

## ·综述·

## 马尔尼菲篮状菌中枢神经系统感染临床研究进展

夏林啸 杨颖茵 李凌华

广州医科大学附属市八医院, 广州 510060

通信作者: 李凌华, Email: llheliza@126.com

**【摘要】** 马尔尼菲篮状菌是一种温度双相性机会性致病真菌, 主要感染艾滋病患者和其他免疫缺陷人群, 引起播散型马尔尼菲篮状菌病。马尔尼菲篮状菌侵犯中枢神经系统较为少见, 但近年有关报道不断增加, 其临床特征不典型, 诊断困难, 且治疗方案不明确, 病死率极高。本文拟对马尔尼菲篮状菌中枢神经系统感染的流行情况、临床特点、诊疗方案及预后相关研究进行综述, 以提高对该病的认识和诊治水平。

**【关键词】** 中枢神经系统感染; 马尔尼菲篮状菌; 获得性免疫缺陷综合征; 诊断; 治疗

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC2304800); 广州市科技计划(202201020276, 2023A03J0793); 2021—2023 年广州市医学重点学科(病毒性传染病)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230309-00036

**Advances in clinical research on central nervous system infection caused by *Talaromyces marneffe***

Xia Linxiao, Yang Yingyin, Li Linghua

Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Li Linghua, Email: llheliza@126.com

**【Abstract】** *Talaromyces marneffe* (*T.marneffe*) is a dimorphic opportunistic pathogenic fungus, which mainly infects populations with AIDS and other immunodeficiency disorders, causing disseminated talaromycosis. *T.marneffe* rarely invades central nervous system, but case reports have increased recently. The clinical characteristics of this disease are atypical, leading to many difficulties in the diagnosis. Moreover, because the treatment options are not determined, the mortality rate is high. This article intends to review the epidemiological and clinical characteristics, diagnosis and treatment strategies, as well as the prognosis of central nervous system infection caused by *T.marneffe*, in order to improve the understanding and diagnosis and treatment levels of the disease.

**【Key words】** Central nervous system infections; *Talaromyces marneffe*; AIDS; Diagnosis; Treatment

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304800); Science and Technology Project of Guangzhou (202201020276, 2023A03J0793); Medical Key Discipline Program of Guangzhou-Viral Infections Diseases (2021–2023)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230309-00036

马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffe*, TM), 原称马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffe*), 是一种温度双相性机会性致病真菌, 25 °C 时以菌丝形式生长, 37 °C 时以酵母形式生长<sup>[1]</sup>。该真菌流行于温度和湿度比较高的东南亚国家及我国南方地区, 主要感染免疫缺陷人群, 尤其是艾滋病患者, 引起马尔尼菲篮状菌病(Talaromycosis, TSM), 是艾滋病的指征性疾病<sup>[2]</sup>。近年来, TM 感染人群及流行地区不断扩展, 其他免疫缺陷人群, 例如接受免疫抑制剂或糖皮质激素治疗、肿瘤放化疗患者等, 发生 TSM 病例数也逐年增多<sup>[1]</sup>。同时, 随着全球

气候变暖、人口流动增多及交通愈加便利, TSM 流行区域也在不断扩大, 在我国北方地区和欧美国家相继出现病例<sup>[3]</sup>。因而 TM 日益受到重视, WHO 将其列入真菌重点病原体清单, 呼吁各国加强对其应对能力<sup>[4]</sup>。

TM 侵入人体后, 主要通过单核-巨噬细胞系统引起播散型感染, 累及多器官包括皮肤、肺、肝脏、脾脏、淋巴结以及骨髓等, 但甚少侵犯神经系统<sup>[5]</sup>。然而近十年来, 国内外间断出现中枢神经系统 TM 感染病例报道, 且呈现增多趋势。由于中枢神经系统 TM 感染的诊断极其困难, 而且常规抗真菌效果

不佳,死亡率较高,成为困扰临床的一大难题。本文对近年来中枢神经系统 TM 感染的流行情况、临床特点、诊疗方案及预后进行综述,以加强对该病的认识,为今后制定诊疗规范及提高诊治水平提供依据。

### 一、TM 中枢神经系统感染病例报道情况和流行病学特点

迄今为止, TM 中枢神经系统感染病例公开报道较少,但近几年陆续增加,目前可收集到相关病例文章 12 篇,其中多数(8 篇)为脑脊液病原学诊断<sup>[6-13]</sup>,涉及 38 例患者,包括 34 例脑脊液培养阳性和 4 例脑脊液基因组学二代测序(next-generation sequencing, NGS)阳性患者。这些病例报道大多数来自越南胡志明市和中国南部,分别为 21 例(55.3%)和 16 例(42.1%),1 例来自中国华东地区;和 TSM 患者类似, TM 中枢神经系统感染患者绝大多数 HIV 阳性(97.4%, 37/38),平均年龄 31 岁,76.3%(29/38)为男性。

### 二、TM 中枢神经系统感染临床特点

分析总结所检索到的 38 例患者, TM 中枢神经系统感染缺乏特征性症状和体征,难以与其他真菌的中枢神经系统感染相鉴别。除了 TSM 共同的临床表现,例如:发热(73.7%, 28/38)和脐凹样皮疹(31.6%, 12/38), TM 中枢神经系统感染还伴随多种神经系统症状和体征,包括神志改变(精神混乱、躁动和嗜睡等)(47.4%, 18/38)、头痛(23.7%, 9/38)、头晕(18.4%, 7/38)、双下肢肌力下降(15.8%, 6/38)、颈强直(10.5%, 4/38)、惊厥(7.9%, 3/38)。需要注意的是,相当比例患者入院时无中枢神经系统症状,住院后才逐渐出现。Le 等<sup>[6]</sup>对 21 例 TM 中枢神经系统感染患者的分析显示,仅 10 例患者入院时存在中枢神经系统症状,其他 11 例均因发热、纳差、乏力、咳嗽和腹泻等症状就诊,住院期间才逐渐出现神志改变等中枢神经系统症状。其他报道涉及的 17 例患者,入院时也仅有 6 例表现出中枢神经系统症状或体征<sup>[7-13]</sup>。由此提示,当 TSM 患者出现中枢神经系统症状和体征,需高度警惕是否发生了 TM 中枢神经系统感染。

### 三、TM 中枢神经系统感染实验室和颅脑影像学特点

TM 中枢神经系统感染患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞低下,所检索到的 38 例患者,大多数 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数低于 50 个/ $\mu$ L,其中越南 Le 等<sup>[6]</sup>报道了 21 例 TM 中枢神经系统感染患者,其 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞平均 11(10, 12) 个/ $\mu$ L,另外个案报道的 7 例患者中,4 例 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞小于 100 个/ $\mu$ L<sup>[7, 9-13]</sup>。但需要注意的是,部分患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞较高, Li 等<sup>[8]</sup>报道云南的 10 例患者, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中位数 104(36, 224) 个/ $\mu$ L,其中甚至有病例高于 200 个/ $\mu$ L。TM 中枢神经系统感染患者脑脊液压力轻-中度升高。38 例患者中 15 例有脑脊液压力数据报道, 60%(9/16) 颅压升高, 平均 212.5(150, 322.5) mmH<sub>2</sub>O

(1 mmH<sub>2</sub>O=9.80 Pa)。TM 中枢神经系统感染脑脊液指标与其他真菌中枢神经系统感染, 尤其和隐球菌性脑膜炎相似, 表现为蛋白水平轻至中度升高, 葡萄糖和氯化物水平下降<sup>[8]</sup>。归纳 38 例患者的脑脊液生化结果, 其蛋白质轻度升高(73.7%, 28/38), 中位数 70(40, 148)mg/dL, 糖含量轻度下降(50%, 19/38), 中位数 2.53(1.8, 3.0)mmol/L, 氯化物轻度下降(15.8%, 6/38), 中位数 117(112.8, 123.2)mmol/L。

目前对于 TM 中枢神经系统感染的颅脑影像学报道极少, 只能通过个案对之有所了解, 可表现为脑室扩张和颅内感染性病变<sup>[8]</sup>, 也可表现脑血管炎, 脑血管造影提示左侧大脑后动脉闭塞、双侧颞叶出血性梗死病变<sup>[13]</sup>。

### 四、TM 中枢神经系统感染诊断

由于 TM 中枢神经系统感染临床缺乏特异性指标, 容易误诊为隐球菌脑膜炎、结核性脑膜炎或病毒性脑炎, 确诊金标准仍依靠脑脊液培养或脑组织病理学发现 TM<sup>[14]</sup>。脑脊液培养具有较高阳性率, 在 38 例患者中, 89.5%(34/38) 脑脊液培养 TM 阳性。4 例脑脊液 TM 培养阴性患者曾误诊为结核性脑膜炎, 但给予抗结核治疗后病情仍加重, 之后依靠脑脊液 NGS 发现 TM 而诊断, 给予积极抗真菌治疗后病情得到改善<sup>[9, 11]</sup>。由于 NGS 相比常规培养和血清学鉴定具有更高检出率, 且培养所需时间明显缩短, 提示 NGS 可能成为诊断 TM 中枢神经系统感染的有力工具<sup>[15]</sup>。除上述检测方法外, 真菌血清学包括半乳糖甘露聚糖(galactomannan, GM)抗原和甘露聚糖蛋白(MP1 protein, MP1P)抗原检测, 也可能成为辅助 TM 中枢神经系统感染的检测方法<sup>[16-17]</sup>。

### 五、TM 中枢神经系统感染治疗方案和预后

治疗 TM 中枢神经系统感染缺乏统一方案, 一般常规参考 TSM 抗真菌方案, 首选两性霉素 B 脱氧胆酸盐(0.5~0.7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)或两性霉素 B 脂质体(3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 静脉滴注诱导治疗 2 周, 续以伊曲康唑巩固治疗 10 周<sup>[17]</sup>。如果不能及时获得抗真菌治疗, 患者死亡率高。在所检索到的 38 例患者报道中, 36.8%(14/38) 未及时使用抗真菌药物治疗而死亡<sup>[6-13]</sup>。Le 等<sup>[6]</sup>于 2010 年报道了 21 例艾滋病合并 TM 中枢神经系统感染患者, 12 例未接受抗真菌治疗患者均死亡。如果艾滋病患者及时接受了抗真菌治疗, 病死率可有所降低, 24 例患者出院后 66.7%(16/24) 随访 4 周时仍存活。Li 等<sup>[8]</sup>报道了 9 例使用两性霉素 B 序贯伊曲康唑方案治疗 TSM 的病例, 均好转出院。

Kauffman<sup>[18]</sup>认为, 治疗 TM 中枢神经系统感染应该采用更高剂量和静脉滴注周期更长的方案, 建议给予两性霉素脂质体 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗 4~6 周, 随后口服伊曲康唑 200 mg 每 12 小时服药 1 次(要求血清药物浓度需达到 2  $\mu$ g/mL 以

上)。由于伏立康唑比伊曲康唑更容易渗透到中枢神经系统,因此有专家认为,从理论上讲,将维持治疗的伊曲康唑改成伏立康唑更为合理,但遗憾的是,迄今尚无临床报告可以证实。有关 TM 中枢神经系统感染的治疗,目前经验有限,今后需要开展多中心随机对照研究确定治疗时长和方案。

## 六、结语

TM 中枢神经系统感染虽然不常见,但近年不断有散发病例报道,并呈增加趋势。该病的中枢神经系统症状和体征、脑脊液及颅脑影像学改变缺乏特征性指征,难以与结核性脑膜炎及其他真菌中枢神经系统感染相鉴别,容易造成误诊或漏诊,延误抗真菌治疗,因此病死率较高。面对 TM 中枢神经系统感染,仍有多个难题有待解决。例如,为什么 TM 具有嗜神经性,其侵入中枢神经系统的致病机制如何?除了培养,真菌抗原、NGS 等新方法诊断 TM 中枢神经系统感染的价值如何?抗真菌治疗的方案和时长应该怎样?这些问题需要今后进一步探索和研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Lau S, Tsang CC, Woo P. *Talaromyces marneffeii* genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic studies reveal mechanisms for environmental adaptations and virulence[J]. *Toxins* (Basel), 2017, 9(6):192. DOI: 10.3390/toxins9060192.
- [2] Hu Y, Zhang J, Li X, et al. *Penicillium marneffeii* infection: An emerging disease in mainland China[J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(1-2): 57-67. DOI: 10.1007/s11046-012-9577-0.
- [3] Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromycosis (Penicilliosis) due to *Talaromyces (Penicillium) marneffeii*: Insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(6): 709-720. DOI: 10.1007/S11046-019-00410-2.
- [4] WHO releases first-ever list of health-threatening fungi[J]. *Saudi Med J*, 2022, 43(11): 1284-1285.
- [5] Limper AH, Adenis A, Le T, et al. Fungal infections in HIV/AIDS [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(11): e334-e343. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1.
- [6] Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT, et al. AIDS-associated *Penicillium marneffeii* infection of the central nervous system[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1458-1462. DOI: 10.1086/657400.
- [7] 覃江龙,吴念宁,梁纲.艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染中枢神经系统 1 例[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(4): 410-412. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.04.27.
- [8] Li YY, Dong RJ, Shrestha S, et al. AIDS-associated *Talaromyces marneffeii* central nervous system infection in patients of southwestern China[J]. *AIDS Res Ther*, 2020, 17(1): 26. DOI: 10.1186/s12981-020-00281-4.
- [9] Wang DM, Ma HL, Tan MQ, et al. Next-generation sequencing confirmed the diagnosis of isolated central nervous system infection caused by *Talaromyces marneffeii* in an immunocompetent patient[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 374-376. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000593.
- [10] 陈梅琴,卢伟力,王舜,等.艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染中枢神经系统一例[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(11): 693-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20210304-00080.
- [11] 王银玲,顾赛红,肖丹,等.二代测序协助诊断 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌脑膜炎 1 例[J]. *传染病信息*, 2021, 34(6): 569-571.
- [12] 黄春兰,马丽梅,罗柳春等. AIDS 病人感染马尔尼菲篮状菌脑膜炎 2 例[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(8): 857-858, 869. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2019.08.28.
- [13] Gao Y, Qu M, Song C, et al. Cerebral vasculitis caused by *Talaromyces marneffeii* and *Aspergillus niger* in a HIV-positive patient: A case report and literature review[J]. *J Neurovirol*, 2022, 28(2): 274-280. DOI: 10.1007/s13365-021-01032-5.
- [14] Valero C, Martín-Gómez MT, Buitrago MJ. Molecular diagnosis of endemic mycoses[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 9(1): 59. DOI: 10.3390/jof9010059.
- [15] Mao Y, Shen H, Yang C, et al. Clinical performance of metagenomic next-generation sequencing for the rapid diagnosis of talaromycosis in HIV-infected patients[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 962441. DOI: 10.3389/fcimb.2022.962441.
- [16] Chen X, Ou X, Wang H, et al. *Talaromyces marneffeii* Mplp antigen detection may play an important role in the early diagnosis of talaromycosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Mycopathologia*, 2022, 187(2-3): 205-215. DOI: 10.1007/s11046-022-00618-9.
- [17] 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 (2021 年版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(2): 203-226.
- [18] Kauffman CA. Central nervous system infection with other endemic mycoses: Rare manifestation of blastomycosis, paracoccidioidomycosis, talaromycosis, and sporotrichosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(3): 64. DOI: 10.3390/jof5030064.

(收稿日期:2023-03-09)