

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193881

· 论 著 ·

## 复发性真菌性心内膜炎 1 例及文献复习

吕 昕<sup>1</sup>, 范宇斌<sup>1</sup>, 何荣伶<sup>1</sup>, 孟 捷<sup>1</sup>, 余再新<sup>2</sup>, 谢 伟<sup>2</sup>

(中南大学湘雅医院 1. 呼吸内科 呼吸与危重症医学科 国家呼吸疾病临床医学研究中心核心单位; 2. 心血管内科, 湖南长沙 410008)

**[摘 要]** 56 岁的女性患者, 因“反复乏力、纳差、发热 1 年余, 再发 2 个月并突发左侧肢体抽动 10 d”入院。2017 年患者被确诊为感染性心内膜炎后行主动脉瓣置换术, 瓣膜活检示近平滑假丝酵母菌, 术后患者规律服药, 连续 3 次血培养阴性后停药。2018 年患者再次出现发热并发多器官梗死, 血培养再次分离出近平滑假丝酵母菌。提示真菌性心内膜炎可在人体内长期潜伏、复发, 赘生物脱落可栓塞各个器官导致相应的临床表现, 手术联合药物治疗以及后续维持抗真菌治疗对改善患者的预后极其重要。

**[关 键 词]** 感染性心内膜炎; 近平滑假丝酵母菌; 赘生物; 栓塞

**[中图分类号]** R542.4<sup>+</sup>1

### Recurrent fungal endocarditis: one case report and literature review

LV Xin<sup>1</sup>, FAN Yu-bin<sup>1</sup>, HE Rong-ling<sup>1</sup>, MENG Jie<sup>1</sup>, YU Zai-xin<sup>2</sup>, XIE Wei<sup>2</sup> (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, National Clinical Research Center for Respiratory Disease; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** A 56-year-old female patient was admitted to a hospital because of repeated fatigue, anorexia, fever for more than one year, recurrence for 2 months and sudden left limb twitch for 10 days. In 2017, patient was diagnosed with infective endocarditis, then underwent aortic valve replacement, valve biopsy showed *Candida parapsilosis*, she took medicine regularly after operation and withdrew medicine after three consecutive negative blood culture. Fever and multiple organ infarction occurred again in 2018, *Candida parapsilosis* was isolated again from blood culture, it is suggested that fungal endocarditis may be latent and recurrence in human body for a long time, exfoliation of vegetation may embolize various organs and lead to corresponding clinical manifestations, surgery combined with drug therapy and subsequent maintenance of antifungal therapy are extremely important to improve the prognosis of patients.

**[Key words]** infective endocarditis; *Candida parapsilosis*; vegetation; embolism

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是由微生物感染心内膜所致, 尤其容易累及心脏瓣膜, 其特征性病损多为赘生物形成。真菌性心内膜炎(fungal endocarditis, FE)是指由真菌感染引起的心内膜炎, 临床较少见, 但预后较差, 复发率及病死率均较高<sup>[1]</sup>。本文报告一例因 FE 换瓣术后人工瓣膜再次复发真菌感染病例, 并进行相关文献复习, 以加深对 FE 的认识。

### 1 病历资料

1.1 病史 患者女性, 56 岁, 因“反复乏力、纳差、发热 1 年余, 再发 2 个月并突发左侧肢体抽动 10 d”, 于 2018 年 4 月 19 日入院。患者于 1 年余前无明显诱因开始出现乏力、纳差及反复发热, 体温最高达 38℃, 伴畏寒、寒战、阵发性咳嗽、偶有咯血, 并

[收稿日期] 2018-05-04

[作者简介] 吕昕(1993-), 女(汉族), 海南省海口市人, 硕士研究生, 主要从事间质性肺病研究。

[通信作者] 谢伟 E-mail: 13907315874@163.com

出现双掌及双足底暗红色皮疹,无胸闷、气促,患者为求诊治于 2017 年 2 月 10 日入住本院。入院后完善心脏彩超、腹部 CT 等相关检查,诊断为:(1)感染性心内膜炎;(2)主动脉瓣赘生物;(3)脾梗死。即予以氟康唑(0.4 g,静脉滴注,qd)抗真菌治疗,并转入胸外科行主动脉瓣-生物瓣置换术。术中取主动脉瓣赘生物培养,结果回报为近平滑假丝酵母菌;药敏结果显示:对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑均敏感,两性霉素 B 对其最低抑菌浓度(MIC) $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 。患者术后恢复可,规律口服华法令[2.5 mg/d起,根据国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)门诊调整剂量]及氟康唑(50~65 mg/d)半年余,并规律于术后第 1、3、6 个月连续复查 3 次血培养阴性后停药。患者于 2 个多月前无明显诱因再次出现乏力、纳差,精神欠佳,进食减少,无恶心、呕吐、腹胀、腹泻等不适,患者未在意,未就诊诊治。10 天前患者午餐时无明显诱因突发左侧肢体不自主抽动,伴左侧肢体麻木感,无法握持物件并无法自主行走,患者家属遂将其送至当地医院急诊科就诊。急诊行胸部 X 线片及腹部彩色 B 超未见明显异常,急诊头部磁共振显示右侧丘脑区片状低密度灶,诊断为“脑梗死(右侧丘脑区)”后收入院治疗。入院当晚患者出现发热,最高体温 40.5℃,伴畏寒、寒战,无大汗、咳嗽、胸痛等,当地医院抽血培养后,予以对症及抗感染药物(具体不详)静脉滴注后体温降至正常。但次日患者再次出现发热,症状及性质同前,并开始出现反复发热,发热无明显昼夜规律可询。当地医院血培养回报显示为近平滑假丝酵母菌,对氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶及伏立康唑敏感,予以美罗培南及氟康唑抗感染治疗后患者仍反复发热,患者为求进一步治疗入住本院。

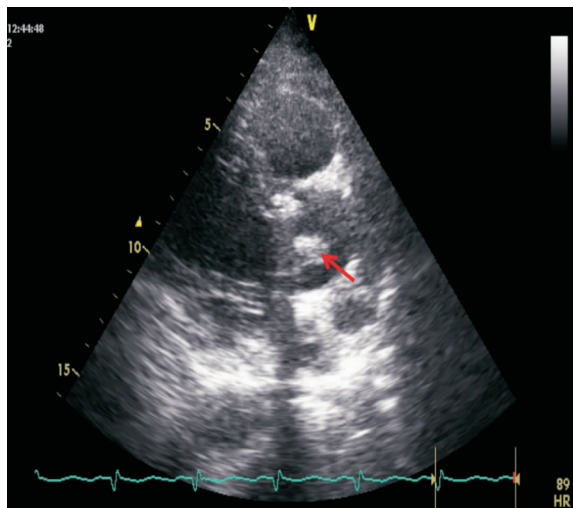
起病来,患者精神差,食欲欠佳,睡眠一般,粪便不成形,排尿时有灼痛感,体重较前减轻(具体不详)。患者既往 20 余年前因“妇科疾病”反复于当地医院静脉输液 3 年。有“手足癣”史 5 年余,自行涂抹皮炎平后好转。于 2015 年行胆囊切除术(术后胆道内植入钛夹 1 枚),2016 年行子宫肌瘤切除术。个人史、月经史、婚育史无特殊,否认吸毒史以及不洁性交史,无洁牙史,其父因白血病去世,余家族史无特殊。

入院查体:体温 37.6℃,脉搏 80 次/分,呼吸 15 次/分,血压 112/67 mmHg。全身皮肤黏膜未见瘀点、瘀斑,未扪及浅表淋巴结大。双肺呼吸音清,

未闻及干湿性啰音。心界无扩大,心律齐,主动脉瓣区及心尖区可闻及 3/6 级收缩期吹风样杂音。肝肋下未触及,左肋下 1 指处可扪及脾下缘,表面光滑,轻触痛。左侧肾区轻叩痛。肌张力正常,右侧肢体肌力 5 级,左侧肢体肌力 4+ 级。右侧病理征阴性,左侧 Brudzinski 征阳性。

1.2 检查、治疗及转归 入院后查血常规示血红蛋白 100.0 g/L;肝功能示谷氨酸氨基转移酶 58.4 U/L;尿常规示潜血 3+(300 个/ $\mu\text{L}$ ),蛋白质 1+(0.3g/L),正常形态红细胞 92.4 个/ $\mu\text{L}$ ,异常形态红细胞 60.06 个/ $\mu\text{L}$ ;凝血常规示 D-二聚体 2.58 mg/L;免疫全套示:补体 C3 703 mg/L,免疫球蛋白 25.9 g/L;C 反应蛋白 43.77 mg/L;血沉 97 mm/h;糖化血红蛋白、粪便常规、甲状腺功能三项、输血前四项检验结果均大致正常。心脏彩色 B 超示:(1)主动脉瓣生物瓣置换术后并赘生物(23 mm×9 mm)形成可能;(2)主动脉瓣生物瓣射流速度增快(3.3 m/s);(3)升主动脉增宽;(4)二、三尖瓣返流;(5)左室顺应性减退。见图 1。入院后第 2 天患者出现左上腹疼痛,与进食无明显关系。体查:左上腹轻压痛,无反跳痛,予完善腹部平扫+增强 CT,结果显示:(1)脾较前增大,脾梗死较前进展,左肾梗死并稍增大的可能性大;(2)肝内格列森氏鞘较前增宽,肝门区、肠系膜根部及腹膜后淋巴结较前增多,部分较前增大。综合上述情况提示感染性病变更较前进展,见图 2。患者入院后反复发热,体温波动在 39.0~39.8℃之间,予以伏立康唑(0.2 g,静脉滴注,bid)抗真菌治疗,1 周后体温较前稍有下降,但仍有反复发热(38.1~38.7℃)。入院后血培养结果回报为近平滑假丝酵母菌,药敏结果提示对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑均敏感。患者接受氟康唑及伏立康唑序贯治疗后仍反复发热,经该院心血管内科、医院感染控制中心及心胸外科多学科大会诊讨论后,考虑该患者一般情况较差,不宜再次手术治疗,并于 2018 年 4 月 26 日将伏立康唑改为卡泊芬净针(首日 70 mg,后 50 mg/d,静脉滴注)抗真菌治疗,随后患者体温下降,未再发热。但患者出现下腹持续性疼痛,体查下腹轻压痛、无反跳痛,肠鸣音正常,予以间苯三酚解痉治疗后腹痛无明显缓解,不排除患者为肠系膜动脉栓塞可能,继续使用卡泊芬净抗真菌治疗,2 天后患者腹痛明显缓解。之后患者未再发热,左上腹痛及下腹痛较前缓解,病情稳定。因卡泊芬净抗真菌疗程为 6~8 周,故建议患者回当地医院继续卡泊芬净抗真菌治疗,

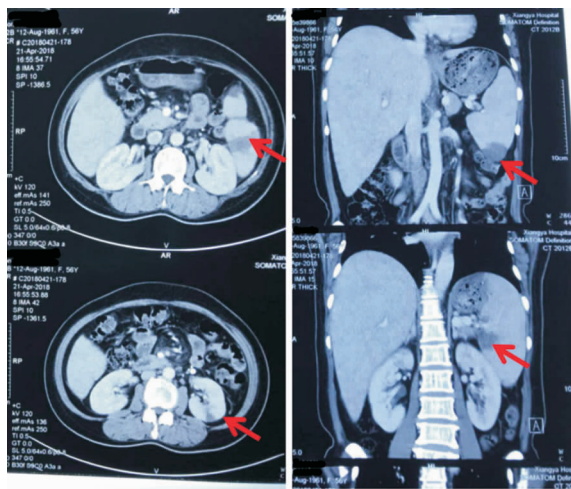
予以出院,嘱其卡泊芬净疗程结束后终身口服氟康唑维持治疗。1 个月后随访患者症状稳定,未再出现发热、腹痛等不适。



注:红色箭头所指为主动脉赘生物

图 1 患者心脏彩色 B 超图谱

Figure 1 Heart color B ultrasound image of patient



注:红色箭头所指为梗死灶

图 2 患者腹部 CT 结果

Figure 2 Abdominal CT image of patient

## 2 讨论

FE 十分罕见,既往公认的 FE 高危因素(如反复静脉注射、免疫抑制状态等)随着心血管医疗技术(如永久起搏器置入、中心静脉置管等)的广泛开展已不再常见。其中,假丝酵母菌属和曲霉属是 FE 主要病原菌,并以假丝酵母菌相关性 FE 更为多见<sup>[2-4]</sup>。而近年来随着医院感染 FE 的增多,近平滑

假丝酵母菌成为其重要病原菌,此与其在心血管人工材料如人工瓣膜、植入式心脏除颤器及其导线等材料的良好黏附性能有关<sup>[5]</sup>。本例患者无明显免疫缺陷等 FE 的高危因素,且为初治达临床治愈标准后再次复发,进一步提示 FE 的难治性和易反复性,也提示在临床处理该类低危人群时仍需延长治疗时间或加强治疗强度。

FE 临床可表现为各种非特异性症状,最常见的临床表现为发热,但如心脏杂音的改变、脾大、Osler 结节、Roth 斑等则不如细菌性心内膜炎多见,严重栓塞性并发症是大部分 FE 出现的第一个也是唯一的症状,其中脑梗死是最常见的神经系统并发症<sup>[6]</sup>,部分 FE 患者以此为主诉就诊,也可出现在抗感染治疗过程中,是导致患者病情加重以及死亡的主要原因<sup>[7]</sup>。其中,左心感染性心内膜炎最常引起的栓塞部位为脾及肝,肺栓塞则常见于右心感染性心内膜炎及起搏器相关感染性心内膜炎。赘生物的大小及其活动性是发生栓塞事件的最有力的独立预测因素<sup>[8]</sup>。赘生物直径  $>10$  mm 或具有活动性则均被认为是发生栓塞的高危因素<sup>[8-9]</sup>。值得注意的是,FE 相关性栓塞事件发生率在抗真菌治疗的前两周内最高,故在抗真菌治疗的初期仍需警惕栓塞事件的发生。对于无出血的缺血性卒中 FE 患者,可予以低分子肝素抗凝治疗 1~2 周。合并有脾梗死者推荐继续抗菌药物治疗,若出现脾破裂或较大脓肿则可考虑脾切除手术,但应在心脏手术之前完成<sup>[10-11]</sup>。因溶栓治疗易引起赘生物进一步脱落导致继发性栓塞,故不推荐溶栓治疗。本例患者初发时即以乏力、纳差及发热等非特异性表现起病,复发时则以急性脑血管栓塞为首要表现,并伴有脾、肾栓塞及肠系膜动脉可疑栓塞的多器官栓塞表现,栓塞事件的发生与病死率密切相关,提示该患者预后可能不佳,尽早干预治疗可改善其预后。

目前,临床上尚缺乏 FE 相关的临床前瞻性研究,但文献<sup>[12]</sup>显示,手术联合抗真菌药物治疗可有效降低病死率。单纯抗真菌治疗的平均生存率为 25%,经过手术及药物联合治疗后,其生存率可达到 58%左右。假丝酵母菌性心内膜炎药物治疗首选两性霉素 B 伴或不伴氟胞嘧啶或选择棘白菌素类药物(如卡泊芬净、米卡芬净等),推荐治疗时间为 6~8 周,霉菌性心内膜炎药物治疗可选用伏立康唑,后续继续口服唑类药物维持治疗(假丝酵母性 FE 选用氟康唑维持,霉菌性 FE 则选择伏立康唑维持治疗)<sup>[13]</sup>。其治疗原则为选用杀菌类药物、足量、保证

血药浓度和疗程<sup>[14]</sup>。2016 美国胸外科协会(AATS)感染性心内膜炎的外科治疗共识指南建议:FE、金黄色葡萄球菌性心内膜炎及其他高度耐药性微生物所致心内膜炎患者,在初次住院期间即需接受手术治疗,并且提到对于 FE 患者而言,术后可终身口服抗真菌药物治疗<sup>[15]</sup>。而对于赘生物 >10 mm 并发生一个或多个器官栓塞的 FE 患者,无论其是否采取抗菌药物治疗均推荐进行手术治疗<sup>[9, 16]</sup>。感染失控通常与感染瓣周蔓延以及病原体的难治性有关,并且感染失控患者手术效果通常较差<sup>[17]</sup>。然而,尽管手术及抗真菌药物治疗方案都得到了不断的完善,由于 FE 的治疗时间长,复发率高,其预后仍然极差。本例患者为 FE 换瓣术后序贯药物抗真菌治疗达半年以上复发,两次培养结果一致,提示患者体内真菌未能完全清除,属难治性 FE,目前尚无指南指出二次手术对该类患者的预后是否有所改善。

综上所述,FE 极为罕见而难治,并发症尤其是栓塞事件发生率高,单纯药物治疗效果不佳,复发率高,预后差,抗真菌药物治疗联合手术治疗可有效改善其预后。后续维持治疗对 FE 患者及其重要,部分 FE 患者需终身维持治疗及随诊。

#### [参 考 文 献]

[1] 阮桂仁, 吕玮, 李子煦, 等. 近平滑念珠菌致真菌性心内膜炎 1 例[J]. 中国临床医生, 2014, 42(3):88-90.

[2] Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000 [J]. Chest, 2002, 122(1): 302-310.

[3] Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis; evidence in the world literature, 1965-1995 [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(1): 50-62.

[4] Badiee P, Amirghofran AA, Ghazi NM, et al. Incidence and outcome of documented fungal endocarditis [J]. Int Cardiovasc Res J, 2014, 8(4): 152-155.

[5] Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis; a comparative review of the literature [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(12): 915-926.

[6] Chambers ST, Murdoch D, Morris A, et al. HACEK infective endocarditis; characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63181.

[7] Walls G, McBride S, Raymond N, et al. Infective endocarditis in New Zealand: data from the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study [J]. N Z Med J, 2014, 127(1391): 38-51.

[8] Rohmann S, Erbel R, Darius H, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size [J]. J Am Soc Echocardiogr, 1991, 4(5): 465-474.

[9] Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography; a prospective multicenter study [J]. Circulation, 2005, 112(1): 69-75.

[10] Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? [J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397(8): 1261-1266.

[11] Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, et al. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration [J]. Gastrointest Radiol, 1992, 17(3): 262-266.

[12] Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis [J]. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26(6): 501-507.

[13] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) [J]. Eur Heart J, 2015, 36(44): 3075-3128.

[14] 马小军, 杨文杰. 感染性心内膜炎的抗感染治疗与进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(6):713-718.

[15] Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis; executive summary [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 153(6): 1241-1258.

[16] Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis [J]. N Engl J Med, 2013, 368(15): 1425-1433.

[17] 梁峰, 胡大一, 方全, 等. 2015 年欧洲心脏病学会关于感染性心内膜炎并发症治疗的指南解读 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5):513-517.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**吕昕, 范宇斌, 何荣伶, 等. 复发性真菌性心内膜炎 1 例并文献复习 [J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(3): 249-252. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193881.

**Cite this article as:** LV Xin, FAN Yu-bin, HE Rong-ling, et al. Recurrent fungal endocarditis; one case report and literature review [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(3): 249-252. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193881.