1 例肺结核合并肺毛霉病的诊治体会

徐鑫欣　严春花（通讯作者）

（延边大学附属医院 呼吸内科　吉林省延吉市　133000）

【摘　要】目的 探讨肺毛霉病合并肺结核的临床特征、影像学表现及治疗要点。方法 回顾性分析1例77岁女性肺毛霉病合并肺结核患者的临床表现，实验室及影像学检查，治疗结果，并结合相关文献进行复习。结果 患者因咳嗽、咳黄色痰、发热入院。胸部CT示双肺斑片影，右肺明显，可见空洞形成。行纤维支气管镜可见整个右支均可见白色干酪样坏死及痰栓，活检组织内见大量真菌菌丝，部分菌丝呈直角分支，符合肺毛霉病。肺泡灌洗液NGS回报示结核分枝杆菌复合群。给予伏立康唑、两性霉素B抗真菌及利福霉素抗结核治疗，因患者病情重，治疗效果欠佳，最终突发大咯血窒息死亡。结论 肺毛霉病临床误诊率高，治疗难度大，且病死率较高，应尽早鉴别及诊断。尤其对于患有糖尿病的患者，出现呼吸道症状，需高度怀疑肺部真菌感染。对于一些合并感染的患者应行综合治疗。

【关键词】肺毛霉病；肺结核；肺泡灌洗液NGS

Experience in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis complicated by pulmonary mucormycosis

Xu Xinxin　Yan Chunhua（Corresponding Author）

（Department of Respiratory Medicine, Yanbian University Affiliated Hospital; Yanji City, Jilin Province　133000）

[Abstract] Objective – To investigate the clinical features, imaging findings, and key therapeutic approaches in patients with pulmonary mucormycosis complicated by pulmonary tuberculosis. Methods – A retrospective analysis was conducted on the clinical presentation, laboratory and imaging findings, and treatment outcomes of a 77-year-old female patient with pulmonary mucormycosis complicated by pulmonary tuberculosis; relevant literature was also reviewed. Results – The patient was admitted due to cough, production of yellow sputum, and fever. Chest CT revealed patchy opacities in both lungs, with more prominent lesions in the right lung and evidence of cavity formation. Fiberoptic bronchoscopy revealed white caseous necrosis and sputum plugs throughout the right bronchial tree; biopsy specimens demonstrated abundant fungal hyphae, some of which exhibited right-angle branching, consistent with pulmonary mucormycosis. NGS analysis of the alveolar lavage fluid identified Mycobacterium tuberculosis complex. The patient received antifungal therapy with voriconazole and amphotericin B, as well as anti-tuberculosis therapy with rifampicin. However, due to the severity of the patient's condition and suboptimal treatment response, the patient ultimately succumbed to sudden massive hemoptysis-induced asphyxia. Conclusion – Pulmonary mucormycosis has a high rate of clinical misdiagnosis, poses significant therapeutic challenges, and is associated with a high mortality rate; therefore, early differential diagnosis and confirmation are essential. Particularly in patients with diabetes presenting with respiratory symptoms, pulmonary fungal infection should be highly suspected. For patients with concurrent infections, comprehensive treatment should be implemented.

[Key words] Pulmonary mucormycosis; Pulmonary tuberculosis; Alveolar lavage fluid NGS

肺毛霉病是一种罕见但危及生命的侵袭性真菌感染，由毛霉菌目丝状真菌引起，主要发生在免疫功能低下的患者。毛霉孢子在自然界中无处不在，存在于土壤和腐烂的有机物中，主要通过空气传播，病人通常因吸入孢子而感染[1]。中国毛霉菌病临床最常见的类型是肺毛霉病,糖尿病是临床常见诱发因素[2]。该病发展迅速，死亡率高。肺结核病是由结核分枝杆菌感染所致的常见慢性传染病，多为咳嗽、咳痰及咯血等呼吸道局部表现，以及发热、盗汗等全身中毒性症状。该病的病理特征是在肺部形成空洞、肉芽肿及纤维干酪样病变，其影像学表现复杂多样。随着病情发展，会逐步导致肺组织损伤和肺结构异常。此外，相较于普通患者，糖尿病患者肺结核患病率高出 2–3 倍，治愈概率低。肺毛霉病与肺结核的合并感染在临床上相对少见，本文报道 1 例糖尿病患者发生肺毛霉病与肺结核的合并感染，病情发展迅速，侵袭血管后继发大咯血死亡。

1.临床资料

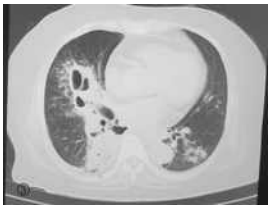
患者，女性，77 岁，入院前 10 天无明显诱因出现咳嗽、咳黄色黏痰，伴发热，曾于当地医院住院治疗，检查胸部 CT 示双肺片状或斑片状致密影，右肺为著，右侧少量胸腔积液。给予“头孢他啶”等药物消炎治疗后未见明显好转，遂于我院急诊就诊。初步考虑为“肺炎、不除外肺占位”收住呼吸科。既往糖尿病病史 10 余年，血糖长期控制不佳。

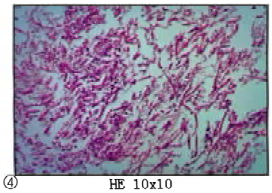
入院查体：体温 36.7℃，脉搏 107 次/分，呼吸 19 次/分，血压 138/63 mmHg。双肺呼吸音粗糙，可闻及湿性啰音，其余未见明显异常。

辅助检查：我院胸部 CT 示（图 3）：双肺见斑片状阴影，右肺为著，其内可见空洞，较大者长径 3.3cm-范围同前、密度较前增高，右肺支气管局部欠通畅；右侧少量胸腔积液。我院急诊血生化示钾 2.6mmol/L，钠 130mmol/L，氯 93mmol/L，白蛋白 20g/L，总蛋白 52g/L。急查血气分析示:PH 7.49，pO_2 134mmHg，pCO_2 44mmHg，K^+ 2.7mmol/L，Na^+ 130mmol/L，Glu 20.6mmol/L，HCO_3- 33.58mmol/L，Lac 1.2mmol/L。炎症四项:C 反应蛋白 178.00mg/L，血清淀粉样蛋白 A 397.2mg/l，降钙素原 9.18ng/L，白介素-6 146.9pg/ml；完善血化验示:NT-proBNP 1270pg/ml；D-二聚体 4.71ug/ml；尿葡萄糖+3；血糖（空腹）12.07mmol/L，糖化血红蛋白 14.1%，血糖（餐后）19.63mmol/L；T 细胞免疫分析：CD4 516 个/ul，CD8 140 个/ul，CD4/CD8 3.69；血常规：白细胞 12.68*10^9/L。余血化验及肝肾功未见明显异常。行纤维支气管镜检查示：右主支气管开口见新生物（不除外黏膜溃疡形成），整个右支均可见白色干酪样坏死及痰栓(图 1、图 2)。行右主支活检、刷检及肺泡灌洗，送检病理。术后病理回报(右主支气管)送检组织内发现大量真菌菌丝(图 4)，其中可见部分菌丝呈直角分支，符合肺毛霉病，P 染色，阳性,银染，阳性。肺泡灌洗液 NGS 回报示:结核分枝杆菌复合群 序列数 363、米根霉序列数 8056、光滑念珠菌 序列数 12749。肺泡灌洗液结核分枝杆菌菌种鉴定检出结核分枝杆菌复合物。右肺活检病理 PCR 示弱阳性。明确诊断为“肺毛霉病、继发性肺结核 右主支涂(-),初治”，遂给予伏立康唑（0.2g，1/12h 静点）及利福霉素（0.5g，1/12h 静点）治疗。治疗 5 天后复查白细胞及炎症指标较前略下降，电解质紊乱较前纠正，复查胸部 CT 示右侧胸腔积液较前吸收，余同前。遂给予两性霉素 B（150mg，静点）治疗 1 天后患者夜间无明显诱因突发大咯血,咯血量约 300ml，并伴有意识障碍，立即给予心肺复苏，同时行气管插管，插管过程中可见声门下大量血凝块阻塞气管，通过床旁纤维支气管镜给予充分吸取后插管成功，纤支镜观察气道内仍可见大量鲜红色出血伴有血凝块，经积极抢救 30min 后，患者仍未恢复自主心跳，宣告临床死亡。









2.讨论

肺毛霉病是一种可能致命的坏死性真菌感染，易影响免疫功能低下的宿主[3]。一旦发生，病情进展迅速，病死率高，如糖尿病（尤其是糖尿病酮症酸中毒）、干细胞移植、恶性肿瘤、长期使用激素或免疫抑制剂等患者。本例患者既往糖尿病史 10 余年，入院时血气分析示血糖达 20.6mmol/L，糖化血红蛋白 14.1%，近来未行规律降糖治疗，是其主要致病原因。此外，老年人免疫功能衰退，长期处于高血糖状态,发生肺结核的风险也更高。

肺毛霉病临床表现为咳嗽，咳痰，发热，严重时可引起咯血及呼吸困难，听诊双肺可闻及湿啰音。其临床表现与肺结核、肺癌的表现鉴别困难，在结核病流行国家，这些非特异性症状通常归因于肺结核[4]。该患入院时表现为咳嗽、咳痰、发热，其胸部 CT 表现为双肺致密影，右肺可见空洞及胸腔积液，给予结核菌涂片培养阴性及一般细菌涂片培养未见明显异常，其临床表现及影像学表现均缺乏特异性，难以明确病因。因此，通常需要经支气管镜行病理组织活检及肺泡灌洗 NGS 进一步确诊。其支气管镜通过病理组织检查中发现宽大、少分隔的无嗜酸鞘的特征性菌丝或多次痰、BALF 等培养见毛霉菌生长为肺毛霉病诊断的金标准[5]。该病例通过在支气管镜下右主支内新生生物行活检，病理回报送检组织内可见大量真菌菌丝，部分菌丝呈直角分支，符合肺毛霉菌病。及肺泡灌洗中分枝杆菌菌种鉴定检测结果为结核分枝杆菌复合群，最终确诊为肺毛霉病和继发性肺结核。

抗真菌治疗、纠正危险因素和手术对于毛霉菌病治疗十分关键[1]，治疗时遵循的主要原则是在条件许可时应及早施行外科手术，包括感染组织的局部清创与受累脏器的切除等治疗[7]。除此之外，可选用药物两性霉素 B 脂质制剂及脱氧胆盐酸、艾莎康唑、泊沙康唑等药物，进行系统性抗真菌治疗也非常关键，目前两性霉素 B 是首选药物[8]，传统的两性霉素 B 制剂是两性霉素 B 脱氧胆酸盐，但因其不良反应大，耐受性差，在毛霉病治疗国际指南中较少推荐。如患者家庭经济条件允许，也可间断在全麻支气管镜下病灶喷洒两性霉素。此外，多个研究表明三唑类的抗真菌药物如泊沙康唑在

抗毛霉菌感染上具有显著效果，伏立康唑同属于三唑类，并且也有体外和动物体内的研究显示伏立康唑也具有抗毛霉菌作用[7]。该患明确诊断后给予伏立康唑进行广谱抗真菌治疗及利福霉素等药物抗结核治疗，但该患为老年患者，因生理机能自然衰退并患有糖尿病，导致肝肾功能储备不足、胃肠道耐受性差，不良反应风险显著增加[6]，尽管后续给予保肝药以及改用两性霉素治疗，但由于病情持续进展及患者身体状况欠佳，治疗效果受限，最终病情发展导致患者大咯血死亡。

结核感染导致的肺组织结构异常是咯血的重要病理基础。研究显示，存在肺部空洞、肺不张，以及合并阻塞性肺炎或支气管扩张的肺结核患者，更容易发生咯血。支气管狭窄或阻塞会造成局部引流不畅，使炎症难以有效控制，进而加重局部组织损伤，增加出血风险。该患胸部 CT 可见随病情发展右肺可见空洞及右肺支气管阻塞欠通畅。且双肺可见致密影，考虑感染性病变，极易出现咯血症状。此外，毛霉病的感染特征是快速进展和血管侵袭，导致广泛的组织坏死以及邻近器官和血管的侵袭。毛霉菌被吸入呼吸道内，会分泌蛋白水解酶破坏肺组织，并选择性侵害血管（尤其动脉）导致咯血。其菌丝可穿透血管壁与支气管壁，引起血栓及栓塞，进而引发相应的临床症状[9]。另外，毛霉菌通过 Toll 样受体 2 激活 NK-κB 通路，释放细胞因子，如白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子-α 等，进而浸润机体组织，出现坏死或出血、缺血样改变[10]。该患行支气管镜检查示右主支气管开口新生物（不除外黏膜溃烂形成），整个右主支均可见白色干酪样坏死物。且在抢救过程中，插管可见声门下大量血凝块阻塞气管是其患者产生大咯血的主要原因。

综上所述，肺毛霉病合并继发性肺结核是临床较少见的类型，易引起大咯血窒息等危险，另外由于毛霉菌培养困难，临床误诊率高，治疗难度大，且病死率较高，早期的诊断与鉴别非常关键。对于患有糖尿病尤其是合并酮症酸中毒的患者，出现发热、咳嗽、呼吸困难等呼吸道症状，即使早期无胸部 CT 典型的影像学表现时，我们也需高度怀疑肺部真菌感染，尤其注意是否有合并感染情况，极早进行支气管镜行肺泡灌洗、活检组织病理等相关检查明确病因。此外，积极控制血糖，合理规范使用抗感染药物，积极处理并发症可提高肺毛霉病患者的治愈率。另外对于合并感染患者，治疗上更多地需要综合治疗比单一治疗方案疗效更佳。

参考文献：

[1]François D ,Anne C ,Coralie H L , et al.What Is New in Pulmonary Mucormycosis?[J].Journal of Fungi,2023,9(3):307-307.

[2]Junyan Q ,Xijiao L ,Xiaoju L .Pulmonary Mucormycosis as the Leading Clinical Type of Mucormycosis in Western China [J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2021,11770551-770551.

[3]Aggarwal D ,Chander J ,Janmeja K A , et al.Pulmonary tuberculosis and mucormycosis co-infection in a diabetic patient[J].Lung India,2015,32(1):53-55.

[4]George P ,Anna S ,Olivier L , et al.Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis.[J].Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America,2012,54 Suppl 1(Suppl.1):S23-34.

[5]Danion F, Aguilar C, Catherinot E, et al. Mucormycosis: new developments into a persistently devastating infection. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5): 692-705.

[6]张亚平,吴志嵩.298 例老年肺结核临床特点分析[J].中外医疗,2022,41(14):37-39+43.DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.14.037.

[7]刘治军,许小毛,李燕明,等.对 1 例罕见肺毛霉菌病的确诊过程和伏立康唑有效治疗的回顾分析[J].中国药学杂志,2010,45(15):1187-1189.

[8]梁良,朱愿超,孔旭东,等.《中国毛霉病临床诊疗专家共识（2022）》药学解读[J].临床药物治疗杂志,2023,21(11):1-5.

[9]徐艳艳.原发性肺毛霉菌病 1 例报道及 82 例文献复习[D].苏州大学,2018.

[10]Danion F, Aguilar C, Catherinot E, et al. Mucormycosis: new developments into a persistently devastating infection. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5): 692-705.

通讯作者：严春花，邮箱 ych9807@163.com。