

艾滋病合并马尔尼菲青霉病死亡的危险因素研究

欧汝志 卢祥婵 李伟新

(南宁市第四人民医院, 南宁 530023)

【摘要】 目的 探讨艾滋病 (AIDS) 合并马尔尼菲青霉病 (*Penicilliosis marneffei*, PSM) 导致死亡的危险因素, 从而减少死亡风险, 改善预后。**方法** 选取我院 2007 ~ 2010 年期间 101 例 AIDS 合并 PSM 住院患者, 根据其预后情况分为死亡组和存活组, 比较两组年龄、性别、病程、发热、脐凹皮疹、腹痛、呼吸困难、消化道出血、腹膜刺激征、合并细菌性败血症、白细胞计数、血色素、血小板、血肌酐、丙氨酸转氨酶、门冬氨酸转氨酶、总胆红素、CD4 + T 淋巴细胞绝对计数、甘油三酯、真菌培养阳性报告时间、开始有效抗真菌治疗的时间、抗真菌治疗方案、是否 HAART (高效抗逆转录病毒治疗) 情况, 进行统计学分析。**结果** 两组在腹痛、呼吸困难、消化道出血、腹膜刺激征、细菌性败血症、白细胞计数、血肌酐、总胆红素、门冬氨酸转氨酶、CD4 + T 淋巴细胞计数、甘油三酯、真菌培养阳性报告时间等因素的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 多元逻辑回归显示, 腹膜刺激征 ($OR = 226.733$)、呼吸困难 ($OR = 90.213$)、白细胞升高 ($OR = 2.216$)、血肌酐升高 ($OR = 1.014$) 是 AIDS 合并 PSM 死亡的主要危险因素。**结论** 腹膜刺激征、呼吸困难、白细胞升高、肌酐升高是 AIDS 合并 PSM 死亡的主要危险因素, 重视合并症治疗可能会降低死亡率。

【关键词】 马尔尼菲青霉病; 死亡; 危险因素

【中图分类号】 R 519.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827 (2011) 03-0158-04

Death risk factors in AIDS patients complicated with *Penicilliosis marneffei*

OU Ru-zhi, LU Xiang-chan, LI Wei-xin

(The Fourth Hospital of Nanning, Nanning 530023)

【Abstract】 Objective To explore the death risk factors of *Penicillium marneffei* (PM) infection in AIDS patients for death risks reducing and prognosis improvement. **Methods** A total of 101 AIDS cases complicated with *Penicilliosis marneffei* (PSM) who had been hospitalized in our hospital between 2007 and 2010 were involved and divided into death group and survival group, according to prognosis. Indexes including age, sex, fever, periumbilical concave rash, bellyache, dyspnea, gastrointestinal hemorrhage, bacterial septicemia, the counts of WBC, HGB, PLT, CR, ALT, AST, T. BIL, absolute counting of CD4 + T lymphocytes, triglycerides, the time of positive fungus cultivation, beginning time of effective antifungal therapy, regimen of antimycotic therapy, HAART (High active anti-retroviral therapy) accepted or not were compared and statistical analysis was carried out. **Results** Abdominal pain, dyspnea, gastrointestinal hemorrhage, peritoneal irritation sign, the counts of WBC, Cr, T. BIL, AST, CD4 + accounts, triglycerides, positive fungal culture time between two groups showed statistical significance ($P < 0.05$). The ORs of peritoneal irritation sign, dyspnea and WBC counting increasing in multivariate logistic regression were 226.733, 90.213 and 2.216 respectively. The OR of elevated Cr was 1.014. **Conclusions** The peritoneal irritation sign, dyspnea, hoist of WBC counting, elevated Cr were the main death risk factors in AIDS patients complicated with PSM. Treatment of the complication may be helpful for mortality decreasing.

【Key words】 *Penicilliosis marneffei*; death; risk factors

[Chin J Mycol, 2011, 6(3): 158-161]

PSM 是由马尔尼菲青霉 (*Penicillium*

marneffei) 引起的一种少见的真菌感染性疾病。

PSM 呈地域分布, 主要发生于东南亚和我国南部地区, 随着 HIV 在我国的流行增加, PSM 也将迅速增多^[1]。据文献报道, 在广西 AIDS 合并 PSM 发病率

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题 (Z20100159)

作者简介: 欧汝志, 男 (汉族), 主治医师。E-mail: qwfyp2004@sina.com

通讯作者: 卢祥婵, E-mail: lxc5627257@126.com

为 15.7%, 治疗期间病死率为 20%^[2]。因此 AIDS 合并 PSM 双重感染越来越受到关注。本文旨在研究 AIDS 合并 PSM 死亡的危险因素。

1 材料与方法

病例选择 2007 ~ 2010 年在我院住院, 并经病原学明确诊断 PSM 的患者, 共 101 例。这 101 例患者 HIV 抗体确认阳性 (免疫印迹法), 其中死亡 34 例, 为死亡组, 均为住院期间死亡, 住院天数为 1 ~ 13 d, 平均 (4.15 ± 3.25) d; 治疗好转出院 67 例, 为存活组。抗真菌药物: 氟康唑注射液 0.4/d; 伊曲康唑胶囊 0.2/次, 2 次/d; 两性霉素 B 注射液 5 mg 起, 每日加 5 ~ 10 mg 至 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。抗真菌方案 (住院 2 周内) 包含: ①单纯氟康唑。②先用氟康唑, 诊断 PM 后改伊曲康唑。③单纯伊曲康唑。④先用氟康唑或伊曲康唑, 诊断 PM 后改两性霉素 B 用至 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。收集病史、体格检查及实验室检查结果。

实验室检查 抽取患者入院当天空腹静脉血, 行血常规、生化、肾功能、肝功能、甘油三酯、T 淋巴细胞亚群检验。留取痰、骨髓、血标本行真菌及细菌培养 (腹泻患者加做粪真菌培养)。

统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件包, 计数资料采用样本例数及百分率表示, 比较采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 比较采用 t 检验; 有统计学意义的变量与马尔尼菲青霉病死亡的关系采用多因素 Logistic 回归 (前进法) 分析, 以选择有主要作用的影响因素。

2 结果

开始有效抗真菌治疗的时间 入院当天治疗: 死亡组比例为 21/34, 存活组比例为 44/67。入院 3 d 内治疗: 死亡组比例为 29/34, 存活组比例为 52/

67。

抗真菌方案 (住院 2 周内) 第① + ②种方案: 死亡组比例 22/34, 存活组比例 38/68。第③种方案: 死亡组比例 5/34, 存活组比例 10/68。第④种方案: 死亡组比例: 6/34, 存活组比例: 18/68。死亡组及存活组各有 1 例未抗真菌治疗。

细菌性败血症 死亡组 4 例, 其中有 1 例为多重耐药菌; 存活组 1 例。

两组在腹痛、呼吸困难、消化道出血、腹膜刺激征、细菌性败血症、白细胞、肌酐、总胆红素、门冬氨酸转氨酶、CD4 + T 淋巴细胞计数、甘油三酯、真菌培养阳性报告时间等因素统计学分析差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而年龄、性别、病程、发热、脐凹皮疹、血色素、血小板、丙氨酸转氨酶、开始有效抗真菌治疗的时间、抗真菌治疗方案、是否 HAART 对比差异无统计学意义 (见表 1 ~ 3)。以 101 例马尔尼菲青霉病住院患者分为死亡组及存活组为因变量, 以腹痛、呼吸困难、消化道出血、腹膜刺激征、白细胞、肌酐、总胆红素、门冬氨酸转氨酶、真菌培养阳性报告时间、CD4 + T 淋巴细胞计数为协变量, 进行二元逻辑回归, 筛选出主要危险因素, 而甘油三酯、细菌性败血症例数少, 不进行逻辑回归, 最后以呼吸困难、腹膜刺激征、白细胞、肌酐进入回归方程 (见表 4)。

3 讨论

本研究单因素分析中, AIDS 合并 PSM 患者存活组与死亡组在腹痛、呼吸困难、消化道出血、腹膜刺激征、细菌性败血症、白细胞计数、肌酐、总胆红素、门冬氨酸转氨酶、甘油三酯、CD4 + T 淋巴细胞计数、真菌培养阳性报告时间有显著差异。而多因素分析中, 腹膜刺激征、呼吸困难、白细胞升高、肌酐上升为 AIDS 合并 PSM 患者死亡主要危险因素。

表 1 两组患者临床资料的比较

Tab. 1 Clinical data of two groups

组别	例数	男性	发热	皮疹	腹膜刺激征	腹痛	呼吸困难	消化道出血	细菌性败血症
死亡	34	30 (88.2%)	31 (91.2%)	15 (44.1%)	10 (29.4%)	13 (38.2%)	16 (47.1%)	13 (38.2%)	4 (11.8%)
存活	67	56 (83.6%)	65 (97.0%)	18 (26.9%)	1 (1.5%)	13 (19.4%)	5 (7.5%)	10 (14.9%)	1 (1.5%)
检验值		0.386	1.634	3.052	18.115	4.185	21.472	6.968	5.058
P 值		0.534	0.201	0.081	0.000	0.041	0.000	0.008	0.025

表 2 两组患者的治疗情况比较

Tab. 2 Treatment of two groups

组别	例数	开始有效抗真菌治疗的时间		HAART	抗真菌方案		
		入院当天治疗	入院 3 d 内治疗		① + ②	③	④
死亡	34	21 (61.8%)	29 (85.3%)	3 (8.8%)	22 (64.7%)	5 (14.7%)	6 (17.6%)
存活	67	44 (65.7%)	52 (77.6%)	6 (9.0%)	38 (56.7%)	10 (14.9%)	18 (26.9%)
检验值		0.150	0.838	0.000	0.597	0.001	1.058
P 值		0.698	0.360	0.982	0.440	0.977	0.304

表 3 两组实验室检查资料

Tab. 3 Laboratory tests of two groups

指标	死亡		存活		P 值
	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$	
年龄	34	37.91 ± 12.43	67	40.18 ± 10.93	0.350
真菌血培养报告 (d)	31	6.80 ± 3.56	63	9.40 ± 3.92	0.003
病程 (月)	34	1.53 ± 0.93	66	1.73 ± 1.35	0.447
甘油三酯 (mmol/L)	10	3.22 ± 1.23	20	1.50 ± 0.68	0.001
白细胞 ($\times 10^9/L$)	33	10.70 ± 9.08	67	3.43 ± 1.57	0.000
血红蛋白 (g/L)	33	87.42 ± 24.35	67	95.54 ± 23.93	0.116
血小板 ($\times 10^6/L$)	33	93.55 ± 95.80	67	120.61 ± 87.69	0.162
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	33	204.20 ± 179.62	61	91.92 ± 24.89	0.001
丙氨酸转氨酶 (U/L)	32	68.58 ± 54.53	66	89.23 ± 106.55	0.305
门冬氨酸转氨酶 (U/L)	32	280.91 ± 185.96	66	166.21 ± 160.25	0.002
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	32	100.06 ± 108.60	66	39.65 ± 71.63	0.006
CD4 (个/ μL)	23	73.26 ± 83.01	65	34.62 ± 50.24	0.045

表 4 艾滋病合并马尔尼菲青霉病死亡患者危险因素 Logistic 回归 (前进法)

Tab. 4 Logistic regression of death risk factors in AIDS patients complicated with Penicilliosis marneffeii (progressive method)

指标	B	S. E.	Wald	df	Sig.	OR	95.0% C. I. for EXP (B)
腹膜刺激征	5.424	1.860	8.507	1.000	0.004	226.733	5.925
呼吸困难	4.502	1.481	9.242	1.000	0.002	90.213	4.951
白细胞	0.796	0.245	10.510	1.000	0.001	2.216	1.370
血肌酐	0.014	0.006	5.931	1.000	0.015	1.014	1.003

注:OR. 优势比, CI. 可信区间

AIDS 晚期, PSM 表现为全身播散, 并发腹痛、腹膜刺激征多提示腹膜真菌播散感染或细菌感染,

文献报道真菌性腹膜炎临床症状较重, 预后不良^[3]。AIDS 患者出现呼吸困难多见于肺部感染。

肺部是 HIV 相关性合并症最主要的受累器官,肺部感染是导致死亡率上升的主要原因,HIV 相关性肺部感染的病原体主要包括寄生虫、真菌、分枝杆菌、病毒、细菌以及弓形体等^[4]。AIDS 患者出现白细胞升高、肌酐升高多见于感染,以细菌及真菌为主,重症感染可导致感染性休克,死亡组细菌性败血症出现率较存活组高,败血症性急性肾功能衰竭与全身及肾脏局部血液动力学改变及炎症介质如血小板因子花生酸代谢产物、NO 等有关^[5],而且多重耐药菌可能是导致死亡原因之一。

本组 101 例患者中血培养真菌阳性报告时间 ≤ 3 d 有 4 名,均为死亡组患者。真菌血培养采用相同的培养基和培养条件,死亡组真菌血培养阳性报告时间与存活组的差异有统计学意义,可能与死亡组病原体活力强、每单位血液中菌量多等因素有关。

死亡组患者 CD4 + T 淋巴细胞计数较存活组高,此数据与李凌华等^[6]统计不符。许多文献也报道 CD4 + T 淋巴细胞计数越低,越容易死亡。其原因可能与影响 CD4 + T 淋巴细胞计数有关:①本组病例已经开始 HAART 患者中,死亡组 CD4 + T 淋巴细胞计数较存活组高。②死亡组病例数少。③合并机会性感染。

进行性播散性马尔尼菲青霉菌病患者病变常见于肺、肺门淋巴结、肝和皮肤等处^[7],因此患者常出现中毒性肝炎,表现为转氨酶升高,甚至黄疸,而死亡组表现为门冬氨酸转氨酶升高明显,具体机理未能阐明。死亡组甘油三酯升高明显,考虑感染等因素作用于机体,导致 T 淋巴细胞过度活化,产生白细胞介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和干扰素 (IFN- γ) 等大量细胞因子, TNF- α 升高也可以抑制脂蛋白脂肪酶水平,导致甘油三酯水平升高^[8]。

虽然脐凹皮疹^[9,10]、血小板减少不是 AIDS 合

并 PSM 患者死亡主要危险因素,但在临床实践中对诊断马尔尼菲青霉菌病具有重要的意义,可为尽早抗真菌治疗提供依据。死亡组 34 例,基本住院不到 1 周就死亡,因此,一旦患者出现上述主要危险因素,应提高警惕,及早病因治疗及重视合并症的处理。

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[J]. 中国真菌病学杂志, 2007, 2 (2): 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病感染及其治疗[J]. 应用预防医学, 2007, 13 (1): 28-30.
- [3] 陈林,郭群英,阳晓,等. 腹膜透析相关性真菌性腹膜炎 20 例临床分析[J]. 中国血液净化, 2006, 10 (5): 710-713.
- [4] 李宏军,齐石,宋文艳,等. 艾滋病伴肺部感染的临床及影像学相关问题[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16 (5): 420-430.
- [5] Giovanni C, Claudio R, Giuseppe M, et al. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure[J]. Kidney Int, 1998, 53 (Suppl): S38-42.
- [6] 李凌华,唐小平,贾卫东,等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病患者预后因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27 (11): 664-667.
- [7] 赵凯,赵树本. 马尔尼菲青霉菌病[J]. 临床儿科杂志, 2001, 10 (6): 373-374.
- [8] 王晓琳,王昭. 获得性噬血细胞综合征研究进展[J]. 中华医学杂志, 2010, 90 (14): 1004-1006.
- [9] 姜春华,黄绍标,张联庆. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病 12 例[J]. 江苏医药, 2005, 31 (10): 791.
- [10] 李凌华,唐小平,蔡卫平. 101 例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的临床研究[J]. 中国艾滋病性病 2008, 14 (1): 12-14, 20.

[收稿日期] 2011-03-07

[本文编辑] 施 慧