

手术与未手术肺毛霉病患者 29 例临床特征分析

刘智博¹ 张芳² 梁朝阳³ 陈文慧⁴ 王一民¹ 崔晓敬¹ 赵丽⁴ 曹彬¹

¹中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科, 北京 100029; ²石家庄人民医院老年病科, 石家庄 050011; ³中日友好医院呼吸中心胸外科, 北京 100029; ⁴中日友好医院呼吸中心肺移植科, 北京 100029

通信作者: 曹彬, Email: caobin_ben@163.com

【摘要】目的 分析接受手术治疗与未手术的肺毛霉病患者的临床特征。**方法** 单中心回顾性研究。从中日友好医院电子病历系统中检索“肺毛霉病”, 纳入 2016 年 7 月—2022 年 6 月的肺毛霉病患者 29 例, 其中男 19 例, 女 10 例, 中位年龄 49 (47, 67) 岁。采用 Mann-Whitney *U* 检验、 χ^2 检验、Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验比较组间差异。**结果** 肺毛霉病患者最常见的基础疾病是糖尿病 (19 例, 65.5%), 影像学表现以实变 (25, 86.2%)、结节或肿块 (21 例, 72.4%) 最常见, 气管镜检查可见支气管狭窄 (16 例, 55.2%)、真菌菌栓阻塞支气管开口 (18 例, 62.1%)、支气管黏膜表面覆盖坏死物 (19 例, 65.5%) 等异常表现。所有患者均接受抗真菌药物治疗, 13 例 (44.8%) 患者接受手术治疗。患者是否手术由多学科团队 (MDT) 进行评估, 16 例未手术患者中有 10 例为双侧多发病灶、其中 4 例累及主支气管而无法切除, 6 例为单个肺叶内局限病灶。接受手术治疗的患者与未手术的患者相比, 单侧肺多个病灶者 (6/13 比 1/6, $P=0.019$) 及叶、段支气管受累者 (13/13 比 9/16, $P=0.007$) 更常见。15 例患者行宏基因组二代测序 (mNGS), 其中 14 例为阳性结果。进行 mNGS 检查缩短了从发病到诊断的时间 (log-rank $P=0.014$)。接受手术治疗的患者院内病死率较低, 但差异无统计学意义 (2/13 比 5/16, $P=0.410$)。**结论** mNGS 有助于肺毛霉病早期诊断。接受手术治疗患者的特征包括单侧多发病灶和支气管镜检叶、段支气管黏膜病变。

【关键词】 毛霉菌病; 手术; 术前评估; 宏基因组二代测序

基金项目: 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程 (ZRJY2023-GG13)

Clinical characteristics of 29 cases of pulmonary mucormycosis treated with and without surgery

Liu Zhibo¹, Zhang Fang², Liang Chaoyang³, Chen Wenhui⁴, Wang Yimin¹, Cui Xiaojing¹, Zhao Li⁴, Cao Bin¹

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ²Department of Gerontology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China; ³Department of General Thoracic Surgery, Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁴Department of Lung Transplantation, Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Cao Bin, Email: caobin_ben@163.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of patients with pulmonary mucormycosis treated with and without surgery. **Methods** This was a single-center, retrospective

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240426-00223

收稿日期 2024-04-26 本文编辑 高洁

引用本文: 刘智博, 张芳, 梁朝阳, 等. 手术与未手术肺毛霉病患者 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(10): 946-954. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240426-00223.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



study. We retrieved “pulmonary mucormycosis” from the electronic medical records of China-Japan Friendship Hospital between 2016 and 2022. A total of 29 patients with pulmonary mucormycosis were collected. There were 19 males and 10 females with a median age of 49 (47, 67) years. Mann-Whitney *U* test, χ^2 test, Kaplan-Meier curve and log-rank test were used to compare the differences between groups. **Results** The most common underlying disease was diabetes (19, 65.5%). The most frequent imaging findings were consolidation (25, 86.2%) and nodule or mass (21, 72.4%). Bronchial stenosis (16, 55.2%), obstruction by fungal plugs (18, 62.1%), pseudomembranous necrotizing bronchitis (19, 65.5%) were common. Treatment strategies were developed by the multi-disciplinary team (MDT). Among 16 patients who did not undergo surgery, 10 had bilateral multifocal lesions and 6 had unifocal lesions. All patients received antifungal therapies, and surgeries were performed in 13 (44.8%) patients. Patients who underwent surgery had numerically lower in-hospital mortality (15.4% vs. 31.3%, $P=0.410$). Involvement of unilateral multiple lesions was more common in patients who underwent surgeries (6/13 vs. 1/16, $P=0.019$). Patients who underwent surgery were more likely to have lobar and segmental bronchial involvement (13/13 vs. 9/16, $P=0.007$). A total of 15 patients underwent mNGS, 14 (93.3%) had positive results. Performing metagenomic next generation sequencing for diagnosis shortened the time from disease onset to diagnosis (log-rank $P=0.014$). **Conclusion** Metagenomic next-generation sequencing aided early diagnosis. The patients who underwent surgery included unilateral multiple lesions and visualisation of endobronchial abnormalities on lobar or segmental bronchus in unilateral lung.

【Key words】 Mucormycosis; Surgery; Preoperative evaluation; mNGS

Fund program: China-Japan Friendship Hospital “Elite Plan” Talents Training Project (ZRJY2023-GG13)

毛霉病是一种少见的真菌感染,肺脏是常见的受累部位^[1-2],肺毛霉病易发生致死性大咯血,预后很差,病死率可高达 50%^[3]。在肺毛霉病患者的疾病早期完整切除肺部病灶,可避免患者出现致死性大咯血,从而改善预后^[4]。但肺毛霉病手术难度大、风险高,关于外科手术治疗肺毛霉病的研究很少,指南中对于手术及围手术期的诸多具体问题并无推荐意见。另一方面,有观点认为具有手术条件时应立即手术、避免延误^[5],但随着新的抗真菌药物的出现,临床观察到一些肺毛霉病患者的局限病灶仅经药物治疗即可痊愈而不需要手术^[6]。但哪些患者可避免手术目前不甚清楚。

肺毛霉病的诊断较为困难。若因诊断及治疗延误造成病灶累及范围过大或严重侵袭纵隔结构,患者将丧失手术机会。因此,早期诊断对改善患者预后十分重要。但肺毛霉病缺乏血清学指标,微生物镜检与培养的敏感度不高^[7-8]。组织病理学查见毛霉菌丝是确诊标准,但标本不易获得,且易与曲霉菌混淆。因此,临床中需要敏感性更高、易操作的诊断手段。mNGS 是诊断肺毛霉病新的手段,可能有助于提高诊断率,但现有研究多仅是描述性的观察性研究或个案报道,对于 mNGS 在肺毛霉病早期诊断中的价值缺乏证据^[9-10]。

我们回顾性分析了 29 例肺毛霉病患者的临床

特征和基于多学科团队(MDT)制定的治疗策略,比较了接受手术治疗与未手术患者的差异,以期对肺毛霉病患者的治疗选择提供参考。

对象与方法

一、对象

本研究为单中心、回顾性队列分析。收集 2016 年 7 月至 2022 年 6 月在中日友好医院诊断肺毛霉病的患者的病历资料。依据欧洲癌症治疗研究组织和真菌研究组(EORTC/MSG)、欧洲医学真菌学联合会(ECMM)的诊断标准^[4,11],共纳入 29 例患者,其中男 19 例,女 10 例,中位年龄 49 (47, 67) 岁。通过电子病历系统收集患者信息,包括临床、影像学及气管镜表现等,由 2 名呼吸科医师相互核对。比较不同组别(抗真菌药物组比抗真菌药物+手术组、行 mNGS 检测组比未进行 mNGS 检测组)的特征。预后指标为院内死亡。本研究经中日友好医院伦理委员会审查通过(批号:2022-KY-052),回顾性分析豁免知情同意。

二、相关定义

中性粒细胞缺乏指中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 。感染性休克的诊断依据 2016 年第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识(Sepsis-3)^[12]。活检方式包



括支气管黏膜活检、经支气管肺活检、经皮肺活检。

肺毛霉病确诊标准:(1) 临床表现和影像学检查结果符合肺毛霉病特征;(2) 肺组织病理发现毛霉菌丝;和(或)(3) 组织标本显微镜镜检、培养、宏基因组新一代测序技术(mNGS)查见毛霉菌。

肺毛霉病临床诊断标准包括:(1) 临床表现和影像学检查结果符合肺毛霉病特征;(2) 在支气管肺泡灌洗液中通过显微镜镜检、培养、mNGS 查见毛霉菌。

三、临床诊疗流程

胸部 CT 由 2 名影像科医师与 1 名呼吸科医师共同判读。胸部增强 CT 或 CT 肺动脉造影(CTPA)用于评估肺血管受累情况。支气管镜检查由有经验的呼吸介入医师操作。显微镜镜检、真菌培养等微生物检测项目由我院临床微生物学与感染病实验室完成。mNGS 结果由至少 1 位有经验的呼吸科医师解读。组织病理学方面,组织切片采用 HE 染色、PAS 染色、GMS 染色识别真菌菌丝,由 2 名病理科医师根据组织形态学诊断为肺毛霉病。治疗策略由多学科团队(MDT)制定,包括呼吸与危重症医学科、胸外科、放射科医师。随访信息来自门诊病历和电话随访。

四、统计学处理

连续变量和分类变量分别以 $M(Q_1, Q_3)$ 和百分比表示。采用 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或 Fisher 精确检验比较组间差异。Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验用于计算进行 mNGS 检测组与未进行 mNGS 检测组诊断时间的差异。所有统计结果采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肺毛霉病临床表现

纳入的 29 例肺毛霉病患者的临床特征见表 1。29 例患者中有 28 例患有基础疾病,最常见的基础疾病是糖尿病(19 例, 65.5%),其次是急性白血病和实体器官移植(4 例, 13.8%)。1 例患者既往体健,因吸入污水罹患肺毛霉病。

最常见的症状是咳嗽(27 例, 93.1%)和咳痰(25 例, 85.7%),其次是发热(21 例, 72.4%), 16 例(55.2%)患者出现咯血, 17 例(58.6%)患者出现呼吸困难。

二、肺毛霉病的诊断

1. 胸部 CT 检查结果:所有 29 例患者均接受了

胸部 CT 检查,其中 10 例(34.5%)患者单个肺叶受累, 7 例(24.1%)患者一侧肺多个肺叶受累, 12 例(41.4%)患者双肺多个肺叶受累。影像学表现以实变(25 例, 86.2%)、结节或肿块(21 例, 72.4%)和空洞(15 例, 51.7%)最常见。晕征(2 例, 6.9%)、反晕征(3 例, 10.3%)和空气新月征(1 例, 3.4%)不常见。

2. 气管镜检查结果:29 例患者均接受了支气管镜检查,其中 5 例(17.2%)可见主支气管受累。常见的镜下表现为支气管狭窄(16, 55.2%)、真菌菌栓阻塞支气管开口(18, 62.1%)、支气管黏膜表面覆盖坏死物(19, 65.5%)。9 例(31.0%)患者支气管镜下未见异常。

3. 微生物及病理检查结果:29 例患者均进行微生物学检查,包括 BALF 的显微镜镜检和真菌培养。10 例(34.5%)患者经显微镜检查发现宽大无分隔的菌丝,仅 2 例(6.9%)患者培养阳性。共有 15 例患者进行了 mNGS 检查,其中 14 例结果呈阳性。在 14 例 mNGS 阳性患者中,9 例患者在病理组织中查见菌丝,为确诊病例。

共有 20 例患者通过活检和/或手术获得了组织标本并确诊肺毛霉病,其中 18 例患者通过组织病理学确诊,2 例患者通过 KOH 压片的直接显微镜检查确诊。在 20 例确诊病例中,10 例患者接受了 mNGS 检查,9 例患者结果呈阳性(表 2)。值得注意的是,在进行 mNGS 检测和未进行 mNGS 检测的患者中,从发病到确诊的中位时间分别为 40(28, 60) d 和 60(50, 90) d,差异有统计学意义($P=0.046$, 表 3),进行 mNGS 检测的患者诊断较早(log-rank $P=0.014$, 图 1)。

三、治疗及预后

所有患者均接受了抗真菌治疗,25 例(86.2%)使用泊沙康唑、22 例(75.9%)使用两性霉素 B, 6 例(20.7%)接受两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物, 17 例(58.6%)患者接受联合治疗,接受联合抗真菌治疗的患者病死率为(4/17, 23.5%)。13 例(44.8%)患者在抗真菌治疗基础上接受了手术治疗。手术患者在围术期均持续应用抗真菌药物,有 12 例应用泊沙康唑,10 例应用多烯类抗真菌药物。其中 9 例在术前应用联合治疗,术后应用泊沙康唑序贯治疗。

13 例接受手术的患者中,术中出血量中位数为 400 ml。其中 7 例接受肺叶切除,6 例接受单侧肺切除。

所有患者中,7 例在住院期间死亡,22 例出院。



大咯血(4/7)是最常见的死亡原因,其次是脓毒症休克(2/7)、恶性心律失常(1/7)。接受手术治疗的患者院内病死率降低,但差异无统计学意义(2/13 比 5/16, $P=0.410$)。

四、接受手术治疗与未手术患者的比较

我们对接受手术及未手术患者的临床表现、影像学及气管镜表现、预后等方面进行了比较(表 1)。

1. 临床表现:与接受手术的患者相比,未接受手术的患者年龄更大(表 1),胸痛症状更常见(38.5% 比 0, $P=0.011$),提示这部分患者胸膜受累

更常见。手术患者中有咯血症状的患者更多(76.9% 比 37.5%, $P=0.061$),虽然不具有统计学差异。

2. 胸部 CT 表现:在接受手术的患者中,CT 表现为肺不张(61.5% 比 18.8%, $P=0.027$)和空洞(76.9% 比 31.1%, $P=0.025$)者更常见。图 2 分别展示了进行手术和未进行手术患者中典型的影像学表现。

接受手术的患者中,单侧多个肺叶受累的情况更常见(46.2% 比 6.3%, $P=0.019$)。病灶累及双侧多个肺叶时,MDT 讨论决定不手术多于手术,但差

表 1 接受手术治疗与未手术的肺毛霉病患者的临床特征[例(%)]

项目	所有患者 (<i>n</i> =29)	仅抗真菌药物 (<i>n</i> =16)	抗真菌药物+手术治疗 (<i>n</i> =13)	$\chi^2(Z)$ 值	<i>P</i> 值
人口学特征					
年龄(岁) ^a	49 (36, 62)	59.5 (49, 66)	38 (24, 48)	(-0.29)	0.004
男性	19 (65.5)	12 (75)	7 (53.8)	1.42	0.270
住院信息					
发病到诊断时间(d) ^a	60 (29, 68)	60 (33, 79)	52 (25, 60)	(-0.86)	0.389
住院时间(d) ^a	28 (15, 36)	24.5 (14, 37)	30 (18, 38)	(-0.68)	0.496
基础疾病					
糖尿病	19 (65.5)	10 (62.5)	9 (69.2)	0.14	1.000
急性白血病	4 (13.8)	1 (6.3)	3 (23.1)	1.71	0.299
HSCT	1 (3.4)	1 (6.3)	0	0.84	1.000
实体器官移植	4 (13.8)	4 (25)	0	3.77	0.107
慢阻肺	1 (3.4)	1 (6.3)	0	0.84	1.000
支气管扩张	1 (3.4)	1 (6.3)	0	0.84	1.000
症状					
发热	21 (72.4)	10 (62.5)	11 (84.6)	1.76	0.238
咳嗽	27 (93.1)	16 (100)	11 (84.6)	2.64	0.192
咯血	16 (55.2)	6 (37.5)	10 (76.9)	4.51	0.061
胸痛	5 (17.2)	0	5 (38.5)	7.44	0.011
呼吸困难	17 (58.6)	9 (56.3)	8 (61.5)	0.08	1.000
体重减轻	11 (37.9)	4 (25)	7 (53.8)	2.54	0.143
胸部 CT 检查					
实变	25 (86.2)	14 (87.5)	11 (84.6)	0.05	1.000
结节或肿块	21 (72.4)	13 (81.3)	8 (61.5)	1.40	0.406
肺不张	11 (37.9)	3 (18.8)	8 (61.5)	5.58	0.027
空洞	15 (51.7)	5 (31.3)	10 (76.9)	5.99	0.025
空气新月征	1 (3.4)	0	1 (7.7)	1.28	0.448
晕征	2 (6.9)	1 (6.3)	1 (7.7)	0.02	1.000
反晕征	3 (10.3)	1 (6.3)	2 (15.4)	0.65	0.573
胸腔积液	10 (34.5)	5 (31.1)	5 (38.5)	0.17	0.714
单个肺叶受累	10 (34.5)	6 (37.5)	4 (30.8)	0.14	0.507
单侧肺多个叶受累	7 (24.1)	1 (6.3)	6 (46.2)	6.24	0.026
双侧肺多个叶受累	12 (41.4)	9 (56.3)	3 (23.1)	3.25	0.130
肺动脉受累	4 (13.8)	1 (6.3)	3 (23.1)	1.71	0.299
肺静脉受累	1 (3.4)	1 (6.3)	0	0.84	1.000

续表 1

项目	所有患者 (n=29)	仅抗真菌药物 (n=16)	抗真菌药物+手术治疗 (n=13)	$\chi^2(Z)$ 值	P 值
气管镜检查					
主支气管受累	5 (17.2)	4 (25)	1 (7.7)	1.51	0.343
叶、段支气管受累	21 (72.4)	8 (50)	13 (100)	8.98	0.003
支气管狭窄	16 (55.2)	5 (31.1)	11 (84.6)	8.26	0.008
真菌菌栓阻塞支气管开口	18 (62.1)	5 (31.1)	13 (100)	14.40	<0.001
支气管黏膜覆盖坏死物	19 (65.5)	7 (43.8)	12 (92.3)	7.49	0.008
手术信息					
肺叶切除	-	-	7 (58.3)	-	-
单侧全肺切除	-	-	6 (46.2)	-	-
术中出血(ml)	-	-	400 (100, 800)	-	-
入住 ICU	-	-	10 (76.9)	-	-
ICU 居留时间(d)	-	-	2 (1, 3)	-	-
抗真菌药物[n, (%)]					
泊沙康唑	25 (86.2)	13 (81.3)	12 (92.3)	0.74	0.606
两性霉素 B	22 (75.9)	13 (81.3)	9 (69.2)	0.57	0.667
ABCD	6 (20.7)	3 (18.8)	3 (23.1)	0.08	1.000
联合治疗	17 (58.6)	8 (50)	9 (69.2)	1.09	0.451
预后					
住院期间死亡	7 (24.1)	5 (31.3)	2 (15.4)	0.99	0.410
出院 60 d 时死亡	7 (24.1)	5 (31.3)	2 (15.4)	0.99	0.410

注:“以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; - 表示无数据; HSCT: 造血干细胞移植; 慢阻肺: 慢性阻塞性肺疾病; ABCD: 两性霉素 B 硫酸胆固醇酯

表 2 肺毛霉病患者的微生物学检查(例)

项目	合计 (n=29)	确诊 (n=20)	临床诊断 (n=9)
进行 BALF 检测	29	20	0
显微镜镜检阳性	10	5	5
培养阳性	2	1	1
进行 mNGS 检测	15	9	6
BALF mNGS 阳性	11	6	5
组织 mNGS 阳性	3	2	1
阴性	1	1	0
进行活检或手术获得组织标本	20	20	
显微镜镜检阳性	2	2	
培养阳性	0	0	
组织病理查见毛霉菌丝	18	18	

注: mNGS: 宏基因组二代测序; BALF: 支气管肺泡灌洗液

异不具有统计学意义(56.3% 比 23.1%, $P=0.130$)。有 3 例双肺多发病灶患者接受手术, 其中 2 例曾有咯血症状, 3 例患者术后均顺利出院。

3. 气管镜检查结果: 所有接受手术的患者在支气管镜检查中均发现有叶或段支气管受累。与未手术患者相比, 手术患者中肺叶和段支气管受累更多(100% 比 56.3%, $P=0.007$), 而主支气管受累相对少(7.7% 比 25%, $P=0.343$), 但后者不具有统计学差

异。支气管狭窄(84.6% 比 31.1%, $P=0.005$)、真菌菌栓阻塞支气管开口(100% 比 31.1%, $P<0.001$)、支气管黏膜表面覆盖坏死物(92.3% 比 43.8%, $P=0.008$)等征象在接受手术的患者中更常见(表 1)。

4. 预后及随访: 接受手术的患者中有 2 例死亡, 均为接受单侧肺切除术者。死亡分别发生在术后第 3 天和第 1 天, 死亡原因分别是大咯血和恶性心律失常。未接受手术患者中 5 例死亡, 3 例因主支气管受累无法手术最终死于大咯血, 1 例为肺移植术后早期、合并细菌感染并死于感染性休克, 1 例为心脏移植术后患者、死于毛霉菌感染相关的感染性休克。有 16 例患者经 MDT 讨论后未选择手术治疗。我们在表 4 中列出了未手术患者临床特征的细节。其中 10 例为病灶累及双侧多个肺叶, 其中 4 例病灶累及主支气管, 经评估无法切除。这 10 例中有 4 例在院内死亡。另有 6 例患者病灶局限在单个肺叶, 无气道受累或仅累及段支气管。其中 2 例为肺移植术后患者、2 例患有慢性气道病, 肺功能及一般状态不适合手术, 另外两例患者结合 MDT 讨论意见与患者意愿未行手术治疗。这 6 例患者中有 1 例肺移植围术期患者在院内死亡, 且死因主要是细菌感染相关的脓毒性休克; 其余 5 例在

表 3 进行 mNGS 和未进行 mNGS 检测的肺毛霉病患者的诊断与治疗[例(%)]

项目	合计(n=29)	进行 mNGS 检测(n=15)	未进行 mNGS 检测(n=14)	$\chi^2(Z)$ 值	P 值
人口学特征					
年龄(岁) ^a	49 (36, 62)	49 (36, 62)	48 36, 64)	(-0.37)	0.710
男性	19 (65.5)	10 (66.7)	9 (63.4)	0.02	0.600
住院信息					
发病到诊断的时间(d) ^a	60 (29, 68)	40 28, 60)	60 (50, 90)	(-2.02)	0.046
住院时间(d) ^a	28 (15, 36)	30 (15, 53)	21 (15, 36)	(-0.27)	0.792
BALF 的传统微生物学检测					
显微镜镜检阳性	10 (34.5)	4 (26.7)	6 (42.9)	0.84	0.300
培养阳性	2 (6.9)	0	2 (14.3)	3.59	0.100
组织病理学(例)					
获得病理组织标本	20	10	10		
查见真菌菌丝	18	10	8		
手术治疗	13 (44.8)	8 (53.3)	5 (35.7)	0.91	0.282
预后[例(%)]					
住院病死率	7 (24.1)	5 (33.3)	2 (14.3)	1.44	0.224
出院 60 d 病死率	7 (24.1)	5 (33.3)	2 (14.3)	1.44	0.224

注:^a以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; HSCT:造血干细胞移植; ABCD:两性霉素 B 硫酸胆固醇酯

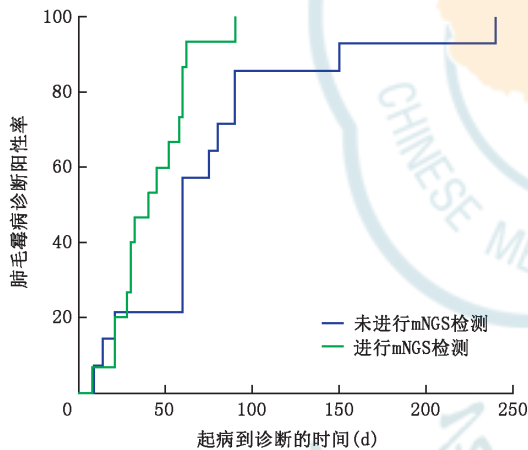


图 1 肺毛霉病患者进行 mNGS 与未进行 mNGS 检测的累计诊断阳性率的 Kaplan-Meier 曲线

1 年随访时, 4 例存活, 1 例失访。由于较多患者失访, 本研究未能获得完整的长期预后的统计数据。

讨 论

肺毛霉病的诊断和治疗相对困难, 治疗策略是个体化的, 是否接受手术治疗需要呼吸科医师与胸外科医师共同制定。通过本项回顾性研究, 我们比较接受手术治疗与未手术患者临床特征的差异, 总结接受手术治疗的患者的共同点, 尝试提供肺毛霉病患者诊断与综合治疗的单中心经验: 对结合危险因素、临床和影像学表现高度怀疑肺毛霉病的患者积极进行包括 mNGS 在内的病原学检测, 尽早明确

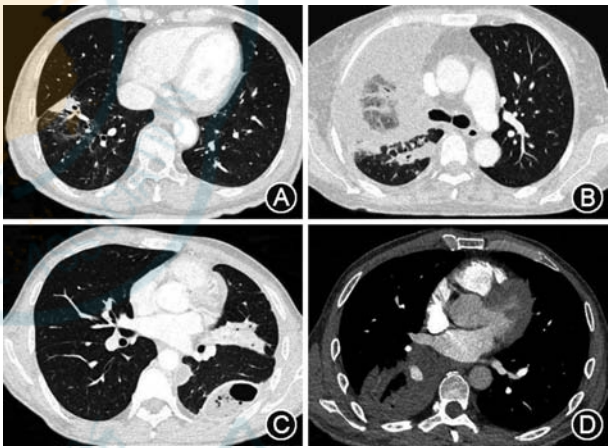


图 2 未手术与接受手术患者典型影像学表现 A: 患者男, 69 岁, 右下肺局限单发小片实变病灶, 未行手术, 抗真菌药物治疗; B: 患者女, 49 岁, 右上肺大片实变、右主支气管堵塞, 无手术机会, 住院期间死于大咯血; C: 患者男, 38 岁, 左肺舌叶不张、左下肺包裹性脓气胸, 行左上肺切除、脓胸廓清术; D: 患者男, 44 岁, 右下肺实变、动脉瘤形成, 行右全肺切除术

诊断并启动抗真菌治疗; 通过胸部影像学与气管镜检查评估病变范围, 经由 MDT 讨论制定是否手术的治疗策略。

微生物检测是诊断肺毛霉病的重要依据, 延迟诊断和治疗会增加毛霉病的不良预后^[13]。肺毛霉病的诊断较为困难, 一些患者长期被诊断为细菌性肺炎。传统微生物检测在肺毛霉病的诊断中具有局限性。首先, 传统病原体检测的敏感性较差^[7-8]; 其次, 真菌培养耗时较长; 最后, 有时毛霉菌与曲霉

表 4 未接受手术肺毛霉菌患者的临床特征

例序	年龄 (岁)	性别	基础疾病	起病到诊断 时间(d)	病变受累范围	CT 表现	气管镜表现	住院死亡	出院后 1 年随访情况
1	49	男	糖尿病	80	双肺多个肺叶, 叶支气管,肺 血管	实变,结节,空洞, 反晕征	支气管狭窄、真菌 栓、坏死物假膜	否	失访
2	32	男	溺水、污水吸入	9	双肺多个肺叶	实变	无	否	失访
3	61	女	糖尿病	240	双肺多个肺叶, 主支气管,叶 支气管	实变、肿块、空洞、 胸腔积液	支气管狭窄、真菌 栓、坏死物假膜	否	失访
4	28	男	糖尿病	60	双肺多个肺叶, 主支气管,叶 支气管	实变、肿块、肺不张	支气管狭窄、真菌 栓、坏死物假膜	否	失访
5	64	男	糖尿病	60	双肺多个肺叶	实变,结节,空洞, 晕征,胸腔积液	无	否	存活
6	52	男	肺移植	75	双肺多个肺叶	结节,空洞	无	否	存活
7	62	男	糖尿病,心脏移 植	30	双肺多个肺叶	实变,结节,胸腔 积液	无	是(感染性 休克)	
8	49	女	急性白血病	90	单侧肺多个肺 叶,主支气管	实变,肺不张,胸 腔积液	支气管狭窄,菌 栓,坏死物假膜	是(大咯血)	
9	86	男	糖尿病,结肠癌 根治术后	90	双肺多个肺叶, 叶支气管	实变,结节,空洞	黏膜明显充血水肿	是(大咯血)	
10	58	女	糖尿病	45	双肺多个肺叶, 主支气管,叶 支气管	实变,肿块,肺 不张	支气管狭窄,菌 栓,坏死物假膜	是(大咯血)	
11	67	男	肺移植	8	单个肺叶	实变,结节,胸腔 积液	无	是(感染性 休克)	
12	52	男	糖尿病,肺移 植	40	单个肺叶	实变,结节	无	存活	存活
13	44	男	陈旧性肺结核, 慢性阻塞性 肺疾病	60	单个肺叶,段支 气管受累	实变,结节	黏膜明显充血水肿	存活	存活
14	69	男	糖尿病	60	单个肺叶,段支 气管	实变	坏死物假膜	存活	存活
15	62	男	糖尿病	62	单个肺叶,段支 气管	实变,结节	坏死物假膜	存活	失访
16	72	女	支气管扩张,居 住环境墙壁 发霉	14	单个肺叶	结节	无	存活	存活

菌的鉴别有时比较困难。mNGS 是一种无偏倚检测罕见病原体的微生物检测方式^[14]。本研究 mNGS 的检出率高达 14/15,并且显著缩短了从发病到诊断的时间。同时,mNGS 可以较为准确地区分毛霉菌与曲霉菌,指导抗真菌药物的选择。既往对于 mNGS 诊断肺毛霉菌病的报道多仅限于病例报告,本研究通过 mNGS 与传统微生物学检测的比较发现,在高度怀疑肺毛霉菌病且病情危重的患者中,mNGS 可能是一种优于传统微生物学的诊断方法,可以作为传统微生物学方法的有力补充^[15]。

在治疗策略方面,已有研究表明与单独抗真菌治疗相比,手术联合抗真菌药物可以改善预后^[16-17],这可能与降低致死性大咯血的风险有关,

本研究也发现,大咯血是肺毛霉菌病患者死亡最主要的原因,而对于有咯血症状的患者,手术的选择更为积极。指南建议对可切除病变的患者进行手术治疗。这需要评估病变范围以协助制定治疗策略,气管镜检查 and 影像学是重要的检查手段^[18]。既往研究发现在支气管镜检查中,真菌菌栓在肺毛霉菌病患者中更为常见,但在侵袭性肺曲霉病患者中则不常见^[19]。与曲霉菌相比,毛霉菌更有可能侵犯血管而不是气道,真菌菌栓可能提示黏膜下脓肿和真菌性动脉瘤形成,在气管镜下即表现为支气管内肿物或其他气管开口黏膜的异常表现^[20],代表病灶的进展和邻近结构的破坏,咯血风险也更高。本研究也发现,接受手术患者 CT 更多表现出肺不张,这也是



黏膜受累导致支气管阻塞的一种表现。因此,我们认为评估提示有叶或段支气管黏膜受累的患者更需要手术,在这部分患者中仅使用药物治疗可能无法控制病灶的进一步进展。

但是,“可切除病变”的定义仍不明确。能否进行手术取决于病灶累及范围、外科团队技术、患者意愿等多方面因素,不同中心差异较大,指南中也并未提及如何进行术前评估。在以往报道中,不宜手术的常见原因包括纵隔结构的广泛侵犯^[21],存在严重合并疾病无法耐受手术^[22]等。本研究发现,手术患者的诊断中位时间为 52 d,而未能进行手术者诊断时间更长,这说明诊断的延误可能使一部分患者丧失手术机会。这也说明,当评估患者已经出现支气管、血管等结构受累时,应尽快进行手术,避免病灶持续进展丧失手术机会。我们发现,一旦累及主支气管,手术将变得困难。首先,主支气管受累意味着需要进行单侧全肺切除,部分患者因基础肺功能差无法耐受手术;其次,当病灶距离隆突距离过近时也无法进行手术,因为支气管残端将难以缝合。整体来说,主支气管受累患者的预后均较差。在本研究中,60%(3/5)主支气管受累的患者,包括 1 例接受手术的患者,在住院期间死亡。

病变的分布也是影响手术决策的因素,当肺内存在多个病灶时,指南建议先行抗真菌治疗,待部分病灶吸收、仅剩余单个病灶时再进行切除^[23]。在我们对 16 例未接受手术的患者中,大多数患者为双侧多灶性病变。此时手术很难完全清除所有病灶,残留病灶在术中、术后均有导致感染播散的风险,因为倾向于暂不手术。但当仅使用抗真菌药物不能成功缩小任何一侧肺内病变、使用抗真菌药物后病变仍有进展,尤其患者具有致命性大咯血风险时,仍应当评估手术切除主要病灶,双肺多发病灶不应简单视为手术的禁忌^[24-25]。

另一方面,既往报道和我们的研究均发现,部分患者对抗真菌药物有良好的反应并可能避免手术^[26]。本研究发现这些患者的共同特征是单个肺叶受累,支气管黏膜无明显受累或只累及段支气管。这些患者的病变当然也是可切除的,然而由于病灶局限,通过单纯抗真菌药物治疗即可能避免手术、减少创伤。本研究中对于这些患者一年随访的数据发现,他们的长期预后尚可,提示这部分患者可以避免手术。而当在未手术患者中去除这部分病例后,那些因丧失手术机会或暂无手术条件患者的病死率(4/10, 40%)比手术患者(2/13, 15.4%)高

得多。但由于样本量有限,这一结论需要进一步研究来证实。

总结来说,虽然原则上肺毛霉病患者首选手术治疗,但实际上相当一部分患者没有进行手术。基于本研究 16 例未手术患者,根据本中心经验的术前评估与多学科讨论,未采取手术治疗的原因主要包括以下几方面:病灶严重侵犯血管和(或)主支气管导致手术无法切除;患者一般状态或肺功能差无法耐受手术;病灶分布在双肺多个叶段,如暂无致死性大咯血风险,可在抗真菌治疗后再评估手术;病灶范围小、经抗真菌药物治疗即可消除病灶。

本研究存在一些局限性。首先,肺毛霉病是一种相对罕见的感染性疾病,样本量小,统计功效有限。其次,作为一项回顾性研究,部分患者失访,随访患者的一些数据也有缺失,因此未能对患者的长期预后进行统计。最后,本研究基于观察性数据,经济因素和患者意愿有时也会影响治疗策略并带来偏倚。

本研究通过回顾 29 例肺毛霉病患者术前评估和治疗策略的选择,通过比较接受手术治疗及未手术患者的临床特征,总结了本中心诊疗流程的经验。肺毛霉病的早期诊断和治疗很重要,mNGS 可能缩短诊断时间。是否选择手术治疗需要根据病灶累及范围,术前评估依赖于胸部 CT 和支气管镜检查,病灶范围过大的患者会失去手术机会,而局限的单发病灶患者可能通过抗真菌治疗而避免手术。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘智博:研究设计、统计学分析、论文撰写、经费支持;张芳:数据整理;梁朝阳、陈文慧、王一民、崔晓敬、赵丽:数据收集;曹彬:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 634-653. DOI: 10.1086/432579.
- [2] Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(1): 26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
- [3] Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(4): 538-549. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.035.



- [4] 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- [5] Benjamin SR, Narayanan D, Chandy ST, et al. Pulmonary mucormycosis-a case series[J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 38(2): 177-182. DOI: 10.1007/s12055-021-01272-4.
- [6] Qu J, Liu X, Lv X. Pulmonary Mucormycosis as the leading clinical type of mucormycosis in western China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 770551. DOI: 10.3389/fcimb.2021.770551.
- [7] Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(3):556-569. DOI: 10.1128/CMR.18.3.556-569.2005.
- [8] Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(3):715-722. DOI: 10.1093/jac/dkr375.
- [9] Zhang M, Lu W, Xie D, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnostically challenging mucormycosis in patients with hematological malignancies[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 7509-7517. DOI: 10.2147/IDR.S393201.
- [10] Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries[J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(7): e543-e552. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00237-8.
- [11] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [12] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [13] Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(4):503-509. DOI: 10.1086/590004.
- [14] Guo F, Kang L, Zhang L. mNGS for identifying pathogens in febrile neutropenic children with hematological diseases [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 116: 85-90. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.335.
- [15] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230823-00098.
- [16] Feng J, Sun X. Characteristics of pulmonary mucormycosis and predictive risk factors for the outcome[J]. *Infection*, 2018, 46(4):503-512. DOI: 10.1007/s15010-018-1149-x.
- [17] Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(5): 672-678. DOI: 10.1093/cid/cit929.
- [18] Muthu V, Gandra RR, Dhooria S, et al. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of invasive fungal infections[J]. *Mycoses*, 2021, 64(6): 668-677. DOI: 10.1111/myc.13263.
- [19] Reid G, Lynch JP 3rd, Fishbein MC, et al. Mucormycosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1): 99-114. DOI: 10.1055/s-0039-3401992.
- [20] Bajwa A, Hussain ST, Youness H, et al. Endobronchial mucormycosis: a rare clinical entity diagnosed by endobronchial cryobiopsy[J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 37:101660. DOI: 10.1016/j.rmcr.2022.101660.
- [21] Saxena P, Shen SH, Morrissey O, et al. Challenges in the management of invasive pulmonary zygomycosis: the Alfred experience[J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85(10): 700-701. DOI: 10.1111/ans.13264.
- [22] Hong HL, Lee YM, Kim T, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis[J]. *Infect Chemother*, 2013, 45(3): 292-298. DOI: 10.3947/ic.2013.45.3.292.
- [23] Muthu V, Agarwal R, Patel A, et al. Definition, diagnosis, and management of COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: Delphi consensus statement from the Fungal Infection Study Forum and Academy of Pulmonary Sciences, India[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(9): e240-e253. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00124-4.
- [24] Chretien ML, Legouge C, Pagès PB, et al. Emergency and elective pulmonary surgical resection in haematological patients with invasive fungal infections: a report of 50 cases in a single centre[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(9):782-787. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.029.
- [25] Mills S, Yeldandi AV, Odell DD. Surgical treatment of multifocal pulmonary mucormycosis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(2): e93-e95. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.033.
- [26] Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes[J]. *Infection*, 2017, 45(4): 443-448. DOI: 10.1007/s15010-017-0991-6.

