

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20232995

综述·真菌感染专题

真菌性关节炎的临床特征及诊疗现状

安鹏名, 孟东浩, 孟增东

(昆明理工大学附属医院骨科, 云南 昆明 650500)

[摘要] 骨关节真菌感染是较为罕见的疾病,但近年来,由于皮质类固醇或其他免疫抑制药物滥用,此类感染的风险也在逐年增加。骨关节真菌感染对于骨科医生来说无疑是一个挑战,基于国内外文献,将真菌性关节炎的临床特征以及目前诊疗现状进行综述,以提高临床医生对真菌性关节炎的发病机制及相关因素的认识,采取积极有效措施加强对真菌性关节炎的早期诊断及治疗。

[关键词] 真菌感染; 关节炎; 真菌性关节炎; 骨关节感染; 抗真菌治疗

[中图分类号] R681.2

Clinical characteristics, diagnosis and treatment of fungal arthritis

AN Peng-ming, MENG Dong-hao, MENG Zeng-dong (Department of Orthopedics, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

[Abstract] Fungal infection of bone and joint is a rare disease, but in recent years, due to the abuse of corticosteroids or other immunosuppressive agents, risk of such infection is increasing year by year. Fungal infection of bone and joint is undoubtedly a challenge for orthopedics. Based on domestic and foreign literatures, clinical characteristics as well as current diagnosis and treatment status of fungal arthritis are reviewed, so as to improve clinicians' understanding on the pathogenesis and related factors of fungal arthritis, and take positive and effective measures to strengthen the early diagnosis and treatment of fungal arthritis.

[Key words] fungal infection; arthritis; fungal arthritis; bone and joint infection; anti-fungal therapy

感染性关节炎可由多种病原体引起,包括细菌、病毒、真菌和寄生虫。其中由真菌引起的感染性关节炎并不常见,然而,近年来由于诸如皮质类固醇或其他免疫抑制药物滥用,糖尿病、营养不良、恶性肿瘤、长期过度使用抗菌药物、关节内注射和关节置换手术等易感因素的增加,此类感染的风险也有所增加^[1-2]。由于真菌感染性关节炎的临床症状不典型,且无特征性影像学表现,骨科医生早期很容易忽略该疾病,导致漏诊或误诊,最终延误治疗。为提高骨科医生对真菌性关节炎的认识,采取积极有效措施加强对真菌性关节炎的早期诊断及治疗。现将真菌性关节炎的病因、临床表现、诊断和治疗方式等相关内容综述如下。

1 真菌性关节炎的病因与感染途径

1.1 病因 引起关节真菌感染的危险因素较多,例如糖尿病患者由于血糖控制不佳,蛋白质代谢受损,机体防御能力降低;同时,血糖升高增加了血浆渗透压,使免疫细胞的杀菌能力减弱,削弱了机体免疫力;此外,糖尿病患者易引起微血管病变,局部组织缺氧,抗感染能力减弱,易导致真菌生长繁殖^[3]。皮质类固醇会破坏迁移、摄入和吞噬溶酶体融合巨噬细胞,全身性长期使用大剂量皮质类固醇会使患者面临更高的真菌感染风险^[4]。抗菌药物的使用可减

[收稿日期] 2022-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31860264);云南省基础研究计划基础研究重点项目(2019FA029);云南省卫生健康委员会医学领军人才项目(L-2018004)

[作者简介] 安鹏名(1995-),男(汉族),甘肃省白银市人,硕士研究生,主要从事骨科学研究。

[通信作者] 孟增东 E-mail: menggu7119@vip.sina.com

少 Toll 样受体 2(TLR2)产生的抗真菌免疫力,并抑制白介素(IL)-17A 释放和中性粒细胞募集,从而增加对真菌的敏感性,并加重真菌感染的表型^[5]。同时,广谱抗菌药物的应用,破坏了人体内正常菌群的稳定性,给对抗菌药物不敏感的真菌留下大量增殖空间^[6]。

真菌感染导致大量发病和病死(0.4/10 万),目前已经发现超过十万多种真菌;已知约 150 种对人类或动物有致病性。真菌最常见的是念珠菌属和曲霉属^[7],但也有其他真菌,包括镰刀菌属、赛多孢子菌属、隐球菌属、毛霉菌属、双相型真菌和暗色真菌。念珠菌属目前是住院患者血流感染的第四大原因,占有此类医院获得性感染的 8%~15%^[8],念珠菌感染的关节炎中,白念珠菌占比最高,其次为热带念珠菌、近平滑念珠菌和都柏林念珠菌^[2]。白念珠菌是一种腐生微生物,可在健康婴儿的皮肤和黏膜中发现。曲霉属包括 35 种以上的腐生霉菌,其中烟曲霉是最常见的病原微生物,占 77%,其次是黄曲霉,占 13%,黑曲霉占 3%,未确定的占 7%^[9]。双相型真菌是一类特殊的致病真菌,在不同的温度条件下可产生不同的形态学特征,如在人体内部或在 37℃ 条件下产生酵母,而在室温条件下则产生霉菌,主要包括申克氏孢子丝菌、球孢子菌、皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌和马尔尼菲青霉菌^[10]。

1.2 感染的主要途径

1.2.1 直接接种 皮肤完整性破坏后的局部骨或关节感染,儿童感染最为突出。主要通过创伤或手术操作传播,如开放性骨折、开放性伤口接触受污染的土壤或在假体或器械植入、关节穿刺或关节内皮质类固醇注射期间。曲霉性关节炎在具有免疫能力的患者中常与直接接种有关,可能是因为创伤或手术期间环境污染所致^[9]。

1.2.2 血行播散 通过从远处接种和/或感染部位播散引起的骨或关节播散,免疫缺陷患者通常是血行播散。血行播散是骨关节感染的常见原因,关节腔内滑膜富含血管,且无任何膜屏障,为真菌的播散提供了有利的环境^[11]。约 70%的念珠菌关节感染是由血行播散所致,其次为直接种植或邻近组织感染^[2, 12]。当曲霉感染通过血行播散时,腰椎骨质是最常见的受累部位。

1.2.3 连续播散 指从邻近的感染部位播散到骨骼或关节。例如成人的椎间盘没有直接的血液供应,因此椎间盘间隙的大多数感染是从相邻骨骼扩散的结果^[13]。

2 临床表现和骨关节分布

2.1 临床表现 真菌性关节炎报告最频繁的临床表现是局部疼痛、压痛和肿胀,局部炎症迹象(如蜂窝织炎、脓肿,严重时可有皮肤窦道形成、流液、流脓)和活动受限,很少有全身感染症状。Gamaletsou 等^[2]对念珠菌性关节炎的英文文献进行了回顾,112 例念珠菌性关节炎患者的临床表现包括疼痛(82%)、水肿(71%)、功能受限(39%)和局部皮肤发红(22%),13%的患者出现发热,5%的患者出现窦道和脓液流出;此外,Gamaletsou 等^[9]对 31 例曲霉性性关节炎病例进行荟萃分析显示,曲霉性性关节炎的疼痛和压痛是最常见的临床表现,占 87%,而发热、肿胀、皮肤发红和活动受限则不常见。

2.2 骨关节分布 真菌性关节炎主要累及身体负重关节,多以单侧发病,且以膝关节最为常见^[14]。念珠菌性关节炎骨关节分布部位以膝关节、髋关节和肩关节最常见,且单关节受累^[2, 15]。曲霉性关节炎累及膝关节、椎间盘、髋关节^[9]。

3 诊断

真菌性关节炎是一种罕见且以惰性形式存在的感染性关节炎,没有明显的临床表现可以准确地区分细菌性和真菌性关节炎。诊断的金标准是关节液培养。临床诊断真菌性关节炎主要通过从关节液或关节滑膜组织中培养出真菌,并且应该对菌株进行抗真菌药敏试验,最终确认诊断及选择敏感抗真菌药物进行治疗。由于真菌性关节炎症状不典型且无特异性,因此诊断通常会延迟。近年来国内外关于真菌感染的临床诊疗指南或共识指出,对真菌感染的诊断应依靠适当的微生物学、组织病理学和影像学方法^[12, 16-18]。

3.1 微生物学

3.1.1 血常规及感染指标 在大多数受测患者中检测到红细胞沉降率(ESR)和外周血白细胞(WBC)的炎性标记升高;C 反应蛋白(CRP)的数据不具有参考性。Gamaletsou 等对 112 例念珠菌性关节炎^[2]和 31 例曲霉性性关节炎^[9]的炎性标志物分别进行综合分析,显示 WBC 的平均值比正常值均略有增加;ESR 与 CRP 的平均值比正常值适度升高,但 31 例曲霉性性关节炎中仅 2 例报告了 CRP 值;而关节液检测出中等程度的白细胞增多。

Bracken 等^[19]认为全身炎症标志物(ESR、CRP、关节液 WBC 计数和中性粒细胞百分率)的高低并不能区分真菌性和细菌性感染。

3.1.2 真菌镜检、培养 最常见、最简单的检验技术是直接镜检,直接镜检是当前真菌感染实验室中应用最广泛的试验方法。另一种方法是真菌培养,这种检测方法可以有效地提高对病原体检出的阳性率,能够弥补直接镜检中检出率的不足,缺点是培养耗时较长,一般需要 7 d,特殊情况需要 2~4 周以上,如果怀疑双相真菌感染(马尔尼菲青霉菌、荚膜组织胞浆菌等),应同时在 28、37℃ 两个温度下培养。也可以借助真菌的生化反应得出结论,还可以通过先进的质谱手段进行真菌鉴定^[20]。

3.1.3 血清学检查 血清学检查包括血清(1,3)- β -D-葡聚糖抗原检测(G 试验)、血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)、隐球菌荚膜多糖抗原(CRAG)检测等。G 试验、GM 试验以及降钙素原(PCT)三者联合检测可明显提高真菌感染的检出率,从而降低假阳性率和假阴性率,为真菌感染的早期诊断提供一定依据^[21]。CRAG 对隐球菌病具有较高的诊断价值,我国 2018 年制定的《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》中指出,脑脊液 CRAG 阳性提示隐球菌感染,滴度的高低与疾病的严重程度呈正比^[22]。

3.1.4 分子生物学检测 分子生物学检测具有特异性和敏感性高、快速等优点,已逐步应用到临床真菌感染早期诊断的研究。目前常用的主要有聚合酶链反应(PCR)、基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)、PCR-电喷雾电离质谱技术、焦磷酸测序等^[23]。PCR 检测方法中荧光定量 PCR 检测灵敏度高,对曲霉菌、肺孢子菌和念珠菌检测有良好应用前景。

3.2 组织病理学检查 对滑膜组织进行病理活检,也是一种诊断真菌感染的检查方法,组织病理学检查的关键是发现真菌成分,需要借助真菌特殊染色,包括六胺银染色或过碘酸锡夫染色^[24],但因为病理学检查难以区分生物形态相似的真菌,故确诊仍需结合其他诊断手段^[25]。组织病理中找到真菌成分者,可对组织进行 PCR 检测,这一方法已作为 2020 版欧洲癌症研究和治疗组织、真菌病研究组教育和研究联盟诊断霉菌及念珠菌感染的确诊证据以及 2017 年欧洲临床微生物与感染性疾病学会-欧洲医学真菌学会-欧洲呼吸学会(ESCMID-ECMM-ERS)侵袭性曲霉病诊疗指南中的确诊依据^[16-17, 26]。

3.3 影像学特征 通过不同的诊断成像方式检测

到的骨关节异常包括骨溶解性病变、骨破坏/侵蚀、透光性和放射性核素摄取增加、周围软组织肿胀。磁共振成像(MRI)在 T1 加权图像上显示信号强度降低,在 T2 加权图像上显示信号强度增加。在曲霉菌性骨髓炎的放射学表现中,骨溶解、骨破坏和骨侵蚀是最常见的表现,其次是感染扩展到软组织。较不常见的变化包括骨膜反应、脓肿和骨隔离。脊髓受压、椎间隙缩小、椎旁脓肿、硬膜外脓肿、硬膜下脓肿和脊柱滑脱是脊柱诊断影像学上最常见的改变^[27]。

4 治疗

真菌性关节炎由于症状不典型,确诊困难,如未得到及时诊治,最终会发生骨与软骨的破坏,关节畸形,造成功能丧失及残疾。一般情况下,如果未手术清创,仅用抗真菌药物治疗并不能获得良好的疗效^[1],因此真菌性关节炎的治疗通常采用内科和外科联合治疗,即抗真菌药物与外科手术联合。且近年来已证实许多医学上重要的真菌,如念珠菌、曲霉菌、隐球菌、球孢子菌、孢子丝菌等能形成生物膜,从而降低抗真菌治疗的效果,并可能导致顽固性感染,因此需采取长期的抗真菌治疗防止复发^[28-29]。

4.1 手术治疗 大多数成功治疗的真菌性关节炎病例都是通过关节引流和/或滑膜切除术联合全身抗真菌药物治疗^[2]。Miller 等^[30]研究证实,积极的关节冲洗或关节镜清创术可以减少抗真菌药物的使用时间,治疗念珠菌关节炎平均抗真菌治疗的持续时间约为 2 个月。除了外科清创术和全身抗真菌药物治疗外,载抗真菌药物聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥也是治疗真菌感染性关节炎的一种方法^[1, 7, 31]。Compton 等^[32]通过手术、全身抗真菌药物和局部使用万古霉素和两性霉素 B 的骨水泥珠成功治愈 1 例荚膜组织胞浆菌败血症性肩关节炎。

4.2 药物治疗 不论是否采取手术治疗,真菌性关节炎的治疗必须要使用抗真菌药物,具体应用哪种抗真菌药物,应基于该菌株的抗真菌药敏试验结果而定。目前临床常用抗真菌药物主要包括三唑类、多烯类、棘白菌素类及嘧啶类药物等。三唑类抗真菌药物主要有氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、伏立康唑及泊沙康唑等。多烯类抗真菌药物主要有两性霉素 B 及其脂质体和脂质体制霉菌素。棘白菌素类抗真菌药物主要有卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净等。嘧啶类药物主要是氟胞嘧啶。根据真菌菌株的不同,依据近几年国内外真菌管理临床实践指南将

抗真菌药物的选择进行汇总。

4.2.1 念珠菌性关节炎的药物治疗 念珠菌关节炎全身抗真菌药物首选氟康唑,但对用药剂量和疗程具有不同意见。2016 年美国传染病学会(Infectious Disease Society of America, IDSA)更新的念珠菌管理临床实践指南建议使用氟康唑,每日 400 mg (6 mg/kg),持续 6 周或棘白菌素(卡泊芬净 50~70 mg/d,米卡芬净 100 mg/d,或阿尼芬净 100 mg/d)持续 2 周,然后使用氟康唑,每日 400 mg (6 mg/kg),至少 4 周;两性霉素 B 脂质体,每日 3~5 mg/kg,持续 2 周,然后氟康唑,每日 400 mg (6 mg/kg),持续至少 4 周;对唑类耐受的念珠菌,可选用棘白菌素类及两性霉素 B 脂质体或伏立康唑^[33]。Richaud 等^[34]回顾性分析法国近 10 年的 28 例念珠菌性椎体骨髓炎,认为念珠菌性椎体骨髓炎的手术治疗应该与细菌性椎体骨髓炎的手术治疗相同,而抗真菌治疗仍然是治疗的基础。唑类药物具有良好的药代动力学疗效和良好的耐受性。氟康唑或棘白菌素或两性霉素 B 脂质体仍然是首选药物。Marcos-Zambrano 等^[35]认为棘白菌素和两性霉素 B 脂质体可能对多种念珠菌形成的生物膜具有特殊作用。

4.2.2 曲霉菌性关节炎的药物治疗 2016 年 IDSA 更新的曲霉菌病的诊断和管理实践指南指出,在可行的情况下,建议外科手术治疗曲霉菌性骨髓炎和关节炎,联合伏立康唑^[36]。2017 年 ESCMID-ECMM-ERS 联合指南建议艾沙康唑和伏立康唑是侵袭性曲霉菌病的首选药物,并建议至少接受 6 个月的治疗,而两性霉素 B 脂质体得到适度支持^[16]。2018 年西班牙传染病和临床微生物学会(SEIMC)的真菌感染研究小组(GEMICOMED)建议口服伊曲康唑或伏立康唑为一线药物;泊沙康唑可作为替代疗法;推荐口服抗真菌治疗至少 6 个月;对于治疗失败,不耐受或三唑类耐药的患者,用马鞭草素或两性霉素 B 进行静脉治疗可替代三唑类。无论是单独或联合手术清创,伏立康唑已被成功地用作挽救性治疗和初级治疗,并已被证明在治疗侵袭性曲霉菌病的病例中优于两性霉素 B^[37]。Gamaletsou 等^[27]研究表明未经过手术治疗的曲霉菌性骨髓炎患者复发率明显升高(30%~80%)。对于接受以三唑类为基础的侵袭性曲霉菌病治疗、长效唑类预防或其他预期与唑类药物相互作用治疗的患者,IDSA 建议一旦达到稳定状态就应进行治疗性药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。

4.2.3 隐球菌性关节炎的药物治疗 2010 年 ID-

SA 发布的隐球菌病管理临床实践指南指出,对于隐球菌感染,除了肺和中枢神经系统以外,尚无针对身体其他具体部位的实质性研究,故治疗方案与弥散性或中枢神经系统疾病相似,药物的选择和治疗时间取决于疾病的严重程度、对治疗的反应和宿主免疫状态。如果排除肺部或中枢神经系统真菌感染,其他部位单处感染,且无免疫抑制危险因素,可考虑氟康唑每日 400 mg (6 mg/kg)口服治疗 6~12 个月,一般不需要关节引流^[38]。2010 年国内发布的隐球菌感染诊治专家共识中也未提及隐球菌性关节炎的治疗方案^[39]。

4.2.4 球孢子菌性关节炎的药物治疗 2016 年 IDSA 发布的球孢子菌病管理临床实践指南指出:推荐用三唑类药物治疗骨和关节球孢子菌感染,除非患者有广泛的或者威胁肢体的骨骼或脊椎疾病,导致即将发生脊髓损伤。对于严重的骨和关节感染,则推荐两性霉素 B 作为初始治疗,最终改为长效唑类药物。此外,对于患有会引起脊柱不稳,脊髓或神经根受压或严重的脊柱旁脓肿的骨性病变的患者,除抗真菌药物治疗外,还建议手术治疗^[40],对于不复杂的感染病例,则可能没有必要手术清创^[41]。

4.2.5 孢子丝菌性关节炎的药物治疗 2007 年 IDSA 发布的孢子丝菌病管理临床实践指南指出,骨关节孢子丝菌病的治疗:(1)推荐伊曲康唑 200 mg 口服,每日两次,至少 12 个月;(2)两性霉素 B 脂质体,每日 3~5 mg/kg,或两性霉素 B 脱氧胆酸盐,每日 0.7~1.0 mg/kg,可用于初始治疗。在患者表现出良好的疗效后,治疗可以改为伊曲康唑,每日两次口服 200 mg,完成至少 12 个月的治疗;(3)在患者服用伊曲康唑至少两周后,应测定其血清水平,以确保足够的血药浓度^[42]。在未引入唑类化合物之前,碘化钾是首选的治疗方法,由于药物的不良反应,目前伊曲康唑已作为首选的治疗方法。泊沙康唑和新型唑类抗真菌药物被用来挽救性治疗骨关节孢子丝菌病^[43]。

4.2.6 组织胞浆菌性关节炎的药物治疗 2007 年 IDSA 发布的组织胞浆菌病治疗指南中没有针对膝关节感染的实质性研究。世界卫生组织(WHO)/泛美卫生组织(PAHO)关于在艾滋病患者组织胞浆菌病诊断和处理指南建议:(1)治疗重度或中度组织胞浆菌病,首选两性霉素 B 脂质体,3 mg/kg,持续使用 2 周。(2)轻度至中度组织胞浆菌病的治疗,伊曲康唑 200 mg,每日 3 次,连续 3 d,然后建议 200 mg,每日 2 次。(3)维持治疗,建议伊曲康唑 200 mg,每

日 2 次,持续 12 个月^[44]。氟康唑具有耐受性好的优点,但其骨穿透率低于伊曲康唑^[45],因此伊曲康唑是治疗荚膜组织胞浆菌感染的首选抗真菌药物,在严重疾病治疗前 2~6 周使用两性霉素 B 脂质体^[7]。在缺乏两性霉素 B 脂质体的医疗机构,对于重度或中度组织胞浆菌病,应使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐(0.7~1.0 mg/kg)诱导治疗 2 周^[46]。

4.2.7 罕见的真菌性关节炎的药物治疗 其余罕见的导致感染性骨关节炎的真菌如:镰刀菌、赛多孢子菌、毛霉菌、着色真菌等,因其发病率较低,故会导致诊断延迟且抗真菌药物的敏感性难以预测,因此在最终确定药敏结果之前,推荐两性霉素 B 和伏立康唑作为一线抗真菌治疗药物。抗真菌药物选择汇总见表 1。

表 1 抗真菌药物选择汇总表

真菌类型	药物选择	初始剂量	维持疗程	注意事项
念珠菌 ^[33]	氟康唑(首选)	400 mg(6 mg/kg), qd, 6 周	骨髓炎至少 6~12 个月 2 周后口服氟康唑, 400 mg (6 mg/kg), qd, 至少 4 周,骨髓炎至少 6~12 个月	对唑类耐受的念珠菌,可选用棘白菌素类及两性霉素 B 脂质体,中度至重度肝功能不全者减量
	卡泊芬净	50~70 mg/d, 2 周		
	米卡芬净	100 mg/d, 2 周		
	阿尼芬净	100 mg/d, 2 周		
	两性霉素 B 脂质体	每日 3~5 mg/kg, 2 周		
曲霉菌 ^[16, 36-37]	伏立康唑(首选)	200 mg, bid	口服至少 6 个月	血药浓度监测
	艾沙康唑	200 mg/d	口服至少 6 个月	血药浓度监测
	伊曲康唑	600 mg/d, 持续 3 d	400 mg/d, 至少 6 个月	血药浓度监测
	泊沙康唑	200 mg, tid	400 mg, bid, 至少 6 个月	血药浓度监测
	两性霉素 B 脂质体	每日 3~5 mg/kg	-	唑类耐药时使用, 新生儿首选
隐球菌 ^[38]	氟康唑	400 mg(6 mg/kg), qd	6~12 个月	
球孢子菌 ^[40]	氟康唑	400 mg/d	3 年至终身	严重的骨关节感染, 推荐两性霉素 B 作为初始治疗, 临床症状稳定后改为长效唑类药物治疗
	伊曲康唑	200 mg, bid	3 年至终身	
	两性霉素 B	0.5~1.5 mg/kg, qd	3 个月内	
孢子丝菌 ^[42]	伊曲康唑	200 mg, po, bid	至少 12 个月	2 周后监测血药浓度, 临床症状稳定后改为伊曲康唑 肾毒性
	两性霉素 B 脂质体	3~5 mg/kg, qd, 初始治疗	-	
	两性霉素 B 脱氧胆酸盐	0.7~1.0 mg/kg, qd, 初始治疗	-	
组织胞浆菌 ^[44]	两性霉素 B 脂质体	3 mg/kg, tid	持续两周	重度或中度组织胞浆菌感染
	伊曲康唑	200 mg, tid, 连续 3 d, 然后建议 200 mg, bid	持续 12 个月	轻度至中度组织胞浆菌感染
	两性霉素 B 脱氧胆酸盐	每日 0.7~1.0 mg/kg	持续两周	肾毒性
其他罕见的真菌	-	-	-	最终确定药敏结果之前, 推荐两性霉素 B 和伏立康唑

注: qd 为每日一次, bid 表示每日两次, tid 表示每日三次, po 表示口服。

4.3 臭氧灌注 近年来也有少数学者报道, 通过关节腔引流加臭氧灌注并口服抗真菌药物的方法成功治愈真菌性关节炎^[47]。但目前臭氧治疗膝关节真菌感染仍处于初始阶段, 用于治疗感染性膝关节炎的潜在风险和使用臭氧的最佳剂量仍需要大量的临床数据来探索。

5 总结与展望

真菌性关节炎是一种罕见的疾病, 近年来, 患病率、致残率及病死率呈不断上升趋势, 严重威胁患者

健康。因其症状的不典型性且无特异性, 导致早期诊断困难, 如未能尽早诊断可能会导致治疗延迟或治疗不充分, 引起关节破坏加重, 并可能导致骨髓炎, 严重时可能造成功能丧失及残疾。因此, 如果患者仅出现轻度的膝关节疼痛和肿胀, 而抗菌药物治疗无效, 在这种情况下, 临床医生应该考虑真菌感染的可能性, 进行仔细的体格检查并尽早的提取关节滑液或滑膜组织进行真菌镜检及培养以便于早期诊断。而一旦诊断为真菌感染, 应早期彻底清创并长期应用抗真菌药物治疗以防止复发。早期诊断, 手术清创和长期使用抗真菌药物是治疗真菌性关节炎的主要手段。

本研究对真菌性关节炎进行了文献综述,可能有助于增加医务人员对其临床背景和管理经验的了解。此外,局限性是本综述不能完全反映该疾病在我国的诊疗现状,因为国内所报道的相关病例较少。随着越来越多地使用免疫抑制药物、皮质类固醇和广谱抗菌药物,以及关节置换术患者数量不断增加,真菌性关节炎的发病率逐渐增加。及时诊断有助于快速开始抗真菌治疗,防止软骨破坏以及保持关节功能至关重要。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Bariteau JT, Waryasz GR, McDonnell M, et al. Fungal osteomyelitis and septic arthritis[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(6): 390-401.
- [2] Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. *Candida* arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(1): ofv207.
- [3] Rammaert B, Lanternier F, Poirée S, et al. Diabetes and mucormycosis: a complex interplay[J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(3): 193-204.
- [4] Hamed H, Madia R, Ladadweh H, et al. Fatal mucormycosis post COVID-19 infection in uncontrolled diabetes with misuse of glucocorticoids and antibiotics[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1121-1126.
- [5] Wang P, Yao J, Deng L, et al. Pretreatment with antibiotics impairs Th17-mediated antifungal immunity in newborn rats[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2202-2208.
- [6] 李云梅, 芦淑艳. 临床药师对长期应用广谱抗生素致侵袭性真菌感染的评估与药学监护[J]. *中国伤残医学*, 2015, 23(13): 121-123.
Li YM, Lu SY. Clinical pharmacists' evaluation and pharmaceutical care of invasive fungal infection caused by long-term application of broad-spectrum antibiotics[J]. *Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine*, 2015, 23(13): 121-123.
- [7] Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, et al. Fungal musculoskeletal infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31(2): 353-368.
- [8] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(3): 309-317.
- [9] Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. *Aspergillus* arthritis: analysis of clinical manifestations, diagnosis, and treatment of 31 reported cases[J]. *Med Mycol*, 2017, 55(3): 246-254.
- [10] Gonzalez A, Taborda CP. Editorial: pathogenesis of dimorphic fungal infections[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 793245.
- [11] Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(6): 935-959.
- [12] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1): 5-17.
Chinese Adult Candidiasis Diagnosis and Management Expert Consensus Group. Chinese consensus on the diagnosis and management of adult candidiasis[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(1): 5-17.
- [13] Skaf GS, Kanafani ZA, Araj GF, et al. Non-pyogenic infections of the spine[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(2): 99-105.
- [14] Cobo F, Rodriguez-Granger J, López EM, et al. Candida-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2017, 49(2): 81-94.
- [15] 刘岩, 陶崑, 蒲增惠, 等. 念珠菌性关节炎的诊断与治疗——18例报告并文献复习[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(23): 1435-1443.
Liu Y, Tao K, Pu ZH, et al. Candida arthritis: 18 cases report and literature review[J]. *Chinese Journal of Orthopaedics*, 2018, 38(23): 1435-1443.
- [16] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 1): e1-e38.
- [17] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1367-1376.
- [18] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763.
Chinese Association Hematologists, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(10): 754-763.
- [19] Bracken CD, Barbari EF, Hanssen AD, et al. Systemic inflammatory markers and aspiration cell count may not differentiate bacterial from fungal prosthetic infections[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(11): 3291-3294.
- [20] Garcia J, Pemán J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis[J]. *Rev Iberoam Micol*, 2018, 35(4): 179-185.
- [21] 郭景景, 李钦峰, 吴海华, 等. (1,3)- β -D 葡聚糖、半乳甘露聚糖联合降钙素原检测对侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(1): 31-36.
Guo JJ, Li QF, Wu HH, et al. Diagnosis value of combining (1,3)- β -D-glucan, *Aspergillus* galactomannan and procalcitonin for invasive fungal infection[J]. *International Journal of Immunology*, 2020, 43(1): 31-36.
- [22] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(5): 317-323.
Liu ZY, Wang GQ, Zhu LP, et al. Expert consensus on the

diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2018, 57(5): 317 - 323.

- [23] 杨启文, 倪语星, 林丽开, 等. 临床微生物实验室真菌检测能力建设基本要求专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(7): 514 - 528.

Yang QW, Ni YX, Lin LK, et al. Expert consensus on basic requirements for fungal detection capacity construction in clinical microbiology laboratory[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2019, 42(7): 514 - 528.

- [24] Vyzantiadis TAA, Johnson EM, Kibbler CC. From the patient to the clinical mycology laboratory: how can we optimise microscopy and culture methods for mould identification? [J]. J Clin Pathol, 2012, 65(6): 475 - 483.

- [25] Shah AA, Hazen KC. Diagnostic accuracy of histopathologic and cytopathologic examination of *Aspergillus* species[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 139(1): 55 - 61.

- [26] Lockhart SR, Bialek R, Kibbler CC, et al. Molecular techniques for genus and species determination of fungi from fresh and paraffin-embedded formalin-fixed tissue in the revised EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal infection[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(Suppl 2): S109 - S113.

- [27] Gamaletsou MN, Ramaert B, Bueno MA, et al. *Aspergillus* osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome[J]. J Infect, 2014, 68(5): 478 - 493.

- [28] Desai JV, Mitchell AP, Andes DR. Fungal biofilms, drug resistance, and recurrent infection[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(10): a019729.

- [29] Inigo M, Del Pozo JL. Fungal biofilms: from bench to bedside [J]. Rev Esp Quimioter, 2018, 31 Suppl 1(Suppl 1): 35 - 38.

- [30] Miller AO, Gamaletsou MN, Henry MW, et al. Successful treatment of *Candida* osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(3): 144 - 149.

- [31] Czuban M, Wulsten D, Wang L, et al. Release of different amphotericin B formulations from PMMA bone cements and their activity against *Candida* biofilm [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 183: 110406.

- [32] Compton J, Vander Voort W, Willey M, et al. A case of *Histoplasma capsulatum* variety capsulatum septic arthritis successfully treated with surgery, systemic antifungals, and local amphotericin cement beads[J]. Int J Infect Dis, 2018, 77: 23 - 25.

- [33] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1 - e50.

- [34] Richaud C, De Lastours V, Panhard X, et al. *Candida* vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(31): e7525.

- [35] Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, et al. Comparison of the antifungal activity of micafungin and amphotericin B against *Candida tropicalis* biofilms [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2498 - 2501.

- [36] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Prac-

tice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis; 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1 - e60.

- [37] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408 - 415.

- [38] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291 - 322.

- [39] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2): 65 - 68, 86.

Editorial board of Chinese Journal of mycology. Chinese expert consensus statement on management of cryptococcal infection [J]. Chinese Journal of Mycology, 2010, 5(2): 65 - 68, 86.

- [40] Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6): e112 - e146.

- [41] Galgiani JN, Blair JE, Ampel NM, et al. Treatment for early, uncomplicated coccidioidomycosis: what is success? [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 2008 - 2012.

- [42] Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(10): 1255 - 1265.

- [43] Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM, Monzón A, et al. Antifungal susceptibility profile in vitro of *Sporothrix schenckii* in two growth phases and by two methods: microdilution and E-test[J]. Mycoses, 2010, 53(3): 227 - 231.

- [44] Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 807 - 825.

- [45] Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 68 - 88.

- [46] Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 4(4): CD013594.

- [47] Mu G, Liu HM, Chen ML, et al. Ozone treatment unveils the veil of *Candida parapsilosis* infection in the knee joint: a case report and literature review [J]. Mycopathologia, 2020, 185(3): 545 - 554.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:安鹏名, 孟东浩, 孟增东. 真菌性关节炎的临床特征及诊疗现状[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 355 - 361. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20232995.

Cite this article as: AN Peng-ming, MENG Dong-hao, MENG Zeng-dong. Clinical characteristics, diagnosis and treatment of fungal arthritis[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(3): 355 - 361. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20232995.