

危重症甲型流感病毒性肺炎合并肺曲霉菌感染一例及文献复习

李昌波, 胡新春, 赵亮, 邓超英

四川省内江市第二人民医院呼吸与危重症医学科 四川内江

【摘要】目的 通过总结我科收治的一例重症甲流患者并发曲霉菌感染的病例, 总结病毒合并曲霉菌感染的特点。**方法** 通过我科收治的一例重症甲流患者的诊治过程, 总结分析病毒感染后继发曲霉菌感染的特点。**内容** 分析我科收治的重症甲流患者的诊治过程, 继发肺曲霉菌感染的特征, 复习文献材料, 总结肺曲霉菌感染的易感因素、特征等内容。**结论** 重症甲流感染等病毒感染后, 肺部易继发曲霉菌感染, 需引起临床重视。

【关键词】 甲型流感; 病毒性肺炎; 肺曲霉菌感染

【基金项目】 2016 年四川省卫生计生委科研课题 (普及应用项目), 项目编号: 16PJ214

【收稿日期】 2023 年 5 月 13 日 **【出刊日期】** 2023 年 6 月 27 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230245

A case of severe influenza A viral pneumonia complicated with pulmonary aspergillus infection and literature review

Changbo Li, Xinchun Hu, Liang Zhao, Chaoying Deng

The department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan

【Abstract】Objective To summarize the characteristics of virus and aspergillus infection by summarizing a case of severe A swine flu patients complicated by aspergillus infection admitted to our department. **Methods** The characteristics of secondary aspergillus infection after virus infection were summarized and analyzed through the diagnosis and treatment of a case of severe swine flu in our department. **Contents** To analyze the diagnosis and treatment process of severe A flu patients admitted to our department, the characteristics of secondary pulmonary aspergillus infection, review literature, and summarize the susceptibility factors and characteristics of pulmonary aspergillus infection. **Conclusion** The pulmonary Aspergillus infection is susceptible to secondary infection after virus infection such as severe A swine flu infection, which should be paid attention to clinically.

【Keywords】 Influenza A; Viral pneumonia; Pulmonary aspergillus infection

1 前言

社区获得性肺炎是呼吸系统常见病及多发病, 各种病原体均可能造成肺部感染, 其中病毒性肺炎占重要的地位, 甲型流感病毒近年来冬春季已造成多次局部流行, 已引起了广泛关注。大多数的病毒感染的患者可有自限性, 但部分重症、危重症流感病毒的感染会造成一系列的继续性疾病和并发症, 如细菌性肺炎、真菌性肺炎、神经系统感染、心脏损害等, 甚至多器官功能衰竭 (Multiple Organ Failure, MOF) 和弥散性血管内凝血 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), 导致死亡^[1]。我科收治一例危重型甲型流感病毒肺炎, 双肺弥漫性损伤, 继发曲霉菌感染,

经治疗后痊愈。

2 病例资料

患者周某某, 男, 76 岁, 已婚, 居民, 因“咳嗽、咳痰伴发热 10 余天”于 2019 年 1 月 31 日 11 时 27 分入院。患者于入院 10 余天前受凉后出现咳嗽、咳痰, 以阵发性咳嗽为主, 咳少许白色粘痰, 痰不易咳出, 伴发热, 体温最高 40℃, 连续发热 6 天, 伴纳差、乏力、全身肌肉酸痛, 无潮热盗汗, 无头晕头痛, 无胸闷胸痛, 无心悸心慌, 无咯血及痰中带血, 无恶心呕吐, 无腹痛腹泻, 无尿痛及血尿, 无双下肢水肿。外院经抗感染治疗后, 患者未再发热, 仍有明显咳嗽、咳痰、活动后气短症状, 气短进行性加重。查体:

第一作者简介: 李昌波, 男, 主治医师, 硕士, 长期从事肺间质性疾病的研究。

T36.8°C P: 77 次/分 R 25 次/分 Bp136/81mmHg, SPO₂: 71% (未吸氧), 轻度喘息貌, 口唇稍发绀, 胸廓无异常, 双肺叩诊呈清音, 双肺呼吸音稍粗, 双肺可闻及少许湿罗音, 双肺未闻及哮鸣音, 余系统无阳性体征。入院后完善相关辅助检查: 血常规: WBC: 16.80x10⁹ /L, Grant%91.1%, HGB: 138g/l。血气分析: PH: 7.507, PCO₂: 22.8mmHg, PO₂: 55mmHg SB: 22.3 mmol/L AB: 18.1 mmol/L BE: -3.1mmol/L。CRP: 65.80mg/L。自身抗体未见异常。ANCA 抗体未见异常。输血前检查未见异常。肝肾功能、电解质未见异常。甲型流感病毒 RNA (+), 乙型流感病毒 RNA (-)。痰涂片: 见革兰氏阳性球菌; 未见真菌; 未见抗酸杆菌。2月2日胸部 CT 平扫: 双肺广泛渗出性病变更伴间质性改变, 请结合临床、建议抗炎治疗后复查; 纵隔淋巴结显示、部分钙化; 主动脉壁及部分冠状动脉走行区散在钙化斑; 双侧胸膜增厚; 胸椎退行性变。结合相关辅助检查及胸部 CT, 诊断: ①甲型流感病毒肺炎②细菌性肺炎③I型呼吸衰竭④急性呼吸窘迫综合征⑤呼吸性碱中毒失代偿期。入院后给予面罩吸氧, 持续心电及血氧饱和度监测, 给予哌拉西林舒巴坦 5.0ivgtt Q12h 联合阿奇霉素 0.5ivgtt qd 抗感染, 溴己新祛痰, 注射用甲泼尼龙 40mg qd 抗炎, 乙酰半胱氨酸抗氧化, 奥司他韦胶囊 75mg bid 抗病毒。

经上诉方案治疗 2 天后, 患者逐渐出现呼吸困难加重, 持续低氧血症, 面罩吸氧血氧饱和度在 85% 以下, 考虑病毒感染加重, 双肺间质性病变范围继续扩大, 建议转重症医学科行气管插管, 有创机械通气, 改善氧合, 患者家属商议后拒绝转重症医学科, 要求继续我科治疗。遂将抗菌药物更换为美罗培南 0.5ivgttQ8h 联合莫西沙星 0.4ivgtt qd 加强抗感染, 甲泼尼龙加量至 80mgqd 加强抗炎, 免疫球蛋白 5.0ivgtt Qdx6 天, 持续无创呼吸机辅助通气。2月8日 CT (与 2019-02-02CT 比较): 双肺广泛渗出性病变更伴间质性改变, 较前变化不甚明显; 纵隔淋巴结显示, 部分钙化, 与前相仿。复查胸部 CT 双下肺广泛间质性改变伴双下肺部分实变, 与入院时胸部 CT 比较, 双下肺感染加重, 倾向实变影, 考虑甲流感染后继发细菌、真菌感染, 特别是革兰氏阳性球菌感染, 与家属商议后将莫西沙星更换为万古霉素 1.0 ivgtt Q12h 针对革兰氏阳性菌, 加用氟康唑诊断性抗真菌感染, 甲硝唑抗厌氧菌感染, 再次复查痰涂片、痰培养, 寻找病原学依据。经上诉治疗后, 患者无创呼吸机血氧饱和度可维持在 95% 以上, 能间断性脱离无创呼吸机, 面罩吸

氧时血氧饱和度可维持在 93% 以上, 自觉呼吸困难症状好转, 仍不能下床活动, 继续原方案抗感染治疗, 逐渐停用甲强龙, 间断性无创呼吸机辅助通气。

2月12日患者痰培养查见少量曲霉菌, 考虑甲型流感病毒感染, 双肺广泛间质性病变, 肺结构受损, 且使用甲强龙, 拟诊断继发肺曲霉菌感染, 但患者不能耐受电子气管镜, 不能进一步肺活检病理确诊, 故加用伏立康唑分散片诊断性抗曲霉菌治疗, 再次复查痰真菌培养。02月15日再次复查胸部 CT (与 2019-02-07CT 比较): 双肺广泛渗出性病变更伴间质性改变, 其中双肺上叶及右肺中叶病灶较前稍减少, 余较前变化不甚明显; 纵隔淋巴结显示、部分钙化, 与前相仿。

2019年2月18日再次痰查真菌培养: 2个曲霉菌生长。2月18日复查血常规: WBC8.92x10⁹ /L, Grant%71.1%, HGB: 119g/l。血气分析: PH: 7.476, PCO₂: 36.2mmHg, PO₂: 79mmHg SB: 27.3mmol/L AB: 26.7mmol/L BE: 2.5mmol/L。血生化及电解质示: K: 4.07mmol/l Na: 137mmol/l, CL101mmol/l, ALB: 31.0g/L, 余未见明显异常。患者两次痰真菌培养均查见曲霉菌生长, 可以确诊肺曲霉菌感染, 继续口服伏立康唑分散片抗真菌治疗; 复查血常规白细胞总数及中性粒细胞比例已恢复正常, 复查血气分析氧分压明显上升, 抗感染治疗有效, 故继续给予哌拉西林舒巴坦 5.0 ivgtt Q12h 联合万古霉素 1.0 ivgtt Q12h 抗细菌感染, 半胱氨酸泡腾片抗氧化, 鼻导管吸氧, 停用无创呼吸机。2019年02月21日复查胸部 CT (与 2019-02-14CT 比较): 双肺广泛渗出性病变更伴间质性改变变化不甚明显, 建议治疗后复查; 纵隔淋巴结显示、部分钙化, 与前相仿; 主动脉壁及部分冠脉壁散在钙化斑, 同前; 双侧胸膜增厚大致同前; 双侧胸腔少量积液; 胸椎退行性变。经治疗后患者病情好转, 未再诉呼吸困难, 能脱离氧气下床自行活动, 无明显咳嗽、咳痰, 未吸氧时指脉氧可维持再 90% 以上, 患者于 2019年2月22日出院, 出院后继续口服伏立康唑分散片 (总疗程 12 周), 长期口服乙酰半胱氨酸泡腾片, 定期门诊随访肝肾功能, 复查胸部 CT。患者每次复查胸部 CT 双肺间质性病变逐渐吸收, 出院 4 个月后再复查胸部 CT 双肺间质性病变基本消失。

出院诊断: ①甲型流感病毒性肺炎 (危重症) ②细菌性肺炎③侵袭性肺曲霉菌病④I 型呼吸衰竭⑤急性呼吸窘迫综合征⑥呼吸性碱中毒 失代偿期⑦低蛋白血症⑧双肺继发性间质性病变 (感染)。



注：1月27日院外胸部 CT，双下肺间质渗出性病变

图 1 影像学变化过程



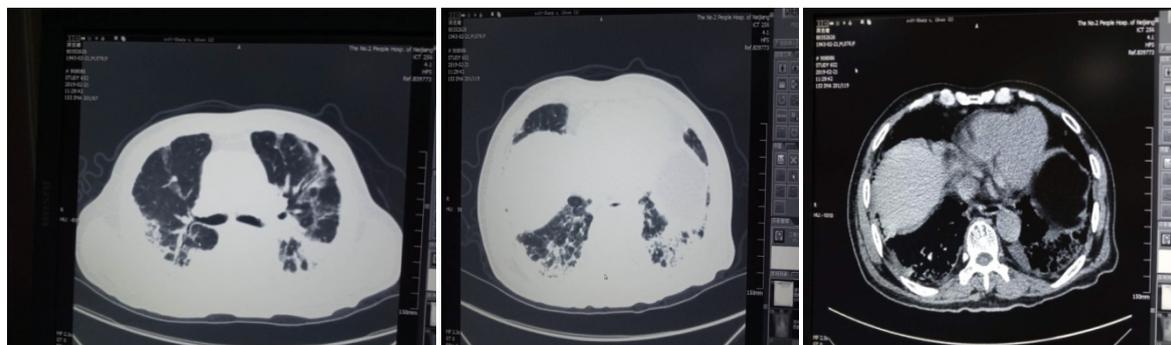
注：2月2日复查胸部 CT，与1月27相比，相同层面间质性渗出病灶明显增多，呈磨玻璃影

图 2 影像学变化过程



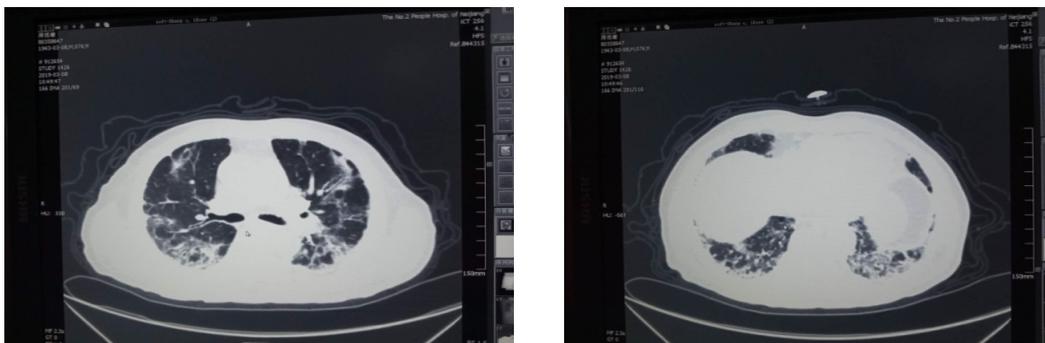
注：2月14日复查胸部 CT，与前相比，双下肺磨玻璃影明显吸收，以片状实变影、间质粗大条索影为主。

图 3 影像学变化过程



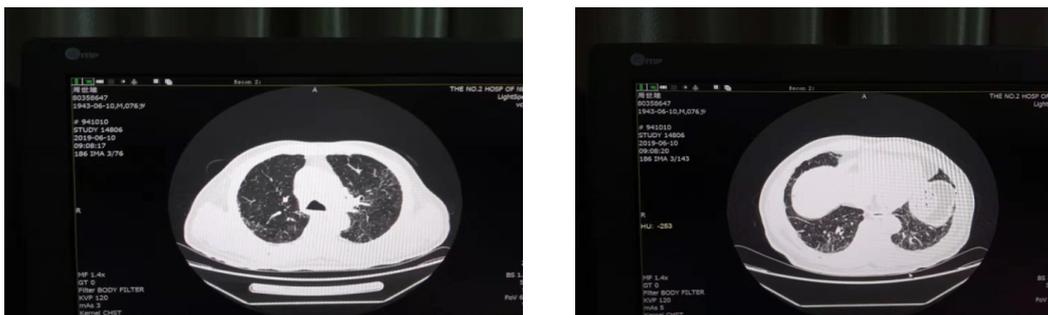
注：2月21日胸部 CT，双肺粗大条索影继续吸收。

图 4 影像学变化过程



注：3月08日复查胸部CT，双下肺条索影继续吸收。

图5 影像学变化过程



注：6月8日再次复查胸部CT，双肺病灶基本吸收，不再进行随访。

图6 影像学变化过程

3 讨论

流行性感冒（以下简称流感）是流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，流行性感冒的病原体主要是甲型流感病毒和乙型流感病毒，各自又有许多亚型。每年10月开始我国各地陆续进入流感冬春季流行季节，每年都会造成大量有基础疾病患者的死亡。流感起病急，虽然大多为自限性，但部分患者因出现肺炎等并发症或基础疾病加重发展成重症病例，少数危重症病例病情进展快，可因急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、急性坏死性脑病或多器官功能不全等并发症而死亡^[1-2]。

甲型流感病毒的发病机制主要是造成呼吸道纤毛上皮细胞呈簇状脱落、上皮细胞化生、固有层黏膜细胞充血、水肿、单核细胞浸润等病理变化，造成呼吸道黏膜的损伤，血-粘膜屏障受损，易造成继发性细菌和真菌感染。重症病例可出现肺炎的改变；危重症者可合并弥漫性肺泡损害。甲型流感病毒的主要临床表现是：发病初期是以发热、头痛、肌痛和全身不适为主要表现，发热时体温可达39~40℃，可伴有畏寒、寒战，多伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全

身症状。

诊断甲型流感感染的标准^[3-4]：符合以下一条及以上可以确诊：流感病毒咽拭子PCR核酸检测阳性；血清流感抗原检测阳性；咽拭子或者血清流感病毒培养分离阳性；急性期和恢复期双份血清的流感病毒的特异性IgG抗体水平呈4倍或以上升高。危重症甲型流行性感冒的诊断标准（符合一条以上可确诊）：持续高热>3天，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；呼吸频率快、呼吸困难、口唇紫绀等严重缺氧表现；有反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等中枢神经系统的表现；严重呕吐、腹泻等消化道症状，甚至出现脱水表现；同时合并肺炎；原有基础疾病明显加重；需住院治疗的其他临床情况。危重症甲型流感的诊断标准（符合一条以上）：呼吸衰竭，需要使用机械通气；急性坏死性脑病；脓毒性休克；多器官功能不全；出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

该患者为老年患者，冬季发病，起病之初的主要症状为发热（体温达40℃）、纳差、乏力、全身肌肉酸痛、咳嗽、咳少量痰液，院外及入院后多次胸部CT提示双肺广泛间质性病变，入院后咽拭子甲型流感病

毒 RNA 阳性, 根据甲流诊断标准, 患者可确诊甲型流感病毒感染。患者入院后动脉血气分析氧分压最低为 55mmHg, 血氧饱和度低于 85%, 需行机械通气治疗, 故患者符合危重症诊断标准。患者在住院期间, 多次复查胸部 CT, 影像学逐渐倾向实变, 两次痰培养查见真菌, 故该患者在甲行流感病毒感染基础上合并了肺部细菌、真菌感染, 经正规广谱抗菌药物抗感染, 伏立康唑抗曲霉菌, 抗炎及免疫球蛋白冲击治疗后, 患者病情逐渐好转, 双肺病灶逐渐吸收。

曲霉菌是广泛存在自然界中的腐生菌, 是真菌中较为重要的一种, 是造成深部真菌感染的常见病原体, 曲霉菌大致可以分为八种类型, 其中烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉和土曲霉对人有致病性, 而烟曲霉引起的感染占总的真菌感染的 80% ~90%^[5]。曲霉菌造成人体深部真菌感染的机制主要如下^[6]: ①曲霉菌侵入支气管—肺组织后, 曲霉菌突破人体免疫防线, 在支气管—肺组织生长繁殖, 造成支气管堵塞, 破坏宿主组织细胞; ②曲霉菌侵入宿主后产生内毒素、酶类等物质, 导致机体组织细胞破坏。因曲霉菌对人体的破坏机制, 肺曲霉菌感染的主要类型是: 肺曲霉菌病、侵袭性曲霉菌病、慢性空洞性曲霉菌病、过敏性支气管肺曲霉菌病。侵袭性真菌感染的主要人群: 血液系统疾病、肿瘤患者、器官移植患者、糖尿病患者、化疗、肺结构破坏、长期使用广谱抗菌药物、使用激素及免疫抑制剂、免疫力低下、老年等因素。

肺泡巨噬细胞是第一道抵抗曲霉菌孢子体的重要屏障, 其机制主要是通过释放细胞因子如 INF- α 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 抵抗孢子体。T 细胞通过免疫介导起到重要的防御作用, 尤其是 Th-1 和 Th-2 细胞以及 IL-4、IL-10、IL-12 等可防止曲霉菌病进展。危重症的甲型流行性感患者表现出复杂的免疫功能紊乱: 大量的肺泡实变, 肺泡巨噬细胞功能严重下降, 同时 T 淋巴细胞及其分泌的因子对病原体反应下降, 表现为“免疫麻痹”^[7]。甲型 H1N1 流感病毒感染导致呼吸道上皮细胞损伤, 降低患者的呼吸道清除能力及抵御感染的能力。另有研究发现使用糖皮质激素治疗的重症甲型 H1N1 流感患者是侵袭性曲霉菌感染的独立危险因素, 合并 IPA 的重症患者病死率明显升高^[8-9]。

该患者是冬季社区感染的甲型流感病毒, 根据指南, 该患者为危重型, 胸部 CT 双肺广泛间质性渗出, 肺正常结果破坏, 降低了肺-血屏障对细菌、真菌的抵抗能力; 患者入院后给予激素抗炎、强有力的广谱抗菌药物抗感染等治疗, 属于真菌的易感人群; 患者在

住院期间连续两次痰培养查见曲霉菌生长, 经正规抗真菌治疗后胸部 CT 影响最终恢复正常。结合该病案, 临床工作中应引起重视, 重型及危重型甲流患者, 易并发细菌、真菌的感染, 在治疗方案中应注重细菌、真菌的治疗。同时在新冠病毒肺炎的诊疗过程中, 作者在重症新冠病毒肺炎的诊疗过程中, 也发现部分患者后期继发曲霉菌感染。因此, 在临床工作当中应当重视重型病毒性肺炎继发的曲霉菌感染, 早诊断、早治疗、早康复。

参考文献

- [1] Gale P, Sechi S, Horigan V, et al. Risk assessment for recrudescence of avian influenza in caged layer houses following depopulation: the effect of cleansing, disinfection and dismantling of equipment.[J]. Pubmed, 2020, 14(7).
- [2] 张立成, 张锦前, 郭利民, 等. 重症甲型 H1N1 流感并发急性呼吸窘迫综合征的临床特点及危险因素分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(03):326-331.
- [3] 流行性感冒诊疗方案(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019(06):451-452-453-454-455.
- [4] 流行性感冒诊疗方案(2018 年版修订版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019(01):1-5.
- [5] 杜素芬, 张虹, 李玉衍. H1N1 甲型流感伴肺曲霉菌重症肺炎的 1 例药理学实践[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(11): 753-757.
- [6] 马明铭, 李芳, 杨慧, 等. 侵袭性真菌病患者病原学特点和危险因素分析[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(03):239-242.
- [7] Albaiceta G, Pedreira P, Garcia-Prieto E, et al. Therapeutic Implications of Immunoparalysis in Critically Ill Patients[J]. Inflammation & Allergy Drug Targets, 2007, 6(4).
- [8] Vehreschild J J, Bröckelmann P J, Bangard C, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients.[J]. Pubmed, 2012, 140(10).
- [9] Magira Eleni E, Chemaly Roy F, Jiang Ying, et al. Outcomes in Invasive Pulmonary Aspergillosis Infections Complicated by Respiratory Viral Infections in Patients With Hematologic Malignancies: A Case-Control Study.[J]. Pubmed, 2019, 6(7).

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS