

肺移植术后肺接合菌病 1 例

袁小玲, 郭伟洪, 吕燕华, 缪卓峰, 林宇鹏, 夏秀琼, 黄锡坤

关键词: 肺移植术; 接合菌病, 肺; 诊断; 治疗

中图分类号: R519 文献标识码: D 文章编号: 1009-7708(2016)06-0794-03

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.06.022

One case report of zygomycete infection after lung transplantation

YUAN Xiaoling, GUO Weihong, LÜ Yanhua, MIAO Zhuofeng, LIN Yupeng, XIA Xiuqiong, HUANG Xikun. (Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Zhongshan City, Zhongshan Guangdong 528403, China)

肺接合菌病 (zygomycosis) 是接合菌属侵袭肺部引起的较罕见的真菌病。近期本院收治 1 例肺移植术后并发肺接合菌病患者, 用泊沙康唑口服联合两性霉素 B 雾化治疗获得成功, 现报道如下。

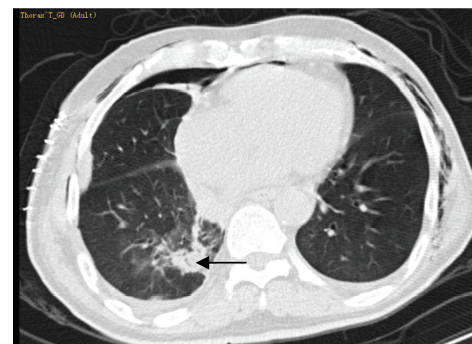
1 临床资料

患者男, 69 岁。反复气促 4 年余, 再发加重 3 d 于 2015 年 7 月 27 日入院。入院诊断: ①特发性肺动脉高压; ②肺动脉血栓形成; ③慢性肺源性心脏病, 心律失常, 窦性心动过速, 偶发室性早搏, 心功能 III 级。患者有肺移植适应证, 于 2015 年 7 月 29 日在我院行双侧序贯式同种异体肺移植联合右侧肺动脉切开取栓术。

术后第 5 天出现低热, 体温 38 °C, 无咳嗽、咯痰 (考虑与移植肺的咳嗽反射消失有关), 查血象, WBC $12.12 \times 10^9/L$, NE 0.894 1, Hb 120 g/L, PLT: $87 \times 10^9/L$, 胸部 CT 示右下肺内侧基底段小片状实变灶, 边缘模糊, 内见结节状内容物及“空气半月征”, 周围肺野伴磨玻璃样渗出灶, 考虑右下肺真菌感染 (曲霉球), 见图 1。术后第 1 和第 5 天气管镜见右侧支气管血性分泌物流出, 右侧支

气管吻合口及以下覆盖坏死物, 黏膜表面可见霉菌样短毛绒样物, 见图 2。微生物检查: 分别于 8 月 1 日、8 月 5 日、8 月 7 日、8 月 11 日先后 4 次经支气管镜留取右侧支气管及其以下呼吸道分泌物、支气管黏膜坏死物, 分离培养出霉菌, 菌种鉴定均为同一菌种: 毛霉科, 犁头霉属, 蓝色犁头霉, 未分离出其他致病菌。血、尿、导管等细菌及真菌培养无菌生长。

术后抗感染经验性覆盖细菌 (哌拉西林-他唑巴坦 4.5 g, 静脉滴注, 每 8 小时 1 次, 连续 12 d)、病毒 (更昔洛韦 0.25 g/d, 静脉滴注, 连续 21 d)、真菌 (米卡芬净 100 mg, 静脉滴注, 两性霉素 B



A small pulmonary consolidation with nodules inside and air crescent sign in the medial basal segment of the right lower lobe with blurred edges, surrounded by ground-glass opacities.

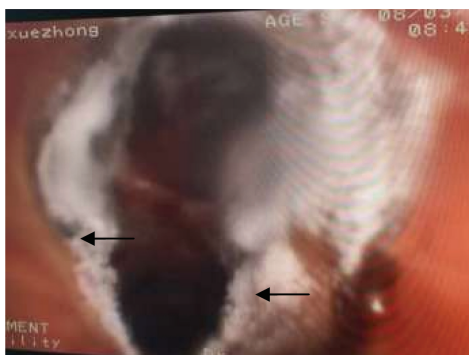
图 1 胸部 CT 图像

Figure 1 Chest CT scan image

作者单位: 广东省中山市人民医院呼吸科, 广东中山 528403。

作者简介: 袁小玲 (1962—), 女, 学士, 主任医师, 主要从事哮喘及肺部感染诊治研究。

通信作者: 袁小玲, E-mail: bonnieyzs@126.com。



Necrotic material covering the right bronchial anastomosis and the lower part. Mold-like fluffy material was observed on the mucosal surface.

图 2 支气管镜检查图像

Figure 2 Bronchoscopy examination

25 mg 雾化吸入每日 2 次), 予他克莫司、吗替麦考酚酯、甲泼尼龙抗排斥, 并定期纤维支气管镜(纤支镜)清理气道坏死物及对症治疗。术后 5 d 发现右侧支气管吻合口及以下覆盖霉菌样短毛绒样物并分离出霉菌后, 临床高度怀疑毛霉感染, 因米卡芬净抗菌谱不能覆盖毛霉菌, 遂加用泊沙康唑 400 mg, 口服, 每日 2 次, 微生物结果回报为犁头霉感染后停用米卡芬净, 继续泊沙康唑联合两性霉素 B 目标治疗。8 d 后支气管镜下见右侧支气管吻合口短毛绒样物消失, 坏死物及血性分泌物减少。治疗 2 个月后于 10 月 8 日复查胸部 CT 示右下肺感染及胸腔积液吸收。泊沙康唑连续使用 4 个月后停药, 总剂量 96 000 mg。两性霉素 B 连续雾化吸入 2 周后减量(25 mg 雾化吸入, 每日 2 次, 周 1、3、5 疗法), 持续 3 个月后停药, 共使用 4 个月。治疗期间患者他克莫司 FK506 浓度有波动, 每周根据 FK506 浓度调整他克莫司药量, 治疗期间无恶心、呕吐等不良反应出现, 肝肾功能正常, 痰菌清除。

2 讨论

肺接合菌病是罕见的且有较高病死率的肺部真菌感染, 早期文献报道病死率可达 100%^[1]。接合菌病的致病菌属大多为接合菌纲下的毛霉目。由毛霉目引起的病变称为毛霉病, 最常见的致病种属为毛霉属、根霉属和犁头霉属。

毛霉病是人类最常见的接合菌病, 病情较重, 主要发生在免疫抑制宿主。实体器官移植尤其是肺移植、应用免疫抑制剂、糖尿病等是该病的易感人群。该病一般急性或亚急性起病, 病情通常比较严重。临床表现有发热、咳嗽、咯血、胸痛和呼吸困难等, 常见的影像学表现为进行性、均质性肺叶或肺段的实变, 也可表现为单个或多发

性肺结节或肿块, 上叶病变多见, 其次为下叶, 超过 40% 患者出现空洞, 空气半月征较曲霉肺炎少见, 一旦出现上述表现提示患者有可能出现大咯血, 但预后却相对良好^[2]。真菌抗原检测如 G 试验、GM 试验等在接合菌感染时均为阴性。痰液、针吸液及支气管肺泡灌洗液培养阳性率均小于 5%, 血培养的阳性率更低。对病原菌种属的鉴定主要依靠菌落形态和真菌的显微镜下形态, 组织病理学是接合菌病诊断的金标准。本例患者为肺移植术后, 属易感人群, 术后 5 d 即表现出明显感染迹象, 起病急, 我们对其早期进行影像学及纤支镜检查, 早期发现病变并准确分离出病原菌, 是该病例治疗成功的关键之一。

根据欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协助组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组(EORTC/MSG)共识组侵袭性真菌病修订定义^[3], 本例患者符合侵袭性真菌病拟诊标准, 拟诊为: 肺接合菌病(毛霉目毛霉科犁头霉属蓝色犁头霉感染)。拟诊依据如下: ①宿主因素。肺移植患者, 正在使用抗排斥免疫抑制药物。②临床标准。患者有发热, 虽无咳嗽咯血症状, 但支气管镜检发现右侧支气管血性分泌物流出, 胸部 CT 发现右下肺片状实变灶, 内见结节状内容物及“空气半月征”, 周围肺野伴磨玻璃样渗出灶, 符合霉菌肺炎特征; 纤支镜下改变: 右侧支气管黏膜表面见霉菌样短毛绒样物。③微生物标准。送检的右侧支气管及其以下呼吸道分泌物、支气管黏膜坏死物分离出蓝色犁头霉。接合菌病确诊的金标准是组织病理学和组织培养, 遗憾的是我们未对其进行组织活检及培养。

对肺接合菌病, 无论体内还是体外药敏试验均表明两性霉素 B 仍然是最有效的首选药物, 尤其是器官移植患者有较高的有效率, 其次就是泊沙康唑。伏立康唑、氟康唑、5-氟胞嘧啶和棘白霉素类则对接合菌无效^[4-7]。

静脉应用两性霉素 B 对接合菌病有良好的临床疗效, 却有较大的不良反应, 我们术后使用的是两性霉素 B 雾化疗法, 按照药物说明书, 推荐局部用药剂量是 5~10 mg/次, 配成 0.01%~0.02% 的浓度, 每日 2~3 次, 我们短期内使用较大剂量 25 mg 每日 2 次, 2 周后减量。虽然患者用药期间未发现不良反应, 且给药前签署超剂量药物使用知情同意书, 但建议临床仍需按药物说明书推荐的剂量使用。

泊沙康唑是 2006 年美国食品药品监督管理局

(FDA) 批准上市的新型广谱抗真菌药物, 对接合菌的抗菌活性仅次于两性霉素 B。泊沙康唑在体内不通过肝 CYP 酶代谢, 主要以化合物原形通过粪便排出, 不良反应明显低于两性霉素 B。本例患者应用泊沙康唑 (400 mg 口服每日 2 次) 治疗, 疗程共 4 个月, 总剂量 96 000 mg。至病灶完全吸收好转。泊沙康唑是 CYP3A4 的强效抑制剂, 因此可以增加主要通过 CYP3A4 代谢的药物 (如他克莫司) 的血浆浓度, 在使用泊沙康唑期间我们严格监测他克莫司 FK506 浓度, 在开始泊沙康唑治疗时, 将他克莫司的剂量减至初始剂量的约三分之一, 并根据监测的他克莫司全血浓度谷值调整他克莫司的剂量。患者在使用泊沙康唑期间未出现明显的不良反应。

综上所述, 本例患者治疗成功在于根据影像学结果, 早期给予纤支镜检查, 及时清除坏死组织, 并获得有意义的微生物培养结果, 及时给予经验性泊沙康唑口服联合两性霉素 B 雾化吸入抗肺接合菌病治疗方案, 最终获得满意的临床疗效。泊沙康唑口服联合两性霉素 B 雾化吸入对肺接合菌病治疗国内报道极少, 因此其有效性尚需积累更

多的临床经验。

参考文献:

- [1] RIBES JA, VANOVER-SAMS CL, BAKER DJ. Zygomycetes in human disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13 (2): 236-301.
- [2] 牟向东. 接合菌病的诊断和治疗现状 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2011, 4 (4): 193-196.
- [3] 曹江红, 李光辉. 侵袭性真菌病修订定义——欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组 (EORTC/MSG) 共识组 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8 (5): 321-324.
- [4] ALMYROUDIS NG, SUTTON DA, FOTHERGILL AW, et al. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51 (7): 2587-2590.
- [5] SABATELLI F, PATEL R, MANN PA, et al. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50 (6): 2009-2015.
- [6] KONTOYIANNIS DP, LEWIS RE. How I treat mucormycosis[J]. Blood, 2011, 118 (5): 1216-1224.
- [7] 王思卜, 万喆, 李若瑜, 等. 泊沙康唑对临床来源接合菌的体外抗菌活性研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2012, 7 (3): 142-145.

收稿日期: 2015-12-09 修回日期: 2016-06-04

· 简讯 ·

《临床肝胆病杂志》2017 年征稿、征订启事

《临床肝胆病杂志》于1985年创刊, 中华人民共和国教育部主管, 吉林大学主办, 中华医学会肝病学分会学术支持的医学专业期刊, 是我国首个肝胆胰疾病专业杂志。刊号ISSN 1001-5256, CN 22-1108/R。在2015年《中国科技期刊引证报告 (核心版)》中, 本刊影响因子为1.039; 在扩展版中的影响因子为1.374。在15种消化病学类核心期刊中, 影响因子蝉联第2位。

杂志为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《农业与生物科学研究文摘》(CABA)等海内外二十家数据库收录。

杂志设述评、防治指南、专家论坛、论著、病例报告、综述、学术争鸣、临床病例讨论、国外期刊精品文章简介等栏目。

欢迎肝胆胰领域临床及基础(内外科及中西医、影像、介入、超声、检验等)工作人员为本刊热忱投稿。

本刊为月刊, 全年12期, 每期200页, 16开本, 每月20日发行, 每期定价20元。杂志国内外公开发行, 可从全国各地邮局订购, 邮发代号12-80; 也可直接从本刊编辑部邮购。

通信地址: 吉林省长春市东民主大街519号《临床肝胆病杂志》编辑部 130061

联系电话: 0431-88782542/3542 电子信箱: lcgdb@vip.163.com

官方网站: lcgdbzz.org (1985年创刊至今的文章均可免费下载阅读)

官方微博: <http://weibo.com/lcgdbzz> 官方微信: lcgdbzz1985