

• 案例分析 •

口腔恶性肿瘤术后合并马尔尼菲篮状菌肺部感染 1 例*

王 维¹, 许商成¹, 周 取¹, 涂 亮¹, 冉 倩¹, 刘文彬^{2△}

(1. 重庆医药高等专科学校附属第一医院实验医学中心, 重庆 400060;

2. 重庆大学附属肿瘤医院肝胆胰肿瘤科, 重庆 400030)

[摘要] 马尔尼菲篮状菌(TM)常见于感染艾滋病的患者,近年来随着免疫抑制剂的广泛应用,易感人群呈多样化改变。该案例从口腔恶性肿瘤术后且人类免疫缺陷病毒阴性患者呼吸道标本中分离出疑似 TM 菌落,通过形态学鉴定和病原菌 rDNA-ITS 序列测定;同时结合患者真菌血清学结果,诊断为 TM 所致肺部感染,并立即给予两性霉素 B 等治疗 6 周后患者肺部感染症状和各感染指标得到明显控制。该案例的回顾有助于为临床医生和实验室对 TM 感染的诊断提供参考。

[关键词] 马尔尼菲篮状菌; 恶性肿瘤; 真菌感染; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.036

中图法分类号:R446.5

文章编号:1009-5519(2023)07-1249-03

文献标识码:B

马尔尼菲篮状菌(TM)所致感染在以前被认为是少见的真菌感染,主要见于艾滋病等免疫力低下人群。然而近年来移植技术和免疫抑制药物的广泛应用, TM 的流行病学特征随之变化,其他原因所致免疫缺陷或健康人群也可成为易感人群。

TM 是青霉素中唯一双相型真菌,其主要引起机会性、地域性流行的深部真菌病,常见于艾滋病感染患者,是继结核分枝杆菌和新型隐球菌后最常见引起艾滋病患者感染的病原菌^[1]。TM 常流行于东南亚各国及我国南方地区,其流行趋势与艾滋病相关。因临床医生缺乏对该菌的认识及病原学检查阳性率较低,导致患者病死率高^[2],若未及时治疗,病死率可达 90%^[3]。近年来,由于免疫系统受损疾病如肿瘤、器官移植患者人群逐年增多,已有研究发现人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性患者感染 TM 的案例,现将本院收治的 1 例口腔恶性肿瘤术后患者合并 TM 肺部感染病例报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患者,女,71 岁,主因“咳嗽、咳痰 2 周,发热 3 d”于 2022 年 1 月 28 日收入本院重症医学科。8 年前患右侧下颌口腔恶性肿瘤,先后于某三甲教学医院多次行手术治疗,未行化疗治疗。入院查体:体温 38.1℃,心率 121 次/分,呼吸 31 次/分,氧分压 53.1 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),血压 132/82 mm Hg,皮肤巩膜各项检查正常,全身及局部淋巴结未查及肿大,心律齐,双肺呼吸音增强,双肺

闻及湿啰音,无胸膜摩擦音,心脏各瓣膜未闻及病理性杂音,腹部平软,双下肢无水肿,余查体无特殊。入院后立即予以重症监护,呼吸机辅助,完善各项血液生化检查和影像学检查。血液主要检查显示:白细胞 $13.91 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞 $12.75 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比 91.70%,CD4⁺T 细胞 112 μL ,其余无异常。血生化检查显示:肝、肾功能正常,血脂正常,心肌功能正常,空腹血糖 12.8 mmol/L,尿糖 2+。抗酸染色阴性,结核分枝杆菌基因检测阴性,HIV 抗体检测阴性;胸部 CT 结果显示双肺间质性改变,伴炎症。临床初步诊断为重症肺炎、II 型呼吸衰竭、口腔恶性肿瘤,术后予以哌拉西林/他唑巴坦抗感染、氨溴索及乙酰半胱氨酸祛痰、补液维持电解质平衡等对症支持治疗。入院后第 1、2 天,2 次合格痰液中均培养出 TM,实验室与临床沟通后建议完善真菌血清学试验,G 试验结果为 121 pg/mL,GM 试验结果为 23 $\mu g/L$ (G、GM 试验连续 2 d 结果均为阳性)。结合该患者口腔癌术后免疫力低下且各项真菌感染性指标均不同程度升高,考虑 TM 与肺部感染有一定的相关性,临床药师根据微生物培养结果提示,建议静脉用药两性霉素 B 2 周,后改口服伊曲康唑维持治疗。治疗 6 周后患者肺部感染症状得到明显控制,表现为体温、白细胞总数、中性粒细胞比例和 C 反应蛋白水平均降至正常范围内,胸部 CT 结果好转,且该患者连续 2 次痰培养阴性,家属要求带药出院维持治疗。

1.2 仪器与试剂 真菌培养箱由上海跃进公司提

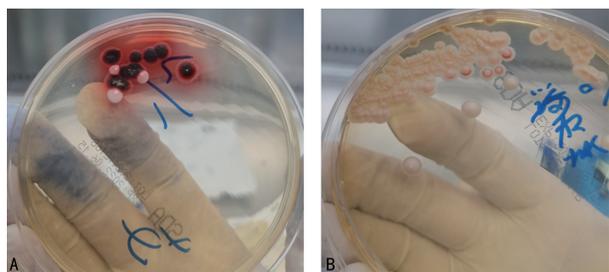
* 基金项目:重庆市 2022 年科卫联合医学科研面上基金项目(2022MSXM148)。

△ 通信作者,E-mail:cqmuwangwei@163.com。

供,乳酸酚棉兰染色液由珠海贝索公司提供,培养平板由郑州安图公司提供,G 试验、GM 试验仪器试剂均由丹娜公司提供。

1.3 方法 送检痰液经肉眼和革兰染色镜下判断合格后,接种在 2 份沙保罗平板,并分别放置在 37 °C 和 25 °C 培养箱中培养,每天观察。用透明胶粘取平板上可疑菌落,进行乳酸酚棉兰染色,观察镜下特征,分隔菌丝和帚状分生孢子。采用十六烷基三甲基溴化铵法提取该菌基因组 DNA,外送北京擎科生物科技有限公司进行病原菌 rDNA-ITS 序列测定,在美国生物技术信息中心(NCBI)上与已知序列进行同源性比对。实验室受条件所限无法为临床提供丝状真菌的药敏试验结果,临床药师结合相关指南文献等再给予临床建议。

1.4 结果 在 25 °C 环境下培养 48 h 后观察到平板原始区有霉菌相菌落生长,72 h 后菌落周围出现红色色素,96 h 菌落红色色素增多(图 1A)。在 37 °C 培养 72 h 后可见酵母相菌落,并从菌落中央开始出现红色(图 1B)。在 25 °C 培养 96 h 后菌落进行乳酸酚棉兰染色,可见 TM 典型分隔菌丝和帚状分生孢子(图 2)。



注:A 为痰标本 25 °C 培养 96 h 后沙保罗平板上菌落;B 为痰标本 37 °C 培养 72 h 后沙保罗平板上菌落。

图 1 TM 在 25 °C 和 37 °C 环境下培养 72 h 的菌落



注:利用真菌 ITS1 和 ITS4 引物扩增病菌 DNA,测序结果拼接后与 NCBI 上已知序列比对,结果表明该真菌与登录号为 No. CP045655.1 的 TM 有 100% 的同源性。

图 2 TM 乳酸酚棉兰染色后镜下形态(40×)

2 讨 论

1956 年,巴斯德研究所首次在 1 只死于真菌病的中华竹鼠肝脏中分离出 TM,并以研究所主任的姓名

命名为马尔尼菲青霉菌,后在 2011 年 SAMSON 等^[4]根据其生物特性将其重新命名为 TM。我国于 1984 年首次发现 TM 感染病例,且多发在 HIV 阳性患者,发病率可达 14%,病死率可达 27.7%,CD4⁺T 淋巴细胞小于 100 μL 的 HIV 患者比例更高^[5]。因此,临床也将 CD4⁺T 细胞水平作为评估 TM 感染风险的重要指标。人群主要通过带菌竹鼠及其粪便污染的土壤、水流进行传播,免疫缺陷者可通过呼吸道、消化道及破损皮肤传播感染^[6]。TM 的流行存在严格的地域性,与竹鼠、HIV 患者分布、季节密切相关,通常在亚热带地区,如泰国、印度东北部和南部等空气湿度较高的地区多见^[7]。

TM 分生孢子经肺吸入,其胞外酶有利于支气管上皮细胞基质蛋白黏附免于被清除,后经炎症介质激活 T 淋巴细胞募集和活化肺泡巨噬细胞,最终成为机体抗真菌的第一道防线清除和杀伤 TM。艾滋病患者因 CD4⁺T 淋巴细胞明显减少,不能及时募集活化巨噬细胞清除杀伤 TM,引起感染加重。通常真菌细胞壁上病原相关模式分子易被巨噬细胞等天然免疫细胞膜上膜相关模式识别受体,激活炎症信号抵抗真菌入侵^[8]。有研究显示,双相真菌酵母相细胞壁成分较传统酵母样真菌缺失了部分病原相关模式分子,导致 TM 可快速逃逸宿主的吞噬效应,进一步减少自身抗原的暴露^[5]。本病例患者 HIV 虽为阴性,但其因口腔恶性肿瘤多次手术,且为糖尿病患者,CD4⁺T 细胞水平明显降低,符合免疫缺陷的情况,感染 TM 的风险较高。TM 主要侵入单核-巨噬细胞系统相关器官,如肺、淋巴结等引起感染,根据受累情况可分为局限型和播散型,肺部感染易引起全身播散性感染。临床多表现为咳嗽、咳痰、咯血伴胸闷、气促等症状,CT 表现为肺内实变影时,常伴肺门和纵隔淋巴结明显增大。本病例呼吸道症状明显,且胸部 CT 结果显示双肺间质性改变,伴炎症与 TM 感染较符合。有研究显示,TM 所致肺部感染的影像学特征以斑片状浸润阴影和局限性肺实变最常出现,但缺乏特异性,需要与肺结核、耶氏肺孢子菌肺炎等疾病鉴别^[9]。

感染部位标本培养出 TM 是临床诊断“金标准”,然而真菌培养耗时,TM 在 28 °C 环境下培养第 3 天出现典型的水溶性色素,第 5 天才能出现典型的菌落形态,严重影响患者治疗。近年来,国内外大量研究显示,将 TM 抗原抗体检测、宏基因组测序、真菌形态学检验和真菌双相培养结合起来,可大幅度提高 TM 感染的诊断率^[5],可见实验室检测与项目推广对提高 TM 感染的诊断率至关重要。本病例在痰液真菌培养中发现 TM 生长,在排除污染后,立即与临床主管

医生沟通,在了解患者免疫状态欠佳且肺部 CT 不能排除真菌感染后,建议检测真菌 G 试验和 GM 试验。该患者血清 G 试验和 GM 试验阳性也进一步验证了 TM 的肺部感染。G 试验与 GM 试验现已广泛运用于临床,对真菌感染灵敏度较高,检测时间短,一定程度上弥补培养方法的不足,为 TM 感染较好的早期诊断指标。但该试验影响较多,手术材料、纤维素透析膜、溶血、脂血、高胆红素、白蛋白、食用菇类等均可引起假阳性,因此需对阳性结果综合分析,必要时连续多次送检排除假阳性。

伊曲康唑和两性霉素 B 依然是治疗 TM 感染的一线药物^[10]。两性霉素 B 因价格低廉、抗菌谱广,对严重深部真菌感染具有较好疗效,但其毒性较大不宜长期使用。因此,临床上只用于严重 TM 感染患者的短疗程治疗,症状控制后再转为不良反应较小的伊曲康唑治疗。此外,多数感染 TM 患者免疫状态较差,还需考虑升高 CD4⁺T 淋巴细胞等方式来提高患者免疫能力,有利于控制感染^[11]。本病例入院时在未获得病原学证据前采用哌拉西林/他唑巴坦进行经验性治疗,在入院后 3 d,患者痰液培养回报 TM 及血清 G 试验、GM 试验阳性后,考虑 TM 感染立即改用两性霉素 B 治疗,治疗 2 周后患者临床症状、体征有所好转,改为伊曲康唑继续治疗 4 周防止复发。

TM 所致感染在以前被认为是少见的真菌感染,然而近年来移植技术和强效免疫抑制药物的发展, TM 流行病学特征也在发生变化,即 TM 感染不仅见于 HIV 患者,其他原因所致免疫缺陷或健康人群也可成为易感人群^[12]。通过本病例的回顾分析,有助于提高临床医生对这些易感人群的诊断能力,同时实验室人员对 TM 的识别能力与临床沟通能力及积极寻找 TM 感染的循证医学证据的能力,均有利于提高 TM 感染的治愈率。

参考文献

- [1] VANITTANAKOM N, COOPER C R, FISHER M C, et al. *Penicillium marneffeii* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(1): 95-110.
- [2] 高鸣, 李丽雅, 陈伟烈, 等. 广州地区 HIV 阳性者

合并 HPV 感染情况分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 20(8): 5-8.

- [3] 袁雕. 艾滋病合并播散性马尔尼菲青霉菌病预后因素研究[J]. *中国医学工程*, 2017, 25(3): 12-15.
- [4] SAMSON R A, YILMAZ N, HOUBRAKEN J, et al. Phylogeny and nomenclature of the genus *talaromyces* and taxa accommodated in *penicillium* subgenus *biverticillium* [J]. *Studies Mycol*, 2011, 22(4): 210-215.
- [5] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of *talaromyces marneffeii* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: A retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 25: 312-316.
- [6] 陈兴. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 187 例的流行病学、临床特点、治疗及转归分析[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(11): 5-8.
- [7] HU Y, ZHANG J, LI X, et al. *Penicillium marneffeii* infection: An emerging disease in mainland China [J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(2): 57-67.
- [8] “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篮状菌病临床诊疗的专家共识[D]. 重庆: 西南大学学报, 2020.
- [9] 张云桂, 赵月娟, 李玉叶, 等. 226 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病患者的影像学特征[J]. *皮肤病与性病*, 2016, 38(2): 114-116.
- [10] 王星, 董明亮. 33 例艾滋病伴播散性马尔尼菲青霉菌病患者的临床分析及其对抗真菌治疗的影响[J]. *抗感染药学*, 2019, 16(1): 72-75.
- [11] 房媛, 宋兵, 郭彩萍, 等. 49 例艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病患者的临床特征分析[J]. *传染病信息*, 2021, 34(5): 224-227.
- [12] PANAPRUKSACHAT C, SIRIBUN I, SHUN O, et al. Identification and functional characterization of *penicillium marneffeii* pleiotropic drug resistance transporters ABC1 and ABC2 [J]. *Medl Mycol*, 2016, 54(5): 516-519.

(收稿日期: 2022-06-13 修回日期: 2022-11-20)