

# 重症新型冠状病毒肺炎伴侵袭性肺曲霉病及反复致命性消化道出血 1 例

张学宇<sup>1</sup>, 张学海<sup>1</sup>, 孙文青<sup>2</sup>, 刘晗<sup>3</sup>, 姜金波<sup>4</sup>, 刘寒<sup>1</sup>, 李远<sup>1</sup>, 陈晓梅<sup>1</sup>

(1.山东大学齐鲁医院重症医学科, 山东 济南 250012; 2.山东省公共卫生临床中心重症医学科, 山东 济南 250100; 3.山东大学齐鲁医院消化内科, 山东 济南 250012; 4.山东大学齐鲁医院普外科, 山东 济南 250012)

**关键词:**新型冠状病毒感染;重症肺炎;侵袭性肺曲霉病;巨细胞病毒结肠炎;消化道出血;诊断;治疗

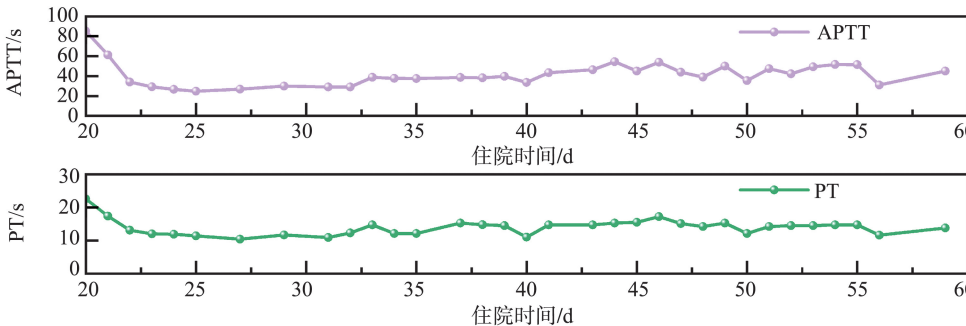
**中图分类号:**R511 **文献标志码:**B

重症新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染患者常受到继发性侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的致命影响<sup>[1]</sup>,极少数患者出现机会性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染<sup>[2]</sup>。本文报道1例SARS-CoV-2感染长期阳性的患者,相继出现呼吸衰竭、肾脏损害、凝血障碍等多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),通过肺组织活检证实IPA和以反复致命性下消化道大出血为主要症状的CMV结肠炎。经过3个月的综合治疗,病情得到改善。本文旨在识别和诊断长期SARS-CoV-2阳性继发不同的严重机会性感染(特别是IPA和CMV),从而提高患者生存率。

## 1 病例资料

患者,男性,31岁,因“发热伴喘憋19d,加重9d”于2023年5月29日入住山东大学齐鲁医院重症监护室。患者曾完成4剂计划新冠疫苗后,于2023-01自测SARS-CoV-2阳性,无症状,未接

受任何治疗,糖尿病病史半年。2023-05-10(发病第一天,简称D1,下同)患者出现高热、咳嗽等症状,体温最高达39.3℃,自测SARS-CoV-2阳性,自行口服非甾体抗炎药物,未应用抗病毒药物,很快出现胸闷憋气,D7进入A医院接受医疗处理。胸部CT呈双肺斑片状磨玻璃影,予碳青霉烯类抗生素治疗,经鼻高流量吸氧后,憋气症状逐渐加重,D11转诊至B医院,行气管插管和机械通气治疗。开始给予奈玛特韦片/利托那韦片400mg、q12h,持续9d,以及甲泼尼龙和其他对症药物治疗。D14因尿量明显减少,肌酐(creatinine, Cr)升至262.4μmol/L,行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。D18于左侧腹股沟处新发巨大血肿,面积约10cm×10cm,畏寒高热,血压下降,血红蛋白(hemoglobin, Hb)最低降至77.0g/L,血小板(platelet, PLT)最低 $11\times 10^9/L$ ,凝血指标紊乱(图1),前降钙素(procalcitonin, PCT)升至28.83ng/mL,血培养检出粪肠球菌及溶血性葡萄球菌。给予局部压迫止血及输血、液体复苏及升级抗生素等综合救治措施。由于临床情况急剧恶化,D20转入我院。诊疗过程见图2。



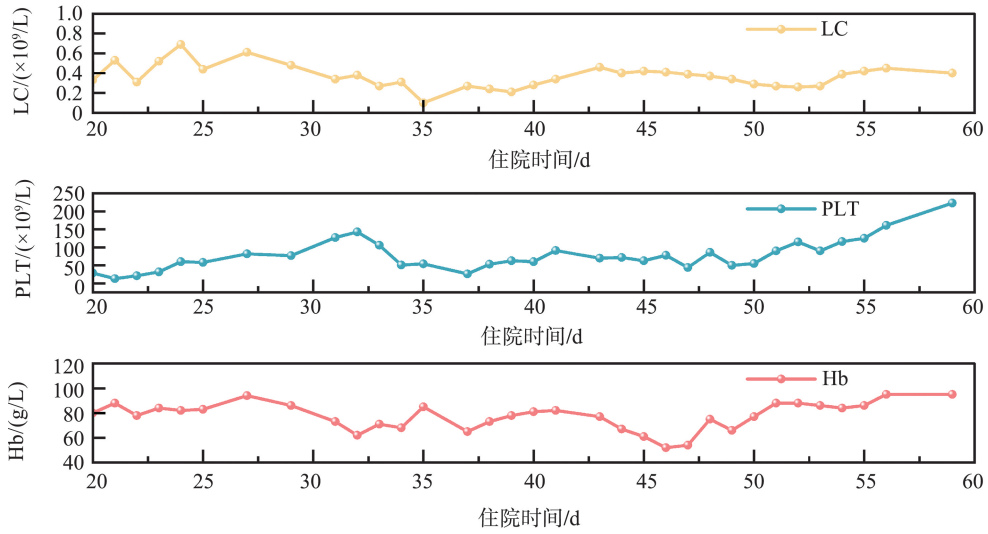


图1 化验指标变化趋势图

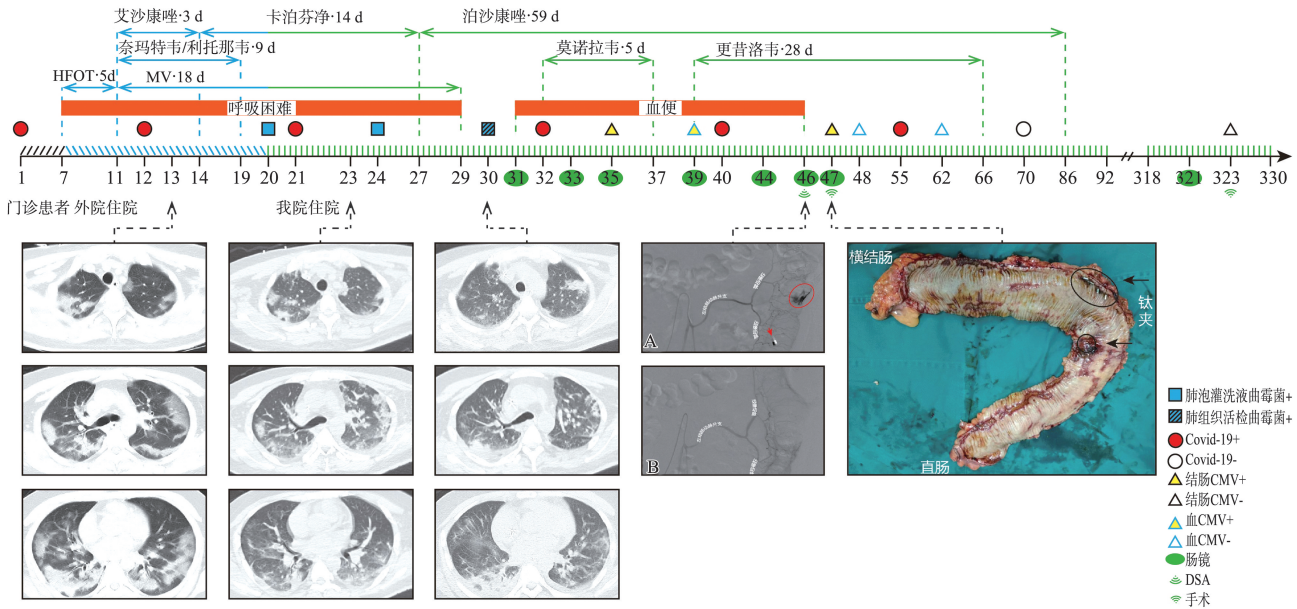


图2 疾病诊疗过程,包括药物治疗、肺部影像学变化、肠系膜下动脉造影和栓塞,以及手术切除病变结肠  
HFOT:高流量氧疗;MV:机械通气;CMV:巨细胞病毒;DSA:数字减影血管造影;手术1(D47):半结肠次全切除术加结肠造瘘术;手术2(D323):结肠造口还纳术。DSA-A图为肠系膜下动脉分支造影剂溢出征象(红色圆圈内),DSA-B图为栓塞后再次造影,可见出血血管闭塞。最右图为手术切除病变结肠(横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠上段),黑色箭头为肠镜下放置的钛夹。

第一阶段:呼吸衰竭和IPA的诊治。入院体检:体温36.0℃,脉搏136次/min,呼吸频率15次/min,血压108/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)[去甲肾上腺素0.31 μg/(kg·min)],体质量85 kg。气管内插管状态,双肺呼吸音粗,心脏检查无异常,腹部平软,左侧腹股沟及大腿、会阴部皮肤大面积淤紫,张力高,双下肢凹陷性水肿。实验室检查显示:白细胞12.52×10<sup>9</sup>/L,淋巴细胞(lymphocyte, LC)0.33×10<sup>9</sup>/L, CD4+T淋巴细胞174/μL, CD8+T淋巴细胞107/μL, B淋巴细胞11/μL, Hb 80.0 g/L, PLT 21×10<sup>9</sup>/L, C反应蛋白101.45 mg/L, PCT

15.18 ng/mL;白介素-6 268 pg/mL;凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 58.30 s,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 85.20 s,丙氨酸氨基转移酶1 927 U/L,天门冬氨酸基转移酶2 075 U/L,总胆红素71.1 μmol/L,白蛋白37.0 g/L, Cr 254 μmol/L,肌酸激酶2 436 U/L,肌红蛋白5 987 ng/mL; N-端脑钠肽前体4 156 pg/mL。气道分泌物SARS-CoV-2核酸检测呈阳性(N基因Ct值:22.80, ORF基因Ct值:22.24),呼吸道病毒检测阴性,肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的GM实验值0.60,血G实验值

154 pg/mL, BALF 二代测序(next-generation sequencing, NGS)检出烟曲霉菌。入院诊断为“脓毒性休克、出血性休克、急性呼吸衰竭、重症肺炎(新型冠状病毒)、侵袭性肺曲霉病、凝血功能障碍、血小板减少、急性肾损伤、急性肝损伤、中度贫血”。经过积极综合治疗,患者呼吸功能逐渐改善。D29 撤离呼吸机,D30 纤支镜下行肺组织穿刺活检,查见大量真菌菌丝及孢子,符合曲霉菌感染(图3)。D32 咽拭子 SARS-CoV-2 检测仍为阳性,加用莫诺拉韦 0.8 g,q12h,持续 5 d。动态对呼吸道病毒进行监测,直至 D70 转为阴性(Ct 值>35)。

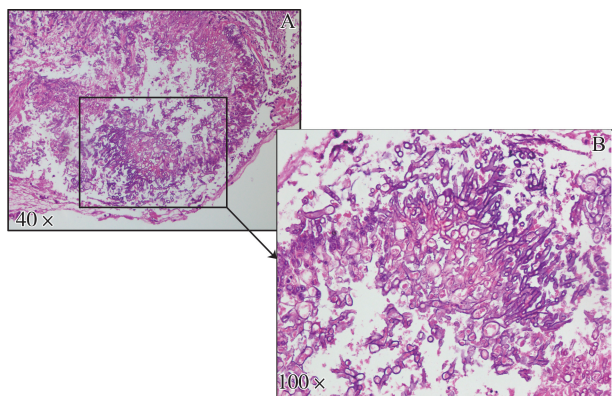


图3 左肺下叶组织病理图像(PSA 染色),高倍镜下可见大量真菌菌丝及孢子,符合曲霉菌感染  
A:×40; B:×100。

第二阶段:下消化道出血的诊治。D31 始,开始遭遇 6 次以致命性血便为主要特征的病情变化,持续 2 周。期间,反复进行肠镜检查与镜下治疗,发现结肠有巨大纵行溃疡以及直肠环周巨大

溃疡,同时伴有多处糜烂溃疡,多处呈游走性的小动脉出血点(图4),给予镜下电凝或钛夹、去甲肾上腺素喷洒等局部止血措施,同时输注大量血制品。乙状结肠黏膜行 NGS 检测,检出 CMV 10 604 条,血 CMV-DNA 定量为 497 拷贝/mL,诊断为 CMV 结直肠炎,遂静脉给予更昔洛韦 0.25 g,2 次/d,共 28 d。每次内镜处理后,约 24~48 h 后再度便血,多次与家属商议,建议进行手术处理,但家属拒绝,坚持使用内镜治疗,保留肠道。D46 再因大量便血行第 6 次肠镜检查与治疗,对降结肠小动脉出血处给予钛夹(3 枚)止血,治疗 1 h 后仍便血不止,遂选择血管介入治疗(digital subtraction angiography, DSA),显示肠系膜下动脉分支处有明显造影剂溢出征象,给予明胶海绵颗粒栓塞。并在栓塞 39 h 后进行结肠次全切除术(横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠上段)加结肠造瘘术。结肠组织病理结果示,肠黏膜重度急慢性炎伴肉芽组织增生,并见大量典型的 CMV 包涵体,符合 CMV 感染并溃疡形成(图5)。自此,患者下消化道出血基本得以控制,共输注红细胞 60 U,血小板 144 U,冷沉淀 126 U,血浆 4 610 mL。患者肾功能恢复缓慢,直到 D92 撤离 CRRT,并转回当地医院和家中继续康复治疗。术后 9 个月,为行结肠造瘘还纳术,患者再次入院。D321 例行肠镜检查,见结肠黏膜光滑,结直肠均未见溃疡及新生物。D323 完成结肠造口还纳术,造口处结肠组织病理结果示肉芽组织及纤维组织增生,无 CMV 现象。D330 患者出院。目前随访 3 个月恢复良好。

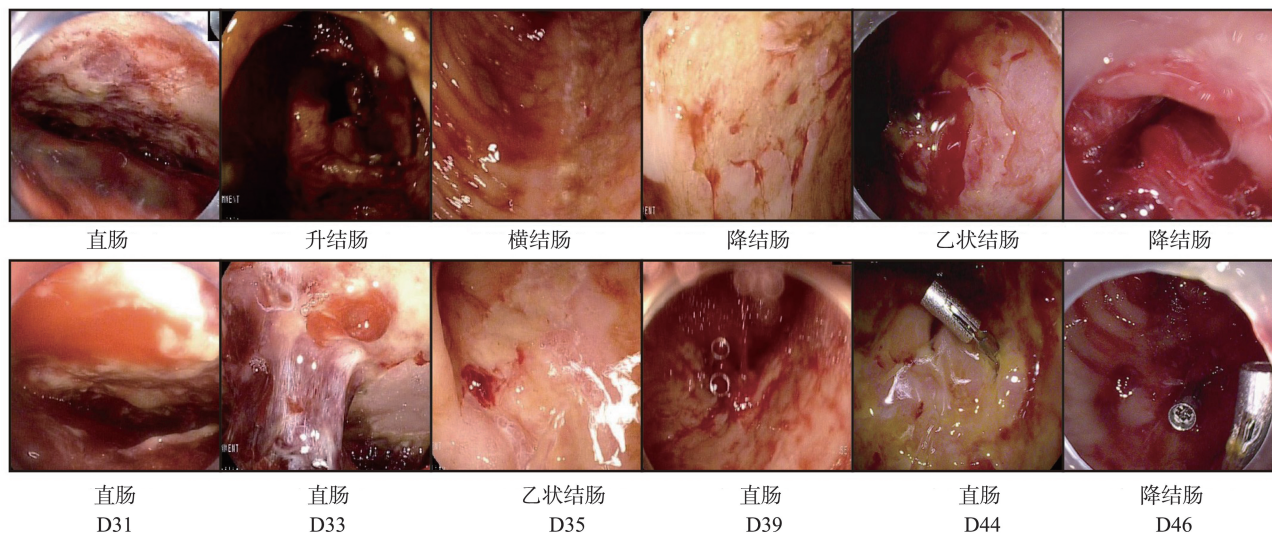


图4 肠镜下见多发溃疡并出血

D31 见直肠黏膜弥漫溃疡,其中 1 处见血栓头,呈搏动性渗血;D33 见升结肠、横结肠、降结肠多发溃疡型病变,直肠环周巨大溃疡,查见 2 处血栓头,呈搏动性渗血;D35 见乙状结肠散在巨大纵行溃疡;D39 见降结肠片状溃疡,直肠溃疡处活动性出血;D44 见乙状结肠黏膜充血水肿,结、直肠多发溃疡出血;D46 见降结肠溃疡旁一处血管呈喷射样出血,给予钛夹夹闭。

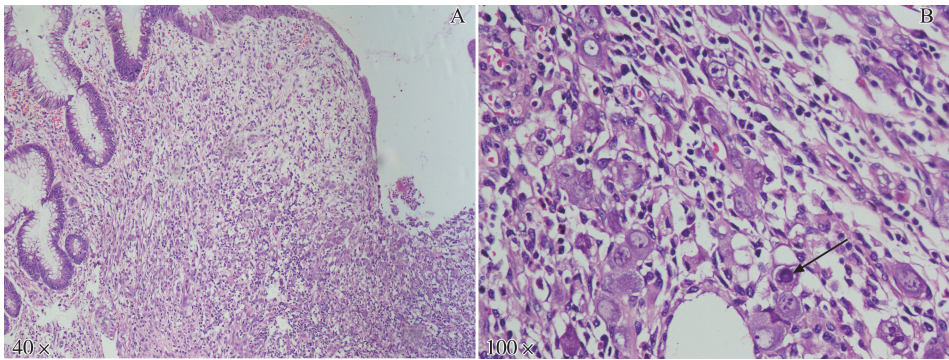


图 5 结肠病理图像

A: 低倍镜图示黏膜全层炎症,局部腺体严重破坏、消失;B: 高倍镜图示间质细胞内较大核内包涵体,核仁明显,呈现典型的“鹰眼征”(箭头所示),嗜酸性粉染胞浆常伴溃疡出现。免疫组化示 CMV(+),原位杂交示 EBER(-)。

## 2 讨论

SARS-CoV-2 感染约导致 5% 的患者病情危重,表现为呼吸衰竭、脓毒性休克或 MODS,需要入住 ICU 治疗<sup>[3]</sup>。在 COVID-19 诊疗中,机会性感染是不可忽视的问题和挑战。根据文献检索,同时合并发生 IPA 和以致命性出血为特征的 CMV 结直肠炎的病例尚属第一次报道。

COVID-19 相关肺曲霉病 (COVID-19 associated pulmonary aspergillosis, CAPA) 发生率为 3.2%~35%<sup>[4-5]</sup>,死亡率较高<sup>[6-7]</sup>。既往研究显示,伴和不伴 IPA 的 COVID-19 重症患者的总体死亡率分别为 71.% 和 36.8%,有明显差异性<sup>[8]</sup>。一项综述研究了 186 例 CAPA 病例,182 例(97.8%) 的 CAPA 患者因急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (180 例,96.8%) 或机械通气 (175 例,94.1%) 入住 ICU,总死亡率为 52.2%,其中 33.0% 归因于 CAPA<sup>[9]</sup>。发生 CAPA 机会性感染的可能原因是 COVID-19 病毒本身对气道上皮细胞造成损害,增加真菌的粘附和侵袭,受损细胞释放炎症因子和趋化因子,导致细胞因子风暴的发生,这种过度炎症反应破坏了免疫稳态,抑制淋巴细胞增殖并促进其凋亡,最终有利于真菌生长<sup>[1]</sup>。也可能是抑制免疫反应的药物(如糖皮质激素和妥珠单抗等)通过直接损伤免疫细胞,从而促进继发性真菌感染<sup>[10-11]</sup>,尽管其在抗炎和降低重症 COVID-19 患者死亡率方面发挥作用<sup>[12]</sup>。CAPA 的诊断也十分困难。其影像学表现并不特异,通常没有真菌感染的典型特征,与病毒性肺炎征象非常相似,不易识别,容易漏诊<sup>[13]</sup>。组织检查阳性是确诊的唯一标准,但是重症患者往往难以实现<sup>[14]</sup>。本例患者在 GM 实验、NGS、PCR 等血清学和分子生物学检测中均证

实存在烟曲霉菌感染,尤其是肺组织活检证据为临床目标治疗、合理用药提供重要依据。

CMV 感染继发于 SARS-CoV-2 感染极少见。CMV 常潜伏存在,呈自限性<sup>[2]</sup>。但当其再激活时,可以侵犯全身多个器官系统,导致严重后果<sup>[15]</sup>,具有高致残性和高致死性。结直肠是 CMV 感染的常见靶器官,一般表现为腹痛、腹泻,出现肠穿孔和肠出血等致命性并发症的发生率低于 5%<sup>[16]</sup>。溃疡性病变是最常见的并发症,表现为多发溃疡病变,半数深度溃疡<sup>[17]</sup>。组织病理学是诊断的金标准<sup>[18-19]</sup>。该患者内镜下可见结直肠为罕见纵长深沟样大溃疡,多部位弥漫性分布,频繁出现局部搏动性出血,出血部位呈游走性。内镜检查联合 DSA 及手术是诊断和处置消化道大出血的重要措施。黏膜组织 NGS 查见 CMV 和手术切除的结肠组织病理查见病毒包涵体,成为确诊的重要依据。高龄和重症患者是罹患 CMV 肠道疾病的高危因素,合并肾功能不全、糖尿病、脓毒症或需要机械通气的 ICU 患者风险更高<sup>[20]</sup>。免疫功能低下人群异质性很大,Kreitmann 等<sup>[21]</sup>将其分为四种,重症患者则属于不明显免疫抑制状态的急性获得性免疫功能低下的人群,即为一般意义认为的免疫功能正常的患者。目前尚缺乏对 CMV 相关结直肠炎风险因素的研究。该重症患者虽为青壮年,除半年糖尿病病史外,平素体健,继发 CMV 结直肠炎可能的因素与接受皮质类固醇、严重脓毒症、机械通气等急性获得性免疫麻痹有关,与 IPA 的风险因素相似<sup>[22]</sup>。

值得注意的是,本病例具有特殊性。一方面,SARS-CoV-2 检测持续呈阳性时间长达 70 d,非常少见。一般 SARS-CoV-2 自呼吸道清除需要 9 d,病毒 RNA 在上呼吸道清除需要 17 d,下呼吸道为 14 d<sup>[23]</sup>。既往报道,一例 72 岁淋巴瘤患者在完成计划 SARS-CoV-2 疫苗后感染病毒,曾使用 2 种抗

病毒药物,持续阳性达 120 d<sup>[24]</sup>。Chan 等<sup>[25]</sup>发现抗病毒药物能够有效清除免疫正常患者的体内病毒,但免疫缺陷患者则有可能存在病毒持续长阳性,28 d仍未清除病毒的长阳患者死亡率将会增加,抗病毒药物对于持续病毒长阳无影响。Machkovech 等<sup>[26]</sup>认为持续长阳的情况只存在于少数患者,但常常因为没有得到识别,可能会影响免疫缺陷群体,这种现象的存在可能是在患者非肺组织内形成了病毒库,或者是新的分化病毒株发生了免疫逃逸。本例患者分别应用两种抗病毒药物,用药时长分别为 9 d 和 5 d,但未清除病毒,类似情况也出现于之前病例<sup>[24]</sup>。本例患者虽然年轻,也获得过自然免疫,但是在整个病程演变中成为一个急性获得性的免疫低下宿主,其淋巴细胞和 CD4+ T 淋巴细胞长期处于低水平状态,可能是病毒长期不转阴的危险因素之一<sup>[27]</sup>。另一方面,CMV 的激活状态加强了炎症与长期新冠阳性之间的关联<sup>[28]</sup>。一项研究发现,CMV 再激活患者的 IPA 发生率增加 20%,并且在诊断 IPA 至少 1 周前发生了 CMV 再激活,推断在 SARS-CoV-2 感染、CMV 再激活与 CAPA 之间存在某种联系<sup>[22]</sup>。

本例患者的诊疗经过曲折复杂,具有挑战性,虽成功救治,但是也有不足之处。首先,对结肠出血采取的措施方面,内镜下治疗是首选,但在多次电凝、钛夹以及黏膜下注射等联合止血方法均无效的情况下,应当及时放弃,改变为介入和手术。但是由于患者年轻,受限患者父母意愿和偏好,造成外科处理不及时。其次,对 CMV 结肠炎发生于重症患者的认识不足,当临床发生无法以应激性消化道出血解释时,取得黏膜组织以行检测极为重要。再次,持续下消化道出血会导致严重营养不良,虽然以肠外营养给予充足支持,但肌肉群明显消失,延缓康复。

综上所述,本例患者在 SARS-CoV-2 感染后长期阳性,出现 MODS,并相继发生 IPA 和 CMV 两种机会性感染,非常少见。应当一方面通过积极寻找证据,尽可能得到组织证据,进行确诊,以免漏诊和误诊;另一方面进行积极的多学科协作,采取有效措施,控制凶险病情。

## 参考文献:

- [1] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(8): 1127-1140.
- [2] Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports [J]. *Clin Ex Med*, 2022, 22(3): 327-346.
- [3] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [4] Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): e149-e162.
- [5] Feys S, Lagrou K, Lauwers HM, et al. High burden of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised patients requiring mechanical ventilation [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(2): 361-370.
- [6] Apostolopoulou A, Esquer Garrigos Z, Vijayvargiya P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(10): 807. doi: 10.3390/diagnostics10100807.
- [7] Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(2): 91. doi: 10.3390/jof6020091.
- [8] Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(5): 790.e1-790.e5.
- [9] Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March-August 2020 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(4): 1077-1086.
- [10] Hashim Z, Nath A, Khan A, et al. Effect of glucocorticoids on the development of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a meta-analysis of 21 studies and 5174 patients [J]. *Mycoses*, 2023, 66(11): 941-952.
- [11] Leistner R, Schroeter L, Adam T, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 30. doi: 10.1186/s13054-022-03902-8.
- [12] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020,

- 324(13): 1330-1341.
- [13] Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, et al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the consensus definitions of fungal disease from the EORTC/MSGERC[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(Suppl 2): S79-S88.
- [14] Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): e149-e162.
- [15] Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(12): 725-738.
- [16] Orenstein JM, Dieterich DT. The histopathology of 103 consecutive colonoscopy biopsies from 82 symptomatic patients with acquired immunodeficiency syndrome: original and look-back diagnoses [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125(8): 1042-1046.
- [17] He J, Liu Y, Wang Z, et al. Colonoscopy in the diagnosis of intestinal graft versus host disease and cytomegalovirus enteritis following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(14): 1285-1289.
- [18] Wetwittayakhlung P, Rujeerapaiboon N, Wetwittayakhlung P, et al. Clinical features, endoscopic findings, and predictive factors for mortality in tissue-invasive gastrointestinal cytomegalovirus disease between immunocompetent and immunocompromised patients[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 8886525. doi: 10.1155/2021/8886525.
- [19] Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13512. doi: 10.1111/ctr.13512.
- [20] Yeh PJ, Wu RC, Chen CL, et al. Cytomegalovirus diseases of the gastrointestinal tract in immunocompetent patients: a narrative review[J]. *Viruses*, 2024, 16(3): 346. doi: 10.3390/v16030346.
- [21] Kreitmam L, Helms J, Martin-Loeches I, et al. ICU-acquired infections in immunocompromised patients [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(3): 332-349.
- [22] Gatto I, Biagioni E, Coloretti I, et al. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(6): 706-713.
- [23] Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(1): e13-e22.
- [24] Lindahl AL, Ahava MJ, Haukipää M, et al. Successful treatment of persisting SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient with repeated nirmatrelvir/ritonavir courses; a case report[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2023, 55(8): 585-589.
- [25] Chan M, Linn MMN, O'Hagan T, et al. Persistent SARS-CoV-2 PCR positivity despite anti-viral treatment in immunodeficient patients [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 43(6): 1083-1092.
- [26] Machkovech HM, Hahn AM, Garonzik Wang J, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: significance and implications [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(7): e453-e462.
- [27] 骆琼珍, 徐文帅, 高博, 等.新型冠状病毒感染患者核酸长期阳性的相关因素与核酸转阴的特点分析 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(5): 385-388.
- LUO Qiongzhen, XU Wenshuai, GAO Bo, et al. Analysis of the correlative factors of long-term positive nucleic acid and the characteristics of nucleic acid conversion in novel coronavirus infected patients [J]. *National Medical Journal of China*, 2024, 104(5): 385-388.
- [28] Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID [J]. *J Clin Invest*, 2024, 133(3): e163669. doi: 10.1172/JCI163669.

(编辑:相峰)