

中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)

中国医药教育协会真菌病专业委员会 中国毛霉病专家共识工作组

通信作者:李若瑜,北京大学第一医院皮肤性病科 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 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京 100034, Email:mycolab@126.com;刘正印,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染疾病科,北京 100730, Email:zhengyinl@hotmail.com;黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 造血干细胞移植北京市重点实验室 国家血液疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【摘要】 毛霉病是重要的侵袭性霉菌病,诊治困难,病死率高。为提高临床医生对毛霉病的诊治水平,中国医药教育协会真菌病专业委员会组织多学科专家共同编写此专家共识。本共识参考最新国际毛霉病诊疗指南,结合我国毛霉病发病特点和治疗需求,内容涵盖病原学、高危因素、临床类型、影像学表现、病原学诊断、临床诊断、治疗和预防 8 个方面,以供我国临床医生借鉴和参考。

【关键词】 毛霉菌病; 中国; 毛霉菌目; 诊断; 治疗; 共识

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2005400)

Expert consensus on diagnosis and management of mucormycosis in China

Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association, Chinese Mucormycosis Expert Consensus Group

Corresponding authors: Li Ruoyu, Department of Dermatology and Venerology, Peking University First Hospital, Research Center for Medical Mycology, Peking University, Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis of Dermatoses, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases, Beijing 100034, China, Email: mycolab@126.com; Liu Zhengyin, Department of Infection Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: zhengyinl@hotmail.com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Mucormycosis is an important invasive fungal disease that is difficult to diagnose and treat, and has a high mortality rate. To improve the diagnosis and treatment of mucormycosis by clinicians, the Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association engaged multidisciplinary experts to compile this expert consensus. This consensus refers to the latest international guidelines for diagnosis and treatment of mucormycosis, combined with the characteristics and treatment needs of mucormycosis in China and covers the following eight aspects to provide reference for Chinese clinicians: pathogenic agents, high-risk factors, clinical types, imaging manifestations, etiological diagnosis, clinical diagnosis, treatment, and prevention.

【Key words】 Mucormycosis; China; Mucorales; Diagnosis; Treatment; Consensus

Fund program: National Key Research and Development Project (2020YFC2005400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220729-00557

收稿日期 2022-07-29 本文编辑 赵景辉

引用本文:中国医药教育协会真菌病专业委员会,中国毛霉病专家共识工作组.中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J].中华内科杂志,2023,62(6):597-605. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220729-00557.



毛霉菌(mucormycosis)是由毛霉目真菌引起的感染性疾病。毛霉菌曾一度被称为接合菌病,但近期真菌分类学取消了接合菌的概念,所以目前仍采用毛霉菌这一名称。毛霉菌好发于免疫功能低下患者,一旦发生,病情进展迅速,病死率较高。早期诊断和及时开展有效治疗是降低病死率的关键。

2019 年欧洲医学真菌联盟(ECMM)和真菌病研究组教育研究协会(MSG ERC)共同发布了全球毛霉菌诊断和治疗指南^[1]。该指南中除了介绍毛霉菌的传统治疗药物外,还包括近期上市的新药或新制剂。但指南中缺少中国的临床资料,并不完全适用于我国国情。目前我国临床不同学科已发布过多个有关侵袭性真菌病的诊疗指南/共识,但多涉及常见的念珠菌、隐球菌或曲霉感染,并未涉及毛霉菌。鉴于此,中国医药教育协会真菌病专业委员会组织感染、血液、呼吸、重症、器官移植、皮肤、临床微生物、影像学 and 药学等领域专家,参考已经发表的指南和最新循证医学证据,立足我国毛霉菌发病特点和治疗需求,共同制订本共识。

一、病原菌

毛霉菌致病真菌属于毛霉目。这类真菌是环境真菌,广泛分布于空气、发霉食物和土壤中,其孢子可通过吸入、食入或外伤等途径感染人体引起毛霉菌病^[1]。在致病性毛霉目真菌中(表 1),根霉属最常见,其次为横梗霉属(原名:犁头霉)、毛霉属、根毛霉属和小克银汉霉属等^[2-3]。我国报道的毛霉菌病中,对致病真菌种类报道的比例较低,以根霉和横梗霉多见,其中皮肤毛霉菌病中不规则毛霉菌感染的病

例较多见^[4]。值得一提的是,目前临床医生通过宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)检测毛霉目真菌,但不同公司 mNGS 的基因组数据库来源和更新速度存在差异,导致报告毛霉目命名亦有细微差异,给临床医师带来困惑,建议 mNGS 检测单位可依据最新的权威文献中 NCBI 的分类系统^[5](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>)或者真菌网站如 Mycobank(<https://www.mycobank.org>)进行查询以获得病原真菌的准确信息。

二、高危因素和易感人群

毛霉菌通常发生于患有严重基础疾病的患者,如控制不良的糖尿病(酮症酸中毒或高渗昏迷等)、血液系统恶性肿瘤或造血干细胞移植、糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗、实体器官移植、铁过载、重症流行性感、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、烧伤或其他外伤以及重度营养不良等患者^[6-9]。

长期以来,控制不良的糖尿病是我国毛霉菌最重要的危险因素^[4],与印度、南美洲地区、中东地区和非洲地区类似,但近年来我国血液病患者合并毛霉菌病的病例数量日渐增多,不容忽视。我国接受糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗者有逐年增多趋势,这也是毛霉菌发病率增加的重要原因^[4]。近期印度等国家新型冠状病毒感染患者中出现大量毛霉菌病例,这一现象值得重视^[10-12]。应用伏立康唑后出现突破性真菌感染时,应考虑毛霉等伏立康唑不敏感真菌致病的可能。毛霉的暴发性感染可以发生在自然灾害之后,例如龙卷风、海啸或者在战

表 1 致病性毛霉目真菌

菌属	菌种
根霉属(<i>Rhizopus</i>)	小孢根霉(<i>Rhizopus microsporus</i>)、少根根霉(<i>Rhizopus arrhizus</i> , 曾称米根霉 <i>Rhizopus oryzae</i>)、德氏根霉(<i>Rhizopus delemar</i>)、单接合孢根霉(<i>Rhizopus azygosporus</i>)、同宗根霉(<i>Rhizopus homothallicus</i>)、匍枝根霉(<i>Rhizopus stolonifer</i>)、 <i>Rhizopus schipperae</i>
横梗霉属(<i>Lichtheimia</i>)	多分枝横梗霉(<i>Lichtheimia ramosa</i>)、伞枝横梗霉(<i>Lichtheimia corymbifera</i> , 曾称伞枝犁头霉 <i>Absidia corymbifera</i>)、 <i>Lichtheimia ornata</i>
毛霉属(<i>Mucor</i>)	不规则毛霉(<i>Mucor irregularis</i> , 曾称多变根毛霉 <i>Rhizomucor variabilis</i>)、卷曲毛霉(<i>Mucor circinelloides</i>)、印度毛霉(<i>Mucor indicus</i>)、总状毛霉(<i>Mucor racemosus</i>)、冻土毛霉(<i>Mucor hiemalis</i>)
根毛霉属(<i>Rhizomucor</i>)	微小根毛霉(<i>Rhizomucor pusillus</i>)、米黑根毛霉(<i>Rhizomucor miehei</i>)
小克银汉霉属(<i>Cunninghamella</i>)	灰色小克银汉霉(<i>Cunninghamella bertholletiae</i>)、棘状小克银汉霉(<i>Cunninghamella echinulata</i>)、布拉氏小克银汉霉(<i>Cunninghamella blakesleeana</i>)、雅致小克银汉霉(<i>Cunninghamella elegans</i>)
共头霉属(<i>Syncephalastrum</i>)	总状共头霉(<i>Syncephalastrum racemosum</i>)
壶霉属(<i>Saksenea</i>)	多变壶霉(<i>Saksenea vasiformis</i>)、 <i>Saksenea erythrospora</i> 、 <i>Saksenea oblongispora</i>
鳞质霉属(<i>Apophysomyces</i>)	雅致鳞质霉(<i>Apophysomyces elegans</i>)、多变鳞质霉(<i>Apophysomyces variabilis</i>)、 <i>Apophysomyces mexicanus</i> 、 <i>Apophysomyces ossiformis</i>
放射毛霉属(<i>Actinomucor</i>)	雅致放射毛霉(<i>Actinomucor elegans</i>)
枝柄霉属(<i>Thamnostylum</i>)	<i>Thamnostylum lucknowense</i>
科克霉(<i>Cokeromyces</i>)	弯曲科克霉(<i>Cokeromyces recurvatus</i>)
被孢霉(<i>Mortierella</i>)	<i>Mortierella polycephala</i> 、 <i>Mortierella wolfii</i>

伤后出现^[13-15]。医疗护理相关毛霉病与患者接触毛霉污染的导管、压舌板、药物(包括植物药物)、敷料或胶带等有关^[16-17]。烧伤或其他外伤与皮肤毛霉病相关。近期发现我国原发性皮肤毛霉病中有部分患者存在胱天蛋白酶募集域蛋白9缺陷^[18]。

三、临床类型

毛霉病根据感染部位不同分为肺毛霉病、鼻-眶-脑毛霉病、皮肤毛霉病、肾毛霉病、胃肠毛霉病以及播散性毛霉病等临床类型^[3, 19]。

(一)肺毛霉病

肺毛霉病是由于呼吸道吸入毛霉孢子所致。感染者大部分为血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植患者,常发生在有长期中性粒细胞缺乏或发生严重移植物抗宿主病治疗过程中^[3, 20],其次为糖尿病酮症酸中毒患者。我国肺毛霉病的病死率接近40%^[5]。肺毛霉病临床表现缺乏特异性,表现为持续高热、咳嗽、可伴咯血和胸痛、抗细菌治疗无效,早期呈进行性非特异性支气管炎表现,病情进展可出现坏死性肺炎表现。肺部影像学表现^[21-24]包括肺结节(初次就诊即发现10个以上结节对诊断有较强提示意义)、楔形实变、空洞、反晕轮征,后者有一定特征性,但单纯依靠影像学表现往往难以与侵袭性肺曲霉病等其他侵袭性肺霉菌感染鉴别。

(二)鼻-眶-脑毛霉病

鼻-眶-脑毛霉病发病从副鼻窦开始,然后波及眼眶、面部、腭和/或脑,是一种急性、进展快速、病情凶险的感染。常继发于严重的糖尿病酮症酸中毒或血液病^[25-26],病死率较高。其早期症状与鼻窦炎症状相似,如头痛、鼻塞等。随着病情发展,出现面部肿胀疼痛,鼻腔内可有暗红血性分泌物流出,可伴发热。感染常波及上腭,引起上颌穿孔。若感染波及眼眶,可引起眶周持续性肿胀及皮肤变色。还可出现上睑下垂、眼球突出、瞳孔扩大和固定,视力下降至失明。面部皮肤出现坏死及黑色焦痂。感染可扩散至脑,从而导致前叶坏死和脓肿形成^[25-27]。鼻窦CT或MRI检查中可见鼻窦炎症和骨质破坏表现。

(三)皮肤毛霉病

皮肤毛霉病是毛霉病中的轻型,病死率较低。主要分为两种临床类型,一种为急性坏死性,表现为红斑、肿胀、斑块、脓疱、溃疡、坏死和焦痂等。常发生于烧伤患者、糖尿病患者胰岛素注射处、免疫抑制患者的导管插管处以及使用过污染的外科敷料或夹板的患者^[28]。另一种为亚急性或慢性皮肤

毛霉病^[29],在轻微外伤或虫咬后发病。感染好发于面部和四肢暴露部位,表现为皮肤斑块、肿胀,逐渐出现破溃。鼻部皮肤感染者可累及鼻窦,但一般不侵犯脑。严重者可出现毁容性损害,积极治疗后预后较好。由不规则毛霉引起的头面部皮肤毛霉病主要见于亚洲,尤其是我国,其临床表现和感染人群有一定特殊性,患者常无明显获得性免疫缺陷或存在胱天蛋白酶募集域蛋白9缺陷。

(四)肾毛霉病

原发性肾毛霉病在我国和印度报道病例较多,多为单发肾脏毛霉感染,常发生在肾移植患者或免疫抑制患者,也可发生在无明显基础疾病者^[6, 30-31]。临床表现为发热、腰疼、血尿或无尿,偶尔可间断从尿中排出菌栓。CT和超声检查可以帮助诊断。

(五)胃肠毛霉病

胃肠毛霉病是由食入污染了真菌孢子的食物所致。原发胃肠毛霉病以婴幼儿多见,营养不良、早产是可能的高危因素^[32]。我国胃肠毛霉病主要继发于慢性消化道溃疡患者^[4]。常见症状有上腹疼痛,可伴恶心、呕吐、黑便等,严重病例可出现胃肠穿孔,并播散到周围器官。胃肠镜检查可帮助诊断。

(六)播散性毛霉病

播散性毛霉病常见于器官移植或血液系统恶性肿瘤伴有严重中性粒细胞缺乏的患者,感染同时累及2个或2个以上不相邻的脏器。肺部是最常见的受累部位,其次是中枢神经系统、鼻窦、肝和肾。播散性毛霉病病死率最高,可达80%^[3]。

四、影像学表现

根据毛霉侵犯的不同部位,可选取相应的影像学检查,其影像学特点见表2。

血液系统恶性病患者合并肺毛霉病的CT表现中可见到楔形实变、晕征、反晕征、多发结节或肿块、少量胸腔积液等,其中反晕征在这类患者中特异性相对较高^[21-24]。此外,初次胸部CT检查即发现10个以上结节对与侵袭性肺曲霉病的鉴别有一定参考价值。胸部增强CT扫描可见肺血管破坏改变。糖尿病患者合并鼻-眶-脑毛霉病时,鼻窦CT或MRI可显示鼻窦炎症和骨质破坏。这些表现结合临床症状,如面部肿胀疼痛、鼻窦炎、突眼、视力下降等,对诊断有重要提示意义^[33]。

影像学出现提示性表现,结合临床症状,不能排除毛霉病时,建议及时进行组织活检,可以在CT引导下取材^[34]。

表 2 毛霉病影像学评估

病变部位	推荐影像学检查方法	影像学表现
鼻窦	鼻窦 CT 平扫:评价毛霉感染的骨质破坏;鼻窦 MRI:评价鼻窦软组织炎性改变和坏死,鼻窦病变累及颅内	1. 骨质破坏 2. 黏膜增厚、肿胀 3. 出血、坏死
头颅	头颅 MRI 平扫;如果怀疑脑膜炎推荐头颅增强 MRI	1. 脑实质占位伴周围水肿 2. 占位内常伴有出血 3. 增强病灶强化不显著
肺部	胸部 CT 平扫;了解血管破坏推荐胸部增强 CT	1. 多发结节或肿块 2. 空洞 3. 楔形实变或叶段实变 4. 反晕征;晕征 5. 血管闭塞或中断
腹腔实质性脏器	腹部增强 CT 或腹部增强 MRI	1. 多发或单发占位伴水肿 2. 增强强化不显著或者早期显著增强 3. 病灶内出血

注:CT用于评估急性出血(0~7 d内),MRI评估亚急性和陈旧出血(大于3~5 d)

五、病原学诊断

毛霉病的病原学诊断方法包括微生物学、组织病理学及分子生物学方法。对高危患者应积极进行微生物学和组织病理学检查。活检组织或坏死组织是最有诊断价值的检测样本,对毛霉病诊断有重要意义。

(一)微生物学诊断

1. 真菌直接镜检:显微镜下观察到宽大(直径7~15 μm)、无(少)隔、近直角分支的透明菌丝提示毛霉菌丝。可采用革兰染色、氢氧化钾(KOH)涂片、荧光染色或六胺银染色。痰或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)标本可直接涂片,若查到毛霉样菌丝,则高度怀疑毛霉感染。坏死组织或活检组织压片后进行荧光染色,发现毛霉样菌丝可以作为毛霉病确诊证据^[34]。

2. 真菌培养、鉴定及体外药敏试验:可对合格的下呼吸道标本、坏死组织或活检新鲜组织进行真菌培养。血培养一般无法培养出毛霉目真菌(血培养阳性提示污染可能性大)。用于培养的组织切勿加入福尔马林,也不宜过度研磨。

毛霉目真菌的形态差异较大,根据培养物形态特征可鉴定至属水平。进一步鉴定至种水平可以借助DNA测序方法或基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱^[35]。

毛霉目真菌对大多数抗真菌药物存在天然耐药或不敏感,一般不需要对其进行常规体外药敏试验。体外药敏结果仅供临床参考。治疗失败者可对分离真菌进行体外药敏检测。体外药敏试验多采用美国临床与实验室标准化研究所(CLSI)M38第3版(2017)或欧洲药敏试验委员会(EUCAST)方案的微量肉汤稀释法^[36]。商品化方法可以选择E-test方法^[37]。目前无毛霉目真菌体外

药敏试验临床折点,需参考其最小抑菌浓度进行判断^[38]。

(二)组织病理学诊断

对活检组织进行组织病理学检查是毛霉病确诊的重要手段^[39]。推荐对组织进行过碘酸希夫(PAS)染色或六胺银染色,可使真菌成分更为清晰。毛霉感染的组织中可见毛霉样菌丝(宽大、易折叠、壁薄菌丝)。毛霉目真菌的菌丝有时难以和曲霉菌丝区别,需要专业人员辨认,也可以进一步采用免疫组化方法或分子生物学方法对二者进行区分^[40]。

(三)分子生物学诊断

对于疑难重症病例,怀疑感染(包括毛霉感染)且常规方法检查阴性时,可以采集非污染组织标本、血液、脑脊液、浆膜腔积液以及BALF等进行mNGS检查。mNGS无偏性的特点,在相对罕见的毛霉感染以及混合感染诊断层面具有一定作用,尤其通过mNGS将病原菌鉴定至种级别,可对临床用药起到指导作用^[38, 41]。就mNGS报告解读而言,毛霉目真菌中横梗霉科、毛霉科、根霉科、小克银汉霉科等多个科有导致人类疾病的报道,血液检测中发现上述菌种且序列数较多支持感染的可能。但对于mNGS检出的毛霉目真菌低序列(一般<10条),尤其是非无菌部位,不能排除试剂污染或环境来源污染,应进一步开展研究,建立此类样本的mNGS报告基线,临床医生更要结合患者临床表现、常规微生物学和组织病理学检查结果综合判断。

国内已建立从福尔马林固定石蜡包埋组织中快速鉴定毛霉目真菌的荧光原位杂交方法以及进一步鉴定到属及种水平的实时定量PCR体系,可精准检出组织中的致病性毛霉^[42]。

六、临床诊断

对于来自无菌部位取材的组织或其他标本,采用病原学或组织病理学诊断方法发现毛霉目真菌可以确诊毛霉病。

毛霉病临床诊断依据:(1)宿主因素;(2)临床表现:肺部出现特征性影像学表现,或急性面部疼痛(可放射至眼部)、鼻部溃疡焦痂、病变从鼻窦扩散到骨及眼眶,或头颅 CT 或 MRI 有特征性表现;(3)微生物学证据:痰、BALF、支气管刷取物、鼻窦穿刺吸取物病原学诊断发现毛霉目真菌。同时具备宿主因素、临床表现和微生物学证据为临床诊断毛霉病。只具备宿主因素和临床表现为拟诊毛霉病^[43]。

七、治疗

(一)治疗原则

毛霉病的治疗首先要积极处理基础疾病,包括控制血糖、纠正酸中毒、提高粒细胞水平、尽可能减少或停用糖皮质激素或免疫抑制剂药物、停用去铁胺等^[3, 44-45]。

毛霉病治疗的重要原则是在条件允许的情况下及早进行外科治疗,包括局部清创、感染组织或脏器的切除^[3, 46-47]。

毛霉病的系统性抗真菌药物治疗也是十分必要的,可选药物包括两性霉素 B 脂质制剂及脱氧胆酸盐、艾沙康唑、泊沙康唑等。

(二)目标治疗

1. 两性霉素 B 脂质制剂及脱氧胆酸盐:传统两性霉素 B 制剂是两性霉素 B 脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, AmBD),但因其不良反应大,耐受性差,在毛霉病治疗国际指南中较少推荐。脂质制剂改善了耐受性问题,是毛霉病治疗的优先选择。两性霉素 B 脂质制剂包括脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)、脂质复合物

(amphotericin B lipid complex, ABLC)和胶状分散体(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD,即胆固醇硫酸酯)3种制剂,目前中国大陆地区已上市有 L-AmB 和 ABCD。但不同的脂类制剂其药动学和药效学具有较大差异,两性霉素 B 不同制剂的特点比较见表 3。

国外指南针对国外两性霉素 B 脂质制剂推荐剂量为 L-AmB 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[48]; ABCD 3~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,治疗无效时可增加至 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹。我国国产两性霉素 B 脂质制剂与国外制剂存在一定差异,用药剂量以说明书为准,用药早期可选用较低剂量,同时密切监测不良反应。对于重症毛霉病患者,剂量递增给药方案可能增加预后不良的风险,2019 年国际毛霉病指南建议在使用 L-AmB 或 ABLC 时直接使用目标剂量以使患者尽快获益。

AmBD 对毛霉病治疗疗效肯定^[44],但由于其不良反应限制了其应用。免疫功能正常或没有严重基础疾病、肾功能正常的毛霉病患者,尤其是皮肤毛霉病患者^[49]可以选用。推荐剂量为 0.5~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹,成人一日剂量不超过 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

AmBD 不良反应主要有:急性输液反应(寒战、发热等)、低血钾、肾损害、心律失常和白细胞减少等。两性霉素 B 脂质制剂同样存在类似不良反应,其发生率低于 AmBD。ABCD 应用的前 3 天应特别关注输液反应。两性霉素 B 治疗出现的以上不良反应多为可逆性,及时停药后可以恢复,治疗时注意监测。

2. 艾沙康唑:艾沙康唑有静脉制剂和口服制剂。临床上使用前体药物硫酸艾沙康唑,进入人体后可在酯酶的作用下转化为艾沙康唑。口服药物的生物利用度高,不受进食的影响。艾沙康唑通常不需进行血药浓度监测。

艾沙康唑静脉制剂或口服制剂治疗毛霉病,其

表 3 两性霉素 B 不同制剂的特征比较

特征	AmBD	ABCD	ABLC	L-AmB
结构	胶束结构	盘状结构	多层带状结构	单层球形脂质体
分子大小(nm)	35	122×4	1 600~11 000	80
急性输液反应	较高	最高	较低	最低
肾损害风险	高	较低	较低	最低
通常目标剂量(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	0.5~0.7	3~4	3~5	3~5
国外指南毛霉病推荐剂量(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	无	无	5~10	5~10
输注速度	≥6 h	起始 1 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ,最少 2 h	2.5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	0.5~1 h,剂量>5 mg/kg 体重时 2 h
用前试验剂量	可选	建议	无需	无需

注:AmBD为两性霉素 B 脱氧胆酸盐;ABCD为两性霉素 B 胶状分散体;ABLC为两性霉素 B 脂质复合物;L-AmB为两性霉素 B 脂质体



治疗疗效与两性霉素 B 类似^[50]。我国已经批准艾沙康唑口服制剂用于治疗毛霉病。患者已经存在肾功能不全时更推荐艾沙康唑作为首选药物。艾沙康唑剂量为第 1~2 天, 200 mg, 每日 3 次; 第 3 天及以后, 200 mg, 每日 1 次。尽管存在肝损伤报道, 但发生率不高于其他唑类药物。临床使用时注意其使用禁忌证和药物之间的相互作用。对艾沙康唑过敏者禁用。艾沙康唑可缩短 Q-T 间期, 家族性 Q-T 间期缩短者应禁用。艾沙康唑通过肝脏细胞色素 P450 酶的同工酶 CYP3A4 代谢, 与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合应用时会影响艾沙康唑血药浓度, 需要注意相互作用风险。

3. 泊沙康唑: 泊沙康唑有静脉制剂和口服制剂。口服制剂包括口服混悬液和肠溶片。口服混悬液的生物利用度个体差异较大, 受食物、胃内 pH 值和胃肠动力情况等影响。肠溶片则有更高和更加稳定的生物利用度, 在治疗毛霉病时优于口服混悬液。口服泊沙康唑治疗时应进行泊沙康唑血药谷浓度监测, 口服混悬液建议首次血药谷浓度监测的采血时间为用药后第 7 天。

泊沙康唑静脉制剂或肠溶片也可以用于已经存在肾功能不全的毛霉病患者^[51-54]。泊沙康唑静脉制剂和肠溶片剂量为第 1 天, 300 mg, 每日 2 次; 第 2 天及以后, 300 mg, 每日 1 次。也可选用泊沙康唑口服混悬液^[48], 200 mg, 每日 4 次或 400 mg, 每日 2 次, 需与餐同服。临床使用时注意其使用禁忌证和药物之间的相互作用。泊沙康唑可有过敏、肝损伤、心律失常和 Q-T 间期延长的不良反应, 但相对少见。已知对泊沙康唑过敏者禁用, 既往有心律失常尤其是 QT 间期延长或心功能衰竭者慎用。泊沙康唑是肝脏细胞色素 P450 酶的同工酶 CYP3A4 的强效抑制剂, 可增加通过 CYP3A4 酶代谢药物的血药浓度, 需要注意相互作用风险。

4. 联合治疗: 毛霉病的联合治疗可以选择两性霉素 B (脱氧胆酸盐或脂质制剂) 与唑类药物 (艾沙康唑或泊沙康唑)^[55]。

首选治疗时, 一般选择单药治疗。但近期小样本临床研究中显示对于造血干细胞移植者, 两性霉素 B 脂质制剂联合艾沙康唑或泊沙康唑比单用两性霉素 B 脂质制剂治疗失败率更低^[55]。

(三) 挽救治疗

首选药物疗效不佳或不能耐受时需要更换药物, 开展挽救治疗。

若首选治疗为两性霉素 B 脂质制剂或 AmBD,

疗效不佳或出现肾损害等严重或无法逆转副作用时, 换用艾沙康唑静脉制剂、泊沙康唑静脉制剂或肠溶片或口服混悬液^[56-57]。

若首选治疗为艾沙康唑或泊沙康唑, 疗效不佳或出现严重或无法逆转副作用时, 可换用两性霉素 B 脂质制剂或 AmBD。

若首选治疗为 AmBD, 出现严重或无法逆转副作用时, 可换用两性霉素 B 脂质制剂、艾沙康唑或泊沙康唑。

(四) 序贯治疗 (降阶梯治疗)

毛霉病初始治疗有效, 患者病情稳定后可采用序贯治疗 (降阶梯治疗), 序贯治疗可将静脉制剂转换为口服制剂, 口服制剂选择艾沙康唑^[50]或泊沙康唑肠溶片, 也可以选择泊沙康唑口服混悬液^[57]。

(五) 不同部位感染的特殊治疗

1. 中枢神经系统毛霉病: 鼻-眶-脑毛霉病出现脑部累及, 或者播散性毛霉病累及中枢神经系统时, 两性霉素 B 脂质制剂为首选药物, 选用较高剂量疗效更好。艾沙康唑和 AmBD 也可以用于中枢神经系统毛霉病。对于危重病例, 可以采用联合用药, 两性霉素 B 脂质制剂联合艾沙康唑。

2. 肺毛霉病: 在充分系统抗真菌药物治疗基础上, 对于系统性抗真菌治疗效果差、治疗失败或不能耐受的患者, 有经支气管镜肺空洞腔内注射 L-AmB 治疗成功的案例。肺毛霉病支气管病灶可通过支气管镜清除, 联合 AmBD 局部应用^[58]。毛霉易于破坏血管, 局部治疗要慎重选择, 谨防大出血。

3. 肾脏毛霉病: 原发肾脏毛霉病建议应用 AmBD 联合手术治疗。艾沙康唑肾脏浓度高, 也可以应用。

4. 皮肤毛霉病: 系统抗真菌治疗同时可以辅助局部 AmBD 皮损处湿敷或局部注射。

八、预防

积极控制易感人群基础疾病。存在高危因素的患者应避免接触被毛霉污染的食物、生活用品及医疗护理物品, 积极改善居住环境, 避免潮湿、通风不良, 做好防霉菌措施。对曾经患有毛霉病的患者, 治疗完全缓解或部分缓解后, 再次接受化疗或造血干细胞移植治疗时, 可以给予前次治疗有效的药物。

执笔: 余进; 高莉; 孔旭东

中国毛霉病专家共识工作组 (按姓氏笔画排序): 王明贵 (复旦大学附属华山医院抗生素研究所); 王睿 (解放军总



医院药剂科);王瑶(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科);孔旭东(中日友好医院药学部);冯四洲(中国医学科学院血液病医院造血干细胞移植中心);冉玉平(四川大学华西医院皮肤性病科);朱利平(复旦大学附属华山医院感染科);孙于谦(北京大学人民医院北京大学血液病研究所);刘正印(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染疾病科);刘维达(中国医学科学院皮肤病医院);刘启发(南方医科大学南方医院血液科);刘伟(北京大学第一医院皮肤性病科);吕晓菊(四川大学华西医院感染性疾病中心);李若瑜(北京大学第一医院皮肤性病科);陈德昌(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);余进(北京大学第一医院皮肤性病科);杨毅(东南大学附属中大医院重症医学科);余丹阳(解放军总医院呼吸与危重症医学科);周新(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);卓超(广州医科大学附属第一医院感染科);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科);施毅(南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科);高莉(北京大学第一医院医学影像科);倪语星(上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科);黄晓军(北京大学人民医院北京大学血液病研究所);温海(海军军医大学附属长征医院皮肤科);蔡芸(解放军总医院药剂科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- 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): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(1): 26. DOI: 10.3390/jof5010026.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 634-653. DOI: 10.1086/432579.
- Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, et al. Mucormycosis in mainland China: a systematic review of case reports[J]. *Mycopathologia*, 2022, 187(1): 1-14. DOI: 10.1007/s11046-021-00607-4.
- Spatafora JW, Chang Y, Benny GL, et al. A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data[J]. *Mycologia*, 2016, 108(5): 1028-1046. DOI: 10.3852/16-042.
- Song Y, Qiao J, Giovanni G, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 283. DOI: 10.1186/s12879-017-2381-1.
- Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus[J]. *Med Mycol*, 2006, 44(4): 335-342. DOI: 10.1080/13693780500464930.
- Ledgard JP, van Hal S, Greenwood JE. Primary cutaneous zygomycosis in a burns patient: a review[J]. *J Burn Care Res*, 2008, 29(2): 286-290. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31816673b1.
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006[J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(9): 1395-1401. DOI: 10.3201/eid1509.090334.
- Hussain S, Riad A, Singh A, et al. Global prevalence of COVID-19-associated mucormycosis (CAM): living systematic review and Meta-analysis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(11): 985. DOI: 10.3390/jof7110985.
- Singh AK, Singh R, Joshi SR, et al. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(4): 102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.
- Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter Epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(9): 2349-2359. DOI: 10.3201/eid2709.210934.
- Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2214-2225. DOI: 10.1056/NEJMoa1204781.
- Hay RJ. Mucormycosis: an infectious complication of traumatic injury[J]. *Lancet*, 2005, 365(9462): 830-831. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71020-5.
- Tribble DR, Rodriguez CJ. Combat-related invasive fungal wound infections[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2014, 8(4): 277-286. DOI: 10.1007/s12281-014-0205-y.
- Davoudi S, Graviss LS, Kontoyannis DP. Healthcare-associated outbreaks due to Mucorales and other uncommon fungi[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(7): 767-773. DOI: 10.1111/eci.12467.
- Wei L, Yu J. Papules and necrosis on both lower legs after topical use of Chinese herbs[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021, 19(1): 140-143. DOI: 10.1111/ddg.14174.
- Wang X, Wang A, Wang X, et al. Cutaneous mucormycosis caused by Mucor irregularis in a patient with CARD9 deficiency[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(1): 213-214. DOI: 10.1111/bjd.17144.
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(1): 26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
- Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, et al. Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French multicentre cohort study (2003-2008) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(10): E396-400. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03908.x.
- Hammer MM, Madan R, Hatabu H. Pulmonary mucormycosis: radiologic features at presentation and over time[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(4): 742-747. DOI: 10.2214/AJR.17.18792.
- Nam BD, Kim TJ, Lee KS, et al. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(2): 788-795. DOI: 10.1007/s00330-017-5007-5.

- [23] Wahba H, Truong MT, Lei X, et al. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11): 1733-1737. DOI: 10.1086/587991.
- [24] Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(5): 672-678. DOI: 10.1093/cid/cit929.
- [25] Candoni A, Klimko N, Busca A, et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases[J]. *Mycoses*, 2019, 62(3): 252-260. DOI: 10.1111/myc.12884.
- [26] Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes[J]. *Postgrad Med J*, 2004, 80(949): 670-674. DOI: 10.1136/pgmj.2003.016030.
- [27] Goh LC, Shakri ED, Ong HY, et al. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital[J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(9): 813-816. DOI: 10.1017/S0022215117001505.
- [28] Becker BC, Schuster FR, Ganster B, et al. Cutaneous mucormycosis in an immunocompromised patient[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(8): 536. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70554-0.
- [29] Lu XL, Liu ZH, Shen YN, et al. Primary cutaneous zygomycosis caused by *Rhizomucor variabilis*: a new endemic zygomycosis? A case report and review of 6 cases reported from China[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): e39-43. DOI: 10.1086/600817.
- [30] Yu J, Li RY. Primary renal zygomycosis due to *Rhizopus oryzae*[J]. *Med Mycol*, 2006, 44(5): 461-466. DOI: 10.1080/13693780500338951.
- [31] Marak RS, Misra R, Ansari MS, et al. Successful medical management of renal zygomycosis: a summary of two cases and a review of the Indian literature[J]. *Med Mycol*, 2010, 48(8): 1088-1095. DOI: 10.3109/13693781003753477.
- [32] Kaur H, Ghosh A, Rudramurthy SM, et al. Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts-A review[J]. *Mycoses*, 2018, 61(12): 898-908. DOI: 10.1111/myc.12798.
- [33] Gamba JL, Woodruff WW, Djang WT, et al. Craniofacial mucormycosis: assessment with CT[J]. *Radiology*, 1986, 160(1): 207-212. DOI: 10.1148/radiology.160.1.3715034.
- [34] Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(7): e101-104. DOI: 10.1086/521245.
- [35] Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the taxonomy of Mucorales with an emphasis on clinically important taxa[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(4): 106. DOI: 10.3390/jof5040106.
- [36] Chowdhary A, Singh PK, Kathuria S, et al. Comparison of the EUCAST and CLSI broth microdilution methods for testing isavuconazole, posaconazole, and amphotericin B against molecularly identified Mucorales species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7882-7887. DOI: 10.1128/AAC.02107-15.
- [37] Lamoth F, Alexander BD. Comparing Etest and broth microdilution for antifungal susceptibility testing of the most-relevant pathogenic molds[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(10): 3176-3181. DOI: 10.1128/JCM.00925-15.
- [38] Espinel-Ingroff A, Chakrabarti A, Chowdhary A, et al. Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1745-1750. DOI: 10.1128/AAC.04435-14.
- [39] Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(2): 247-280. DOI: 10.1128/CMR.00053-10.
- [40] Jung J, Park YS, Sung H, et al. Using immunohistochemistry to assess the accuracy of histomorphologic diagnosis of aspergillosis and mucormycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(11): 1664-1670. DOI: 10.1093/cid/civ660.
- [41] Wen B, Cai L, Cai Y, et al. Case report: metagenomics next-generation sequencing for diagnosing cerebral infarction and infection caused by hematogenous disseminated mucormycosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 779981. DOI: 10.3389/fmed.2021.779981.
- [42] Liu X, Song Y, Li R. The use of combined PCR, fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemical staining to diagnose mucormycosis from formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. *Mycoses*, 2021, 64(12): 1460-1470. DOI: 10.1111/myc.13382.
- [43] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [44] Burrow GN, Salmon RB, Nolan JP. Successful treatment of cerebral mucormycosis with amphotericin B[J]. *JAMA*, 1963, 183: 370-372. DOI: 10.1001/jama.1963.63700050034023a.
- [45] Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections[J]. *Lancet*, 2003, 362(9398): 1828-1838. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5.
- [46] Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, et al. Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(9): 2166-2171. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02754.x.
- [47] Sun HY, Forrest G, Gupta KL, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2010, 90(9): 85-92. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181d8e8fc.
- [48] Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(2): 296-302. DOI: 10.1093/jac/dkp430.
- [49] Wei LW, Wang H, Song YG, et al. Disfiguring *Mucor irregularis* infection cured by amphotericin B and itraconazole: a case report and treatment experience[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(5): 677-682. DOI: 10.1007/s11046-019-00380-5.
- [50] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)



00071-2.

[51] Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10): 5758-5765. DOI: 10.1128/AAC.03050-14.

[52] Cornely OA, Robertson MN, Haider S, et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3406-3413. DOI: 10.1093/jac/dkx263.

[53] Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(3): 718-726. DOI: 10.1093/jac/dkv380.

[54] Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 3610-3617. DOI: 10.1128/AAC.02686-13.

[55] Miller MA, Molina KC, Gutman JA, et al. Mucormycosis in hematopoietic cell transplant recipients and in patients with hematological malignancies in the era of new antifungal agents[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(2): ofaa646. DOI: 10.1093/ofid/ofaa646.

[56] Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species[J]. *Mycoses*, 2018, 61(7): 485-497. DOI: 10.1111/myc.12777.

[57] van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(7): e61-65. DOI: 10.1086/500212.

[58] 张会娟, 牟向东, 尹洪芳, 等. 经导航支气管镜局部灌注两性霉素 B 治愈肺毛霉病一例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(8): 733-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210104-00005.

《中华内科杂志》第十一届编辑委员会名单

(按姓氏汉语拼音排序,*为新任编委)

顾问: 樊代明 胡大一 林三仁 刘又宁 曾正陪

总编辑: 贾伟平

副总编辑: 韩英* 侯鉴君 黄晓军 李太生 刘大为 马长生* 母义明 瞿介明* 王拥军
杨云生 曾小峰 赵明辉

编辑委员:(含总编辑、副总编辑)

白冲* 蔡真* 曹彬* 陈江华 陈旻* 陈旻湖 陈楠 陈文明* 陈香美
 陈一强 陈元仲 单忠艳 丁荣晶* 丁文惠 杜斌 段丽萍 樊东升 房静远
 付平 高炜 葛均波 关海霞* 管向东 郭晓蕙 郭艺芳 韩英* 侯凡凡
 侯健* 侯鉴君 侯建明 侯晓华 胡波 黄烽 黄晓军 贾继东 贾伟平
 荆志成* 康焰* 李存江 李红(昆明)* 李红(浙江)* 李景南 李琦*
 李启富* 李太生 李雪梅 李延青 李焰生 李兆申 厉有名 林江涛 刘春风
 刘大为 刘开彦 刘梅林* 刘梅颜* 刘启发 刘升云 刘毅 刘正印 吕宾
 吕朝晖* 马长生* 马朋林 马晓春 马壮 缪晓辉 母义明 宁光 牛俊奇
 潘琦* 戚晓昆 邱海波 瞿介明* 曲鹏* 冉丕鑫* 任汉云 任涛* 邵宗鸿
 沈珠军 施秉银 施焕中 石远凯 时立新 苏茵* 汤宝鹏 汤旭磊 唐小平
 滕皋军* 滕卫平 王邦茂 王昌惠* 王辰 王贵强 王豪 王健 王建祥
 王景文 王俊平 王鸥* 王效增* 王拥军 王子平 王玮* 翁建平 吴爱勤*
 吴德沛* 武丽君* 肖毅 解恒革* 解立新* 熊维宁* 徐安定 徐向进 徐小元*
 许顶立 焉传祝* 严静 杨程德* 杨林花 杨艳敏* 杨云生 叶平 于凯江
 余学清 曾小峰 张力* 张抒扬 张志毅 张澍田 赵冬 赵明辉 赵岩
 赵一鸣 周健* 周丽雅 周盛年 朱惠娟* 朱利平* 朱武生* 祝荫* 庄俊玲*
 邹多武* 左晓霞*