

DOI:10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256486

论著·真菌感染专题

HIV 阴性患者马尔尼菲篮状菌和非结核分枝杆菌共感染的临床特征

李 莎, 谢小雁, 梁婷婷, 刘 骏, 何耀钦, 冯凤泉, 黄美祯, 李 倩

(南宁市第四人民医院内科, 广西 南宁 530023)

[摘要] **目的** 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性患者马尔尼菲篮状菌(TM)和非结核分枝杆菌(NTM)共感染的临床特征。**方法** 收集 2019—2022 年某院 8 例 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染住院患者的临床资料, 回顾性分析临床表现、辅助检查、治疗及预后情况。**结果** 8 例患者中, 女性 5 例, 男性 3 例, 平均年龄(52.25 ± 12.31)岁, 均表现为 TM 和 NTM 播散性感染, 主要累及器官为肺部(100%)、淋巴结(87.5%)、皮肤(75.0%)。临床症状主要有咳嗽咳痰(87.5%)、乏力(62.5%)、关节及腰骶部疼痛(62.5%)、发热(50.0%), 皮肤软组织脓肿(50.0%)等。4 例抗 γ -干扰素(IFN- γ)自身抗体检测阳性。8 例(100%)患者均有肺部病变, 胸部 CT 主要表现为两肺斑点、斑片及条索状影, 其中纵膈淋巴结增多、肿大 7 例(87.5%), 胸膜增厚、胸腔积液 4 例(50.0%), 伴有肺部团块影、支气管狭窄及肺门淋巴结增多、肿大各 2 例(各占 25.0%), 肺空洞形成、支气管扩张、心包积液各 1 例(各占 12.5%)。**结论** 非 HIV 患者 TM 和 NTM 共感染表现为播散性感染, 临床症状多样, 胸部影像学示肺部病变广泛、多样性。临床上容易漏诊, 按单一病原体感染治疗后效果不佳。

[关键词] 马尔尼菲篮状菌; 非结核分枝杆菌; 成人自身免疫缺陷综合征; 抗 γ -干扰素自身抗体; HIV 阴性患者

[中图分类号] R519 R516

Clinical characteristics of co-infection of *Talaromyces marneffei* and non-tuberculous *Mycobacterium* in HIV-negative patients

LI Sha, XIE Xiaoyan, LIANG Tingting, LIU Jun, HE Yaoqin, FENG Fengquan, HUANG Meizhen, LI Qian (Department of Internal Medicine, The Fourth People's Hospital of Nanning, Nanning 530023, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of co-infection of *Talaromyces marneffei* (TM) and non-tuberculous *Mycobacterium* (NTM) in human immunodeficiency virus (HIV)-negative patients. **Methods** Clinical data of 8 HIV-negative patients with co-infection of TM and NTM in a hospital from 2019 to 2022 were collected. Clinical manifestations, auxiliary examination, treatment and prognosis were retrospectively analyzed. **Results** Among the 8 patients, 5 were females and 3 were males, with an average age of (52.25 ± 12.31) years old. All patients presented TM and NTM disseminated infection. The major involved organs were lung (100%), lymph nodes (87.5%), and skin (75.0%). Clinical symptoms mainly included cough and expectoration (87.5%), fatigue (62.5%), joint and lumbosacral pains (62.5%), fever (50.0%), as well as skin and soft tissue abscess (50.0%), etc. Anti-interferon- γ (INF- γ) autoantibodies were detected in 4 patients and the results were positive. All 8 patients (100%) had pulmonary lesions, with chest CT mainly showing spots, patches, and striped shadows in both lungs. Among them, 7 cases (87.5%) had increased and enlarged mediastinal lymph nodes, 4 cases (50.0%) had pleural thickening and pleural effusion, 2 cases each (25.0% for each) were accompanied by pulmonary mass shadows, bronchial stenosis, as well as increased and enlarged hilar lymph nodes. One case each (12.5% for each)

[收稿日期] 2024-05-11

[基金项目] 南宁市科学研究与技术开发计划课题(20213025-4)

[作者简介] 李莎(1979-), 女(壮族), 广西壮族自治区南宁市人, 主任医师, 主要从事感染性疾病的诊疗相关研究。

[通信作者] 李倩 E-mail: 172092664@qq.com

had pulmonary cavity formation, bronchiectasis, and pericardial effusion. **Conclusion** The co-infection of TM and NTM in non-HIV patients presents disseminated infection, with multiple clinical symptoms. Chest imaging shows a wide variety of pulmonary lesions. It is prone to miss diagnosis in clinic, and the effect is not ideal after treatment for single pathogen infection.

[**Key words**] *Talaromyces marneffei*; non-tuberculous *Mycobacterium*; human immunodeficiency syndrome; anti-interferon- γ autoantibody; HIV-negative patient

马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marneffei*, TM) 和非结核分枝杆菌 (non-tuberculous *Mycobacterium*, NTM) 均属于机会性细胞内病原体, 在获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和其他免疫功能低下人群中可引起机会性感染。近几年, 在人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阴性患者中 TM 和 NTM 感染病例越来越多, 特别是在产生抗 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 自身抗体的成人中^[1-3]。抗 IFN- γ 自身抗体可引起成人免疫缺陷综合征, 于 2004 年首次报道^[4-5]。由于在非 HIV 患者中机会性感染误诊率高, 治疗不当, 经常发生难治性和复发性 TM 和 NTM 感染^[6]。因此, 及时诊断并治疗 TM 和 NTM 共感染, 是改善患者预后的关键。现将某院收治的 8 例 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染患者临床资料进行分析, 以提高临床医生对此类疾病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月在南宁市第四人民医院住院的明确诊断为马尔尼菲篮状菌病 (TSM) 合并 NTM 病, HIV 阴性的 8 例患者为研究对象。从电子病历系统中提取资料, 回顾性分析患者年龄、性别、临床表现、辅助检查、治疗及随访情况等。

1.2 诊断标准

1.2.1 TSM 诊断标准 ①皮肤多发脐凹样或炎性丘疹; ②呼吸系统症状及发热、贫血等全身症状; ③肝脾或淋巴结肿大; ④腹部 CT 见典型“三明治”样征; ⑤镜检发现 TM, 抗原检测或聚合酶链式反应 (PCR) 检测阳性, 或病原学培养检出 TM。播散性 TSM 可累及皮肤及黏膜、呼吸系统、消化系统及淋巴系统等^[7]。

1.2.2 播散性 NTM (dNTM) 病诊断标准 具有播散性淋巴结炎、皮肤病变、骨病、肝病、胃肠道感染、心内膜、心包炎及脑膜炎等相关的临床症状, 经相关检查发现有肺或肺外组织与器官病变, 血 NTM 培养和 (或) 分子生物学检测阳性, 和 (或) 骨

髓、肝、胸内或腹内淋巴结穿刺物 NTM 培养和 (或) 分子生物学检测阳性^[8]。

2 结果

2.1 临床表现 8 例患者既往均无慢性基础病史, 未长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂。女性 5 例 (62.5%), 男性 3 例 (37.5%), 年龄 36~75 岁, 平均年龄 (52.25 $\pm$ 12.31) 岁。8 例患者均表现为 TM 和 NTM 播散性感染, 主要累及器官为肺 (8 例, 100%)、淋巴结 (7 例, 87.5%)、皮肤 (6 例, 75.0%), 其次是胸膜 (4 例, 50.0%)、骨髓 (3 例, 37.5%)、骨质 (2 例, 25.0%)、心包及眼部各 1 例 (各占 12.5%), 见表 1。临床症状和体征有咳嗽咳痰 (7 例, 87.5%)、乏力 (5 例, 62.5%)、关节及腰骶部疼痛 (5 例, 62.5%)、发热 (4 例, 50.0%)、皮肤软组织脓肿 (4 例, 50.0%)、食欲减退 (3 例, 37.5%)、皮疹 (2 例, 25.0%)、咯血 (1 例, 12.5%)、浅表淋巴结肿大 (5 例, 62.5%; 其中颈部淋巴结肿大 5 例, 腋窝淋巴结肿大 3 例, 腹股沟、颌下淋巴结肿大 2 例, 右耳后、滑车上淋巴结肿大各 1 例)。皮肤软组织脓肿表现见图 1。

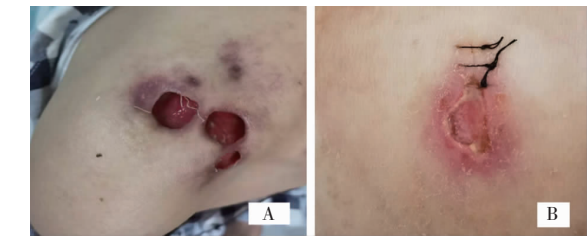
2.2 实验室检查及病原学、病理学检查 6 例 (75.0%) 患者白细胞计数升高, 平均 (13.17 $\pm$ 6.43) $\times 10^9$ /L, 6 例 (75.0%) 中性粒细胞计数升高, 平均 (10.20 $\pm$ 5.58) $\times 10^9$ /L, 7 例 (87.5%) 血红蛋白下降, 平均 (86.75 $\pm$ 21.74) g/L, 7 例 (87.5%) C 反应蛋白升高, 平均 (84.33 $\pm$ 64.77) mg/L, 8 例 (100%) 血沉均升高, 平均 (109.25 $\pm$ 29.50) mm/h, 5 例 (62.5%) 患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数正常, 2 例下降, 1 例升高, 平均 (729.50 $\pm$ 512.35) 个/ μ L。6 例 (75.0%) 患者清蛋白下降, 平均 (30.21 $\pm$ 3.95) g/L。5 例行全套自身抗体检测, 其中 1 例 RO-52 及抗核糖体 P 蛋白弱阳性。8 例患者中, 有 4 例进行抗 IFN- γ 自身抗体检测, 检测结果均阳性, 4 例结核分枝杆菌特异性 T 细胞检测 (酶联免疫吸附法) 结果均为不确定, 5 例结核分枝杆菌相关 IFN- γ (IGRA 斑点法) 检测结果均为阴性。见表 1。

表 1 8 例 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染患者主要临床表现、病原学及病理学检查结果

Table 1 Clinical manifestations, pathogenic and pathological findings of 8 HIV-negative patients with co-infection of TM and NTM

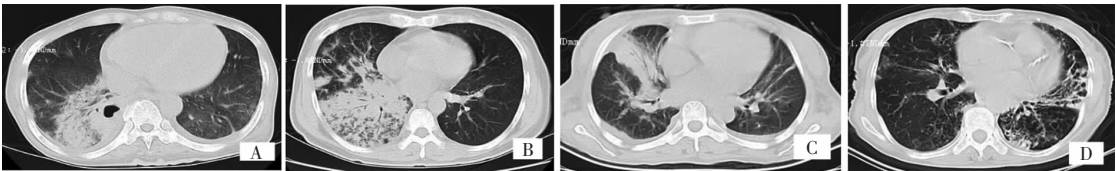
病例	性别	年龄 (岁)	主要症状和体征	累及器官	抗酸杆菌 涂片	病原学检测	组织病理学检查	抗 IFN- γ 自身抗体 滴度	CD4 $^{+}$ T 淋巴细胞 (个/ μ L)
1	男	36	咳嗽咳痰、发热、乏力、食欲减退、右肩关节疼痛、右肩皮肤软组织脓肿、双侧颈部及腋窝、右耳后淋巴结肿大	肺、皮肤、淋巴结、骨质	痰:2 条/300 视野	右肩部脓液培养:TM;淋巴结菌种鉴定:脓肿分枝杆菌	右颈部淋巴结:慢性炎症	1:12 500	707
2	女	55	咳嗽咳痰、乏力、腰痛、右臀皮肤软组织脓肿	肺、皮肤、骨髓、骨质、胸膜	关节液:3 条/50 视野	臀部脓液培养:TM;骨髓 NGS、皮肤 NGS、右侧膝关节积液 NGS:鸟分枝杆菌	右膝关节组织:肉芽肿性炎症		146
3	女	75	咳嗽咳痰、咯血、乏力	肺、心包、淋巴结、胸膜	痰:2 条/50 视野	支气管肺泡灌洗液 NGS:TM;痰 PCR:胞内分枝杆菌			416
4	女	53	咳嗽咳痰、发热、乏力、双膝关节疼痛、双侧颈部、腋窝、滑车上、腹股沟淋巴结肿大	肺、皮肤、淋巴结、骨髓、胸膜	阴性	血培养:TM;骨髓培养:快速生长分枝杆菌	腹股沟淋巴结:反应性增生;左滑车上淋巴结:慢性炎症并急性发作;左腋窝淋巴结:慢性炎症;左颈部淋巴结:非典型肉芽肿性炎症		1 801
5	男	48	咳嗽咳痰、发热、乏力、食欲减退	肺、骨髓、淋巴结	阴性	支气管肺泡灌洗液培养、NGS:TM;痰 PCR:胞内分枝杆菌;骨髓培养:NTM	左主支气管黏膜:急性化脓性炎症;右主支气管黏膜:慢性炎症并轻度非典型	1:100	295
6	男	39	咳嗽咳痰、发热、食欲减退、腰骶部疼痛、腹壁、左颈部脓肿,右颌下及右颈淋巴结肿大	肺、皮肤、淋巴结	颈部脓液:阳性	腹壁脓液培养:TM;痰 PCR:戈登分枝杆菌;颈部脓液 PCR:龟分枝杆菌脓肿亚种	右颈部淋巴结:反应性增生;颈部淋巴结:肉芽肿性炎症		972
7	女	51	皮疹、全身关节疼痛、左臀部脓肿、双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大	肺、皮肤、淋巴结、胸膜	左颈淋巴结组织:阳性	臀部脓液培养:TM;血培养:脓肿分枝杆菌	右侧腋窝淋巴结:慢性肉芽肿性炎症;左颈部淋巴结:反应性增生;左侧臀部皮肤:慢性肉芽肿性炎症	1:500	720
8	女	61	咳嗽咳痰、皮疹、右颈部及颌下淋巴结肿大	肺、皮肤、淋巴结、眼	痰:2 条/50 视野	颈部穿刺物培养:TM;支气管肺泡灌洗液 NGS:NTM	颌下淋巴结:淋巴组织增生	1:2 500	779

注:NGS 为第二代宏基因组测序。



注:A 为病例 1 右肩皮肤软组织化脓,脓液排出后形成窦道,脓液培养出 TM;B 为病例 7 左臀皮肤软组织化脓性改变,脓液培养出 TM。

图 1 HIV 阴性患者 TM 感染皮肤软组织病变表现
Figure 1 Skin and soft tissue lesions in HIV-negative patients infected with TM



注:A 为病例 2 两肺多发斑片影,右肺下叶部分实变,内见空洞,两侧胸腔少量积液;B 为病例 4 两肺多发斑片影;C 为病例 7 两肺斑片影,右肺中叶部分实变,双侧胸腔少量积液;D 为病例 3 两肺多发结节、条索状影,支气管扩张。

图 2 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染患者胸部 CT 影像学特征
Figure 2 Chest CT imaging characteristics in HIV-negative patients with co-infection of TM and NTM

2.3 影像学表现 8 例患者胸部 CT 示均有肺部病变,见图 2。病变广泛、多样性,主要表现为两肺斑点、斑片及条索状影,密度不均,边缘模糊,部分呈磨玻璃样影,其中纵膈淋巴结增多、肿大 7 例(87.5%),胸膜增厚、胸腔积液 4 例(50.0%),伴有肺部团块影、支气管狭窄、骨质破坏及肺门淋巴结增多、肿大各 2 例(各占 25.0%),肺空洞形成、支气管扩张、心包积液各 1 例(各占 12.5%)。病例 1 合并右锁骨肩峰端、左肩胛骨骨质破坏、脾大,病例 2 出现双侧髂骨、腰 5 椎体及骶骨骨质破坏、脾大。

2.4 诊断及治疗 5 例在确诊 TM 和 NTM 前给予抗结核治疗,疗程 9 个月~2 年,但病情未控制。4 例患者为同一次住院期间首次同时诊断 TM 和 NTM,3 例患者首先诊断 NTM 后诊断 TM,1 例患者先诊断 TM 后诊断 NTM。抗 NTM 治疗:8 例患者予不同方案药物治疗,均为 3 种及以上药物联合使用,疗程 2~18 个月。抗 TM 治疗:住院期间 5 例予两性霉素 B,3 例予口服伏立康唑。4 例抗 IFN- γ

自身抗体阳性患者均未针对抗体进行治疗。病例 5 停药 1 年后出现双侧股骨头缺血性坏死,行右侧人工全髋关节置换术,术后出现高热、咳嗽咳痰,肺部病灶增多,未检出病原菌,血液抗 IFN- γ 自身抗体滴度由 1:100 升高至 1:500,诊断性抗真菌及抗 NTM 治疗 6 个月后复查肺部病灶明显吸收好转。见表 2。

表 2 8 例 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染患者诊断及预后情况
Table 2 Diagnosis and prognosis of 8 HIV-negative patients with co-infection of TM and NTM

病例序号	首次确诊疾病	治疗过程新发症状	后续确诊疾病	两种疾病确诊时间间隔	预后	随访
1	NTM	新发右肩脓肿	TM	7 个月	好转	失访
2	NTM	肺部病灶增多、左侧臀部新发肿物	TM	3 个月	转院	失访
3	TM、NTM	-	-	-	好转	治疗 6 个月停药
4	NTM	肺部病灶增多、淋巴结持续肿大	TM	7 个月	死亡	-
5	TM	反复发热	NTM	7 个月	好转	治疗 12 个月停药
6	TM、NTM	-	-	-	好转	治疗 18 个月停药
7	TM、NTM	-	-	-	好转	失访
8	TM、NTM	-	-	-	好转	失访

注:- 表示无相关内容。

3 讨论

TM 是一种兼性二态真菌,主要寄生于细胞内,可引起人类播散性感染。患者通常表现为发热、贫血、体重减轻、肝脾大和皮肤病变^[9-10]。既往认为 TM 感染主要见于 AIDS 患者,是 AIDS 常见的机会性感染,近年来,TM 感染在非 AIDS 免疫功能低下患者中被频繁报道,如实体器官和骨髓移植受者以及自身免疫性疾病患者,特别是系统性红斑狼疮和与抗 IFN- γ 自身抗体介导的成人免疫缺陷综合征患者^[11]。大多数 dNTM 感染发生在免疫状态受损的患者。淋巴结和肺是 NTM 感染的主要器官,其次是骨关节和皮肤^[1-2, 12]。

国外报道 NTM 感染多为多灶性,分别影响淋巴结(79.7%)、骨关节组织(57.8%)、肺(46.9%)、皮肤和/或软组织(37.5%)^[1],而 AIDS 合并 TSM 中 40%~70%累及呼吸系统,26.0%~67.2%出现淋巴结肿大,40%~80%有皮肤损伤,累及骨骼系统在 AIDS 患者中非常少见,仅有少量出现眼病的个案报道^[7],本研究中,8 例患者均出现肺部受累(100%),87.5%纵膈淋巴结受累,62.5%浅表淋巴

结受累,75.0%皮肤受累,50.0%累及胸膜,25.0%出现骨质破坏,12.5%心包受累,12.5%眼部受累。提示 HIV 阴性的 TM 和 NTM 共感染者更容易累及肺、淋巴结、皮肤及骨质,并可累及胸膜、心包及眼部。因此,在非 HIV 患者中出现肺部感染,合并皮肤、淋巴结、骨质等多系统损伤的播散性感染,要高度警惕 TM、NTM 共感染可能。TM 感染患者如出现淋巴结、骨质、眼累及,要考虑合并 NTM 感染可能。在 NTM 患者治疗过程中出现肺部病灶进展,皮肤受累,尤其是皮肤化脓性改变,需警惕合并 TM 的可能。

在受累 AIDS 患者中,大多数合并 TSM 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数<100 个/ μ L^[7],合并 dNTM 病患者的平均 CD4⁺ T 淋巴细胞为 25 个/ μ L^[8]。本研究中,8 例患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数无明显降低(均>100 个/ μ L)。也有文献^[3, 6, 13-14]报道非 HIV 患者出现 TM 和 NTM 共感染情况,且均考虑出现多种机会性感染可能与抗 IFN- γ 自身抗体所致的成人免疫缺陷有关。8 例患者中,有 4 例进行抗 IFN- γ 自身抗体检测,检测结果均阳性,考虑 TM 和 NTM 共感染的病因可能与成人免疫缺陷有关,推测另外未检测的 4 例患者可能存在细胞免疫缺陷,

但因本研究为回顾性分析,未能证实。提示在抗 IFN- γ 自身抗体阳性的患者中,不应忽视对 CD4⁺ T 淋巴细胞计数正常者筛查 TSM 及 NTM 病。反之,如非 HIV 患者出现 TM 和/或 NTM 感染,应积极寻找是否存在免疫缺陷问题,尤其是抗 IFN- γ 自身抗体所致的成人免疫缺陷。

抗 IFN- γ 自身抗体的发病机制尚不清楚,但 Patel 等^[15]推测,部分感染可能会触发初始产生高滴度的 IFN- γ 自身抗体,可以抑制 STAT1 磷酸化和白细胞介素(IL)-12 的产生,导致 Th1 反应严重受损,免疫系统缺陷,从而增加感染风险。已有文献^[2, 9, 16-18]报道,具有抗 IFN- γ 自身抗体的患者易发生细胞内病原体相关感染,包括 TM、NTM、非伤寒沙门菌、伯克霍尔德菌、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒、新型隐球菌和荚膜组织浆体。

AIDS 合并 TSM 患者常有不同程度全血细胞下降^[19],本研究大部分患者白细胞、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、血沉等炎症指标升高,有轻到中度贫血。研究^[12, 20]指出,C 反应蛋白、血沉和白细胞计数是抗 IFN- γ 自身抗体相关的播散性机会性感染患者在随访期间确定疾病活动性的生物标志物,活动性感染发作时显著高于临床稳定状态时。因此,非 HIV 感染的 TSM 患者如出现白细胞等炎症标志物升高,需警惕合并 NTM 感染可能,并完善抗 IFN- γ 自身抗体相关检测。

NTM 肺病临床特征及肺部影像学与肺结核极为相似,抗酸染色无法区分 NTM 及结核分枝杆菌,且 NTM 与结核分枝杆菌的组织病理学相似,难以进行鉴别诊断。本研究中 5 例患者在确诊前给予抗结核治疗 9 个月~2 年不等,病情无好转。3 例患者痰涂片检出抗酸杆菌,确诊为 NTM 肺病。本研究中 8 例患者均有肺部累及,胸部 CT 表现为两肺多发斑点、斑片及条索状影,可伴团块影、空洞、胸膜增厚、胸腔积液。在影像学上难以区分 TSM 和 dNTM 病二者所致的肺部影像学改变,因此,即使抗酸染色呈阳性,分枝杆菌培养及鉴定和第二代宏基因组测序也是必不可少的,特别是当抗结核治疗无效时^[6]。TM 组织病理学常表现为肉芽肿,但干酪样肉芽肿罕见^[6]。本研究中 1 例患者臀部脓液培养出 TM,该部位活检组织病理学表现为慢性肉芽肿性炎症,1 例患者右膝关节液检出 NTM,关节活检组织病理表现为肉芽肿性炎症,因此 TM 和 NTM 感染在组织病理学上也难以区分。

本研究中 4 例患者同一次住院期间首次同时诊

断 TM 和 NTM 共感染并同时抗 TM 和 NTM 治疗,余 4 例患者在疾病早期诊断单一感染,遗漏了一种病原体感染,单一治疗效果欠佳。3 例首先诊断 NTM 感染患者在规范抗 NTM 治疗过程中新出现了皮肤软组织脓肿和/或肺部病灶进展,或淋巴结持续肿大,1 例初诊 TM 患者抗真菌治疗过程中反复出现发热,在后续开展病原学检查中发现第二种病原体。尽管抗 IFN- γ 自身抗体患者长期接受抗菌药物治疗,其他机会性感染的再感染或复发仍很常见。泰国的一项前瞻性研究^[20]发现,通过调整抗 IFN- γ 自身抗体生成的治疗方案可能会改善患者的长期预后。目前最有效的免疫调节治疗是利妥昔单抗(抗 CD20),可减少血清中和性抗 IFN- γ 自身抗体的产生^[16, 21]。然而,由于利妥昔单抗最近被认为是 TM 感染的潜在危险因素,因此需要建立一个微平衡,以尽量减少抗 IFN- γ 自身抗体的水平,同时不过度抑制免疫系统^[11]。本研究 4 例抗 IFN- γ 自身抗体阳性患者均未针对抗体进行治疗,1 例患者在疾病复发时抗 IFN- γ 自身抗体滴度由 1:100 升高至 1:500,其余患者未能监测抗体滴度的变化情况。

综上所述,非 HIV 患者 TM 和 NTM 共感染的临床表现复杂多样,呈播散性感染,主要累及肺部、淋巴结、皮肤,肺部影像学表现两肺斑点、斑片及条索状影。临床上容易漏诊,按单一病原体感染治疗后效果不佳,病情反复。此外,本研究为回顾性研究,病例数较少,因此研究存在局限性,后续需更大规模病例的研究进一步证实。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Valour F, Perpoint T, Sénéchal A, et al. Interferon- γ autoantibodies as predisposing factor for nontuberculous mycobacterial infection[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(6): 1124-1126.
- [2] Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of interferon- γ neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(8): 1239-1245.
- [3] Qiu Y, Pan ML, Yang ZM, et al. *Talaromyces marneffei* and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection in a patient with high titer anti-interferon- γ autoantibodies; a case report[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 98.
- [4] Höfllich C, Sabat R, Rosseau S, et al. Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans* [J].

Blood, 2004, 103(2): 673 – 675.

[5] Döffinger R, Helbert MR, Barcenar-Morales G, et al. Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(1): e10 – e14.

[6] Qiu Y, Huang J, Li Y, et al. *Talaromyces marneffei* and nontuberculous *Mycobacteria* co-infection in HIV-negative patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16177.

[7] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 61 – 75.

AIDS-Associated Opportunistic Infections Research Group of the National Science and Technology Major Project of China During the 13th Five-Year Plan Period. Expert consensus on the diagnosis and treatment of *Talaromycosis* in AIDS patients in China[J]. Journal of Southwest University (Natural science edition), 2020, 42(7): 61 – 75.

[8] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918 – 946.

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial disease (2020 Edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(11): 918 – 946.

[9] Tang BSF, Chan JFW, Chen M, et al. Disseminated penicilliosis, recurrent bacteremic nontyphoidal salmonellosis, and burkholderiosis associated with acquired immunodeficiency due to autoantibody against gamma interferon[J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(7): 1132 – 1138.

[10] Chan JFW, Trendell-Smith NJ, Chan JCY, et al. Reactive and infective dermatoses associated with adult-onset immunodeficiency due to anti-interferon-gamma autoantibody: Sweet’s syndrome and beyond[J]. Dermatology, 2013, 226(2): 157 – 166.

[11] Chan JFW, Chan TSY, Gill H, et al. Disseminated infections with *Talaromyces marneffei* in non-AIDS patients given monoclonal antibodies against CD20 and kinase inhibitors[J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(7): 1101 – 1106.

[12] Chi CY, Lin CH, Ho MW, et al. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon- γ autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(25): e3927.

[13] Pruetpongpun N, Khawcharoenporn T, Damronglerd P, et al. Disseminated *Talaromyces marneffei* and *Mycobacterium abscessus* in a patient with anti-interferon- γ autoantibodies[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(2): ofw093.

[14] Jin WZ, Liu JH, Chen K, et al. Coinfection by *Talaromyces marneffei* and *Mycobacterium abscessus* in a human immunodeficiency virus-negative patient with anti-interferon- γ autoantibody: a case report [J]. J Int Med Res, 2021, 49(1): 300060520976471.

[15] Patel SY, Ding L, Brown MR, et al. Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections[J]. J Immunol, 2005, 175(7): 4769 – 4776.

[16] Browne SK, Zaman R, Sampaio EP, et al. Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection[J]. Blood, 2012, 119(17): 3933 – 3939.

[17] Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, et al. Natural history and evolution of anti-interferon- γ autoantibody-associated immunodeficiency syndrome in Thailand and the United States[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(1): 53 – 62.

[18] Phoompoung P, Ankasekwina N, Pithukpakorn M, et al. Factors associated with acquired anti IFN- γ autoantibody in patients with nontuberculous mycobacterial infection [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176342.

[19] Pongpom M, Vanittanakom P, Nimmanee P, et al. Adaptation to macrophage killing by *Talaromyces marneffei*[J]. Future Sci OA, 2017, 3(3): FSO215.

[20] Angkasekwina N, Suputtamongkol Y, Phoompoung P, et al. Clinical outcome and laboratory markers for predicting disease activity in patients with disseminated opportunistic infections associated with anti-interferon- γ autoantibodies [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215581.

[21] Czaja CA, Merkel PA, Chan ED, et al. Rituximab as successful adjunct treatment in a patient with disseminated nontuberculous mycobacterial infection due to acquired anti-interferon- γ autoantibody[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(6): e115 – e118.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:李莎,谢小雁,梁婷婷,等. HIV 阴性患者马尔尼菲篮状菌和非结核分枝杆菌共感染的临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(5): 591 – 596. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20256486.

Cite this article as: LI Sha, XIE Xiaoyan, LIANG Tingting, et al. Clinical characteristics of co-infection of *Talaromyces marneffei* and non-tuberculous *Mycobacterium* in HIV-negative patients [J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(5): 591 – 596. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20256486.