

# 鼻源性颅内真菌感染临床分析

李永 张天明 邱锴 张家亮 赵景武 刘浩成 徐勇 孙博文 刘红刚 康军

**【摘要】** 目的 探讨源于鼻-鼻窦的颅内真菌感染临床和影像学特点,总结诊断与治疗经验。方法与结果 2004 年 11 月至 2019 年 7 月共诊断与治疗 15 例源于鼻-鼻窦的颅内真菌感染患者,临床主要表现为头痛和单眼视力下降,既往可伴有鼻-鼻窦手术史(9 例)。CT 可见颅底骨质缺损, MRI 增强扫描病灶呈明显强化。采取经颅入路(8 例)、经鼻内镜(4 例)或经颅入路联合经鼻内镜(2 例)手术切除炎症性病灶,重症者行腰大池引流术(1 例);病灶全切除 3 例、近全切除 7 例、部分切除 4 例。经组织病理和真菌培养诊断为真菌性肉芽肿(9 例,曲霉菌感染 6 例、白色假丝酵母菌感染 2 例、毛霉菌感染 1 例)、真菌性脑脓肿(4 例,曲霉菌感染 3 例、毛霉菌感染 1 例)、弥漫性真菌性脑膜炎(2 例,曲霉菌感染 1 例、白色假丝酵母菌感染 1 例)。抗真菌药物治疗 3~36 个月,中位时间 9.10(6.00, 10.70) 个月,随访 6 个月至 14 年, 3 例死亡。**结论** 源于鼻-鼻窦的颅内真菌感染主要表现为颅内真菌性肉芽肿或真菌性脑脓肿,致病菌以曲霉菌居多,头痛为最常见症状,手术切除病灶时应维持鼻窦引流通畅,术后需长程抗真菌药物治疗并长期随访。

**【关键词】** 中枢神经系统真菌感染; 鼻窦; 神经外科手术; 内窥镜检查

## Intracranial fungal infection of sinonasal origin

LI Yong<sup>1</sup>, ZHANG Tian-ming<sup>1</sup>, QIU E<sup>1</sup>, ZHANG Jia-liang<sup>1</sup>, ZHAO Jing-wu<sup>1</sup>, LIU Hao-cheng<sup>1</sup>, XU Yong<sup>1</sup>, SUN Bo-wen<sup>1</sup>, LIU Hong-gang<sup>2</sup>, KANG Jun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, <sup>2</sup>Beijing Key Laboratory of Head and Neck Molecular Diagnostic Pathology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: KANG Jun (Email: junkang2015@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical features, diagnosis and surgical treatment of intracranial fungal infections of sinonasal origin. **Methods and Results** In this retrospective study, clinical data of 15 cases who were diagnosed as intracranial fungal infection from November 2004 to July 2019 at Department of Neurosurgery, Beijing Tongren Hospital were analyzed. Nine cases have a history of paranasal sinus surgery. Headache and visual disturbance were major presenting clinical features. Neurosurgical operations were performed in 14 patients: 8 cases were operated by the transcranial approach (2 cases by eyebrow incision), 4 cases by endoscopic sinus surgery, 2 cases by combined approach. Lumbar cistern drainage was performed in one case. All 15 patients were treated with antifungal treatment. Intracranial fungal granuloma (IFG) was in 9 cases, intracranial fungal abscess in 4 cases, diffuse fungal meningitis in 2 cases. Total resection was performed in 3 cases and subtotal resection was in 7 cases, and partial resection or biopsy was in 4 cases. Diagnosis of intracranial fungal infection was established by the histopathological analysis and/or fungal cultures. Aspergillus (10 cases) was the most common pathogen, followed by Candida albicans (3 cases), and Mucor (2 cases). During a follow-up period of 6 months to 14 years, 2 cases recurred and reoperated, 3 cases died. **Conclusions** Intracranial fungal infections of sinonasal origin may take the form of fungal granuloma or abscess formation. The morbidity and mortality are high. Aspergillus is the most common pathogen. Headache is the most common symptom. Preoperative diagnosis is difficult. The drainage of sinuses should be unobstructed. Frozen pathological examination during the operation can make a clear diagnosis in the early stage. Long-term antifungal treatment and long-term follow-up are needed after the operation.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.12.010

基金项目:北京市科委首都市民健康培育项目(项目编号:Z151100003915153)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经外科(李永、张天明、邱锴、张家亮、赵景武、刘浩成、徐勇、孙博文、康军),头颈部分子病理诊断北京市重点实验室(刘红刚)

通讯作者:康军, Email: junkang2015@163.com

**【Key words】** Central nervous system fungal infections; Paranasal sinuses; Neurosurgical procedures; Endoscopy

This study was supported by Beijing Science and Technology Commission Capital Citizen Health Training Program (No. Z151100003915153).

**Conflicts of interest:** none declared

颅内真菌感染系各种致病性真菌侵入颅内引起的特异性感染,临床较为少见。来自鼻-鼻窦的真菌感染侵犯前颅底或中颅底并蔓延至颅内,形成真菌性脑膜炎、真菌性肉芽肿(IFG)或真菌性脑脓肿等是感染的主要途径之一<sup>[1-4]</sup>。近年随着抗生素、激素和免疫抑制剂的应用,糖尿病及恶性肿瘤放化疗病例日益增多,使侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎和与此相关的颅内真菌感染发病率呈明显上升趋势<sup>[1-2,5-7]</sup>。由于颅内真菌感染的临床和影像学表现缺乏特异性,使其误诊率和病死率较高<sup>[1,5,8-9]</sup>,本文对首都医科大学附属北京同仁医院神经外科近10年来诊断并治疗的15例鼻-鼻窦来源颅内真菌感染患者的临床资料进行回顾,并通过对其临床表现、影像学特点和手术治疗情况总结,以为提高该病的诊断与治疗水平提供参考。

## 临床资料

### 一、病例选择

1. 纳入与排除标准 (1)经手术获得的颅内炎性病灶、脑组织或脑脊液真菌菌丝或真菌培养呈阳性<sup>[5]</sup>。(2)影像学检查或术中证实病变累及前颅底或中颅底并与鼻窦和鼻腔相通。(3)影像学检查或手术证实真菌性鼻窦炎侵犯颅内或伴颅内真菌感染。(4)排除开放性颅脑创伤、开颅手术等引起的颅内真菌感染,以及耳源性、血源性或隐源性颅内真菌感染。

2. 一般资料 选择2004年11月至2019年7月在我院神经外科住院治疗的鼻-鼻窦来源颅内真菌感染患者共15例,男性11例,女性4例;年龄27~67岁,平均(49.31±10.42)岁;病程2周至6个月,中位病程为3.21(1.50,5.00)个月。既往罹患高血压5例、糖尿病2例、肺结核1例、肺癌化疗1例、服用泼尼松3月余1例,余5例无基础疾病。

### 二、临床特点

1. 症状与体征 本组15例患者入院诊断分别为:颅-眶沟通恶性肿瘤8例(腺样囊性癌1例、转移癌1例、鳞癌2例、内翻性乳头状瘤恶变1例、鼻咽癌

1例,未定性2例),炎性假瘤2例、脑脓肿2例、放射性脑坏死1例、化脓性脑膜炎2例。主要表现为头痛(8例)、单眼视力下降(7例,3例无光感、2例视力<0.1、2例视力为0.5和0.4)、上睑下垂和眼动障碍(5例)、体重下降(>10 kg,2例),头皮破溃或精神症状(各1例);弥漫性真菌性脑膜炎患者可伴有高热昏迷(2例)。发病原因与鼻-鼻窦手术(9例)或真菌性鼻窦炎(2/9例)、颅底恶性肿瘤[如鳞癌(1/3例)或鼻咽癌(1/3例)]放疗史(3例),以及前颅底骨折(车祸伤)伴脑脊液漏(1例)有关(表1)。

2. 影像学表现 (1)CT:鼻窦病变分别位于蝶窦(6例)、筛窦(4例)、额窦(2例),以及多组副鼻窦(3例),受累窦腔呈实性变,其内填充软组织,邻近颅底骨质破坏,可见骨质缺损如视柱骨质吸收(图1)、圆孔周围骨质破坏(图2,3例),或伴骨质缺损断端及邻近骨质增生硬化(3例)。(2)MRI:1例患者因病情严重未行MRI检查,其余14例患者均行MRI平扫和增强扫描。颅内病灶主体分别位于前颅底-额叶(4例)、中颅底-颞叶(4例)、眶尖-海绵窦(6例),增强后病灶均明显强化,其中4例可见脓肿形成,脓壁呈不规则环形强化,周围脑组织明显水肿(图2);6例结节状病灶中心呈T<sub>1</sub>WI偏低信号;5例病灶周围脑组织呈絮状强化;2例病灶内呈多发微小囊性改变(图3,表1)。

### 三、治疗与转归

1. 颅内病灶外科手术 本组15例患者中有8例采取经颅入路手术(眉弓切口2例、冠状切口6例)、4例经鼻内镜手术、2例经颅入路联合经鼻内镜手术(图3a,3b),余1例外伤致前颅底骨折后真菌感染患者行腰大池引流术。其中,3例全切除前颅底病变(真菌性肉芽肿2例、真菌性脑脓肿1例),7例近全切除(真菌性肉芽肿5例、真菌性脑脓肿2例),4例部分切除(真菌性肉芽肿2例、真菌性脑脓肿1例、弥漫性真菌性脑膜炎1例)。术中可见脑实质内脓肿形成,脓液黏稠、呈黄白色,脓壁灰黄、质地偏软(4例);颅底肉芽肿质地较韧,伴颅底骨质明显吸收、破坏(9例),病灶内多发微小脓肿(4/9例)。8例

表 1 15 例颅内真菌感染患者临床及影像学资料

Table 1. Clinical and imaging data of 15 patients with intracranial fungal infection

序号	性别	年龄(岁)	病程	临床表现	病变位置	影像学表现	
						CT	MRI
1	男性	27	2周	发热伴意识障碍	双侧前颅底	前颅底粉碎性骨折	因病情严重未行检查
2	男性	55	6月	头痛、高热昏迷	蝶窦、双侧颞极	蝶窦周围骨质破坏	双侧颞叶脑组织点状、絮状强化
3	男性	33	6月	头痛、视力减退	左侧蝶窦、颞极	圆孔周围骨质破坏,骨质增生	中颅底硬膜增厚强化、颞极厚壁结节
4	男性	37	6月	鼻塞、头痛、间断性意识障碍	左侧筛窦、左侧额叶	筛顶骨质吸收	左侧额叶大片强化、中心坏死,脑组织呈絮状强化
5	男性	48	3月	精神症状	左侧额窦、筛窦,左侧额叶	额窦后壁骨质破坏	左侧额叶大片强化、中心坏死,脑组织呈絮状强化
6	女性	48	1月	突眼、头痛	双侧蝶窦、右侧颞极	圆孔周围骨质破坏	颞极脑组织结节状强化,多发坏死,周围组织絮状强化
7	女性	48	3月	头痛、呕吐、上睑下垂、视力减退、体重下降10 kg	左侧蝶窦、视神经管、海绵窦	蝶窦外侧壁、视柱骨质吸收	病灶强化,多发微小脓肿,中心呈低信号
8	男性	48	2月	复视、视力减退、外展受限	右侧筛窦、眶尖、海绵窦	筛顶、蝶窦外侧壁、圆孔周围骨质吸收	病灶强化,中心呈低信号,未液化
9	男性	56	1月	视力减退	右侧筛窦、蝶窦、眼眶、蝶骨平台	蝶窦骨质增生硬化、眶顶骨质破坏	病灶强化,中心呈低信号,未液化
10	男性	58	2月	上睑下垂	右侧蝶窦、筛窦,中颅底	蝶窦外侧壁骨质破坏	颞极、额底脑组织小片状强化,放射性脑坏死
11	女性	58	1月	头痛、视力减退、上睑下垂、眼动受限	左侧蝶窦、视神经管、海绵窦	蝶窦外侧壁、视柱骨质吸收	病灶强化,中心呈片状低信号
12	男性	58	6月	头痛	右侧筛窦、双侧嗅球	筛顶骨质吸收	多发微小脓肿,脑组织呈絮状强化,周围脑组织水肿
13	男性	59	4月	头痛、视力减退	左侧蝶窦、视神经管、蝶骨平台	蝶窦外侧壁、视柱、蝶骨平台骨质吸收	病灶强化,中心呈片状低信号
14	男性	67	3月	视力减退、上睑下垂、眼动受限、体重下降15 kg	右侧筛窦、眼眶、海绵窦	眶顶骨质增生硬化,蝶骨小翼骨质破坏	病灶强化,中心呈片状低信号
15	女性	39	3月	额部皮肤破溃	双侧额窦、前颅底	额窦壁死骨	病灶呈结节状强化

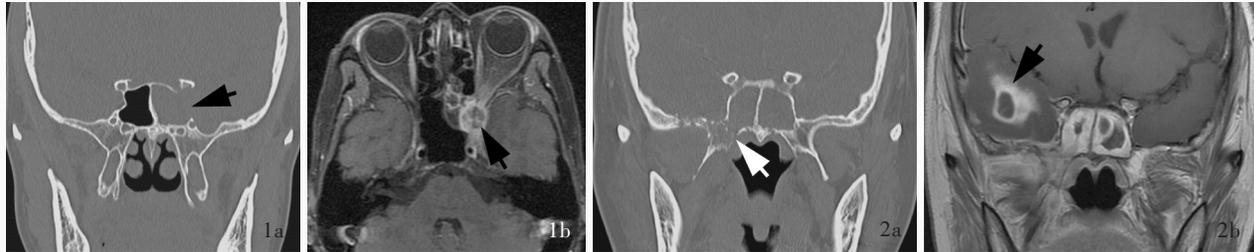


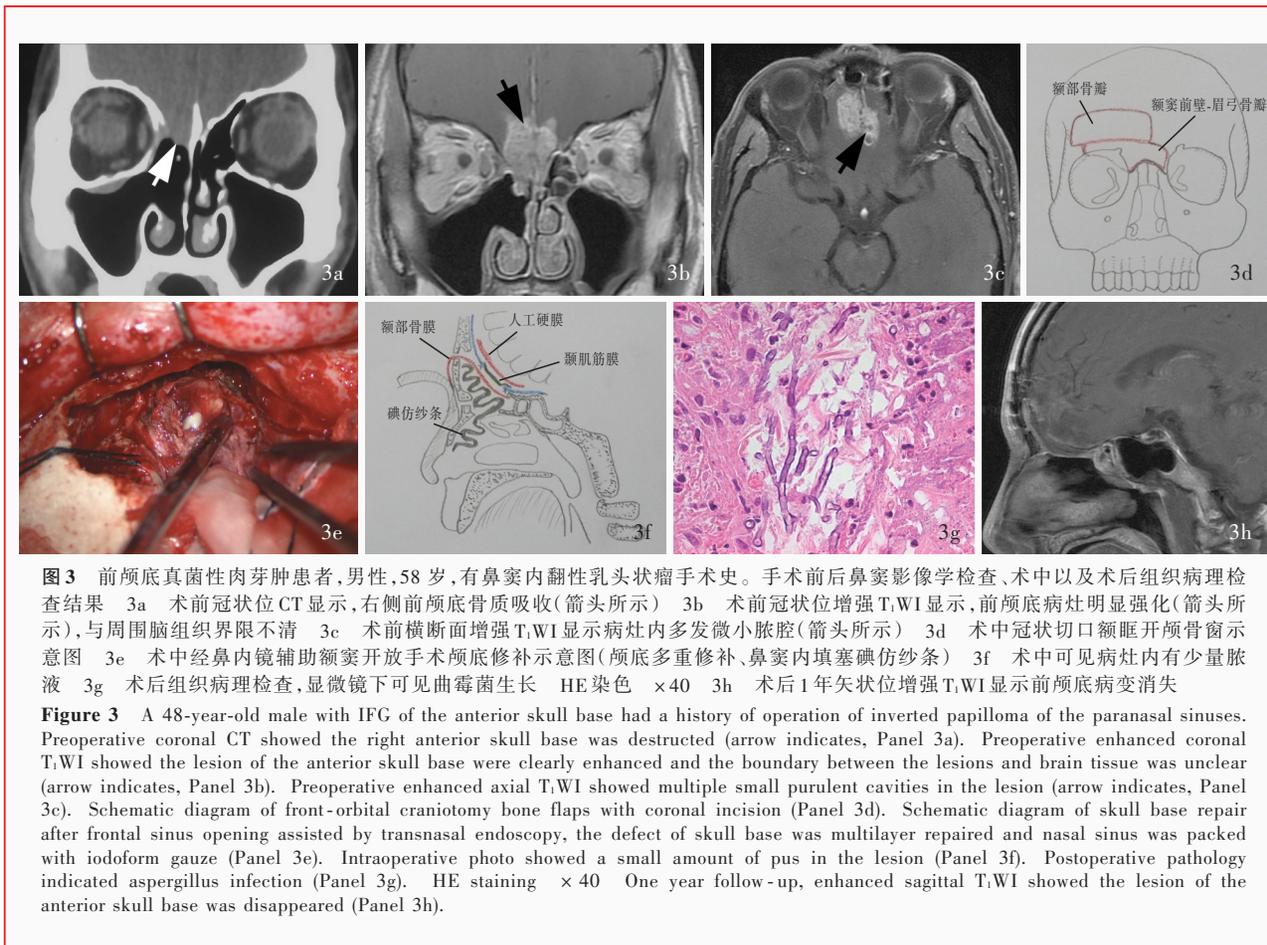
图 1 眶尖-海绵窦真菌性肉芽肿患者,女性,48岁,既往体健。鼻窦影像学检查所见 1a 术前冠状位 CT 显示,左侧蝶窦外侧壁和视柱骨质吸收(箭头所示) 1b 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示病灶明显强化,累及海绵窦(箭头所示) 图 2 中颅底真菌性脑脓肿患者,女性,48岁,糖尿病病史 2 年。鼻窦影像学检查所见 2a 术前冠状位 CT 显示,病变侵犯右侧中颅底和圆孔周围骨质(箭头所示) 2b 冠状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示蝶窦病灶,右侧颞叶脓肿形成,呈不均匀环形强化,周围脑组织呈絮状强化(箭头所示)

Figure 1 A 48-year-old female with IFG of the orbital apex and cavernous sinus. Imaging findings of paranasal sinuses Preoperative coronal CT showed the left lateral wall of the sphenoid sinus and the optic strut were destructed (arrow indicates, Panel 1a). Enhanced axial T<sub>1</sub>WI showed the lesion was obviously enhanced, and involving the left cavernous sinus (arrow indicates, Panel 1b). Figure 2 A 48-year-old female presented with fungal brain abscess in the middle skull base had 2-year history of diabetes mellitus. Preoperative coronal CT showed bone invasion around the right middle skull base and foramen roundus (arrow indicates, Panel 2a). Enhanced coronal T<sub>1</sub>WI showed the lesion of sphenoid sinus, abscess formation in right temporal lobe, inhomogeneous ring enhancement and flocculent enhancement surrounding brain tissue (arrow indicates, Panel 2b).

术中冰冻组织病理检查,5例可见真菌菌丝;4例术中送检脓液培养,2例培养阳性(曲霉菌、白色假丝酵母菌)。根据术后组织病理检查和真菌培养结果,分别诊断为颅内真菌性肉芽肿(9例)、真菌性脑脓肿(4例)和弥漫性真菌性脑膜炎(2例,表2)。

2. 药物治疗 根据感染程度、病变位置、显微镜下真菌类型或药敏结果,选择单一或不同药理机制的抗真菌药物联合应用,共治疗 3~36 个月,中位时

间 9.10(6.00,10.70) 个月。伏立康唑首日剂量为 400 mg/12 h,后 200 mg/12 h 静脉滴注(7例),1~3 个月改为 200 mg/12 h 口服;两性霉素 B 自 5 mg/d,逐渐增至 50 mg/d 静脉滴注(4例);氟康唑首日 800 mg/d,后 400 mg/d 静脉滴注(2例),1 个月后改为 200 mg/d 口服;两性霉素 B 治疗效果欠佳者可联合氟康唑静脉滴注(1例),2 周后改氟康唑口服;伴真菌性鼻窦炎患者采取氟康唑口服、两性霉素 B 鼻腔冲洗联合



**图 3** 前颅底真菌性肉芽肿患者, 男性, 58 岁, 有鼻窦内翻性乳头状瘤手术史。手术前后鼻窦影像学检查、术中以及术后组织病理检查结果 3a 术前冠状位 CT 显示, 右侧前颅底骨质吸收(箭头所示) 3b 术前冠状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 前颅底病灶明显强化(箭头所示), 与周围脑组织界限不清 3c 术前横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示病灶内多发微小脓腔(箭头所示) 3d 术中冠状切口额眶开颅骨窗示意图 3e 术中经鼻内镜辅助鼻窦开放手术颅底修补示意图(颅底多重修补, 鼻窦内填塞碘仿纱条) 3f 术中可见病灶内有少量脓液 3g 术后组织病理检查, 显微镜下可见曲霉菌生长 HE 染色 ×40 3h 术后 1 年矢状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示前颅底病变消失

**Figure 3** A 48-year-old male with IFG of the anterior skull base had a history of operation of inverted papilloma of the paranasal sinuses. Preoperative coronal CT showed the right anterior skull base was destructed (arrow indicates, Panel 3a). Preoperative enhanced coronal T<sub>1</sub>WI showed the lesion of the anterior skull base were clearly enhanced and the boundary between the lesions and brain tissue was unclear (arrow indicates, Panel 3b). Preoperative enhanced axial T<sub>1</sub>WI showed multiple small purulent cavities in the lesion (arrow indicates, Panel 3c). Schematic diagram of front-orbital craniotomy bone flaps with coronal incision (Panel 3d). Schematic diagram of skull base repair after frontal sinus opening assisted by transnasal endoscopy, the defect of skull base was multilayer repaired and nasal sinus was packed with iodoform gauze (Panel 3e). Intraoperative photo showed a small amount of pus in the lesion (Panel 3f). Postoperative pathology indicated aspergillus infection (Panel 3g). HE staining ×40 One year follow-up, enhanced sagittal T<sub>1</sub>WI showed the lesion of the anterior skull base was disappeared (Panel 3h).

治疗(1例,表2)。

3. 随访与转归 本组患者随访6个月至14年, 中位时间为5.40(3.50, 7.00)年。其中3例(前颅底骨折后弥漫性真菌性脑膜炎1例、颅内真菌性肉芽肿2例)死于大面积出血性梗死、肺癌全身转移及自动放弃治疗。生存12例均生活自理, 随访期间无一例发生昏迷或偏瘫。15例中有3例病变全切除者恢复良好; 7例近全切除者术后经抗真菌药物治疗, 复查MRI显示病灶消失; 4例部分切除患者中2例为眶尖-海绵窦真菌性肉芽肿, 术后多次MRI检查显示病灶缩小但未消失(图4), 持续服用抗真菌药物14和36个月, 可耐受, 目前仍在随访中(表2)。

### 讨 论

颅内真菌感染以隐球菌<sup>[5-6]</sup>、曲霉菌<sup>[1-3, 7]</sup>、毛霉菌<sup>[4-5]</sup>、假丝酵母菌等多见, 绝大多数为条件致病菌。真菌致颅内感染的类型取决于患者免疫功能, 以及侵入体内真菌的种类、数量、毒性等。长期应用激素和免疫抑制剂、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、恶性肿瘤放化疗、糖尿病、结核和老龄化等均是

真菌感染的高危因素<sup>[5-10]</sup>。当机体免疫力低下和血脑屏障破坏时, 真菌侵犯脑组织, 导致脑膜炎、脑炎、血管炎、脑脓肿或肉芽肿等不同病理类型<sup>[4-5, 9]</sup>。颅内真菌感染分为弥漫性感染和局灶性感染两种, 本组有2例为弥漫性感染, 表现为脑膜炎; 13例为局灶性感染, 形成肉芽肿或脑脓肿, 主要致病菌为曲霉菌和毛霉菌等。颅内真菌感染的途径主要有以下4种<sup>[5-6, 10]</sup>: (1)直接感染, 开放性颅脑创伤或手术污染。(2)血行播散, 远隔部位(如体表、呼吸道、消化道等)真菌感染经血行播散至颅内。(3)邻近器官感染, 副鼻窦、眼眶、中耳乳突等部位病变的直接蔓延。(4)隐源性, 感染途径不明。

真菌性鼻窦炎是头颈部最常见的头颈部深层组织真菌感染性疾病, 源自鼻-鼻窦的真菌侵犯前颅底和中颅底, 为颅内真菌感染的重要途径<sup>[1-4]</sup>。根据真菌是否侵入并在黏膜或骨组织内生长, 真菌性鼻窦炎可分为非侵袭性和侵袭性, 侵袭性真菌性鼻窦炎包括慢性侵袭性(CIFS)和急性暴发性(AFFS)两种类型, 前者通常发生于免疫功能正常的人群, 后者则均发生于免疫功能障碍尤其是糖尿病患者<sup>[4]</sup>。

表 2 15 例颅内真菌感染患者治疗与转归

Table 2. Treatment and outcome of 15 patients with intracranial fungal infection

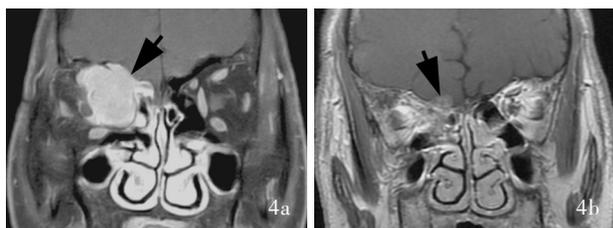
序号	诊断	治疗		致病菌	随访时间 (年)	转归
		外科手术	切除程度 药物治疗			
1	弥漫性真菌性脑膜炎	腰大池外引流术	两性霉素 B	曲霉菌		放弃治疗, 1 周后死亡
2	弥漫性真菌性脑膜炎	经鼻内镜	部分切除 两性霉素 B	白色假丝酵母菌	5.00	垂体功能低下, 口服泼尼松 + 左甲状腺素, 正常生活
3	真菌性脑脓肿	冠状切口, 经右额颞开颅	近全切除 两性霉素 B + 氟康唑	曲霉菌	11.00	18 个月后复发, 经再次手术恢复正常生活
4	真菌性脑脓肿	冠状切口, 经左额颞开颅 + 鼻内镜	全切除 伏立康唑	曲霉菌	0.50	正常生活
5	真菌性脑脓肿	冠状切口, 经左额开颅	部分切除 两性霉素 B	曲霉菌	14.00	伤口破溃, 8 年后行头面部清创手术, 生活质量差
6	真菌性脑脓肿	冠状切口, 经右额颞开颅	近全切除 氟康唑	毛霉菌	7.00	正常生活
7	真菌性肉芽肿	经鼻内镜	近全切除 伏立康唑	曲霉菌	8.00	术后 3 个月复发, 开颅及经鼻手术。正常生活, 失明, 眼动障碍
8	真菌性肉芽肿	经鼻内镜	部分切除 伏立康唑	白色假丝酵母菌	1.00	正常生活, 残留少许病灶, 仍口服抗真菌药物
9	真菌性肉芽肿	冠状切口, 经右额颞开颅	近全切除 氟康唑	白色假丝酵母菌	3.50	正常生活, 失明, 眼睑下垂, 眼动障碍, 仍口服抗真菌药物
10	真菌性肉芽肿	经眉弓入路	部分切除 两性霉素 B	毛霉菌		术后 2 个月死于大面积出血性脑梗死
11	真菌性肉芽肿	冠状切口, 经左额开颅	近全切除 伏立康唑	曲霉菌	2.00	死于肺癌全身转移
12	真菌性肉芽肿	冠状切口, 经右额颞开颅 + 鼻内镜	全切除 伏立康唑	曲霉菌	5.00	正常生活, 嗅觉丧失
13	真菌性肉芽肿	经鼻内镜	近全切除 伏立康唑	曲霉菌	3.00	正常生活, 失明
14	真菌性肉芽肿	经眉弓入路	近全切除 伏立康唑	曲霉菌	3.50	正常生活, 失明、上睑下垂、眼动障碍
15	真菌性肉芽肿	冠状切口, 经右额颞开颅	全切除 氟康唑 + 两性霉素 B 冲鼻	曲霉菌	5.50	术后 4 年手术修补鼻漏, 未见真菌生长。正常生活

急性暴发性真菌性鼻窦炎发病急骤, 进展迅速, 临床主要表现为高热、意识障碍、颜面部红肿和颅内压升高等, 预后较差, 病死率为 50% ~ 80%<sup>[1,4]</sup>。鼻窦真菌感染蔓延至颅内的途径包括<sup>[1-3]</sup>: (1) 直接侵蚀前颅底、中颅底骨质和硬脑膜进入颅内。(2) 真菌经颅底静脉回流进入海绵窦向颅内播散。(3) 真菌侵入眶内, 再经眶内血管或视神经管向颅内蔓延。本组 15 例患者 CT 检查均可见颅底骨质破坏、缺损。

颅内真菌感染起病隐匿, 临床表现无特异性, 不同病理类型临床表现各异。弥漫性感染的病理类型主要是弥漫性真菌性脑膜炎和(或)脑炎; 局灶性感染的病理类型主要为颅内真菌性肉芽肿或真菌性脑脓肿, 真菌性肉芽肿系慢性或亚急性颅内局限性真菌感染炎症性改变, 典型肉芽肿中心区为化脓灶, 其内可见大量真菌菌丝、周围大量淋巴细胞、浆细胞浸润, 小的肉芽肿内通常无化脓灶<sup>[2,5,7,8]</sup>, 可见于免疫功能正常的成年人, 免疫力低下者仅占 1/3<sup>[2]</sup>。本组有 9 例表现为颅内真菌性肉芽肿, 1 例有糖尿病史、2 例为恶性肿瘤术后, 与文献报道相一

致<sup>[2]</sup>。颅内真菌性肉芽肿的病原菌以曲霉菌最为常见(47.8% ~ 78.8%), 毛霉菌相对少见<sup>[2-3,7-8,10]</sup>, 大多呈慢性或亚急性病程, 平均病程为 6 个月, 发病早期以头痛症状为主, 约占所有症状与体征的 60%<sup>[2]</sup>, 随着病情进展, 累及眶尖-海绵窦时即出现视力减退、上睑下垂等, 晚期形成脑脓肿、脑水肿时则表现有颅内高压症状。值得注意的是, 局灶性感染通常无发热, 本组颅内真菌性肉芽肿或真菌性脑脓肿患者均无发热史, 但有鼻窦肿瘤手术史、恶性肿瘤放疗史或体重下降情况, 易被误诊为颅底恶性肿瘤、转移癌等; 少数颅内真菌感染患者可表现为急性脑血管事件。毛霉菌毒性较强, 易侵犯动脉内弹力层、淋巴管和静脉, 使动脉闭塞、组织坏死, 导致出血性梗死; 此外, 颅内真菌性动脉瘤破裂还可导致蛛网膜下腔出血<sup>[4-6]</sup>, 本组有 1 例毛霉菌性肉芽肿病例, 术后 2 个月死于大面积出血性脑梗死。

颅内真菌感染的影像学表现亦缺乏特异性。鼻-鼻窦来源颅内真菌性肉芽肿 CT 典型表现为受累鼻窦骨质膨胀、破坏, 严重者可形成缺损, 同时伴骨



**图 4** 前颅底-眶尖真菌性肉芽肿患者, 男性, 56 岁, 高血压病史 5 年。手术前后鼻窦影像学检查所见 4a 术前冠状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示右侧前颅底-眶尖区病变明显强化(箭头所示) 4b 术后 1 年冠状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示右侧前颅底-眶尖区病变缩小但未消失(箭头所示)

**Figure 4** A 56-year-old male with IFG of the anterior skull base and orbital apex had 5-year history of hypertension. Preoperative enhanced coronal T<sub>1</sub>WI showed the lesion of the anterior skull base and orbital apex were clearly enhanced (arrow indicates, Panel 4a). One year postoperatively, enhanced coronal T<sub>1</sub>WI showed the lesion was reduced but not disappeared (arrow indicates, Panel 4b).

骨质缺损断端及邻近骨质不同程度增生、硬化, 窦腔内填充软组织影, 形态多不规则、密度较为均匀。MRI 表现为 T<sub>1</sub>WI 等或低混杂信号, T<sub>2</sub>WI 信号不确定, 与病程有关, 早期以高信号为主, 晚期因病灶纤维化, 以低信号为主, 常不均匀, 周围可见脑水肿, 增强扫描呈结节状明显强化<sup>[9-11]</sup>。慢性侵袭性真菌性鼻窦炎还可沿脑神经侵犯颅底<sup>[11]</sup>, 本组有 3 例患者 CT 显示圆孔周围骨质破坏, MRI 提示病变沿上颌神经向中颅底蔓延。真菌性脑脓肿的 MRI 影像呈不规则、不连续厚壁环状强化, 即“开环征”, 此为特征性表现<sup>[9-10]</sup>, 本组有 2 例 MRI 可见强化的结节灶内多发微小脓腔形成, 提示肉芽肿向脓肿转化; 3 例 MRI 显示病灶周围脑组织呈絮状强化, 提示邻近脑组织炎症性改变, 可与临床常见的脑膜瘤、嗅母细胞瘤等颅底肿瘤相鉴别。

手术切除的组织标本观察到或培养出病原菌, 仍然是真菌感染确诊的“金标准”, 脑脊液真菌培养阳性率较低。以脑脊液真菌抗原检测或真菌分子扩增为重点的新技术为颅内真菌感染的快速诊断和治疗带来了新的希望, 但是目前尚未在临床应用<sup>[5, 12]</sup>。

由于颅内真菌感染的临床和影像学表现均缺乏特异性, 术前明确诊断较为困难, 因此对于免疫功能低下的患者, 如以疼痛症状发病且影像学检查提示有颅底骨质侵蚀性占位效应, 应考虑颅内真菌感染的可能。术前根据病变部位、范围选择适宜的手术入路, 本组患者病变均位于前颅底和中颅底, 分别选择经颅入路手术(8 例)、经鼻内镜手术(4 例)

或经颅入路联合经鼻内镜手术(2 例)。对于颅内真菌感染的诊断, 术中冰冻组织病理检查至关重要, 应多点取材, 显微镜下观察到真菌菌丝即可明确诊断, 术后早期应用抗真菌药物, 本组有 2 例颅内真菌性肉芽肿患者, 1 例术中冰冻病理检查未检出真菌菌丝, 1 例未送检, 术后予激素治疗, 待术后组织病理检查明确真菌感染后方施行抗真菌药物治疗。

对于颅内真菌感染的治疗以控制致病危险因素、有效应用抗真菌药物, 并积极外科手术切除真菌性肉芽肿或真菌性脑脓肿为原则<sup>[1, 5]</sup>。手术目的为: (1) 获取病变组织行病理检查以明确诊断。(2) 在手术风险可控的前提下最大限度切除病变, 同时降低颅内压, 为术后抗真菌治疗创造条件。(3) 开放鼻窦, 充分引流, 清除感染源。

(4) 眶尖和视神经管减压, 以缓解疼痛、挽救视力等。对于术前视力下降严重的患者, 术后视力难以恢复, 本组有 3 例失明患者术后视力并未恢复。由于颅内真菌感染无明显边界, 常累及海绵窦、颈内动脉、视神经等重要解剖结构, 手术全切除感染灶困难, 本组仅 3 例病变位于前颅底的患者术中获全切除。还应注意的是, 真菌感染侵蚀硬脑膜和颅底骨质, 常伴骨质缺损, 且与鼻窦相沟通, 因此病变切除后须修补颅底缺损, 可采用颞肌筋膜、人工硬膜和带蒂额部骨膜瓣进行多重修补, 同时经鼻内镜辅助鼻窦开放引流, 鼻腔以碘仿纱条支撑并于术后 2 周拔除。本组有 4 例经颅入路手术患者于术中行颅底多重修补, 术后无一例出现脑脊液漏, 其中 1 例额窦骨化纤维瘤患者术后额窦引流不畅, 导致额窦真菌感染并侵入颅内, 再次经颅入路联合经鼻内镜手术, 充分鼻窦引流后治愈。

颅内真菌感染一经病理明确诊断, 不论是否全切除病变, 术后均须尽早开始足量、规范化抗真菌治疗, 根据病原菌菌种选择相应的抗真菌药物, 有条件者还应行药物敏感性试验, 并在治疗过程中监测药物代谢变化<sup>[6, 10, 12-13]</sup>。通常脑曲霉病首选伏立康唑, 可经血脑屏障在中枢神经系统达到最佳血药浓度; 其次为大剂量两性霉素 B 脂质制剂。病变全切除的患者术后应持续服用抗真菌药物 3 个月, 部分切除患者服药至病变完全消失后 1 个月<sup>[5, 10, 13]</sup>, 本组有 2 例部分切除患者, 术后长期服用抗真菌药物, 1 例已服药 36 个月, 病变缩小但并未消失, 目前仍在随访中。

颅内真菌感染患者大多预后不良,病残率和病死率均较高,延迟诊断和难以控制的感染是死亡的主要原因。手术全切除患者一般预后良好<sup>[3]</sup>,而就诊时即表现为神经功能恶化、免疫力低下、脑室感染和服用抗真菌药物后肾功能衰竭的患者则预后不良<sup>[7]</sup>,近年来,颅内真菌性肉芽肿的病死率已从 1985 年的 95% 降至 15%~52%<sup>[2]</sup>。Siddiqui 等<sup>[1]</sup>报告源自鼻窦的脑曲霉菌病患者总病死率为 28%,仅侵犯颅底骨质而脑组织未受累,以及术前应用伊曲康唑的患者预后良好。本组有 3 例(3/15)死亡病例,病死率相对较低,考虑与无 HIV 感染、无器官移植术后,以及颅内真菌性肉芽肿病例数较多有关。

综上所述,颅内真菌感染术前诊断困难,临床和影像学表现无特异性,主要表现为头痛但无发热史,CT 显示颅底骨质侵蚀、伴缺损,术中冰冻组织病理检查可早期诊断,术后早期、足量、足疗程应用抗真菌药物可提高治疗效果,降低病死率,需进行长期随访。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases[J]. Neurosurgery, 2004, 55: 602-611.
- [2] Mishra A, Prabhuraj AR, Shukla DP, Nandeesh BN, Chandrashekar N, Ramalingaiah A, Arivazhagan A, Bhat DI, Somanna S, Devi BI. Intracranial fungal granuloma: a single-institute study of 90 cases over 18 years[J]. Neurosurg Focus, 2019, 47:E14.
- [3] Selvam M, Pande A, Chakravarthy VM, Ramamurthi R. Invasive rhino - cerebral fungal granuloma[J]. Neurol India, 2010, 58:270-276.
- [4] Liu HG, Piao YS. Pathological diagnosis of fungal infections of nasal cavity and paranasal sinuses[J]. Zhen Duan Bing Li Xue Za Zhi, 2009, 16:1-5.[刘红刚, 朴颖实. 重视鼻腔鼻窦真菌感染的病理诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16:1-5.]
- [5] Cheng W, Wei JJ, Wang RZ, Ren ZY. The diagnosis and treatment of fungal infections in central nervous system[J]. Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang, 2012, 32:358-361.[程卫, 魏俊吉, 王任直, 任祖渊. 中枢神经系统真菌感染诊断治疗进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32:358-361.]
- [6] Feng ES, Liang TY, Cao Y, Li PL, Liang B, Wang XY, Chen SC, Sun JD, Wang F. Clinical diagnosis and treatment of intracranial fungal infection[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2018, 34:596-600.[冯恩山, 梁庭毓, 曹杨, 李培亮, 梁博, 王小永, 陈世超, 孙际典, 王芳. 中枢神经系统真菌感染的临床诊治[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34:596-600.]
- [7] Naik V, Ahmed FU, Gupta A, Garg A, Sarkar C, Sharma B, Mahapatra AK. Intracranial fungal granulomas: a single institutional clinicopathologic study of 66 patients and review of the literature[J]. World Neurosurg, 2015, 83:1166-1172.
- [8] Dubey A, Patwardhan RV, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature[J]. Surg Neurol, 2005, 63:254-260.
- [9] Xiang CY, Liang ZP, Zhang J, Hu JH. Analysis on the characteristics of CT and MR about fungal meningitis and intracranial fungal granuloma[J]. Zhongguo Yi Xue Zhuang Bei, 2018, 15:51-54.[向成燕, 梁志鹏, 张俊, 胡家海. 真菌性脑膜炎与颅内真菌性肉芽肿的 CT 和 MR 表现特点分析[J]. 中国医学装备, 2018, 15:51-54.]
- [10] Zhang ZY, Wang HD, Fan YW, Li J, Wang XL, Wang H. Diagnosis and surgical treatment of intracranial fungal granuloma[J]. Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2015, 20:71-73.[张治元, 王汉东, 樊友武, 李杰, 王笑亮, 王海. 颅内真菌性肉芽肿的诊断及外科治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2015, 20:71-73.]
- [11] Yang BT, Wang ZC, Liu S, Xian JF, Zhang ZY, Liu ZL, Lan BS. Diagnosis and surgical treatment of intracranial fungal granuloma[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2005, 39:826-830.[杨本涛, 王振常, 刘莎, 鲜军舫, 张征宇, 刘中林, 兰宝森. 慢性侵袭性真菌性鼻窦炎的 CT 和 MRI 诊断[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39:826-830.]
- [12] Bloch KC, Bailin SS. Update on fungal infections of the central nervous system: emerging pathogens and emerging diagnostics[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32:277-284.
- [13] Li DM, Fang GL, Wang L, Ma FR. A case of emergency treatment for nasal sinus - orbit - brain fungal infection[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89:712-714.[李东明, 房高丽, 王丽, 马芙蓉. 鼻-眼眶-脑真菌感染一例抢救体会[J]. 中华医学杂志, 2009, 89:712-714.]

(收稿日期:2020-12-13)

(本文编辑:彭一帆)