

· 药物与临床 ·

# 播散型组织胞浆菌病临床特点与药物治疗

熊先智<sup>1</sup>, 蔡淑清<sup>2</sup>, 金 阳<sup>1</sup>, 张建初<sup>1</sup>, 白 明<sup>1</sup>

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 呼吸科; 2. 传染科, 武汉 430022)

**[摘要]** 目的 分析总结组织胞浆菌病的临床特点, 以提高对该病的诊疗水平。方法 收集 8 例确诊并资料完整的病例, 进行回顾性分析总结。结果 组织胞浆菌病特点如下: 患者长期发热, 多系统损害, 消化、血液和呼吸系统常受累, 出现相应的症状和贫血貌、消瘦、皮肤出血点和肝脾肿大等体征; 轻度贫血, 外周血白细胞总数不增高或偏低, 中性粒细胞比例  $< 0.73$ , 杆状核粒细胞偏高, 淋巴细胞减少或正常, 单核细胞比例偏高, C-反应蛋白增高程度明显高于血沉, 血 IgG 升高, 血浆清蛋白/球蛋白 (A/G) 比值降低; 特殊检查以肝脾和腹腔淋巴结肿大为主, 肝 CT 密度值下降疑似脂肪肝。结论 具有上述临床特征的患者应进行油镜下骨髓细胞学检查, 在巨噬细胞内发现组织胞浆菌, 并经骨髓真菌培养, 见双相生长的真菌而确诊。治疗用两性霉素 B, 总剂量约 350 mg, 疗效极佳。

**[关键词]** 组织胞浆菌病; 发热; 肝大; 脾大; 两性霉素 B

**[中图分类号]** R379.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2006)12-1273-03

## Clinical Characteristics and Pharmacotherapy of Disseminated Histoplasmosis

XIONG Xian-zhi<sup>1</sup>, CAI Shu-qing<sup>2</sup>, JIN Yang<sup>1</sup>, ZHANG Jian-chu<sup>1</sup>, BAI Ming<sup>1</sup> (1. Department of Respiratory Diseases, 2. Department of Infectious Diseases, Union Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT Objective** To analyze and sum up the clinical characteristics of disseminated histoplasmosis (DH) so as to improve the levels of diagnosis and treatment of the disease. **Methods** Retrospective analysis and summing up of the complete clinical data of 8 inpatients with DH were carried out the diagnosis of which had been confirmed by bone marrow cytomorphology and/or bone marrow fungus cultivation. **Results and Conclusion** The clinical characteristics of the 8 cases of DH were as follows: ① Long term fever associated with multisystem affection, the digestive, blood and respiratory systems being frequently compromised. The corresponding symptoms and signs included anaemic countenance, emaciation, dermatorrhagia and splenohepatomegaly. ② Mild anemia, the total number of WBC in the peripheral blood was not increased or slightly decreased. The percentage of neutrophil granulocytes was less than 0.73, with a relative increase in the stab-form granulocytes. The number of lymphocytes was decreased or normal, while the percentage of monocytes was increased. ③ The extent of the increase in C-reactive protein was strikingly greater than that of the acceleration of erythrocyte sedimentation rate. The plasma IgG increased while the serum A/G ratio decreased. ④ Special instrumental examinations revealed splenohepatomegaly and enlarged abdominal lymphoid nodes. A reduced liver CT density suggested fatty liver. Bone marrow cells taken from patients with clinical manifestations described above were subjected to cytomorphologic examination under the oil immersion objective of the light microscope. The diagnosis of histoplasmosis was confirmed by the finding of the biphasic fungus growth in the culture of the *Histoplasma capsulatum* demonstrated in the macrophages. The disease was treated with amphotericin B with a total dose of round 350 mg, the therapeutic effect being excellent.

**KEY WORDS** Histoplasmosis, disseminated; Fever; Splenohepatomegaly; Amphotericin B

在发热原因待查病例中, 常会考虑有无真菌感染。为了提高对组织胞浆菌病的认识和诊疗水平, 笔者收集我院 2000 年 4 月~2003 年 7 月收治的组织胞浆菌病病例 11 例, 对其中资料完整并经过细胞学或真菌培养确诊的 8 例进行回顾性临床研究。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 8 例患者均是我院的住院患者, 男 7

例, 女 1 例, 年龄 22~49 岁, 平均  $(38.38 \pm 9.59)$  岁。无有害气体、粉尘、疫水接触史, 无泥土田间劳动史, 家族史无特殊。全部病例除进行常规检查外, 经骨髓细胞学或骨髓真菌培养检查, 在巨噬细胞胞质内发现带荚膜的组织胞浆菌或在 25℃ 和 37℃ 培养出双相菌, 25℃ 时可见典型的舵轮状分生孢子而确诊为组织胞浆菌病。

**1.2 观察指标** 包括入院时症状和阳性体征、各项化验结果、外周血细胞学和骨髓细胞学检查结果及各项特检结果。

**1.2.1 症状和阳性体征** 8 例患者入院时经详细询

**[收稿日期]** 2006-03-06 **[修回日期]** 2006-05-12

**[作者简介]** 熊先智 (1961-), 男, 湖北当阳人, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 博士, 研究方向: 分子呼吸病学。电话: 027-85726289, E-mail: xxz0508@yahoo.com.cn。

问病史和体检,症状和体征主要集中在发热,血液、消化和呼吸系统。症状有畏寒发热,间断血便,头昏乏力,腹胀,反复呕吐,干咳,左下牙龈痛,发病后精神食欲差,体重下降明显。体征主要为体温增高,急慢性病容,贫血貌。1例有口腔溃疡,无浅表淋巴结肿大;1例有皮肤瘀斑;1例有呼吸音改变;7例有肝大;8例脾大。

**1.2.2 血、尿、大便常规** 入院时8例患者具有轻度贫血,白细胞(WBC)总数减少或正常,分类中性粒细胞(N)  $\leq 0.73$ ,淋巴细胞(L)减少或正常,嗜碱粒细胞(M)偏高。1例尿蛋白(+),3例大便潜血实验(+).

**1.2.3 肝肾功能血电解质** 入院时8例患者的总胆红素、直接胆红素、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GT)大致正常,清蛋白和球蛋白(A/G)比值明显降低。除2例血尿素氮(BUN)稍高外,其余病例肌酐(Cr)、BUA均正常。血电解质基本正常。

**1.2.4 血沉(ESR)、C-反应蛋白(C-RP)、血乳酸脱氢酶(LDH)** 入院时8例患者的ESR均增高,平均( $55.86 \pm 36.45$ )  $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 。C-RP均增高,平均( $59.15 \pm 26.28$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经正常值标准化后,ESR增高( $3.45 \pm 2.03$ )倍,C-RP增高( $7.39 \pm 3.51$ )倍,两者差异有极显著性( $t$ 检验, $P < 0.01$ )。可见虽然病程较长,C-RP的增长仍较ESR为明显。LDH、癌胚抗原(CEA)、血糖、血脂全套均正常;2次肥达反应、2次血培养、核抗原(ENA)全套、HIV-IgM、2次对苯二胺(PPD)皮试、血吸虫斑点免疫金渗滤实验均为阴性。

**1.2.5 免疫球蛋白(Ig)和T细胞亚群** 入院时8例患者免疫球蛋白和补体都发生了改变,IgG增高,平均( $21.56 \pm 2.87$ )  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;C<sub>3</sub>降低和C<sub>4</sub>增高。4例患者检查了T细胞亚群,3例CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>分类百分比在正常范围,1例CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>分类百分比低于正常,此例患者入院时表现为外周血细胞三系减少,拟诊血小板减少性紫癜(ITP)。

**1.2.6 外周血细胞学和骨髓涂片细胞学检测** 入院时8例患者外周血细胞学分类检查,以杆状核中性粒细胞增高,淋巴细胞减低为主。入院时8例患者进行了骨髓涂片细胞学检查。与正常值相比,骨髓细胞学变化集中在中幼中性粒细胞增多,8例增高,平均( $23.79 \pm 3.5$ )%,与正常值( $6.49 \pm 2.04$ )%比较,差异有显著性( $U$ 检验, $P < 0.05$ );中幼红细胞增多,7例增高,平均( $25.86 \pm 4.88$ )%,与正常值( $7.41 \pm 1.91$ )%比较,差异有显著性( $U$ 检验, $P < 0.05$ );成熟淋巴细胞8例减少,平均( $8.44 \pm 3.32$ )%,与正常值

( $22.78 \pm 7.04$ )%比较,差异有显著性( $U$ 检验, $P < 0.05$ );其他各系大致在正常范围。粒:红比例在( $0.69 \sim 2.22$ ):1,5例比例偏低,平均( $1.58 \pm 0.60$ ):1。可见骨髓为增生活跃,增生性贫血骨髓像。

**1.2.7 特殊检查** 8例患者心电图检查,5例正常;T波改变2例,ST段下移2例;电轴右偏,不完全性右束支阻滞1例。胸部X线片或肺CT检查,5例正常,肺纹理稍多1例,左下肺少许胸膜粘连1例,左下叶及左舌叶下段感染性病变1例。腹部B超/CT检查发现脾大8例,多数为轻至中度肿大;肝大7例,慢性肝病声像1例,肝CT密度减低,疑为脂肪肝4例;腹膜后淋巴结肿大4例;胰头沟突区占位性病变1例。2例消化道症状明显者还进行过胃镜和肠镜检查,病理报告为慢性胃炎和炎性肠病改变。

**1.3 治疗方法** 参考美国感染协会2000年的诊疗标准<sup>[1]</sup>,结合文献报道<sup>[2]</sup>用国产两性霉素B治疗(华北制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字H13020284)。1例用进口的脂质体两性霉素B治疗(安浮特克,美国,进口注册证号:H20020379)。两性霉素B剂量逐渐增加到25  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,避光静脉滴注 > 8 h。

**1.4 统计学方法** 指标以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量指标选用 $t$ 检验,计数指标选用 $U$ 检验。显著性水平选用 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。

## 2 结果

确诊后8例都进行了抗真菌治疗,7例用国产两性霉素B治疗,1例用进口脂质体两性霉素B治疗。两性霉素B治疗总量287~400 mg,平均( $331 \pm 38$ ) mg。脂质体两性霉素B的用量为1250 mg。治疗过程没有发生严重的肝肾功能损害和电解质改变。主要不良反应是寒战、发热和局部静脉炎,经使用激素、异丙嗪和局部用肝素治疗均可控制。

确诊前经住院观察,弛张热间有双峰热3例,不规则中低热2例,不规则热间有弛张热2例,不规则热间有双峰热1例。治疗后体温开始下降时间1~7 d,平均( $3.63 \pm 2.26$ ) d,体温下降到正常时间1~32 d,平均( $10.13 \pm 9.66$ ) d。一般在总剂量达350 mg左右,体温正常1周后停药。治疗结束时复查血常规、肝肾功能、血电解质和B超,与入院时比较,转为正常或有明显改善。经1 a随访未见复发。

## 3 讨论

**3.1 组织胞浆菌病临床特点** 我国自20世纪50年代首次报道归国华侨感染美洲型组织胞浆菌病例以

后,逐渐有少数病例报道<sup>[3]</sup>。病例以南方较多,经抗原皮试的流行病学调查证实感染率约 16%,有肺部疾病者感染率更高一些<sup>[4]</sup>。组织胞浆菌吸入肺内是否发病取决于患者的抵抗力和吸入菌量,多数为隐性感染。临床上分为:①无症状型;②急性肺病型;③慢性肺病型;④播散型。国内报道的播散型病例以原发感染为主,多见于正常人<sup>[5]</sup>。临床表现以寒战、发热、消瘦、贫血、肝脾淋巴结大为主。若无有效治疗,可因全身衰竭而死亡。

本组病例均为播散型组织胞浆菌病(disseminated histoplasmosis),其主要症状体征集中在发热,消化系统、血液系统和呼吸系统,脏器特殊检查结果可见患者有心电改变,支气管、肺、胸膜损害,肝大、肿大,腹膜后淋巴结肿大和肝 CT 质密度减低疑似脂肪肝等多项病理损害,表现出多系统受损的特征。其肝功能异常变化和脾功能亢进表现较轻,与明显的肝脾大很不一致。其中 4 例的肝 CT 值下降而拟诊为“脂肪肝”。这一点与常见的营养增加所致的脂肪肝的表现不一致,特别是在患者有轻度消瘦、血清蛋白减低、血脂血糖正常的基础上,拟诊“脂肪肝”令人费解。确诊后才知道,这是由于组织胞浆菌感染引起的肝组织空泡变性所致,并非脂肪沉积所致。这一点构成播散型组织胞浆菌病的一个新的提示诊断依据。脾大明显,但脾功能亢进所致的贫血、血小板减少和白细胞减少很轻。这种肝脾形态变化明显,但功能改变轻的反差,构成播散型组织胞浆菌病的一个临床特点。

本组患者另一个特点是 C-RP 与 ESR 反应的差异。本组患者 C-RP 平均增高达到  $59.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,是正常的 7.39 倍;ESR 增高平均达  $55.86 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ,是正常的 3.45 倍。C-RP 增高程度是 ESR 增高程度的 2 倍多,差异有极显著性。C-RP 与 ESR 反应的差异表明急性早期反应蛋白的表达长期存在于本组患者中,与一般慢性感染时的 ESR 增高为主不同。同时也与传统观点不同。传统观点认为,C-RP 增高与否可以作为鉴别细菌或非细菌感染的指标,在细菌感染时 C-RP 增高,非细菌感染时不增高<sup>[6]</sup>。组织胞浆菌是双相真菌,不是细菌,也可引起 C-RP 明显增高,其机制尚不明确,可能与肝脏和巨噬细胞受组织胞浆菌持续感染,上调 C-RP 表达增高有关。

患者的热型中有 4 例在住院期间出现了间断的双峰热型,这一热型除提示大家熟悉的黑热病、杆菌性败

血症、Still 病和淋巴瘤等外<sup>[7]</sup>,还强烈提示真菌感染。

血常规、外周血细胞学变化及骨髓细胞学变化很有特点。骨髓细胞学变化为增生性贫血骨髓像,粒细胞系增多以中幼中性粒细胞增多为主,外周血细胞学以杆状核粒细胞增高为主,但血常规 WBC 总数却不高或偏低,N 分类  $<0.73$ 。形成骨髓粒细胞增生明显,外周血白细胞不增高或减低的反差,与一般细菌感染时的一致性变化不同。这种反差的机制不明。推测与下列因素有关:①真菌毒素作用,加速白细胞的凋亡;②脾大,功能亢进,白细胞的清除加速。

在国内组织胞浆菌病往往发展到全身播散时才被诊断。是否因为人种的不同,或组织胞浆菌的分型也有不同,造成临床表现的差异? 这些问题有待于今后继续研究。

**3.2 组织胞浆菌病的治疗** 本组病例治疗效果满意。采用小剂量两性霉素 B,隔日给药,短疗程。本组病例全部治愈,经 1 a 随访,未有复发,与文献报道相似<sup>[2]</sup>。这与美国推荐的方法和疗程不同<sup>[1]</sup>,但效果却很好。原因不明,可能与本组病例病前身体健康,或中国的组织胞浆菌对两性霉素 B 敏感有关。

本组病例在治疗中未观察到严重的毒副作用,可能与隔日给药的方法有关。每例两性霉素 B 的静脉滴注时间以  $>8 \text{ h}$  为宜,也可延长至 24 h。

#### [参考文献]

- [1] Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis [J]. *Clin Infec Dis*, 2000, 30(5): 688 - 695.
- [2] 王 兮, 彭万先, 尹艳先. 小剂量两性霉素 B 治疗播散型组织胞浆菌病的疗效观察 [J]. *临床内科杂志*, 2001, 18(5): 396.
- [3] 李 瑛, 陈秉谦. 组织胞浆菌病 1 例 [J]. *中华医学杂志*, 1958, 3(10): 301 - 302.
- [4] 赵蓓蕾, 施 毅, 印 洁, 等. 我国部分地区组织胞浆菌感染的流行病学调查 [J]. *医学研究生学报*, 2003, 16(3): 199 - 202.
- [5] 罗 永, 李 明, 李德高, 等. 组织胞浆菌病 6 例 [J]. *中华内科杂志*, 1998, 37(3): 203 - 204.
- [6] 陈文彬. 诊断学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 468.
- [7] 叶兆谦. 发热疾病的诊断与病例分析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 11.