

血液病合并鼻眶脑毛霉菌感染 15 例临床分析

达海丽^{1,2} 聂子元³ 张少丽¹ 杨栋林⁴ 张建华⁵ 段文义⁶ 李潇凝¹ 艾尚怡¹ 高志林¹ 朱秋娟¹ 黄丽芳^{1,7} 田卫伟¹

¹ 山西医科大学第三医院, 山西白求恩医院, 山西医学科学院, 同济山西医院血液科, 山西太原 030032; ² 山西省汾阳医院血液科, 山西汾阳 032200; ³ 河北医科大学第二医院血液科, 河北石家庄 050000; ⁴ 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 天津 300020; ⁵ 山西医科大学第二医院血液科, 山西太原 030032; ⁶ 运城市人民医院血液科, 山西运城 044000; ⁷ 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科, 湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨血液病患者合并鼻眶脑毛霉菌感染的临床特征、诊断、治疗及预后。方法:回顾性分析多中心收治的 15 例血液病合并鼻眶脑毛霉菌感染患者的临床资料,对其人口学特征、原发病、临床表现、影像学特征、病原学结果、治疗方案及转归进行分析。结果:15 例患者中,男 11 例,女 4 例,中位年龄 59 (19~77) 岁。原发病包括再生障碍性贫血 6 例,急性髓系白血病 4 例,骨髓增生异常肿瘤 3 例,原发中枢淋巴瘤 1 例,T 淋巴母细胞淋巴瘤 1 例。病原学以根霉属最常见(7 例,其中小孢根霉 5 例)。临床主要表现为面部肿胀疼痛(46.67%)及眶周肿胀或眼睑下垂(46.67%)。12 例患者接受两性霉素 B (包括脂质体及胆固醇硫酸酯复合物) 单药或联合药物治疗,3 例接受泊沙康唑或艾沙康唑单药治疗。死亡 9 例(60%),且均在确诊后 3 周内死亡。6 例(40%)治愈,其中 2 例接受了联合手术治疗。结论:血液病合并鼻眶脑毛霉菌感染病情凶险、进展迅速、病死率高。治疗关键在于早期应用抗毛霉菌药物,并积极联合手术清创,有望改善患者预后。

关键词 血液病; 鼻眶脑; 毛霉菌病; 治疗结果

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20260207

Clinical analysis of 15 cases of hematologic diseases complicated with rhino-orbito-cerebral mucormycosis DA Hai-li^{1,2}, NIE Zi-yuan³, ZHANG Shao-li¹, YANG Dong-lin⁴, ZHANG Jian-hua⁵, DUAN Wen-yi⁶, LI Xiao-ning¹, AI Shang-yi¹, GAO Zhi-lin¹, ZHU Qiu-juan¹, HUANG Li-fang^{1,7}, TIAN Weiwei¹. ¹ Department of Hematology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China; ² Department of Hematology, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Shanxi Fenyang 032200, China; ³ Department of Hematology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China; ⁴ Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ⁵ Department of Hematology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Taiyuan 030032, China; ⁶ Department of Hematology, Yuncheng People's Hospital, Shanxi Yuncheng 044000, China; ⁷ Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: TIAN Wei-wei, E-mail: tianweiwei@sxqeh.com.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognosis of hematologic diseases complicated by rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Methods: A multicenter retrospective analysis was conducted on clinical data from 15 patients with hematologic diseases complicated by rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Demographic characteristics, primary diseases, clinical manifestations, imaging features, etiological results, treatment regimens, and outcomes were analyzed. Results: Among the 15 patients, there were 11 males and 4 females, with a median age of 59 years (range, 19-77 years). The primary diseases included aplastic anemia (6 cases), acute myeloid leukemia (4 cases), myelodysplastic neoplasms (3 cases), primary central nervous system lymphoma (1 case), and T-lymphoblastic lymphoma (1 case). The most common pathogen was *Rhizopus* species (7 cases, including *Rhizopus microsporus* in 5 cases). The main clinical manifestations were facial swelling and pain (46.67%) and periorbital swelling or ptosis (46.67%). Twelve patients received amphotericin B (including liposomal and cholesterol sulfate complex formulations) as monotherapy or com-

bination therapy, 3 patients received isavuconazole or posaconazole monotherapy. Nine patients (60%) died, all within 3 weeks after diagnosis. Six patients (40%) achieved cure, of whom 2 received combined surgical treatment. Conclusion: Hematologic diseases complicated by rhino-orbito-cerebral mucormycosis are associated with a fulminant clinical course, rapid progression, and high mortality. The key to improving prognosis lies in early administration of antifungal agents active against mucormycetes and active combined surgical debridement.

Key words Hematologic diseases; Rhino-orbital-cerebral; Mucormycosis; Treatment outcome

毛霉病是由毛霉目真菌引起的侵袭性机会性感染,在免疫功能受损的血液病患者中病死率极高^[1]。其中,鼻窦脑型毛霉菌病(rhino-orbito-cerebral mucormycosis, ROCM)是最常见且最危重的临床类型,其病原体具有强烈的血管侵袭性,易导致组织坏死、血栓形成,并沿解剖路径迅速向颅内蔓延。尽管抗真菌药物不断进展,但 ROCM 早期症状不典型、诊断常被延误,其不良预后仍是血液科及感染科面临的严峻挑战^[2,3]。本研究回顾性分析 15 例血液病合并 ROCM 患者的临床资料,旨在总结其临床特征、诊治经验及转归,为临床早期识别与综合干预提供参考。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2014 年 7 月至 2025 年 12 月山西省白求恩医院、河北医科大学第二医院血液科等 6 家医疗中心收治的血液病合并 ROCM 患者的临床资料。纳入标准:①经病理或骨髓检查确诊的血液系统疾病;②符合《中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)》的 ROCM 诊断标准(结合临床表现、影像学及病原学/病理学证据)^[4]。排除标准:病历资料不全者。本研究已通过山西白求恩医院伦理委员会审核(LYLL-2026-001/PJ015)。

2. 方法:回顾性分析患者的人口学特征、基础血液病、免疫状态、临床表现、影像学[计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)]特征、病原学结果[包括微生物培养、病理及宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)]、治疗方案(抗真菌药物及手术)及转归。死亡时间定义为从确诊鼻窦脑毛霉菌感染到死亡的时间。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析。计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以例数(%)表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存时间定义为自确诊鼻窦脑毛霉菌感染至死亡或末次随访的时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床特征:共入选 15 例 ROCM 患者,中位年龄 59(19~77)岁,原发病包括再生障碍性贫血 6 例(其中极重型 4 例),急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)4 例,骨髓增生异常肿瘤 3 例,原发中枢神经系统淋巴瘤 1 例, T 淋巴母细胞淋巴瘤 1 例。4 例(例 4、例 6、例 7 和例 9)为异基因造血干细胞移植后,诊断时间分别是移植后 1 月、2 月、3 月和 18 月。4 例极重型再生障碍性贫血为接受抗胸腺/淋巴细胞球蛋白、环孢素治疗后。1 例再生障碍性贫血(例 3)同时合并白塞病,接受环孢素、激素等治疗。4 例 AML 患者中 1 例为难治性患者(例 2),另外 2 例(例 13 和例 15)为化疗后骨髓抑制期。1 例原发中枢神经系统淋巴瘤为化疗过程中诊断。1 例 T 淋巴母细胞淋巴瘤为自体造血干细胞移植后诊断。从出现症状到确诊中位时间为 7(2~15) d。15 例患者临床特征见表 1。

2. 临床表现:所有患者均有发热。余临床表现见图 1。局部侵袭症状以面部肿胀疼痛(7 例, 46.67%)及眶周肿胀或眼睑下垂(7 例, 46.67%)最为常见;4 例(26.67%)出现眼球活动受限、突出或视力下降/失明。4 例(26.67%)可见面部坏死性黑痂。神经系统症状包括头痛(4 例)、肢体肌力下降或活动障碍(2 例)以及意识改变(1 例)。此外,3 例患者有鼻塞或鼻痛等鼻部前驱症状。在首发症状中,面部肿胀疼痛(6 例, 40%)最为常见,其他首发表现还包括鼻塞(4 例, 26.67%)、头痛(3 例, 20%),少数患者以肢体活动障碍(1 例)或意识改变(1 例)起病。典型临床表现,见图 2。

3. 影像学检查:所有患者均行鼻窦和/或头颅 CT 检查,其中 9 例(60%)同期接受了 MRI 检查。影像学分析显示:所有患者均存在鼻窦病变(如黏膜增厚、积液或软组织填充);眼眶侵犯(包括软组织肿胀、眼肌增粗或眼球突出)见于 13 例患者(86.67%);颅内直接侵犯(如额叶脑炎、脓肿或梗

表 1 15 例血液病合并 ROCM 患者临床资料

病例	年龄	性别	血液病	受累部位	抗真菌药物	手术	预后
1	男	61	再生障碍性贫血(极重型)	鼻、眼、颌面部	ABCD/Amb(全身+局部)、艾沙康唑	否	死亡
2	男	77	急性髓系白血病	眼、颌面部	泊沙康唑	是	死亡
3	女	48	再生障碍性贫血(非重型)	鼻、眼	ABCD、泊沙康唑	是	死亡
4	男	61	骨髓增生异常肿瘤	鼻、眼	L-Amb + 艾沙康唑	否	死亡
5	男	61	再生障碍性贫血(极重型)	鼻、眼	L-Amb/Amb(全身+局部)、艾沙康唑	否	死亡
6	女	44	再生障碍性贫血(重型)	脑	泊沙康唑	否	死亡
7	男	19	急性髓系白血病	脑	L-Amb + 泊沙康唑	是	治愈
8	男	61	再生障碍性贫血(极重型)	鼻、眼、颌面部、脑	L-Amb/Amb(全身+局部)、艾沙康唑	否	死亡
9	男	44	骨髓增生异常肿瘤	脑	ABCD + Amb 鞘注,艾沙康唑	否	治愈
10	男	61	再生障碍性贫血(极重型)	鼻、眼、颌面部	L-Amb/Amb(全身+局部)、艾沙康唑	否	死亡
11	男	47	原发中枢神经系统淋巴瘤	脑	ABCD + 艾沙康唑	否	治愈
12	男	59	T 淋巴母细胞淋巴瘤	鼻	ABCD + 艾沙康唑	是	治愈
13	女	37	急性髓系白血病	鼻	ABCD	否	死亡
14	男	71	骨髓增生异常肿瘤	鼻	艾沙康唑	否	治愈
15	女	34	急性髓系白血病	鼻	ABCD	否	治愈

注:ABCD:两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物;Amb:两性霉素 B;L-Amb:两性霉素 B 脂质体

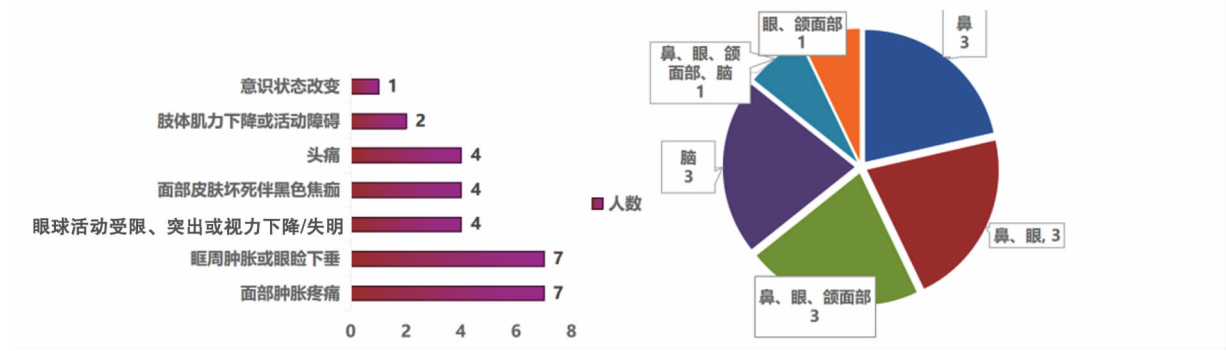


图 1 15 例血液病合并 ROCM 患者临床表现(除外发热)与受累部位

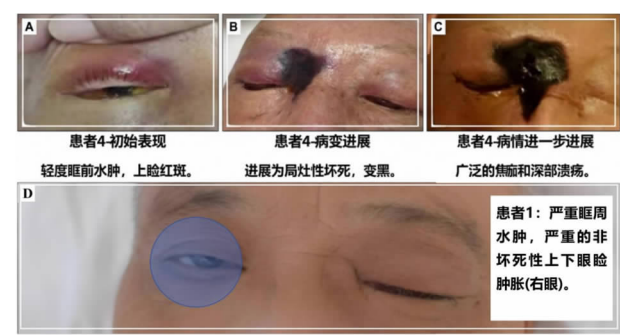


图 2 眶周病变表现[A~C 显示了患者 4 眼睑坏死的动态演变,从初始水肿经过快速进展到病情进一步进展后的焦痂形成;D 显示了患者 1 严重的非坏死性眶周水肿]

死)见于 11 例患者(73.33%),MRI 清晰显示了其中 9 例(81.82%)存在鼻窦与颅内病灶的连续性。

此外,4 例患者(26.67%)CT 提示骨质破坏。患者受累部位分布见图 1。典型 CT 和 MRI 表现见图 3、4。

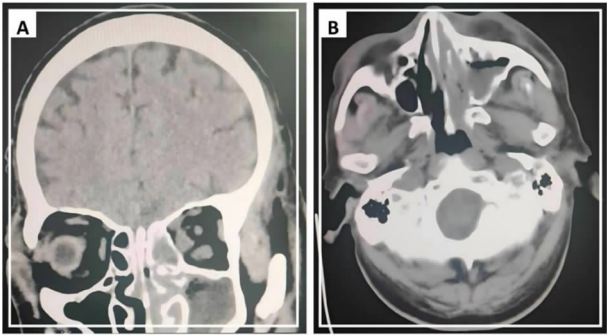


图 3 例 1 患者 CT 检查(左侧颞顶叶可疑小片状低密度影,左侧眶周软组织肿胀,双侧筛窦、左侧上颌窦、蝶窦积液,全组副鼻窦炎。A:冠状位;B:轴状位)

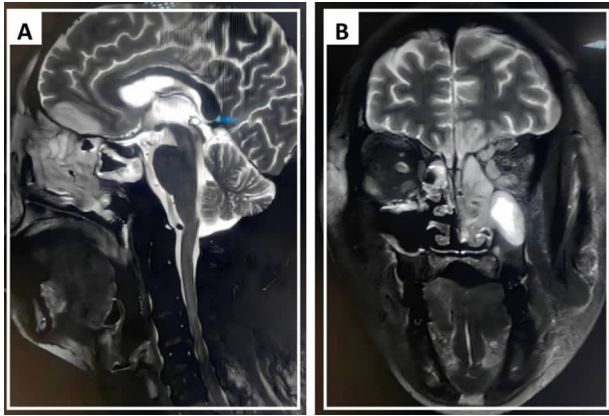


图4 例1患者头颅MRI增强检查(双侧额叶异常信号影,似与左侧上颌窦及筛窦相同,左眼球外突,眼肌增粗伴异常信号,颜面部肿胀。A:矢状位;B:冠状位)

4. 病原学检查:病原诊断主要依靠 mNGS,阳性 9 例,样本为分泌物、脑脊液或鼻窦冲洗液,其中 1 例鼻窦冲洗液及脑脊液 mNGS 均阳性,1 例脑脊液及组织 mNGS 均阳性。微生物培养阳性 2 例(分泌物),组织病理学检查确诊 1 例。mNGS 致病真菌均为毛霉目,其中根霉属(7 例,含 5 例小孢根霉)最常见,其次为毛霉属(4 例)、根毛霉属(2 例,均为微小根毛霉)及小克银汉霉属(1 例),另有 3 例未分型。分泌物培养阳性,见图 5。

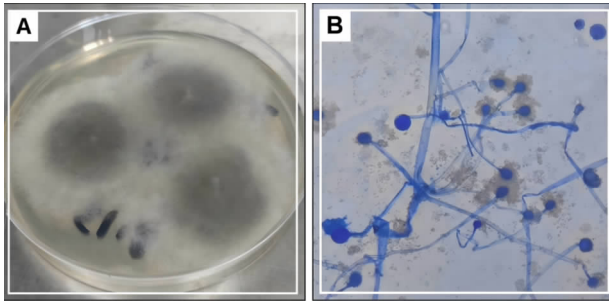


图5 分泌物培养结果(A:例2患者宏观分泌物培养,可见真菌; B:乳酸酚棉蓝染色显示的根霉菌)

5. 治疗与转归:所有患者均接受了系统性抗真菌治疗。12 例(80%)治疗方案为两性霉素 B(包括脂质体及胆固醇硫酸酯复合物)单药或联合药物治疗,其中 10 例联合艾沙康唑(8 例)或泊沙康唑(2 例)。3 例(20%)患者采用泊沙康唑(2 例)或艾沙康唑(1 例)单药治疗。4 例(26.67%)患者接受清创术,分别为眶下间隙切开引流术(25%)、鼻内镜多窦开放手术(50%)、经额脑病损切除术。此外,有 4 例同时辅以两性霉素 B 局部用药,1 例进行鞘内注射治疗。9 例(60%)患者在诊断前使用过伏立康唑治疗。

截至随访终点,死亡 9 例(60%),中位生存时间为 12(7~18)d。存活 6 例(40%,其中治愈 4 例,好转 2 例),其中 4 例存活者属于联合药物治疗组,2 例存活者接受了联合手术治疗。均接受了艾沙康唑或泊沙康唑进行维持治疗。患者生存曲线,见图 6。

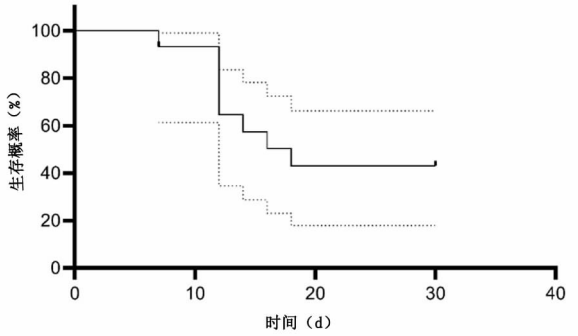


图6 15 例血液病患者确诊 ROCM 感染后 30d 生存曲线

讨论

ROCM 是血液病患者侵袭性真菌感染中病死率最高的类型之一,鼻窦脑受累者尤为凶险。本研究显示,血液病合并 ROCM 患者死亡率高达 60%,与文献报道相符^[5,6],且均在确诊后 3 周内死亡,凸显其极端凶险性。

血液病是合并 ROCM 的高危人群。结合本组资料和文献,风险显著增加的特征包括粒细胞缺乏、异基因移植后、接受高强度化疗或免疫抑制治疗等^[7]。部分患者在发病前曾接受伏立康唑治疗,伏立康唑在抑制曲霉菌的同时,可能促使毛霉属真菌过度生长,从而增加“突破性毛霉病”的发生风险^[8]。这提示临床在制定血液病患者的抗真菌预防策略时,需对该类药物潜在的影响保持警惕。

在早期识别方面,ROCM 的发病极具隐蔽性。本组患者初始首发症状多表现为头痛、下颌疼痛或局部软组织肿胀,缺乏特异性,而眼球突出、视力急剧下降或典型的鼻部坏疽性黑痂在病程早期往往完全缺如^[9]。这种非特异性的起病模式极易导致其与常见的细菌性鼻窦炎或其他侵袭性真菌感染相混淆,导致诊断延迟^[9]。因此,针对处于 ROCM 的高风险血液病患者,任何新发的面部、鼻窦及眼周异常症状,应被视为 ROCM 的早期预警信号。

早期确诊高度依赖于影像学与病原学的检查。在影像学特征上,ROCM 表现出严格沿着“鼻窦-眼眶-颅内”解剖间隙连续蔓延的侵袭路径。本组病例中,81.82%的颅内侵犯患者均表现出这一特征性模式。CT 在快速筛查鼻窦受累及骨质破坏方面具有

重要价值,而 MRI 在评估眼眶软组织、海绵窦受累及颅内侵犯范围上具有不可替代的优势,其能清晰呈现颅内病灶与邻近鼻窦的延续性,这是区别于其他中枢神经系统感染的关键影像学鉴别点^[10,11]。

在病原学方面,尽管组织病理学是确诊的金标准,但血液病患者常因极重度血小板减少而难以耐受侵入性活检。mNGS 技术在此展现出快速、高灵敏度的优势^[12],本研究中高达 60% 的患者通过 mNGS 实现了病原体的快速定性,证实 mNGS 在辅助 ROCM 早期无创/微创诊断中的地位。

ROCM 治疗必须采取早期、足量的综合治疗策略。在药物选择上,两性霉素 B 脂质体因其良好的组织渗透性和相对较低的肾毒性,是首选的一线治疗药物^[4,13]。对于重症、进展迅速或存在颅内侵犯等高危患者,联合应用三唑类抗真菌药(如艾沙康唑、泊沙康唑)可能通过协同作用改善预后^[12,4,14]。

清创术能有效降低 ROCM 真菌负荷、清除坏死组织、恢复血供,被认为是降低病死率的独立保护因素^[15,16]。本研究中接受联合手术治疗的患者转归较好。但血液病患者在感染期常伴随严重的血小板减少或凝血功能障碍,手术干预面临致命性出血风险。未接受手术切除与血液病 ROCM 患者早期死亡率增加显著相关^[16]。对于血小板严重减少或凝血功能障碍的患者,手术决策需在多学科团队协作下审慎评估风险与获益^[16]。有病例报告显示,因严重血小板减少无法手术的患者,即便使用抗真菌药物,仍可能因感染进展而死亡^[6,17],这凸显了个体化评估与多学科协作的重要性。

本研究为回顾性分析,样本量有限,且治疗策略存在异质性。未来需进一步探索最佳的药物联合方案、手术时机以及适用于血液病患者的风险评估体系。

总之,血液病合并 ROCM 预后差,临床应高度警惕,成功管理依赖于早期识别、早期诊断、强力抗真菌治疗与适时手术清创的多模式联合策略。通过多学科协作与个体化治疗,有望为这部分高危患者争取生存机会。

参考文献

- 1 Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(suppl_1): S23-S34.
- 2 Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis;

- An update[J]. J Infect Public Health, 2012, 5(2): 116-126.
- 3 齐瑤, 赵明峰, 邓琦, 等. 血液病合并毛霉菌病七例报道并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(11): 943-947.
- 4 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉菌病专家共识工作组. 中国毛霉菌临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597-605.
- 5 Pagano L, Dragonetti G, De Carolis E, et al. Developments in identifying and managing mucormycosis in hematologic cancer patients[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(8): 895-905.
- 6 Siriwardena P, Wariyapperuma U, Nanayakkara P, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in acute myeloid leukemia patients: a case series from Sri Lanka[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1465.
- 7 Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors[J]. Med Mycol, 2019, 57(Suppl_2): S245-S256.
- 8 Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(7): 425-429.
- 9 Debureaux PE, Paccoud O, Guitard J, et al. Rhino-orbital Mucormycosis presenting as facial cellulitis in a patient with high-risk acute myeloid leukemia in relapse[J]. Curr Res Transl Med, 2019, 67(2): 76-78.
- 10 Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications[J]. Acta Radiol, 2022, 63(2): 232-244.
- 11 Sreshta K, Dave TV, Varma DR, et al. Magnetic resonance imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(7): 1915-1927.
- 12 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.
- 13 Salehi M, Mahmoudi S, Rezahosseini O, et al. The epidemiological clinical mycological and pathological features of rhino-cerebral mucormycosis: a systematic review[J]. Iran J Pathol, 2022, 17(2): 112-121.
- 14 Sigera LSM, Denning DW. A systematic review of the therapeutic outcome of mucormycosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2024, 11(1): ofad704.
- 15 Wolthers MS, Schmidt G, Gjørup CA, et al. Surgical management of rhinocerebral mucormycosis: A case series[J]. JPRAS Open, 2021, 30: 33-37.
- 16 Chen X, Xiao J, Wang X, et al. Lack of surgical resection is associated with increased early mortality in hematological patients complicated with rhino-orbital-cerebral mucormycosis[J]. Ann Hematol, 2023, 102(10): 2933-2942.
- 17 Javaherchian P, Alikarami S, Jafarinaasab M, et al. A clinical presentation of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a patient with aplastic anemia: a case report[J]. J Med Case Rep, 2025, 19(1): 601-608.