

· 临床研究 ·

艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病患者贫血特征分析

赖静兰¹, 陈雅红¹, 叶寒辉¹, 刘玉明²

1. 福建医科大学孟超肝胆医院感染科, 福建 福州 350025;

2. 福建医科大学孟超肝胆医院麻醉科, 福建 福州 350025

摘要: 目的 对艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病(TSM)患者的贫血特征进行分析。**方法** 回顾性纳入2016年1月至2020年12月于福建医科大学孟超肝胆医院住院的艾滋病合并TSM患者,收集患者人口学资料及贫血相关实验室结果,分析患者的贫血类型和贫血程度。**结果** 共纳入383例患者,贫血率为84.33%(323/383)。按贫血程度分级,轻、中、重度贫血占比分别为63.47%、33.74%及2.79%。按红细胞形态分类,小细胞性贫血、正细胞性贫血及大细胞性贫血分别占17.34%、80.80%及1.86%。与非贫血组相比,贫血组患者女性占比高(14.24% vs 3.33%, $\chi^2=5.492$, $P=0.019$); $CD4^+$ <20 cells/ μ L比例高(73.37% vs 60.00%, $\chi^2=4.421$, $P=0.035$);白细胞 $<3 \times 10^9/L$ 的患者比例高(36.22% vs 16.67%, $\chi^2=8.731$, $P=0.003$),血小板 $<50 \times 10^9/L$ 的患者比例亦更高(19.81% vs 8.33%, $\chi^2=4.516$, $P=0.034$)。**结论** 艾滋病合并TSM患者贫血率非常高,以轻中度贫血为主,女性及 $CD4^+$ 低的患者更容易出现贫血。对于AIDS合并贫血的患者,临床医师应警惕是否合并TSM,并及时给予干预治疗。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征; 马尔尼菲篮状菌; 马尔尼菲篮状菌病; 贫血

中图分类号: R512.91 R519 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)11-1691-04

Features of anemia in patients coinfecting with AIDS and talaromycosis marneffei

LAI Jinglan*, CHEN Yahong, YE Hanhui, LIU Yuming

* Department of Infectious Diseases, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China

Corresponding author: LIU Yuming, E-mail: mingyuliu666_666@sohu.com

Abstract: Objective To analyze the characteristics of anemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) complicated with talaromycosis marneffei (TSM). **Methods** Patients coinfecting with AIDS and TSM in Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University between January 2016 and December 2020 were retrospectively included. Demographic data and anemia-related laboratory results were collected, and the type and degree of anemia of the patients were analyzed. **Results** A total of 383 patients were included and the prevalence of anemia was 84.33% (323/383). According to classification of anemia, mild, moderate and severe anemia accounted for 63.47%, 33.74% and 2.79%, respectively. According to erythrocyte morphology, microcytic anemia, normocytic anemia and macrocytic anemia accounted for 17.34%, 80.80% and 1.86%, respectively. Compared with patients without anemia, patients with anemia had more women (14.24% vs 3.33%, $\chi^2=5.492$, $P=0.019$), more $CD4^+$ <20 cells/ μ L (73.37% vs 60.00%, $\chi^2=4.421$, $P=0.035$), more white blood cell $<3 \times 10^9/L$ (36.22% vs 16.67%, $\chi^2=8.731$, $P=0.003$) and more blood platelet $<50 \times 10^9/L$ (19.81% vs 8.33%, $\chi^2=4.516$, $P=0.034$). **Conclusion** The incidence of anemia in patients coinfecting with AIDS and TSM is very high, especially in female patients with $CD4^+$ <20 counts. For AIDS patients with anemia, physicians should pay more attention to these patients and treat them with fungi-medicine timely if necessary.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; *Talaromyces marneffei*; Talaromycosis marneffei; Anemia

Fund program: Natural Science Foundation of Fujian Province (2020J011151, 2020J011165)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.11.019

基金项目: 福建省自然科学基金 (2020J011151, 2020J011165)

通信作者: 刘玉明, E-mail: mingyuliu666_666@sohu.com

出版日期: 2023-11-20

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)仍然是全球严重的公共卫生问题,截至 2021 年底,全球约有 3 840 万例人类免疫缺陷病毒(HIV)/AIDS 患者,中国约有 111 万例 HIV/AIDS 患者^[1-2]。HIV 主要通过破坏人体内的 CD4⁺T 淋巴细胞,从而导致患者免疫缺陷,继而引发机会性感染及肿瘤。贫血是 AIDS 患者常见的并发症,可严重影响患者生活质量和预后,改善贫血可提高患者生存率^[3-4]。引起贫血的因素非常多,笔者前期研究发现马尔尼菲篮状菌(*talaromyces marneffei*, TM)是导致 AIDS 患者贫血的独立危险因素^[5]。TM 主要流行于泰国、越南、缅甸等东南亚国家及中国南方地区包括广东、广西、福建等,主要感染免疫力低下人群,引起系统性真菌病,即马尔尼菲篮状菌病(*talaromyces marneffei*, TSM)。TM 是福建省 AIDS 患者最常见的血流感染病原体,TSM 是中国南方地区 AIDS 患者第三大常见机会性感染,病死率达 8%~50%,严重威胁患者生命^[6-8]。临床观察发现 AIDS 合并 TSM 患者贫血发生率高,贫血可加速疾病进展,影响患者生存质量。本研究对 AIDS 合并 TSM 患者的贫血特征进行总结,期望为临床医师提供参考意见。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究已获福建医科大学孟超肝胆医院伦理委员会批准(批件号:科审 2022_046_01),因采用回顾性分析,且患者的个人信息是保密的,故患者知情同意书可豁免。

回顾性纳入 2016 年 1 月至 2020 年 12 月于福建医科大学孟超肝胆医院住院的 AIDS 合并 TSM 患者,年龄大于 18 岁。全部患者经疾病预防控制中心实验室确诊 HIV 抗体阳性。TSM 诊断:具有发热、贫血、消瘦、淋巴结肿大等临床特征,且血培养或组织培养或者组织病理证实 TM 阳性。排除标准:(1)合并肝硬化;(2)合并溶血性贫血;(3)孕妇;(4)资料不完整。

1.2 研究方法 电子病历系统回顾性收集患者的年龄、性别、CD4⁺计数、CD8⁺计数、HIV-RNA、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)等。CD4⁺、CD8⁺计数采用流式细胞仪测定(Becton Dickenson, California, USA)。外周血 Hb、MCV、MCH、MCHC 采用血细胞分析仪检测(Sysmex, Kobe, Japan)。血浆 HIV-RNA 载量采用实时荧光定量 PCR 法检测(Roche, Basel, Switzerland),检测下限<500 IU/mL。贫血诊断标准

参考第八版内科学。贫血定义为 Hb<120 g/L(男性)或 Hb<110 g/L(女性),按照贫血程度分类:轻度贫血,Hb 90~119 g/L(男性)或 90~109 g/L(女性);中度贫血,Hb 60~89 g/L;重度贫血,Hb 30~59 g/L;极重度贫血,Hb<30 g/L。按照红细胞形态分为小细胞性贫血(MCV<80 fL, MCH<24 pg)、正细胞性贫血(MCV 80~100 fL, MCH 27~34 g/L)及大细胞性贫血(MCV>100 fL, MCH>34 g/L)。血常规、HIV-RNA、CD 抗原均为入院后首次检测数据。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件分析数据。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 研究共纳入 383 例 AIDS 合并 TSM 患者,男性占 87.47%,中位年龄为 37 岁,CD4⁺计数中位数为 11 cells/ μ L, CD4⁺/CD8⁺中位数为 0.05,72.32%患者 HIV-RNA 载量 $\geq 1 \times 10^5$ IU/mL,合并贫血患者 323 例,贫血率为 84.33%。见表 1。

表 1 AIDS 合并 TSM 患者基线特征
Tab. 1 Baseline characteristics in AIDS patients coinfecting with TSM

指标	例数	百分比 (%)	指标	例数	百分比 (%)
性别			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
男	335	87.47	<0.05	175	45.68
女	48	12.53	≥ 0.05	208	54.30
年龄(岁)			HIV-RNA(IU/mL)		
18~<50	297	77.55	< 1×10^5	106	27.68
≥ 50	86	22.45	$\geq 1 \times 10^5$	277	72.32
CD4 ⁺ (cells/ μ L)			贫血		
<100	377	98.43	是	323	84.33
≥ 100	6	1.57	否	60	15.67

2.2 贫血类型及贫血程度 根据红细胞形态学分类,正细胞性贫血最常见(261 例,80.80%),小细胞性贫血次之(56 例,17.34%),大细胞性贫血最少(6 例,17.34%)。

根据贫血的程度分级,轻度(205 例,63.47%)和中度(109 例,33.74%)为主,重度和极重度贫血少见(9 例,2.79%)。335 例男性患者轻、中、重度贫血率分别为 53.73%、28.06%及 0.90%,48 例女性患者轻、中、重度贫血率分别为 52.08%、31.25%及 12.50%。

2.3 贫血组与非贫血组各指标比较 与无贫血组患者相比,贫血组患者女性占比、CD4⁺<20 cells/ μ L 比例、白细胞< 3×10^9 /L 的比例、血小板< 50×10^9 /L 的比例更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表2 贫血组与非贫血组各指标比较 [例(%)]
Tab. 2 Comparison of various indicators between anemia group and non-anemia group [case(%)]

指标	贫血组 (n=323)	非贫血组 (n=60)	χ^2 值	P 值
性别				
男	277(85.76)	58(96.67)	5.492	0.019
女	46(14.24)	2(3.33)		
年龄(岁)				
18~<50	251(77.71)	46(76.67)	0.032	0.859
≥ 50	72(22.29)	14(23.33)		
CD4 ⁺ (cells/ μ L)				
<20	237(73.37)	36(60.00)	4.421	0.035
≥ 20	86(26.63)	24(40.00)		
HIV-RNA(IU/mL)				
<1 $\times 10^6$	222(68.73)	33(55.00)	3.323	0.068
$\geq 1 \times 10^6$	101(31.27)	27(45.00)		
WBC($\times 10^9$ /L)				
<3	117(36.22)	10(16.67)	8.731	0.003
≥ 3	206(63.78)	50(83.33)		
PLT($\times 10^9$ /L)				
<50	64(19.81)	5(8.33)	4.516	0.034
≥ 50	259(80.19)	55(91.67)		

3 讨论

TM 是地方性条件致病性真菌,主要感染免疫缺陷人群,特别是 AIDS 患者,主要通过呼吸道吸入感染,然后通过血流播散至肝脏、脾脏、淋巴结、骨髓等^[9],常见临床表现包括发热、乏力、纳差、消瘦、贫血、皮疹等。TM 导致贫血的具体机制尚不清楚,可能包括患者营养消耗、进食不足、TM 累及消化道及骨髓侵犯等,贫血可影响患者生存率^[10]。

本文通过回顾性分析 AIDS 合并 TSM 患者的贫血特征,发现贫血率为 84.33%,以轻中度贫血为主,重度贫血少见,与前期研究结果类似^[10-12]。但本研究贫血率高于 Li 等^[13]报道的 76%,且其重度贫血率更高(26%),无贫血占比为 26%,因其样本量只有 19 例,本研究样本量为 383 例,考虑研究结果不一致与样本量差别较大有关。本研究贫血率低于 Ying 等^[14]报道的 95.6%,可能与其贫血定义不一致有关,其把 Hb<130 g/L 定义为贫血标准,其贫血定义更宽松,可能为其贫血率较本研究结果高的部分原因。

同时,本研究结果提示,按照红细胞形态分类,正细胞性贫血占比最高,为 80.80%,小细胞性贫血及大细胞性贫血分别占比为 17.34% 及 1.86%。检索文献,未见有 AIDS 合并 TSM 患者贫血形态的相关研究,但有少量 AIDS/HIV 感染者的贫血形态的相关研究。谭琳等^[15]对 37 例 HIV/AIDS 合并贫血的患者分析发现,小细胞性贫血比例为 28.1%,正细胞性贫

血比例为 71.9%,无大细胞性贫血,与本研究结果比较一致。Jam 等^[16]研究结果表明,HIV/AIDS 患者大细胞性贫血占比 11%,正细胞性贫血占比 41.1%,而小细胞性贫血占比为 47.9%,其纳入研究的患者包含 HIV 感染早期患者,而本研究全部为 AIDS 患者,且本研究贫血率远远高于 Jam 等^[16]的研究,考虑这些因素的差异导致研究结果的不一致。

另外,本研究结果表明,AIDS 合并 TSM 患者贫血组女性比例及 CD4⁺<20 cells/ μ L 的患者比例均高于对照组。伊朗一项研究结果也表明贫血与女性及低 CD4⁺ 相关^[16]。姚仕堂等^[17]的研究也表明女性、CD4⁺<200 cells/ μ L 是 AIDS 患者发生贫血的风险因素。本研究还提示贫血组 PLT<50 $\times 10^9$ /L 患者占比及 WBC<3.0 $\times 10^9$ /L 的患者比例均更高,考虑与骨髓抑制及严重感染均有关。

笔者既往研究发现,AIDS 合并机会性感染患者的贫血率为 55.15%^[5],而本研究 AIDS 合并 TSM 患者的贫血率高达 84.33%,提示 TM 感染增加 AIDS 患者贫血发生率。TM 感染引起贫血的原因可能为,(1) TM 可感染消化道,出现恶心、呕吐、纳差等消化道症状,影响营养物质的摄入及吸收;(2) TSM 患者往往出现高热等高代谢状态,机体消耗大,可加重贫血发生;(3) TM 侵犯骨髓常见,从而导致骨髓抑制而导致贫血。特别对于低 CD4⁺ 水平的 AIDS 患者发生 TSM 的风险高,感染科医师应该尽早识别,及时予抗真菌治疗,并尽快抗 HIV 治疗,对纠正贫血均有较大帮助,并可提高患者生存质量。

本研究是大样本的回顾性研究,数据证据较充足,对 AIDS 合并 TSM 患者的贫血进行详细的分析,少见有相关报道,但因是回顾性分析,难免存在信息偏倚风险,不能控制混杂因素,故无法完整评价这些资料对贫血的影响。

AIDS 合并 TSM 患者贫血发生率极高,以轻中度贫血为主,女性患者及 CD4⁺ 计数低的患者更容易出现贫血。当 AIDS 患者合并贫血时,感染科医师应警惕是否合并 TM 感染,并及时给予干预治疗。

利益冲突 无

参考文献

- [1] WHO. HIV [R/OL]. [2023-01-20]. https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1.
- [2] 国家卫生健康委员会.2021年我国卫生健康事业发展统计公报 [R/OL]. (2022-07-12) [2023-01-20]. http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3586s/202207/51b_55216c2154332a660157abf28b09d.shtml.

- [3] Huibers MHW, Bates I, McKew S, et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi; multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0218695.
- [4] Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review[J]. *Int Health*, 2021, 13(2): 98-109.
- [5] Lai JL, Chen YH, Liu YM, et al. Prevalence and risk factors of anaemia in hospitalised HIV-infected patients in southeast China: a retrospective study[J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147: e81.
- [6] Lai JL, Liu YM, Ye HH, et al. Talaromyces marneffei is the persistent overwhelming bloodstream infection pathogen among HIV inpatients in Fujian, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5207-5214.
- [7] 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 talaromyces[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(2): e330-e336.
- [8] Wang F, Han RH, Chen S. An overlooked and underrated endemic mycosis-talaromyces and the pathogenic fungus Talaromyces marneffei[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(1): e0005122.
- [9] Narayanasamy S, Dougherty J, van Doorn HR, et al. Pulmonary talaromyces; a window into the immunopathogenesis of an endemic mycosis[J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(5): 707-715.
- [10] Chen J, Song W, Liu L, et al. Clinical characteristics and prognosis of penicilliosis among human immunodeficiency virus-infected patients in eastern China[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(6): 1350-1354.
- [11] 何小庆, 鲁雁秋, 周怡宏, 等. 重庆地区 56 例 AIDS 合并播散性马尔尼菲篮状菌病患者临床特征及死亡危险因素分析[J]. *传染病信息*, 2018, 31(6): 521-524.
- He XQ, Lu YQ, Zhou YH, et al. Clinical characteristics and death risk factors analysis of 56 AIDS patients with disseminated talaromyces marneffei in Chongqing[J]. *Infect Dis Inf*, 2018, 31(6): 521-524.
- [12] Bai YG, Xi DS, Chen QL, et al. Characteristics of Talaromyces marneffei with bone destruction in Guangxi Province, China: a retrospective study[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11491-11500.
- [13] 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*, 2016, 129(9): 1059-1065.
- [14] Ying R, Le T, Cai W, et al. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromyces in Guangdong, China, during 2011-2017[J]. *HIV Med*, 2020, 21(11): 729-738.
- [15] 谭琳, 杨坚, 谢瑜. HIV/AIDS 患者并发贫血的临床分析[J]. *昆明医学院学报*, 2009, 30(2): 86-89.
- Tan L, Yang J, Xie Y. The clinical study of Anemia among HIV/AIDS patients[J]. *J Kunming Med Univ*, 2009, 30(2): 86-89.
- [16] Jam S, Ramezani A, Sabzvari D, et al. A cross-sectional study of anemia in human immunodeficiency virus-infected patients in Iran[J]. *Arch Iran Med*, 2009, 12(2): 145-150.
- [17] 姚仕堂, 何春燕, 曹东冬, 等. 云南省德宏傣族景颇族自治州 2004—2018 年启动抗病毒治疗后 HIV/AIDS 贫血发病及危险因素回顾性队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(7): 1218-1224.
- Yao ST, He CY, Cao DD, et al. A retrospective cohort study of incidence of anemia and risk factors in HIV/AIDS patients with access to antiretroviral therapy in Dehong Jingpo and Dai Autonomous Prefecture in Yunnan Province, 2004-2018[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(7): 1218-1224.

收稿日期: 2023-02-13 修回日期: 2023-04-15 编辑: 李方

(上接第 1690 页)

- [8] Sato A, Aonuma K, Watanabe M, et al. Association of contrast-induced nephropathy with risk of adverse clinical outcomes in patients with cardiac catheterization: from the CINC-J study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 424-429.
- [9] Liu YH, Liu Y, Zhou YL, et al. Comparison of different risk scores for predicting contrast induced nephropathy and outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(12): 1896-1903.
- [10] Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions[J]. *Heart*, 2016, 102(8): 638-648.
- [11] 贺世豪, 李瑾. 对比剂肾病发病机制、危险因素及预防措施研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(11): 1096-1100.
- He SH, Li J. Research progress on pathogenesis, risk factors and preventive measures of contrast-induced nephropathy[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2022, 39(11): 1096-1100.
- [12] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [13] Dong YH, Zhang B, Liang L, et al. How strong is the evidence for sodium bicarbonate to prevent contrast-induced acute kidney injury after coronary angiography and percutaneous coronary intervention? [J]. *Medicine*, 2016, 95(7): e2715.
- 收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-05-12 编辑: 王娜娜