

新冠肺炎治疗引发糖尿病酮症酸中毒合并鼻眶脑型毛霉菌病 1 例并文献复习

卢朝阳^{1,2,3,4}, 翟兆雪^{1,2,3,4}, 王慧康^{2,3,4}, 邵丽婷^{2,3,4}, 张宇^{2,3,4}

1. 滨州医学院附属烟台医院(滨州医学院第二临床医学院), 山东 烟台 264000

2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 烟台 264000

3. 山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心, 山东 烟台 264000

4. 烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台 264000

摘要: **目的** 探讨鼻眶脑型毛霉菌病的临床特征及综合治疗方法。 **方法** 回顾性分析 1 例鼻眶脑型毛霉菌病患者的临床资料, 并对其临床特征、诊断及治疗方法进行总结。 **结果** 本例患者术后细菌及真菌培养提示耐甲氧西林表皮葡萄球菌及丝状真菌感染, 利奈唑胺、伏立康唑抗感染治疗效果不佳, 复送真菌培养考虑毛霉菌感染, 给予艾沙康唑治疗, 随访 6 个月, 患者左侧眶周肿胀及疼痛消失, 左眼脸上提功能完全恢复, 视力仍无改善。 **结论** 鼻腔鼻窦的丝状真菌感染有时不易明确其具体种类, 需反复送检, 早期明确真菌感染类型可为该类疾病的综合治疗争取宝贵时间。鼻眶脑型毛霉菌病进展迅速, 及时手术及针对毛霉菌进行抗真菌治疗可有效控制病情进展。

关键词: 毛霉菌病; 鼻窦疾病; 眶内并发症; 内镜手术; 综合治疗

中图分类号: R765.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2026)01-0090-05

引用格式: 卢朝阳, 翟兆雪, 王慧康, 等. 新冠肺炎治疗引发糖尿病酮症酸中毒合并鼻眶脑型毛霉菌病 1 例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1):90-94. LU Zhaoyang, ZHAI Zhaoxue, WANG Huikang, et al. COVID-19 treatment-induced diabetic ketoacidosis combined with rhino-orbital cerebral mucormycosis: a case report and literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1):90-94.

COVID-19 treatment-induced diabetic ketoacidosis combined with rhino-orbital cerebral mucormycosis: a case report and literature review

LU Zhaoyang^{1,2,3,4}, ZHAI Zhaoxue^{1,2,3,4}, WANG Huikang^{2,3,4}, SHAO Liting^{2,3,4}, ZHANG Yu^{2,3,4}

1. Department of The Second School of Clinical Medical of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China

3. Shandong Provincial Research Center for Otolaryngology and Head and Neck Diseases, Yantai 264000, Shandong, China

4. Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264000, Shandong, China

Abstract: Objective To study the clinical characteristics and comprehensive management of rhino-orbital cerebral mucormycosis.

Methods A retrospective analysis of the clinical data of patients with rhino-orbital cerebral mucormycosis was performed, summarising the clinical features, diagnosis and treatment methods. **Results** Postoperative bacterial and fungal cultures suggested methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and filamentous fungal infection. Linezolid and voriconazole were not effective in treating the disease. After a repeat fungal culture, the patient was considered to have a Mucor infection and was treated with isavuconazole. After 6 months of follow-up, the swelling and pain in the left orbital area had disappeared and the left eyelid elevation function had fully recovered. However, vision did not improve. **Conclusion** The specific type of filamentous fungal infection of the nasal cavity and sinuses is sometimes difficult to identify and requires repeated testing. Early identification of the type of fungal infection can save valuable time in the comprehensive treatment of this disease. Rhino-orbital cerebral mucormycosis progresses rapidly, and timely surgical intervention and antifungal treatment of mucormycosis can effectively control the progression of the disease.

Key words: Mucormycosis; Sinus disease; Intraorbital complications; Endoscopic surgery; Comprehensive treatment

毛霉菌病是由毛霉菌引起的侵袭性真菌感染疾病,全球发病率约((0.005~1.7)/1 000 000)^[1],主要危险因素包括糖尿病(尤其是酮症酸中毒)、血液系统恶性肿瘤、器官移植、烧伤、广谱抗生素和激素的使用,根据毛霉菌感染部位可以将毛霉菌分为鼻脑型、肺型、肠胃型、皮肤型及广泛播散型,其中以鼻脑型和肺型较为常见,新冠病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)治疗后患者或糖尿病患者最易发生鼻脑型毛霉菌病^[2-3]。Erami 等^[4]发现新冠肺炎大流行后,毛霉菌病发病率和死亡率都有所上升。本文回顾性报告 1 例 COVID-19 治疗后出现糖尿病酮症酸中毒继发眼眶脑型毛霉菌病患者,并结合国内外相关文献进行分析探讨其临床特征及诊疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

此项治疗遵循《赫尔辛基宣言》原则,受试患者及其家属签署知情同意书,获得烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(批号:2024-671)。

患者女性,55 岁,既往糖尿病史 12 年,感染新冠肺炎期间于当地医院使用糖皮质激素及广谱抗生素治疗,治疗后出现左侧眶面部肿胀,左眼疼痛,测血糖 31.4 mmol/L,尿酮体++++,考虑糖尿病酮症酸中毒合并眶面部蜂窝织炎,给予降低血糖、控制酮体对症处理,血糖、酮体水平较前改善,3 d 前出现左侧上睑下垂及左眼视力丧失,2023 年 2 月 1 日入住耳鼻咽喉头颈外科。

左侧眶面部肿胀、麻木,左眼上睑下垂,瞳孔中度散大,对光反射消失,左眼无光感(见图 1A);右眼眼睑、眼球运动及视力无异常。左侧鼻腔可见黄黑色脓性分泌物。见图 1B。



图 1 入院检查
A: 外观图; B: 鼻内镜检查

Figure 1 Admission examination

A: External appearance image; B: Nasal endoscopy examination

酸 3.5 mmol/L,β-羟丁酸 0.64 mmol/L,(1-3)-β-D-葡聚糖试验(Glucan test,G 试验)37.5 pg/mL,半乳甘露糖抗原检测试验(galactomannan test,GM 试验)0.13。

影像学检查显示眼眶 CT 示双侧筛窦内软组织影填充,左侧眶壁骨质不连续,左侧眶周软组织稍肿胀,左侧鼻道内见斑片影,左侧部分鼻甲缺如(见图 2A);眼眶磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示左侧视神经及眼内直肌增粗,左侧眼球内后方见斑片状长 T1 稍短 T2 信号影,考虑炎性病变,左侧上颌窦内见片状混杂信号影。见图 2B。

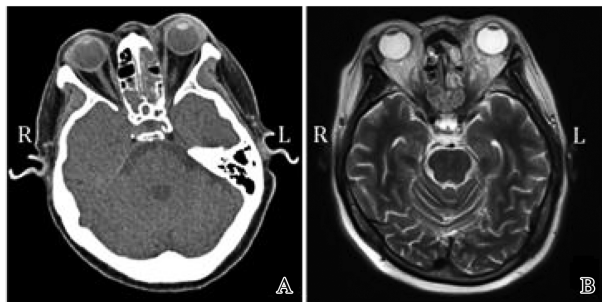


图 2 入院影像学检查
A: 眼眶 CT; B: 眼眶 MRI 平扫

Figure 2 Admission Imaging Examination
A: Qrbit plain CT scan; B: Qrbit MRI

1.2 手术治疗

考虑患者诊断为“侵袭性真菌性鼻窦炎(左)?眶尖综合征(左),2 型糖尿病酮症酸中毒”,入院后控制血糖及酮体,利奈唑胺经验性抗感染治疗,甘露醇降低眼压,营养神经等对症处理,并行鼻内镜下双侧鼻窦开放+左侧鼻腔鼻窦病变清除术+左侧眶尖减压术,术中见左侧中、下鼻甲破坏,结构消失,表面呈黑色,眶纸板部分缺失,右侧筛窦、蝶窦黏膜水肿(见图 3A)。广泛彻底地清除病变组织,直至暴露出血的健康组织(见图 3B)。中鼻道分泌物培养提示耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染,丝状真菌感染。术后病理活检诊断左侧筛窦黏膜慢性炎,可见炎性渗出坏死,间质玻璃样变性,间质见多量急慢性炎细胞浸润,并见脓肿形成,EBER(-)、六胺银(-)、PAS(-)。见图 3C。

1.3 术后药物治疗

给予利奈唑胺、伏立康唑抗感染治疗,患者左侧眶面部肿胀稍减轻,术后 1 周右眼眼睑水肿伴视力下降,查体见右眼视盘边界欠清、水肿、色红。复查鼻窦增强 MRI 示鼻腔鼻窦术后改变,左眼内直肌增粗、视神经边缘环形强化并眶周软组织肿胀,鼻内镜下清理术腔,复送真菌培养,结果示真菌较前减少,

查体示血糖 14.5 mmol/L,尿糖++,尿酮体+,乳

根霉菌感染。给予两性霉素 B 脂质体 10 mg/kg/d 静脉输注治疗,患者出现寒战、高热、恶心、呕吐等副作用,不能耐受,改为艾沙康唑口服(前 48 h 内,

200 mg po q8 h;以末次负荷剂量给药后 12~24 h 200 mg po qd)继续抗感染治疗 12 周。

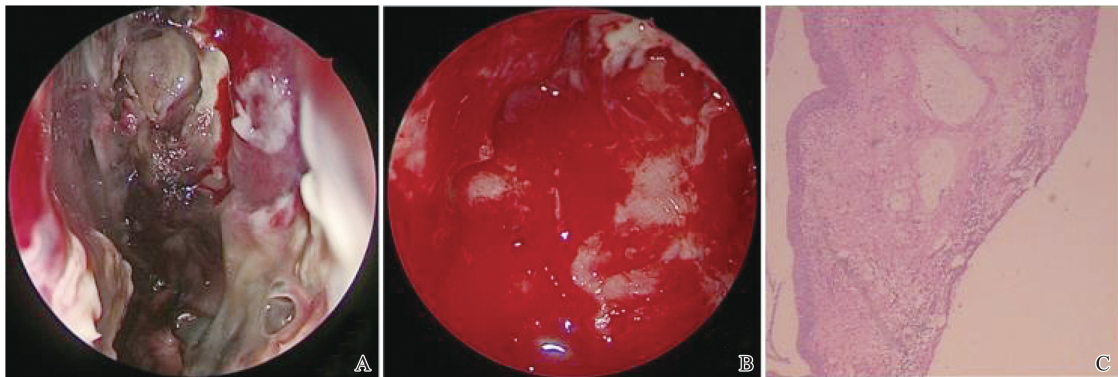


图 3 术中所见
A:术中鼻内镜检查所见; B:术中彻底清除病变; C:术后病理

Figure 3 Intraoperative observation

A: Intraoperative nasal endoscopy examination; B: Thorough removal of lesions; C: postoperative pathology

2 结果

术后 2 个月复查时外观检查患者左侧眶周肿胀基本消失,左眼脸上提功能恢复,视力仍无改善,右眼视力正常,眼底检查均恢复正常。鼻内镜下见左侧鼻腔黏膜上皮化良好。术后 6 个月复查患者左眼

上睑提肌功能完全恢复,视力无改善,鼻内镜下见鼻腔黏膜光滑,鼻窦 MRI 示鼻腔及鼻窦术后改变,双侧额窦、蝶窦及残余筛窦、上颌窦炎症,较前好转,左侧眼内直肌、视神经、眶周炎性改变。考虑为炎症机化导致病灶吸收不完全,患者鼻腔清洁,无疼痛、发热等炎症征象,恢复较好。见图 4。

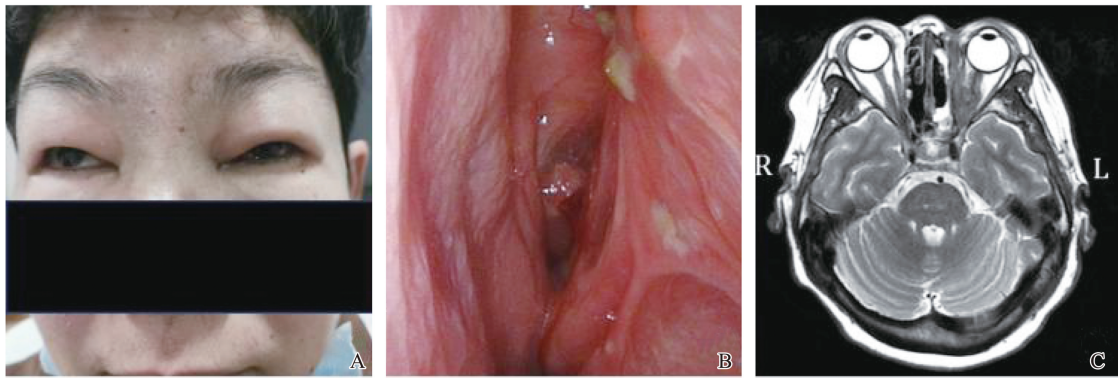


图 4 术后 6 个月复查情况
A:外观图; B:鼻内镜检查; C:鼻窦 MRI

Figure 4 Postoperative follow-up at 6 months after operation

A: External appearance image; B: Nasal endoscopy examination; C: Sinus MRI

3 讨论

早期诊断和治疗对毛霉菌病患者预后至关重要,延迟 1 周会导致患者 30d 死亡率翻倍,达到 66%^[1]。Leroux 等^[5]指出准确和及时地识别致病真菌对于选择有效的干预措施和临床决策相当重要。欧洲医学真菌学联合会(european confederation of medical mycology, ECMM)指南^[6]建议,糖尿病患者如果出现面部疼痛、眼球突出、眼肌麻痹或视力下降,头颅 MRI 提示鼻窦炎,就不排除毛霉菌病。

毛霉菌病的诊断较为复杂,G 试验适用于隐球菌和接合菌之外的侵袭性深部真菌感染的早期诊断,GM 试验适用于侵袭性曲霉菌感染的早期诊断,而毛霉菌病的 G 试验和 GM 试验均呈阴性。病原学检查中曲霉菌和毛霉菌都属于丝状真菌,在实践中常存在菌丝稀疏、退化、肿胀的情况,往往很难通过组织病理切片形态学从物种水平将二者准确辨认。真菌培养虽被认为是物种水平鉴定的金标准,受限于真菌的生长速度,无法及时得到结果^[7]。本例患者既往糖尿病病史多年,血糖控制尚佳,因使用糖皮

质激素及广谱抗生素治疗 COVID-19 后,出现糖尿病酮症酸中毒合并眼眶脑型毛霉菌病,但在致病真菌的诊断过程中遇到了一些困难,未能在术后第一时间诊断为毛霉菌感染。由于患者术中送检组织真菌培养考虑丝状真菌,未能明确其具体种类,我们术后给予广谱抗真菌药物伏立康唑进行治疗,尽管患者用药后左侧眶面部肿胀减轻,但右眼视力自觉逐渐下降,考虑疾病仍在进展,故鼻内镜下取左侧鼻腔黏膜再次送检,提示根霉菌感染。根霉菌是毛霉菌中最常见的类型,而伏立康唑对治疗毛霉菌则不敏感,这是患者虽持续使用抗真菌药物仍不能很好控制症状的重要原因。因此,基于丝状真菌具体种类的确定,需要反复送检培养,尽早明确。另外,随着对毛霉菌基因水平的研究不断推进,原位杂交及二代基因组学测序为早期诊断提供重要证据^[8-9]。二代基因组测序可以直接从样本中提取核酸进行高通量测序,可以在短时间内获得整个病原体群体的基因组信息,从而在早期明确诊断,为临床治疗方案的确定提供指导^[10]。本例患者如在初次考虑真菌培养丝状真菌感染时,能结合二代基因测序,可快速判断毛霉菌感染,将为治疗进一步争取宝贵时间。

眼眶脑型毛霉菌病的治疗方案主要是控制基础疾病、尽早手术并全身应用抗真菌治疗^[11]。毛霉菌感染常继发于糖尿病酮症酸中毒,由于免疫力下降、酸性条件及游离铁浓度升高、高糖水平使其患毛霉菌病的风险增加^[12-13],进而诱发血栓形成,加剧组织缺血坏死,加速疾病进展^[14]。因此,积极治疗基础疾病,可以控制疾病的进展。诸如此类高危人群如果出现单侧面部胀痛、眼眶肿胀,就应怀疑该诊断,开始手术干预及抗真菌治疗^[1]。手术清创范围应当依据疾病的严重程度而定,一般要广泛彻底,直至暴露出血的健康组织,清除真菌生长环境,减少真菌数目的增长及感染的扩散^[15]。目前临床上用于治疗毛霉菌病的药物主要是两性霉素 B 及其脂质制剂、艾沙康唑和泊沙康唑,两性霉素 B 一直是首选药物,虽然有效,但其使用受到巨大毒性的限制。在两性霉素 B 不耐受时,可选用艾沙康唑或泊沙康唑一线治疗。有研究表明,艾沙康唑治疗侵袭性真菌病的疗效与伏立康唑相当,并且不良事件(如视力障碍、肝酶升高和光敏性)显著减少;在治疗毛霉菌病其疗效与两性霉素 B 相当^[6,16]。本例患者早期进行彻底的清创手术清除了真菌生长的环境,控制了疾病的进一步发展。治疗过程中患者术后真菌培养提示毛霉菌感染后选择艾沙康唑抗真菌治疗。针对此类高危人

群若出现眼眶肿胀等表现,怀疑毛霉菌感染,早期进行覆盖毛霉菌的抗真菌治疗非常必要。抗真菌药物多有肝肾毒性,应同时检测患者肝肾功能,应用两性霉素 B 脂质体后如出现副作用,可选择艾沙康唑作为一线用药,早期进行足量足疗程的抗真菌治疗,改善患者的预后情况。随着对毛霉菌基因水平研究的不断推进,发现毛霉菌铁吸收系统及二态性的机制与其毒力直接相关,表观遗传沉默靶基因机制使其对多种真菌药物具有抗药性,但这种机制受到 RNA 干扰机制的调控^[8]。本例患者属于侵袭性毛霉菌病,致死率及致残率较高,关于毛霉菌感染机制的研究可能在未来为有效的控制侵袭性眼眶脑型毛霉菌病提供新的靶点,改善患者预后。

总之,积极控制原发病以及快速识别毛霉菌感染可为眼眶脑型毛霉菌病患者进行手术联合敏感抗真菌药物的联合干预争取宝贵时间,从而提高患者的生存率、减少致残率。

参考文献:

- [1] Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 42: 5-8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.032
- [2] Aboutalebian S, Erami M, Momen-Heravi M, et al. A case of COVID-19-associated mucormycosis due to *Lichtheimia ramosa* [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(8): 24895. doi:10.1002/jcla.24895
- [3] 孙军平, 汪建新, 张明月, 等. 1980—2020 年我国报告的 310 例毛霉菌病病例分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(4): 279-284. doi: 10.3760/cma.j.cn131368-20211202-00891
SUN Junping, WANG Jianxin, ZHANG Mingyue, et al. Mucormycosis: analysis of 310 cases reported in China from 1980 to 2020 [J]. *International Journal of Respiration*, 2022, 42(4): 279-284. doi: 10.3760/cma.j.cn131368-20211202-00891
- [4] Erami M, Aboutalebian S, Hezaveh SJH, et al. Microbial and clinical epidemiology of invasive fungal rhinosinusitis in hospitalized COVID-19 patients, the divergent causative agents [J]. *Med Mycol*, 2023, 61(3): myad020. doi:10.1093/mmy/myad020
- [5] Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(12): 1115-1121. doi: 10.1111/1469-0691.12426
- [6] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al.

- Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis; an initiative of the European confederation of medical mycology in cooperation with the mycoses study group education and research consortium [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): 405-421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3
- [7] Kung VL, Chernock RD, Burnham CA D. Diagnostic accuracy of fungal identification in histopathology and cytopathology specimens[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 157-165. doi:10.1007/s10096-017-3116-3
- [8] Tahiri G, Lax C, Cánovas-Márquez JT, et al. Mucorales and mucormycosis; recent insights and future prospects [J]. *J Fungi*, 2023, 9(3): 335. doi:10.3390/jof9030335
- [9] 杨政, 刘正印. 毛霉菌病的诊断和治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11): 1013-1016. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20210224-00159
- YANG Zheng, LIU Zhengyin. Recent advances in the diagnosis and treatment of mucormycosis[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2021, 60(11): 1013-1016. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20210224-00159
- [10] 秦念, 肖禹, 张锬艺, 等. 宏基因组二代测序技术在坏死性颈筋膜炎中应用进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 192-197. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.319
- QIN Nian, XIAO Yu, ZHANG Kunyi, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in cervical necrotizing fasciitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 192-197. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.319
- [11] 宋华荣, 唐光华, 朱任良. 面鼻眶脑毛霉菌 1 例并文献复习[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(6): 96-100. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.582
- SONG Huarong, TANG Guanghua, ZHU Renliang. A case report of rhino-orbitocerebral mucormycosis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(6): 96-100. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.582
- [12] Khanna M, Challa S, Kabeil AS, et al. Risk of mucormycosis in diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18827. doi:10.7759/cureus.18827
- [13] 马腾飞, 王锐英, 谢敏, 等. 糖尿病患者的肺毛霉菌易患机制[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(2): 202-205. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20220530-00468
- MA Tengfei, WANG Ruiying, XIE Min, et al. Susceptible mechanisms of pulmonary mucormycosis in diabetic patients[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2023, 46(2): 202-205. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20220530-00468
- [14] 李孟达, 叶俊杰. 鼻-眼-脑型毛霉菌病的研究现状[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(8): 629-633. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.017
- LI Mengda, YE Junjie. Advance study of rhinocerebral mucormycosis[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2019, 55(8): 629-633. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.017
- [15] 袁玥, 庞文会, 陈敏, 等. 毛霉菌性鼻窦炎 25 例临床特征分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2024, 38(4): 102-107. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.192
- YUAN Yue, PANG Wenhui, CHEN Min, et al. Clinical characteristics of mucormycotic rhinosinusitis in 25 cases [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38(4): 102-107. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.192
- [16] Abuodeh RO, Galgiani JN, Scalarone GM. Molecular approaches to the study of *Coccidioides immitis*[J]. *Int J Med Microbiol*, 2002, 292(5/6): 373-380. doi:10.1078/1438-4221-00220

(编辑:李纬)