

艾滋病合并深部真菌感染 58 例临床分析

刘意心, 王 敏

(长沙市传染病医院, 湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 探讨长沙地区艾滋病患者合并深部真菌感染的发生率、临床特点、治疗方法及预后。**方法** 对 2003 年 4 月—2009 年 12 月在长沙市传染病医院住院的 480 例晚期艾滋病合并各种机会性感染患者的病历资料进行回顾性调查分析。**结果** 480 例艾滋病患者中, 并发深部真菌感染 58 例, 占 12.08%。58 例合并深部真菌感染者主要临床特点: 发热、咳嗽(干咳无痰或少痰)、腹痛、腹泻(水样泻)、皮肤病变(皮疹呈丘疹、出血痂、淤斑)、消瘦、意识障碍、贫血、肝脾及淋巴结大。主要检出青霉菌(27 例, 46.55%, 以马尔尼菲青霉菌病为主)及新生隐球菌(16 例, 27.59%, 隐球菌脑炎)。对上述 58 例合并深部真菌感染患者, 根据药敏试验结果, 采用两性霉素 B、氟康唑及 5-氟胞嘧啶联合治疗, 其中 50 例(86.21%)经治疗后好转。**结论** 该地区艾滋病患者合并深部真菌感染发病率高。早期诊断, 及时有效的抗真菌治疗及高效抗逆转录病毒治疗, 是改善预后的最主要手段。

[关键词] 艾滋病; 获得性免疫缺陷综合征; 人免疫缺陷病毒; 深部真菌感染; 诊断

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)06-0429-04

Clinical analysis on 58 cases of AIDS with deep fungal infection

LIU Yi-xin, WANG Min (Changsha Contagious Hospital, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence, clinical characteristics, treatment and prognosis of AIDS patients with deep fungal infection in Changsha. **Methods** Clinical data of 480 cases of AIDS treated in a hospital between April 2003 and December 2009 were reviewed retrospectively. **Results** Of 480 AIDS cases, 58 (12.08%) had complications of deep fungal infection. The main clinical characteristics of these patients were: fever, cough (dry cough without sputum or less sputum), abdominal pain, diarrhea (watery diarrhea), skin lesion (papular eruption, exanthema hemorrhagicum, ecchymosis), pathogenic leanness, disturbance of consciousness, anemia, hepatosplenomegaly, and lymphadenectasis. The major pathogens were *Penicillium marneffeii* (27 cases, 46.55%), followed by *Cryptococcus neoformans* (16 cases, 27.59%, cryptococcal meningitis). All 58 patients were treated with amphotericin B, fluconazole, and flucytosin based on drug susceptibility testing result, 50 (86.21%) patients were cured after treatment.

Conclusion The incidence of deep fungal infection in AIDS patients are high. The key to the improvement of prognosis are early diagnosis, timely and effective anti-fungal treatment and highly active antiretroviral therapy.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; deep fungal infection; diagnosis

[Chin Infect Control, 2011, 10(6): 429-432]

艾滋病是由人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的一种慢性、致死性传染病。从 1994 年起, 艾滋病在中国已进入广泛流行的快速增长期, 近年来晚期艾滋病合并多种机会性感染者不断增加, 其临床上多不具备相关疾病的典型表现, 这给临床诊断、治疗带来一定困难, 而其深部真菌感染显得较为突出。深部真菌感染的病原菌是通过血液、骨髓培养或淋巴结等组织病理检

查而确诊。在晚期艾滋病患者并发的机会性感染中, 真菌(包括假丝酵母菌属、隐球菌、马尔尼菲青霉菌、组织胞浆菌等)感染所占比例较高, 是艾滋病患者最常见的机会性感染, 约三分之一的艾滋病患者因并发各种真菌感染而死亡^[1]。现就本院 2003 年 4 月—2009 年 12 月间收治的 480 例艾滋病患者中 58 例合并深部真菌感染患者的病历资料报告如下。

[收稿日期] 2011-06-25

[作者简介] 刘意心(1976-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 医师, 主要从事艾滋病临床诊断与预防研究。

[通讯作者] 刘意心 E-mail: LYX-2-011@163.com

1 资料与方法

1.1 病例来源 58 例获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)合并深部真菌感染者均为长沙市传染病医院住院的艾滋病患者。

1.2 诊断方法 艾滋病诊断符合 1993 年美国疾病预防控制中心及 2004 年中华医学会和卫生部联合颁发的《中国艾滋病诊断与治疗指南》制定的诊断标准^[1],由湖南省疾病预防控制中心艾滋病实验室用蛋白印迹法确证。马尔尼菲青霉菌病的诊断以血、骨髓等标本中培养出马尔尼菲青霉菌,或组织病理学检查符合马尔尼菲青霉菌病且抗真菌治疗有效为依据。隐球菌脑炎的诊断则以脑脊液中找到新生隐球菌为依据。

2 结果

2.1 一般资料 58 例 AIDS 合并深部真菌感染者中,男性 52 例,女性 6 例,男女比例为 8.67 : 1;年龄 20~67 岁,平均年龄 34.50 岁;病程:从确诊 AIDS 至入院的时间为 3~180 d,平均(24.50±2.50) d;职业分布:农民 42 例(72.41%),教师 2 例(3.45%),司机 10 例(17.24%),个体户 4 例(6.90%)。

2.2 艾滋病传播途径 58 例 AIDS 合并深部真菌感染者,经性传播途径感染 38 例(66.52%),静脉共用针头吸毒感染 10 例(17.24%),输血或血制品感染 1 例(1.72%),途径不明 9 例(15.52%)。

2.3 临床表现 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者的主要症状为:(1)发热,体温 37.5℃~41℃,最长发热 6 个月;(2)咳嗽、干咳无痰或少痰,双肺呼吸音粗,可闻及细湿啰音(9 例,15.52%);(3)腹痛、腹泻,为水样泻;(4)皮肤病变:皮疹呈丘疹、出血痂、淤斑,青霉菌病可见特征性皮疹,常出现于头面部或躯干上部,呈斑丘疹、脓疱疹或结节,顶部可坏死呈脐凹样(图 1);(5)消瘦,体重下降约 5~10 公斤;(6)言语不清、意识障碍;(7)贫血、肝脾及淋巴结大(以颈部、锁骨上、腹股沟常见)。见表 1。

2.4 实验室及影像学资料

2.4.1 实验室检测 患者入院前或入院后采血送湖南省疾病预防控制中心检测抗 HIV-1 确认试验阳性;CD4+、CD8+ 流式细胞计数结果显示,除 1 例 CD4+ T 淋巴细胞计数为 202 个/μL 外,其余 57 例患者的 CD4+ T 淋巴细胞计数均<50 个/μL,CD4+ /CD8+ 比值为 0.001~0.003,见表 2。

2.4.2 病原学检查 58 例患者的血、骨髓、脑脊液

培养或淋巴结病理检查结果见表 3 与图 2(为图 1 患者病原学培养)。



丘疹,中央可见类似于传染性软疣、坏死性结痂

图 1 1 例马尔尼菲青霉菌病患者的皮损

Figure 1 Skin lesion of 1 case with penicilliosis marneffeii

表 1 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者常见临床症状与体征

Table 1 Common clinical symptoms and syndromes of 58 cases of AIDS with deep fungal infection

症状与体征	例数	%
发热(体温≥38℃)	58	100.00
咳嗽	14	24.14
腹痛、腹泻	14	24.14
皮肤病变	50	86.21
体重减轻	58	100.00
意识障碍	15	25.86
中枢神经系统感染	36	62.07
贫血	58	100.00
肝脾大	58	100.00
淋巴结大	58	100.00

表 2 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者实验室检测情况

Table 2 Laboratory test results of 58 cases of AIDS with deep fungal infection

实验室检测	例数	%
白细胞计数<4.0×10 ⁹ /L	54	93.10
中度贫血(Hb<90 g/L)	56	96.55
乳酸脱氢酶增高	52	89.66
CD4+ T 淋巴细胞<200 个/μL	57	98.28

表 3 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者病原学诊断与分析

Table 3 Pathogens of 58 cases of AIDS with deep fungal infection

病原体	例数	%
新生隐球菌	16	27.59
青霉菌	27	46.55
曲霉菌	2	3.45
组织胞浆菌	2	3.45
白假丝酵母菌	6	10.34
近平滑假丝酵母菌	5	8.62

a: 在室温培养镜下见典型二轮生帚状枝、棉蓝染色
(×400)

b: 在 37℃ 血营养琼脂培养基 5 日, 见圆形、表面光滑凸起、边缘整齐的乳酪样菌落, 无色素产生, 随着培养时间延长菌落变大, 中心凹陷似脐样

图 2 马尔尼菲青霉菌培养情况

Figure 2 Culture result of *Penicillium marneffe*

2.4.3 影像学检查 腹部及颈部 B 超显示, 腹腔淋巴结大或颈部淋巴结大。胸部 X 线(胸片)显示,

双肺纹理增多、加粗、结节影、双下肺渗出性改变。见表 4。

表 4 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者影像学改变

Table 4 Image change of 58 cases of AIDS with deep fungal infection

	胸片			B 超		
	纹理增多、增粗	结节影	渗出性	颈部淋巴结大	腹腔淋巴结大	腹腔积液
病例数	58	6	2	54	58	10
发生率(%)	100.00	10.34	3.45	93.10	100.00	17.24

2.5 治疗与转归

2.5.1 一般治疗 卧床休息, 低流量吸氧, 隐球菌脑膜炎患者以脱水降颅内压, 能进食者给予高蛋白饮食, 维持内环境平衡。

2.5.2 病原治疗 58 例 AIDS 合并深部真菌感染患者, 根据药物敏感试验结果, 采用敏感性强的两性霉素 B(AMB) 0.7~0.9 mg/(kg·d)、氟康唑(FLC)及 5-氟胞嘧啶(5-FC)的联合治疗。对于成年人, AMB 从 5 mg 开始逐渐增加, 每日增加 5 mg, 避光缓慢静脉滴注 6 h 以上; FLC 400 mg/d, 静脉滴注; 5-FC 的剂量为 1.0~1.5 g, 口服, 3 次/d。治疗半个月后, 留取血或脑脊液标本连续 2 次细菌学检查阴性, 才改用伊曲康唑胶囊 200 mg 口服, 2 次/d; 5~7 d 后改伊曲康唑胶囊 200 mg 口服, 1 次/d, 维持治疗至 CD4+T 淋巴细胞>200 个/ μ L。

2.5.3 其他治疗 应用 AMB 前予以地塞米松针 5~10 mg/d 静脉注射, 以减少使用 AMB 而发生寒战、高热等不良反应。地塞米松针用 4 周后逐渐减量、停用, 同时用西米替丁预防应激性溃疡的发生。合并其他机会性感染者给予相应抗感染治疗。应用 AMB 达治疗剂量 14 d 后及时开始高效抗逆转录病毒治疗(HAART)。

2.5.4 AMB 的副作用 最常见为胃肠不适(50 例, 86.21%), 表现为恶心、腹部不适; 其次为肾功能受损(52 例, 89.66%), 表现为尿素氮和肌酐升高, 一般与用药累积量有关, 当减少用药剂量或停药后, 肾功能大多能恢复正常, 大多数毒副作用在用药 2 g 以上时出现; 另外, 出现肝功能异常 32 例

(55.17%), 主要为血清丙氨酸转氨酶(ALT)增高; 常见的还有低钾血症(52 例, 89.66%), 需静脉和口服补钾。

2.5.5 治疗转归 58 例患者中, 50 例(86.21%)经治疗后好转。平均 3~5 d 体温下降, 咳嗽、腹泻等临床症状消失; 半个月后皮疹消失, 胸部 X 线(胸片)显示肺部炎症消失, 腹部及颈部 B 超显示淋巴结明显缩小。5 例(8.62%)患者死于多脏器衰竭, 3 例放弃治疗。

3 讨论

真菌感染为晚期 AIDS 患者常见机会性感染。目前国内报道^[2]常见感染的真菌为假丝酵母菌、曲菌、马尔尼菲青霉菌、球孢子菌、隐球菌等, 比较少见组织胞浆菌。在真菌感染特异性免疫中, 细胞免疫是关键。T 淋巴细胞分泌的淋巴因子可加速表皮角化和皮屑形成, 随皮屑脱落而将真菌排除; 以 T 淋巴细胞为主导的迟发型变态反应引起免疫病理损伤能局限和消灭真菌, 以终止感染; 体液免疫对真菌感染有一定保护作用, 但抗体须在具有良好免疫基础的机体内才发生保护作用。由于 HIV/AIDS 患者细胞免疫和体液免疫均遭到不同程度的破坏, 因此容易导致真菌感染。研究^[2]发现, 一般免疫力与体内菌量呈反比, 如免疫力低则菌量增加, 病情加重; 而经治疗后免疫力升高, 菌量将减少或被清除, 提示预后良好。杨春等^[3]认为, CD4+T 淋巴细胞数与机会性感染的发生密切相关, 当 CD4+T 淋巴细胞

计数在 200~499 个/ μL 时,可出现口腔黏膜白斑、甲真菌病和皮肤黏膜念珠菌病;当 CD4 + T 淋巴细胞计数 < 200 个/ μL 或更低时,患者已进入艾滋病期,在此阶段皮肤损害常更具免疫缺陷的特征,如全身真菌感染(马尔尼菲青霉菌病等)。肺部侵袭性肺曲霉病或播散性感染多出现于 CD4 + T 淋巴细胞计数 < 50 个/ μL 、中性粒细胞减少症、使用糖皮质激素或广谱抗菌药物的患者。青霉菌病感染者 CD4 + T 淋巴细胞数通常 < 50 个/ μL ,隐球菌性脑膜炎多发生于 CD4 + T 淋巴细胞计数 < 100 个/ μL 的患者^[4]。深部真菌感染一旦确诊,就要及时诊治,因为预后的好坏与能否早期诊治关系密切^[2]。

本组艾滋病合并深部真菌感染患者的 CD4 + T 淋巴细胞计数最高 202 个/ μL ,最低 1 个/ μL ,平均 42.5 个/ μL ,已处于艾滋病晚期,免疫功能水平极低。免疫功能正常时的非常见致病菌在艾滋病患者中均可导致临床感染,特别是以白假丝酵母菌、隐球菌为代表的真菌性感染^[5]。本文总结的 480 例艾滋病患者中,中枢神经系统真菌感染 36 例,占深部真菌感染者 50% 以上,与孙江平等^[6]统计的一致。对于侵入性真菌感染的患者,如果没有获得免疫重建,则预后差。侵袭性肺曲霉病或播散性感染、青霉菌病、隐球菌脑膜炎首选治疗方案为 AMB,且临床耐

药研究中,隐球菌性脑膜炎对 AMB 耐药罕见^[4]。本组 58 例艾滋病合并深部真菌感染患者中,50 例获得较满意的疗效。分析原因为:一是结合临床,尽早做血液、骨髓、脑脊液的真菌检查,获得早期诊断,及时应用抗真菌治疗,且 AMB 疗程够、剂量足,这是控制深部真菌感染,改善患者生活质量,延长其生命的关键因素^[4];二是在 AMB 达治疗剂量 14 d 后,及时启动了 HAART,HAART 不但能抑制 HIV 复制,还能重建晚期艾滋病患者的免疫功能^[6]。

[参 考 文 献]

- [1] 李梦东,王宇名.实用传染病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2004:1002-1058.
- [2] 项晓培,李兴旺,徐克沂.艾滋病治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,2007:339-353.
- [3] 杨春,邹启圆.隐球菌脑膜炎治疗新进展[J].合理用药,2004,2(2):28-31.
- [4] 张可.艾滋病临床诊断和治疗[M].北京:人民出版社,2006:73-145.
- [5] 张斌.高效抗逆转录病毒治疗与 HIV/AIDS 相关性感染[J].国外医学流行病学传染病学分册,2002,29(2):65-67.
- [6] 中国疾病预防控制中心.艾滋病临床治疗与护理培训教材[M].北京:北京大学医学出版社,2003:29-30.

(上接第 428 页)

因此,应积极做好一年一度的从业人员健康体检,确保早期、及时发现肺结核患者,防止结核病的传播。同时还要加强卫生知识培训,使从业人员的体检合格率逐年提高并稳定在较高水平。

[参 考 文 献]

- [1] 安燕生,张立兴,屠德华.流动(非北京市户籍)人口对北京市结核病流行的影响[J].中国防痨杂志,2004,26(6):322.

- [2] 刘崇柏.中国病毒性乙型肝炎的流行特征与预防[J].中国公共卫生,1997,13(9):515.
- [3] 吴疆,张卫,韩莉莉,等.北京市人群乙型肝炎血清流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2007,28(6):555-557.
- [4] 彭智会,徐志鑫,耿坤.奥运前夕食品及公共场所从业人员健康体检工作现存问题探讨[J].中国卫生检验杂志,2008,18(12):2692-2693.
- [5] 孙蓉,王金玲,刘恕.旅顺口区预防性健康体检肺结核病检出情况分析[J].中国公共卫生管理,2007,23(1):83-84.