

120 例艾滋病患者合并马尔尼菲篮状菌血流感染的回顾性分析

张 欢 梁立全 卢 云 刘少烽

贺州市人民医院 广西贺州 542899

【摘要】目的 了解贺州市艾滋病 (AIDS) 患者合并马尔尼菲篮状菌 (TM) 血流感染的基本情况, 评估临床医生对马尔尼菲篮状菌病 (TSM) 的诊断能力和救治水平。**方法** 收集贺州市 2019 年 1 月 -2021 年 6 月期间确诊为 TM 血流感染的 AIDS 住院患者的临床资料 120 份, 对患者的基本信息、药物治疗方案、预后等数据进行整理、统计, 再进行回顾性分析。**结果** 120 例病例中, 男性 96 例, 女性 24 例, 以 $18 \leq - \leq 60$ 年龄段的患者占比最高 (96 例, 占比 80.0%), 根据患者初步诊断及药物治疗分组统计, 第 1 组 16 例, 经调整治疗方案后最终治疗有效率 75.0%, 第 2 组 51 例, 经调整治疗方案后最终治疗有效率 66.7%, 第 3 组 53 例。临床医生主要以“两性霉素 B / 伏立康唑诱导治疗 2 周 + 伊曲康唑巩固治疗的序贯疗法”治疗 TSM, 76 例有效病例使用的抗真菌药物有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B, 其中伊曲康唑的有效治疗例数最多。**结论** 贺州市临床医生对 TSM 的早期诊断率不高, 但针对性治疗的有效率最高; 治疗 TSM 的药物以伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 为主, 针对 AIDS 患者合并 TM 血流感染的药物治疗方案是规范的、合理的、有效的。

【关键词】 艾滋病; 马尔尼菲篮状菌; 血流感染; 回顾性分析

【中图分类号】 R512.91

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2022) 08-007-03

【基金项目】 广西贺州市科学研究与技术开发计划项目 (贺科攻 1908019、贺科技 20022)

马尔尼菲篮状菌病 (Talaromycosis marneffei, TSM) 曾被称为马尔尼菲青霉菌病 (PSM), 是由马尔尼菲篮状菌 (TM) 感染引起的侵袭性真菌病, 该病好发于免疫功能严重低下的晚期艾滋病 (AIDS) 患者, 误诊率和病死率高, 即使经过抗真菌治疗, 病死率仍可达 30%^[1-2], 尤其以广西和广东报告的病例数最多^[3]。TM 感染与 HIV 感染可协同引起患者免疫功能进一步下降, 虽然病原学培养阳性为诊断马尔尼菲篮状菌病的金标准, 但一般需要 3-14d, 早期诊断困难, 尤其在无皮疹患者中更易延误, 导致病死率增高^[4]。目前 TM 对抗真菌药还没有正式的临床折点^[5], 国内绝大多数医疗机构仅出具培养 TM 的鉴定结果, 无药物敏感报告, 临床医生只能通过查阅文献、结合自己的临床经验治疗 TSM。为了解贺州市 AIDS 患者合并 TM 血流感染的基本情况, 评估临床医生对 TSM 的诊断能力和救治水平, 做此回顾性研究。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集贺州市 2019 年 1 月 -2021 年 6 月期间确诊为 TM 血流感染的 AIDS 住院患者的临床资料 120 份, 所有患者均符合《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》中关于艾滋病的诊断标准^[6], 血液标本均在自身真菌培养试验结果中检出 TM 并确诊无误。排除标准: ①信息不全的病例; ②住院时间不足 48h 的病例。

1.2 方法

1.2.1 基本信息统计: 对患者的基本信息、药物治疗方案、预后等数据进行整理、统计, 再进行回顾性分析。

1.2.2 因本研究为回顾性分析, 为方便阐述, 将 120 例病例按入院时的初步诊断及药物治疗分为 3 组, 第 1 组 (针对性抗真菌组): 入院时考虑 TM 感染, 针对 TM 给予抗真菌治疗; 第 2 组 (非针对性抗真菌组): 入院时考虑隐球菌、曲霉菌、念珠菌等其他真菌感染, 给予非针对 TM 的抗真菌治疗; 第 3 组 (抗细菌组): 入院时考虑结核、卡氏肺孢子菌、常见细菌感染, 未考虑真菌感染, 经抗菌药物治疗无效后根据真菌 G 试验结果、血培养报告再增加抗真菌药, 由于血培养时间需

要 3-14d, 部分患者在血培养结果出来时因病情恶化自动出院或死亡, 住院期间未予抗真菌治疗。

1.2.3 药物治疗的合理性、有效性评价标准: 评价标准参考《热病 (第 48 版)》、药品说明书、《艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识》^[7] (以下简称《专家共识》)。预后判断: ①好转: 临床症状及实验室检查指标明显改善, 血培养转阴; ②恶化: 临床症状及实验室检查指标加重, 血培养未转阴; ③死亡: 经治疗无效临床死亡。有效率以好转的病例数计算, 恶化及死亡均视为无效。

2 结果

2.1 基本信息

120 例病例中, 男性患者 96 例, 女性患者 24 例, 男女比例为 4:1。患者年龄跨度在 2-77 岁之间, 其中 < 18 岁的患者 2 例, 占比 1.67%; $18 \leq - \leq 60$ 岁的患者 96 例, 占比 80.0%; > 60 岁的患者 22 例, 占比 18.33%。呈现出男性多于女性、中青年组高于低年龄组和老年组的特点, 与 HIV/AIDS 病人的人口学特征完全一致^[8]。详细情况见表 1。

表 1: 120 例患者性别年龄分布情况

	男性	女性	年龄		
			< 18 岁	$18 \leq - \leq 60$ 岁	> 60 岁
病例数 (例)	96	24	2	96	22
占比	80.0%	20.0%	1.67%	80.0%	18.33%

2.2 入院后各组的初步诊断、药物治疗与预后的关系

根据患者入院时的初步诊断及药物治疗情况进行分组统计, 第 1 组 16 例, 第 2 组 51 例, 第 3 组 53 例, TSM 的初步诊断符合率为 13.33%, 比叶萍等^[9]报道的 6.73% 确诊率提高了近 1 倍, 但占比依然偏低, 提示 TSM 不易被确诊, 特别是对于早期没有特征性临床症状的患者, 漏诊或误诊的情况比较常见。表 2 结果显示, 3 组患者的初步诊断不同, 药物治疗方案不同, 治疗有效率也不同, 第 1 组由于入院即进行了针对性的目标治疗, 病情较快得到有效控制, 有效率达到 75.0%; 第 2 组虽然没有针对 TM 用药, 但部分抗真菌药物对 TM 同样有治疗效果, 有效率达到了 66.7%; 第 3 组由于没有在第一时

间使用抗真菌药物,延误了治疗,虽然后续进行了抗真菌治疗,有效率也仅为 56.6%,提示越早进行针对性治疗,患者的获益越大。因此早期诊断、早期治疗是控制 AIDS 患者合并 TM 血流感染的关键。本次统计数据显示,27 例患者在真菌 G 试验结果回报后增加了抗真菌治疗,57 例患者因为血培养报告

而及时调整了治疗方案,对有效控制感染、及时挽救患者生命起到了重要的作用,提示血培养、真菌 G 试验检测对 AIDS 患者的重要性,建议 AIDS 患者加大真菌的血培养力度和真菌 G 试验的检测,减少漏诊、误诊,提高患者生存率。

表 2: 入院时初步诊断、药物治疗与预后的关系

初步诊断	治疗策略	转归	好转例数	有效率 (好转例数/n)
第 1 组(针对性抗真菌组)(n=16)	11 例血培养后继续原方案抗真菌治疗,5 例血培养后视病情调整方案	12 例好转,2 例恶化,2 例死亡	12 例	75.0%
第 2 组(非针对性抗真菌组)(n=51)	28 例血培养后继续原方案抗真菌治疗,23 例血培养后调整方案	34 例好转,14 例恶化,3 例死亡	34 例	66.7%
第 3 组(抗细菌组)(n=53)	27 例抗细菌治疗无效后血培养报告前根据真菌 G 试验结果加用抗真菌药物(其中 18 例血培养回报后调整方案),11 例血培养报告后加用抗真菌药,15 例在血培养报告出来时因病情恶化已自动出院或死亡,未使用抗真菌药	30 例好转,21 例恶化,2 例死亡	30 例	56.6%
合计(n=120)		76 例好转,37 例恶化,7 例死亡	76 例	63.3%

2.3 76 例有效病例使用抗真菌药物的情况

对 76 例有效治疗病例的用药情况进行分类统计,结果发现,所有病例均为单一药物治疗,临床治疗原则以“两性霉素 B / 伏立康唑诱导治疗 2 周+伊曲康唑巩固治疗的序贯疗法”为主,部分患者在使用两性霉素 B / 伏立康唑诱导治疗好转后要求出院,疗程不足 2 周,出院后均续服伊曲康唑巩固治疗,具体情况见表 3。表 3 提示,首次治疗方案中,选择氟康唑、伊曲康唑的病例数最多,主要是非针对性抗真菌治疗所致,

而最终起效方案则以伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑为主。伊曲康唑的有效治疗例数最多,有 32 例(占 42.11%),因部分病例在血培养回报时临床治疗有效,患者由于经济、体质等原因未再调整方案,故而比例较高。两性霉素 B 和伏立康唑主要针对不同患者的个体条件进行治疗,两性霉素 B 有效治疗例 21 例(占 27.63%),伏立康唑有效治疗例 17 例(占 22.37%),而氟康唑仅有 6 例(占 7.89%)。

表 3: 76 例有效病例不同给药方案治疗 TSM 的情况

首次给药方案	起效方案(住院期间)	有效病例累计	占比 %
氟康唑 33 例	6 例氟康唑续用 17 例改为伊曲康唑 8 例改为两性霉素 B(其中 6 例满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗)	氟康唑 6 例	7.89
伊曲康唑 34 例	2 例改为伏立康唑 15 例伊曲康唑续用 10 例改为伏立康唑(其中 1 例满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗)	伊曲康唑 32 例	42.11
伏立康唑 8 例	9 例改为两性霉素 B(其中 2 例满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗) 5 例伏立康唑续用(其中 1 例满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗)	伏立康唑 17	22.37
两性霉素 B 1 例	3 例改为两性霉素 B(其中 2 例满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗) 1 例两性霉素 B 续用(满 2 周后改伊曲康唑序贯治疗)	两性霉素 B 21	27.63
合计		76	100

3 讨论

3.1 早期诊断、早期治疗对影响 AIDS 患者合并 TM 血流感染预后的重要性

早期诊断是影响 AIDS 患者合并 TM 血流感染预后的重要因素,本次收集的 120 例患者中,初步诊断为 TSM 并进行针对性治疗的患者只有 16 例,但早期针对性治疗的临床有效率最高,达到了 75.0%。而 53 例患者入院时未考虑真菌感染,虽然后续进行了抗真菌治疗,但有效率只有 56.6%。有人认为,AIDS 患者出现发热、咳嗽、皮疹、部分伴淋巴结或肝脾肿大等症状时要及时进行骨髓涂片、外周血涂片检查及血培养等相关实验室检查^[10]。本次调查发现,120 例病例全部都进行了至少 1 次真菌+细菌的血培养,有 109 例开具了真菌 G 试验检测,但无 1 例开具骨髓培养/涂片、外周血涂片和活检组织培养,可能是因为创性操作、费力、耗时、阳性率不高等因素影响;而真菌 G 试验由于操作简单、快速出结果等

特点,深受临床青睐。在 53 例早期抗细菌组的病例中,有 27 例因 G 试验结果异常升高而加用了抗真菌药物的治疗,证实真菌 G 试验对辅助诊断血培养确诊合并播散性马尔尼菲青霉菌病具有临床应用价值^[11]。总之,对于严重免疫缺陷艾滋病患者,尤其是 CD4+T 淋巴细胞少于 100 个/uL 者,长期居住于流行地区或有流行地区旅行史,出现发热、皮疹、体重减轻、肝脾淋巴结肿大等临床表现时应考虑马尔尼菲篮状菌病^[7],并尽早进行针对性治疗。

3.2 关于 TSM 的药物治疗

研究表明早期、足量、有效的抗真菌治疗可以改善马尔尼菲篮状菌病的结局^[9]。由于国内外对 TSM 的治疗规范及指南尚未达成统一意见。美国 CDC 推荐治疗 AIDS 合并 TSM 的方案为先静脉滴注两性霉素 B2 周,剂量为 0.6mg/(Kg.d),症状减轻后再口服伊曲康唑 10 周,剂量为 400mg/d;泰国治疗 TSM 方案为两性霉素 B 每天 0.6mg/(Kg.d) 治疗 2 周,

继用伊曲康唑 400mg/d, 治疗 6 周^[12]; 我国《专家共识》采用两性霉素 B 0.5-0.7mg/(Kg·d) 诱导治疗 2 周+伊曲康唑 200mg 口服 q12h 巩固治疗 10 周的序贯疗法, 目前临床公认两性霉素 B 联合伊曲康唑治愈率较高。两性霉素 B 对 TM 疗效肯定, 但存在疗程长、不良反应大、依从性差等诸多问题, 给患者的治疗带来极大的困扰, 通过查看病历发现, 部分患者拒绝使用或不能耐受两性霉素 B 的治疗, 导致伏立康唑、伊曲康唑的用药比例增大。《专家共识》建议诱导治疗无法耐受两性霉素 B 的患者, 可选择伏立康唑, 有研究报道^[13], 伏立康唑治疗 AIDS 合并马尔尼菲蓝状菌病的临床疗效优于两性霉素 B, 更有利于患者肝功能恢复, 对肾功能的损伤小, 可作为肝肾功能损害患者的首选药物。本次统计发现首次使用氟康唑治疗的病例有 32 例, 除 6 例初始使用氟康唑治疗后继续使用之外, 其余 26 例均改用其他药物进行治疗, 可见氟康唑对 TM 的敏感性不高, 可能与氟康唑耐药基因的表达有关^[14]。从目前收集的数据看, 贺州市临床医生对 TSM 的治疗方案与上述结果一致, 提示临床医生的药物治疗方案是规范的、合理的、有效的。

4 结语

近年来, 广西实施艾滋病防治攻坚工程, 落实各项综合防控措施, 艾滋病疫情快速上升的势头得以减缓, 但每年新发现报告病例数仍处于高位, 形势依然十分严峻^[15]。TM 引起的血流感染是晚期 AIDS 患者的主要死亡原因之一, 贺州市医疗机构仍需加强 AIDS 患者合并 TM 血流感染的早期诊断能力, 临床医生可结合多种有效检测手段, 提高 TSM 的早期诊断水平, 尽快进行针对性治疗。总体而言, 贺州市医疗机构针对 AIDS 患者合并 TM 血流感染的药物治疗方案是规范、合理、有效的, 可明显提高 TSM 的有效治疗率, 改善患者的预后, 降低死亡风险。

参考文献:

- [1] SON V T, KHUE P M, STROBEL M. Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: Evolution and Predictive Factors of Death[J]. Médecine et Maladies Infectieuses, 2014, 44(11-12): 495-501.
- [2] 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.

[3] HU Y X, ZHANG J M, LI X Q, et al. Penicillium Marneffei Infection: an Emerging Disease in Mainland China[J]. Mycopathologia, 2013, 175(1-2): 57-67.

[4] LIMPER A H, ADENIS, LET, et al. Fungal Infection in HIV/AIDS[J]. The Lancet Infectious, 2017, 17(11): e334-e343. DOI: 10.1016/s1473-3099(17)30303-1.

[5] 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等. 临床微生物学手册[M]. 北京, 中华医学电子音像出版社, 2021: 1994-1994.

[6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 传染病信息, 2018, 31(6): 481-504.

[7] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 61-75.

[8] 武俊青, 姜楠, 李玉艳. 中国艾滋病感染现状及安全套的使用[J]. 中国热带医学, 2020, 20(2): 97-101.

[9] 叶萍, 孔晋亮, 吴聪, 等. 不同方案治疗马尔尼菲青霉菌病的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18): 4128-4131.

[10] 蒋显勇, 王柏秀, 陈晓利, 等. 马尔尼菲蓝状菌感染 5 例临床及实验诊断分析[J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(3): 29-31.

[11] 胡家光, 蒋忠胜, 温小凤, 等. 血浆(1-3)-β-D 葡聚糖检测诊断艾滋病患者合并播散性马尔尼菲青霉菌病的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 22: 5128-5130.

[12] Le T, Kinh N V, Ntk C, et al. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(24): 2329-2340.

[13] 袁锡华, 曹存巍. 伏立康唑与两性霉素 B 治疗 AIDS 合并马尔尼菲蓝状菌病的疗效及安全性对比[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 262-265.

[14] 姚婉玉, 梁伶. 马尔尼菲蓝状菌氟康唑耐药基因的表达[J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 31(6): 612-668.

[15] 葛宪民, 唐振柱, 朱秋映, 等. 广西 2010-2015 年艾滋病流行特征及趋势分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(1): 40-43.

(上接第 6 页)

象, 大大增加患者妊娠安全风险, 严重影响母婴生命安全。而目前临床在治疗该病时, 主要采用手术疗法进行干预治疗, 通过有效剔除卵巢囊肿, 改善患者妊娠结局。经试验分析, 试验组围术期指标和妊娠结局均优于对照组, $P < 0.05$ 。两组差异存在统计学意义。这种情况说明在妊娠合并卵巢囊肿患者中运用经脐单孔腹腔镜手术疗法, 效果显著。究其原因, 在于该手术治疗方法具有手术时间短、创伤小、安全性高、术后恢复速度快等优势特点^[3], 将其运用至妊娠合并卵巢囊肿患者中, 可以彻底清除卵巢囊肿病灶, 大大缩短手术时间, 缩小手术创伤范围, 减少术中出血量, 进一步提高手术治疗安全性和成功率, 促使术后切口部位修复速度, 有效改善母婴结局, 切实保障患者及腹中胎儿健康水平。

综上所述, 将经脐单孔腹腔镜手术疗法运用于妊娠合并

卵巢囊肿患者中, 可以在保证其生命安全的同时, 有效缩短其手术操作时间及住院时间, 减少术中出血量, 改善其妊娠结局, 值得临床运用推广。

参考文献:

[1] 林琼燕, 刘文利, 刘娟. 经脐单孔腹腔镜与传统腹腔镜手术治疗妊娠合并卵巢囊肿效果对比研究[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(6): 440-443.

[2] 林文雯, 赵仁峰. 经脐单孔腹腔镜手术在妊娠合并巨大卵巢囊肿治疗中的研究及应用现状[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2019, 12(4): 253-256.

[3] 唐帅, 王丹, 王延洲. 经脐单孔腹腔镜治疗妊娠中期卵巢囊肿蒂扭转 2 例报告及文献复习[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(12): 1685-1688.