

艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的诊治现状及研究进展探讨

黄高晓

柳城县人民医院 广西柳州 545200

【摘要】 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的早期诊断和治疗方面已经获得进步,传统方法:组织、体液培养 7 至 21 天,骨髓培养阳性率最高,其次外周血;现代方法:通过对甘露糖白霜抗体夹心 ELISA 法、荧光免疫层析法的使用,能为急性期尤其危重患者的诊断提供辅助帮助,且存在一定的特异性。在治疗方面,发现使用两性霉素 B 诱导获得的治疗效果显著。马尔尼菲蓝状菌临床表现十分复杂、多样,早期诊断是比较困难的,存在较高的误诊率。也是艾滋病患者引起死亡的主要原因。本文中,对艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的诊治现状做出详细研究。

【关键词】 艾滋病;马尔尼菲蓝状菌;诊治;现状

【中图分类号】 R519.8

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2022) 04-171-03

艾滋病为获得性免疫缺陷综合征,是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的一种传染疾病,也是危害人类健康的主要问题。马尔尼菲蓝状菌在免疫功能较低,尤其 CD4⁺T 细胞低于 25 个/uL 易感并且致命,在艾滋病机会性感染患者中是很常见的感染性疾病。艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌临床表现为特异性,整体不典型,容易被其他感染症状覆盖,实际诊断十分困难。所以,早发现早治疗,对提高艾滋病患者的生存率、预后及康复,提高生活质量都具有重要作用。

1 马尔尼菲蓝状菌的致病机制

马尔尼菲蓝状菌是一种双相菌,即在 25℃ 为菌丝相在培养基中可形成红色素;在 37℃ 时为酵母型,无红色素形成。值得一提的是,二者之间转变的时间不一,从酵母相变为菌丝相比较为容易,只需要 1-2 天即可长出帚状枝并产生红色素,而后者转变为前者则需要 3-4 周以上,经过 1 个短棒状或畸形的过渡期,故不能过早决定单相青霉菌。只有酵母型才有致病性。虽然对相变过程中的形态变化做出分析,目前还无法有效分析出潜在的分子机制。马尔尼菲蓝状菌的感染途径还不明确,目前认为患者是吸入酵母样真菌孢子感染了马尔尼菲蓝状菌。

单核巨噬细胞系统组成:包括单核细胞,结缔组织跟淋巴组织中的巨噬细胞、肝的库普佛细胞、肺的尘细胞、神经组织的小胶质细胞、骨组织的破骨细胞、表皮的朗格汉斯细胞和淋巴组织中的交错突细胞,单核细胞突出血管壁进入组织中,分别分化上述各种细胞。

单核巨噬细胞结构和功能:巨噬细胞细胞质内含丰富溶酶体、线粒体及粗糙内质网,细胞表面形成小突起和胞膜皱褶。静止时称固着巨噬细胞,有趋化因子时便成为游走巨噬细胞,能进行变形运动及吞噬活动。

单核巨噬细胞系统细胞杀菌原理:吞噬病原微生物、肿瘤、死亡细胞等,形成吞噬体,与胞内溶菌体(含溶菌酶、酸性水解酶、磷酸酶等)结合形成吞噬溶菌体,然后杀死、分解、分解吞噬体内的物质。

马尔尼菲蓝状菌与一切能在巨噬细胞内生存的病微生物如结核菌一样,能释放使吞噬体与溶菌体不能结合的物质,所以不被杀死,而在巨噬细胞内,淋巴细胞也不能发挥作用,成为庇护所。

CD4/CD8 很低,也参与免疫功能下调,此时单核巨噬细胞系统细胞负调节状态:巨噬细胞过度激活可成为抑制巨噬

细胞,可分泌多种可溶性抑制物如前列腺素、活性氧分子等,抑制淋巴细胞增殖反应或直接损伤淋巴细胞。

CD4⁺T 在免疫调节中处于中心位置。

以细胞免疫为主:其过程主要涉及巨噬细胞对真菌的吞噬和由致敏 T 细胞介导的迟发型过敏反应。免疫细胞正常者:CD4⁺T 细胞介导,大量细胞因子释放,组织大量死亡,致命性高炎症反应。免疫低下者:被巨噬细胞吞噬,抑制细胞凋亡,在组织内大量繁殖,随细胞游走血液播散。

马尔尼菲蓝状菌主要侵犯机体单核吞噬细胞系统,患者机体抵抗马尔尼菲蓝状菌主要依靠细胞免疫。对于 CD4⁺T 低下的艾滋病患者来说,在马尔尼菲蓝状菌侵入机体后,单核吞噬细胞系统细胞吞噬病原体后无法有效将其杀灭,导致病原体在组织内大量繁殖,随细胞游走,从而引起明显感染情况^[1-3]。

2 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的临床表现

马尔尼菲蓝状菌发病具有较强的隐匿性,病变位置会累及到全身的各个系统器官、组织等,临床表现为复杂、多样化,且疾病的严重程度与患者的免疫受损功能、诊断时机存在很大关系。因为疾病病变位置和临床表现不同,主要划分为局限型感染、播散型感染等^[4-6]。实际上,局限型比较少见,多为原发病症,病原体侵入人体位置不同,出现的临床表现也是不同的。很多的艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌患者都为播散型感染,该类型起病急,全身症状严重,会给患者的肺、肝、皮肤、肠道、血液等多个系统带来影响,具有较高的致死率,临床表现为发热、咳嗽、纳差、乏力、呼吸困难、腹泻、体重降低等症状。火山口状的皮损应为播散型马尔尼菲蓝状菌皮肤损害的特征之一,需要引起临床医师的注意。一般情况下,皮肤受损主要危害到患者的头面部、躯干位置等。呼吸系统是最容易引起受累的位置,经胸部影像学检查发现具有复杂性和多样性,胸部 CT 表现为斑片状、浸润病灶等。马尔尼菲蓝状菌感染单核-巨噬细胞系统后,患者的肝、脾、淋巴结等器官形成巨噬细胞肉芽肿,腹部 CT 发现肝脾大、腹腔积液等,都是判断马尔尼菲蓝状菌感染的主要条件。近几年,我国发现艾滋病疾病中相关性脑病,临床症状表现为发热、头痛、头晕、呕吐等症状,经头颅 CT 诊断为脑室扩张、低密度影等,一般经常会将其误诊为结核病脑膜炎,且疾病发展迅速,具有较高的死亡率。艾滋病患者感染马尔尼菲蓝状菌后,不仅会发现发热、脾大等症状,白细胞和血小板也不断降低,

血培养呈阳性^[7-9]。

3 实验室诊断

3.1 真菌培养

对所有组织和体液的真菌培养是诊断马尔尼菲蓝状菌的主要标准。在 25℃ 环境下, 马尔尼菲蓝状菌在沙氏培养基上生长 3 天后, 会形成一种淡灰褐色样的菌落, 且直径大约为 5 毫米, 在菌落实际生长过程中会产生红色色素。到 12 天后, 菌落开始呈现玫瑰红蜡样, 且表现为褶皱样, 菌落的直径大约为 22 毫米。在 37℃ 环境下, 沙氏培养基上表现为酵母相生长, 6 天后的菌落直径大约未 3 毫米, 表现为淡灰褐色。临床上的培养报告时间一般为 14 天以上, 传统的病原学培养需要时间长, 阳性率较低, 还无法及时诊断^[10-13]。

3.2 涂片镜检

涂片镜检是对受检者的皮损刮取物、血液、骨髓等进行采集, 经过特殊染色后, 在显微镜下能直接观察, 该方法具有简单、快速的特点。临床上, 使用瑞氏-姬姆萨复合染色法, 将标本经过染色, 能够发现圆形、类圆形菌体分布中性粒细胞、巨噬细胞内, 整个菌体大小不同^[14-16]。

3.3 组织病理学检查

在病理活检中, 一般将淋巴结、皮肤组织作为标本, 并在显微镜下观察。当机体被马尔尼菲蓝状菌感染后, 病变的组织可分为肉芽肿型、化脓型和坏死型。其中坏死型最为常见病变, 有诊断价值的病理标本不容易获取, 同时活检过程也给患者带来巨大伤痛, 这对医务人员技术水平提出更高要求。

3.4 血清学检查

真菌细胞壁成分 β -葡聚糖在血清学检查中广泛应用, 因为 β -葡聚糖储存在真菌细胞壁中, 可以将其作为深度真菌感染的主要指标, 容易引起凝血级联反应。并且, 利用比色法、比浊法等也将实现定量检测, 也就是 G 试验, 但 G 试验还无法确诊出深部真菌感染, 临床检测为假阳性、假阴性。为了降低假阳性、假阴性, 需要联合血清半乳甘露聚糖抗原检测^[17-19]。

4 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的治疗和预防

马尔尼菲蓝状菌具有较高的病死率, 基于药敏结果的试验分析, 早诊断早治疗能提高生存率预后及康复, 提高生活质量都具有重要作用。

4.1 马尔尼菲蓝状菌的致病机制

临床表明, 使用两性霉素 B、伏立康唑以及泊沙康唑能发挥良好的抗真菌活性, 有利于马尔尼菲蓝状菌疾病的治疗。氟康唑在马尔尼菲蓝状菌临床治疗中存在天然的耐药性。棘白菌素则表现为中度抗真菌活性, 和唑类药物比较抑菌浓度高^[20-22]。当前治疗马尔尼菲蓝状菌的首选药物为两性霉素 B, 我国艾滋病治疗标准中指出, 患者每天需要静脉滴注 0.5-0.7mg/kg 两性霉素 B, 两周以后改为口服伊曲康唑, 一次为 200 毫克, 一天两次, 持续 10 周。如果是症状轻度患者, 可以口服伊曲康唑, 每天两次, 一次为 200 毫克, 当口服 8 周后改为一天剂量 200 毫克, 以保证 CD4⁺T 淋巴细胞计数在 100cells/uL 以上。有相关研究, 将艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌患者划分为两组, 一组使用两性霉素 B 治疗, 一组使用伊曲康唑治疗, 在 8 周之前未发现明显变化, 到第 9 周开始出现明显变化, 到 24 周, 伊曲康唑药物治疗后死亡率风险是两性霉素 B 药物治疗的两倍, 两性霉素 B 治疗获得的真菌清除率、临床效果更高。同时, 伊曲康唑治疗后的复发率也比较高。但是, 还有研究发现, 两性霉素 B 治疗后患者会出现不良反应, 表现为肾衰竭、低

钾血症等现象。还有研究两性 B5-7 天的短期治疗方案, 结果表明能减少两性霉素的毒副作用。伏立康唑是一种广谱抗真菌活性的药物, 有良好的耐受性, 对播散型马尔尼菲蓝状菌疗效好, 也是治疗艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的替代药物。泊沙康唑作为广谱三唑类抗真菌药物, 在治疗肝衰竭、肾衰竭危重患者中, 不需要进行药物剂量的调整, 对马尔尼菲蓝状菌具备良好的抗菌活性。比伏立康唑、伊曲康唑治疗效果显著, 但临床上还需要进一步探究。对于两性霉素 B、伊曲康唑药物的使用, 一般因为药物毒副作用、高成本因素受到限制。每个抗真菌药物的使用都有一定的优点和缺点, 哪个药物获得的治疗效果好, 且不良反应少是今后需要研究的主要话题^[23-25]。

马尔尼菲蓝状菌病具有的误诊率和病死率比较高, 加上艾滋病患者多合并有其他感染, 所以高病死率还不能完全确定是马尔尼菲蓝状菌感染引起。但是, 马尔尼菲蓝状菌可危害患者身体的多个系统, 其影响因素复杂。同时临床对马尔尼菲蓝状菌的诊断也比较晚, 加上晚期患者合并有其他感染, 多死于感染性休克。基层医院还缺少快速诊断方法, 还无法进行真菌耐药检测, 缺乏充分的临床数据支持, 所以, 还需要进一步探究。

参考文献:

- [1] 周怡宏, 鲁雁秋, 陈耀凯. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的诊治现状及研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(5):308-312.
- [2] 陈慧玉, 陈品儒, 黄进晖, 等. 非结核分枝杆菌肺病合并马尔尼菲蓝状菌病 3 例临床分析 [J]. 医学临床研究, 2019, 36(7):1255-1258, 1261.
- [3] 史晓天, 顾玉婷, 李凯, 等. 马尔尼菲蓝状菌骨感染病变的影像学分析 [J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(6):985-988.
- [4] 单涛, 张瑶, 王雪梅, 等. AIDS 合并马尔尼菲蓝状菌患者淋巴结的超声特征分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(10):1192-1195.
- [5] 农云洁, 农恒荣, 黄小桂, 等. 艾滋病相关浅表淋巴结马尔尼菲蓝状菌病超声影像分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(4):435-438.
- [6] 王少华, 苍金荣, 王翠, 等. 疑似结核性腹膜炎获得性免疫缺陷综合征患者合并马尔尼菲蓝状菌病 1 例报道 [J]. 检验医学, 2021, 36(7):773-775.
- [7] 王庚, 赵天赐, 张小江, 等. 外周血涂片检出马尔尼菲蓝状菌 2 例 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1):75-76.
- [8] 李仕雄, 许超宇, 吕日英, 等. 马尔尼菲蓝状菌病预后模型的构建 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16):2603-2606.
- [9] 黄丽萍, 冯翠莲, 陈品儒, 等. 马尔尼菲蓝状菌感染性皮肤损伤患者 3 例护理效果分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(10):1471-1473.
- [10] 黄小红, 胡家光, 莫胜林, 等. 两种方案治疗艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的临床疗效对比研究 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(2):193-195, 183.
- [11] 李彩琴. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病 82 例的临床表现及预后不良因素分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(14):139-141.
- [12] 陈银清, 吴玮哲, 何艳玲, 等. 临床药师参与 1 例声门下区马尔尼菲蓝状菌感染患儿的药学监护 [J]. 中国药房, 2021, 42(14):139-141.

(下转第 174 页)

(PGC-1 α) Regulation of Cardiac Metabolism in Diabetes[J]. Pediatric Cardiology, 2021, 32(3):323-328

[3] Tian R. Understanding the metabolic phenotype of heart disease. Heart Metabolism.2016,32:5-8.

[4] Stefan N. The failing heart-an engine out of fuel. N Eng J Med.2017,356(11):1140-1151.

[5] Maira Moreno Garcia, Rosa-Maria Gueant-Rodriguez,Shabnam Pooya,etal.Methyl donor deficiency induces cardiomyopathy through altered methylation/acetylation of PGC-1 α by PRMT1 and SIRT1[J]. The Journal of Pathology, 2021, 225(3):324-335.

[6] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ,etal. Cardiacspecific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner[J]. Circ Res, 2014,94(4):525-533.

[7]Lai L, Leone TC, Zechner C, etal. Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-1 beta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. Genes Dev.2018,22(14):1948-1961.

[8]Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, et al.Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac itochondrial biogenesis. J Clin Investig. 2020,106(7):847-856.

[9] Lai L, Leone TC, Zechner C, et al. Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-1 beta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. Genes Dev.2018,22(14):1948-1961.

[10] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator-1 alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner.Circ Res.2014,94(4):525-533.

[11] Wende AR, Schaeffer Pj, Parker GJ, et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1 α in muscle refueling. J Biol Chem.2017,282(50):36642-36651.

[12] Glatz JF,Luiken JJ,Bonen A.Membrane fatty acid transporters as regulators of liPid metabolism: implications for metabolic disea5e[J].Physiol Rev,2020,90(1): 367-417

[13] Keir Menzies,Johan Auwerx. An acetylation rheostat for the control of muscle energy homeostasis[J]. Journal of Molecular Endocrinology.2013, 51, T101-T113.

(上接第 170 页)

[24] 翟艳艳, 胡水花, 王琨, 等. 个体化护理干预对变应性鼻炎冲击免疫治疗效果的影响 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(28):175-177, 181.

[25] WRAITH, DAVID C., KRISHNA, MAMIDIPUDI T.. Peptide allergen-specific immunotherapy for allergic airway

diseases-State of the art[J]. Clinical and experimental allergy ;,2021,51(6):751-769.

[26] MA, XINGKAI, ZHANG, YU, GU, XIAODAN, et al. A Retrospective Cohort Study of Sublingual Immunotherapy with Standardized Dermatophagoides farinae Drops for Allergic Rhinitis[J]. Advances in therapy.,2021,38(5):2315-2322.

(上接第 172 页)

2020, 31(12):1511-1515.

[13] 俞晶, 卢永生, 庄逸瀚, 等. 吸毒相关非 HIV 感染马尔尼菲蓝状菌病一例 [J]. 中华炎症肠病杂志, 2020, 04(4):349-350.DOI:10.3760/cma.j.cn101480-20200330-00039.

[14] 梁锐烘, 刘艳雯, 曾庆思. 免疫功能正常者马尔尼菲蓝状菌病的胸部 CT 及 PET-CT 表现 [J]. 放射学实践, 2019, 34(12):1313-1317.

[15] 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.

[16] 邹坚, 张丽琴, 吴天恩, 等. 非艾滋病患者马尔尼菲蓝状菌引起播散感染 1 例 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6):1187-1188.

[17] 卢滔, 彭春仙, 王舜, 等. HIV 阴性患者播散型马尔尼菲蓝状菌病误诊为粟粒性肺结核一例分析 [J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(6):439-442.

[18] 李巧飞, 彭丽丽, 沈静, 等. 马尔尼菲蓝状菌病皮损的皮肤 CT 特征图像初探 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(1):21-22, 25.

[19] 窦艳云, 蒙志好, 卢瑞朝, 等. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的临床分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(5):25-29.

[20] 王彩虹, 王妮, 冯佳燕, 等. 马尔尼菲蓝状菌首发感染的先天性免疫缺陷病二例报道并文献复习 [J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(11):861-864.

[21] 李月翠, 奚一源, 徐象威, 等. 免疫性血小板减少症合并马尔尼菲蓝状菌病一例 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(2):130-133.

[22] 邓凯丽, 王骋, 胡方芳, 等. 临床药师参与 1 例全身播散性马尔尼菲蓝状菌病的治疗分析 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36(6):957-960.

[23] 朱冬红, 陈绛青, 任玉玺. 78 例艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的中医证候及证型分布规律分析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(4):后插 91-后插 93.

[24] 陈涛, 蒋忠胜, 兰慧慧, 等. 播散性马尔尼菲蓝状菌病并发消化道出血预测模型的构建 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(35):4354-4357.

[25] 余丰, 梁飞立. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病患者预后的影响因素 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(36):182-185.