

## 对新型冠状病毒肺炎继发真菌感染的思考

刘伟,李若瑜

北京大学第一医院皮肤性病科真菌室,北京大学真菌和真菌病研究中心,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,皮肤病分子诊断北京市重点实验室,北京 100034

**摘要:**新型冠状病毒肺炎(*coronavirus disease 2019, COVID-19*)疫情十分严重,给民众的健康带来了巨大威胁。COVID-19 患者可能继发侵袭性真菌感染,会严重威胁患者的生命,因此,在诊治策略上应该给予重视。除了加强高危患者中病原真菌的常规检查外,还应加大力度支持和扶持病原真菌先进检测技术的研发;此外,还应重点支持针对医疗单位、公共场所和家庭等常温环境以及体表和器物表面灭活病毒、细菌、真菌等病原体的新型技术和方法的研发。最终为国家战胜 COVID-19 和继发感染疫情提供新措施和新策略。

**关键词:**新型冠状病毒肺炎;侵袭性真菌感染;检测技术;灭活

中图分类号: R373; R379; R512.99; R519

文献标识码: A

## Potential secondary invasive fungal infection in coronavirus disease 2019 secondary invasive

LIU Wei, LI Ruoyu

Department of Dermatology and Venereology, Peking University First Hospital, Research Center for Medical Mycology, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases, Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis on Dermatoses, Peking University, Beijing 100034, China

**Abstract:** The outbreak of Novel coronavirus pneumonia in Wuhan have significantly threatened to the global health, especially to China. The potential of the secondary invasive fungal infection of Novel coronavirus pneumonia is an important factor threatening the life, especially the ones in severe medical conditions. Beside comprehensive fungal examinations for patients with high risks, support for novel detective techniques and novel effective approaches to inactivate pathogenic microbes are urgently needed. These strategies will provide substantial basis for overcoming novel coronavirus pneumonia as well as the secondary fungal infection.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019; Invasive fungal infection; Detecting technic; Inactivating approach

2019年底开始出现于武汉的新型冠状病毒肺炎(*coronavirus disease 2019, COVID-19*)已经扩散到全国,甚至在美国、日本以及欧洲一些国家也诊断

出 COVID-19 患者。截至 2020 年 2 月 11 日,我国确诊病例已经超过 4.4 万,疑似病例接近 2.1 万;同时,每天仍然有超过 3 000 例新增确诊患者和一定

基金项目:国家自然科学基金(81671990,81861148028,81971912),科技部“艾滋病和肝炎等传染病防治重大专项”(2018ZX10712-001),重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304028009)

通信作者:刘伟

Correspondence to: LIU Wei E-mail:liuwei@bjmu.edu.cn

数量的相关病死者<sup>[1]</sup>。2020年1月30日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)宣布将COVID-19疫情列为“国际关注的突发公共卫生事件”(public health emergency of international concern, PHEIC)。目前,全国COVID-19疫情的形势仍然十分严峻,积极抢救重症和危重症患者、治疗确诊患者、排除疑似患者、防止包括无症状者在内的各种传播,仍然是防控工作的重中之重。除了各级政府、各行业和部门动员起来组成医疗救治小组奔赴武汉实地援助以及世界各国和地区向武汉疫区提供物资援助外,医疗团体和行业组织在有关COVID-19的诊疗方案、病原体检测、新药临床试验、消毒防护和中医药诊治方案方面都提供了积极的建议或提出了良好的方案。譬如,国家卫生健康委员会提出的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》在不足1个月中已经更新到了第五版<sup>[2]</sup>,对于此次疫情的防控和患者的诊治都发挥了积极作用。

2020年1月29日,Lancet发表了我国学者关于“中国武汉新型冠状病毒肺炎99例患者的流行病学和临床特征”的描述性论文<sup>[3]</sup>。该文指出咳嗽、乏力、发热、呼吸困难等是非常重要的症状;胸部CT检查可有以肺外带为主的多发性小斑片影及间质改变,进而发展为双肺多发性磨玻璃样改变等特征;实验室检查可见外周血白细胞总数正常或降低,淋巴细胞数减少,肝酶、肌酶、肌红蛋白增高,而且新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)核酸检测阳性。这是一篇非常重要的文献。值得注意的是,该文提到99例患者中有5例合并真菌感染,其中3例诊断为白念珠菌感染,1例为光滑念珠菌感染,另外1例黄曲霉培养阳性。鉴于《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》都未提及合并真菌感染的处理意见,我们通过公众平台向各界呼吁“警惕COVID-19继发侵袭性真菌感染”。受《微生物与感染》杂志主编约稿,很高兴借此机会谈谈对“COVID-19合并真菌感染”的思考。

## 1 警惕COVID-19继发侵袭性真菌感染

已经明确的是,发生在欧洲和美国的流感患者常合并侵袭性曲霉病,因而流感被认为是侵袭性曲霉病的独立高危因素<sup>[4]</sup>,流感病毒可能对呼吸道防御机制造成了直接攻击;严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)患者也有合并侵袭性曲霉病的现象,治疗肺炎过程中使用大剂量糖皮质激素被认为是侵袭性真菌感染的重要危险因素<sup>[5-6]</sup>。此次国家卫生健康委员会提出的《新

型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中,对于重症、危重症患者,建议收入重症监护室(ICU),给予机械通气并依病情给予糖皮质激素不超过该用药剂量:甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),3~5 d。在99例患者中<sup>[3]</sup>,血糖、肝酶、肌酶、乳酸脱氢酶、肌红蛋白存在不同程度增高,且多数重症患者年龄在≥60岁(据此次疫情中参与重症、危重症患者诊治的呼吸科和重症医学专业的专家介绍),这些情况都是侵袭性真菌病发生的危险因素。另外,2019-nCoV是否可直接攻击人体呼吸道防御系统而使患者易受病原性真菌侵袭?值得进一步深入研究。

COVID-19可能继发真菌感染的病原体多为呼吸道条件致病真菌,最常见的为曲霉、肺孢子菌、隐球菌和毛霉。虽然念珠菌在免疫功能正常者多为气道定植菌或只引起气道感染,但是在重症监护的患者,因自身防御功能或局部微生态状态发生改变<sup>[7]</sup>,念珠菌可引起侵袭性感染<sup>[8-9]</sup>(如念珠菌肺炎及念珠菌血症)进一步播散可导致全身多脏器感染。

因此建议:①对于COVID-19重症、危重症患者,真菌感染的监测重点为侵袭性肺曲霉病、肺孢子菌肺炎、隐球菌肺炎、中枢神经系统感染、肺毛霉感染、念珠菌血症及其他病原真菌感染;②对于有发热、呼吸道症状和影像学肺炎的普通型患者,可进行G试验和GM试验的定期监测。

真菌镜检和培养、血清学和分子生物学等检测方法的介绍及检测过程中生物安全防护方面的注意事项,可查阅北京大学真菌和真菌病研究中心的呼吁“警惕COVID-19继发侵袭性真菌感染”<sup>[10]</sup>,面对COVID-19可能继发的侵袭性真菌感染,我们认为还应进行2019-nCoV和病原性真菌先进检测方法和灭活手段的研发。

## 2 加快重要病原性真菌先进检测方法的研发

常用的真菌镜检和培养虽然可确定导致感染的菌种,但需时久、敏感性差,因而利用快速、敏感的检测方法从包括痰液、支气管吸出物等在内的临床标本中检测出病原性真菌,对于健全COVID-19继发侵袭性真菌感染的准确诊断具有重要的意义。20多年来,随着分子生物学技术在医学真菌学领域的不断应用,发展出了许多核酸扩增、杂交和测序基础上的病原真菌检测方法<sup>[11-12]</sup>;如何将这些方法进行优化和整合,使之成为可以快速检测临床样本中病原真菌的新方法或新手段,对于实现COVID-19继发真菌感染的准确、快速诊断具有重要意义。

因此,建议国家设立专项资金,整合科研院所和生物技术企业的资源,在病原真菌核酸提取及富集技术、病原真菌快速检测方法和新一代测序技术等方面协同攻关并优势互补,尽快建立快速、高覆盖度及应对突发疫情可广泛推广于现场使用的病原真菌检测技术体系,为国家战胜 COVID-19 疫情、保障公共卫生健康、制定防控策略及措施提供支撑。

### 3 加快 2019-nCoV 和病原性真菌灭活新手段的研发

目前,认为 2019-nCoV 主要通过飞沫经呼吸道吸入而引起感染,病毒还可经气溶胶污染环境和器物,是引起传染的重要途径。而病原性真菌如曲霉、毛霉可广泛存在于空气、土壤,往往经呼吸道吸入而引起免疫受损和免疫抑制个体发生侵袭性肺真菌病。因此,对医疗单位、公共场所和家庭等常温环境及体表和器物表面的病毒、病原性真菌和细菌进行高效灭活,对于防止 COVID-19 继发侵袭性真菌感染具有重要意义。如先前研究表明<sup>[13-16]</sup>,大气压低温等离子体可有效灭活多种病原性真菌、细菌和禽流感病毒,以及水源、器物、空气甚至气溶胶等环境中的病原微生物。等离子体是通过在体外不断对物质施加能量而使其离解成阴、阳电荷粒子状态(是物质的第 4 种状态),而作为等离子体质量主体的较重粒子(中性基团和离子),因其温度在中低压状态下比电子低至少 1 个数量级(可低至 300 °C ~500 °C,甚至接近或低于室温),而成为低温等离子体。因此,建议国家设立专项资金,优化大气压低温等离子体制备技术,研发针对灭活病毒、细菌和病原性真菌的低温等离子体制剂,使用能满足各种常温环境、体表和器物表面的消毒、灭菌新手段,为国家战胜 COVID-19 和继发感染疫情、保障公共卫生健康,提供新措施和新策略。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 2020 年 1 月 23 日新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况 [EB/OL]. (2020-01-23). <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3578/202001/5d19a4f6d3154b9fac328918ed2e3c8a.shtml>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zyyj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fcf6dd52965ccb.pdf>.
- [3] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30211-7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [4] Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, Lagrou K, Verweij PE, Van de Veerdonk FL, Gommers D, Spronk P, Bergmans DCJJ, Hoedemaekers A, Andrinopoulou ER, van den Berg CHSB, Juffermans NP, Hodiamont CJ, Vonk AG, Depuydt P, Boelens J, Wauters J; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(10): 782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
- [5] Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids [J]. N Engl J Med, 2003, 349(5): 507-508.
- [6] Sethi GR, Singhal KK. Pulmonary diseases and corticosteroids [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(10): 1045-1056.
- [7] Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health [J]. Nat Immunol, 2019, 20(10): 1279-1290.
- [8] 刘又宁. 肺念珠菌感染真的很少见吗? [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 81-82.
- [9] Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, Bodey GP, Raad II. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(3): 400-403.
- [10] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京大学真菌和真菌病研究中心,皮肤病分子诊断北京市重点实验室,北京大学第一医院皮肤性病科.【警惕】新型冠状病毒肺炎继发侵袭性真菌感染 [EB/OL]. 医学真菌学术交流. [2020-02-05]. [https://mp.weixin.qq.com/s/?\\_biz=MzA5MzkyNDEzNg==&mid=2649029125&idx=3&sn=4dfa4d52a0a8a05d90a96b6cc67b9233&chksm=88462442bf31ad54e7a1e063f040973149b0e77aad8c898801a96d4d2651d4b32a025b61be14&mpshare=1&scene=1&srcid=0205pBPhFMhzPtlt3j4AXHv0&sharer.sharetime=1581499251051&sharer.shareid=1ed72f406a25c3902d14820c70191cc&exportkey=AUWQS03B1sLGsm%2FmVA8XVAo%3D&pass\\_ticket=LrQJpM6jhUZNTm5YfiFP0QCALdvGloja%2BdqPzKkHmLFQbUpBK%2BuAj6S%2Fc0%2FQ%2B#rd](https://mp.weixin.qq.com/s/?_biz=MzA5MzkyNDEzNg==&mid=2649029125&idx=3&sn=4dfa4d52a0a8a05d90a96b6cc67b9233&chksm=88462442bf31ad54e7a1e063f040973149b0e77aad8c898801a96d4d2651d4b32a025b61be14&mpshare=1&scene=1&srcid=0205pBPhFMhzPtlt3j4AXHv0&sharer.sharetime=1581499251051&sharer.shareid=1ed72f406a25c3902d14820c70191cc&exportkey=AUWQS03B1sLGsm%2FmVA8XVAo%3D&pass_ticket=LrQJpM6jhUZNTm5YfiFP0QCALdvGloja%2BdqPzKkHmLFQbUpBK%2BuAj6S%2Fc0%2FQ%2B#rd).
- [11] Zhang S, Wang S, Wan Z, Que C, Li R, Yu J. Quantitative real-time PCR and platelia galactomannan assay for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: bronchoalveolar lavage fluid performs better than serum in non-neutropenic patients [J]. Mycopathologia, 2016, 181(9-10): 625-629.
- [12] 李若瑜,李东明,余进,刘伟,冀朝辉,王端礼. 分子生物学技术在病原真菌鉴定和真菌感染诊断中的应用 [J]. 北京大学学报:医学版, 2004, 36(5): 536-539.
- [13] Sun P, Sun Y, Wu H, Zhu W, Lopez JL, Liu W, Zhang J, Li R, Fang J. Atmospheric pressure cold plasma as an antifungal therapy [J/OL]. Appl Phys Lett, 2011, 98(2). <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.3530434>.
- [14] Sun Y, Yu S, Sun P, Wu H, Zhu W, Liu W, Zhang J,

Fang J, Li R. Inactivation of *Candida* biofilms by non-thermal plasma and its enhancement for fungistatic effect of antifungal drugs [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40629. doi: 10.1371/journal.pone.0040629.

[15] Su X, Tian Y, Zhou H, Li Y, Zhang Z, Jiang B, Yang B, Zhang J, Fang J. Inactivation efficacy of nonthermal plasma-activated solutions against Newcastle disease virus

[J]. Appl Environ Microbiol, 2018, 84 (9): e02836-17. doi: 10.1128/AEM.02836-17.

[16] Liang Y, Wu Y, Sun K, Chen Q, Shen F, Zhang J, Yao M, Zhu T, Fang J. Rapid inactivation of biological species in the air using atmospheric pressure nonthermal plasma [J]. Environ Sci Technol, 2012, 46 (6): 3360-3368.

(收稿日期:2020-02-08)