个关键。肺毛霉病是一种具有高度血管侵袭性的感染,常伴广泛血管血栓形成和组织坏死,致使抗真菌药物难以充分渗透至感染病灶<sup>[10-11]</sup>,及时手术切除受累组织是根治毛霉病的关键<sup>[12]</sup>。然而,目前尚缺乏大规模系列研究明确最佳手术时机以最大程度降低肺毛霉病病死率,现有研究<sup>[13]</sup>表明,手术时机取决于感染范围及患者全身状况。本例患者为混合感染,经规范抗细菌及抗真菌治​​疗后,全身状况明显改善,影像学显示左肺病变吸收;但系列支气管镜检查示右肺中间段支气管病灶持续进展直至完全阻塞支气管,且联合两性霉素 B 治​​疗后出现肾功能损伤,提示内科治​​疗受限,故及时行手术治疗。肺毛霉病手术治疗面临两大挑战:致密胸膜粘连和血管侵犯<sup>[13]</sup>,致使多数患者无法实施胸腔镜手术而需转为开胸手术<sup>[14]</sup>,部分患者甚至因致命性大咯血而丧失手术机会。本例患者虽病情进展后出现胸腔积液,术中见重度胸膜粘连,但仍成功完成病灶完整切除,表明基于支气管镜表现选择的手术时机恰当。

毛霉病的成功治​​疗需要多模式干预,包括:纠正基础疾病或潜在的危险因素、早期足量应用抗真菌药物、选择合适时机完整切除感染组织以及辅助治​​疗<sup>[9]</sup>。本例患者在积极控制血糖,使用抗真菌药物治​​疗的同时,通过多次支气管镜检查评估,最终选择适当时机行右肺中、下叶切除术并获得治愈。但本病例治​​疗过程中存在以下不足:(1)病原学确诊后,因患者顾虑药物不良反应及治​​疗费用,未能及时开始抗真菌治​​疗;(2)细菌感染在病程中的确切影响及抗细菌疗程的优化方案有待进一步探讨。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Gryganskyi AP, Golan J, Dolatabadi S, et al. Phylogenetic and phylogenomic definition of *Rhizopus* species[J]. G3 (Bethesda), 2018, 8(6): 2007–2018.
- [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] 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.
- [4] Selarka L, Sharma S, Saini D, et al. Mucormycosis and COVID-19: an epidemic within a pandemic in India[J]. Mycoses, 2021, 64(10): 1253–1260.
- [5] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597–605.  
Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association, Chinese Mucormycosis Expert Consensus Group. Expert consensus on diagnosis and management of mucormycosis in China[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2023, 62(6): 597–605.
- [6] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681–689.  
Editorial Board of *Chinese Journal of Infectious Diseases*. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(11): 681–689.
- [7] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5–17.  
Chinese Adult Candidiasis Diagnosis and Management Expert Consensus Group. Chinese consensus on the diagnosis and management of adult candidiasis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(1): 5–17.
- [8] 中国医师协会呼吸医师分会危重症学组, 中华医学会呼吸病学分会. 重症新型冠状病毒感染合并侵袭性肺曲霉病和肺毛霉病诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(1): 10–23.  
Critical Care Medicine Group of Chinese Association of Chest

Physicians, Chinese Thoracic Society. Expert consensus on diagnosis and treatment of severe COVID-19 associated pulmonary aspergillosis and mucormycosis[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2024, 47(1): 10–23.

- [9] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405–e421.
- [10] Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy[J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57(4): 1044–1050.
- [11] Hamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Pulmonary mucormycosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(6): 693–702.
- [12] Brown RB, Johnson JH, Kessinger JM, et al. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem [J]. Ann Thorac Surg, 1992, 53(5): 854–855.
- [13] Pulle MV, Puri HV, Asaf BB, et al. Outcomes of early antifungal therapy with aggressive surgical resection in pulmonary mucormycosis[J]. Lung India, 2021, 38(4): 314–320.
- [14] Shao WP, Zhang J, Ma SW, et al. Characteristics of pulmonary mucormycosis and the experiences of surgical resection[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(3): 733–740.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**段圆方,徐采云,潘引鹏,等.艾沙康唑联合肺叶切除手术成功治疗肺小泡根霉合并曲霉菌混合感染 1 例[J].中国感染控制杂志,2025,24(6):859–863. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20257008.

**Cite this article as:** DUAN Yuanfang, XU Caiyun, PAN Yin-peng, et al. Successful treatment of mixed pulmonary infection with *Rhizopus microspores* and *Aspergillus* using isaconazole combined with lobectomy: one case report[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(6): 859–863. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257008.