

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233584

论著·真菌感染专题

拟康宁木霉引起血流感染 1 例及文献综述

宋津晓, 李素彦, 李 宁

(河北省人民医院全科医疗科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的** 报告 1 例拟康宁木霉引起血流感染患者的诊断、治疗情况。**方法** 总结 1 例拟康宁木霉引起血流感染患者的临床诊疗过程, 并检索数据库相关文献进行复习。**结果** 患者男性, 60 岁, 因“间断发热伴腰膝痛半月余”入院, 依据检查结果, 给予头孢曲松钠、左氧氟沙星、更昔洛韦治疗无明显好转。外周血第二代测序技术(NGS)检测为拟康宁木霉, 考虑木霉菌血流感染, 给予伏立康唑口服后患者发作间期逐渐延长, 由每 2~3 d 发作一次延长至每 4~5 d 发作一次, 体温峰值有所下降, 腰及膝关节疼痛程度减轻; 出院后继续口服伏立康唑, 随访 1 个月余患者逐渐退热, 腰膝痛随之缓解, 但出院 2 个月后猝死。检索外文文献报道病例 38 例(中国 1 例), 中文文献报道病例 2 例, 共计 40 例。文献检索统计木霉感染患者基础疾病以器官移植(12 例)、血液病(9 例)、腹膜透析(6 例)为主, 患者临床表现以肺部感染(8 例)、腹膜炎(6 例)、播散感染(5 例)为主, 地区分布以欧美国家居多(26 例), 亚洲 5 例, 非洲 2 例, 南美洲 1 例, 地区不详 6 例。检出病原体以长梗木霉为主(24 例)。**结论** 木霉是一种机会致病菌, 多发生于免疫功能低下者, 易误诊, 建议尽早送检 NGS 明确病原体, 以争取救治时机, 降低病死率。

[关键词] 拟康宁木霉; 木霉; 木霉病; 人类木霉病; 血流感染; 二代测序

[中图分类号] R519.2

Bloodstream infection caused by *Trichoderma koningiopsis*: one case report and literature review

SONG Jin-xiao, LI Su-yan, LI Ning (Department of General Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

[Abstract] **Objective** To report the diagnosis and treatment of a patient with bloodstream infection (BSI) caused by *Trichoderma koningiopsis* (*T. koningiopsis*). **Methods** Clinical diagnosis and treatment processes of an adult patient admitted to a hospital due to BSI caused by *T. koningiopsis* were summarized. Relevant reports were retrieved from databases for reviewing. **Results** A 60-year-old male patient was admitted to hospital due to “intermittent fever with lumbago and knee pain for more than half a month”. According to the examination results, the patient was treated with ceftriaxone sodium, levofloxacin and ganciclovir, but didn’t achieve obvious improvement. *T. koningiopsis* was identified by next-generation sequencing (NGS) of peripheral blood, thus *T. koningiopsis* BSI was considered. After oral administration of voriconazole, the interval between episodes of patients gradually prolonged, from one episode every 2-3 days to one episode every 4-5 days, peak temperature of the patient decreased, and the lumbago and knee pain alleviated. After discharge, the patient continued taking voriconazole orally. After a follow-up of more than 1 month, fever gradually subsided, lumbago and knee pain was relieved, but the patient died suddenly 2 months after discharge. A total of 40 cases were retrieved from literatures, out of which 38 cases were reported by foreign literatures and 2 reported in Chinese. According to the literature retrieval statistics, the underlying diseases of patients with *Trichoderma* infection were mainly organ transplantation ($n=12$), hematological disease ($n=9$), and peritoneal dialysis ($n=6$). The main clinical manifestations of patients were mainly pulmonary infection ($n=8$), peritonitis ($n=6$), and disseminated infection ($n=5$). The regional distribution was mainly in

[收稿日期] 2022-11-14

[作者简介] 宋津晓(1971-), 男(汉族), 河北省辛集市人, 副主任医师, 主要从事内科学常见病、多发病及疑难病诊治。

[通信作者] 宋津晓 E-mail: songjinxiao168@163.com

European and American countries ($n = 26$), 5 cases in Asia, 2 cases in Africa, 1 case in South America, and 6 cases in unknown regions. *Trichoderma longibrachiatum* was as the main detected pathogen ($n = 24$). **Conclusion** *Trichoderma* is an opportunistic pathogen, whose infection often occurs in patients with low immunity, and is easy to be misdiagnosed. It is recommended to conduct NGS to identify the pathogen as soon as possible for timely treatment and reduce mortality.

[Key words] *Trichoderma koningiopsis*; *Trichoderma*; trichodermasis; human trichodermasis; bloodstream infection; next-generation sequencing

木霉由 Persoon *Trichoderma* 于 1794 年首次建属, 目前已知 250 余种^[1]。木霉属为嗜温真菌, 分布广泛, 生长于潮湿的土壤、落叶、腐木以及某些真菌的子实体上, 因其具有重要的经济价值, 在农业生产、食品加工、土壤, 以及水源污染修复方面占据重要地位。绝大多数木霉对人类无害, 既往一直被认为是污染菌。但有些种类能够感染人造成木霉病, 免疫功能低下患者的侵袭性感染更为多见^[2-3], 其表现形式多样, 从局灶感染到播散性感染甚至致命性感染均可发生。本文报告 1 例拟康宁木霉 (*Trichoderma koningiopsis*) 致血流感染病例, 以提高临床工作者对木霉病的认识。

1 病历资料

患者男性, 60 岁, 因“间断发热伴腰膝痛半月余”于 2021 年 5 月 8 日入院。既往高血压病史, 患者每于下午起病, 先双膝痛、腰痛, 呈钝痛, 与体位及活动无关, 继而发热, 体温最高 42℃, 伴畏寒、寒战。查体: 体温 37℃, 心率 83 次/分, 呼吸 19 次/分, 血压 128/80 mmHg。心肺(-), 双膝关节无肿胀, 膝关节屈伸活动受限, 浮髌试验阴性。双膝关节及腰椎压痛, 腰背部肌肉广泛触痛。入院诊断: 发热待查。血液检测: 白细胞计数 $2.34 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 33.30%, 血红蛋白 94.00 g/L, 血小板计数 $106.00 \times 10^9/L$; 降钙素原 1.052 ng/mL; 血清淀粉样蛋白 A 432.08 mg/L; C 反应蛋白 82.49 mg/L; 血沉 95 mm/h。生化全项: 肝肾功能、心肌酶正常, 甘油三酯 1.05 mmol/L。EB 病毒核酸定量检测 $5.90 \times 10^3/mL$; 尿液检测、G 试验、GM 试验、甲状腺功能、布氏杆菌凝集试验、流行性出血热抗体、呼吸道病原体谱、肥达 + 外斐、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、结核感染 T 细胞检测、PPD 均(-)。男性肿瘤全项: 其中铁蛋白 1 265.0 ng/mL, 总前列腺特异性抗原 8.340 ng/mL, 游离前列腺抗原 0.596 ng/mL; 免疫球蛋白: 免疫球

蛋白 G 7.51 g/L, 补体 C3 2.050 g/L, 补体 C4 0.533 g/L; 抗核抗体谱: 抗 Jo-1 抗体 29, 抗增殖细胞核抗原抗体 19, ANA、抗-dsDNA 抗体、HLA-B27 均(-); 血管炎筛查 1 号未见异常, 血清免疫固定电泳(-)。数次血培养(需氧 + 厌氧)均阴性。心脏、腹部超声及胸腹盆 CT、前列腺增强 MRI 未见明显异常。淋巴结超声: 双侧腋下淋巴结可见, 双侧腹股沟区淋巴结可见, 双侧颈部淋巴结可见(左侧其一伴高回声区)。PET-CT: (1) 双侧肱骨、双侧肋骨、双侧股骨上段骨髓弥漫代谢增高, 未见骨质破坏, 结合病史考虑长期发热致骨髓增生活跃; (2) 双肺多发无代谢条索。2021 年 5 月 11 日于超声引导下左侧腹股沟淋巴结穿刺活检。淋巴结病理诊断: 少量纤维、脂肪、小血管及平滑肌等软组织。2021 年 5 月 14 日行骨髓穿刺 + 活检, 骨髓免疫分型: 未见明显异常表型细胞。骨髓细胞检查报告: 骨髓分类显示红系比例增高, 可见环形铁粒幼细胞(5%)。骨髓病理: 骨髓增生较低下(约 20%), 粒红比例减小, 粒系各阶段细胞可见, 幼稚细胞略增多, 以中幼及以下阶段细胞为主, 嗜酸性粒细胞散在分布, 红系各阶段细胞可见, 以中晚幼及以下阶段红细胞为主, 巨核细胞少见。淋巴细胞比例轻度增高, 散在分布。免疫组化染色: CD61(巨核细胞 +), CD71(红系细胞 +), MPO(粒系细胞 +), CD34(少数细胞 +), CD3(少数细胞 +), CD20(少数细胞 +)。特殊染色: 网状纤维(0~1 级), Masson(-), PAS(+). 2021 年 5 月 24 日再次行骨髓穿刺, 骨髓细胞检查报告: 骨髓分类显示红细胞比例增高, 可见环形铁粒幼细胞(7%), 粒系可见中毒颗粒。骨髓第二代测序技术(NGS)检测(中国医学科学院血液学研究所)显示, 突变基因: TP53(核苷酸改变 c. 559 + 1G > A 突变)、SF1(核苷酸改变 p. P76R 突变), 染色体: 17p13.1、11q13.1。外周血 NGS 检测(北京友谊医院): 血 sCD25 14 544 pg/mL, NK 细胞活性 10.61%; 骨髓染色体检查报告:(外周血)常规方法 G 显带(320 条带)核型分析为 46, XY;(骨髓)常规方法 G 显

带(320 条带)核型分析为 45, X, 12p +, - 15, - 20, 22p +, + mar[7]/46, XY[2]。风湿免疫科考虑结缔组织病依据不足,血液科会诊:(1)骨髓增生异常综合征?(2)噬血细胞综合征。

2021 年 5 月 8 日给予头孢曲松钠 3 g, qd 静脉滴注,应用 10 d 体温峰值无明显下降,2021 年 5 月 18 日抗菌药物更换为左氧氟沙星 0.4 g, qd 静脉滴注,共 10 d,同时给予更昔洛韦 0.25 g, Bid 静脉滴注 7 d,经上述治疗无明显好转。2021 年 5 月 31 日外周血 NGS 检测(北京中科医学检验室):拟康宁木霉,序列数 112,阳性参考范围 ≥ 8 ,覆盖度 17 238 bp,相对丰度 100%,平均深度 0.05%。考虑木霉菌血流感染。2021 年 6 月 2 日开始给予伏立康唑口服,首日 400 mg, q12h,之后 200 mg, q12h。应用伏立康唑后患者发作间期逐渐延长,由每 2~3 d 发作一次延长至每 4~5 d 发作一次,体温峰值由 40℃ 以上降至最高 39℃,腰及膝关节疼痛程度减轻。2021 年 6 月 16 日出院,继续口服伏立康唑。随访 1 个月余患者逐渐退热,腰膝痛随之缓解,但出院 2 个月后猝死。

2 文献综述

以 *Trichoderma*、infection 为检索词在 PubMed 检索,文献类型选取 Case report、Classic article、Clinical study、Clinical trials、Meta-analysis;以木霉、感染作为篇名检索词检索中国知网和万方数据库。共检索到外文文献 47 篇,中文文献 2 篇,剔除农学类以及非人类感染文献,外文报道病例 38 例(中国 1 例),中文报道病例 2 例^[4-5],共计 40 例。以欧美国家居多,其中欧洲 20 例(法国 6 例,西班牙 4 例,意大利 2 例,匈牙利、立陶宛、捷克、葡萄牙、比利时、荷兰、希腊、土耳其各 1 例),北美洲 6 例(美国 5 例,加拿大 1 例),亚洲 5 例(中国 3 例,日本 1 例,沙特阿拉伯 1 例),非洲 2 例(突尼斯),南美洲 1 例(巴西),地区不详 6 例。文献检索统计木霉感染患者基础疾病以器官移植(12 例)、血液病(9 例)、腹膜透析(6 例)为主,患者临床表现以肺部感染(8 例)、腹膜炎(6 例)、播散感染(5 例)为主。见图 1、2。病原体:感染长梗木霉(*T. longibrachiatum*)24 例(含国内报道 2 例),绿色木霉(*T. viride*)4 例,哈慈木霉(*T. harzianum*)3 例,拟康氏木霉(*T. pseudokoningii*)2 例,康氏木霉(*T. koningii*)、桔绿木霉(*T. citrinoviride*)各 1 例,仅鉴定到木霉属 5 例。

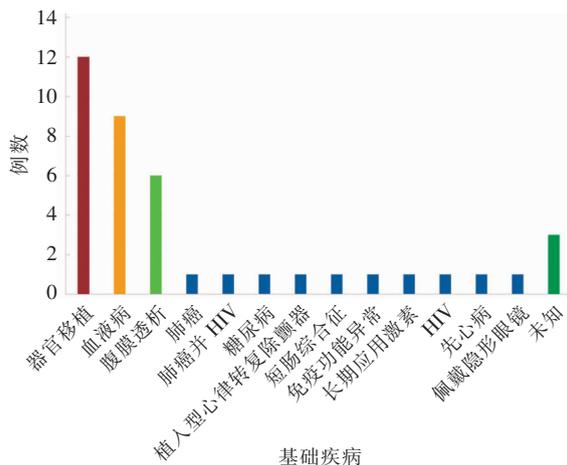


图 1 文献检索统计木霉感染患者基础疾病

Figure 1 Underlying diseases in patients with *Trichoderma* infection in literatures

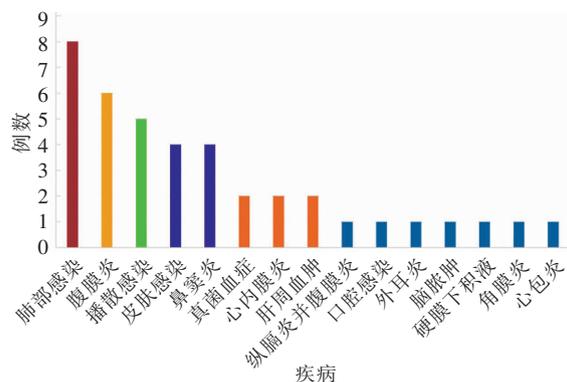


图 2 文献检索统计木霉感染患者临床表现形式

Figure 2 Clinical manifestations of patients with *Trichoderma* infection in literatures

3 讨论

木霉属呈世界性分布,广泛存在于土壤、腐烂的木材及植物残体等基质中,为土壤中微生物种群的优势菌种,也是一种植物内生真菌,在海洋中也有发现^[6]。随着免疫缺陷患者的日益增多,由木霉(一度被认为是不致病的实验室污染菌)引起的侵袭性感染时有报道,其中不乏致命性感染,越来越值得医务工作者重视。笔者文献检索显示,木霉病患者多数为器官移植(含骨髓、干细胞移植)、血液系统肿瘤、腹膜透析、HIV、长期应用糖皮质激素等免疫缺陷人群。木霉致病菌主要有长梗木霉、绿色木霉、哈慈木霉、拟康氏木霉、康氏木霉、桔绿木霉,其中长梗木霉最多见,临床感染形式多种多样,以肺部感染和腹

膜炎最多见。Sal 等于 PubMed 和 Fungiscope[®] (侵袭性真菌感染全球登记处) 共检索 50 例由木霉属引起的感染, 结论是木霉属主要影响血液系统恶性肿瘤患者的肺和腹膜透析患者的腹膜^[7]。张公杰等^[8]检索国内外共计 38 例木霉菌感染病例, 发现腹膜炎最多见(10 例, 国内 1 例), 均为长期腹膜透析患者, 播散感染患者 6 例, 肺部感染患者 5 例, 长梗木霉感染居首位, 占已报道病例的 42.1% (16/38), 其感染类型几乎包括已知木霉感染的所有形式。长梗木霉具有产生细胞外蛋白酶的能力, 以维持其作为腐生生物的生存优势。长梗木霉细胞外蛋白酶的分泌可能参与木霉病的发病机制。相比其他木霉菌种, 长梗木霉有较高的最佳生长温度, 且对抗菌药物具有高度抵抗力^[9], 以上可能是长梗木霉感染多见的原因。

木霉病临床表现形式多样, 缺乏特异性, 诊断主要依靠组织病理及真菌学检验, 组织病理是公认的金标准, 但国外文献中仅有少数病例完善病理检查并发现木霉菌丝, 国内文献尚无, 多数是通过标本真菌镜检及培养明确诊断。Chouaki 等^[10]认为从不同部位重复分离出相同的真菌, 可提高对免疫功能低下患者木霉病诊断的价值。木霉菌血流感染国内外罕有报道, 木霉菌血培养周期长, 阳性率极低, 对检验人员要求较高, 主观性较强, 对于形态学相近的菌株不易鉴别, 容易延误诊断及治疗。NGS 具有覆盖面广、灵敏度高、耗时短等优点, 克服了培养、PCR 等传统诊断方法的局限性, 在检测新发、罕见和诊断困难的病原体时优势明显。严重感染常存在病原体不明的情况, 若感染危及生命, 对于常规病原学检测无法明确病原体, 规范性或经验治疗无效的患者, 推荐在完善传统病原学检测的同时开展 NGS^[11]。

木霉属真菌存在天然耐药状况, 目前关于木霉感染尚无统一的治疗用药指南。国外有学者对 1 例长梗木霉引起的肺炎及胸腔积液患者进行为期 4 周的两性霉素 B 治疗, 患者完全康复, 未出现肾功能损伤^[9]。但是亦有研究发现, 长梗木霉在某些情况下对两性霉素 B 有较高的耐药性^[12]。Zhou 等^[13]报道 1 例肺梭形细胞癌患者, 组织病理学检查发现长梗木霉菌丝, 抗真菌药敏试验显示其对伊曲康唑、氟康唑和氟胞嘧啶耐药, 患者口服伏立康唑 4 个月, 随访 1 年木霉病未再复发。Festuccia 等^[14]介绍 1 例多发性骨髓瘤并接受自体造血干细胞移植的病例, 确诊木霉真菌血症伴肺部受累, 伏立康唑成功治疗。1 例中性粒细胞减少的急性淋巴细胞白血病患者罹患肺部感染, 病原体证实为长梗木霉, 采用卡泊

芬净-伏立康唑联合治疗 2 周, 随后口服伏立康唑单药治疗 6 周后, 肺结节逐渐消退^[15]。国外学者提出伏立康唑可能是治疗木霉菌感染的一种选择, 物种水平鉴定和体外药敏试验表明对病原体有活性, 如果两性霉素 B 和三唑类药物在体外对木霉菌属无效或在充分治疗期间发现疾病进展, 则可考虑使用卡泊芬净进行治疗^[7]。2008 年版美国临床和实验室标准协会产孢丝状真菌药敏试验方案建议, 在临床疑似或确诊感染木霉的病例中, 推荐单用伏立康唑或两性霉素 B 治疗, 不推荐单用氟康唑治疗, 同时需积极完善药敏检测, 其用药疗程应根据感染的类型和范围, 以及患者自身易感条件因人而异^[16]。

本例患者疑诊骨髓增生异常综合征, 存在免疫缺陷, 继发拟康宁木霉感染, 并发嗜血细胞综合征, 但感染途径不明, 该患者皮肤无破溃, 不除外由呼吸道吸入孢子致病。PET-CT 未见明确病灶, 常规病原体培养结果阴性, 外周血 NGS 检测明确病原体, 考虑血流感染, 经伏立康唑治疗病情日趋好转, 随访逐渐退热, 表明抗真菌治疗有效。临床工作中严重感染常存在病原体不明的情况, 而侵袭性木霉感染很可能被误诊为其他类型的透明丝孢霉病, 若感染危及生命, 早期快速的诊断和针对性治疗对改善预后意义重大, 除了传统检测方法, 笔者建议尽早送检 NGS 明确病原体, 以争取救治时机, 降低病死率。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 秦文韬, 陈凯, 庄文颖. 木霉属 5 个中国新记录种及 2 种木霉在中国的新分布[J]. 菌物学报, 2016, 35(8): 994-1007.
Qin WT, Chen K, Zhuang WY. Five *Trichoderma* species new to China and notes on two other widespread species[J]. *Mycosystema*, 2016, 35(8): 994-1007.
- [2] Akagi T, Kawamura C, Terasawa N, et al. Suspected pulmonary infection with *Trichoderma longibrachiatum* after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Intern Med*, 2017, 56(2): 215-219.
- [3] Paredes K, Capilla J, Mayayo E, et al. Virulence and experimental treatment of *Trichoderma longibrachiatum*, a fungus refractory to treatment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 5029-5032.
- [4] 郭建, 何丽华, 倪丽君, 等. 长梗木霉感染引起的腹膜炎 1 例报道[J]. 检验医学, 2017, 32(12): 1176-1178.
Guo J, He LH, Ni LJ, et al. A case report of peritonitis by *Trichoderma longibrachiatum* infection[J]. *Laboratory Medicine*, 2017, 32(12): 1176-1178.

- [5] 杨姗姗, 马淑红, 曹忠帅, 等. 热带念珠菌合并长枝木霉引起的腹膜透析感染 1 例报道[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11): 2002-2003.
Yang SS, Ma SH, Cao ZS, et al. A case report of peritoneal dialysis infection caused by *Trichoderma longibrachiatum* combined with *Candida tropicalis*[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019, 23(11): 2002-2003.
- [6] 张广志, 杨合同, 张新建, 等. 木霉现有种类名录[J]. 菌物学报, 2014, 33(6): 1210-1230.
Zhang GZ, Yang HT, Zhang XJ, et al. A checklist of known species of *Trichoderma*[J]. Mycosystema, 2014, 33(6): 1210-1230.
- [7] Sal E, Stemler J, Salmanton-García J, et al. Invasive *Trichoderma spp.* infections: clinical presentation and outcome of cases from the literature and the FungiScope® registry[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(10): 2850-2858.
- [8] 张公杰, 李东明. 木霉病的研究现状[J]. 菌物学报, 2019, 38(8): 1287-1297.
Zhang GJ, Li DM. *Trichodermiasis*: a review of the literature [J]. Mycosystema, 2019, 38(8): 1287-1297.
- [9] Georgakopoulou VE, Melemení D, Mantzouranis K, et al. First case of pneumonia-parapneumonic effusion due to *Trichoderma longibrachiatum*[J]. IDCases, 2021, 25: e01239.
- [10] Chouaki T, Lavarde V, Lachaud L, et al. Invasive infections due to *Trichoderma* species: report of 2 cases, findings of *in vitro* susceptibility testing, and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(11): 1360-1367.
- [11] 陈树娟, 李虎才, 王立新. 高通量测序在 2 例肾病综合征并发感染患者病原诊断中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 395-398.
Chen SJ, Li HC, Wang LX. Application of high-throughput sequencing in pathogenic diagnosis of 2 cases of nephrotic syndrome complicated infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(4): 395-398.
- [12] Kratzer C, Tobudic S, Schmoll M, et al. In vitro activity and synergism of amphotericin B, azoles and cationic antimicrobials against the emerging pathogen *Trichoderma spp.*[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(5): 1058-1061.
- [13] Zhou YB, Zhang GJ, Song YG, et al. Application of laser capture microdissection and polymerase chain reaction in the diagnosis of *Trichoderma longibrachiatum* infection: a promising diagnostic tool for 'fungal contaminants' infection[J]. Med Mycol, 2020, 58(3): 315-321.
- [14] Festuccia M, Giaccone L, Gay F, et al. *Trichoderma* species fungemia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a case report[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(4): 653-657.
- [15] Alanio A, Brethon B, Feuillade de Chauvin M, et al. Invasive pulmonary infection due to *Trichoderma longibrachiatum* mimicking invasive aspergillosis in a neutropenic patient successfully treated with voriconazole combined with caspofungin [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(10): e116-e118.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi, 3rd edition[EB/OL]. (2017-11-30)[2022-10-10]. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m38/>.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:宋津晓,李素彦,李宁.拟康宁木霉引起血流感染 1 例及文献综述[J].中国感染控制杂志,2023,22(3):262-266. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233584.

Cite this article as: SONG Jin-xiao, LI Su-yan, LI Ning. Blood-stream infection caused by *Trichoderma koningiopsis*: one case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(3): 262-266. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233584.