

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20211002

· 论 著 ·

8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的临床特征

梁小英, 农 波, 周颖沛, 黄建川

(广西壮族自治区民族医院检验科, 广西 南宁 530001)

[摘 要] **目的** 分析 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者的临床特征, 提高临床早期诊断水平。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2020 年 11 月广西壮族自治区民族医院收治的 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者的临床病历资料。**结果** 8 例患者中男性 6 例、女性 2 例, 平均年龄 58 岁。6 例有肺部感染, 4 例出现高热, 3 例淋巴结肿大, 2 例肝脾大, 4 例低蛋白血症, 3 例有骨质破坏, 2 例曾接受抗结核治疗。辅助检查: 7 例血常规白细胞显著升高, 8 例血红蛋白均有降低, 血沉、C 反应蛋白、降钙素原均有不同程度升高。3 例患者经两性霉素 B 或伊曲康唑治疗, 症状改善后带药出院维持治疗, 2 例转上级医院治疗, 3 例病情严重、多器官衰竭自动放弃治疗出院。**结论** HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病临床表现无特异性, 易漏诊、误诊, 病死率高, 临床医生应高度重视。

[关 键 词] 马尔尼菲篮状菌; 临床特征; 影像学检查

[中图分类号] R519

Clinical characteristics of 8 cases of HIV-negative Talaromycosis

LIANG Xiao-ying, NONG Bo, ZHOU Ying-pei, HUANG Jian-chuan (Department of Laboratory Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region Nationality Hospital, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of HIV-negative patients with Talaromycosis, and improve the level of early clinical diagnosis. **Methods** Clinical data of 8 HIV-negative patients with Talaromycosis in Guangxi Zhuang Autonomous Region Nationality Hospital from January 2016 to November 2020 were analyzed retrospectively. **Results** Among the 8 patients, 6 were males and 2 were females, with an average age of 58 years. 6 patients had pulmonary infection, 4 had high fever, 3 had lymphadenopathy, 2 had hepatosplenomegaly, 4 had hypoproteinemia, 3 had bone destruction, and 2 had received anti-tuberculosis treatment. Auxiliary blood routine examination showed that white blood cell of 7 cases increased significantly, 8 cases all had decreased hemoglobin, as well as increased erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and procalcitonin in varying degrees. Three patients got better and discharged with medicine for maintenance treatment after receiving amphotericin B or itraconazole treatment, 2 cases were transferred to superior hospital for treatment, 3 patients were with severe multiple organ failure, and voluntarily gave up treatment and discharged. **Conclusion** There is no specific clinical characteristics among HIV-negative patients with Talaromycosis, which lead to missed diagnosis, misdiagnosis and high mortality, clinicians should pay great attention to it.

[Key words] *Talaromyces marneffei*; clinical characteristic; imaging examination

马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marniffei*, PM) 是一种机会致病菌, 其感染具有一定的地区分布特点, 主要流行于亚热带, 我国主要在南方的广西、广东等地高发。PM 在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者中是仅次于

结核病和隐球菌病的第三大常见感染疾病^[1], 而无基础疾病的 HIV 阴性人群感染 PM 的情况日益增多^[2], 由于无特异的临床表现, 早期诊断相对困难, 造成长时间的误诊, 导致患者病情加重或死亡。本研究回顾性分析 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌

[收稿日期] 2021-01-04

[作者简介] 梁小英 (1968-), 女 (壮族), 广西壮族自治区南宁市人, 副主任技师, 主要从事临床微生物检验研究。

[通信作者] 梁小英 E-mail: 13768813508@163.com

病患者的临床特征、实验室检查结果等,以期提高临床早期诊断水平。

1 资料与方法

- 1.1 资料来源 收集 2016 年 1 月—2020 年 11 月 8 例于广西壮族自治区民族医院住院并确诊的 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者的病历资料。
- 1.2 诊断标准 以患者外周血、骨髓、脓液、分泌物标本培养出 PM 为诊断依据。
- 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 PM 感染的流行病学特点和临床特征。

2 结果

- 2.1 一般资料 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者均为广西本地户籍,其中男性 6 例,女性 2 例;年龄 49~73 岁,平均年龄 58 岁。4 例患者外周血、1 例患者外周血和骨髓、2 例患者脓液、1 例患者外周血和分泌物检出 PM。
- 2.2 临床表现 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者中 4 例因高热入院,均有不同程度的贫血,肝脾大 2 例,咳嗽、咳痰 3 例,淋巴结肿大 3 例,骨质破坏 3 例,低蛋白血症 4 例,腹痛、腹泻 2 例,体重极度下降 1 例。2 例合并乙型副伤寒菌血症,1 例痰和胸腔积液均检出皮疽奴卡菌,2 例合并结核分枝杆菌感染。见表 1。

表 1 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 8 cases of HIV-negative Talaromycosis

病例	性别	年龄(岁)	主诉	标本来源	主要临床表现及并发症	疾病转归
1	男性	60	发热伴咳嗽、咳痰 2 个月	肩胛脓液	高热 39℃,咳嗽、咳痰,双肺炎症,胸腔少量积液,肝脾不大,左侧颈部可触及 3 颗黄豆样大小肿大的淋巴结,曾因外伤导致肋骨骨折、肝脾破裂、脑出血史,低蛋白血症,右侧颈部、肩胛部脓肿,骨质破坏	转院
2	男性	61	腹痛、腹泻 1 周, 神志模糊	血	高热 40℃,腹痛、腹泻,肝脾大,腹腔积液,无淋巴结肿大,肝硬化失代偿期,近段消瘦、体重减轻>5 kg,低蛋白血症,并发乙型副伤寒菌血症	放弃治疗
3	男性	60	反复心悸、气喘 5 d	血	高热 39℃,咳嗽、咳痰,重症肺炎,两肺布满湿啰音,胸腔积液,心悸、气喘,急性心力衰竭、肝脾淋巴结无肿大,10 余年痛风史,痰和胸腔积液检出皮疽奴卡菌	放弃治疗
4	男性	57	咳嗽、咳痰 10 d	血、腰椎分泌物	高热 39℃,咳嗽、咳痰,两肺炎症,考虑肺癌? 肺结核? 纵隔淋巴结肿大,无肝脾大,有腰椎脓肿手术史,骨质破坏	好转出院
5	男性	73	反复头痛 4 个月	血	无发热,无咳嗽、咳痰,左肺炎症,肝脾及淋巴结无肿大,全身多发占位性质待查,慢性贫血,并发乙型副伤寒菌血症	好转出院
6	男性	49	皮肤巩膜黄染、腹痛、腹泻、腹胀 4 d	血	无发热,无咳嗽、咳痰,腹痛、腹泻,重症肺炎,肝脾大,腹膜后多发淋巴结肿大,多脏器功能衰竭,黄疸,急性肾损伤,低蛋白血症,有肺结核史	放弃治疗
7	女性	54	右腰腿疼痛 1 个月	血、骨髓	无发热,无咳嗽、咳痰,两肺炎症,胸腔积液,心包积液,腰椎退行性病变,无肝脾及淋巴结肿大,低蛋白血症,腰骶部软组织破溃感染	好转出院
8	女性	50	腰椎结核术后,切口破溃流脓	腰椎脓液	无发热,无腹痛、腹胀,无咳嗽、咳痰,腰椎骨质疏松、骨质增生,周围软组织肿胀,腰椎结核术后感染,骨质破坏	转院

- 2.3 实验室检查 8 例患者 HIV 抗体检测均阴性。外周血白细胞(WBC)除 1 例患者降低外余 7 例均增高,以中性粒细胞升高为主,均有贫血,2 例患者血小板(PLT)极低,5 例肝功能异常,2 例肾功能损害;血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均有不同程度升高。见表 2。
- 2.4 影像学表现 6 例患者肺部炎症,3 例结节空

- 洞,1 例斑片状阴影,1 例纵隔淋巴结肿大,3 例伴胸腔积液,1 例心包积液,2 例肝脾弥漫性肿大,3 例骨质破坏。
- 2.5 预后 3 例患者经两性霉素 B 或伊曲康唑治疗,症状改善后带药出院维持治疗,2 例转上级医院治疗,3 例病情严重、多器官衰竭自动放弃治疗出院。

表 2 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者部分实验室检查结果

Table 2 Partial laboratory examination results of 8 cases of HIV-negative Talaromycosis

病例	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
1	17.93	97	647	111	168	0.20
2	2.11	85	50	85	124	5.60
3	18.29	91	261	74	121	8.40
4	16.10	77	517	142	136	0.40
5	16.79	101	240	114	96.7	2.18
6	64.25	69	21	120	124	1.50
7	26.89	88	163	122	188	1.92
8	21.10	88	478	124	85	0.80

注:各项指标参考范围,WBC 为 $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)为 $110\sim 160\text{ g/L}$,PLT 为 $(100\sim 300)\times 10^9/L$,ESR 为 $0\sim 18\text{ mm/h}$,CRP 为 $0\sim 10\text{ mg/L}$,PCT 为 $0\sim 0.05\text{ ng/mL}$ 。

3 讨论

PM 是 HIV 感染患者常见的条件致病菌之一,现今该病不仅仅局限于 HIV 感染者^[3],该院 2016 年 1 月—2020 年 11 月共有 28 例 PM 感染患者,其中 HIV 感染者 20 例(转专科医院治疗),HIV 阴性感染者 8 例。近年来 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者逐渐增多,由于其无特异性,发病初期诊断困难,症状复杂,因此延误治疗。据报道^[4],HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者比 HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病患者的病死率更高,本研究 8 例患者中有 3 例因播散感染 PM 而放弃治疗。

马尔尼菲篮状菌病临床上分为局限型和播散型 2 种,该院检出的 20 例 HIV 感染者合并 PM 感染均为播散型,均以反复发热、咳嗽、咳痰、腹痛、腹泻等临床症状住院。本研究中病例大多为播散型,仅 2 例除外,1 例为肩胛骨损坏,1 例腰椎累及,目前该菌的传播途径仍不明确,主要累及单核-巨噬细胞系统,常播散全身,引起多脏器功能损伤,如可在局部形成化脓病灶、骨痛及溶骨性破坏等,是一种严重的深部真菌病。肺通常是全身播散性感染的首要器官^[5-6],本组 8 例病例中 6 例累及肺部,肺部感染缺乏典型影像学特征。本组患者临床特点有发热、咳嗽、咳痰、贫血、体重减轻、肝脾及淋巴结肿大、骨质破坏等表现。本组病例的共同特征有:均为中老年患者,感染指标中白细胞仅 1 例患者降低,其余

7 例均显著升高。CRP、PCT、ESR 均有不同程度增高,均有血液系统受累的中低度贫血。2 例有腹痛、腹泻等消化系统症状。病例 2 的 WBC 和 PLT 计数严重降低,肝脾大,消瘦严重,全身多器官功能损伤及衰竭。病例 6 的 WBC 升高、PLT 极度降低,多器官均有受累表现。与 HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病相比,两者临床表现相似,多以发热、多器官功能损伤及预后差为共同特征;但也有差别,根据文献复习结果,HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病一般起病较缓慢,感染症状不典型,肝脾大相对少,以贫血、乏力、WBC 升高多见,而 HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病患者易出现发热、肝脾及淋巴结肿大、皮疹、WBC 和 PLT 减少,同时可能合并结核病、隐球菌病等其他机会性感染^[7-8],本组病例临床特征与文献^[9-10]报道一致。

PM 感染临床表现各异,影像学表现形式多样:肺部结节空洞、斑片状阴影,纵隔淋巴结肿大、胸腔积液、肝脾大、骨质破坏等,多为多种病变共同存在,与文献^[6, 11]报道一致。本组 3 例患者病情严重放弃治疗,可能是马尔尼菲篮状菌病在 HIV 阴性患者中表现为慢性感染过程,早期感染症状不典型,病原学检测结果受疾病病程、送检标本类型和质量及实验室检测条件影响,不能及时确诊,感染时间过长,达数月或数年,造成病情延误而不能及时治疗有关,因此应加强对该病的鉴别诊断。

PM 混合其他病原菌感染使对其的诊断和治疗难度增加,本研究中 4 例患者有明确的基础疾病,结核病 2 例、自身免疫系统疾病 1 例、血液系统疾病 1 例,4 例患者确诊前有接受糖皮质激素或免疫抑制剂的治疗。PM 的发病机制尚未清楚,患者自身的基础疾病或应用免疫抑制剂等是重要易感因素,机体的免疫缺陷是患者感染 PM 的主要原因^[12-13]。由于合并多重机会性感染疾病,病程发展加快,临床难于诊断。2 例患者接受抗结核治疗,其中 1 例肺结核治疗已 1 年多时间,播散感染 PM 后多脏器衰竭放弃治疗;1 例腰椎结核术后 2 个月伤口流脓,分泌物检出 PM 后转上级医院对症治疗。病例 3 有长期痛风史,痰和胸腔积液均检出皮疽奴卡菌,病重出院。2 例并发乙型副伤寒菌血症,其中 1 例因感染性休克等多种疾病感染放弃治疗。HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者合并多重感染的临床特征等有待研究,可能与患者免疫功能低下或免疫缺陷有关,病例 8 中转外院检测 γ 干扰素抗体阳性,可能为腰椎结核术后(2 个月内)感染 PM。据报道,HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病患者多为移植术后、使用免疫抑

制剂及抗 IFN- γ 自身抗体等人群^[14]。

PM 感染的临床表现、影像学、病理特征等与结核病等疾病较难鉴别,易误诊。本组病例中有 2 例患者辗转多所医院,多次培养结果阴性而按一般感染疾病常规治疗,可能与采集标本不合格或培养时间较短有关,常规细菌培养时间为 48 h,但 PM 培养必须延长培养时间至 5 d 以上。PM 感染诊断的金标准是微生物培养,主要从病变组织、血液、骨髓中检出才能确诊,有研究^[15]表明标本培养阳性率由高到低依次为皮肤、血液、骨髓、淋巴结、肝脏。PM 是一种双相真菌,其 35℃ 培养为酵母样,25℃ 培养为霉菌样,在沙保弱(SDA)周围基质出现红色环,菌落压片染色找到典型的帚状枝可确诊为马尔尼菲篮状菌。本研究中 8 例均为从外周血、骨髓、脓液及分泌物中培养出 PM 确诊。

综上所述,HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病无特异性,临床表现复杂,PM 感染途径不明确,起病隐匿,感染后不会很快发病,感染者如未能及时接受抗真菌治疗往往预后不佳,甚至死亡^[12, 16],由于其潜伏期较长,早期诊断困难,极易漏诊误诊,一旦发现病程进展快,病死率高,因此临床应熟悉其临床表现和诊断方法。对于合并艾滋病、糖尿病、结缔组织病、器官移植等免疫缺陷或基础疾病的患者出现不明原因发热、肺部感染、皮疹、皮下脓肿、贫血、肝脾及淋巴结肿大等临床表现,需考虑 PM 感染的可能^[17-19],及时送检微生物学培养标本,明确诊断,早期治疗,降低病死率。

【参 考 文 献】

[1] 丁秀荣,于艳华,陈铭,等. HIV/AIDS 病人合并血流感染的病原菌分布特点[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(5): 317 - 319, 323.

[2] 谢雅利,李园园,胡成平,等. HIV 抗体阴性的马尔尼菲青霉菌病患者的易感因素及免疫状态分析[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(3): 174 - 177.

[3] Zeng W, Qiu Y, Lu DC, et al. A retrospective analysis of 7 human immunodeficiency virus-negative infants infected by *Penicillium marneffei* [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(34): e1439.

[4] Qiu Y, Liao HF, Zhang JQ, et al. Differences in clinical characteristics and prognosis of *Penicilliosis* among HIV-negative patients with or without underlying disease in Southern China: a retrospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 525.

[5] 黄春明,罗红彬,胡中伟,等. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌肠道感染患者的临床和病理特点[J]. 中华传染病杂志, 2020,

38(6): 353 - 358.

[6] 胡文清,陈俐,包盈莹,等. 非 HIV 感染的马尔尼菲青霉菌病的影像学诊断及临床分析[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(7): 1002 - 1005.

[7] 肖艳萍,钟桥石,胡龙华. 马尔尼菲篮状菌致病机制相关分子研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(1): 70 - 74.

[8] 谢周华,梁联哨,李志峰,等. HIV 抗体阴性马尔尼菲蓝状菌病 25 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(9): 1610 - 1614.

[9] 戴小英,陈欢,李梅华,等. 健康宿主马尔尼菲青霉菌肺部受累三例报告并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(1): 12 - 16.

[10] 张建全,钟小宁,柳广南,等. 健康宿主合并马尔尼菲青霉菌病的临床特征及误诊原因分析[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(8): 700 - 701.

[11] 曹静,谢浩俊,成卫英,等. HIV 阴性与 HIV 阳性的马尔尼菲蓝状菌病患者临床特点分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(10): 1158 - 1162.

[12] 王澎,翟丽慧,范洪伟,等. 9 例非 HIV 感染患者马尔尼菲蓝状菌播散感染的回顾性分析报告[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(5): 261 - 264.

[13] 王浩迪,唐小平,李凌华. HIV 阴性人群马尔尼菲篮状菌病研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(1): 45 - 47.

[14] Chan JFW, Lau SKP, Yuen KY, et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection in non-HIV-infected patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(3): e19.

[15] 施伎蟬,蒋贤高,刘赛朵,等. 艾滋病合并播散性马尔尼菲蓝状菌病 25 例临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3706 - 3709, 3714.

[16] Jiang J, Meng S, Huang S, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2): 233 - 241.

[17] 贺莉雅,覃静林,符淑莹,等. 马尔尼菲蓝状菌病研究现状[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(5): 581 - 588.

[18] 陈蓉,张立新,刘婷,等. 多学科合作对马尔尼菲青霉菌快速诊断的价值[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(4): 334 - 336.

[19] 张培燕,李建明,何云,等. 53 例艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌感染者的临床特点[J]. 中国热带医学, 2019, 19(9): 893 - 895.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:梁小英,农波,周颖沛,等. 8 例 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1047 - 1050. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20211002.

Cite this article as: LIANG Xiao-ying, NONG Bo, ZHOU Ying-pei, et al. Clinical characteristics of 8 cases of HIV-negative *Talaromyces* [J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(11): 1047 - 1050. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20211002.