DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20264459

·论著·

马尔尼菲篮状菌病 104 例的临床特征分析

谢思思[1,2],李柳村[2],罗 红[2],李 川[1],袁海芳[1],郭 婷[2]
(1.湖南省康复医院呼吸与危重症医学科,湖南 长沙 410007;2.中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科,湖南 长沙 410011)

[摘 要] **目的** 分析马尔尼菲篮状菌病(TSM)的临床特征、诊断、治疗与预后,并比较人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性与 HIV 阴性患者的差异,以加强对该病免疫发病机制的认识。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2025 年 12 月中南大学湘雅二医院收治的 104 例 TSM 确诊病例的临床资料。描述其流行病学特点和基本情况,并根据 HIV 感染状态分为 HIV 阳性组(61 例)和 HIV 阴性组(43 例),比较两组患者的临床特征、实验室与影像学表现及预后。**结果** 104 例患者中,男性 79 例(76.0%),中位年龄 49 岁,主要来自湖南省(100 例,96.2%),以农民(47 例,45.2%)为主。43 例(41.3%)为 HIV 阴性患者,其常见基础疾病包括自身免疫性疾病、糖尿病、结核病等。临床表现以发热(76.0%)、淋巴结肿大(70.2%)、恶心/腹痛/腹泻(55.8%)、咳嗽和咳痰(50.0%)最常见。病原学诊断主要依靠分子生物学检测(76.9%)和培养(57.7%)。实验室检查显示,HIV 阴性组患者白细胞计数、淋巴细胞绝对值、C 反应蛋白(CRP)水平以及 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、自然杀伤(NK)细胞计数均高于 HIV 阳性组(均 $P<0.05$),HIV 阳性组的(1,3)-β-D-葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)阳性率高于 HIV 阴性组(均 $P<0.05$)。影像学方面,HIV 阳性组患者肺结节及腹腔/腹膜后淋巴结肿大的发生率更高($P<0.05$),而 HIV 阴性组患者肺实变和胸腔积液发生率更高(均 $P<0.05$)。99 例临床结局明确患者中,86 例(86.9%)好转出院,13 例(13.1%)死亡。与 HIV 阳性组相比,HIV 阴性组的复发再入院率及病死率均更高(均 $P<0.05$)。**结论** TSM 临床表现复杂,HIV 阳性与 HIV 阴性 TSM 患者在免疫状态、影像学表现及预后方面差异显著。结合损伤反应框架(DRF)分析,HIV 阳性患者以严重免疫缺陷所致的播散性病变为主,而 HIV 阴性患者更易出现与免疫功能相对保留相关的炎症性损伤,且后者预后更差。临床应加强对 HIV 阴性 TSM 患者的重视,早期借助分子诊断技术明确病原,并在抗真菌治疗中关注宿主免疫状态的个体差异。

[关 键 词] 马尔尼菲篮状菌病;人类免疫缺陷病毒;艾滋病;临床特征;损伤反应框架
[中图分类号] R512.91

Analysis of the clinical characteristics of 104 patients with talaromycosis

Xie Sisi[1,2], *Li Liucun*[2], *Luo Hong*[2], *Li Chuan*[1], *Yuan Haifang*[1], *Guo Ting*[2](1. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hunan Provincial Rehabilitation Hospital, Changsha* 410007, *China*; 2. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha* 410011, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognosis of talaromycosis (TSM) and to compare the differences between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients, aiming to improve the understanding of its immunopathogenesis. **Methods** The clinical data of 104 patients with confirmed TSM admitted to the Second Xiangya Hospital of Central South University from January 2015 to December 2025 were retrospectively analyzed. Their epidemiological characteristics and general information were described. Patients were divided into an HIV-positive group (61 cases) and an HIV-negative group (43 cases) based on HIV infection status. Clinical characteristics, laboratory and imaging findings, and prognosis were compared between the two groups. **Results** Among the 104 patients, 79 (76.0%) were male, with a median age of 49

[收稿日期] 2026－04－14
[作者简介] 谢思思(1990－),女(汉族),湖南省湘乡市人,主治医师,主要从事呼吸与危重症医学及呼吸康复研究。
[通信作者] 郭婷 E-mail:guotingxy@csu.edu.cn

years. Most patients were from Hunan Province (100 cases, 96.2%), and farmers were the predominant occupation group (47 cases, 45.2%). 43 patients (41.3%) were HIV-negative, and their common underlying diseases included autoimmune diseases, diabetes mellitus, tuberculosis, etc. The most common clinical manifestations were fever (76.0%), lymphadenopathy (70.2%), nausea/abdominal pain/diarrhea (55.8%), and cough and sputum production (50.0%). Etiological diagnosis mainly relied on molecular biological testing (76.9%) and culture (57.7%). Laboratory tests showed that white blood cell count, absolute lymphocyte count, C-reactive protein (CRP) levels, and $CD4^+$ T-cell, $CD8^+$ T-cell, and NK-cell counts were higher in the HIV-negative group than in the HIV-positive group (all $P<0.05$). The positivity rates of the (1,3)-β-D-glucan test (G test) and galactomannan antigen test (GM test) were higher in the HIV-positive group than in the HIV-negative group (both $P<0.05$). Regarding imaging findings, pulmonary nodules and abdominal/retroperitoneal lymphadenopathy were more common in the HIV-positive group ($P<0.05$), whereas pulmonary consolidation and pleural effusion were more frequent in the HIV-negative group (both $P<0.05$). Among the 99 patients with known clinical outcomes, 86(86.9%) were discharged with improvement and 13(13.1%) died. Compared with the HIV-positive group, the HIV-negative group had higher rates of recurrence-related readmission and mortality (both $P<0.05$). **Conclusion** TSM has complex clinical manifestations, and HIV-positive and HIV-negative patients with TSM differ significantly in immune status, imaging findings, and prognosis. Analysis based on the damage-response framework (DRF) suggests that HIV-positive patients primarily exhibit disseminated lesions due to severe immunodeficiency, whereas HIV-negative patients are more prone to inflammatory damage associated with relatively preserved immune function and have a poorer prognosis. Clinicians should pay greater attention to the HIV-negative patients with TSM, identify the causative pathogen early using molecular diagnostic techniques, and consider individual differences in host immune status during antifungal therapy.

[**Key words**] talaromycosis; human immunodeficiency virus; acquired immunodeficiency syndrome; clinical characteristics; damage-response framework

马尔尼菲篮状菌病(talaromycosis, TSM)是一种由马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffei*, TM)感染导致的严重侵袭性真菌病,流行于东南亚地区及我国南方地区,好发于人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者[1-2]。然而,随着艾滋病(AIDS)患者高效抗逆转录病毒疗法的普及与临床诊断技术的迭代升级,TSM 的流行病学特征已发生显著变迁,HIV 阳性患者的 TSM 发病率呈逐年下降趋势,而免疫功能受损[如抗干扰素 γ(interferon-γ, IFN-γ)自身抗体综合征、原发性免疫缺陷、自身免疫性疾病、器官移植、肿瘤、使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂等]的 HIV 阴性患者 TSM 发病率却迅速上升[3-4]。

损伤反应框架(damage-response framework, DRF)是阐释微生物-宿主相互作用、定义真菌感染致病机制的经典理论体系[5-6],该框架突破了对传统"毒力决定致病性"的认知,强调感染性疾病损伤既可来源于病原体的直接作用,也可来源于宿主免疫应答介导的损伤,适用于解析各类侵袭性真菌感染的机制与临床特征[7-8]。相较于其他真菌疾病,DRF 可为不同免疫背景下 TSM 的临床异质性提供理论视角。TM 为温度依赖性双相真菌,其独特的巨噬细胞内寄生生活方式是其区别于多数侵袭性真菌的核心特征,其分生孢子被宿主单核-巨噬细胞吞噬后可快速完成菌丝相-酵母相形态转换,借助吞噬小体耐受机制逃逸宿主固有免疫杀伤,在细胞内持续增殖、扩散,直接造成组织侵袭与结构损伤,构成 TSM 特异性的"微生物损伤"[9-10]。与此同时,不同免疫状态宿主对 TM 的应答模式截然不同:HIV 阳性患者以 $CD4^+$ T 细胞显著耗竭、免疫严重缺陷为核心特征[11-12],多表现为真菌大量增殖和全身播散性损伤;相较于 HIV 阳性患者,部分 HIV 阴性患者的细胞免疫功能相对保留,感染后易触发过度炎症反应,引发免疫介导的组织损伤,形成"宿主反应性损伤"[13]。DRF 有助于解释两类人群可能存在的不同致病主导环节,弥补传统机制无法解释临床异质性的不足。

当前临床实践中,TSM 因症状、体征缺乏特异性而误诊率高,易延误诊疗[14]。现阶段国内外针对 TSM 的研究多为小样本或个案,缺乏统一理论框架下的分层对比,尤其缺少基于 DRF 对 HIV 阳性与阴性两类核心人群临床特征、治疗反应及预后差异的系统性解析,无法有效指导个体化诊疗策略的制定。基于此,本研究依托 DRF 核心理论,聚焦以湖南地区患者为主的 TSM 临床真实数据,回顾性分

析中南大学湘雅二医院近 11 年 104 例 TSM 患者资料，以“微生物损伤－宿主免疫反应”为核心视角，分层对比 HIV 阳性与阴性两组人群的临床表现、实验室检查、治疗及预后差异，为优化早期识别和分层诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2015 年 1 月—2025 年 12 月中南大学湘雅二医院收治并确诊为 TSM 的 104 例患者的临床资料。纳入标准：①每例患者均经过血培养、支气管肺泡灌洗液等标本培养、组织活检病理或二代测序（next-generation sequencing，NGS）检测确诊，包括宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing，mNGS）、靶向二代测序（targeted next-generation sequencing，tNGS）；②临床资料完整。排除年龄＜18 岁者。

1.2 数据收集 采用回顾性研究方法，完整收集患者的临床资料，分析其基础信息、临床表现、确诊方式、实验室检查、影像学检查、治疗及转归情况，并对相关文献进行回顾。发病至确诊时间为出现 TSM 相关临床症状至病原学明确诊断的时间。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。连续变量以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）或中位数（四分位数）[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，分类变量以例（%）表示。符合正态分布的连续变量组间比较采用独立样本 t 检验，不符合正态分布的连续变量组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验，分类变量采用 χ^2 检验或 *Fisher* 确切概率法。$P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 共纳入 104 例 TSM 确诊病例，其中男性 79 例，女性 25 例。确诊病例主要来自湖南省（96.2%），中位发病年龄为 49（34，57）岁，平均年龄（46.57 ± 15.16）岁，在职业分布上，以农民为主（45.2%）。HIV 感染患者 61 例（58.7%），HIV 阴性患者 43 例（41.3%）。在 HIV 阴性患者中，常见基础疾病或免疫抑制相关因素包括自身免疫性疾病、糖尿病、结核病、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）/尘肺、淋巴瘤或其他肿瘤、糖皮质激素及免疫抑制剂使用，以及器官移植等，器官移植患者中以肾移植多见（5 例），另 1 例为肝移植。见表 1。仅 29 例患者完善 IFN-γ 自身抗体检测，1 例确诊为抗 IFN-γ 自身抗体综合征。

表 1 104 例 TSM 患者基本临床资料

Table 1 General clinical data of 104 patients with TSM

基本信息	例数	构成比（%）
性别		
男性	79	76.0
女性	25	24.0
职业		
农民	47	45.2
在职非农（工人/职员、学生）	32	30.8
其他/无业（自由职业/退休）	25	24.0
地区		
湖南省	100	96.2
江西省	4	3.8
基础疾病/免疫状态		
HIV 感染/AIDS	61	58.7
HIV 阴性	43	41.3
自身免疫病	10	9.6
糖尿病	10	9.6
结核病	9	8.7
COPD/尘肺	9	8.7
乙型病毒性肝炎/肝硬化	9	8.7
使用糖皮质激素及免疫抑制剂	8	7.7
淋巴瘤/肿瘤	8	7.7
移植	6	5.8
高血压病	3	2.9
肾病综合征	1	1.0
粒细胞减少症	1	1.0

注：部分患者合并多种基础疾病。

2.2 临床特征 104 例患者中，79 例（76.0%）患者出现发热，以高热为主，平均体温 39 ℃，最高体温 42 ℃，73 例（70.2%）患者存在不同部位淋巴结肿大（以颈部、纵隔、腹膜后淋巴结肿大为主），52 例（50.0%）存在咳嗽、咳痰，其他常见症状包括呼吸急促/喘息、呼吸衰竭、恶心/腹痛/腹泻、皮疹、乏力、神经系统症状、全身溶骨表现、口腔溃疡、脓肿、咽痛、咯血。皮疹主要表现为颜面部、躯干、四肢或全身皮肤丘疹，伴瘙痒，呈红色，可隆起于皮肤表面，部分呈簇集性分布，部分皮疹中央可见脐凹，随后出现糜烂、结痂，部分皮疹形成堤状或火山口样溃疡。另有 8 例患者出现多发皮肤肿块或脓肿样改变，部分病灶穿刺可抽出咖啡色液体。两组患者临床特征比较：HIV 阳性 TSM 组恶心/腹痛/腹泻、淋巴结肿大、乏力的发生率和播散型感染比例高于 HIV 阴性 TSM 组（均 $P<0.05$）；两组间其他临床表现比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。见表 2。104 例患者发病至确诊时

间为 35(20,68)d,其中 HIV 阴性 TSM 组为 48(20,82)d,HIV 阳性 TSM 组为 33(20,68)d,两组时间比较,差异无统计学意义($Z=-1.033$,$P=0.301$)。

2.3 确诊方式 104 例患者通过培养、分子生物学检测或病理学检查的方式明确病原学诊断,具体诊断方式详见表 3。

表 2 两组 TSM 患者临床特征比较[例(%)]

Table 2 Comparison of clinical characteristics between the two groups of patients with TSM (No. of cases [%])

项目	全部($n=104$)	HIV 阳性 TSM 组($n=61$)	HIV 阴性 TSM 组($n=43$)	χ^2	P
发热	79(76.0)	44(72.1)	35(81.4)	1.185	0.276
咳嗽、咳痰	52(50.0)	26(42.6)	26(60.5)	3.212	0.073
呼吸衰竭	32(30.8)	17(27.9)	15(34.9)	0.583	0.445
呼吸急促/喘息	28(26.9)	13(21.3)	15(34.9)	2.361	0.124
咯血	2(1.9)	1(1.6)	1(2.3)	-	1.000[a]
咽痛	4(3.8)	3(4.9)	1(2.3)	-	0.641[a]
口腔溃疡	5(4.8)	5(8.2)	0(0)	-	0.075[a]
恶心/腹痛/腹泻	58(55.8)	46(75.4)	12(27.9)	23.072	<0.001
淋巴结肿大	73(70.2)	50(82.0)	23(53.5)	9.777	0.002
皮肤损伤	36(34.6)	21(34.4)	15(34.9)	0.002	0.961
全身溶骨表现	6(5.8)	1(1.6)	5(11.6)	-	0.079[a]
乏力	12(11.5)	11(18.0)	1(2.3)	-	0.014[a]
头痛、头晕	9(8.7)	4(6.6)	5(11.6)	-	0.483[a]
体重下降	6(5.8)	5(8.2)	1(2.3)	-	0.397[a]
播散型	85(81.7)	55(90.2)	30(69.8)	7.027	0.008

注:a 表示采用 *Fisher* 确切概率法,- 表示无数值。播散型 TSM 指病原学明确诊断,可累及皮肤和黏膜,也可累及呼吸系统、消化系统和淋巴系统等,出现全身症状,如发热、皮疹、腹痛及腹胀等。

表 3 104 例 TSM 患者病原学确诊方式

Table 3 Pathogen diagnosis method of 104 patients with TSM

诊断方式	例数	构成比(%)
培养	60	57.7
血培养	36	34.6
痰/支气管肺泡灌洗液培养	12	11.5
脓液培养	6	5.8
腹腔积液培养	1	1.0
骨髓培养	5	4.8
分子生物学	80	76.9
血 mNGS	45	43.3
痰/支气管肺泡灌洗液 tNGS	32	30.8
淋巴结 tNGS	1	1.0
脑脊液 tNGS	1	1.0
脓液 tNGS	1	1.0
病理	4	3.8
肺活检	1	1.0
淋巴结活检	2	1.9
皮肤包块活检	1	1.0

注:其中 TM 血 mNGS 阳性判定阈值为标准化每百万序列读数(reads per million, RPM)≥ 1,其他 tNGS 阳性判定阈值为均一化序列数≥10,并由两名经验丰富的临床医生或临床微生物学家独立评估患者的病史、症状、免疫状态及其他实验室检查结果[15]。部分患者采用多种方式确诊。

2.4 实验室检查 HIV 阴性 TSM 组患者白细胞计数、淋巴细胞绝对值、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、$CD4^+$ T 淋巴细胞计数、$CD8^+$ T 淋巴细胞计数、自然杀伤(NK)细胞计数均高于 HIV 阳性 TSM 组(均 $P<0.05$);HIV 阳性 TSM 组患者(1,3)-β-D-葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)阳性率均高于 HIV 阴性 TSM 组(均 $P<0.05$);两组间的其他实验室指标比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。104 例患者中仅 29 例完善 IFN-γ 自身抗体检查,检测率较低。

2.5 影像学检查 95 例患者行肺部高分辨 CT 检查(HIV 阳性 TSM 组 58 例,HIV 阴性 TSM 组 37 例),其中以肺结节样改变、斑片状浸润及纵隔淋巴结肿大最为常见,部分患者可见肺实变、空洞、胸腔积液、磨玻璃影病灶等改变。55 例行腹部 CT 检查(HIV 阳性 TSM 组 44 例,HIV 阴性 TSM 组 11 例),主要表现为肝脾大及腹腔/腹膜后淋巴结肿大。两组患者影像学对比中,HIV 阳性 TSM 组患者肺结节、腹腔/腹膜后淋巴结肿大发生率高于 HIV 阴性 TSM 组,HIV 阴性 TSM 组的肺实变、胸腔积液发生率高于 HIV 阳性 TSM 组(均 $P<0.05$)。两组间其他

影像学表现比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。见表 5。

表 4 两组 TSM 患者实验室指标比较

Table 4 Comparison of laboratory indicators between the two groups of patients with TSM

项目	全部（$n=104$）	HIV 阳性 TSM 组（$n=61$）	HIV 阴性 TSM 组（$n=43$）	$Z/t/\chi^2$	P
白细胞计数（$\times10^9$/L）	5.56(3.70,8.92)	4.43(3.20,5.70)	11.9(7.11,18.20)	−5.514	<0.001
淋巴细胞绝对值（$\times10^9$/L）	0.61(0.35,1.14)	0.45(0.25,0.69)	0.97(0.69,1.79)	−5.085	<0.001
中性粒细胞比值（%）	82(74,87)	80.9(74.0,86.7)	83.0(78.7,88.0)	−0.456	0.649
CRP（mg/L）	60.3(19.2,105)	33.0(19.0,75.0)	92.8(60.3,135.0)	−3.100	0.002
PCT（ng/mL）	0.33(0.15,0.88)	0.31(0.11,1.30)	0.228(0.17,0.76)	−0.229	0.819
ESR（mm/h）	68.1±33.5	69.5±31.8	65.6±36.8	−0.504	0.615
$CD4^+$ T 淋巴细胞（cells/μL）	31(11,245)	16(9,30)	354(254,468)	−7.459	<0.001
$CD8^+$ T 淋巴细胞（cells/μL）	55(17,175)	38(16,125)	174(55,266)	−3.334	<0.001
NK 细胞（cells/μL）	51(24,114)	37(23,70)	119(51,156)	−3.602	<0.001
G 试验阳性#[例（%）]	48(50.5)	37(68.5)	11(26.8)	16.204	<0.001
GM 试验阳性※[例（%）]	37(39.8)	33(61.1)	4(10.3)	24.446	<0.001

注：PCT 为降钙素原，ESR 为红细胞沉降率。# 表示共 95 例患者完善 G 试验，其中 HIV 阳性 TSM 组 54 例，HIV 阴性 TSM 组 41 例；※表示共 93 例患者完善 GM 试验，其中 HIV 阳性 TSM 组 54 例，HIV 阴性 TSM 组 39 例。

表 5 两组 TSM 患者肺部及腹部影像学表现[例（%）]

Table 5 Pulmonary and abdominal imaging findings in the two groups of patients with TSM (No. of cases [%])

项目	全部	HIV 阳性 TSM 组	HIV 阴性 TSM 组	χ^2	P
肺部高分辨 CT 表现#					
斑片状浸润病灶	47(49.5)	25(43.1)	22(59.5)	2.418	0.120
肺实变	22(23.2)	7(12.1)	15(40.5)	10.290	0.001
肺结节	47(49.5)	34(58.6)	13(35.1)	4.984	0.026
磨玻璃影	8(8.4)	6(10.3)	2(5.4)	−	0.477[a]
纵隔淋巴结肿大	50(52.6)	35(60.3)	15(40.5)	3.554	0.059
空洞	11(11.6)	4(6.9)	7(18.9)	−	0.102[a]
胸腔积液	24(25.3)	6(10.3)	18(48.6)	17.554	<0.001
多形性病变	4(4.2)	1(1.7)	3(8.1)	−	0.296[a]
胸膜增厚	3(3.2)	1(1.7)	2(5.4)	−	0.558[a]
腹部 CT 表现※					
肝脾肿大	41(74.5)	33(75.0)	8(72.7)	0.024	0.877
腹腔/腹膜后淋巴结肿大	45(81.8)	40(90.9)	5(45.5)	12.222	<0.001

注：# 表示共 95 例行肺部高分辨 CT 检查，其中 HIV 阳性 TSM 组 58 例，HIV 阴性 TSM 组 37 例；※表示 55 例行腹部 CT 检查，其中 HIV 阳性 TSM 组 44 例，HIV 阴性 TSM 组 11 例。a 表示采用 *Fisher* 确切概率法，− 表示无数值。

2.6 患者治疗情况 104 例中有 81 例在诱导期采用两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质体进行静脉滴注治疗，在患者耐受良好的情况下逐步增加至标准治疗剂量两性霉素 B[（0.5～0.7）mg/kg，1 次/d]及两性霉素 B 脂质体（3～5）mg/kg，1 次/d，连续治疗 2 周，随后序贯静滴伏立康唑首日 6 mg/kg，1 次/12 h；其后 4 mg/kg，1 次/12 h。或口服首日 400 mg，1 次/12 h；其后 200 mg，1 次/12 h。或伊曲康唑 200 mg，1 次/12 h 口服。12 例治疗方案为静脉滴注或口服伏立康唑，首剂为 6 mg/kg，自次日起剂量调整为 4 mg/kg。2 例治疗方案为伊曲康唑 200 mg，1 次/12 h 口服。9 例未使用抗真菌药物的患者中，4 例好转，3 例死亡，2 例转院后失访。见表 6。

表 6　TSM 患者治疗情况(例)

Table 6　Treatment characteristics of patients with TSM (No. of cases)

治疗方案	例数	好转	死亡	转院后失访
诱导期:两性霉素 B	28	24	4	1
巩固期:伏立康唑(口服)	15	13	1	1
伏立康唑(静滴)	13	10	3	0
诱导期:两性霉素 B 脂质体	17	13	4	0
巩固期:伏立康唑(口服)	11	9	2	0
伏立康唑(静滴)	6	4	2	0
诱导期:两性霉素 B	22	21	0	1
巩固期:伊曲康唑	22	21	0	1
诱导期:两性霉素 B 脂质体	14	14	0	0
巩固期:伊曲康唑	14	14	0	0
伏立康唑	12	9	2	1
伊曲康唑	2	2	0	0
未使用抗真菌药物	9	4	3	2

注:好转指临床症状、体征及影像学改善。

2.7　*临床结局*　104 例患者中 5 例因转院失访,共分析 99 例 TSM 患者的临床结局。其中,HIV 阴性 TSM 组复发再入院率、病死率均高于 HIV 阳性 TSM 组(均 $P<0.05$)。HIV 阳性 TSM 组好转出院率高于 HIV 阴性 TSM 组($P<0.05$)。见表 7。

表 7　两组 TSM 患者的结局指标比较[例(%)]

Table 7　Comparison of the outcome measures between the two groups of patients with TSM (No. of cases [%])

结局指标	全部($n=99$)	HIV 阳性 TSM 组($n=56$)	HIV 阴性 TSM 组 ($n=43$)	χ^2	P
好转出院	86(86.9)	52(92.9)	34(79.1)	4.053	0.044
死亡	13(13.1)	4(7.1)	9(20.9)	4.053	0.044
复发再入院#	17(19.8)	5(9.6)	12(35.3)	8.547	0.003

注:复发指治愈后再次出现 TSM 典型症状及影像学改变,且病原学再次阳性。# 表示复发再入院率以好转出院患者为分母(全部 86 例,HIV 阳性组 52 例,HIV 阴性组 34 例)。

3　讨论

TSM 是一种由 TM 引起的侵袭性真菌病,既往被认为是东南亚和我国南方地区的区域性流行病,且主要发生于严重免疫缺陷的 HIV 感染者,每年大约 17 300 例诊断为 TM 感染,报告的死亡率极高[1, 2, 16]。然而,随着研究的深入和临床认识的提高,HIV 阴性 TSM 的报道日益增多[17]。目前国内外相关研究多限于临床表型描述及小样本分析,缺乏统一理论框架支撑的机制对比,亦少见整合真菌血清学指标、确诊时间及播散分型等资料的系统性差异分析。本研究对单中心积累的 104 例 TSM 患者临床资料进行全面回顾性分析,系统描述了中国湖南地区 TSM 的流行病学、临床特征、诊断策略及预后方面的特点,并首次在较大样本队列中系统应用 DRF。与研究从"微生物损伤-宿主免疫应答失衡"双向维度解析两类人群的差异化致病机制[8]一致,并结合 $CD4^+$ T 淋巴细胞、G 试验、GM 试验、确诊时间、播散比例及病死率等量化指标,揭示两组患者在临床特征方面的差异。研究进一步提示,HIV 阴性 TSM 患者炎症反应更剧烈、预后更差,且诊断相对延迟,这些发现为 TSM 个体化分层诊疗及早期干预提供了真实世界证据。

既往国内 TSM 研究多集中于广东、广西等传统高发区[18],本研究发现该病在湖南地区并不罕

见，其中 HIV 阴性 TSM 患者占比 41.3%，与早期报道以 HIV 阳性 TSM 患者为绝对主体不同[19]。本研究补充了湖南地区 TSM 患者的临床资料，患者以中老年男性农民为主，可能与 TM 在土壤环境中存在/存活、男性户外活动更多、暴露风险更高有关。湖南亚热带湿润气候适宜 TM 生长繁殖，也佐证了该病的区域流行性[20]。

HIV 阴性 TSM 患者的基础疾病及免疫抑制相关因素较为多样，以自身免疫性疾病、糖尿病、慢性肺部疾病（COPD/尘肺）、结核病、肿瘤以及器官移植后状态最为常见，与近期国内外的研究[3]趋势一致。上述基础疾病或其治疗过程（如使用糖皮质激素、免疫抑制剂）均可导致细胞免疫功能受损，削弱宿主抗真菌免疫防御，从而为 TM 的侵袭、增殖提供有利条件。此外，本组中仅 29 例完善了抗 IFN-γ 自身抗体检测，发现 1 例阳性。抗 IFN-γ 自身抗体综合征是近年来被认识的、主要发生于亚洲成人的一种重要的 HIV 阴性 TSM 患者易感因素，可导致成人免疫缺陷[21-23]。本研究中抗 IFN-γ 自身抗体检测率低，考虑与临床认识不足、未常规筛查相关，提示临床医生对于无明确免疫抑制因素的 HIV 阴性 TSM 患者，可考虑完善抗 IFN-γ 自身抗体检测，减少隐匿性免疫缺陷的漏诊。在临床表现方面，发热（76.0%）、淋巴结肿大（70.2%）、恶心/腹痛/腹泻（55.8%）、咳嗽和咳痰（50.0%）是 TSM 患者最常见的症状/表现。皮肤损伤的发生率（34.6%）虽不及前者常见，但其特征性表现，如中央有脐凹的丘疹或火山口样溃疡等，对临床早期识别 TSM 具有重要提示价值。然而，仍有部分患者表现不典型，皮肤损伤中有 8 例表现为肿块或脓肿，部分患者表现为全身溶骨病变（5.8%）等，增加了诊断难度。

本组患者确诊手段呈多元化，传统培养确诊占比 57.7%，仍是诊断的金标准，但耗时长（通常需 7～14 d），且检出结果易受标本质量影响，难以满足重症患者快速明确病原的需求。分子生物学检测（mNGS/tNGS）占比达 76.9%，是目前常见的辅助诊断方法。对于诊断不明的患者，特别是病情危重需尽快明确病原体者，mNGS/tNGS 可作为补充诊断手段。此外，病理活检可获取特征性组织学病理学证据，在 TSM 与肺结核、淋巴瘤、肺部恶性肿瘤等疾病的鉴别诊断中具备不可替代的临床价值。

既往研究较少报道 HIV 阳性与阴性 TSM 患者的临床及预后差异，本研究发现，HIV 阳性与阴性 TSM 患者在临床表现、实验室指标、影像学特征及临床结局等多个维度存在显著差异，而 DRF 为理解上述差异的病理机制提供了理论依据。DRF 理论明确，感染性疾病的临床表型与预后由病原体直接损伤和宿主免疫反应损伤的动态平衡共同决定，免疫严重缺陷可导致病原体清除障碍、侵袭损伤加重，免疫功能相对保留可诱发过度炎症，造成自身组织损伤，而 TM 作为典型的 DRF 第 4 类病原体，可在两种免疫失衡状态下致病[10, 24]，本研究数据为该理论在 TSM 领域的临床应用提供了真实世界数据。

在 HIV 阳性患者中，$CD4^+$ T 淋巴细胞严重耗竭，导致免疫系统处于功能严重缺陷状态。实验室检查显示，该组患者白细胞计数、淋巴细胞绝对值及各淋巴细胞亚群（$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、NK 细胞）计数均显著低于 HIV 阴性组，直接反映了其深度的细胞免疫抑制。同时，数据分析显示 HIV 阳性 TSM 组 G 试验、GM 试验阳性率更高，且播散型感染占比高于 HIV 阴性组，提示 HIV 阳性宿主因严重细胞免疫缺陷，无法有效清除胞内寄生的 TM，导致真菌在体内持续增殖、经血流播散至全身多脏器，这可能也是该组患者更易进展为全身播散型感染的重要机制。这种免疫清除能力缺陷，使得真菌易于血行播散，在影像学上表现为更高的肺结节（58.6% VS 35.1%）及腹腔/腹膜后淋巴结肿大（90.9% VS 45.5%）发生率。值得注意的是，本组 HIV 阳性患者自发病至确诊的间隔时间更短，可能得益于 HIV 阳性人群 TSM 筛查意识高、临床预警阈值低，可实现早期识别、早期干预。尽管该组患者播散型感染占比大，但病死率仅为 7.1%，相对偏低，进一步提示重度免疫抑制状态下宿主无法启动强效炎症应答，免疫介导的继发性组织损伤较轻，疾病损伤可能以真菌直接侵袭损伤为主。

与之相对，在 HIV 阴性 TSM 患者中，尽管常合并自身免疫性疾病、糖尿病、肿瘤等基础疾病或处于免疫抑制状态，但其整体免疫功能并未完全耗竭，仍保留一定的免疫应答能力。然而，这种免疫功能相对保留的状态在应对感染时可能出现过度反应。实验室检查中更高的 CRP 水平提示其系统性炎症反应更为剧烈。影像学上，这种过强的局部炎症反应表现为肺实变（40.5% VS 12.1%）和胸腔积液（48.6% VS 10.3%）发生率显著升高，体现了 DRF 中宿主过度免疫反应介导的自身组织损伤模式，也是 HIV 阴性 TSM 患者病情更复杂、预后更差的核心免疫病理机制。

上述基于 DRF 的免疫病理机制差异，可能影响两组患者不同的临床结局。既往研究[25]显示，合并 TM 感染可显著增加 HIV 感染患者的死亡风险。而本研究观察到 HIV 阴性组患者的复发再入院率及病死率均高于 HIV 阳性患者，提示 HIV 阴性 TSM 人群的不良预后更需临床重视。分析其可能原因包括：(1)诊断延迟，HIV 阴性患者因缺乏典型的流行病学线索，临床易忽视该病的可能，从而延误诊治。本研究观察到 HIV 阴性组发病至确诊时间有延长趋势，但差异无统计学意义。既往研究[14]明确 TSM 发病至确诊的时间间隔是患者全因死亡率的独立预测因素。(2)基础疾病负担重，此类患者常合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植等严重基础病，或长期应用糖皮质激素/免疫抑制剂，其本身即是不良预后的独立危险因素。(3)隐匿性免疫缺陷未被识别，部分患者可能存在如抗 IFN-γ 自身抗体综合征等未被充分诊断的免疫缺陷，导致病原体难以被彻底清除，治疗反应差且易复发[21]。本研究结果警示，HIV 阴性 TSM 患者并非少见，而是一个病情更为复杂、炎症反应更剧烈、预后更差的高危临床群体，亟需引起临床医生的高度重视。

在治疗与预后方面，本研究显示，多数患者(77.9%)接受两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质体诱导治疗，随后序贯伏立康唑或伊曲康唑治疗，这是当前指南推荐的治疗策略[26]。总好转出院率为 86.9%，在 99 例临床结局明确者中，仍有 13.1%的患者死亡，提示 TSM 仍是危重症，尤其对于 HIV 阴性的免疫缺陷人群。对于复发和病情危重的患者，应结合基础疾病、免疫状态和既往治疗反应制定个体化治疗方案，并加强长期随访。

本研究存在一些局限性。首先，本研究为单中心回顾性研究，可能存在选择偏倚。抗 IFN-γ 自身抗体检测率较低(27.9%)，可能导致部分漏诊。治疗方案及随访时间不一致可能影响结局分析。未来需开展多中心、前瞻性研究进一步验证。

综上所述，本研究显示 TSM 临床异质性极强，HIV 阳性与阴性患者在临床表型及免疫病理损伤模式上存在明显差异。临床诊断需结合传统微生物培养与高精度分子生物学检测技术，以实现快速、精准诊断。本研究基于 DRF 理论体系，探讨了不同免疫背景下 TSM 的差异性致病机制，提示 HIV 阳性患者以真菌播散和微生物直接损伤为主，HIV 阴性患者以炎症紊乱和宿主免疫损伤为主，为临床制定包括分层评估、个体化抗真菌治疗和免疫调节干预在内的精准诊疗策略提供了重要依据，对改善 TSM 整体预后具有实践指导意义。

作者贡献说明：谢思思负责研究设计与构思、数据收集与统计分析、论文撰写；李柳村、罗红、李川、袁海芳负责论文修改与技术指导；郭婷负责研究设计与构思、论文修改与定稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Wang Fang, Han Runhua, Chen Shi. An overlooked and underrated endemic Mycosis-Talaromycosis and the pathogenic fungus *Talaromyces marneffei*[J]. Clin Microbiol Rev, 2023, 36(1): e0005122.

[2] Waters M, Beliavsky A, Gough K. *Talaromyces marneffei* fungemia after travel to China in a Canadian patient with AIDS [J]. CMAJ, 2020, 192(4): E92-E95.

[3] Qiu Ye, Feng Xin, Zeng Wen, et al. Immunodeficiency disease spectrum in HIV-negative individuals with talaromycosis [J]. J Clin Immunol, 2021, 41(1): 221-223.

[4] Cao Cunwei, Xi Liyan, Chaturvedi V. *Talaromycosis* (*penicilliosis*) due to *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6): 709-720.

[5] Meya D B, Williamson P R. Cryptococcal disease in diverse hosts[J]. N Engl J Med, 2024, 390(17): 1597-1610.

[6] Pirofski L A, Casadevall A. Immune-mediated damage completes the parabola: *Cryptococcus neoformans* pathogenesis can reflect the outcome of a weak or strong immune response [J]. mBio, 2017, 8(6): e02063-17.

[7] Qiu Ye, Zeng Wen, Zhang Hui, et al. Comparison of pleural effusion features and biomarkers between talaromycosis and tuberculosis in non-human immunodeficiency virus-infected patients[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 745.

[8] Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases[J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 121-141.

[9] Fan Jianghua, Luo Haiyan, Yang Longgui, et al. Penicilliosis marneffei in HIV negative children: three case reports[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 8437-8447.

[10] Pruksaphon K, Amsri A, Jeenkeawpieam J, et al. The microbial damage and host response framework: lesson learned from pathogenic survival trajectories and immunoinflammatory responses of *Talaromyces marneffei* infection [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1448729.

[11] Ying R S, Le T, Cai W P, et al. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromycosis in Guangdong, China, during 2011-2017[J]. HIV Med, 2020, 21(11): 729-

738.

[12] Sun Jianjun, Sun Weiwei, Tang Yang, et al. Clinical characteristics and risk factors for poor prognosis among HIV patients with *Talaromyces marneffei* bloodstream infection [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 514.

[13] Pruksaphon K, Nosanchuk J D, Ratanabanangkoon K, et al. *Talaromyces marneffei* infection: virulence, intracellular lifestyle and host defense mechanisms[J]. J Fungi (Basel), 2022, 8(2): 200.

[14] Qiu Ye, Zhang Jianquan, Pan Mianluan, et al. Determinants of prognosis in *Talaromyces marneffei* infections with respiratory system lesions[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(16): 1909 - 1918.

[15] Chen Z, Liu X, Tan L, et al. Comparative of metagenomic and targeted next-generation sequencing in lower respiratory tract fungal infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15:1534519. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1534519.

[16] He Liya, Mei Xin, Lu Sha, et al. *Talaromyces marneffei* infection in non-HIV-infected patients in mainland China[J]. Mycoses, 2021, 64(10): 1170 - 1176.

[17] Qiu Ye, Li Zhengtu, Yang Shixiong, et al. Early differential diagnosis models of Talaromycosis and Tuberculosis in HIV-negative hosts using clinical data and machine learning[J]. J Infect Public Health, 2025, 18(6): 102740.

[18] Hu Yongxuan, Zhang Junmin, Li Xiqing, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China [J]. Mycopathologia, 2013, 175(1/2): 57 - 67.

[19] Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia[J]. Lancet, 1994, 344(8915): 110 - 113.

[20] Narayanasamy S, Dat V Q, Thanh N T, et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(11): e1618 - e1622.

[21] Chen Zhaoming, Li Zhengtu, Li Shaoqiang, et al. Clinical findings of *Talaromyces marneffei* infection among patients with anti-interferon-γ immunodeficiency: a prospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 587.

[22] Xing Shubin, Zhang Zhenzhen, Liu Cong, et al. Characteristics of endemic mycoses *Talaromyces marneffei* infection associated with inborn errors of immunity[J]. J Clin Immunol, 2024, 45(1): 17.

[23] Guo Jing, Ning Xinqiang, Ding Jingya, et al. Anti-IFN-γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502.

[24] Casadevall A, Pirofski L A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity[J]. Infect Immun, 1999, 67(8): 3703 - 3713.

[25] 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.

[26] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病诊疗专家共识(2024 年更新版)[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(6): 563 - 572.
AIDS and Hepatitis C Group, Infectious Diseases Branch, Chinese Medical Association. Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Talaromycosis in Patients with AIDS (2024 Updated Version)[J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2024, 30(6): 563 - 572.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:谢思思,李柳村,罗红,等. 马尔尼菲篮状菌病 104 例的临床特征分析[J]. 中国感染控制杂志,2026,25(11):1642 - 1650. DOI:10.12138/j.issn.1671 - 9638.20264459.

Cite this article as: Xie Sisi, Li Liucun, Luo Hong, et al. Analysis of the clinical characteristics of 104 patients with talaromycosis [J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(11): 1642 - 1650. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20264459.