

肺部球孢枝孢霉感染 1 例并文献复习

陈秋颖¹ 王坚苗² 徐永健² 王美佳²

¹ 华中科技大学同济医学院附属梨园医院呼吸与重症医学科, 湖北武汉 430030; ² 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与重症医学科, 湖北武汉 430030

关键词 球孢枝孢霉; 肺部感染; 诊断; 治疗

中图分类号 R519.8

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250220

球孢枝孢霉(*cladosporiumsphaerospermum*)是自然界中常见的腐生菌,通常在室内外空气、土壤、腐烂的植被、油漆、硅胶和纺织品上发现^[1]。然而球孢枝孢霉很少引起人类感染,既往有文献报道球孢枝孢霉可致脑膜炎^[2]、皮下组织感染^[3]和眼部真菌感染^[4]。国内外文献少见球孢枝孢霉所致肺部感染的报道,本文报道 1 例肺泡灌洗液宏基因组高通量测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)检出球孢枝孢霉,结合临床考虑球孢枝孢霉感染,经口服伏立康唑治疗后病灶明显吸收,为临床治疗提供参考。

患者女,56 岁,因“发现肺部阴影 5 个月”于 2024 年 6 月 18 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者于 2024 年 1 月体检行胸部 CT 提示左肺下叶外后带局限性炎症、纤维化灶。无咳嗽咳痰,无胸闷气促,无发热等不适,予以口服左氧氟沙星抗感染治疗。2024 年 5 月 8 日复查胸部 CT 提示病灶无明显变化,遂至当地医院住院治疗,于左下叶外基底段行经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)病理提示慢性炎症。患者为求进一步诊治至华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊就诊,门诊以“肺部阴影性质待查”收治。患者起病以来一般情况可,体力体重无明显改变;既往否认糖尿病、高血压等慢性病史;有鼻炎病史,间断使用糠酸莫米松鼻喷雾剂,已停用 2 个月;有自身免疫性疾病史(类风湿关节炎),未行特殊处理;有干眼症病史,使用玻璃酸钠滴眼液。体格检查:T 36.1℃,P 71 次/min,R 20 次/min,BP 111/61 mmHg,神志清楚,精神一般,步入病房,自动体位,查体合作。皮肤巩膜无黄染,颈部及双侧锁骨上窝未触及淋巴结肿大,口唇无明显紫绀,伸舌居中,双肺呼吸音粗,双肺未闻及干湿啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及。双肾区无叩击痛,双下肢无水肿。辅助检查:血常规、超敏 C

反应蛋白、降钙素原、肝肾功能、凝血功能、心肌肌钙蛋白未见明显异常;痰培养、尿粪常规未见明显异常。血肿瘤标志物提示:神经元特异性烯醇化酶 17.58 μg/L,其余项目正常范围;风湿全套提示:抗核抗体核颗粒型 1:100,胞浆网状(线粒体)样型 1:100,核点型 1:320,抗 SS-A 抗体 1.5 AI,其余项目正常范围;免疫全套提示:补体 C₃ 0.63g/L,补体 C₄ 0.05 g/L;类风湿全套、血管炎自身抗体谱、自身免疫学肌炎相关自身抗体谱均未见明显异常。心电图:窦性心律,一度房室传导阻滞。心脏彩超:心脏形态结构及瓣膜活动未见明显异常。2024 年 6 月 20 日胸部增强 CT:左肺下叶感染/炎症可能,见图 1。2024 年 6 月 24 日完善支气管镜检查,内镜下双侧支气管可见范围(段及亚段)未见明显异常,见图 2。据胸部 CT 于左下叶外后基底段支气管灌洗后送检,并于远端行 TBLB。术后病理示镜下见少许肺组织,其内纤维组织增生,散在少量慢性炎症细胞浸润,见图 3。肺泡灌洗液结核杆菌利福平耐药基因(GeneX-pertMTB/RIF)阴性;抗酸菌涂片阴性;细菌和真菌培养阴性。肺泡灌洗液 mNGS 结果提示球孢枝孢霉感染,检出序列 1 975 条。结合患者影像学资料和上述检查结果考虑球孢枝孢霉感染,综合该病原菌类型及相关治疗案例参考予以口服伏立康唑治疗,200 mg bid,并未联合使用其他抗感染治疗,后续患者长期维持该治疗方案且无不良反应出现,门诊定期随诊;定期检测血液伏立康唑谷浓度(2024 年 7 月 2 日伏立康唑谷浓度 1.90 μg/mL,在合格范围内)。于 2024 年 8 月 5 日复查胸部 CT 提示左肺下叶慢性感染,较前(2024 年 6 月 20 日)病灶明显吸收,见图 4。该患者接受伏立康唑治疗后肺部结片影明显吸收好转,治疗过程中未出现相关不良反应。根据患者治疗前后影像学改变结合肺泡灌洗液 mNGS 结果考虑肺部球孢枝孢霉感染,该病例仍在密切随访中,目前未复查 mNGS。



图 1 患者入院时(2024 年 6 月 20 日)胸部增强 CT 检查(左肺下叶外后基底段斑片影)

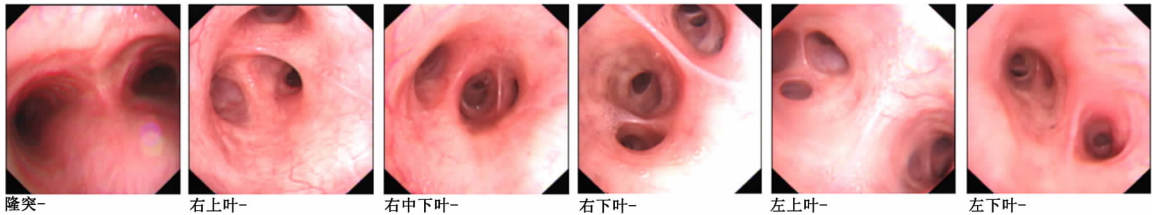


图2 电子支气管镜检查结果[电子镜吸净呼吸道分泌物后喉、气管、隆突可见范围未见明显异常,双侧支气管可见范围(段及亚段)未见明显异常]

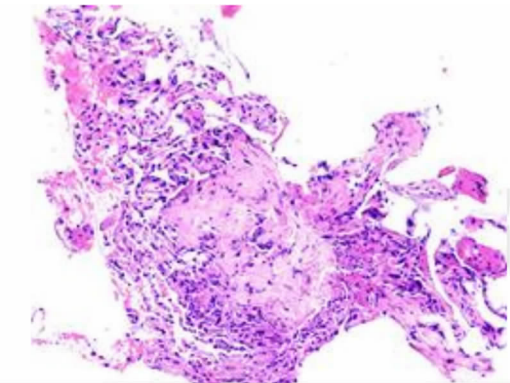


图3 左下叶外基底段经支气管肺活检组织病理结果(镜下见少许肺组织,其内纤维组织增生,散在少量慢性炎症细胞浸润)

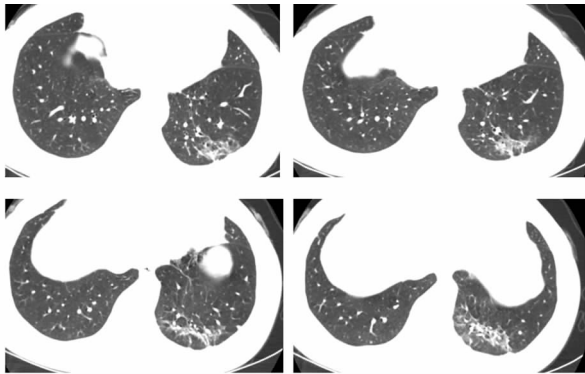


图4 抗真菌治疗后(2024年8月5日)复查胸部CT(左肺下叶外基底段斑片影较前明显吸收好转)

讨论 球孢枝孢霉属于半知菌亚门,丝孢菌纲,从梗孢目,暗色孢科的枝孢霉属,是一种环境中常见的条件致病菌,很少引起人类疾病^[1]。在动物实验中发现免疫抑制组小鼠球孢枝孢霉播散性感染发生率和肺组织载菌量均高于免疫功能正常组小鼠,表明球孢枝孢霉致病力与宿主免疫状态有关。免疫抑制小鼠对球孢枝孢霉易感,且感染程度较重^[5]。球孢枝孢霉的分生孢子很小,可通过黏附、内吞、芽生等方式侵入支气管上皮细胞和肺泡上皮细胞,进而侵入肺部血管引起系全身感染。因此,吸入空气中的球孢枝孢霉分生孢子可能是枝孢霉所致感染的主要机制^[6]。动物实验表明球孢枝孢霉所致感染中肺部最易受累^[5],然而球孢枝孢霉引起肺部感染极为少见。由于这种真菌通常存在于环境中,也可以是人体皮肤和黏膜的正常菌群之一,所以当免疫系统受损时,

球孢枝孢霉可能引发机会性感染。目前临床报道的病例显示,球孢枝孢霉引起肺部感染的表现为急性或亚急性肺炎(发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等)^[7,8]、播散性感染(在免疫力极度低下的患者中,可能会出现全身播散,导致多个器官受累,如脑膜炎等)^[3]。目前报道球孢枝孢霉所致皮肤^[3]和中枢神经系统^[2]感染者的免疫功能大多是正常的。有学者认为从事造纸业、木材产品和农业等职业环境可能是其易感因素^[9]。本例患者既往有自身免疫性疾病和干眼症,入院后查风湿全套提示患有结缔组织疾病,该患者存在免疫功能异常,可能是其感染的高危因素。根据该病例的特殊性,球孢枝孢霉在免疫功能异常患者中的防治应引起我们的关注。针对免疫功能异常患者的球孢枝孢霉感染防治措施:①环境控制(包括保持清洁卫生、空气质量管理、避免接触污染源等);②个人防护;③合理使用抗生素和免疫抑制剂;④营养支持;⑤早期诊断和监测(包括常规筛查、快速诊断技术、影像学检查等);⑥抗真菌预防性治疗(包括选择性预防及局部应用)。

虽然有球孢枝孢霉所致支气管内病变和液气胸的报道^[7,8],然而这些报道诊断基于菌落形态学的特征,有学者认为其作为致病原有待商榷^[1]。球孢枝孢霉是由几个遗传和形态上具有独特特征的菌种组成的异质复合体,主要鉴定方法包括形态学鉴定、生理生态学鉴定和分子生物学鉴定^[1]。然而很难通过形态学区分球孢枝孢霉与其他枝孢霉属,分子生物学鉴定主要通过提取菌落DNA,使用特异性引物进行PCR扩增并测序和进行序列分析,是鉴定不同枝孢霉属的主要方法^[10]。mNGS可以直接对临床样品中的全部DNA分子序列进行高通量测序,然后与数据库进行比对分析,能快速、高效、客观的检测临床样本中多种病原微生物核酸(包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等),短时间内可明确致病病原微生物,可为急危重症和疑难感染患者提供快速精准的诊断依据,从而精准的予以抗感染治疗^[11,12]。本患者肺泡灌洗液mNGS检出球孢枝孢霉,为临床诊断和治疗提供重要的依据。该患者经伏立康唑抗真菌治疗后病灶明显吸收,证实该患者为球孢枝孢霉感染。

体外研究表明抗真菌药物包括唑类(伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑),多烯类(两性霉素B)以及棘白菌素类(米卡芬净、卡泊芬净)对枝孢霉属具有良好的抗菌活性^[13]。虽然伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑和卡泊芬净对球孢枝孢霉的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)较其他枝孢霉属高^[13],但是球孢枝孢霉所致感染经抗真菌治疗后临床症状均明显改善^[3,4,9]。临床上,球孢枝孢霉感染基于唑

类药物的方案取得良好的效果^[2-4,9,14],伏立康唑是球孢枝孢菌感染病例中最常用抗真菌药物^[2,4,8]。一例球孢枝孢霉所致脑脓肿病例分离的菌株药敏试验示泊沙康唑的 MIC 值最低为 0.25 μg/mL,米卡芬净、阿尼芬净 MIC 值最高为 8 μg/mL,伏立康唑、卡泊芬净和两性霉素 B 的 MIC 值均为 1 μg/mL,伊曲康唑 MIC 值为 2 μg/mL,该患者予以伏立康唑治疗 1 年预后良好^[9]。伊曲康唑对球孢枝孢霉所致皮肤和皮下组织感染以及支气管内感染有效^[3,7,14]。陈秋霞等^[14]从皮肤感染组织中分离的菌株药敏结果提示该菌株对伊曲康唑、两性霉素 B、酮康唑、制霉菌素敏感,对咪康唑、克霉唑中度敏感,对氟胞嘧啶、益康唑、氟康唑耐药,该患者予以伊曲康唑治疗。两性霉素 B 对球孢枝孢霉所致的脑膜炎有效,该患者在明确颅内球孢枝孢霉感染后予以伏立康唑联合两性霉素 B 的治疗效果良好^[2]。目前尚未见棘白菌素类抗真菌药物在球孢枝孢霉感染中的运用,有学者认为体外药敏试验表明阿尼芬净和米卡芬净对枝孢霉属有较强的抗菌活性,可能成为枝孢霉属感染的重要替代方案^[13]。本例患者口服伏立康唑治疗,1 个月后复查胸部 CT 提示病灶明显缩小,表明本例感染的球孢枝孢霉对伏立康唑敏感。

球孢枝孢霉是空气中常见的腐生菌,可感染免疫功能正常的机体,其致病力与宿主免疫状态有关。球孢枝孢霉所致肺部感染极为罕见,临床上易误诊、漏诊从而延误患者病情。mNGS 可为快速、客观诊断本病提供重要依据。本文报道 1 例球孢枝孢霉所致肺部感染病例,该患者无临床症状,影像学无特异性,肺泡灌洗液 mNGS 检出球孢枝孢霉行抗真菌治疗后病灶吸收,旨在为临床医生的工作提供参考。该类病例在国内外报道仍较为罕见,疾病特征仍有待进一步深入完善。

参考文献

1 Zalar P, De Hoog GS, Schroers HJ, et al. Phylogeny and ecology of the ubiquitous saprobe *cladosporiumphaerospermum* with descriptions of seven new species from hypersaline environments [J]. *Stud Mycol*, 2007, 58: 157-183.

2 Chen CY, Lu PL, Lee KM, et al. Acute meningitis caused by *cladosporiumphaerospermum* [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(6): 523-525.

3 Kong QT, Duan YY, Yuan F, et al. Subcutaneous infection caused by

cladosporiumphaerospermum: a case report [J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(1): 135-136.

4 Cavalleri M, Marchese A, Starace V, et al. Unusual case of *cladosporium sphaerospermum* endogenous endophthalmitis during golimumab therapy: case report and literature review [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2023, 17(5): 528-532.

5 Huyan XH, Yang YP, Fan YM, et al. Cutaneous and systemic pathogenicity of a clinical isolate of *Cladosporiumphaerospermum* in a murine model [J]. *J Comp Pathol*, 2012, 147(2-3): 354-359.

6 Lo SG, Wong SF, Mak JW, et al. In vitro adhesion and invasion by *cladosporiumphaerospermum* in human bronchial epithelial cells (BE-AS-2B) and human pulmonary alveolar epithelial cells (HPAEPiC) [J]. *Trop Biomed*, 2019, 36(4): 958-971.

7 Yano S, Koyabashi K, Kato K. Intrabronchial lesion due to *cladosporiumphaerospermum* in a healthy non-asthmatic woman [J]. *Mycoses*, 2003, 46(8): 348-350.

8 Villanueva DM, Venkatesan B, Figueroa N. *Cladosporiumphaerospermum* as a rare cause of pneumonia [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26256.

9 Batra N, Kaur H, Mohindra S, et al. *Cladosporiumphaerospermum* causing brain abscess, a saprophyte turning pathogen: case and review of published reports [J]. *J Mycol Med*, 2019, 29(2): 180-184.

10 Sandoval-Denis M, Gené J, Sutton DA, et al. New species of *cladosporium* associated with human and animal infections [J]. *Persoonia*, 2016, 36: 281-298.

11 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2): 151-155.

12 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(2): 107-120.

13 Sandoval-Denis M, Sutton DA, Martin-Vicente A, et al. *Cladosporium* species recovered from clinical samples in the United States [J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(9): 2990-3000.

14 陈秋霞, 黄文明, 李文, 等. 球孢枝孢致皮肤暗色丝孢霉病一例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(12): 823-825.

(2024-10-23 收稿 2024-11-13 修回)

《内科急危重症杂志》2026 年各期重点号

第 1 期	消化系统疾病	第 2 期	血液病与风湿免疫病	第 3 期	神经及感染性疾病
第 4 期	肾脏及内分泌疾病	第 5 期	呼吸系统疾病	第 6 期	心血管疾病