

马尔尼菲篮状菌病临床表现与免疫机制研究进展

潘绵鸾¹, 邱 晔², 曾 文³, 张健全¹

(1. 中山大学附属第八医院呼吸与危重症医学科, 深圳 518033; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院消化呼吸内科, 南宁 530021; 3. 广西医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 南宁 530021)



张健全, 中山大学教授, 博士生导师、主任医师、中山大学附属第八医院呼吸与危重症医学科主任、深圳市高层次人才、广东医院优秀临床科主任。从事呼吸系统疾病基础与临床研究 30 年, 专注于呼吸道感染性疾病、肺部肿瘤及疑难危重症的诊治, 慢性阻塞性肺疾病炎症防治与免疫学机制研究, 在马尔尼菲篮状菌病临床防治水平方面做出突出贡献, 相关成果被国内外防治指南所采用。担任中华医学会呼吸分会第十、第十一届全国感染学组等多个国家级学术协会委员。主持国家级课题 3 项、省级课题 8 项, 共发表论文 100 余篇, 其中 SCI 论文 60 余篇。荣获省部级科学技术进步奖一等奖、二等奖各 1 项。

摘要 马尔尼菲篮状菌病(TSM)是一种由马尔尼菲篮状菌(TM)感染引起的地方性机会性真菌病。不同免疫状态宿主感染 TM 后可出现不同的临床特征, 原发或继发性免疫缺陷机制是宿主易感因素, 而 TM 对宿主的免疫逃逸是临床预后的主要原因。宿主与 TM 之间的免疫反应尚未完全明确。本文对 TSM 的临床表现与免疫机制进行述评。

关键词 马尔尼菲篮状菌; 免疫逃逸; 临床表现

中图分类号: R519 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1544-05

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.016

Research progress on clinical manifestations and immune mechanisms of talaromycosis

PAN Mianluan¹, QIU Ye², ZENG Wen³, ZHANG Jianquan¹. (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518033, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Talaromycosis is an intracellular opportunistic fungal infection caused by *Talaromyces marneffe* (TM). Different immune states can appear different clinical characteristics after TM infection. Primary or secondary immunodeficiency mechanism is the primitive factor of the host, and the immune escape of TM to the host is the main cause of clinical prognosis. The immune response between the host and the TM has not been completely clear. Therefore, this review summarizes the clinical manifestations and immune mechanisms of talaromycosis.

Keywords *Talaromyces marneffe*; immune escape; clinical manifestations

马尔尼菲篮状菌病(talaromycosis, TSM), 是由马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffe*, TM)引起的一种全身播散性地方性真菌疾病, 其流行区域已从传统的主要流行地区(中国南部、东南亚国家和

印度东北部)扩展至全球 34 个国家^[1]。该病临床表现复杂, 误诊率高, 治疗困难, 复发率及死亡率高。在 2021 年, TSM 流行国家的科学家提出了将其视为一种被忽视的热带病^[2]。2022 年 10 月 25 日, 世界

[基金项目] 广东省自然科学基金资助项目(No.2023A1515012987; No.2024A1515011073); 深圳市科技创新委员会资助项目(No.JCYJ20230807110914029); 深圳市福田区重点项目资助(No.FTWS2022019)

[通信作者] 张健全, E-mail: jqzhang2002@126.com

[收稿日期] 2024-06-07

卫生组织(WHO)公布了威胁人类健康的“重点真菌病原体清单”,TM被列为中等优先级应对清单^[3],呼吁必须重视TSM及其引起的疾病。

1 TM的临床研究进展

TM是一种双相真菌,不同环境可以形成多种细胞类型,包括分生孢子、菌丝和酵母。从报道的病例来看,绝大多数患者无接触或食用竹鼠的经历,大半以上患者均首发呼吸系统感染,且能从呼吸道标本中分离出TM^[4]。因此,推断可能是人类吸入空气中的TM孢子感染引起,并通过血液、淋巴系统播散全身。TSM有着复杂多样的临床特征^[4-5],如全身症状包括发热、贫血、乏力、厌食、消瘦、肝脾、淋巴结肿大;系统损害表现为咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难、骨痛等;皮肤损害表现坏死性丘疹、皮下脓肿、结节;血生化指标提示血常规异常,肝肾功能受累、炎症指标明显增高。胸部影像可表现为广泛多样的实质性或间质性病变,常见为结节影、实变影、胸膜炎反应,气胸及空洞等。播散至其他特殊部位如骨、关节、气管及支气管、鼻咽部、浆膜腔、胸膜、中枢神经系统、消化道等,可出现相应的症状,如咽部黏膜溃疡及肿物和(或)新生物、胸膜结节、胸水、颅内病变、气管结节、气管狭窄、气管溶解、溶骨、关节破坏、肠道肿物或溃疡等^[6-9]。HIV阳性与阴性患者的临床表现有所不同^[4,10]:前者多为急性或亚急性起病,以持续高热、呼吸困难出现早、皮肤的脐凹状软疣样损伤为突出表现;肺部弥漫性间质性病变;白细胞正常或降低,淋巴细胞降低,CD4/CD8比值低于0.5;血、骨髓、组织培养或直接涂片查找TM阳性率高,临床确诊比较容易。而HIV阴性患者常慢性起病、病程长、多有基础疾病,误诊率高,以间歇性反复发热、皮下结节或脓肿明显,且肝脾、淋巴结肿大、骨痛、胸痛表现突出;绝大多数患者白细胞计数明显增高,以中性粒细胞与淋巴细胞计数增高为主,CD4/CD8比值>0.5,甚至正常;胸部影像可表现广泛多样的实变影,空洞样坏死,伴间质性病变及胸膜炎表现,溶骨表现仅见于HIV阴性宿主;血、骨髓、分泌物、痰等不易找到或培养出TM,临床确诊困难,误诊率高、预后差,死亡率高。常需与结核病、非结核分枝杆菌(NTM)、其他真菌、肺癌、败血症、成人Still病、骨转移瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、

Sweet综合症等鉴别。HIV阳性人群中TM混合感染频率很高,尤其是与念珠菌、肺孢子菌、结核杆菌、巨细胞病毒、沙门氏菌、疱疹病毒和其他混合感染。在未感染HIV的TSM患者中混合感染同样常见,如NTM、结核分枝杆菌和新型隐球菌的混合感染^[11],其中,以TM和NTM混合感染最常见。然而,感染了这些病原体后的患者具有共同的临床表现,如抗IFN- γ 自身抗体水平升高,使诊断具有挑战性。2021年我们的一项系统评估中,22例TM和NTM混合感染患者的抗IFN- γ 自身抗体滴度、白细胞与中性粒细胞计数、红细胞沉降率和C反应蛋白水平显著高于TM或NTM单发性感染患者,而CD4⁺T细胞计数较低^[12]。因此,该研究为临床检测混合感染提供了监测标准和指导方针。

2 TM的宿主免疫缺陷机制

TM最常见的易感宿主是艾滋病患者,是东南亚及我国南方地区的HIV阳性患者继结核、隐球菌感染之后的第三大机会性感染疾病^[1]。中国约99%的TSM发生在南方地区:在广西有16.1%的HIV阳性患者同时感染了TM,这些患者的死亡率显著高于未感染TM的患者(25% vs. 13.8%)^[13]。广东HIV阳型TM感染者比例为9.5%~18.8%,死亡率为14.0%~25.0%^[14]。CD4⁺T淋巴细胞数量减少是HIV感染者最明显的临床特征,其中位CD4⁺T淋巴细胞计数通常<100个细胞/ μ L。尤其是其<50个细胞/ μ L时,其中28.06%的患者发生播散性TSM($OR=24.26$, 95% CI : 10.63%~55.36%, $P<0.001$)^[13]。

复习1985—2020年已经报道的HIV阴性TSM患者中的文献中,总共报告971例,加上本研究回顾性研究的病例91例,1062例中有545例并存某些基础疾病,分析其基础疾病构成发现,抗 γ 干扰素自身抗体(AIGAs)相关的免疫缺陷综合征、自身免疫性疾病、糖皮质激素及免疫抑制剂的应用、恶性肿瘤是HIV阴性TM患者最常见的引发继发性免疫缺陷的病因^[15]。自身免疫性疾病中最常见的是系统性红斑狼疮,占31.30%;Sweets综合征,占18.26%。白血病(27.08%)、淋巴瘤(27.08%)是最常见的感染的血液系统恶性肿瘤。原发性免疫缺陷疾病最常见的是CD40配体缺陷综合征,即高IgM综合征,其次是低丙种球蛋白血症和STAT1显性突变及高IgE综合

征(10.02%)。本研究中<18岁的94例患者中,原发性免疫缺陷综合征是最常见的基础疾病(34.24%),而最常见的继发性免疫缺陷是白血病与淋巴瘤(9.46%)。相比之下,在355例成人中最常见的基础疾病为继发性免疫缺陷,尤其是AIGAs和自身免疫性疾病(20.46%),这类宿主机体的免疫细胞数量基本正常,但高滴度的抗 γ -干扰素抗体所导致的免疫缺陷与多种机会性感染,如NTM、沙门氏菌、结核杆菌、TM、带状疱疹病毒等密切相关,甚至混合感染,这种免疫缺陷定义为成人发生的免疫缺陷综合征^[16-17]。文献证实多种机会性感染患者包括NTM、TM存在高滴度抗 γ 干扰素抗体^[17-18]。在亚洲人种,高滴度的AIGAs患者存在免疫基因的突变,与高频点 HLA-DR*15:02/16:02与HLA-DQ*05:01/05:02有强关联,并与TM高发地区人群分布高度一致。人们一致认为这是一种最为隐蔽的免疫缺陷^[17,19-20]。非HIV儿童患者的研究者发现,这些患者存在免疫基因的异常及NK细胞、IL-12轴的异常^[15],患者需要进行全基因组检查以排除原发性免疫缺陷。

3 TM对宿主的免疫反应及免疫逃逸机制

机体对TM感染的防御主要是细胞免疫,中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞等参与免疫反应。HIV阳性宿主由于CD4⁺T淋巴细胞免疫功能严重缺陷,病理表现为无反应性坏死,病变部位充满了病原菌。HIV阴性患者,表现为中性粒细胞显著增高的化脓性感染性疾病,可引起两种组织反应:肉芽肿反应、化脓性反应。病理表现为上皮样肉芽肿及多核巨细胞、融合性肉芽肿等结节样结构,伴有中性粒细胞浸润为主,伴有淋巴细胞浸润为主、干酪样坏死、脓肿形成等结构,病变部位活菌少^[1,10]。

HIV阴性宿主体内免疫细胞的数量及功能状态,决定了机体能否及时清除病原菌,所诱导机体的体液免疫,可加强或减弱机体对TM的防御功能^[21]。在疾病的过程中,患者的预后与血液中的CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞数目有显著负相关关系,提示存在TM感染后的免疫抑制。常表现为抗原呈递失败,CD4⁺T淋巴细胞绝对计数减少,T细胞和B细

胞凋亡,HLA-DR表达下调,TNF、IFN- γ 、IL-6等细胞因子水平显著减少^[21]。树突状细胞(DC)活化后影响Th和T调节细胞不同方向的极化,从而导致TM逃逸机体的免疫监控。病理证实,TM感染导致大量单核巨噬细胞增殖,但吞噬细胞内TM仍在继续繁殖。巨噬细胞主要分为M1型与M2型两种表型:M1特异性高表达IL-12、IL-23,强烈促进Th1型免疫应答,以及通过分泌活性氧和(或)氮分子或炎症细胞因子(IL-1、IL-6、TNF)达到清除病原菌的目的。但长期促炎反应可导致组织损伤或DNA破坏,因此,机体同样产生具有抗炎活性的M2型巨噬细胞,减轻炎症、促进组织修复的功能。IL-10促进M2型分化,中和胞外IL-10、IL-4可促进M1分化和IFN- γ 介导的对胞内的杀伤作用。M2细胞高表达IL-10和(或)TGF- β 、低表达IL-12等下调免疫应答,TM可以促进巨噬细胞向M2方向分化达到免疫逃逸的目的^[22]。TM可刺激树突状细胞成熟,通过分泌TGF- β 和IL-6介导Th17和Treg的分化及增殖,使Th17/Treg平衡向Treg偏移。Treg是已知抑制谱最广、抑制功能最强一种CD4⁺T细胞,能抑制过度增高的炎症反应^[23]。由于Treg可直接抑制来自DC的IL-12和IL-23产生,从而抑制Th1和Th17应答,产生大量IL-10抑制Th17功能并减少IL-17的产生。Treg通过分泌TGF- β 和IL-10发挥抑制免疫效应,同时促进M1型巨噬细胞向M2型分化^[24],这可能是TM逃避免疫监视系统的机制。血清中存在的抗IFN- γ 自身抗体抑制CD4⁺Th1和CD8⁺T细胞免疫反应^[25]。

4 免疫治疗及抗真菌治疗对提高临床疗效同等重要

TM感染患者在临床治疗后经常出现复发或再发。TM对抗真菌药物两性霉素B、三唑类、氟胞嘧啶、特比萘芬敏感性较高,棘白类对TM的最低抑菌浓度(MIC)较高,且菌株间存在异质性。PmMDR1和PmMDR3是主要协同转运蛋白超家族(MFS)转运蛋白的编码基因,已被确定为TM体内的多药外排泵,但目前尚未发现临床耐药分离株。在HIV阳性患者TSM诱导期治疗可以选择二性霉素、伏立康唑等,临床疗效并无显著差异^[26]。治疗成功后,常规需要口服三唑类进行巩固治疗和长期二级预防,但

疗程目前并无定论。临床表现为难治性感染与IFN- γ 抗体的滴度密切相关,持续高滴度对控制感染不利。因此,免疫治疗也是治疗TSM的同等重要的措施^[27]。利妥昔单抗(抗CD-20)是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与跨膜抗原CD20结合,启动介导B细胞溶解的免疫反应,B细胞减少后,从而生成抗体也减少,在难治性NTM并IFN- γ 抗体升高患者中获得很好的疗效^[28]。环磷酰胺可以与DNA发生交叉联结,抑制DNA的合成,也可干扰RNA的功能,可以直接杀伤T淋巴细胞及B细胞,导致抗体的生成减少,临床上应用环磷酰胺治疗复发性TSM并IFN- γ 抗体升高患者中获得满意的疗效^[29-30],应用IFN- γ 在TM患者中也有成功案例,因此IFN- γ 等免疫治疗亦可以试用于TM感染的患者。

5 小结与展望

TSM是一个被忽略的热带地方病,现在逐渐被人们所重视。宿主复杂、多样的免疫缺陷在发病中的作用得到关注。在诊断中筛查出我国易感人群,TM的基因测序其毒力、TM的免疫耐受及逃逸的机制、如何提高机体对TM的清除等基础方面需要更深入的研究。对免疫功能低下的宿主中进行诊断时,应考虑不同类型病原体与TM同时发生感染,强调混合病原体检测的必要性,鉴别是单一病原菌感染,还是多种病原菌的混合感染,是治疗成功的关键。抗 γ -干扰素抗体影响抗真菌治疗效果,在复发中有重要地位。因此,针对这些细胞内病原体所引起复发性或多种微生物感染的患者,应强调均要筛查抗 γ -干扰素自身抗体,尤其是在东南亚人群。早期诊断是影响预后的主要原因,筛查早期血清学诊断的特异性、敏感性指标,如PCR扩增后基因测序、血清TM负荷量检查、MIP抗体检测等,但其敏感性、特异性需要更多的临床资料证实。抗真菌的使用疗程、停药指标、监测复发的临床依据等,均没有公认的标准,上述这些问题能阐明,有望解决目前临床的困境。

参考文献:

- [1] WANG F, HAN R H, CHEN S. An overlooked and under-rated endemic mycosis-talaromycosis and the pathogenic fungus *talaromyces marneffei*[J]. Clinical microbiology reviews, 2023, 36(1):e0005122.
- [2] NARAYANASAMY S,DAT V Q,THANH N T,et al.A global call for talaromycosis to be recognised as aneglected tropical disease[J]. The lancet global health, 2021, 9(11): e1618-e1622.
- [3] WHO. Fungal Priority Pathogens List to guide research, development, and public health action [EB/oL]. 25 October 2022, [https:// www. who. int/ publications/ i/ item/ 9789240060241](https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241).
- [4] QIU Y, LIU A L, HUANG J, et al. Comparison of the clinical features of HIV-positive and HIV-negative hosts infected with *Talaromyces marneffei*: A multicenter retrospective study[J]. International journal of infectious diseases, 2023, 132:93-98.
- [5] QIU Y, LIAO H, ZHANG J, et al. Differences in clinical characteristics and prognosis of Penicilliosis among HIV-negative patients with or without underlying disease in Southern China: a retrospective study[J]. BMC infectious diseases, 2015, 15:525.
- [6] PAN M, ZHANG J. Disseminated *talaromyces marneffei* infection mimicking laryngitis tuberculosis[J]. International journal of infectious diseases,, 2022, 120:168-169.
- [7] QIU Y, ZHANG J, LIU G, et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated *penicillium marneffei* infection with osteolytic lesions[J]. BMC infectious diseases, 2015, 15:47.
- [8] PAN M, FANG G, ZHENG F, et al. Clinical characteristics of tracheobronchial *Talaromyces marneffei* infection in non-HIV-infected patients in South China[J].Annals of medicine, 2023, 55(2):2276310.
- [9] PAN M, ZHAI Z, PENG J, et al. 53-year-old male with progressively worsening memory and responsiveness[J]. Clinical infectious diseases, 2023, 77(6):928-930.
- [10] 张健全, 杨美玲, 钟小宁, 等. 人免疫缺陷病毒抗体阴性与阳性者传播性马尔尼菲青霉菌病的临床与实验室特征[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(10): 740-746.
- [11] 杨振铭, 黄 捷, 陈香梅, 等. 马尔尼菲篮状菌病合并其他机会性感染的临床特征研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(5) : 503-506.
- [12] QIU Y, TANG M, ZENG W, et al. Clinical findings and predictive factors for positive anti-interferon- γ autoantibodies in patients suffering from a non-tuberculosis mycobacteria or *Talaromyces marneffei* infection: a multi-center prospective cohort study[J]. Scientific reports, 2022,12(1):9069.
- [13] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of Talaromy-

- ces marneffei infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study[J]. *Clinical microbiology and infection*, 2019, 25(2): 233-241.
- [14] WANG Y F, XU H F, HAN Z G, et al. Serological surveillance for *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients during 2004-2011 in Guangzhou, China[J]. *Clinical microbiology and infection*, 2015, 21(5): 484-489.
- [15] QIU Y, FENG X, ZENG W, et al. Immunodeficiency Disease Spectrum in HIV-Negative Individuals with Talaromycosis[J]. *Journal of clinical immunology*, 2021, 41(1): 221-223.
- [16] QIU Y, HUANG J, LI Y, et al. *Talaromyces marneffei* and nontuberculous mycobacteria co-infection in HIV-negative patients[J]. *Scientific reports*, 2021, 11(1): 16177.
- [17] QIU Y, FANG G, YE F, et al. Pathogen spectrum and immunotherapy in patients with anti-IFN- γ autoantibodies: A multicenter retrospective study and systematic review [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 1051673.
- [18] ZENG W, QIU Y, TANG S, et al. Characterization of anti-interferon- γ antibodies in HIV-negative patients infected with disseminated *talaromyces marneffei* and cryptococcosis[J]. *Open forum infectious diseases*, 2019, 6(10): ofz208.
- [19] BROWNE S K, BURBELO P D, CHETCHOTISAKD P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan[J]. *The New England journal of medicine*, 2012, 367(8): 725-734.
- [20] CHI C Y, CHU C C, LIU J P, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DQB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection[J]. *Blood*, 2013, 121: 1357-1366.
- [21] REYES M, FILBIN M R, BHATTACHARYYA R P, et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis[J]. *Nature medicine*, 2020, 26(3): 333-340.
- [22] CHEN X, LIU Y, GAO Y, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis[J]. *International immunopharmacology*, 2021, 96: 107791.
- [23] TANG Y, ZHANG H, XU H, et al. Dendritic cells promote treg expansion but not Th17 generation in response to *talaromyces marneffei* yeast cells[J]. *Infection and drug resistance*, 2020, 13: 805-813.
- [24] TAN Y P, TSANG C C, CHAN K F, et al. Differential innate immune responses of human macrophages and bronchial epithelial cells against *Talaromyces marneffei*[J]. *mSphere*, 2023, 8(5): e0025822.
- [25] CHEN Z M, YANG X Y, LI Z T, et al. Anti-interferon- γ autoantibodies impair T-lymphocyte responses in patients with *talaromyces marneffei* infections[J]. *Infection and drug resistance*, 2022, 15: 3381-3393.
- [26] ZHOU Y, QIN Y, LU Y, et al. Efficacy and safety of voriconazole versus amphotericin B deoxycholate induction treatment for HIV-associated talaromycosis: A prospective multicenter cohort study in China[J]. *Infectious diseases and therapy*, 2022, 11(4): 1575-1590.
- [27] CHEN Z M, LI Z T, LI S Q, et al. Clinical findings of *Talaromyces marneffei* infection among patients with anti-interferon- γ immunodeficiency: a prospective cohort study [J]. *BMC infectious diseases*, 2021(1): 587.
- [28] BROWNE S K, ZAMAN R, SAMPAIO E P J, et al. Anti-CD20 (rituximab) therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated nontuberculous mycobacterial infection[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3933-3939.
- [29] ZENG W, TANG M, YANG M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for anti-IFN- γ autoantibody-associated *talaromyces marneffei* infection[J]. *Open forum infectious diseases*, 2022, 9(12): ofac612.
- [30] LAISUAN W, PISITKUN P, NGAMJANYAPORN P, et al. Prospective pilot study of cyclophosphamide as an adjunct treatment in patients with adult-onset immunodeficiency associated with anti-interferon- γ autoantibodies[J]. *Open forum infectious diseases*, 2020, 7(2): ofaa035.

本文引用格式:

潘绵鸾, 邱 晔, 曾 文, 等. 马尔尼菲篮状菌病临床表现与免疫机制研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1544-1548. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.016

PAN M L, QIU Y, ZENG W, et al. Research progress on clinical manifestations and immune mechanisms of talaromycosis[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1544-1548. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.016