

· 综述 ·

脊柱真菌感染研究进展

徐仲阳 吕超亮 卢公标 陆继收

【摘要】随着免疫功能缺陷人群数量的增加, 脊柱真菌感染发病率随之升高, 其流行病学特征、诊断及治疗受到越来越多的关注。真菌感染侵犯脊柱较罕见, 易出现诊断延迟, 漏诊及误诊率高, 患者存在死亡风险。目前的检测手段缺乏特异性, 造成确诊困难, 真菌种类的鉴别很难通过微生物培养实现。非手术治疗仍是脊柱真菌感染的主要治疗手段, 但真菌对抗菌药物存在耐药性, 复发率较高, 故是否选择非手术治疗仍然存在争议。本文就脊柱真菌感染的研究进展作相关综述, 为其临床诊断和治疗提供一定参考。

【关键词】脊柱; 真菌; 感染

Progress on fungal vertebral osteomyelitis Xu Zhongyang, Lv Chaoliang, Lu Gongbiao, Lu Jishou.
Department of Spine Surgery, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China
Corresponding author: Lv Chaoliang, Email: xzy3919841222@163.com

【Abstract】 With the increasing number of immunocompromised patients, the incidence of fungal vertebral osteomyelitis was higher. The epidemiology, diagnosis and treatment of this disease received growing attention. Fungal osteomyelitis was a rare disease, with high rates of misdiagnosis, missed diagnosis and delayed diagnosis, which is closely related to the risk of death. However, the specificity of culture currently is very difficult to identify fungal species. Non-operative measures remain the primary curative modality, which is still controversial because of drug resistance and high frequency of recurrence. The research progress of spinal fungal infection was reviewed and some references for clinical diagnosis and treatment were provided in this article.

【Key words】 Spine; Fungus; Infection

脊柱真菌感染(fungal vertebral osteomyelitis, FVO)属于骨关节特异性感染, 与脊柱结核和布鲁杆菌病同属于脊柱肉芽肿性炎。脊柱真菌感染临床上较罕见, 诊断和测试方法的敏感性和特异性均不高, 很难在早期区分及鉴别出病原体, 往往导致诊断延迟, 影响患者预后^[1]。真菌对抗菌药物存在耐药性, 通常需要数月药物治疗, 有复发现象, 且病死率高, 特别是曲霉菌侵袭性感染, 据报道真菌感染者1个月内病死率为15.0%, 1年内病死率为28.8%^[2]。

自1932年Keating首次报道真菌性骨髓炎以来, 对该疾病的认识在不断深入^[3], 但目前对脊柱真菌感染的报道多为病例报告和综述, 缺乏大样本的随机对照试验, 临床及实验室数据相对较少, 对疾病的认识存在局限性。本文从流行病学、临床特点及治疗3方面就脊柱真菌感染的研究进展作相关综述。

一、FVO的流行病学特点

免疫抑制剂、滥用广谱抗菌药物、留置静脉导管和获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)等均为其发病的危险因素^[4], 随着上述免疫功能缺陷人群的增加, 真菌感染的发病率不断上升, 据报道美国的院内感染检测系统显示真菌感染发病率在过去10年中增加了近1倍, 平均每年发病27.2例/10万例, 平均每年增加0.24例/10万例^[5]。真菌感染大多来源于3个途径, 最常见的是肺部血行播散, 其次是直接局部蔓延和手术污染^[6]。

念珠菌和曲霉菌是人体的正常共生体, 可引发机会性感染, 为最常见的两种致病真菌^[7]。念珠菌属于健康菌群, 常见于皮肤和胃肠道, 亦见于痰液、女性生殖道和尿道, 存在人与人之间的传播, 但大多数感染仍然是内源性的, 在滥用抗菌药物、静脉留置导管、肠外营养、血液透析、手术、烧伤、器官移植、AIDS、皮质类固醇治疗、髓过氧化物酶缺乏症和中性粒细胞减少症等危险因素下易引发感染。对人体有致病的念珠菌有10种, 以白色念珠菌最常见(37/59、62%), 其次是热带念珠菌(11/59、19%)、光滑念珠菌(8/59、14%)和假丝酵母菌(2/59、4%), 念珠菌引起的

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.01.003

基金项目: 济宁市第一人民医院博士基金(No. 2019002); 山东省医药卫生科技发展计划(No. 2014WS0276)

作者单位: 272001 济宁市, 济宁市第一人民医院脊柱外科

通信作者: 吕超亮, Email: xzy3919841222@163.com

骨关节感染多见于脊柱、胸骨、肋骨、指骨和下颌骨^[8], 脊柱感染是最常见的骨关节感染, 常见于下胸椎和腰椎。念珠菌脊柱炎T1像显示椎体破坏, T2像显示硬膜外囊肿, HE染色可见粒细胞浸润及真菌肉芽肿^[9]。

曲霉菌属于腐生真菌, 常见于水、土壤、腐烂的植被、干草和谷物中, 能产生小孢子, 数量多、体积小、直径2~4 μm , 可随空气进入肺泡, 引发肺部感染; 肺是最常受影响的器官, 随后可随血液播散至骨关节。已知的曲霉菌有350多种, 最常分离的是烟曲霉菌, 其次为黄曲霉菌和结节曲霉菌。脊柱感染约占曲霉菌骨关节感染的63% (214/339), 是最常见的骨关节感染部位, 其次是胫骨、肋骨、腕骨、胸骨、骨盆和膝关节^[10]。曲霉菌脊柱炎T1像显示骨质破坏, T2像显示脓肿形成, HE染色可见粒细胞浸润及真菌肉芽肿, GMS染色可见真菌菌丝和孢子^[11]。

隐球菌分布在土壤和动物粪便中, 常见于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者及接受器官移植患者中^[12]。隐球菌通过吸入气溶胶而感染, 肺部隐球菌感染可无症状并多年保持稳定, 肺外感染由血行播散引起, 可累及全身多器官, 中枢神经系统是最常见的肺外受累部位, 5%~10%患者发生骨关节感染, 脊柱是骨骼最为常见的累及部位, 常见于腰椎。

地方性脊柱真菌感染带有明显的地域特征, 最常见的为球虫病和着色芽生菌病。艾美尔球虫在沙漠地区的土壤中以菌丝体的形式存在, 通过吸入分生孢子或皮肤擦伤而感染, 主要病灶是肺, 其中10%~50%患者出现骨关节感染, 最常见的感染部位为颅骨、掌骨、跖骨和脊柱, 胸椎是脊柱感染最常见部位^[13]。着色芽生菌是土壤中的寄居菌, 分布于热带和亚热带地区, 多见于外伤, 40%~80%患者存在皮肤病变, 是最常见的肺外感染部位。14%~60%的患者发生骨关节芽生菌病, 脊柱是骨骼受累最常见的部位, 常见于下胸椎和腰椎^[14]。

二、FVO的临床特点

脊柱真菌感染的初发症状通常多为非特异性的腰背疼痛, 常伴有发热、不适和盗汗, 念珠菌和曲霉菌感染所致椎体骨髓炎患者可能出现神经功能损害, 特别是曲霉菌感染易引发硬膜外脓肿。与化脓性脊柱炎和脊柱结核的临床表现相似, 鉴别困难, 易误诊和延迟诊断, 影响患者预后^[15]。

危险因素的排查可为诊断提供线索, 对疑似真菌感染的患者应详细评估抗菌药物及免疫抑制药物应用、静脉插管、HIV及手术史等。检查应侧重于呼吸系统, 排除真菌性肺炎血源性扩散, 特别是曲霉菌感染、更易发生肺部的血源扩散^[16]。详细的神经系统检查有助于预测可能出现的神经系统功能恶化, 特别是念珠菌及曲霉菌引发硬膜外脓肿、压迫脊髓出现锥体束或瘫痪征象。

因同属于肉芽肿性脊柱炎, 真菌性脊柱感染的影像学

表现与脊柱结核相似, 椎间盘相对稀疏, 椎体前部受累, 脓肿及引流窦形成, 严重晚期患者表现为单个椎体的渗透性病变伴塌陷, 脊柱畸形, 骨受累程度往往更严重、但症状相对较轻, 与影像学表现不相称。球虫病表现为椎骨旁软组织肿胀并累及后部结构, 无明显脓肿形成, 隐球菌感染椎体内的骨破坏病变类似于球虫病或囊性结核离散的边缘, 有周围脓肿形成, 病变集中在椎体边缘^[17]。

计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可有效确定疾病的扩散程度。CT有效显示骨破坏及脓肿形成, 可见空洞, 其间有不规则的小骨岛。磁共振可用作早期诊断, 化脓性骨髓炎的MR表现包括T1加权像上椎体的低强度, T2加权像上椎间盘高强度(无核内裂), 念珠菌和曲霉菌性脊柱炎的磁共振成像特征包括T2加权像上无椎间盘高强度和保留核内裂象^[18], 真菌感染的椎间盘通常不受累及, 可作为真菌性椎体骨髓炎的特有体征。

炎症标志物如白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高提示脊柱感染, 但并非真菌感染的特异指标^[19]。血清免疫学抗体检测阳性率很低, 由于常见的真菌如念珠菌和曲霉菌均属于正常共生微生物, 先前机体的接触可能导致抗体的假阳性, 目前已研发出数种针对曲霉菌及念珠菌的试剂盒, 假阳性率为1%~18%^[20], 重复血清取样有助于提高检测的阳性率, 乳胶凝集法检测隐球菌荚膜多糖抗原是一种快速的血清诊断试验, 但类风湿患者也可凝集抗原, 存在假阳性可能。

利用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测真菌核酸具有广阔的应用前景, 到目前为止, 研究人员已证明PCR检测念珠菌和曲霉菌的高灵敏度和特异性。由于真菌转录间隔区(internal transcribed spacer, ITS)区段具有保守性, 又在属间及种间存在着广泛的多态性, 因此可用PCR扩增ITS区, 然后进行测序, PCR法能够克服传统培养法的诸多缺陷, 缩短检测时间、提高检测效率^[21]。因不依赖菌体的生长状态和形态学表型, 较传统的真菌培养操作简单、敏感性高, 用少量DNA即能进行鉴定, 并且准确鉴定到种, 可对进行真菌快速鉴定和分型, 缺点是无法区分正常定植和活动感染、标本易污染。

组织活检和病理学检查对真菌感染的诊断至关重要, 针对念珠菌的糖同化试验和隐球菌的酚氧化酶反应等有助于进一步的分型鉴定, 病理检查结果可作为真菌抗体检测和核酸检测的参考依据。

三、FVO的治疗

非手术治疗在脊柱真菌感染的治疗中占据重要地位, 多数患者经非手术治疗成功治愈, 有效缓解了疼痛, 实现椎体自发融合^[22]。非手术治疗的的手段包括抗真菌药物、制

表 1 2000 至 2020 年国内外部分文献脊柱真菌感染个案报道

病例	参考文献	年龄 (岁)	性别	延迟诊断 (d)	危险因素	脊柱节段	病原体	治疗药物	手术
1	文献 ^[33]	70	男	35	未发现	T2-T4	曲霉菌	唑类12周	CT引导下穿刺活检
2	文献 ^[33]	43	男	42	未发现	L1-2	念珠菌	唑类12周	CT引导下穿刺活检
3	文献 ^[30]	76	男	90	H7N9肺部感染	L5-S1	念珠菌	氟康唑16周	后路清创融合术
4	文献 ^[15]	59	男	150	胃大部切除术，深静脉置管	T10-T11	不详	规范抗真菌治疗	未手术
5	文献 ^[34]	35	女	240	未发现	T9-T10	曲霉菌	伊曲康唑12周	后路清创融合术
6	文献 ^[14]	75	男	90	高血压、糖尿病	L5-S1	念珠菌	两性霉素B、氟康唑24周	未手术
7	文献 ^[35]	32	男	60	未发现	C6-7	念珠菌	氟康唑24周	前后联合清创融合术
8	文献 ^[9]	19	女	365	慢性肾病、长期皮质激素治疗	L1-2	念珠菌	两性霉素B及氟康唑12周	后路清创融合术
9	文献 ^[11]	25	男	180	未发现	L2-L5	曲霉菌	伊曲康唑12周	未手术

动和早期功能锻炼。抗真菌药物是主要的治疗方法，但真菌对抗菌药物存在耐药性、治疗周期长，手术治疗更适合脓肿形成、脊柱不稳、神经功能缺损及非手术疗效不佳的患者^[23]。

两性霉素B是一种广谱的抗真菌药物，常作为一线用药，但必须静脉注射，长期治疗患者依从性不佳、不良反应大，特别是药物具有肾毒性；而新的脂质制剂显著降低了肾毒性^[24]。唑类药物（如伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、咪康唑）均为治疗脊柱真菌感染的替代药物，可口服给药，特别适合有药物滥用史和播散性念珠菌病综合征的患者^[25]。棘白菌素和卡泊芬净是较新的药物，能够在感染部位提供更高的药物利用率，具有良好的长期耐受性^[26]。治疗选择是两性霉素B注射4~6周，然后口服唑类药物，一般为口服至2~6个月^[27]。当患者ESR恢复至正常、磁共振显示炎症病灶消退，可停止药物治疗^[28]。大多数患者接受高剂量抗真菌药物治疗周期较长，治愈率约为85%（153/180）^[16]。念珠菌脊柱感染治愈率为92.3%（1 718/1 862），而曲霉菌为70.2%（211/301）^[29]，念珠菌脊柱感染的治愈率相对曲霉菌更高，这可能与念珠菌可早期发现、神经损害少、手术更多地选用彻底清除病灶和唑类抗真菌药物有关^[30]。国内外部分文献关于脊柱真菌感染个案报道总结如表1所示。

手术指征包括脊髓及神经根受压，脊柱不稳定或畸形，以及抗真菌药物疗效不佳，需切开活组织检查用于病原体鉴定等。手术原则为感染组织的彻底清创并重建脊柱稳定性^[31]。

后路单纯减压仅适用于无前路椎体受累的孤立性硬膜外脓肿，病例相对较少。当病灶位于椎体前部时，后路减压清创困难，且可能破坏后柱结构导致脊柱不稳定，后路椎体切除技术要求较高、有损伤节段动脉引发大出血的可能，另外暴露和观察硬膜囊腹侧非常困难，霉菌性动脉瘤存在破裂的危险，上述原因导致单纯后路手术治疗真菌性脊柱炎存在局限性。椎体前部的减压融合可通过胸膜外

或肋横突入路完成，优点是避免进入胸腔，如果有足够的前柱支撑，内固定和自体骨移植可提供足够的稳定性。前路减压融合联合后路固定是另一种治疗入路的选择，前路手术可实现彻底清创、后路手术实现脊柱稳定，这种治疗方法在化脓性脊柱炎和脊柱结核的治疗上已取得良好的疗效，被称为香港术式。因病例有限，真菌感染的手术治疗效果有待于进一步随访。

经皮穿刺抽吸和冲洗结合经皮内固定治疗脊柱感染，可作为开放性手术的替代方案，目前尚无关于真菌性脊柱感染类似治疗的报道，经皮穿刺技术仅限于组织取样和治疗性抽吸^[32]。

四、结语

脊柱真菌感染较为罕见，早期诊断非常困难。目前研究主要集中在开发特异性检查及检验手段提高诊断的阳性率、提供真菌分类鉴别手段。治疗依赖于及时进行适当的药物治疗和对临床进展的连续监测，预后取决于患者的身体状况、真菌类型和治疗时机，规范的治疗有助于缩短患者的治疗周期、降低死亡风险、减少复发率、改善其预后。

参 考 文 献

[1] 李巍, 赵英华, 刘金, 等. 布鲁氏菌性脊柱炎与结核性脊柱炎的影像学鉴别诊断[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(29): 2341-2345.

[2] Yun L, Yanyi C, Yuwen L, et al. Aspergillus vertebral osteomyelitis complicating pulmonary granuloma in an immunocompetent adult[J]. Medical Princ Pract, 2016, 25(4): 394-396.

[3] Keating P. Fungus infection of bone and joint[J]. South Med J, 1932, 25(1): 1072-1079.

[4] Itakusu K, Inoue T, Abe M, et al. Acute myeloid leukemia with sudden onset bilateral lower extremity paralysis caused by disseminated mucormycosis following unrelated bone marrow transplantation[J]. Rinsho Ketsueki, 2019, 60(1): 17-21.

[5] 施毅, 赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 500-505.

[6] Senosain-Leon V, Hidalgo-Benites A, Arriola-Montenegro J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis with *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in an HIV-infected adult: a case report[J]. Int J STD

- AIDS,2019,30(11):1140-1142.
- [7] Ganesh D, Gottlieb J, Chan S, et al. Fungal infections of the spine[J]. Spine,2015,40(12):719-728.
 - [8] Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review[J]. Clin Infect Dis,2001,33(4):523-530.
 - [9] Gopinathan A, Kumar A, Rao SN, et al. Candidal vertebral osteomyelitis in the midst of renal disorders[J]. J Clin Diagn Res,2016,10(4):3-5.
 - [10] Lyons MK, Neal MT, Patel NP, et al. Progressive back pain due to aspergillus nidulans vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient: surgical and antifungal management[J]. Case Rep Orthop,2019,2019(1):4268468.
 - [11] Sethi S, Siraj F, Kalra K, et al. Aspergillus vertebral osteomyelitis in immunocompetent patients[J]. Indian J Orthop,2012,46(2):246-250.
 - [12] 钱国清, 杨乃彬, 石洁君, 等. 结节病合并隐球菌病的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2019,39(1):60-63.
 - [13] Stieglitz E, Hsiang MS, Simko JP, et al. Pulmonary coccidio-mycosis masquerading as refractory metastatic Ewing sarcoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2014,36(1):e57-e60.
 - [14] Parajuli S, Wick A, Pandeya S, et al. The feared five fungal infections in kidney transplant recipients: a single center 20-year experience[J]. Clin Transplant,2018,32(7):13289-13289.
 - [15] 韩国伟, 刘少喻, 梁春祥, 等. 真菌性脊柱炎1例报告[J]. 中国矫形外科杂志,2003,11(13):873.
 - [16] Takagi Y, Yamada H, Ebara H, et al. Aspergillus terreus spondylodiscitis following an abdominal stab wound: a case report[J]. J Med Case Rep,2019,13(1):172-172.
 - [17] Matías P, Gastón C, Martín E, et al. Vertebral crypto-coccosis. Case report and literature review[J]. Rev Chilena Infectol,2019,36(5):656-662.
 - [18] Williams RL, Fukui MB, Meltzer C, et al. Fungal spinal osteomyelitis in the immunocompromised patient: MR findings in three cases[J]. AM J Neuroradiol,1999,20(3):381-385.
 - [19] 应芙蓉, 赵志超, 吕佳好, 等. 系统性炎症指标在深部真菌感染患者中检测的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(24):3502-3504.
 - [20] 施毅, 赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(7):500-505.
 - [21] 杨锐灵, 唐霞. 定量PCR检测对侵袭性真菌感染肺组织标本病原真菌的诊断价值[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(17):1291-1294.
 - [22] McLeod N, Fisher M, Lasala PR. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species [J]. Infection,2019,47(3):475-478.
 - [23] Moudgal V, Singal B, Kauffman CA, et al. Spinal and paraspinal fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections[J]. Open Forum Infect Dis,2014,1(1):22-22.
 - [24] Souza RO, Henrique de Lima T, Oréfice RL, et al. Amphotericin B-loaded plga nanofibers: an alternative therapy scheme for local treatment of vulvovaginal candidiasis[J]. J Pharm Sci,2018,107(10):2674-2685.
 - [25] Choi FD, Juhasz MLW, Atanaskova Mesinkovska N. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments[J]. J Dermatolog Treat,2019,30(8):760-771.
 - [26] Chai XY, Zhang J, Cao YB, et al. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking[J]. Chem Inform, 2011,21(2):686-689.
 - [27] Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets[J]. Int J Antimicrob Agents,2018,51(3):333-339.
 - [28] Wright WF, Bejou N, Shields RK, et al. Amphotericin B induction with vorico-nazole consolidation as salvage therapy for FKS-associated echinocandin resistance in *Candida glabrata* septic arthritis and osteomyelitis[J]. Antimicrob Agents Chemother,2019,63(8):512-519.
 - [29] Sradhanjali S, Yein B, Sharma S, et al. In vitro synergy of natamycin and voric-onazole against clinical isolates of *Fusarium*, *Candida*, *Aspergillus* and *Curvularia spp.*[J]. Br J Ophthalmol,2018,102(1):142-145.
 - [30] Yu LD, Feng ZY, Wang, et al. XW Fungal spondylodiscitis in a patient recovered from H7N9 virus infection: a case study and a literature review of the differences between *Candida* and *Aspergillus* spondylodiscitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2016,17(11):874-881.
 - [31] Boyd B, Pratt T, Mishra K. Fungal lumbosacral osteomyelitis after robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg,2018,24(6):46-48.
 - [32] Kurth A, Schwarz H, Roth A. Fungal spinal infection treated with percutaneous posterolateral endoscopic surgery[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg,2014,75(3):170-176.
 - [33] 朱俊锬, 兰树华, 柳育健. 特发性脊柱真菌感染两例报告[J]. 中华骨科杂志,2010(9):910-911.
 - [34] 杜春艳, 李其一, 王志超, 等. 脊柱真菌感染的诊断: 11例病例分析[J]. 中华骨与关节外科杂志,2020,13(10):819-824.
 - [35] Huang S, Kappel AD, Peterson C, et al. Cervical spondylodiscitis caused by *Candida albicans* in a non-immunocompromised patient: A case report and review of literature[J]. Surg Neurol Int,2019,2(10):151-153.

(收稿日期: 2020-03-28)

(本文编辑: 孙荣华)

徐仲阳, 吕超亮, 卢公标, 等. 脊柱真菌感染研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(1):11-14.