

艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 33 例临床研究

周国强, 肖 钢, 王 敏

(长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005)

[摘要] **目的** 了解某院艾滋病(AIDS)合并马尔尼菲青霉菌病(PSM)患者的流行病学特点、临床特征、处理及预后。**方法** 对 2008 年 1 月—2011 年 8 月该院艾滋病科 AIDS 合并 PSM 的住院患者病历资料进行回顾性研究。**结果** 共收集 33 例 AIDS 合并 PSM 患者资料, 其中 54.55% 的患者发病前一直居住于湖南, 45.45% 的患者来源于或曾经去过广东、广西、云南、福建省等传统马尔尼菲青霉菌(PM)疫区。该病最常见的临床症状、体征为以高热为主的发热(96.97%)、贫血(93.94%), 其次为咳嗽(66.67%)、脾大(63.64%)、皮疹(57.58%), 亦有淋巴结大(39.39%)和腹泻(33.33%)等症状。所有患者 CD4 + T 淋巴细胞计数均 $< 200/\text{mm}^3$, 其中 25 例(75.76%) $< 50/\text{mm}^3$, 7 例介于 $50 \sim 100/\text{mm}^3$, 1 例 $> 100/\text{mm}^3$ 。给予两性霉素 B 和伊曲康唑治疗, 总治愈好转率为 84.85%。**结论** 对 AIDS 患者, 根据其流行病学及临床特征和血培养 PM 阳性结果早期诊断 PSM, 积极治疗, 能取得满意疗效。

[关键词] 艾滋病; 人免疫缺陷病毒; 马尔尼菲青霉菌病; 马尔尼菲青霉菌; 真菌; 流行病学

[中图分类号] R512.91 R379.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)06-0413-04

A clinical study on 33 cases of Penicilliosis marneffeii in patients with acquired immunodeficiency syndrome

ZHOU Guo-qiang, XIAO Gang, WANG Min (The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the epidemiology, clinical features, treatment and prognosis of Penicilliosis marneffeii (PSM) complicated in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in a hospital. **Methods** Clinical data of AIDS inpatients with PSM between January 2008 and August 2011 were studied retrospectively. **Results** Clinical data of 33 patients were collected. Before the onset of disease, 54.55% of the patients had been living in Hunan, 45.45% came from or have ever been to *Penicillium marneffeii* (PM) endemic areas of Guangdong, Guangxi, Yunnan, and Fujian. The major clinical manifestations were fever (96.97%), anaemia (93.94%), cough (66.67%), splenomegaly (63.64%), skin rash (57.58%), lymphadenectasis (39.39%) and diarrhea(33.33%). CD4 + T lymphocyte count of all patients were $< 200/\text{mm}^3$, and the number of the patients with CD4 + count in $100 - 200/\text{mm}^3$, $50 - 100/\text{mm}^3$ and $< 50/\text{mm}^3$ ranges were 1, 7 and 25, respectively. After treated with amphotericin B and/or itraconazole, the total cure and improvement rate was 84.85%. **Conclusion** With regard to PSM complicated in AIDS patients, early diagnosis and prompt treatment can achieve ideal therapeutic effect.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; Penicilliosis marneffeii; *Penicillium marneffeii*; fungus; epidemiology

[Chin Infect Control, 2012, 11(6): 413-416]

自 1973 年第 1 例自然感染马尔尼菲青霉菌病 (Penicilliosis marneffeii, PSM) 被报道以来, 随着艾滋病 (获得性免疫缺陷综合征, acquired immunode-

ficiency syndrome, AIDS) 的出现, 大量 PSM 在东南亚地区被报道, 包括泰国、中国南部大陆 (广东、广西、云南) 以及中国台湾和香港^[1-3]。PSM 在一些

[收稿日期] 2012-02-22

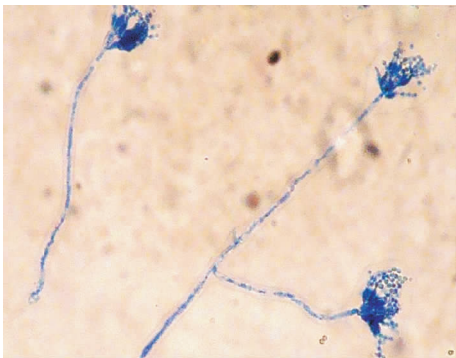
[作者简介] 周国强(1970-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 副主任医师, 主要从事感染性疾病诊治研究。

[通讯作者] 周国强 E-mail: cq5262@126.com

国家和地区已处于 AIDS 相关机会性感染的第 2、3 位。湖南与广东、广西、云南毗邻,而本院为湖南省省会唯一一所收治 AIDS 患者住院治疗的医院,每年收治来自全省各地的 AIDS 患者,现将 33 例 AIDS 合并 PSM 患者的病历资料总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2008 年 1 月—2011 年 8 月艾滋病科收治的 33 例 AIDS 合并 PSM 患者,其中男性 24 例,女性 9 例;年龄(37.23 ± 10.14)岁。所有 AIDS

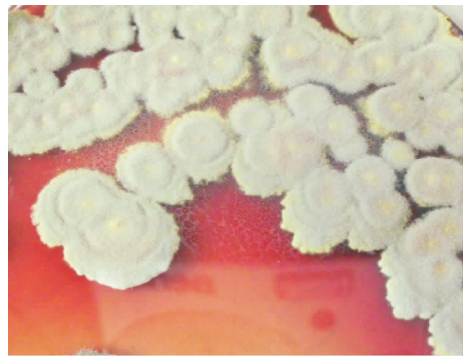


PM 室温 25℃ 培养,镜下见典型二轮生帚状枝的菌丝相

Penicillium marneffei existed the mould form at 25℃, colonies had typical broom-like branch.

患者均经省及各地州市疾病预防控制中心采用 WB 法检测,血清人免疫缺陷病毒(HIV)-1 抗体阳性。所有病例 CD4+ 计数 < 200/mm³,均处于 AIDS 期。血培养阳性 31 例(93.94%),骨髓培养阳性 1 例(3.03%),腹腔积液培养阳性 1 例(3.03%)。

1.2 诊断标准 AIDS 诊断和临床分期按照 2006 年中华医学会感染病学分会艾滋病组制定的《艾滋病诊疗指南》^[4] 进行。马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffei*, PM)培养阳性为诊断 PSM 的金标准。不同温度培养,PM 表现出双相菌特点,在 25℃ 时呈现为菌丝相,37℃ 时则为酵母相,见图 1。



PM 在 37℃ 血培养中呈乳酪样菌落,中心有脑回状皱褶的酵母相

Penicillium marneffei existed the yeast form at 37℃, blood culture showed cheese-like colonies with central gyrus-like folds.

图 1 不同温度下 PM 所表现出的双相菌特点

Figure 1 Thermally dimorphic fungus of *Penicillium marneffei*

1.3 方法 采用回顾性方法,分析患者的流行病学特点、临床表现、实验室指标、CD4+ 计数、胸部影像学改变、腹部 B 超、治疗方案和转归情况。

1.4 治疗 采用两性霉素 B 和伊曲康唑两种治疗方法。两性霉素 B 组,用两性霉素 B 作为诱导期治疗,首日 5 mg,逐步加量至 0.6~0.8 mg/(kg·d),维持 2 周后改伊曲康唑胶囊 200 mg 口服,2 次/d,共 8 周;伊曲康唑组仅给予伊曲康唑胶囊 200 mg 口服治疗,2 次/d,共 8 周。

2 结果

2.1 流行病学特点 33 例 AIDS 患者,经性传播 30 例,经血液传播(不排除同时存在性传播)2 例,母婴垂直传播 1 例。54.55%(18/33)的患者发病前一直居住于湖南;12.12%(4/33)的患者分别来自广西、云南、贵州、福建四省;33.33%(11/33)的患者发病前曾在广东、广西或云南居住过,其中 3 例在 5 年

前,8 例在 5 年内居住过。

2.2 临床表现 最常见的临床症状、体征为以高热为主的发热、贫血,其次为咳嗽、脾大、皮疹,亦有淋巴结大和腹泻等症状,详见表 1。皮疹多出现于头面部和躯干上部,典型病变呈中央坏死性脐凹样改变(图 2)。严重者口腔、咽喉部黏膜出现成片芝麻至黄豆大小白色疱疹或浅溃疡,疼痛明显。

表 1 AIDS 合并 PSM 患者主要临床表现

Table 1 Clinical manifestations of *Penicilliosis marneffei* in AIDS patients

Symptom/Sign	No. of cases	%
Fever	32	96.97
Anaemia	31	93.94
Cough	22	66.67
Splenomegaly	21	63.64
Skin rash	19	57.58
Lymphadenectasis	13	39.39
Diarrhea	11	33.33



图 2 PSM 特征性皮疹呈中央坏死性脐凹样改变

Figure 2 Skin rashes in a patient infected with *Penicillium marneffei*, some of the papules had central umbilication

2.3 实验室结果 血常规外周血白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$ 者 10 例(30.30%), $3.0 \sim 10.0$ 者 20 例(60.61%), $>10.0 \times 10^9/L$ 者 3 例(9.09%); 血红蛋白下降者 31 例, 其中轻度贫血 7 例(21.21%), 中度贫血 21 例(63.64%), 重度贫血 3 例(9.09%); 淋巴细胞 $<0.8 \times 10^9/L$ 者 25 例(75.76%); 血小板减少 24 例(72.73%)。所有患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数均 $<200/mm^3$, 其中 25 例(75.76%) $<50/mm^3$, 7 例介于 $50 \sim 100/mm^3$, 1 例 $>100/mm^3$ 。87.88% 的患者血清天门冬氨酸转氨酶(AST)升高, 42.42% 的患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)升高, 21.21% 的患者血清胆红素升高, 12.12% 的患者出现肾功能障碍。

2.4 影像学表现 X 线胸片异常 25 例(75.76%), 包括渗出病灶、纵隔淋巴结大、胸腔积液。B 超发现有腹腔积液者 11 例(33.33%), 腹腔淋巴结大 12 例(36.36%), 脾和/或肝大 25 例(75.76%)。

2.5 合并感染 25 例患者合并其他感染, 其中 12 例合并 1 种感染, 10 例合并 2 种感染, 3 例合并 3 种感染。合并的感染分别为: 口腔念珠菌病(63.64%)、分枝杆菌感染(24.24%)、疱疹病毒感染(18.18%)、慢性乙型肝炎(9.09%)、肺孢子菌肺炎(6.06%)、巨细胞病毒性视网膜炎(3.03%)。

2.6 治疗及预后 两性霉素 B 组患者 25 例(75.76%), 伊曲康唑组患者 5 例(15.14%), 两组治愈好转率分别为 96.00%(24/25)、80.00%(4/5), 总治愈好转率为 84.85%(28/33)。3 例(9.09%)患者由于确诊滞后, 未得到两性霉素 B 或伊曲康唑治疗。所有存活患者均给予伊曲康唑 200 mg/d 维持

治疗。死亡 5 例, 其中 1 例发生于两性霉素 B 治疗 3 天(逐步加量尚未达到治疗剂量), 1 例发生于伊曲康唑治疗第 6 天, 3 例为未得到两性霉素 B 或伊曲康唑治疗者。死亡患者均在死亡后获血培养阳性结果。

3 讨论

自 1973 年第 1 例淋巴瘤患者感染 PM 后, 世界各地报道 PSM 病例不断增加。PSM 多发生在东南亚及中国南部等气候温暖、潮湿地区。近年来, PSM 已成为我国内地广东、广西、云南、福建省^[5-6] AIDS 患者主要机会性感染。同时, 发病地区呈现由南向北扩展趋势, 北京、上海、四川等地区也有散在病例报道, 但多认为是南方输入性病例。研究^[7]认为, PM 可以通过竹鼠分泌(排泄)物经水流污染土壤, 人通过皮肤外伤、消化道和呼吸道而感染该菌, 并在机体免疫功能低下时发病。本组 54.55% 的患者从未到过传统 PM 疫区, 有部分患者 5 年内未涉足传统 PM 疫区。由于湖南省与传统 PM 疫区接壤, 气候条件类似, 是否本地也存在携带 PM 的竹鼠, 有待进一步确证。

PM 是一种胞内菌, 感染宿主后, 大部分被吞噬细胞吞噬, 继而在吞噬细胞内寄生、清除。PM 的清除主要依靠细胞免疫 $CD4^+$ 细胞、 $INF-\gamma$ 的相互作用。免疫力强的患者, 病变较局限, 主要表现为慢性肉芽肿; 一般免疫力患者, 病变主要表现为化脓性炎症; 而免疫力低下患者, 表现为无反应性坏死性炎症, 组织中极少或无淋巴细胞存在, 病变组织中则布满大量 PM 孢子, 临床表现为播散型 PSM。当 HIV 感染进展至艾滋病期, 细胞免疫功能愈低下, 对于 $CD4^+$ 细胞计数 $<100/mm^3$ 者, 则更易发生播散型 PSM^[8]。因而 PSM 已成为 AIDS 的临床诊断指征性疾病之一。本组病例 $CD4^+$ 细胞计数为 $1 \sim 112/mm^3$, 中位数 $27/mm^3$, $<100/mm^3$ 者占 96.97%。

播散型 PSM 常表现为 2 个或 2 个以上脏器受累, 以肺部、皮肤、肝脏、淋巴结等受累多见。本组超过半数病例表现有发热、咳嗽、脾大、贫血和皮疹。特征性皮疹在泰国和印度^[2,9]较大规模播散性 PSM 报道中比较多见, 达 80% 左右; 而在香港的一项研究^[10]中却不到 1/3; 在本研究中为 57.58%, 介于两者之间, 提示尚不能依赖该特征来诊断 PSM。其他临床特征如发热、咳嗽、腹泻均无特异性。

由于缺乏大样本研究, 血清学检测方法对 PSM

的诊断未得到普遍开展,病原学检查仍是诊断 PSM 的金标准。对于晚期的 AIDS 患者,出现发热、咳嗽、咳痰、皮疹,尤其是中央坏死性皮疹、肝脾及淋巴结大、贫血、血小板降低、肝功能异常、胸片提示肺部阴影、CD4 + 细胞低,应高度怀疑 PSM,积极进行血、骨髓、皮肤分泌物、支气管肺泡灌洗液培养或相关病理检查以明确诊断,给予合理的抗真菌治疗。血培养相对简单,阳性率也高,绝大多数病例得到确诊。若要更早期确诊,则多依赖组织活检。

如果未得到及时的诊断与治疗,播散型 PSM 的病死率达 75% 以上。本组病例由于专科特点,84.85% 得到及时诊断和治疗,预后良好,但仍有 5 例(15.15%)死亡。

尽管没有针对双相真菌标准的药敏试验,但许多研究认为,对于体外分离的 PM,其对 5-氟胞嘧啶、咪康唑、酮康唑、伊曲康唑均敏感,而氟康唑的体外活性最低,两性霉素 B 为中介敏感。对于中、轻度 AIDS 合并 PSM 的患者,伊曲康唑可作为首选药。而对于重度 AIDS 合并 PSM 的患者,则应先给予两性霉素 B(0.6 mg/kg)静脉用药 2 周,继伊曲康唑 200 mg,2 次/d 的治疗。此疗法可以使 97% 的患者取得良好效果^[11]。由于样本量不足,本研究未对两性霉素 B 组及伊曲康唑组的治愈好转率进行统计学比较。对于两性霉素 B 不能耐受者,伊曲康唑(口服或静脉使用)作为诱导治疗是否可以取得满意疗效,有待更多资料作进一步研究。有研究^[5]认为氟康唑作为诱导期治疗亦有较好疗效。本研究未作专门对照,但在治疗其他真菌感染,使用氟康唑较长疗程后,仍有患者出现 PSM;而在两性霉素 B 及伊曲康唑诱导治疗后并坚持维持治疗者中未发生此现象,提示氟康唑治疗 PSM 的疗效仍有待探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Duong T A. Infection due to *Penicillium marneffe*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases[J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(1): 125 - 130.
- [2] Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in southeast Asia[J]. Lancet, 1994, 344 (8915): 110 - 113.
- [3] Wong K H, Lee S S. Comparing the first and second hundred AIDS cases in Hong Kong[J]. Singapore Med J, 1998, 39(6): 236 - 240.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(2): 133 - 134.
- [5] 李凌华,唐小平,蔡卫平. 101 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的临床研究[J]. 中国艾滋病性病, 2008, 14(1): 12 - 14.
- [6] 刘宝荣,叶寒辉. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 15 例临床分析[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(3): 51 - 52.
- [7] Vanittanakom N, Cooper C R Jr, Fisher M C, et al. *Penicillium marneffe* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(1): 95 - 110.
- [8] Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson K E, et al. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffe* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus[J]. N Engl J Med, 1998, 339(24): 1739 - 1743.
- [9] Ranjana K H, Priyokumar K, Vingh T J, et al. Disseminated *Penicillium marneffe* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India[J]. J Infect, 2002, 45(4): 268 - 271.
- [10] Wu T C, Chan J W, Nq C K, et al. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffe* infections: a series from 1994 to 2004[J]. Hong Kong Med J, 2008, 14(2): 103 - 109.
- [11] Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, et al. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffe* infection in human immunodeficiency virus-infected patients[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(5): 1107 - 1110.