

[3] 刘利蓉,钱申贤,高大泉,等.原发性肾上腺淋巴瘤 1 例[J].临床血液学杂志,2011,24(6):688-689.

[4] Gilligan TD,Seidenfeld J,Basch EM,et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors[J]. J Clin Oncol,2010,28(20):3388-340.

[5] Bonet AS,Muñoz-Delgado EG,Vico FJ,et al. Analysis of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups,and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors[J]. Arch Esp Urol,2011,64(10):972-980.

[6] 路蕾,冀天星,张洋.血清  $\beta$ -HCG 和 AFP 水平联合检测对男性生殖细胞肿瘤的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(16):2085-2086.

[7] Yang W,Lu J,Weng J,et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med,2010,362(12):1090-1101.

[8] Hemminki K,Li X,Sundquist J,et al. Risk of cancer fol-

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.056

lowing hospitalization for type 2 diabetes[J]. Oncologist,2010,15(6):548-555.

[9] 马骁,王莹莹,杨万水,等.2 型糖尿病患者罹患生殖系统恶性肿瘤危险性的 Meta 分析[J].中国肿瘤,2014,23(4):265-273.

[10] Dziadziuszko R,Camidge DR,Hirsch FR. The insulin-like growth factor pathway in lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2008,3(8):815-818.

[11] Yamauchi T,Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases[J]. Int J Obes (Lond),2008,32(7):S13-18.

[12] Albers P,Albrecht W,Algaba F,et al. Guidelnes on testicularcancer[J]. Eur Urol,2005,48(6):885-894.

(收稿日期:2015-05-15 修回日期:2015-07-04)

## 两性霉素 B 治疗肺毛霉菌病合并糖尿病 1 例报道

孙 姣,鲍万国,车丽赫,王 峰,张凯宇 $\Delta$   
(吉林大学第一医院感染科,长春 130021)

[中图分类号] R563.1;R587.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)34-4893-03

毛霉菌病是继念珠菌病和曲霉菌病之后,第三类最常见的侵袭性真菌性疾病。据统计,毛霉菌病的年发病率大约为 1.7/1 000<sup>[1]</sup>。当机体免疫功能降低时毛霉菌可直接侵入支气管和肺,或经血行及淋巴管播散侵入,其菌丝侵犯血管引起血栓形成和梗死,产生急性炎症,从而引起肺毛霉菌病<sup>[2]</sup>。现将本科应用两性霉素 B 成功救治的 1 例存在糖尿病等多种基础疾病的肺毛霉菌感染患者的诊治经过报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,78 岁,因“腹胀 7 d,呼吸困难伴咳嗽、咳痰 3 d,加重 2 h”于 2011 年 4 月 16 日入本院急诊科。既往:冠心病、心绞痛病史 39 年。6 年前因肾积水行右侧输尿管切除术,术中大出血,未能成功摘除右侧肾脏。高血压病 3 年,血压最高 170/100 mm Hg,服用苯磺酸左旋氨氯地平,血压控制尚可。明确糖尿病病史 5 个月,饮食控制。入院时查体:体温 36.6℃,脉搏 123 次/分,呼吸 22 次/分,血压 186/100 mm Hg,端坐位,双肺呼吸音粗,双肺满布干湿啰音。心脏及腹部查体未见异常。双下肢轻度水肿。入院后行相关检查,血常规:WBC  $18.0 \times 10^9/L$ ,NE% 0.82(复查结果变化见图 1);尿常规:尿蛋白(++++);BNP:2 560.0 pg/mL;血钾 3.30 mmol/L(复查结果见图 3);空腹血糖 13.20 mmol/L;血气分析:pH 7.5,PO<sub>2</sub> 51 mm Hg,PCO<sub>2</sub> 35 mm Hg,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27.3 mmol/L,BE 4.2 mmol/L。心电图示:不正常心电图,ST-T 改变;肺部 CT:右肺中叶及左肺上叶、舌叶炎变及炎性索条(图 4)。诊断为:双肺炎、I 型呼吸衰竭、2 型糖尿病、高血压病 3 级(极高危险组)、冠状动脉粥样硬化性心脏病、不稳定型心绞痛、心功能 III 级、电解质紊乱-低钾血症、酸碱平衡失调-失代偿性代谢性碱

中毒,入院后给予积极抗感染、支持对症治疗后,患者低氧血症及呼吸困难未缓解,查体双肺仍满布干湿啰音。4 月 19 日痰培养结果提示:毛霉菌(4 月 17 日送检)。于 4 月 19 日由急诊科转入感染科继续诊治,复查血常规:WBC  $23.7 \times 10^9/L$ ,NE% 0.92(图 1)。随机血糖 24.01 mmol/L。

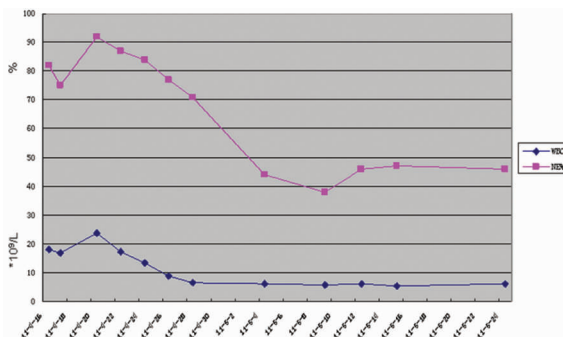


图 1 患者入院后血常规白细胞变化情况

真菌 D-葡聚糖:98.2 pg/mL。患者 2 次痰培养(4 月 17 日及 19 日送检)均提示毛霉菌;尿培养(4 月 21 日):假丝酵母菌(念珠菌)少量;便培养:真菌菌丝和孢子。4 月 23 日起患者呼吸困难较前加重,查体双肺仍满布干湿啰音,复查肺 CT 对比 4 月 16 日片病变加重,其内可疑并有真菌感染(图 5)。结合患者病史、临床表现及相关检查结果,肺毛霉菌病诊断明确,两性霉素 B 对毛霉菌敏感,于 4 月 23 日起给予加用两性霉素 B(因本医院当时无两性霉素 B 脂质体),第 1 天用量为 1 mg,并逐渐加量。两性霉素 B 治疗第 4 天(4 月 26 日)复查血常规 WBC

降至正常(图 1),尿蛋白(++)。两性霉素 B 治疗第 5 天(4 月 27 日),由于两性霉素 B 无药,给予改用两性霉素 B 脂质体,并已加量至 4 mg/d,4 月 30 日将两性霉素 B 脂质体加量至 5 mg/d。至 5 月 4 日两性霉素(包括两性霉素 B 及两性霉素 B 脂质体)治疗第 12 天,患者咳嗽、咳痰症状较前明显减轻,查体双肺可闻及少量干啰音,肺 CT 提示双肺炎症,与 4 月 22 日片比较,部分病灶有吸收、好转,右肺上叶局部病变略有加重(图 6),于 5 月 6 日两性霉素 B 脂质体加量至 10 mg/d,于 5 月 10 日加量至 15 mg/d。

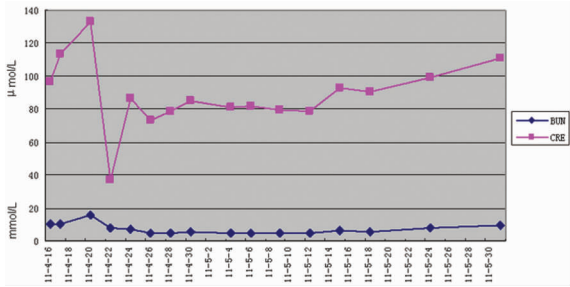


图 2 患者入院后肾功能变化情况

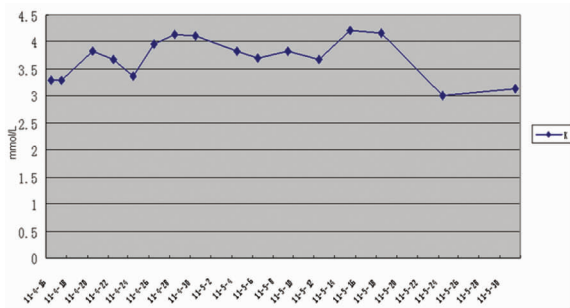


图 3 患者入院后血中钾离子变化情况

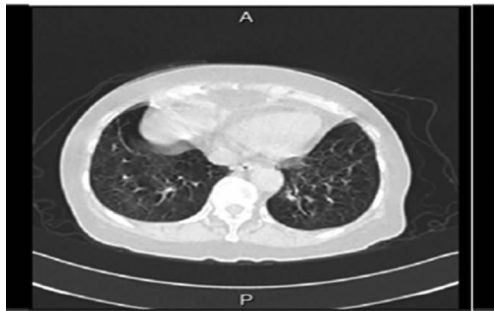


图 4 入院时肺 CT 影像学表现

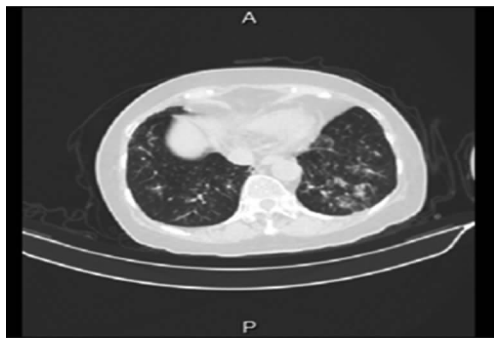


图 5 未应用两性霉素 B 肺 CT 影像学表现

两性霉素治疗第 21 天(5 月 13 日)复查肺 CT 提示双肺下叶部分病变略有加重(图 7),故将两性霉素 B 脂质体逐渐加量至维持量,25 mg/d,之后 2 次复查痰培养均未培养出毛霉菌。两性霉素治疗第 35 天(5 月 27 日)患者咳嗽、咳痰症状不明

显,查体双肺未闻及明显干湿啰音,复查尿常规提示尿蛋白(+),肺 CT 提示考虑双肺炎症,与 5 月 13 日片比较,部分病变略有吸收。两性霉素治疗第 41 天(6 月 2 日)患者一般状态尚可,病情及生命体征平稳,复查肺 CT 炎症较前吸收(图 8),好转出院。患者住院期间抗真菌治疗共用两性霉素 B 5 d(总剂量为 9 mg),两性霉素 B 脂质体 36 d(总剂量为 548 mg)。在患者应用两性霉素治疗期间,肾功及血钾检测结果无明显变化(图 2~3)。

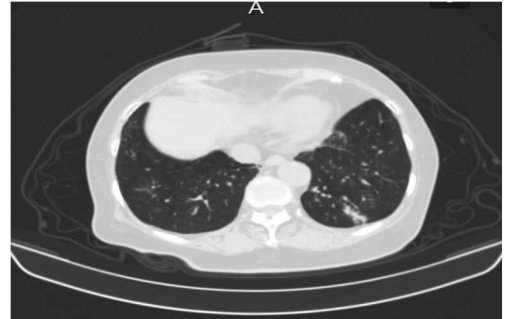


图 6 应用两性霉素 B 第 11 天肺 CT 影像学表现

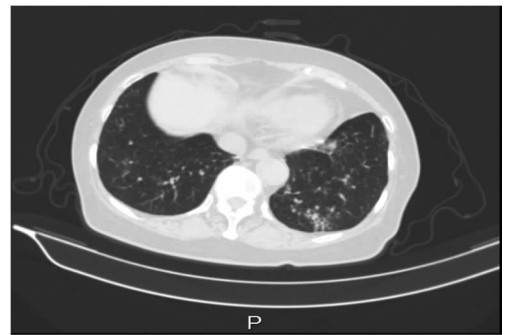


图 7 应用两性霉素 B 第 21 天肺 CT 影像学表现



图 8 出院前肺部 CT 影像学表现

### 2 讨论

一些国家报道在过去几年毛霉菌病发病率较前增加。在发达国家,例如美国、法国以及澳大利亚,毛霉菌病多见于接受移植及中性粒细胞减少的患者。在法国,毛霉菌病在糖尿病患者中的发病率呈上升趋势。在印度,毛霉菌病发病率已从 1990~1999 年的 13 例/年升高到 2000~2004 年的 36 例/年,而在 2006~2007 年就增加了 50 例,高危组也主要为血糖控制欠佳的糖尿病患者<sup>[3]</sup>。

毛霉菌病的诱发因素很多,包括恶性血液系统疾病,长期和严重中性粒细胞减少、糖尿病、铁超负荷、严重创伤、长期使用糖皮质激素、器官移植、肾功能衰竭、早产的新生儿及营养不良者。在一项从 1940~2003 年的 929 例毛霉菌病评估的回顾分析中,发现糖尿病是引起毛霉菌病最常见的诱发因素。现在有一种假设认为应用伏立康唑预防真菌或抗真菌感染时,由于

改变了宿主免疫抑制状态,也会使毛霉菌病的发生率增多<sup>[3]</sup>。本例患者存在糖尿病(血糖控制欠佳)、高血压(血压控制欠佳)、心功能不全等多种基础疾病,且患者年龄大、机体免疫力低下,易导致呼吸系统反复感染,加上长期应用广谱抗菌药物治疗,使肺毛霉菌病的发病率明显升高。

侵袭性毛霉菌病以快速引起组织坏死为最主要的特征,进而侵犯血管,引起血栓的形成。肺毛霉菌病主要表现为抗菌药物难治的发热、咳嗽、胸膜炎性胸痛以及呼吸困难,若侵犯血管可引起致命性的咯血。毛霉菌病和曲霉菌病的临床特点常不易区别<sup>[3]</sup>。本例患者的体温升高不明显,但以咳嗽、咳痰、呼吸困难为主要症状,同时血常规白细胞升高明显。所以,临床上对于有明显呼吸道症状,血常规白细胞明显升高的患者,在注意细菌感染的同时,要考虑真菌(尤其是毛霉菌)感染的可能性。

肺毛霉菌病的影像学表现呈现多样性,最常见的有炎性改变、病灶融合、多个结节存在、气蚀样改变、肺不张、胸腔积液、气管壁增厚、肺门或纵隔淋巴结肿大或者正常的影像学结果<sup>[2]</sup>。本例患者病初的肺 CT 仅提示炎性变及炎性索条,但影像学的变化很快,1 周后再次复查提示疑似真菌感染。所以,对于肺毛霉菌病患者要及时进行肺部影像学检查,并需定期复查。

毛霉菌病的诊断主要根据患者有潜在诱发因素的基础性疾病,结合其临床表现、病变部位标本真菌涂片及培养,活检发现特征性菌丝和病理改变等来确诊<sup>[4]</sup>。以组织学为依据的诊断仍然是诊断的金标准<sup>[3]</sup>。该患者有糖尿病等多种基础疾病病史,血糖控制欠佳,多次痰培养提示毛霉菌感染,肺 CT 提示双肺炎症,其内可疑并有真菌感染,可以确诊为肺部毛霉菌病。

毛霉菌病药物治疗中应首选两性霉素 B。由于两性霉素 B 蛋白结合率高(>90%)以及透析性较差,因此有肾功能损伤的患者需监测肾功。临床上两性霉素 B 常见不良反应有寒颤、高热、恶心、呕吐、顽固性低钾血症、肝肾功能损害等。两性霉素 B 脂质体其肾毒性比传统的两性霉素 B 低,因此,对于需要大剂量长期给药治疗的患者,两性霉素 B 脂质体是理想的选择。两性霉素 B 在不同患者中的最佳用量是有差异的,因此,如果患者对药物无不良反应,药物应适当加量至维持量。通常,满足以下所有条件时,毛霉菌病的抗真菌治疗可以不用继续:(1)与感染相关的临床症状和体征消失;(2)在放射线图像中残留的能提示疾病特征的表现稳定或者消失;(3)潜在的

免疫力抑制得到改善<sup>[5]</sup>。本例患者治疗过程共用两性霉素 B 5 d,两性霉素 B 脂质体 36 d,合计共用两性霉素 B 类药物 41 d,在该例患者治疗过程中为减小药物引起的不良反应,两性霉素 B(或两性霉素 B 脂质体)逐渐加至维持剂量,且在药物加量过程中除密切监测肾功、离子、肺部 CT、患者临床表现变化外,还积极给予降糖、改善心功能等支持对症治疗,治疗过程中患者病情逐渐好转,肺部 CT 提示炎症逐渐吸收、消散,至出院时病情平稳。此外,本例患者虽有一侧肾脏功能丧失,尿常规提示尿蛋白持续阳性,但在治疗过程中未发现肾功改变,而且尿蛋白从入院时的“+++”变为“+”,所以,即使对有肾脏基础病的患者,两性霉素 B 也是相对安全的。

综上所述,老年人由于合并有糖尿病等多种基础疾病以及抗菌药物的广泛应用等因素,使得肺部毛霉菌病已不再罕见。在诊断及治疗肺部毛霉菌感染过程中,及时、反复行痰培养及肺部影像学等检查对肺部毛霉菌病的早期诊断至关重要,早期诊断及及时应用两性霉素 B 及其脂质体治疗是提高毛霉菌病治愈率的关键。且在两性霉素 B 及其脂质体治疗毛霉菌病过程中,需积极控制血糖、改善患者一般状态,合理规范应用抗菌药物也有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? [J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(S 7): 7-23.
- [2] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(Suppl 1): S23-S34.
- [3] Sun HY, Singh N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(4): 301-311.
- [4] 陈腊梅, 李春阳. 毛霉菌病研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(4): 243-246.
- [5] Uchida Y, Tsukino M, Shigemori W, et al. Diagnosis of pulmonary mucormycosis aiding the diagnosis of small cell lung cancer [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 11): 1610-1613.

(收稿日期:2015-05-10 修回日期:2015-07-05)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.057

## 左西孟旦治疗 RHF 1 例报道

任航旗, 张红红

(中国人民解放军第五医院 ICU, 银川 750021)

[中图分类号] R541.6+1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)34-4895-02

顽固性心力衰竭(refractory heart failure, RHF)指经过长期治疗,病症仍不见好转,且心力衰竭症状有加重现象,但并非不可治愈的疾病,又名难治性心力衰竭<sup>[1]</sup>。通常存在着某些特殊的诱因或者原因,表现为病死率高、发病率高、住院率高、医疗费用高、治疗难度大、疗效差的特点<sup>[2]</sup>。RHF 诊断标准采用 2005 年 AHA/ACC 成人慢性心力衰竭指南。使用新型钙离

子增敏剂左西孟旦可明显改善患者大汗淋漓、呼吸困难等临床症状,增强心肌收缩力,减轻心脏负荷,提高心输出量,改善血流动力学指标。综合判断病情,准确把握用药,为患者赢得最佳治疗时机。本院新近诊治 RHF 患者 1 例,现报道如下。

#### 1 临床资料

患者,男,58 岁,退休工人,因突发咽痛伴高热、寒颤 2 d,