

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 07. 011

8 例非艾滋病患者血流感染马尔尼菲篮状菌的临床特点分析*

黎 燕¹, 黄春兰^{2△}, 马丽梅²

1. 广西壮族自治区柳州市中西医结合医院检验科, 广西柳州 545001; 2. 广西壮族自治区
柳州市人民医院检验科, 广西柳州 545001

摘 要:目的 回顾性分析 8 例非艾滋病(AIDS)患者血流感染马尔尼菲篮状菌(TM)的临床和实验室检查特点,从而提高对 TM 的认识。**方法** 回顾性分析柳州市人医院 2016 年 1 月至 2019 年 6 月诊断的 8 例非 AIDS 患者感染 TM 的临床表现及实验室各项指标。**结果** 4 例患者存在基础疾病,8 例均出现发热,4 例出现贫血,7 例出现淋巴结肿大,1 例出现肝大,2 例出现脾大,1 例出现肾囊肿,5 例出现咳嗽、咳痰,3 例出现皮疹,1 例出现消化道出血,1 例合并脓肿分枝杆菌感染,1 例合并结核分枝杆菌感染。2 例肿瘤患者经抗肿瘤和抗真菌治疗均未好转;3 例患者经两性霉素 B 或伊曲康唑治疗,2 例无好转,1 例死亡;3 例未接受抗真菌治疗,2 例好转,1 例建议到上级或外院治疗。**结论** 非 AIDS 患者感染 TM 缺乏特异性,易误诊为结核等疾病,早期诊断存在一定困难。故应提高医务工作者对该病的认识。

关键词: 马尔尼菲篮状菌; 血流感染; 非艾滋病

中图法分类号:R512. 91

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0902-04

Clinical features of eight non-AIDS patients infected with Talaromyces marneffei in blood*

LI Yan¹, HUANG Chunlan^{2△}, MA Limei²

1. Department of Clinical Laboratory, Liuzhou Integrated Hospital of Chinese and Western Medicine, Liuzhou, Guangxi 545001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou, Guangxi 545001, China

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical features eight non-AIDS patients infected with Talaromyces marneffei in blood, so as to understand Talaromyces marneffei. **Methods** Medical records and clinical characteristics of eight non-AIDS patients diagnosed with Talaromyces marneffei infection from January 2016 to June 2019 of the People's Hospital of Liuzhou were retrospectively analyzed. **Results** There were four cases with underlying diseases, eight cases appeared with fever, four cases appeared with anemia, seven cases appeared with lymph node enlargement, one case appeared with hepatomegaly, two cases appeared with splenomegaly, one case appeared with renal cyst, five cases appeared with cough and sputum, three cases appeared with rash, one case appeared with gastrointestinal hemorrhage, one case complicated with Mycobacterium abscessus infection and one case complicated with tuberculosis Mycobacterium infection. Two patients treated with antitumor and antifungal therapy had not improved. After antifungal therapy in three patients with, two of them had not improved and one patient died. In three patients who had not accepted with antifungal therapy, two were cured and one patient was suggested for treatment in a superior or outpatient hospital. **Conclusion** Non-AIDS patients infected with Talaromyces marneffei have no specificity, and which is easy to misdiagnosed as tuberculosis and other disease, so it is difficult in early diagnosis. It has necessary to raising awareness of disease.

Key words: Talaromyces marneffei; blood infection; non-AIDS

马尔尼菲篮状菌(TM)主要流行于亚热带,在越南、泰国、印度东北部以及我国广西地区的艾滋病(AIDS)患者中常见^[1]。TM 是 AIDS 患者发生感染的主要致病菌之一^[2]。近年来,非 AIDS 感染 TM 的

患者日益增多^[3-4],临床上对该病的诊断存在一定的困难,常常延误患者的治疗,导致患者病情加重或死亡。本文总结了柳州市人民医院收治的非 AIDS 患者血流感染 TM 的临床特征和实验室检查特点,现报道

* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹课题(Z20170660);广西壮族自治区柳州市人民医院院内课题(lryjj201602)。

作者简介:黎燕,女,技师,主要从事微生物检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:chunlan8324@163.com。

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2019 年 6 月柳州市人民医院 8 例非 AIDS 血液感染 TM 患者的临床资料。患者中男 6 例,女 2 例;年龄 37~72 岁,中位年龄 54 岁。AIDS 的诊断和临床分期参照《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准》^[5]。诊断 TM 感染标准:血液标本经 37℃ 和 25℃ 双相培养分离出 TM。

1.2 方法

1.2.1 血培养 血培养采用全自动血培养仪和配套的需氧培养瓶,抽血按照标准程序进行,严格执行无菌操作后抽取患者左右肘外周静脉血。外周静脉血经需氧培养后报阳,转种血、巧克力平板后置 35℃、微需氧环境(5% O₂、10% CO₂ 和 85% N₂)培养箱培养。

1.2.2 免疫细胞的检测 采用免疫荧光抗体染色后用流式细胞术进行 CD4⁺、CD8⁺ 细胞计数的检测,所用仪器为 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪。

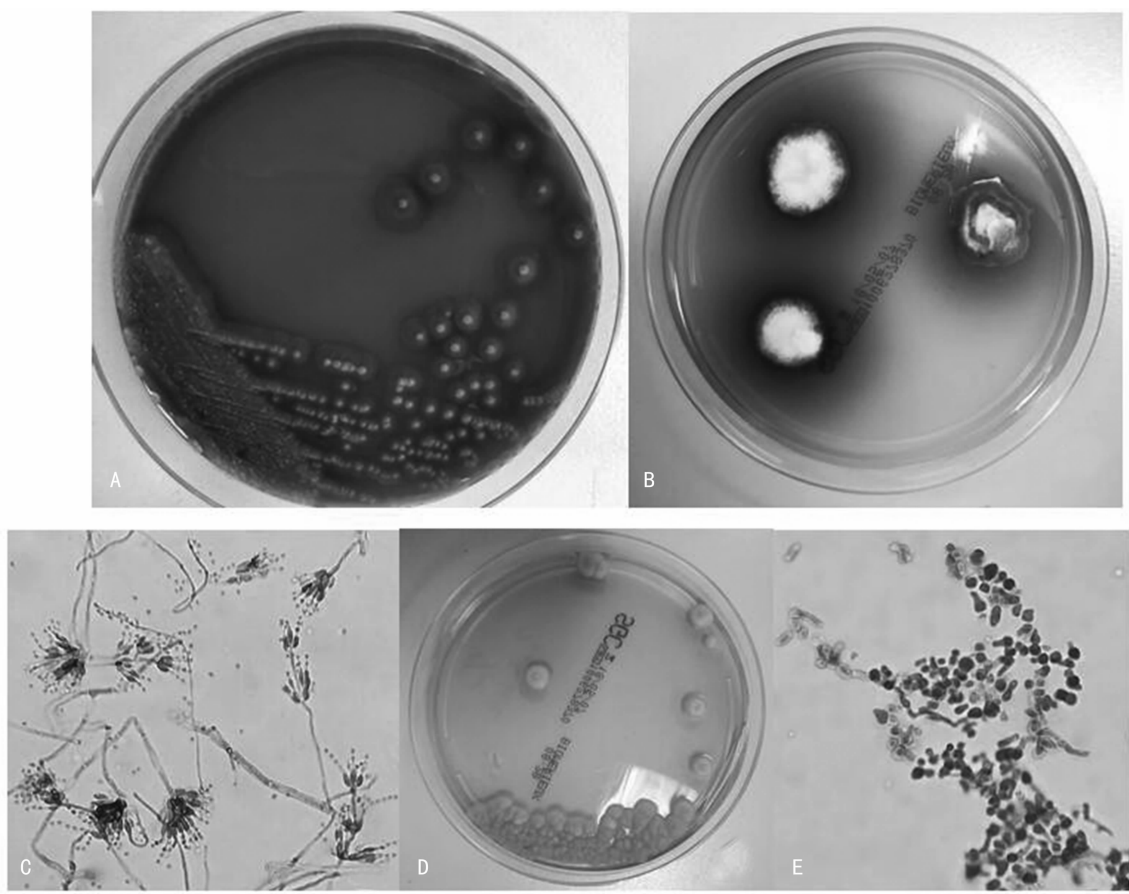
1.2.3 TM 的培养 患者血培养瓶报阳后,分别转种血培养基(BA)、巧克力培养基(CA)、沙保弱培养基(SDA)后分别置室温(25℃)及 37℃ 下培养。观察 BA、SDA 培养第 7 天的颜色和形状。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Excel2007 对数据进行整理。

2 结果

2.1 患者的相关临床资料分析 8 例非 AIDS 感染 TM 患者的科室分布如下:感染科结核病区 4 例,血液内科 2 例,重症二病区 1 例,肿瘤一病区 1 例。4 例存在基础疾病(Richter 综合征、系统性红斑狼疮、高血压、恶性淋巴瘤综合治疗后 IV 期),6 例误诊为肺结核、结核性淋巴结肿大、IgG4 相关性疾病、肺癌等。

2.2 临床表现 8 例均出现发热,4 例出现贫血,7 例出现淋巴结肿大,1 例出现肝大,2 例出现脾大,1 例出现肾囊肿,5 例出现咳嗽、咳痰,3 例出现皮疹,1 例出现消化道出血,1 例合并脓肿分枝杆菌感染,1 例合并结核分枝杆菌感染。



注:A 为 BA 中, TM 室温培养 7 d 的丝状菌落; B 为 SDA 中, TM 室温培养 7 d 的丝状菌落; C 为 TM 室温培养 7 d, 乳酸酚棉兰染色后, 采用显微镜观察(×400); D 为在 SDA 中, TM 在 37℃ 培养 7 d 呈酵母样菌落; E 为 TM 在 37℃ 培养 7 d, 乳酸酚棉兰染色后, 采用显微镜观察(×400)。

图 1 TM 在不同培养基和不同条件下的形态

2.3 实验室检查 8 例患者血常规无特异表现, 仅 4 例白细胞计数增高, 有 6 例 C 反应蛋白(CRP) 升高。肝功能损害 1 例, 肾功能损害 2 例, 低蛋白血症 1 例,

淋巴结涂片检出抗酸杆菌 1 例; 5 例患者 CD4⁺ 细胞计数为 220~300/μL, 3 例患者 CD4⁺ 细胞计数为 80/μL, 4 例 CD4⁺/CD8⁺ 降低, 4 例 CD4⁺/CD8⁺ 正

常; $CD4^+/CD8^+$ 降低患者均患有基础疾病, $CD4^+/CD8^+$ 正常者无基础疾病。4 例患者中重度贫血, 血红蛋白为 $47\sim 70\text{ g/L}$, 其中 3 例患者血小板计数减少, 为 $(2\sim 20)\times 10^9/\text{L}$ 。

2.4 影像学特点 8 例患者胸部影像(X 线或 CT)均出现肺部病变, 表现形式多样: 肺部实变 2 例, 肺野斑片状影 4 例, 结节状或索状高密度影 5 例, 出现空洞影 1 例, 胸腔积液 3 例, 淋巴结肿大 7 例, 多数患者合并有多重影像学改变。

2.5 微生物学检查 培养第 7 天, BA 为黑褐色、扁平状、菌落比较干燥、蚀琼脂, 见图 1A。室温下培养第 7 天, SDA 颜色由灰白色变成黄绿色, 菌落呈绒毛状, 整个平板均呈酒红色, 见图 1B, 表现为菌落蚀琼脂。乳酸酚棉兰染色镜下可见典型的帚状枝, 双轮或单轮生, 分生孢子卵圆形或圆形, 有明显的孢子间连体, 见图 1C。在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 培养下, 第 7 天为圆形、乳白色、表面光滑湿润、边缘整齐的酵母样菌落, 无色素生成, 菌落蚀琼脂, 表面光滑, 中间湿润, 边缘可有脑回样皱褶, 见图 1D。乳酸酚棉兰染色镜下形态为椭圆形、腊肠型酵母样孢子, 可见少量的菌丝, 见图 1E。根据以上形态学特征可鉴定为 TM。

2.6 治疗和预后 2 例肿瘤患者经抗肿瘤化疗和两性霉素 B 或伊曲康唑治疗均无好转, 其中 1 例合并脓肿分枝杆菌感染, 利用化疗药物或免疫抑制剂治疗时间为 3~6 年。3 例患者经两性霉素 B 或伊曲康唑治疗, 其中 1 例死亡, 死亡的原因主要是感染性休克合并多脏器衰竭; 另外 2 例无好转, 均建议到上级医院或外院治疗。3 例未接受抗真菌治疗, 2 例好转, 1 例建议到上级或外院治疗。以上 8 例患者中有 5 例患者病程长, 4 例无好转, 1 例死亡。

3 讨论

TM 是 AIDS 患者主要的条件致病菌之一^[5], 而 TM 病已成为继结核病和隐球菌病之后导致东南亚 AIDS 患者死亡的第 3 位疾病^[6]。近年来, 非 AIDS 患者感染 TM 的患病率在逐年增加, 该病患者症状复杂, 极具隐蔽性, 早期诊断困难, 从而可能延误正确的治疗。TM 病主要发生在我国的广西及广东地区^[7], 感染的发生常和温度和湿度有关, 患者的临床表现主要有发热、皮损、肝脾肿大、淋巴结病, 实验室检查常见贫血、血小板减少、转氨酶升高等^[8]。本研究发现, 8 例患者中有 4 例 $CD4^+/CD8^+$ 降低, 均有基础疾病, 如合并 Richter 综合征、恶性淋巴瘤等, 故机体的免疫缺陷是造成非 AIDS 患者感染 TM 的重要原因; 本研究还发现, 有 2 例患者长期使用和接受化疗药物或免疫抑制剂治疗, 可能是导致非 AIDS 患者感染 TM 的另一个重要原因。同时, 有国外学者也发现, 化疗药物或免疫抑制剂的使用能破坏单核-巨噬细胞, 从而使

患者对 TM 易感^[9]。

在治疗方面, 2 例误诊为肺结核、结核性淋巴结肿大, 且都接受抗结核治疗, 只有 1 例有效。非 AIDS 患者感染 TM 常误诊为结核病, 因临床表现、病理组织学表现与结核相似, 故早期易误诊, 但抗结核治疗不仅无效, 反而会加剧真菌感染的扩散, 加重病情^[10]。

本研究中有 1 例合并脓肿分枝杆菌感染, 合并感染的存在给 TM 的诊断和治疗增加了难度。脓肿分枝杆菌也称为非结核分枝杆菌 (NTM), 是一种快速生长型的非结核分枝杆菌, 90% 的菌株可导致人类肺部感染^[11-14], 还可导致皮肤软组织感染^[15-16]、中耳炎^[17]、关节炎^[18]、脑膜炎^[19-20]等。据刘爱玲等^[21]研究发现, 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阴性患者 NTM 与 TM 同时感染的原因可能与该患者存在少见的基因免疫缺陷有关, 如白细胞介素 (IL)-12/IL-23-干扰素 (IFN)- γ 轴系异常相关的原发性免疫缺陷, 造成细胞因子通路功能异常, 不能实现对胞内病原体的清除, 从而出现多种机会性感染。《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》^[22] 也指出, 一旦感染 NTM, 应选择 5~6 种药物联合治疗, 强化期 6~12 个月, 巩固期 12~18 个月, 在 NTM 培养结果转阴之后继续治疗 12 个月以上。结果还发现, 8 例患者中有 5 例使用抗真菌治疗, 4 例无好转, 1 例死亡, 虽然使用抗真菌治疗药物, 但是病情并不能得到好转及治愈, 可能和患者的免疫状态、使用化疗药物或免疫抑制剂以及合并感染有关。王澎等^[23] 研究表明非 AIDS 患者只要接受抗真菌治疗, 大多能得到较好的预后, 本研究与其结果不一致。非 AIDS 患者感染 TM 临床表现复杂多样, 病程较长且容易误诊, 病死率高, 故提高医务工作者对该病的认识刻不容缓。

参考文献

- [1] MOHSIN J, KHALILI S A, VAN DEN ENDE A H G G, et al. Imported Talaromycosis in Oman in Advanced HIV: A Diagnostic Challenge Outside the Endemic Areas [J]. Mycopathologia, 2017, 182(7/8): 739-745.
- [2] LE T, WOLBERS M, CHI N H, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Vietnam [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(7): 945-952.
- [3] 金颖康, 吴上志, 辜淑君, 等. 儿童非人类免疫缺陷病毒感染相关播马尔尼菲青霉菌病 15 例临床回顾分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 707-711.
- [4] 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.
- [5] 卫生部传染病标准专业委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准 [J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(4): 272-275.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 赵亮, 唐秀文, 王梅竹, 等. 中国南方地区马尔尼菲青霉菌分子流行病学初步研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2014, 30(1), 36-39.
- [9] BULTERY S P L, LE T, QUANG V M, et al. Environmental predictors and incubation period of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Vietnam[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9): 1273-1279.
- [10] MA T, CHEN R, LI X, et al. The in vitro fungicidal activity of human or macrophages against *Penicillium marneffei* is suppressed by dexamethasone[J]. Microb Phthog, 2015, 86: 26-31.
- [11] BRUCE R D, MERLIN J, LUM P J, et al. 2017 HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(10): 1601-1606.
- [12] MONTEIRO J T C, LIMA K V B, BARRETTO A R, et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex, in the Brazilian Amazon[J]. J Bras Pneumol, 2018, 44(2): 93-98.
- [13] CHOI H, JHUN B W, KIM S Y, et al. Treatment outcomes of macrolide-susceptible *Mycobacterium abscessus* lung disease[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 90(4): 293-295.
- [14] OSMANI M, SOTELLO D, ALVAREZ S, et al. *Mycobacterium abscessus* infections in lung transplant recipients: 15-year experience from a single institution[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(2): e12835.
- [15] LAENCINA L, DUBOIS V, L E MOIGNE V, et al. Identification of genes required for *Mycobacterium abscessus* growth in vivo with a prominent role of the ESX-4 locus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(5): E1002-E1011.
- [16] SUMMERS N A, KEMPKER R, PALACIO F. *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* infection after skin graft and cholecystectomy in a burn patient[J]. Int J Infect Dis, 2018, 76: 29-31.
- [17] LEE M C, SUN P L, WU T L, et al. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium abscessus* complex isolated from patients with skin and soft tissue infections at a tertiary teaching hospital in Taiwan[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10): 2782-2786.
- [18] MYOJIN S, FUKUOKA K, KANEMARU A, et al. Chronic otitis media caused by *Mycobacterium abscessus* spp. *massiliense* treated with tigecycline in a 10-year-old child[J]. Int J Infect Dis, 2018, 74: 10-12.
- [19] RAVNHOLT C, KOLPEN M, SKOV M, et al. The importance of early diagnosis of *Mycobacterium abscessus* complex in patients with cystic fibrosis[J]. APMIS, 2018, 126(12): 885-891.
- [20] GIOVANNENZE F, STIFANO V, SCOPPETTUOLO G, et al. Incidental intraoperative diagnosis of *Mycobacterium abscessus* meningeal infection; a case report and review of the literature[J]. Infection, 2018, 46(5): 591-597.
- [21] 刘爱玲, 葛瑛, 王澎, 等. 人免疫缺陷病毒抗体阴性播散性非结核分枝杆菌病合并马尔尼菲青霉菌病一例并文献复习[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 40(1): 131-135
- [22] 中华医学会结核病分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [23] 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.

(收稿日期: 2019-07-20 修回日期: 2019-11-12)

(上接第 901 页)

- [6] 吴亚玲, 祝宏, 董杰, 等. 血液核酸筛查室内质控品浓度选择的探讨[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(2): 170-171.
- [7] 陈少彬, 何子毅, 余霖, 等. 多标记室内质控品在血液核酸筛查的应用分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(4): 423-426.
- [8] 高加良, 王欢, 李文, 等. 血站核酸检测实验室的质量管理[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(7): 551-552.
- [9] 胡丽涛, 何法霖, 王薇, 等. 分子诊断质量控制面临的问题[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 466-467.
- [10] 肖艳群, 王华梁. 临床分子诊断质量管理问题及思考[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(2): 85-87.
- [11] 吕荣钰, 文飞球, 陈小文, 等. 常规基因检测阴性的地中海贫血疑似病例再行进一步基因检测仍有 7% 的阳性发现[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(4): 274-277.
- [12] 李艳, 李金明. 个体化医疗中的临床分子诊断[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 168-169.
- [13] 任来峰. 两种血凝块基因组 DNA 提取方法的比较[J]. 基层医学论坛, 2009, 13(8): 249-250.
- [14] LOW H C, SILVER M I, BROWN B J, et al. Comparison of hybridization array and roche human papillomavirus (HPV) linear array for HPV genotyping in anal swab samples[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(2): 550-556.
- [15] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 237-240.
- [16] 杨夕, 汪文明, 安刚, 等. 南川地区地中海贫血基因分型的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2830-2831.

(收稿日期: 2019-07-23 修回日期: 2019-12-03)