

UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



马尔尼菲蓝状菌(青霉菌)感染的诊断与治疗

Author: Khuanchai Supparatpinyo, MD

Section Editor: Carol A Kauffman, MD

Deputy Editor: Jennifer Mitty, MD, MPH

翻译: 刘思娣, 住院医师

译审: 吴安华, 主任医师, 教授

我们的所有专题都会依据新发表的证据和同行评议过程而更新。

文献评审有效期至: 2022-04. | 专题最后更新日期: 2020-12-21.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的英文版本。

引言

马尔尼菲蓝状菌(*Talaromyces marneffe*)旧称马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffe*), 是来自或居住于东南亚地区的艾滋病患者及其他免疫缺陷者并发症发病和死亡的重要原因[1]。偶尔也可使暴露于此菌的旅行者发病。2015年, 马尔尼菲青霉菌改名为马尔尼菲蓝状菌, 其相关疾病也由马尔尼菲青霉菌病改名为马尔尼菲蓝状菌病。

在有效抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)问世之前, HIV感染者常诊断出这种全身性真菌感染。ART的广泛应用使高度流行地区包括马尔尼菲蓝状菌感染在内的机会性感染显著减少。尽管ART广泛应用, 但马尔尼菲蓝状菌感染仍然是一些艾滋病患者发病和死亡的重要原因, 包括HIV感染不自知者、无法接受ART者或ART对HIV治疗效果不理想者。

本文将总结马尔尼菲蓝状菌的诊断与治疗。马尔尼菲蓝状菌的真菌学、流行病学和临床表现详见其他专题。(参见“[马尔尼菲蓝状菌\(青霉菌\)感染的流行病学和临床表现](#)”)

诊断

诊断方法 — 若患者居住于或来自东南亚、澳大利亚北部、南亚(包括印度)以及中国，出现发热、体重减轻、干咳、皮损、肝脾肿大和/或全身淋巴结肿大，应考虑马蓝状菌病(旧称青霉菌病)的诊断。蓝状菌病通常发生于免疫功能重度受损的患者，如艾滋病患者；但在其他基础疾病(如自身免疫性疾病、癌症、糖尿病)患者中也有报道[2-4]。(参见“[马尔尼菲蓝状菌\(青霉菌\)感染的流行病学和临床表现](#)”，关于‘[流行病学](#)’一节)

对来自血液、皮肤活检、骨髓或淋巴结标本的真菌进行培养通常可以确诊。但是由于蓝状菌病需要尽早接受治疗，可先通过真菌血症患者的活检材料或血液涂片发现该真菌的特征性形态表现来做出推定诊断([图片 1](#))[1,5,6]。马尔尼菲蓝状菌的外观呈椭圆形或细长形酵母样微生物，具有边界清晰的中央隔膜，通过位于中央的横隔可鉴别马尔尼菲蓝状菌与荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)([图片 2](#))[7]。

诊断检查

培养 — 马尔尼菲蓝状菌易于从临床各种标本中分离出来。骨髓和淋巴结活检的培养是最敏感的诊断方法，其次是皮损刮取物和血液(包括常规血液培养系统)培养法([表 1](#))。从粪便、尿液、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和关节液中也有分离出马尔尼菲蓝状菌的报道[8-10]。

培养时马尔尼菲蓝状菌通常需要4-7日来生长，有时甚至需要几周。马尔尼菲蓝状菌在25°C于沙保弱葡萄糖琼脂平板上呈现出绿色扁平表层和深红色底层的独特菌落特征([图片 3](#))。显微镜下，马尔尼菲蓝状菌具有典型的青霉菌属丝状繁殖结构([图片 4](#))。

确定分离出的真菌为马尔尼菲蓝状菌之前，必须要确定此菌表现出菌丝-酵母的双相形态转变过程。将该真菌移种在脑心浸液肉汤琼脂上，于37°C孵育可鉴定是否具有双相型。其他确定方法包括PCR-杂交法(可快速鉴定培养物中微生物)[11]和外抗原试验[12]。(参见“[马尔尼菲蓝状菌\(青霉菌\)感染的流行病学和临床表现](#)”，关于‘[真菌学](#)’一节)

组织病理学 — 如有充分的流行病学背景，在得出马尔尼菲蓝状菌培养结果为阳性之前，可以通过直接观察该菌作为推断性诊断。可以用于识别马尔尼菲蓝状菌的显微镜检查方法包括：血液或骨髓瑞氏染色，皮肤印片(touch smear)或淋巴结活检，以及支气管肺泡灌洗液吉姆萨染色[1,9,13,14]。

瑞氏染色样本呈现出细胞内和细胞外嗜碱性、球形、椭圆形、类椭圆形酵母样微生物，一些细胞还具有界限明确的中央隔膜，这是马尔尼菲蓝状菌的典型特点([图片 1](#)和 [图片 5](#))。苏木精-伊红染色的组织切片不能很好地显示马尔尼菲蓝状菌的细胞壁和细胞质。因此，首选六胺银染色或

过碘酸-希夫(periodic-acid Schiff, PAS)染色, 可以看到马尔尼菲蓝状菌在巨噬细胞或组织细胞内呈单细胞圆形至卵圆形, 还可能看到有1或2个隔膜的胞外延长状细胞或腊肠状细胞。

马尔尼菲蓝状菌感染时的组织学表现包括:

- 在一项关于30例HIV伴播散性马尔尼菲蓝状菌感染患者的肝组织活检研究中, 组织病理学结果分为3类: 弥漫型、肉芽肿型和混合型[15]。弥漫型表现为含有大量马尔尼菲蓝状菌的泡沫巨噬细胞弥漫性浸润。肉芽肿型表现为多发肉芽肿, 伴有不同程度的炎性细胞浸润。混合型表现为前两种类别之间的特征。
- 对具有HIV感染和淋巴结病的患者进行淋巴结细针抽吸活检, 标本可见细胞内和细胞外具有特征性横隔的马尔尼菲蓝状菌酵母相[16]。这种方法在没有皮肤损害且淋巴结肿大局限于腹部深部的情况下特别有用。

血清学诊断 — 因为血清学诊断准确性的数据有限而且能用到的商用试剂有限, 所以血清学检测未广泛使用[17]。目前有研究正在评估各种血清学检测方法对有症状和无症状患者的效果。正在研究的检测方法包括间接荧光抗体试验、ELISA和Western免疫印迹法[16,18,19]。尚不清楚血清学检测能否识别可能获益于抢先治疗的无症状患者。

分子诊断学 — 目前在临床上不使用血清或尿标本的PCR技术诊断马尔尼菲蓝状菌[17,18,20-26]。但免疫组化方法可以鉴定组织标本中的马尔尼菲蓝状菌, 而对皮肤活检标本可以使用含有此真菌特异性引物的PCR检测[27]。

抗原检测 — 抗原检测(免疫扩散法、乳胶凝集试验或ELISA)不常规用于诊断诊断马尔尼菲蓝状菌。半乳甘露聚糖试验主要用于检测曲霉病, 可与马尔尼菲蓝状菌发生交叉反应[28]。例如, 一项病例系列研究报道在3例培养证实马尔尼菲蓝状菌感染继发肺浸润的患者中, 血清半乳甘露聚糖试验结果为阳性[29]。但马尔尼菲蓝状菌病患者的滴度低于曲霉病患者, 因此不可依赖该试验进行诊断[30]。关于半乳甘露聚糖试验详见其他专题。(参见“侵袭性曲霉菌病的诊断”, 关于‘GM抗原检测’一节)

Mp1P ELISA等新抗原检测正在研发阶段, 可检测血浆和尿液中的抗原, 一份报告显示其较血液培养的敏感性更高, 还可缩短诊断时间[31]。

鉴别诊断

对于来自东南亚、澳大利亚北部、南亚(包括印度)或中国的艾滋病患者, 若出现皮肤损害、咳嗽和全身症状, 鉴别诊断包括:

- 肺结核—感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的患者与感染马尔尼菲蓝状菌的患者都可表现出发热、体重减轻、咳嗽和淋巴结肿大。但是前者的皮肤损害不常见，而后者的皮肤损害很常见。两种感染最好的鉴别方式是通过特殊染色和/或培养来识别致病菌。(参见“肺结核的临床表现和并发症”和“粟粒性结核的临床表现、诊断及治疗”)
- 类鼻疽—类鼻疽是由类鼻疽伯克霍尔德菌(*Burkholderia pseudomallei*)引起的疾病，和马尔尼菲蓝状菌病均可表现出咳嗽和局部皮肤感染。类鼻疽还可出现泌尿生殖系统症状(如耻骨上疼痛、排尿困难、尿路不畅、需要置导尿管的急性尿潴留)、感染性关节炎和/或脑脊髓炎。通常使用显微镜检测和/或培养来鉴别这两种感染。(参见“[Melioidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis](#)”)
- 组织胞浆菌病—组织胞浆菌病和马尔尼菲蓝状菌病均可表现出发热、盗汗、乏力、体重减轻和咳嗽[32]，体格检查可能显示肝脾肿大、淋巴结肿大和皮肤损害。由于马尔尼菲蓝状菌的形态独特，可以通过床旁显微镜检查皮肤病灶刮取物来准确诊断马尔尼菲蓝状菌病。而组织胞浆菌则通常使用尿抗原检测来诊断。但在马尔尼菲蓝状菌感染患者中，用于诊断组织胞浆菌病的尿抗原检测通常为阳性，因为这些微生物具有相似的半乳甘露聚糖细胞壁构成[33,34]。(参见上文“[诊断](#)”和“[Pathogenesis and clinical manifestations of disseminated histoplasmosis](#)”和“[HIV感染者中组织胞浆菌病的流行病学和临床表现](#)”)

治疗

治疗指征 — 所有马尔尼菲蓝状菌病患者均应尽早开始抗真菌治疗。据报道，患者若感染马尔尼菲蓝状菌但未接受治疗或诊断延迟，死亡率高达97%[1,35,36]。对于中度或重度患者，更应尽早开始抗真菌治疗[36]。抗真菌治疗后，患者获得的临床缓解和微生物清除率高达95%[1,37]。

抗真菌治疗 — **两性霉素B**和**伊曲康唑**均是马尔尼菲蓝状菌感染者的常用治疗药物。不能使用两性霉素B和伊曲康唑的患者可使用**伏立康唑**，但伏立康唑的活性较低[35]。尚无充分的临床数据支持推荐使用棘白菌素类抗真菌药治疗。

治疗方法 — 马尔尼菲蓝状菌病患者是否有HIV感染对治疗方法并无影响，治疗方法取决于病重程度(参见“[马尔尼菲蓝状菌\(青霉菌\)感染的流行病学和临床表现](#)”，关于“[临床表现](#)”一节)：

- 重度以多器官受累伴呼吸衰竭或循环衰竭为特征。
- 中度以多器官受累不伴呼吸衰竭和循环衰竭为特征。
- 轻度仅表现为皮肤病变不伴真菌血症。

马尔尼菲蓝状菌病患者应接受诱导治疗和巩固治疗，随后接受长期维持治疗，直至细胞免疫功能恢复。中度至重度马尔尼菲蓝状菌病非妊娠患者应首先接受**两性霉素B**治疗，然后改为**伊曲康唑**治疗。轻度马尔尼菲蓝状菌病患者的整个疗程均可使用伊曲康唑。不能使用两性霉素或伊曲康唑的患者可使用**伏立康唑**。鉴于唑类药物的致畸风险，马尔尼菲蓝状菌病妊娠患者的治疗方法必须因人而异。(参见下文‘[诱导治疗与巩固治疗](#)’和‘[维持治疗\(次级预防\)](#)’和‘[妊娠患者的注意事项](#)’)

接受抗真菌治疗的患者需要接受监测，监测的类型取决于所用药物。(参见下文‘[患者监测](#)’)

马尔尼菲蓝状菌感染通常发生于CD4计数低且未接受有效ART的HIV感染者。此类患者除抗真菌治疗外，还应接受ART。应在开始抗真菌治疗后1周内开始ART；但需检查是否存在潜在的药物相互作用，尤其是使用唑类药物时。(参见下文‘[何时启动抗逆转录病毒治疗](#)’和“[治疗HIV感染的抗逆转录病毒药物概述](#)”)

诱导治疗与巩固治疗 — 患者应接受2周的诱导治疗及后续10周的巩固治疗。治疗方法取决于病重程度。(参见下文‘[中至重度疾病](#)’和‘[轻度疾病](#)’)

免疫功能受损的患者应在诱导治疗和巩固治疗完成后进行维持治疗。(参见下文‘[维持治疗\(次级预防\)](#)’)

中至重度疾病 — 中至重度马尔尼菲蓝状菌病非妊娠患者应首先接受静脉给药治疗，然后改为口服唑类药物治疗。妊娠患者的注意事项及治疗监测详见下文。(参见下文‘[妊娠患者的注意事项](#)’和‘[患者监测](#)’)

- **首选方案** – 对于中至重度患者(如多器官受累)，我们推荐使用2周的**两性霉素B**诱导治疗。我们建议选择两性霉素B脂质体[3-5mg/(kg·d)]，而不是两性霉素B去氧胆酸盐。但无法使用两性霉素B脂质体时，也可用两性霉素B去氧胆酸盐[0.7-1.0mg/(kg·d)]。虽然尚无比较马尔尼菲蓝状菌病患者使用两性霉素B脂质体与常规两性霉素的研究，但与两性霉素B去氧胆酸盐相比，两性霉素B脂质体的毒性作用较少(如肾毒性、输注反应、贫血)；也已有关于使用两性霉素B脂质体治疗马尔尼菲蓝状菌病的病例报告[38,39]。关于两性霉素B详见其他专题。(参见“[两性霉素B的药理学](#)”)

使用**两性霉素B**治疗2周后，应改为口服**伊曲康唑**(一次200mg，一日2次)10周的巩固治疗。伊曲康唑口服溶液优于胶囊，因为前者的吸收更好。我们的伊曲康唑治疗方案为负荷剂量一次200mg，一日3次，使用3日，随后改为一次200mg，一日2次以达到治疗水平，但不是所有专家都会使用负荷剂量[5]。(参见“[唑类药物的药理学](#)”)

已有数项研究支持先使用**两性霉素B**随后改用**伊曲康唑**的治疗方案[5,37,40-42]。例如，在一项开放性、非对照的研究报告中，74例HIV感染者(平均CD4细胞计数为64/ μ L)使用了2周两

性霉素B，然后改用口服伊曲康唑10周，结果72例(97%)患者有效果且无严重不良反应[37]。

在一项开放性随机试验中，通过比较最初2周使用两性霉素B与伊曲康唑，强调了两性霉素B作为诱导治疗的重要性[42]。在这项试验中，440例合并马尔尼菲蓝状菌病的艾滋病患者(平均CD4细胞计数为10/ μ L)接受了14日的诱导治疗，使用两性霉素B去氧胆酸盐[0.7-1.0mg/(kg·d)]或伊曲康唑(前3日一次300mg，一日2次，随后一次200mg，一日2次治疗11日)。随后所有患者均使用伊曲康唑一日2次，持续10周，之后改用伊曲康唑一日1次，直到CD4细胞计数 $>100/\mu$ L至少维持6个月。2周时两性霉素B组与伊曲康唑组的死亡率差异无统计学意义[绝对风险差异(absolute risk difference, ARD)0.9%，95%CI 3.9-5.9]；但24周时两性霉素B组患者的死亡风险显著低于伊曲康唑组(11% vs 21%；ARD 9.7%，95%CI 2.8-16.6)。引起此差异的部分原因是两性霉素B能更快地清除真菌。尽管两性霉素B组的患者明显更有可能出现输注反应和实验室指标异常，但是两组的严重不良事件数量基本相同。

- 替代方案 – 对于不能耐受两性霉素B的中度至重度马尔尼菲蓝状菌病患者，伏立康唑可作为替代治疗[5,43-47]。应使用2周静脉用伏立康唑作为诱导治疗(首日一次6mg/kg，每12小时一次，然后一次4mg/kg，每12小时一次)。如果无法使用静脉用伏立康唑，可使用口服剂型(首日一次600mg，每12小时一次，接下来的2周一次400mg，每12小时一次)。随后可改为口服伏立康唑(一次200mg，一日2次)或伊曲康唑(一次200mg，一日2次)的巩固治疗再治疗10周。唑类药物治疗详见其他专题。(参见“唑类药物的药理学”)

轻度疾病 — 对于轻度马尔尼菲蓝状菌病非妊娠患者(即仅有皮肤损害不合并真菌血症)，我们建议口服伊曲康唑12周，不联合两性霉素B。治疗方案为负荷剂量一次200mg，一日3次，连续使用3日，随后改为一次200mg，一日2次。首选伊曲康唑口服溶液。

轻度马尔尼菲蓝状菌病患者如果不能使用伊曲康唑，可改用口服伏立康唑。第1日口服伏立康唑一次400mg，一日2次，随后改用一次200mg，一日2次，总疗程12周[45]。

妊娠患者的注意事项及药物水平监测详见下文。(参见下文‘妊娠患者的注意事项’和‘患者监测’)

我们对轻度马尔尼菲蓝状菌病患者首选伊曲康唑的诱导治疗，而非两性霉素B；一些报告支持这种方法[36,43,48]，住院治疗和胃肠外治疗的需求也减少。虽然上文所述的随机试验发现任意严重程度的患者使用两性霉素B诱导治疗均优于口服伊曲康唑[42]，但无真菌血症的患者使用两性霉素B治疗在第2周和第24周时死亡率无获益。

维持治疗(次级预防)

治疗指征 — 对于免疫功能受损的患者，我们推荐在诱导和巩固治疗完成后进行维持治疗。(参见下文‘治疗方案’和‘治疗时长’)

在强效ART问世前，HIV感染者常出现马尔尼菲蓝状菌感染复发。例如，一项研究发现HIV感染者停药后的复发率为50%[48]。一项随机试验纳入了1993-1996年的71例伴播散性、培养确诊马尔尼菲蓝状菌感染的艾滋病患者(均未使用ART)，阐明了使用伊曲康唑维持治疗的有效性[49]。受试者成功完成标准抗真菌治疗后，分配至口服伊曲康唑(一日1次200mg)组或者安慰剂组，由于20例马尔尼菲蓝状菌感染复发均发生在安慰剂组，这项研究在中期分析后终止。

免疫功能正常的宿主出现马尔尼菲蓝状菌病是非常罕见的。对于这类患者，我们在完成诱导和巩固治疗后不再进行维持治疗。

治疗方案 — 对非妊娠患者使用口服(PO)伊曲康唑，一次200mg，一日1次。对于不能使用伊曲康唑的患者，可改用伏立康唑(一次口服200mg，一日2次)；应根据血药水平调整剂量。(参见下文‘患者监测’)

妊娠患者的注意事项详见下文。(参见下文‘妊娠患者的注意事项’)

治疗时长 — 马尔尼菲蓝状菌病患者应接受长期的维持治疗，直至细胞免疫功能恢复。

对于正在接受强效ART方案的HIV感染者，我们建议给予维持治疗至HIV病毒载量受到抑制且CD4细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 至少维持6个月。如果CD4细胞计数下降至 $< 100/\mu\text{L}$ ，则应重新开始次级预防。

该指导意见已经得到小型病例系列研究和回顾性研究的证实。例如，一项回顾性队列研究纳入了33例正在接受ART的艾滋病患者，他们的CD4细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 至少维持6个月，随访中位18个月(6-45个月)时未观察到马尔尼菲蓝状菌病复发[50]。在另一项纳入26例马尔尼菲蓝状菌病患者的研究中，18例受试者在CD4细胞计数中位数达到 $90/\mu\text{L}$ 后停止维持治疗，随访中位35个月时，尽管此时患者的免疫重建水平很低，但仅观察到1例复发[51]。

妊娠患者的注意事项 — 马尔尼菲蓝状菌病妊娠患者的治疗方法取决于胎儿成熟度，可能由于唑类药物的致畸风险和两性霉素B的毒性风险而变复杂。

- 早期妊娠患者应使用两性霉素B治疗(即便病情轻微)。由于唑类抗真菌药物有致畸风险，禁用于早期妊娠患者。(参见“唑类药物的药理学”，关于‘妊娠’一节)
- 早期妊娠之后，决定患者是开始使用唑类药物还是继续使用两性霉素B治疗必须因人而异，因为早期妊娠后使用唑类药物的致畸风险尚未十分明确。

管理此类患者时，应与母胎医学专家和感染病专家协作，权衡不同治疗选择的风险与获益。(参见“两性霉素B的药理学”和“唑类药物的药理学”，关于‘血药浓度监测’一节)

患者监测 — 对正在接受治疗的马尔尼菲蓝状菌病患者，监测类型取决于所使用的药物及能使用到的检测方法。例如：

- 使用**两性霉素B**治疗的患者应监测是否出现输注相关不良反应、肾毒性和电解质紊乱。
- 使用**伊曲康唑**治疗的患者应监测伊曲康唑的血药浓度，以确保药物被充分吸收，特别是存在潜在药物相互作用的情况下[5]。用高压液相色谱法测定的伊曲康唑随机血清浓度应为2μg/mL左右。
- 使用**伏立康唑**治疗应监测血药谷浓度，将其保持在1-5μg/mL，此范围的血清水平既能保证药物的有效性，又可避免出现较高水平相关的毒性。

监测相关内容(如需要测得血药浓度时)详见其他专题。(参见“[两性霉素B的药理学](#)”和“[唑类药物的药理学](#)”，关于‘[血药浓度监测](#)’一节)

何时启动抗逆转录病毒治疗 — 对于未接受HIV治疗的HIV感染者，应开始ART。(参见“[初治HIV-1感染者抗逆转录病毒治疗方案的一般选择方法](#)”)

可在开始抗真菌治疗后1周左右开始ART[5]。尚无资料指导马尔尼菲青霉菌病患者开始ART的时机，所以应基于专家意见。开始ART的时机详见其他专题。(参见“[HIV感染者抗逆转录病毒治疗的启动时机](#)”)

选择治疗方案时，有必要检查**伊曲康唑**或**伏立康唑**与ART药物之间是否存在潜在相互作用，因为某些ART药物可增强或降低抗真菌水平。(参见“[治疗HIV感染的抗逆转录病毒药物概述](#)”和“[唑类药物的药理学](#)”，关于‘[药物相互作用](#)’一节)

复发感染 — 如果患者的马尔尼菲蓝状菌病复发，应重复进行完整的诱导和巩固治疗，然后给予维持治疗。(参见上文‘[诱导治疗与巩固治疗](#)’和‘[维持治疗\(次级预防\)](#)’)

预防

预防马尔尼菲蓝状菌病最有效的方法是通过ART来改善免疫系统。(参见“[HIV感染者抗逆转录病毒治疗的启动时机](#)”)

对于来自流行地区的某些患者，免疫功能恢复至一定程度(如CD4细胞 \geq 100/ μ L)前需要使用抗真菌治疗(一级预防)；其他人则应避免前往这些流行地区[5]。(参见“[马尔尼菲蓝状菌\(青霉菌\)感染的流行病学和临床表现](#)”，关于‘[流行病学](#)’一节)

启动一级预防 — 我们建议对下述不在妊娠期且CD4细胞计数 $< 100/\mu\text{L}$ 的HIV感染者进行一级预防：

- 无法接受HIV治疗或HIV治疗失败且无法获得有效ART。

以及

- 前往或居住在高度流行地区，包括泰国北部、越南、中国南部等的农村地区[5,52]。(参见“马尔尼菲蓝状菌(青霉菌)感染的流行病学和临床表现”，关于‘流行地区’一节)

对居住在流行地区的患者，使用伊曲康唑一次口服(PO)200mg，一日1次的预防治疗。首选吸收效果更好的伊曲康唑口服溶液。替代方案为伏立康唑一次口服400mg，一周1次。一项回顾性研究显示这两种一级预防方案的有效性相当[53]。

对于将要前往流行地区者，可在出行前3日开始使用伊曲康唑，持续至离开流行地区后1周。如果使用伏立康唑，则从出行前3日开始持续至离开流行地区一周1次，离开流行地区后使用最后1次。

妊娠患者通常不需要一级预防，因为唑类药物有致畸风险，且这类患者应尽一切努力开始ART。(参见“资源有限地区HIV母婴传播的预防”和‘妊娠患者的注意事项’)

针对高危人群的初级预防方法是根据一项随机试验的结果，该试验纳入了129例CD4平均细胞计数为 $77/\mu\text{L}$ 的泰国患者[54]。患者结束后伊曲康唑(一日1次200mg)或安慰剂治疗；此研究中大多数患者未接受ART。在意向治疗分析中，伊曲康唑预防组与安慰剂组相比，前者发生全身真菌感染的比例显著降低(1.6% vs 16.7%)，伊曲康唑组中的1例患者和安慰剂组中的4例患者出现了马尔尼菲蓝状菌感染；但是没有观察到伊曲康唑组的生存优势。

中止初级预防 — 对于正在接受ART的患者，当其CD4细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 至少维持6个月时，可中止初级预防。此方法受到指南的专家组支持，并基于中止维持治疗的评估资料[5]。(参见上文‘维持治疗(次级预防)’)

学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见“Society guideline links: Opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents”)

总结与推荐

- 马尔尼菲蓝状菌(原称马尔尼菲青霉菌)是来自或居住于流行地区(如, 东南亚地区)的艾滋病患者及其他免疫缺陷者并发症发病和死亡的重要原因。2015年, 马尔尼菲青霉菌更名为马尔尼菲蓝状菌, 之前的马尔尼菲青霉菌病现称为马尔尼菲蓝状菌病。(参见上文‘[引言](#)’)
- 对于来自东南亚、澳大利亚北部、南亚(包括印度)和中国地区的免疫功能受损患者, 尤其是艾滋病患者, 应考虑马尔尼菲蓝状菌病的诊断。虽然马尔尼菲蓝状菌病通常出现在严重免疫功能受损的患者中, 但在其他基础疾病患者中也有报道(如自身免疫性疾病、癌症、糖尿病)。(参见上文‘[诊断](#)’)
- 马尔尼菲蓝状菌病的确诊方法是培养出马尔尼菲蓝状菌, 标本最常取自血液、皮肤活检、骨髓或淋巴结。在适当的临床和流行病学背景下, 可通过组织病理学的表现来做出推定诊断。(参见上文‘[诊断](#)’)
- 马尔尼菲蓝状菌病患者应尽早开始抗真菌治疗。据报道, 感染的未治疗者或诊断延迟者的死亡率很高, 尤其是中度或重度患者。(参见上文‘[治疗指征](#)’)
- 马尔尼菲蓝状菌病患者应首先接受诱导治疗及随后的巩固治疗。免疫功能受损者应继续接受维持治疗。我们对非妊娠患者的治疗方法如下:
 - 对于中至重度患者(如多器官受累), 我们推荐使用2周的两性霉素B诱导治疗而非其他抗真菌药物(Grade 1B)。为了降低毒性风险(如肾毒性、输注反应、贫血), 首选两性霉素B脂质体[3-5mg/(kg·d)], 而不是两性霉素B去氧胆酸盐。(参见上文‘[中至重度疾病](#)’)
 - 对于轻度患者(即仅有皮损而不合并真菌血症), 建议诱导治疗选择伊曲康唑(Grade 2C)。(参见上文‘[轻度疾病](#)’)
 - 对于任意患者, 建议使用伊曲康唑进行10周的巩固治疗(Grade 2C)。观察性研究表明总共为期12周的治疗(诱导治疗+巩固治疗)有临床改善。(参见上文‘[诱导治疗与巩固治疗](#)’)
 - 对于免疫功能受损的患者, 推荐在诱导治疗和巩固治疗完成后继续维持治疗(Grade 1B), 可显著降低复发风险。维持治疗的标准方案为伊曲康唑, 一日1次, 一次200mg。维持治疗应持续至细胞免疫功能恢复。对于正在接受抗逆转录病毒治疗(ART)的HIV感染者, 继续维持治疗至HIV病毒载量受到抑制且CD4细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 至少维持6个月。(参见上文‘[治疗时长](#)’)
- 马尔尼菲蓝状菌病妊娠患者的治疗方法取决于胎儿成熟度, 可由于唑类药物的潜在致畸风险和两性霉素B的毒性风险而变复杂。管理此类患者时, 应与母胎医学专家和感染病专家协作权衡不同治疗选择的风险与获益。(参见上文‘[妊娠患者的注意事项](#)’)

- 对于未接受HIV治疗的HIV感染者，除抗真菌治疗外，还应开始ART。我们建议在开始抗真菌治疗后1周左右开始ART(**Grade 2C**)。选择ART疗法时，有必要检查其与抗真菌药物之间的潜在相互作用。(参见上文‘何时启动抗逆转录病毒治疗’)
- 对不在妊娠期且CD4细胞计数 $< 100/\mu\text{L}$ 的HIV感染者，当其前往或居住在高度流行地区且无法接受ART或HIV病毒治疗失败且无法获得有效ART时，我们建议使用**伊曲康唑**进行一级预防(**Grade 2B**)。现有资料表明对此类患者进行一级预防可降低感染马尔尼菲蓝状菌的风险。(参见上文‘启动一级预防’)

致谢

UpToDate公司的编辑人员感谢Thira Sirisanthana, MD对这一专题早期版本做出的贡献。

使用UpToDate临床顾问须遵循**使用条款**。

参考文献

1. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994; 344:110.
2. Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis *marneffei* among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:464.
3. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012; 367:725.
4. Shi N, Kong J, Wang K, Cao C. Coinfection With *Talaromyces marneffei* and Other Pathogens Associated With Acquired Immunodeficiency. *JAMA Dermatol* 2019; 155:1195.
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Accessed on August 07, 2020).
6. Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1994; 18:246.

7. Hung YT, Yang SP. Pancytopenia in a Southeast Asian Woman with HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2009; 49:122.
8. Jayanetra P, Nitiyanant P, Ajello L, et al. Penicilliosis marneffeii in Thailand: report of five human cases. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33:637.
9. So SY, Chau PY, Jones BM, et al. A case of invasive penicilliosis in Hong Kong with immunologic evaluation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:662.
10. Louthrenoo W, Thamprasert K, Sirisanthana T. Osteoarticular penicilliosis marneffeii. A report of eight cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1994; 33:1145.
11. Vanittanakom N, Vanittanakom P, Hay RJ. Rapid identification of *Penicillium marneffeii* by PCR-based detection of specific sequences on the rRNA gene. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1739.
12. Sekhon AS, Li JS, Garg AK. Penicilliosis marneffeii: serological and exoantigen studies. *Mycopathologia* 1982; 77:51.
13. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, et al. Case-control study of risk factors for *Penicillium marneffeii* infection in human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1080.
14. Heath TC, Patel A, Fisher D, et al. Disseminated *Penicillium marneffeii*: presenting illness of advanced HIV infection; a clinicopathological review, illustrated by a case report. *Pathology* 1995; 27:101.
15. Yousukh A, Jutavijittum P, Pisetpongsa P, et al. Clinicopathologic study of hepatic *Penicillium marneffeii* in Northern Thailand. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:191.
16. Chaiwun B, Khunamornpong S, Sirivanichai C, et al. Lymphadenopathy due to *Penicillium marneffeii* infection: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Mod Pathol* 2002; 15:939.
17. Vanittanakom N, Sirisanthana T. *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Curr Top Med Mycol* 1997; 8:35.
18. Cao L, Chan KM, Chen D, et al. Detection of cell wall mannoprotein Mp1p in culture supernatants of *Penicillium marneffeii* and in sera of penicilliosis patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37:981.
19. Vanittanakom N, Mekaprateep M, Sittisombut N, et al. Western immunoblot analysis of protein antigens of *Penicillium marneffeii*. *J Med Vet Mycol* 1997; 35:123.
20. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:128.

21. Chaiyaroj SC, Chawengkirttikul R, Sirisinha S, et al. Antigen detection assay for identification of *Penicillium marneffe* infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41:432.
22. Vanittanakom N, Merz WG, Sittisombut N, et al. Specific identification of *Penicillium marneffe* by a polymerase chain reaction/hybridization technique. *Med Mycol* 1998; 36:169.
23. Kaufman L, Standard PG, Jalbert M, et al. Diagnostic antigenemia tests for penicilliosis marneffe. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2503.
24. LoBuglio KF, Taylor JW. Phylogeny and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffe*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:85.
25. 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 marneffe*. *Mycoses* 2003; 46:447.
26. Desakorn V, Simpson AJ, Wuthiekanun V, et al. Development and evaluation of rapid urinary antigen detection tests for diagnosis of penicilliosis marneffe. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3179.
27. Tsunemi Y, Takahashi T, Tamaki T. *Penicillium marneffe* infection diagnosed by polymerase chain reaction from the skin specimen. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:344.
28. Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffe* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2858.
29. Huang YT, Hung CC, Hsueh PR. *Aspergillus galactomannan* antigenemia in penicilliosis marneffe. *AIDS* 2007; 21:1990.
30. Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC, Sirisanthana T. *Penicillium marneffe* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:95.
31. Thu NTM, Chan JFW, Ly VT, et al. Superiority of a Novel Mp1p Antigen Detection Enzyme Immunoassay Compared to Standard BACTEC Blood Culture in the Diagnosis of Talaromycosis. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e330.
32. Mootsikapun P, Srikulbutr S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. *Int J Infect Dis* 2006; 10:66.
33. Wheat J, Wheat H, Connolly P, et al. Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1169.
34. Tobar Vega P, Erramilli S, Lee E. *Talaromyces marneffe* laboratory cross reactivity with

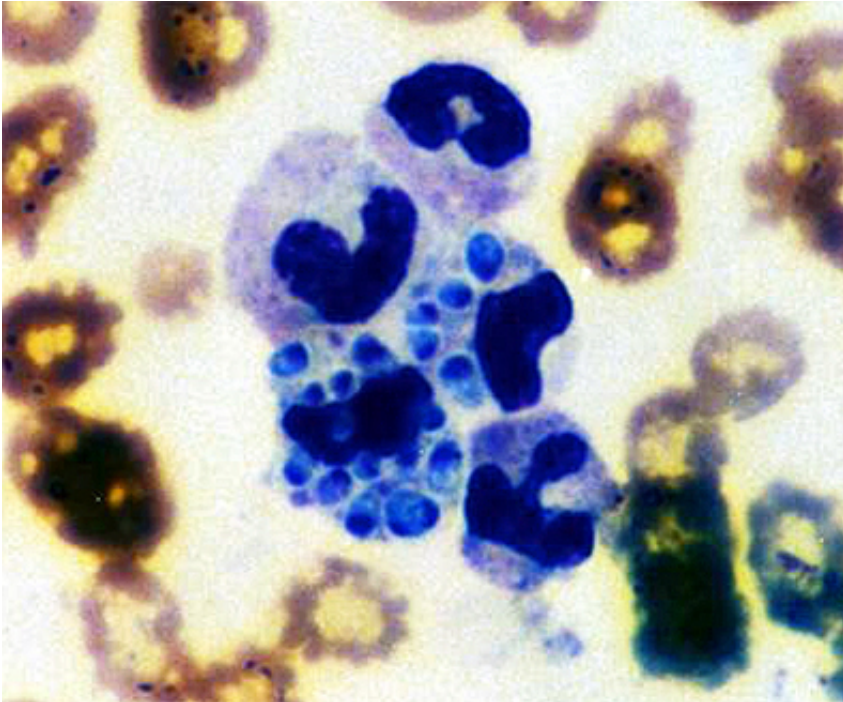
- Histoplasma and Blastomyces urinary antigen. *Int J Infect Dis* 2019; 86:15.
35. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2407.
 36. Ranjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India. *J Infect* 2002; 45:268.
 37. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1107.
 38. Wang JL, Hung CC, Chang SC, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in a renal-transplant recipient successfully treated with liposomal amphotericin B. *Transplantation* 2003; 76:1136.
 39. Vergidis P, Rao A, Moore CB, et al. Talaromycosis in a renal transplant recipient returning from South China. *Transpl Infect Dis* 2021; 23:e13447.
 40. Al-Abdely HM. Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:527.
 41. Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT, et al. AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1458.
 42. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, et al. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. *N Engl J Med* 2017; 376:2329.
 43. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1060.
 44. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1122.
 45. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:350.
 46. Ouyang Y, Cai S, Liang H, Cao C. Administration of Voriconazole in Disseminated *Talaromyces (Penicillium) Marneffei* Infection: A Retrospective Study. *Mycopathologia* 2017; 182:569.
 47. Ge Y, Xu Z, Hu Y, Huang M. Successful voriconazole treatment of *Talaromyces marneffei* infection in an HIV-negative patient with osteolytic lesions. *J Infect Chemother* 2019; 25:204.
 48. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, et al. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. *J Med Assoc Thai* 1992; 75:688.

49. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339:1739.
50. Chaiwarith R, Charoenyos N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Discontinuation of secondary prophylaxis against penicilliosis marneffei in AIDS patients after HAART. *AIDS* 2007; 21:365.
51. Sun HY, Chen MY, Hsiao CF, et al. Endemic fungal infections caused by *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffei* in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with highly active anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:381.
52. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. <http://abm.digitaljournals.org/index.php/abm/article/viewFile/543/398> (Accessed on May 21, 2015).
53. Chaiwarith R, Fakthongyoo A, Praparattanapan J, et al. Itraconazole vs fluconazole as a primary prophylaxis for fungal infections in HIV-infected patients in Thailand. *Curr HIV Res* 2011; 9:334.
54. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 34:277.

专题 3035 版本 20.0.zh-Hans.1.0

图表

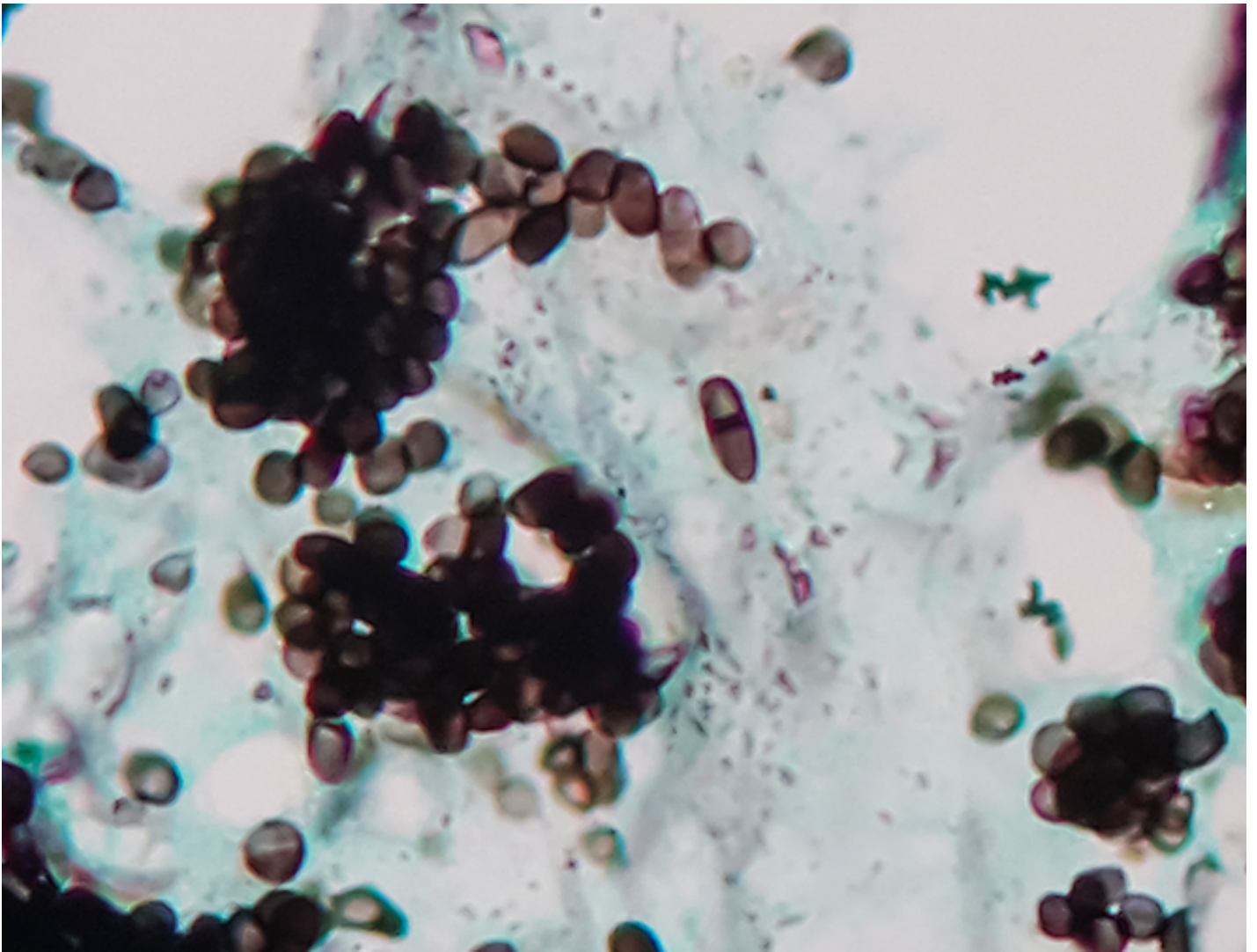
Wright's-stained peripheral blood smear showing intracellular elongated yeast-like organisms with clear central septum, a typical characteristic of *Penicillium marneffe*



Courtesy of Drs. Khuanchai Supparatpinyo and Thira Sirisanthana.

Graphic 58588 Version 1.0

Cross wall PM



Gomori methenamine silver staining of skin biopsy (original magnification, x1000).

Graphic 71699 Version 2.0

Sources of isolation of organism in HIV-infected patients with *Penicillium marneffe* infection

Specimen	Number of cases/total	
	Thailand ^[1]	India ^[2]
Blood	59/78	
Skin	47/52	10/10
Lymph node	9/9	
Bone marrow	26/26	N/A
Sputum	14/41	1/1

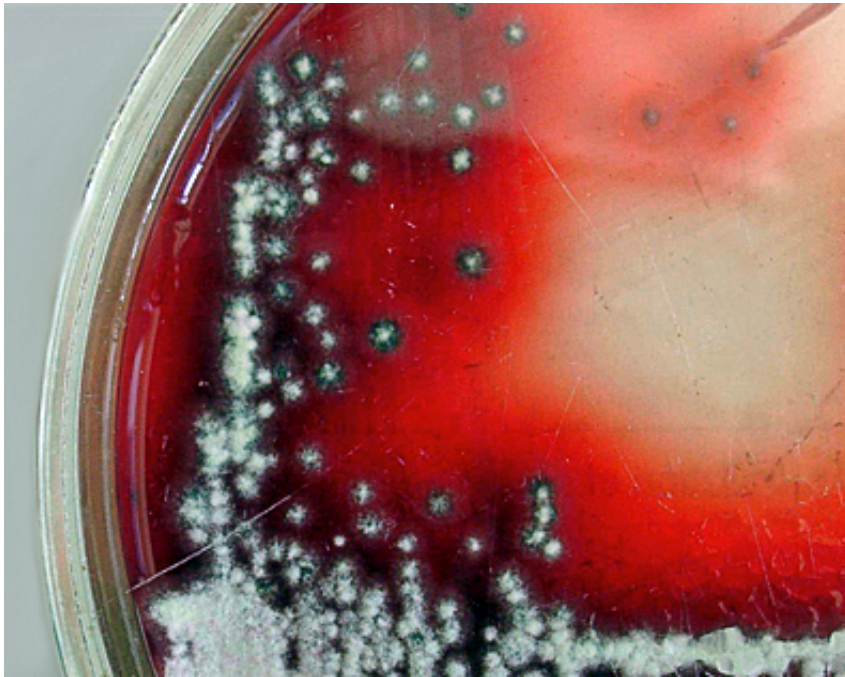
Data from:

1. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994; 344:110.

2. Ranjana KH, Priyokumar K, Singh TJ, et al. Disseminated *Penicillium marneffe* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India. *J Infect Dis* 2002; 45:268.

Graphic 62907 Version 1.0

Colonies of *Penicillium marneffe* mycelia after incubating at 25°C on Sabouraud dextrose agar



Courtesy of Drs. Khuanchai Supparatpinyo and Thira Sirisanthana.

Graphic 76600 Version 1.0

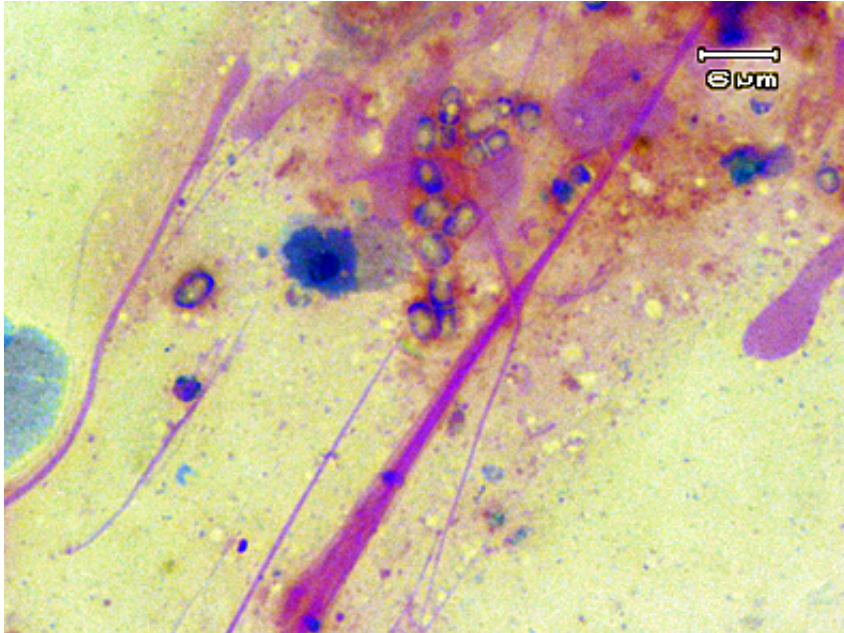
Microscopic examination of *Penicillium marneffe* mycelia after incubating at 25°C on Sabouraud dextrose agar



Courtesy of Drs. Khuanchai Supparatpinyo and Thira Sirisanthana.

Graphic 78922 Version 1.0

Wright's-stained skin touch smear showing elongated yeast-like organisms with clear central septum, a typical characteristic of *Penicillium marneffei*



Courtesy of Drs. Khuanchai Supparatpinyo and Thira Sirisanthana.

Graphic 79630 Version 1.0

Contributor Disclosures

Khuanchai Supparatpinyo, MD No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Carol A Kauffman, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Laboratories SMB SA [Antifungal]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **Jennifer Mitty, MD, MPH** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

利益矛盾的解决方案

→