

• 短篇论著 •

艾滋病合并播散型马尔尼菲青霉菌病患者危险因素分析

吴念宁 邹俊 农影星 谢志满 黄绍标 彭智鹏

【摘要】 目的 探讨影响艾滋病(AIDS)合并播散型马尔尼菲青霉菌病(DPSM)患者预后的危险因素。**方法** 300例经病原学确诊的AIDS合并DPSM患者,分成死亡组与生存组。应用Logistic回归分析29个可能影响疾病预后的临床和实验室指标,筛选影响其预后的危险因素。**结果** 300例患者中,死亡64例,病死率为21.33%。单因素分析显示:影响AIDS合并DPSM预后的因素12项:CD4⁺计数、ALT、AST、血清白蛋白、血红蛋白、血小板计数、消化道出血、腹痛、肝大、脾大、抗真菌疗程、培养出马尔尼菲青霉菌(PM)时间。12项因素Logistic回归模型分析显示,筛选出血小板计数降低($OR = 1.024, 95\% CI: 1.002 \sim 1.048, P = 0.036$)及抗真菌治疗时间短($OR = 1.147, 95\% CI: 1.030 \sim 1.278, P = 0.012$)为AIDS合并DPSM死亡的危险因素。29项多因素Logistic回归分析,越短时间培养出PM,死亡率越高($OR = 1.696, 95\% CI: 1.028 \sim 2.381, P = 0.002$)。**结论** 血小板减少是DPSM患者死亡的主要危险因素,CD4⁺计数、ALT、AST、血清白蛋白、血红蛋白、消化道出血、腹痛、肝大、脾大为预后相关因素;及时、足疗程抗真菌治疗可减少死亡;PM的致病力对预后具有重要影响。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 危险因素; 马尔尼菲青霉菌病

马尔尼菲青霉菌病(penicilliosis marneffei, PSM)是由马尔尼菲青霉菌(penicillium marneffei, PM)引起的一种少见的深部真菌感染性疾病,是广西地区艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者常见的机会性感染,近几年艾滋病患者在广西逐渐增加,PSM发病人数也增多^[1],临床多表现为播散型(disseminated penicilliosis marneffei, DPSM)。据文献报道^[2],在广西AIDS合并PSM发病率达15.7%,治疗期间病死率为20%。近年来,越来越多学者对PSM病临床特征及治疗方案进行研究分析,但关于其预后因素的相关分析较少。本研究旨在探讨影响AIDS合并DPSM预后的因素,为观察病情、指导用药、改善预后提供依据。

一、对象及方法

1. 研究对象:2009年6月至2011年10月在南宁市第四人民医院住院的AIDS患者中确诊为DPSM的病例。DPSM病例指血液和(或)骨髓培养出PM患者,不包括皮肤和淋巴结活检病理诊断病例。

2. 诊断标准:AIDS的诊断符合2006年中华医学会感染病学分会艾滋病学组制定的《艾滋病诊疗指南》中的标准^[3]。抗HIV-1阳性经广西壮族自治区疾病预防控制中心或广西各市级疾病预防控制中心采用免疫印迹法确认。PM经如下方法培养鉴定:无菌条件下获取血液、骨髓等标本,沙氏葡萄糖琼脂和脑心浸萃液培养基分别于25℃和37℃中培养,根据形态、产色等进行鉴定。沙氏培养产生特征的可溶性红色色素弥散于整个培养基中,光学显微镜下可见细长的分生孢子链呈扫帚状分布;而脑心浸萃液培养基菌落则为脑回状,呈白色,光学显微镜下菌体呈类圆形及圆形。

3. 研究设计:采用回顾性病例-对照研究方法,按DPSM患者的临床转归分为生存组和死亡组生存。选择29个可能对

AIDS合并DPSM预后产生影响的临床及实验室指标,确定其Logistic回归分析的变量代号与量化值。通过单因素和多因素Logistic回归分析,了解影响AIDS合并DPSM患者预后的危险因素。

4. 统计学处理:采用SPSS 17.0统计软件包,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;运用Logistic回归单因素分析各个研究变量与研究结果的关系,并计算各研究因素与死亡的优势比(OR)值及其95%可信区间(CI)。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量,建立Logistic回归模型,计算其 OR 值及其95% $CI, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 基本情况:共收集到DPSM病例300例,男242例,女58例;年龄为19~76岁,中位年龄(41.04 ± 14.02)岁。血培养阳性252例,骨髓培养阳性17例,血培养阳性+大便培养阳性5例,血培养阳性+骨髓培养阳性15例,血培养阳性+胸水培养阳性3例,血培养阳性+痰培养阳性4例,血培养阳性+病理活检阳性4例。其中死亡病例64例,占21.33%。

2. Logistic回归单因素分析:AIDS合并DPSM患者预后影响因素的名称及量化值见表1。单因素分析显示见表2:12个因素与AIDS合并DPSM的预后有关联,包括腹痛、消化道出血、肝大、脾大、血红蛋白、血小板、血清白蛋白、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、CD4⁺T淋巴细胞计数、PM培养阳性时间、抗PM治疗时间。

3. Logistic回归模型:将12个影响因素经多因素分析,去除各因素之间相互混杂的影响,血液中血小板计数及抗PM治疗时间长短为影响AIDS合并DPSM患者预后的危险因素(表3)。血小板计数越低,治疗时间越短,预后越差。

4. 针对29项临床指标进行多因素Logistic回归分析:去除各因素直接相互混杂的影响,PM培养阳性时间为AIDS合并DPSM患者死亡的危险因素,越短时间培养出PM,死亡率越高。其 OR 值为1.696,95% CI 为1.028~2.381, $P = 0.002$ 。

表1 AIDS合并DPSM患者预后影响因素的名称及量化值

| 变量 | 量化值 |
|--------------------------|--------------------------|
| 性别 | 1 = 男, 2 = 女 |
| 年龄 | 实测值 |
| 民族 | 1 = 汉族, 2 = 其他民族 |
| 脐窝样皮疹 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 发热 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 浅表淋巴结肿大 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 纵隔淋巴结肿大 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 肝大 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 脾大 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 肺部感染 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 腹腔淋巴结肿大 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 消化道出血 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 腹痛 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 腹泻 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 咳嗽 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 用药种类 | 1 = 两性霉素 B, 2 = 伊曲康唑或氟康唑 |
| 抗PM疗程 | 实测值 |
| 培养PM阳性时间 | 实测值 |
| ALT | 实测值 |
| AST | 实测值 |
| 胆红素 | 实测值 |
| 血清白蛋白 | 实测值 |
| 球蛋白 | 实测值 |
| 白细胞 | 实测值 |
| 血红蛋白 | 实测值 |
| 血小板 | 实测值 |
| CD4 ⁺ T淋巴细胞计数 | 实测值 |
| 合并HBV感染 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 合并HCV感染 | 1 = 有, 2 = 无 |
| 预后 | 死亡 = 1, 生存 = 2 |

注:其中腹部淋巴结肿大、肝大、脾大诊断均以腹部超声结果显示为依据

三、讨论

PM是青霉菌属中惟一温度双相性真菌,DPSM起病隐匿,病情变化多样,病情凶险者多,病死率高,因此降低AIDS和PM双重感染患者的死亡率是临床工作面临的一个挑战。本组300例AIDS合并DPSM死亡率为21.33%,比唐志荣等^[2]报道略高,低于李凌华等^[4]、姚钦江等^[5]报道,可能与收治时患者病情轻重不

同有关。

对AIDS合并DPSM患者的29项临床指标进行单因素分析显示,影响AIDS合并DPSM预后的因素包括12项:CD4⁺T淋巴细胞、ALT、AST、血清白蛋白、血红蛋白、血小板计数、消化道出血、腹痛、肝大、脾大、抗PM疗程、培养PM阳性时间。进行多因素Logistic回归分析显示,血小板计数降低及治疗时间短为AIDS合并DPSM患者死亡的危险因素。PM为条件致病真菌,经呼吸道、消化道或破损皮肤进入人体后,被巨噬细胞吞噬^[6]。巨噬细胞是机体清除PM的主要细胞,清除过程依赖性于CD4⁺T淋巴细胞,如CD4⁺T淋巴细胞减少或功能下降,PM在巨噬细胞内大量增殖;PM还侵犯血管并形成菌栓,造成该菌在体内播散,广泛播散和繁殖是PM对人体产生危害的主要原因^[7]。DPSM的凶险程度及病死率高于其他真菌感染,根源就在于它具有侵犯血管的习性和潜能以及能在37℃人体温度条件下生长繁殖。当PM侵犯血管,血管内皮被破坏,血液中小血小板聚集,形成微小血栓,发挥凝血功能,从而血清中小血小板被消耗而计数降低。同时,PM侵犯骨髓,导致血小板生成减少,都能反映DPSM的严重程度,从而成为AIDS合并DPSM患者死亡的主要危险因素。本组资料显示:性别、年龄、民族、发热、脐窝样皮疹、淋巴结肿大、合并HBV或HCV感染与否与死亡无相关性。本研究中合并肺部感染者与死亡危险无相关性,与李凌华等^[4]研究不同。

本研究结果显示,抗真菌治疗时间越短,AIDS合并DPSM患者死亡率越高,反映两方面情况:(1)患者是否能坚持抗真菌治疗达到足够的时间;(2)患者就医晚,抗真菌治疗时间短、药物未达到有效治疗作用前患者已死亡。而使用两性霉素B与伊曲康唑或氟康唑治疗效果无差别,也与本组死亡患者多数就医时病情重、来不及治疗相关。因此,抗真菌治疗的及时性及坚持足够疗程,对于降低AIDS合并DPSM患者死亡率尤为重要,如患者有较明显的DPSM表现时(如脐窝样皮疹),要及时抗真菌治疗,而不必等待病原学结果,以免错过治疗时机。李凌华等^[4]研究显示:伊曲康唑序贯疗法和抗艾滋病病毒治疗则可减少死亡风险。美国权威机构霍普金斯大学的AIDS治疗指南至今仍建议除强化期的抗真菌治疗外,仍需要终生服药预防PSM的复发。研究表明,规律及长时间抗真菌治疗,对治疗及控制PSM复发至关重要。

单因素分析中,有无消化道出血也是影响AIDS合并DPSM患者预后的危险因素之一。由于PM具有侵犯血管的习性和潜能,当PM侵犯损伤消化道上皮组织时,此时各类止血药不足以控制消化道出血病情,死亡率较高。另外,消化道出血有可能为合并巨细胞病毒肠炎等其他感染所致,如得不到治疗,预后差。

在单因素分析中显示:低水平ALT、AST为预后好的保护性因素。谢志满等^[8]对AIDS合并PSM患者临床分析中提出,高水平AST将帮助临床上PSM诊断,有学者认为重度贫血是诊断PSM的一个重要指标^[9-10]。本研究与以往报道相同^[11],当CD4⁺T淋巴细胞计数较高时,AIDS合并DPSM患者的预后较好。本研究提示:临床表现中消化道出血、腹痛、肝大、脾大,而实验室指标中ALT、AST、CD4⁺T淋巴细胞、血清白蛋白、血红蛋白为反映患者病情严重程度的重要指标,对判断其预后尤为重要,从以上指标看DPSM主要危害人体消化系统、造血系统、循环系统及网状内皮系统,与邓西龙等^[12]报道肺部损害表现多见不同。PM侵犯的这些靶器官、系统的损害程度为预后的主要参考指标,当然,有无合并其他感染或疾病也是预后的参考指标。

表2 AIDS合并DPSM患者预后的单因素 Logistic 回归分析结果

| 临床指标 | 死亡组(n=64) | 生存组(n=236) | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|--------------|--------|
| 腹痛[例,(%)] | 39 | 58 | 4.047 | 1.731~9.459 | <0.001 |
| 肝大[例,(%)] | 45 | 99 | 2.5 | 1.024~6.104 | 0.044 |
| 脾大[例,(%)] | 51 | 118 | 2.842 | 1.074~7.519 | 0.035 |
| 消化道出血[例,(%)] | 29 | 30 | 4.629 | 1.909~11.226 | <0.001 |
| AST(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 213.466 ± 151.985 | 107.194 ± 106.125 | 0.994 | 0.991~0.997 | <0.001 |
| ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 81.203 ± 88.737 | 51.952 ± 41.725 | 0.992 | 0.985~0.999 | 0.021 |
| 血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 24.259 ± 6.780 | 28.763 ± 5.250 | 1.163 | 1.076~1.258 | <0.001 |
| 血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 81.103 ± 17.877 | 95.434 ± 26.270 | 1.026 | 1.007~1.046 | 0.007 |
| 血小板($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$) | 57.712 ± 46.295 | 93.661 ± 47.461 | 1.022 | 1.009~1.035 | 0.001 |
| CD4 ⁺ T淋巴细胞($\times 10^6/L$, $\bar{x} \pm s$) | 26.303 ± 21.824 | 35.254 ± 33.397 | 3.818 | 0.996~1.028 | <0.001 |
| 培养PM阳性时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 6.781 ± 3.791 | 11.037 ± 3.984 | 1.458 | 1.237~1.718 | <0.001 |
| 抗PM治疗时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 9.900 ± 9.380 | 18.254 ± 4.571 | 1.290 | 0.722~3.390 | <0.001 |

表3 AIDS合并DPSM患者预后的 Logistic 回归模型分析结果

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|
| 血小板计数 | 0.024 | 0.012 | 4.39 | 1.024 | 1.002~1.048 | 0.036 |
| 抗PM治疗时间 | 0.137 | 0.055 | 6.253 | 1.147 | 1.030~1.278 | 0.012 |

本研究中,将29项临床指标进行多因素 Logistic 回归分析得出,培养出PM时间长短将成为影响 AIDS 合并 DPSM 患者预后的主要危险因素;越短时间培养出PM,死亡率越高。PM 培养时间的长短,与单位血量PM数量多少及其繁殖能力大小密切相关,表明PM的生长能力、侵犯迁徙能力及真菌毒力密切影响其疾病严重程度。虽然PM为条件致病菌,但可能存在致病力不同的菌群,在免疫功能低下时,PM的致病力尤其是侵袭力对病情进展影响至关重要,是影响 DPSM 预后的重要因素。然而,目前早期病原学判断PM感染还比较困难,更难以进一步做菌型鉴定。近几年来以PCR为基础的分子诊断技术在PM的研究已取得较大进展^[13-14],但还不足以及时用于指导临床,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 赵国庆,冉玉平,向耘. 中国大陆马尔尼菲青霉菌病的临床表现及流行病学特征的系统评价. 中国真菌病学杂志,2007,12:68-72.
- [2] 唐志荣,陆珍珍,刘伟,等. 广西艾滋病例合并马尔尼菲青霉菌菌病感染及其治疗. 应用预防医学,2007,2:28-30.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南. 中华传染病杂志,2006,24:133-144.
- [4] 李凌华,唐小平,贾卫东,等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌菌病患者预后因素分析. 中华传染病杂志,2009,27:664-667.
- [5] 姚钦江,梁欣,马卫国,等. 艾滋病合并播散型马尔尼菲青霉菌菌病愈后因素分析. 广西医学,2011,33:533-535.

- [6] 吴易,李菊裳,梁伶. 广西银星竹鼠与人马尔尼菲青霉菌病关系的研究. 中国皮肤性病杂志,2004,18:186-198.
- [7] 王莹,马韵. 马尔尼菲青霉菌. 中国真菌学杂志,2007,2:240-242.
- [8] 谢志满,黄绍标,杜丽群,等. 92例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌菌病的临床分析. 江苏医药,2010,36:334-335.
- [9] Panjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, et al. Disseminated Penicillium marneffei infection among HIV infected patients in Manipur state. India. J Infect, 2002, 45:268-271.
- [10] 李凌华,唐小平,蔡卫平,等. 101例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的临床研究. 中国艾滋病性病,2008,14:12-14.
- [11] 陈劲峰,唐小平,蔡卫平,等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌菌病12例. 中华传染病杂志,2005,23:195-198.
- [12] 邓西龙,陈万山. 艾滋病合并肺部马尔尼菲青霉菌菌病临床分析. 热带医学杂志,2006,6:782-784.
- [13] 陈万山,李凌华,胡凤玉,等. PCR技术在快速诊断艾滋病合并播散性马尔尼菲青霉菌菌病中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5:126-132.
- [14] Prariyachatigul C, Chaiprasert A, Geenkajorn K, et al. Development and evaluation of a one-tube seminested PCR assay for the detection and identification of Penicillium marneffei. Mycoses, 2003, 46: 447-454.

(收稿日期:2012-03-13)

(本文编辑:马超)