

重点选题“皮肤病诊疗”·特约专栏

马尔尼菲篮状菌病——从“地方病”到“被忽略的热带病”[▲]

林晶晶^{1,2,3} 邵皓天^{1,2,3} 王智一^{1,2,3} 周李美禾^{1,2,3} 曹存巍^{1,2,3}

(1 广西医科大学第一附属医院皮肤性病科,广西南宁市 530021;2 广西真菌病防控科技创新合作基地,广西南宁市 530021;3 防城港市万清皮肤与真菌病防控研究院,广西防城港市 538000)



曹存巍,医学博士,教授、主任医师,博士生导师,现任广西医科大学第一附属医院皮肤性病科副主任(主持工作)。现为国家卫生健康委员会医疗机构感染防控专家、皮肤真菌病防治国家重点研发计划项目首席科学家,担任第一届中国人口文化促进会皮肤性病防治专业委员会主任委员、全国真菌病监测网广西分中心负责人、广西廖万清院士工作站负责人、广西真菌病防治重点实验室主任、第九届广西医学会皮肤性病学会主任委员等。长期致力于真菌病研究,在病原真菌检测和诊断方面建立了先进的体系:(1)在广西先后报告冠状耳霉、组织胞浆菌等罕见真菌病,并成功治愈我国南方地区误诊多年的冠状耳霉导致的罕见虫霉病,相关研究发表在 *The New England Journal of Medicine*, 并被 *Clinical Microbiology Reviews* 作为典型案例评述;(2)对 AIDS 相关真菌病,特别是马尔尼菲篮状菌和隐球菌进行了深入研究,成果发表于 *Emerging Infectious Diseases*、*The Journal of Experimental Medicine* 等高水平期刊,并被 *Lancet Infectious Diseases* 等权威杂志引用,其中关于马尔尼菲篮状菌病流行规律的研究成果被全球权威临床真菌病学教科书 *Atlas of Clinical Fungi* (最新版) 收录;(3)带领的团队在真菌病研究领域取得多项突破性进展,特别是在马尔尼菲篮状菌病的防治研究方面,在国内首次建立了高灵敏度和特异度的马尔尼菲篮状菌分子检测技术,并获得国家发明专利,该技术已在全国 50 余家单位推广应用,并在东盟国家推广,促进了马尔尼菲篮状菌病的早期诊断;(4)作为中国唯一代表,参与国际地方性真菌病诊疗指南的撰写。担任 *Mycopathologia*、《中华皮肤科杂志》及《中国真菌学杂志》等专业期刊的编委,以及 *The Lancet* 的审稿人。主持科技部重点研发计划项目、国家自然科学基金项目(5 项,包括 3 项面上项目)及广西创新研究团队等省级课题 6 项。荣获 2021 年广西科学技术进步奖二等奖、2012 年广西自然科学奖三等奖,以及“广西壮族自治区优秀专家”称号。

【提要】 马尔尼菲篮状菌病原来被定义为一种在中国南部及东南亚国家流行的地方性真菌病。该病在 HIV/AIDS 人群中发病率高,但是受近年来全球化与人口流动的影响,马尔尼菲篮状菌病在非流行区及 HIV 阴性人群中的发病率不断增高,且临床表现多样,已然成为一种“被忽略的热带病”。本研究综合分析马尔尼菲篮状菌病的流行特征、致病机制、诊断及治疗,并针对该病提出需要优化的长期管理与防控策略。

【关键词】 马尔尼菲篮状菌病;地方病;热带病;流行特征;致病机制;诊断;治疗;公共防控

【中图分类号】 R 756.6;R 519.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)05-0643-08

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.05.02

Talaromycosis marneffei: from endemic disease to neglected tropical disease

LIN Jingjing^{1,2,3}, SHAO Haotian^{1,2,3}, WANG Zhiyi^{1,2,3}, ZHOU Limeihe^{1,2,3}, CAO Cunwei^{1,2,3}

(1 Department of Dermatology and Venereology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2 Guangxi Mycosis Prevention and Control Science and Technology Innovation Cooperation Base, Nanning 530021, Guangxi, China; 3 Fangchenggang Wanqing Institute of Dermatology and Mycosis Prevention and Control, Fangchenggang 538000, Guangxi, China)

【Abstract】 *Talaromycosis marneffei*, originally defined as an endemic mycosis prevalent in Southern China and

[▲]基金项目:国家自然科学基金(82173433);广西科技计划项目(桂科 AB24010134)

第一作者简介:林晶晶,硕士,住院医师,研究方向为真菌病。

*曹存巍为通信作者。

Southeast Asian countries, has a high morbidity among HIV/AIDS populations. However, influenced by globalization and population mobility, the morbidity of *Talaromyces marneffi* has been increasing in non-endemic regions and HIV-negative populations in recent years, with diverse clinical manifestations. It has now become a “neglected tropical disease”. This study comprehensively analyzes the epidemiological characteristics, pathogenic mechanisms, diagnosis, and treatment of *Talaromyces marneffi*, and proposes future strategies for optimizing long-term management and prevention and control measures for the disease.

【Key words】 *Talaromyces marneffi*, Endemic disease, Tropical disease, Epidemiological characteristics, Pathogenic mechanism, Diagnosis, Treatment, Public prevention and control

马尔尼菲篮状菌病 (*Talaromyces marneffi*, TSM) 是由双相真菌马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marneffi*, TM) 引起的侵袭性真菌病。自 1956 年从越南竹鼠肝脏中首次分离出 TM^[1] 及 1973 年报告首例人类 TSM 病例^[2] 以来, TSM 长期被视为东南亚地区 HIV 感染者/AIDS 患者 (以下简称 HIV/AIDS 者) 的地方性真菌病^[3]。然而, 随着全球化进程加速及人口流动增加, 其流行范围已拓展至全球 34 个国家, 且在 HIV 阴性人群中的发病率逐年上升^[3], 呈现出从“地方病”向“被忽视的热带病”转变的趋势。

近年来, HIV 阴性人群的 TSM 病例日益增多^[4], 尤其是抗 γ -干扰素自身抗体 (anti-interferon- γ autoantibody, AIGA) 阳性个体^[5] 及原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease, PID) 患儿^[6-7], 其中 PID 患儿感染 TM 未经治疗时的病死率可达 55%^[4]。这一流行病学特征的演变提示, TSM 的防控需突破传统以 HIV/AIDS 者为中心的框架, 关注更为广泛的高危人群。2022 年, WHO 将 TM 列入真菌病原体优先级清单 (fungal priority pathogens list, FPPL)^[8], 呼吁加强其防控与研究。然而, TSM 的临床表现复杂、缺乏特异性, 漏诊、误诊问题依然突出, 且公共卫生防控体系尚未形成标准化策略。基于此, 本文系统综述 TSM 的流行病学特征、致病机制、诊疗进展及防控挑战, 旨在为优化临床实践和制定多层次管理策略提供科学依据。

1 TSM 的发展史与流行病学特征

1.1 TSM 的发展史 TM 又名马尔尼菲青霉菌, 1956 年由 Capponi 及其合作者在越南竹鼠病变肝脏中首次分离^[1]。1959 年, Segretain 博士将该菌鉴定为青霉属的新菌种, 为纪念巴斯德研究所所长 Hubert Marneffe, 将其命名为 TM^[9]。2011 年, Samson 等^[10] 应用多基因序列分析技术证实该菌属于篮状菌属并将其更名为“马尔尼菲篮状菌”。TM 对人类具有致病性, 这一现象最早是 Segretain 博士在实验中被携带该菌的接种

针刺破手指引起感染而发现^[9]。1973 年, DiSalvo 及其合作者报告了全球首例人类 TSM 病例, 患者是一名曾经居住在东南亚的患有霍奇金病的美国牧师^[2]。同年, Jayanetra 等^[11] 报告了泰国首例人类 TM 感染病例。

1982 年, 广西医科大学第一附属医院 (原广西医学院附属医院) 皮肤科李菊裳教授团队发现并鉴定中国首例人类 TM 感染病例。随后, 为了探讨 TM 的流行特点, 李菊裳教授团队收集了广西壮族自治区 (以下简称广西) 各地野生银星竹鼠进行研究, 观察竹鼠体内 TM 的双菌相特征和菌落形态, 发现了广西成年竹鼠的高自然带菌率, 并总结竹鼠的生活习性、感染途径, 以此提出 TM 的动物宿主这一重要的生态分布理论^[12]。1984 年初, 邓卓霖教授总结了广西地区 8 例播散性 TSM 的临床特点^[13]。邓卓霖教授指出, 在过去的 30 年里, 国内外出现了大量被误诊为组织胞浆菌病的病例, 这些病例实际上是由 TM 感染引起的, 而误诊的原因主要在于大多数临床医生对 TSM 的认识不足, 以及这两种疾病的临床表现具有高度的相似性^[14]。为此, 邓卓霖教授详细总结了 TM 与组织胞浆菌在菌落形态、病理组织反应、临床表现及治疗反应的差异, 并协助湖南和广东等地发现多例被误诊为组织胞浆菌病的 TSM 病例^[14]。

1988 年以后, 随着 AIDS 疫情的持续蔓延, TSM 病例显著增加, 在东南亚国家, TM 成为仅次于结核分枝杆菌和新生隐球菌的第三大机会性致病菌, 而随着人口流动日益活跃, 目前 TM 感染的流行地区已经扩展到了全球多个国家^[3]。我国约 99% 的 TSM 病例发生于南方地区, 其中广西约占 43%, 广东约占 41%, 而约 88% 的 TSM 患者同时也是 HIV/AIDS 者^[15]。研究结果显示, 在广西, 合并 TSM 的 HIV/AIDS 者的病死率达 17.5%^[16]。2021 年, 世界各国科学家向全球发出呼吁, 将 TSM 归类为一种“被忽视的热带疾病”^[3]。2022 年, TM 被收录进 WHO FPPL^[8]。

随着抗逆转录病毒治疗的应用及推广, HIV/AIDS 者的 TSM 发病率有所下降, 但在 HIV 阴性患者中 TSM 的发病率却日益增高, 尤其是在 AIGA 阳性的个体中^[4-5]。

2004年,泰国和菲律宾首次描述了AIGA诱导的免疫缺陷,其被认为是成人型免疫缺陷综合征的新病因^[3]。此后,泰国、日本等国家及我国南方地区陆续报告了此种免疫缺陷病^[5,17-19]。研究发现,与AIGA相关的免疫缺陷状态是无其他合并症的HIV阴性成年患者感染TM的重要宿主因素^[19]。

1.2 TSM的流行病学特征

1.2.1 流行概况:目前认为个体感染TM与环境密切相关。TM作为腐生真菌存在于外界环境,在土壤、植物根和粪便中均具有较高的分离率。研究表明,TM在17℃~28℃内生长最为旺盛,雨季暴露于土壤可以显著增加TM感染的概率^[20]。我国华南地区与东南亚地区具有相似的气候特点,即亚热带季风气候,夏季多雨、年降水量充沛、相对湿度较高,这些特殊的地理环境为TM提供了理想的生存环境,有利于TM的生长和播散。TSM作为一种地方性真菌病,在广西被首次报告后,陆续于广东、云南、福建等南方地区被发现,目前全国各个省份均有TSM病例的相关报告^[15-17,21]。

竹鼠作为TM的重要动物宿主,是TM生命周期的一个关键环节,在竹鼠体内、粪便及其生活洞穴的土壤中都可以检出这种自然疫源性真菌。竹鼠的生态分布特征在很大程度上影响着TM感染的流行病学特性。目前已知中华竹鼠、银星竹鼠、红颊竹鼠及竹鼠红棕色亚种均携带此菌^[18]。而我国广西及广东地区的竹鼠种类主要是银星竹鼠,在捕获的竹鼠中TM检出率为100%^[22]。此外,2011年,泰国学者Chaiwun等^[23]在户外犬的鼻拭子样本中发现TM的DNA,表明犬也可能是TM的潜在宿主。

TM的传播途径仍不明确,研究推测,人类和竹鼠可能拥有一个共同的TM环境存储库,两者均能从中感染该菌^[3]。经呼吸道吸入TM分生孢子是感染TM最常见的方式,亦可通过消化道或破损的皮肤感染TM。研究发现,从竹鼠及人类体内分离的TM菌株在基因型上表现出高度的一致性 or 相似性,但目前尚无法确定人类感染的具体来源^[22]。在与竹鼠频繁接触的高危人群中,TM感染率并未增加,表明接触或食用竹鼠并不是感染TM的危险因素^[24]。

1.2.2 易感人群:TM感染最常见于HIV/AIDS者,在我国、越南、泰国和印度,HIV/AIDS者合并TSM的病死率为8%~40%^[3]。研究表明,当HIV/AIDS者感染TM时,其体内的CD4⁺T淋巴细胞计数往往低于100个/ μ L^[25]。TM感染也常见于继发性免疫缺陷状态的患者,包括实体器官或造血干细胞移植、长期使用免疫抑制剂

和(或)类固醇类药物、结缔组织疾病及新型抗癌靶向药物治疗等。此外,AIGA介导的成人获得性免疫缺陷综合征与HIV阴性患者发生严重TM感染密切相关。Guo等^[19]纳入58例罹患严重TM感染的HIV阴性患者进行分析,发现94.8%的患者体内存在AIGA,且HLA-DRB1*16:02和HLA-DQB1*05:02等位基因与AIGA具有显著的相关性,这从遗传易感性的角度解释了某些种族群体的高TM感染率。

近年来,在HIV阴性且无继发性免疫缺陷的儿童中出现致命性TM感染的病例逐年增多,PID开始受到关注,PID患儿以反复、严重的条件性致病菌感染为主要表现^[6-7]。PID类型包括X连锁高IgM综合征(CD40LG基因突变)、STAT1/STAT3功能获得性突变、X连锁重症联合免疫缺陷病(IL2RG基因突变)、 γ -干扰素受体1缺陷(IFNGR1基因突变)等^[7]。

2 TM的致病机制及耐药情况

2.1 TM的致病机制 TM是一种温度依赖性双相真菌;在外部环境及25℃培养时,TM为菌丝相,产生分生孢子及菌丝;在体内或37℃培养时,TM转化为酵母相。有学者对TM的逃逸免疫杀伤机制进行了深入研究。研究表明,高渗透性甘油促丝裂原活化蛋白激酶信号通路、钙调神经磷酸酶信号通路在TM抵御宿主免疫细胞杀伤、维持细胞壁完整性等方面起着至关重要的作用^[26-27]。另外,细胞壁多糖成分在TM免疫逃逸中发挥重要作用。 β -葡聚糖可诱发TM以单向穿梭的方式从中性粒细胞直接转移至巨噬细胞,从而逃逸中性粒细胞的杀伤,将巨噬细胞作为免疫逃逸的场所^[28]。此外,还有研究表明,使用细胞程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)抑制剂治疗TM感染,可显著增强机体免疫应答,而PI3K、MAPK、JAK-STAT等信号通路及细胞壁 β -葡聚糖可能参与TM诱导的PD-L1表达上调,从而刺激T淋巴细胞增殖,促进真菌的清除^[29]。有学者通过表观遗传学分析法发现,在巨噬细胞中TM存在大量选择性剪接,TM通过TUT1介导的NCOR2/SMRT选择性剪接来产生NCOR2-013,而NCOR2-013可能通过抑制促炎性细胞因子的激活,从而帮助TM逃避巨噬细胞的杀伤,这为理解TM免疫逃逸的分子机制提供了新的见解^[30]。

2.2 TM的耐药情况 TM是否存在耐药,一直是国内外学者关注的重点问题,但目前尚未发现TM耐药的确切证据。在临床上,推荐用于治疗TSM的一线药

物两性霉素 B 至今未出现耐药的问题。TM 对伏立康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、泊沙康唑、两性霉素 B 都较为敏感^[31]。但是,由于酵母相 TM 的细胞壁中几丁质含量增多,其对棘白霉素类药物敏感性较低^[32],因此,临床上并不推荐棘白霉素类药物用于 TSM 的治疗^[33]。而氟康唑的临床治疗效果差,且有体外实验证实氟康唑可以诱导 TM 耐药^[34]。已有临床研究表明,在合并 TSM 的 AIDS 患者中,TSM 治疗效果不佳可能与伏立康唑最小抑菌浓度(minimal inhibit concentration, MIC)值升高有关^[35]。因此,TSM 患者在治疗中是否会出现伏立康唑耐药的情况,需要临床工作者给予更多的关注。

3 TSM 的临床表现

TSM 的临床表现及严重程度与病原体及宿主免疫系统之间的相互作用密切相关。根据累及部位的不同,TSM 可分为局限型 TSM 和播散型 TSM。

3.1 局限型 TSM 局限型 TSM 表现为病原菌局限在入侵的部位。感染病灶常局限在肺部、皮肤或淋巴结,可表现为结节、脓肿、溃疡或淋巴结肿大,血培养阳性率低。

3.2 播散型 TSM 播散型 TSM 表现为病原菌侵犯全身多个系统,临床表现复杂且病情较为严重。肺部是 TM 入侵的门户,因此呼吸系统常常受累,患者表现为发热、咳嗽、咳痰、胸痛,肺部可闻及湿性啰音,随着病情的进展,可出现咯血、呼吸困难甚至呼吸衰竭。HIV 阳性的播散型 TSM 患者的肺部影像学表现以肺间质病变及肺内浸润性病变为主^[36],累及消化系统时可出现厌食、消瘦、腹痛、腹泻、便血、肝脾肿大等表现,偶有急腹症^[33]。

在播散型 TSM 病例中,皮肤病变往往是最先引起注意的表现,对该病的诊断具有较强的提示作用。中央坏死性丘疹为其特征性病变,好发于面部、口周和躯干上部。此外,患者还可能出现丘疹、脓肿、结节及溃疡等。最近,有学者发现与 TM 感染相关的反应性皮炎,如 Sweet 综合征、结节性红斑、发疹性脓疱病,这些皮疹可出现于合并 AIGA 相关性成人免疫缺陷综合征的 HIV 阴性患者^[37]。然而,有研究结果显示,在开始接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 感染患者中,结节性红斑、疣状皮损或红色斑块是 TSM 所致免疫重建炎症综合征的初期表现^[38]。

播散型 TSM 患者骨骼系统受累时表现为骨质破坏和骨关节感染(关节炎、椎间盘炎和骨髓炎等),这

些情况更易在 HIV 阴性患者中出现。在播散型 TSM 患者中,溶骨性损害在影像学上常被误诊为肿瘤。播散型 TSM 患者中枢神经系统受累是罕见的表现,常以发热、头痛、神志改变为首发症状,误诊率和病死率高^[39]。目前有关 TM 累及眼部的病例报告少见,有研究表明,合并播散型 TSM 的 HIV 感染患者可出现双侧肉芽肿性前葡萄膜炎^[40]。

TSM 的临床表现缺乏特异性,临床上极易误诊、漏诊,早期经常被误诊为肺结核、肺炎、肿瘤等。因此,临床医生须提高警惕,对于治疗不佳的疑似患者,应尽早进行相关辅助检查以明确诊断。值得注意的是,与 HIV/AIDS 者相比,HIV 阴性的 TSM 患者更容易出现淋巴结肿大、Sweet 综合征、骨质破坏和骨关节感染等表现,外周血白细胞计数、血小板计数和淋巴细胞百分比更高^[41-42]。

4 TSM 的诊断方法

TSM 是一种临床表现复杂且缺乏特异性的疾病,常与其他感染(结核分枝杆菌、非结核性分枝杆菌或其他真菌感染等)、肿瘤等相混淆。未能及时、早期诊断和治疗而错过最佳治疗时机,是 TSM 患者死亡率高的主要原因^[16]。因此,提高对 TSM 的认识和诊断能力,对于降低 TSM 患者死亡率具有重要意义。

4.1 病原学检查 涂片镜检和真菌培养是 TSM 常用的检测手段。临床标本涂片、病理切片镜检经过特殊染色后,在显微镜下可观察到酵母相 TM,其通常呈圆形、类圆形或腊肠形,多数分布在中性粒细胞和巨噬细胞内,少数游离分布于细胞外。其中,腊肠形的菌体为分裂前状态,两端钝圆,中间有半透明横隔,呈现“一河两岸斗鸡眼”的特征。此外,白细胞散点图异常对早期发现 TM 血流感染有一定的提示作用^[43]。

真菌培养被视为诊断 TSM 的“金标准”,但培养时间通常需要 3~14 d,可能导致治疗延误。TM 培养阳性率最高的临床标本为骨髓。在 25 °C 培养条件下,TM 呈菌丝相,3~7 d 后出现淡黄色、黄绿色、淡灰色绒状菌落或灰红色薄膜状菌落,背面呈红色,其能产生可溶性的酒红色色素并渗入培养基。在镜下,25 °C 培养的菌丝相 TM 呈特征性帚状枝,而 37 °C 培养 2~3 d 的酵母相 TM 呈灰白色酵母样菌落。但是,TM 血培养物涂片可见细长分枝的短菌丝。近年来,有学者发现酵母相 TM CD86 染色阳性,这为病理诊断提供了新的方向^[44]。

4.2 影像学检查 肺部感染和骨质破坏是 TSM 的常

见临床表现。胸部CT通常表现为斑片状浸润病灶、结节影、毛玻璃密度影、粟粒样病变、肺间质病变、肺门或纵隔淋巴结肿大、囊肿或胸腔积液等。全身骨显像与PET/CT可以定位因TM感染导致的骨破坏。Yang等^[45]通过CT和结肠镜检查发现了1例误诊为肠结核的播散性TSM,这提示影像学在诊断消化系统TM感染中具有重要作用。

4.3 血清学检测与分子生物学检测 在血清学检测方面,(1,3)- β -D葡聚糖试验(G试验)阳性对诊断播散性TSM具有一定提示作用。此外,血清半乳甘露聚糖作为一种主要存在于青霉菌属和曲霉菌属细胞壁的多糖抗原,其诊断TM感染的灵敏度为96%,特异度为91%,与病原学“金标准”诊断结果有良好的一致性^[46]。TM细胞壁特有的甘露糖蛋白Mplp可作为血清学检测的理想特异性靶点,Thu等^[47]发现Mplp诊断TM感染的特异度为98.1%,灵敏度(86.3%)优于血培养(72.8%),且Mplp检测时间明显短于血培养,因此提倡只要临床怀疑TM感染都可以进行Mplp检测。

在分子生物学检测方面,宏基因组高通量测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)能够在短时间内无偏倚地检测样本中的多种病原体,其灵敏度和特异度优于传统培养方法^[48]。mNGS可以快速诊断HIV阴性的TSM患者^[48],但其价格昂贵,限制了其在临床的应用。在支气管肺泡灌洗液中,实时荧光定量PCR对TM的检测阳性率远高于外周血样本,具有更高的灵敏度^[49]。但目前尚无TM的检测试剂盒,因此实时荧光定量PCR检测TM尚未在临床广泛开展。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱是微生物检验领域的新技术,用于鉴定TM时灵敏度可达100%^[50]。

尽管现有检测手段已逐渐丰富,但仍需优化和标准化,以进一步提高其灵敏度和特异度,并通过结合多种技术和开展大规模临床研究来建立明确的诊断标准。

5 TSM的治疗

在20世纪80年代,广西报告我国第一例TSM时,临床上并无统一规范TSM的治疗方案,先后尝试过采用酮康唑、伊曲康唑、氟康唑及两性霉素B治疗^[51-53]。针对该病的治疗,研究者从个案研究逐步发展到临床队列研究,致力于实现精准用药和个体化治疗。目前,相关指南提出序贯使用两性霉素B、伊曲康唑治疗可显著提高HIV相关TSM患者的临床疗效,并

可减少复发^[54]。当患者无法耐受两性霉素B时,伏立康唑被认为是一种可行的替代治疗方案^[55]。一项回顾性研究结果显示,伏立康唑对播散性TSM具有良好的临床疗效及安全性^[56]。Jiang等^[57]建立伏立康唑治疗TSM的群体药代动力学模型,为临床个体化用药提供重要参考,并建议根据血清C反应蛋白水平调整初始给药方案,从而促进伏立康唑在TSM治疗中的合理应用。但有研究结果显示,伏立康唑治疗TSM的MIC值较高,会延迟TM的清除并影响患者的预后^[35]。此外,泊沙康唑在体外实验中显示出较好的抗TM活性,且MIC值较低,但其疗效和安全性仍需要通过大样本临床研究进一步验证^[58]。对于儿童TSM,目前的治疗方案主要参考成人HIV相关TSM的治疗指南,但两性霉素B的不良反应用限制了其在儿童中的应用,因此伏立康唑更多地被应用于儿童TSM^[59]。对于HIV阴性或AIGA相关性免疫缺陷的TSM患者,目前暂无指南推荐的治疗方案,使用的治疗药物与其他TSM相同,但疗程尚未明确,大多数患者需要长期用药以避免复发,因此关于HIV阴性或AIGA相关性免疫缺陷的TSM患者的长期用药管理,以及是否能够最终停药等问题,仍需要进一步的大样本临床研究加以探讨。

此外,我国学者探索了传统中医药在TSM治疗中的应用效果。例如,中药三黄苦参汤对TM具有抑制作用^[60];小檗碱对TM具有抑制作用,与常规抗真菌药联合使用时,可以显著降低抗真菌药物对酵母相TM的MIC值,并且小檗碱可以恢复氟康唑耐药TM菌株对氟康唑的敏感性^[61]。这些研究结果为传统中医药在TSM治疗中的应用提供了实验基础,不仅为耐药TM治疗策略的探索提供重要参考,也为该领域的研究拓展新的思路。

6 TSM的公共卫生防控策略

6.1 防控挑战 TSM作为一种复杂且难以治疗的地方性真菌病,给公共卫生管理带来了重大挑战。这种真菌病传播途径尚不清楚,临床诊疗困难,致死率高,特别是在流行地区,加重了公共卫生管理的负担。尽管伊曲康唑作为初级预防手段,能降低AIDS晚期患者发生TSM及其他侵袭性真菌感染的风险,但由于潜在的药物毒性、与其他药物的相互作用、耐药风险及高昂的治疗成本等缺点,该策略在资源有限的地区并未得到广泛应用^[62]。针对某些高危真菌病(组织胞浆菌病、隐球菌性脑膜炎等),有学者提出

在高风险地区可以通过抗原/抗体筛查的方式尽早诊断,并采取相应的干预措施^[63-64]。因此,精准防控策略可能对TSM同样有效,或可成为降低该病负担的有效措施。

6.2 多层次管理策略 2022年,WHO已将TM归类为中等优先级FPPL^[8]。随着对这一疾病认识的逐渐深入,鉴于TSM的多样性、TSM全球蔓延的趋势及所造成的沉重疾病负担,2024年,有学者主张不仅要视TSM为“被忽视的热带病”,还应将TM归类为FPPL中高等优先级的病原体,以更好的管理模式来应对该病所带来的挑战^[65]。

鉴于TSM在免疫缺陷人群中的高发性,对易感人群的精准筛查和持续监测显得尤为重要。结合高风险地区(广西、广东等)的流行病学特征,构建基于大数据的预警模型,能够有效识别潜在的暴发区域,在疫情初期阻止其扩散,使卫生部门在疫情初期能更精准地部署资源,实现更高效的防控。

TM作为一种双相真菌,其院内传播风险也不容忽视。该菌可通过空气中的孢子传播,感染者在咳嗽或咳痰时可能释放出真菌孢子,易感个体吸入后可发生感染。因此,强化医院环境消毒和医护人员防护尤为重要,特别是在高风险地区,院感控制措施应纳入标准化流程,以防止院内聚集性病例的发生。

面对TM及其他传染性病原体的防控,迅速响应和协同控制是应对突发公共卫生事件的关键。为此,本文提出一种结合区域流行趋势的事件管理模型,建议形成跨部门的快速反应机制,涵盖疾控、医疗卫生及应急管理等部门,以确保在应对突发事件时的高效协作。这一综合管理模型不仅为防控TSM提供科学依据,还能对其他“被忽视的热带病”的防控提供借鉴。此外,TSM的临床表现缺乏特异性,易被误诊,因此结合线上线下渠道开展科普宣传,能够有效提高公众对该病的早期识别能力。

综上,本文提出的多层次干预策略,包括早期预警、院感防控、科普教育和结合区域流行趋势的事件管理模型,可为TSM的有效防控提供科学依据和实践指导。

6.3 全球卫生政策支持 WHO发布了2021—2030年被忽视的热带病路线图,呼吁将TSM等“被忽视的热带病”纳入国家卫生系统^[57]。然而,在广西等流行地区,该病尚未在国家医疗政策中获得单独的资金支持,这导致疾病控制与治疗面临诸多障碍,特别是在经济欠发达的农村地区,TSM的流行对公共卫生管理构成了重大威胁。鉴于TSM已被纳入“被忽视的热带病”范畴,若能将其进一步纳入“全球被忽视热带

病”的防控规划,并充分利用全球卫生机构的资源和政策支持,将不仅有助于提升流行地区卫生系统建设水平,还能降低疾病的长期负担。最终,这将为改善TSM流行区域居民的健康状况作出积极贡献。

7 小结

TSM作为地方性真菌病,近年来在非流行区的发病率增高,呈现新的流行特点。尽管目前已有相对成熟的治疗手段,但如何应对HIV阴性TSM患者的长期管理和早期筛查,仍是未来研究的重点。建议在政府和公共卫生系统的支持下,将该病纳入“被忽视的热带病”的长期防控规划,加强流行地区的公共卫生干预,减轻患者经济负担,以期实现该病的全程管理。

(利益冲突:所有作者声明无利益冲突)

参 考 文 献

- [1] Capponi M, Segretain G, Sureau P. Penicilloles from *Rhizomys sinensis*[J]. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1956, 49(3):418-421.
- [2] DiSalvo AF, Fickling AM, Ajello L. Infection caused by *Penicillium marneffeii*: description of first natural infection in man[J]. Am J Clin Pathol, 1973, 60(2):259-263.
- [3] Wang F, Han RH, Chen S. An overlooked and underrated endemic mycosis—talaromycosis and the pathogenic fungus *Talaromyces marneffeii*[J]. Clin Microbiol Rev, 2023, 36(1): e0005122.
- [4] Cao CW, Xi LY, 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 (1938), 2019, 184(6):709-720.
- [5] Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8):725-734.
- [6] Lee PPW, Chan KW, Lee TL, et al. Penicilliosis in children without HIV infection--are they immunodeficient?[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(2):e8-e19.
- [7] Xing SB, Zhang ZZ, Liu C, et al. Characteristics of endemic mycoses *Talaromyces marneffeii* infection associated with inborn errors of immunity[J]. J Clin Immunol, 2024, 45(1):17.
- [8] WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2022: 1-33. (2022-10-25) [2025-03-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- [9] Segretain G. *Penicillium marneffeii* n.sp., agent of a mycosis of the reticuloendothelial system[J]. Mycopathol Mycol Appl, 1959, 11:327-353.

- [10] Samson RA, Yilmaz N, Houbraken J, et al. Phylogeny and nomenclature of the genus *Talaromyces* and taxa accommodated in *Penicillium* subgenus *Biverticillium* [J]. *Stud Mycol*, 2011, 70(1):159-183.
- [11] Jayanetra P, Nitiyanant P, Ajello L, et al. *Penicilliosis marneffei* in Thailand: report of five human cases [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1984, 33(4):637-644.
- [12] 李菊裳, 邓卓霖, 潘乐泉, 等. 广西银星竹鼠自然带马内青霉菌的真菌学研究报告 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1986, 2(2):5-8, 65.
- [13] 邓卓霖. 进行性播散性马氏青霉菌病 [J]. *广西医学院学报*, 1984, 1(1):1-4.
- [14] 邓卓霖, 马韵. 酷似组织胞浆菌病的马尔尼菲青霉菌病 [J]. *中华病理学杂志*, 1999, 28(5):384-386.
- [15] Hu YX, Zhang JM, Li XQ, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in Mainland China [J]. *Mycopathologia (1938)*, 2013, 175(1/2):57-67.
- [16] Jiang J, Meng S, Huang S, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2):233-241.
- [17] 程磊. HIV患者马尔尼菲蓝状菌感染一例报告 [J]. *青海医药杂志*, 2018, 48(5):74-75.
- [18] Qiu Y, Fang GN, Ye F, et al. Pathogen spectrum and immunotherapy in patients with anti-IFN- γ autoantibodies: a multicenter retrospective study and systematic review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1051673.
- [19] Guo J, Ning XQ, Ding JY, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12):e20190502.
- [20] Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(7):945-952.
- [21] Li HR, Cai SX, Chen YS, et al. Comparison of *Talaromyces marneffei* infection in human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients from Fujian, China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9):1059-1065.
- [22] Cao CW, Liang L, Wang WJ, et al. Common reservoirs for *Penicillium marneffei* infection in humans and rodents, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(2):209-214.
- [23] Chaiwun B, Vanittanakom N, Jiviriyawat Y, et al. Investigation of dogs as a reservoir of *Penicillium marneffei* in Northern Thailand [J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(4):e236-e239.
- [24] Narayanasamy S, Dat VQ, Thanh NT, et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(11):e1618-e1622.
- [25] 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 [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13:464.
- [26] 黄启华, 罗宏, 潘开素, 等. 钙调磷酸酯酶 Calcineurin 在控制马尔尼菲篮状菌无性发育、极性生长、压力应激中的作用研究 [J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(2):137-145.
- [27] 宁心强, 魏金瑛, 郑艳青, 等. SakA 对马尔尼菲篮状菌药物应激及致病力的影响 [J]. *中国真菌学杂志*, 2018, 13(2):65-70.
- [28] Pazhakh V, Ellett F, Croker BA, et al. β -glucan-dependent shuttling of conidia from neutrophils to macrophages occurs during fungal infection establishment [J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(9):e3000113.
- [29] Wang G, Wei W, Luo Q, et al. The role and mechanisms of PD-L1 in immune evasion during *Talaromyces marneffei* infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126:111255.
- [30] Wei W, Wang G, Zhang H, et al. *Talaromyces marneffei* suppresses macrophage inflammation by regulating host alternative splicing [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1):1046.
- [31] 曹存巍, 李恬恬, 潘开素, 等. 从诊疗到防控: 马尔尼菲篮状菌病全程管理的设想 [J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(12):1993-1998.
- [32] 曹存巍, 郑艳青, 罗宏. 酵母相马尔尼菲篮状菌对棘白霉素不敏感机制的研究 [C]//中国菌物学会. 中国菌物学会第七届全国会员代表大会暨 2017 年学术年会. 宜昌: 中国菌物学会, 2017:166.
- [33] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病诊疗专家共识 (2024 年更新版) [J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(6):563-572.
- [34] 姚婉玉, 梁伶. 马尔尼菲蓝状菌氟康唑耐药基因的表达 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2017, 31(6):612-615, 668.
- [35] Guo PL, Chen WS, Chen SZ, et al. The delayed clearance of *Talaromyces marneffei* in blood culture may be associated with higher MIC of voriconazole after antifungal therapy among AIDS patients with talaromycosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023, 17(4):e0011201.
- [36] 欧阳起. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染 96 例的胸部影像表现 [J]. *广西医学*, 2010, 32(7):804-805.
- [37] Chan JFW, Trendell-Smith NJ, Chan JCY, et al. Reactive and infective dermatoses associated with adult-onset immunodeficiency due to anti-interferon-gamma autoantibody: Sweet's syndrome and beyond [J]. *Dermatology*, 2013, 226(2):157-166.
- [38] Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution inflammatory syndrome from *Penicillium marneffei* in an HIV-infected child: a case report and review of literature [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12:28.
- [39] Li YY, Dong RJ, Shrestha S, et al. AIDS-associated *Talaromyces marneffei* central nervous system infection in patients of southwestern China [J]. *AIDS Res Ther*, 2020, 17(1):26.

- [40] Khieu C, Apivatthakakul A, Kunavisarut P, et al. Case report: bilateral granulomatous anterior uveitis in HIV-patient with disseminated *Talaromyces (Penicilliosis) marneffei* infection[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020, 28(7):1066-1068.
- [41] Chan JFW, Lau SKP, Yuen KY, et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection in non-HIV-infected patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2016, 5(3):e19.
- [42] 张建全, 杨美玲, 钟小宁, 等. 人免疫缺陷病毒抗体阴性与阳性者播散性马尔尼菲青霉菌病的临床及实验室特征[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(10):740-746.
- [43] 罗晓成, 曹存巍, 麻秋英, 等. AIDS合并播散性马尔尼菲篮状菌感染患者的白细胞散点图及血细胞形态特点[J]. 传染病信息, 2021, 34(3):227-231, 249.
- [44] Liu DH, Chen RF. Characteristic CD86 stain for organisms in cutaneous lesions of *Talaromyces marneffei* infection[J]. J Am Acad Dermatol, 2022, 86(5):1144-1145.
- [45] Yang YH, Liang XY, Huang SC. Disseminated *Talaromyces marneffei* infection mimicking intestinal tuberculosis [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(10):1469.
- [46] Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffei* infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(9):2858-2862.
- [47] 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 [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(2):e330-e336.
- [48] Jiang L, Liang TW, Al-Odaini N, et al. Metagenomic next-generation sequencing as an effective diagnostic tool for talaromycosis in HIV-negative patients[J]. Mycopathologia (1938), 2024, 189(4):63.
- [49] 廖柳维, 潘开素, 李炳坤, 等. 实时荧光定量PCR检测肺泡灌洗液在 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病诊断中的价值[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(3):205-210.
- [50] Fang LL, Liu MX, Huang CL, et al. MALDI-TOF MS-based clustering and antifungal susceptibility tests of *Talaromyces marneffei* isolates from Fujian and Guangxi (China)[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:3449-3457.
- [51] 李菊裳, 曹存巍. 二性霉素 B, 酮康唑治疗马尔尼菲青霉菌病 2 例报告[J]. 中国皮肤性病杂志, 1995, 9(2):83.
- [52] 曹存巍, 梁 伶, 陈集敏, 等. 氟康唑治疗马尔尼菲青霉菌病临床疗效与体外药敏实验的相关性研究[C]//中国菌物学会. 中国菌物学会第五届会员代表大会暨 2011 年学术年会. 广州:中国菌物学会, 2011:73-74.
- [53] Sekhon AS, Padhye AA, Garg AK. *In vitro* sensitivity of *Penicillium marneffei* and *Pythium insidiosum* to various antifungal agents[J]. Eur J Epidemiol, 1992, 8(3):427-432.
- [54] Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV - infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2004, 53(RR-15):1-112.
- [55] Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients [J]. Am J Trop Med Hyg, 2007, 77(2):350-353.
- [56] 魏金瑛, 欧阳沿音, 蔡双启, 等. 伏立康唑治疗播散性马尔尼菲篮状菌病临床分析[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(2):92-97.
- [57] Jiang Z, Wei Y, Huang W, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole and initial dosage optimization in patients with talaromycosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:982981.
- [58] Lau SKP, Lo GCS, Lam CSK, et al. *In vitro* activity of posaconazole against *Talaromyces marneffei* by broth microdilution and Etest methods and comparison to itraconazole, voriconazole, and anidulafungin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(3):e01480-16.
- [59] Xue XC, Zou J, Fang WJ, et al. Characteristics and prognosis of *Talaromyces marneffei* infection in HIV-positive children in southern China[J]. Mycopathologia (1938), 2022, 187(2/3):169-180.
- [60] 罗秋红, 钟 江, 覃永健, 等. 三黄苦参汤对马尔尼菲青霉菌蓝状菌酵母相形态学的影响[J]. 广西中医药, 2017, 40(6):57-59.
- [61] 张馨予, 潘开素, 罗 宏, 等. 中药小檗碱协同抗真菌药对马尔尼菲篮状菌的体外药敏试验研究[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(3):176-181.
- [62] Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(2):277-284.
- [63] Pan American Health Organization. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV [M]. Washington (DC): Pan American Health Organization, 2020.
- [64] Jarvis JN, Harrison TS, Lawn SD, et al. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e69288.
- [65] Casalini G, Giacomelli A, Antinori S. The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation[J]. Lancet Microbe, 2024, 5(7):717-724.

(收稿日期:2025-01-07 修回日期:2025-03-10)