

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.011

· 论 著 ·

22 例艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床特征

彭帆, 钟正, 孔祥龙, 文隆, 汤渝玲

(长沙市第一医院, 湖南长沙 410005)

[摘要] **目的** 分析艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床特征。**方法** 收集 2016 年 1—12 月长沙市第一医院收治的 22 例艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床病历资料, 回顾性分析患者的临床表现、辅助检查结果、治疗经过及疾病转归等临床资料。**结果** 22 例患者中男性 15 例, 女性 7 例, 年龄 18~57 岁。22 例患者均表现出呼吸系统症状, 有 20 例患者出现不同程度的发热, 12 例患者出现皮疹, 7 例患者可触及脾大, 15 例患者伴有消瘦、口腔白斑、淋巴结大。患者辅助检查血常规白细胞、淋巴细胞下降, 伴有贫血及血小板减少; CD4⁺ 计数均有不同程度减少, 且均 < 50 cells/ μ L; 21 例患者血清腺苷脱氨酶有不同程度的升高; 感染患者的胸部影像学表现常见斑片状或斑点状浸润影, 其次为结节影、毛玻璃样改变。两性霉素 B 和伊曲康唑对马尔尼菲篮状菌感染的治疗效果较好。16 例患者在积极抗真菌治疗后病情得到控制, 5 例患者转回当地继续治疗, 仅 1 例患者在住院期间由于出现严重的多器官衰竭死亡。**结论** 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床表现复杂多样, 血清腺苷脱氨酶可作为一个辅助诊断指标, 艾滋病患者均有明显免疫力缺陷。

[关键词] 艾滋病; 马尔尼菲篮状菌; 临床特征; 影像学检查

[中图分类号] R512.91 R519 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)07-0610-05

Clinical characteristics of 22 patients with acquired immunodeficiency syndrome and *Talaromyces marneffei* infection

PENG Fan, ZHONG Zheng, KONG Xiang-long, WEN Long, TANG Yu-ling (The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To analyze clinical characteristics of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and *Talaromyces marneffei* (*T. marneffei*) infection. **Methods** 22 patients with AIDS and *T. marneffei* infection were admitted to The First Hospital of Changsha between January and December 2016, clinical data were collected, clinical manifestations, auxiliary examination results, treatment course, and prognosis of disease of patients were analyzed retrospectively. **Results** Of 22 patients, 15 were males and 7 were females, aged 18-57 years. They all presented with respiratory symptoms, 20 had fever with varying degrees, 12 had rash, 7 had splenomegaly, 15 were accompanied by emaciation, oral leukoplakia, and lymphadenectasis. Blood routine examination showed a decrease in leukocyte and lymphocyte, accompanied by anemia and thrombocytopenia; CD4⁺ counts reduced with varying degrees, all were < 50 cells/ μ L; serum adenosine deaminase increased with varying degrees in 21 patients; chest imaging findings of infected patients were usually presented flaky or spotted infiltrating shadow, followed by nodule shadow and ground glass-like change. Amphotericin B and itraconazole were effective in the treatment of *T. marneffei* infection. 16 patients were controlled after active antifungal therapy, 5 patients were transferred to the local area for continuing treatment, only 1 patient died of severe multiple organ failure during hospitalization. **Conclusion** Clinical manifestations of AIDS complicated with *T. marneffei* infection are complicated and diversity, serum adenosine deaminase can be used as an auxiliary diagnostic index, AIDS patients all present with obvious immunodeficiency.

[收稿日期] 2017-08-10

[作者简介] 彭帆(1988-), 女(汉族), 湖南省长沙市人, 医师, 主要从事呼吸系统感染研究。

[通信作者] 汤渝玲 E-mail: fancy3232@163.com

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; *Talaromyces marneffei*; clinical characteristic; imaging examination

[Chin J Infect Control, 2018, 17(7): 610-614]

马尔尼菲篮状菌是青霉菌中唯一呈温度双相型的致病菌,马尔尼菲篮状菌感染可发生于健康者,但更常见于免疫缺陷或免疫功能抑制者。随着人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者越来越多,马尔尼菲篮状菌感染的报道也逐年增加,在很多地区已经位居机会性感染的前三位^[1]。马尔尼菲篮状菌感染主要累及单核巨噬细胞系统,可以播散至全身,病死率高,是一种严重的深部真菌病^[2]。马尔尼菲篮状菌可以将巨噬细胞作为载体进行播散,聚集在单核巨噬细胞系统或者停留在末梢血管形成病灶^[3]。马尔尼菲篮状菌主要通过呼吸道侵入人体,因此,疾病始发部位主要在肺部。有研究^[4]显示 138 例马尔尼菲篮状菌感染患者中,肺部病变发生率为 65.9%^[4],疾病的临床表现与肺结核相似,容易误诊。马尔尼菲篮状菌感染常见的受累部位是呼吸系统,临床表现为咳嗽、咳痰,胸闷、气促,肺部听诊可闻及湿啰音,影像学检查可见肺部病变^[5]。本研究拟回顾性分析 2016 年 1—12 月某院 22 例确诊马尔尼菲篮状菌感染患者的临床资料,研究其临床特征和流行病学特点。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2016 年 1—12 月长沙市第一医院收治的 22 例艾滋病(AIDS)合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床病历资料。长沙市第一医院北院区是湖南省长沙市公共卫生救治中心,是长沙市唯一一所收治 AIDS 患者的医院。

1.2 诊断标准 AIDS 诊断和临床分期参照 2012 年卫生部颁布的《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准》。患者血、胸腔积液、骨髓、皮肤等部位马尔尼菲篮状菌培养于该院检验科进行,马尔尼菲篮状菌培养阳性作为诊断马尔尼菲篮状菌感染的金标准。

1.3 研究方法 回顾性分析患者的一般人口统计学资料、临床表现、辅助检查结果、治疗经过和流行病学资料等,探讨马尔尼菲篮状菌感染的流行病学特点和临床特征。

2 结果

2.1 一般资料 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者中男性 15 例,女性 7 例,年龄 18~57 岁,平均年龄 36 岁。HIV 传播途径主要为性接触传播。22 例患者均为湖南本地人,来自长沙、岳阳、永州、邵阳、娄底等城市,且大多数来自湖南南部地区。16 例患者长期居住于出生地,无在外长期居住史;6 例患者由于工作原因在合肥、广州、深圳、武汉、绍兴等地有居住史。

2.2 临床表现 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者中有 20 例患者有不同程度的发热,仅 2 例未出现发热。22 例患者均表现出呼吸系统症状,主要表现为咳嗽、咳痰,胸闷、气促,肺部听诊可闻及不同程度的湿性啰音。12 例患者出现皮疹,皮疹多见于头面部和躯干,皮疹形态多表现为中央型坏死,形成脐凹状、坏死性丘疹。7 例患者可触及脾大。15 例患者伴有消瘦、口腔白斑、淋巴结大,有些患者在浅表部位触及不到淋巴结大,可在影像学中见胸腔、腹腔大量的肿大淋巴结。见表 1。

2.3 实验室检查 患者主要实验室检查包括血常规、CD4⁺计数、腺苷脱氨酶(ADA)和血气分析。具体结果如下:(1)血常规:22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者中 17 例患者白细胞计数 $<4 \times 10^9/L$,其中 2 例患者白细胞计数 $<1.3 \times 10^9/L$;淋巴细胞计数仅 1 例患者正常,其余患者波动在 $0.15 \times 10^9/L \sim 0.3 \times 10^9/L$;19 例患者血小板减少,基本波动在 $30 \times 10^9/L \sim 90 \times 10^9/L$;22 例患者均有血红蛋白下降,其中轻度贫血 8 例、中度贫血 9 例、重度贫血 5 例。(2)CD4⁺计数:22 例患者血 CD4⁺计数均 $<50 \text{ cells}/\mu\text{L}$,基本波动在 $4 \sim 34 \text{ cells}/\mu\text{L}$,平均 $14 \text{ cells}/\mu\text{L}$,仅有 3 例患者 $>20 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 。(3)ADA:根据相关文献^[6]以 $23.50 \text{ mg}/L$ 为诊断界值,22 例患者中仅 1 例为 $17.3 \text{ mg}/L$,小于诊断界值,其余均大于诊断界值。(4)血气分析:22 例患者中有 15 例患者均有不同程度的呼吸性碱中毒。

表 1 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者的临床资料

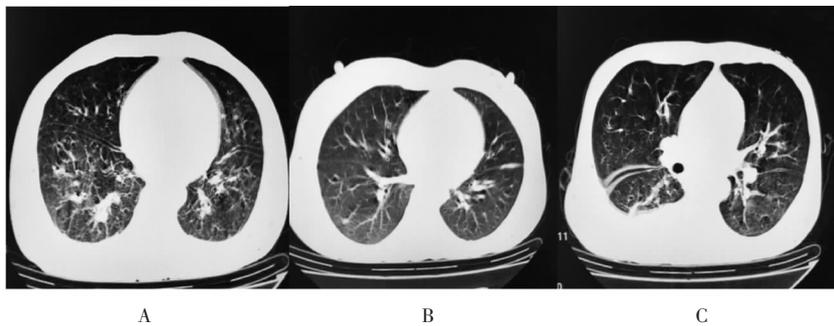
Table 1 Clinical data of 22 patients with AIDS and *T. marneffei* infection

病例	性别	年龄(岁)	标本来源	发热	呼吸系统症状	CD4 ⁺ 计数 (cells/uL)	ADA (mg/L)	治疗方案	疾病转归
1	男	42	血	有	有	9	30.9	两性霉素 B	回当地医院
2	男	50	血	无	有	14	32.0	两性霉素 B	死亡
3	女	51	血	有	有	5	44.9	两性霉素 B	回当地医院
4	男	57	血	有	有	12	120.7	两性霉素 B	好转
5	女	25	血	有	有	8	42.9	伊曲康唑	好转
6	男	19	血	有	有	4	58.2	伊曲康唑	好转
7	男	26	胸腔积液	有	有	9	24.9	伊曲康唑	好转
8	男	39	骨髓	有	有	12	23.5	伊曲康唑	好转
9	男	32	血	有	有	21	101.1	两性霉素 B	好转
10	男	35	血	有	有	34	52.5	伊曲康唑	好转
11	男	27	血	有	有	8	64.0	两性霉素 B	好转
12	女	45	血	有	有	4	44.6	两性霉素 B	好转
13	女	32	血	有	有	15	37.0	两性霉素 B	好转
14	男	38	皮肤	无	有	14	17.3	伊曲康唑	好转
15	女	40	血	有	有	17	92.5	两性霉素 B	好转
16	女	35	血	有	有	19	29.6	伊曲康唑	回当地医院
17	男	18	皮肤	有	有	16	56.5	两性霉素 B	好转
18	男	25	血	有	有	9	43.6	伊曲康唑	好转
19	男	55	胸腔积液	有	有	19	27.3	伊曲康唑	回当地医院
20	男	47	血	有	有	12	32.1	伊曲康唑	回当地医院
21	女	29	血	有	有	17	87.1	两性霉素 B	好转
22	男	25	骨髓	有	有	30	55.6	两性霉素 B	好转

ADA:血清腺苷脱氨酶

2.4 影像学表现 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者均行胸部 CT 检查,并且均发现异常改变;其中有 16 例出现肺野斑片状或斑点状浸润影,6 例出现结节影,未发现明显的空洞影;多数患者合

并有双重影像学改变,仅 5 例患者为单一影像学改变。具体影像学改变见图 1。24 例患者中有 10 例伴胸腔积液,5 例伴心包积液。



A:两肺多发斑片状影、结节影;B:两肺散在斑点状影;C:两肺淡薄磨玻璃影

图 1 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者胸部 CT 影像学特征

Figure 1 Chest computed tomography imaging features of patients with AIDS and *T. marneffei* infection

2.5 合并症 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者中有 5 例患者合并有肺结核感染,由于马尔尼菲篮状菌和结核分枝杆菌主要由呼吸道入侵,原发症状都主要在肺部,诊断肺结核的患者极易漏诊马尔尼菲篮状菌感染。

2.6 治疗与转归 22 例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者中有 16 例患者在积极抗真菌治疗后病情得到控制,5 例患者转回当地继续治疗,仅 1 例患者在住院期间由于出现严重的多器官衰竭死亡。22 例患者呼吸道症状、发热明显得到改善,而皮疹、

淋巴结大伴时间则较长。12 例患者接受两性霉素 B 治疗,剂量 0.6 mg/kg,每日给药 1 次;10 例患者口服伊曲康唑治疗,剂量 200 mg,每日给药 2 次。22 例患者在抗真菌治疗同时给予高效抗逆转录病毒治疗(HAART),HAART 一般联合两种核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs) + 一种非核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)的一线药物抗病毒方案,如拉米夫定 + 替诺福韦酯 + 依非韦伦。

3 讨论

美国在 1988 年首次报道 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌病,我国深圳在 1999 年报道了首例 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌病,目前,AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染病例日益增多^[7-9]。马尔尼菲篮状菌与巨噬细胞亲和力较强,一般从呼吸道进入人体后,主要以巨噬细胞为载体传播至单核巨噬细胞系统,并经血液循环侵犯心包、皮肤、肝和脾等器官,其中以肺部及肝最为严重。马尔尼菲篮状菌感染患者临床表现主要有发热、咳嗽、消瘦、口腔白斑、皮疹、淋巴结大和脾大等症状和体征^[10]。

马尔尼菲篮状菌感染患者多有白细胞、淋巴细胞下降,伴有贫血及血小板减少,这可能除了与感染、疾病消耗因素有关,还与马尔尼菲篮状菌可侵犯骨髓有关。马尔尼菲篮状菌感染可能与细菌本身侵袭性强和宿主细胞的免疫力低有关^[11];有研究^[12]提示 CD4⁺计数 < 50 cells/ μ L 时易发生马尔尼菲篮状菌播散感染。本研究结果显示感染患者 CD4⁺计数均 < 50 cells/ μ L,平均 14 cells/ μ L,其中仅 3 例患者 > 20 cells/ μ L,患者均有明显免疫力缺陷。有研究^[13]表明 CD4⁺细胞的严重缺乏可能是 AIDS 患者容易感染马尔尼菲篮状菌并发展成为播散型的重要原因。ADA 包含两种同工酶,其中 ADA2 主要存在于单核巨噬细胞系统,当单核巨噬细胞系统激活后,ADA2 活性明显增加,有研究指出 ADA 可作为诊断 AIDS 患者合并马尔尼菲篮状菌感染的辅助指标^[6]。本研究中有 21 例患者均大于诊断阈值,提示 ADA 可作为诊断 AIDS 患者合并马尔尼菲篮状菌感染的辅助指标。

本研究显示,22 例患者均有不同程度的呼吸性碱中毒,马尔尼菲篮状菌最常受累呼吸系统,表现为咳嗽、咳痰、胸闷、气促,肺部听诊可闻及不同程度的湿性啰音。马尔尼菲篮状菌感染可以表现为局限型感染和播散型感染,局限型感染以原发灶感染为主,

马尔尼菲篮状菌侵犯肺部,常表现于肺部的影像学改变及呼吸道症状;马尔尼菲篮状菌侵犯皮下组织,常表现为皮下结节;马尔尼菲篮状菌侵犯淋巴结常可导致局部淋巴结大。播散型感染主要为全身症状,包括高热、体重减轻、肝脾大、贫血等,并可出现肺部、消化道、骨骼等多个系统损害^[14]。

本研究显示,AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染患者均出现胸部影像学改变,胸部影像学表现形式多样,常见斑片状或斑点状浸润影,其次为结节影、毛玻璃样改变。马尔尼菲篮状菌感染合并有胸腔积液患者 10 例,合并心包积液患者 5 例,感染患者多伴肺门或纵隔淋巴结大,未发现空洞灶。本研究中有 5 例患者合并肺结核感染,合并感染者大部分有多重影像学改变。AIDS 患者自身免疫力低下,影像学诊断时需要考虑联合感染的可能性。

研究^[15]显示,马尔尼菲篮状菌感染早期尽早给予足量、有效的抗真菌治疗,可获得长期缓解或治愈。本研究表明,两性霉素 B 和伊曲康唑对马尔尼菲篮状菌感染有很好的治疗效果。目前,指南推荐首选两性霉素 B 与伊曲康唑序贯的治疗方案^[16]。有研究^[17]报道,AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染的患者尽早治疗后,二级预防(预防复发)非常必要,目前国内外主要的治疗手段是给予伊曲康唑 200 mg 治疗,每日给药 2 次,预防其复发,二级预防至 CD4⁺ T 淋巴细胞 > 100 cells/ μ L 时较少复发。

AIDS 患者合并马尔尼菲篮状菌病只要早期发现,早期诊断,早期治疗,足剂量,长期疗程,完全可以控制^[18]。但是,由于感染患者发病隐匿,早期未给予重视,极易误诊、漏诊而延误治疗,致使病情加重而威胁生命。分析感染患者临床特征、影像学表现、实验室检查结果显得尤为重要。因此,临床提倡检验科、放射科与临床医生的多学科合作,从而避免认识的局限性,提高检出率^[19]。

[参 考 文 献]

- [1] Duong TA. Infection due to *Penicillium marneffe*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases[J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(1): 125 - 130.
- [2] 戴小英,何志义,陈欢. 马尔尼菲青霉菌感染对小鼠肺泡巨噬细胞极化的影响[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(6): 914 - 916.
- [3] 陈贵华,周向东,虞乐华,等. 肺康复对中重度慢性阻塞性肺疾病患者运动耐力和生活质量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(6): 444 - 447.

- [4] 赵国庆, 冉玉平, 向耘. 中国大陆马尔尼菲青霉菌病的临床表现及流行病学特征的系统评价[J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(2):68-72.
- [5] 张云桂, 赵月娟, 李玉叶, 等. 226 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病患者的影像学特征[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(2):91-94.
- [6] 周国强, 王敏, 肖钢. 血清腺苷脱氨酶对马尔尼菲青霉菌病的诊断价值[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(8):720-722.
- [7] Piehl MR, Kaplan RL, Haber MH. Disseminated penicilliosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome[J]. Arch Pathol Lab Med, 1988, 112(12):1262-1264.
- [8] 李芳. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病死亡危险因素研究[D]. 广西: 广西医科大学, 2012.
- [9] 闫俊, 张忠东, 张滨海. 浙江省 37 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的临床特点[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(10):1953-1954, 1956.
- [10] Larsson M, Nguyen LH, Wertheim HF, et al. Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam[J]. AIDS Res Ther, 2012, 9(1):24.
- [11] 覃川, 温小凤, 蒋忠胜. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 20 例临床分析[J]. 右江医学, 2013, 41(1):88-89.
- [12] 师金川, 喻剑华, 张忠东, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 7 例分析[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(2):178-180.
- [13] 柳明波, 方霞, 翁国庆, 等. AIDS 合并马尔尼菲青霉菌患者外周血 Dectin-1、炎症细胞因子及 CD4⁺ T 淋巴细胞表达情况及其临床意义[J]. 广西医学, 2017, 39(7):987-989.
- [14] 邹旭辉, 李玉叶. 马尔尼菲青霉菌病的临床与免疫学研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(3):183-186.
- [15] 叶萍, 孔晋亮, 吴聪, 等. 不同方案治疗马尔尼菲青霉菌病的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18):4128-4131.
- [16] Le T, Hong Chau TT, et al. AIDS-associated *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffei* coinfection: a therapeutic dilemma in resource-limited settings[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(9):e65-e68.
- [17] 谢志满, 黄绍标, 邹俊, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的二级预防研究[J]. 广西医学, 2013, 35(7):842-843.
- [18] 陈杏春, 周莹, 赵丽, 等. 马尔尼菲青霉菌感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(11):2768-2770.
- [19] 陈蓉, 张立新, 刘婷, 等. 多学科合作对马尔尼菲青霉菌病快速诊断的价值[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(4):334-336.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)