

# 马尔尼菲青霉病研究新发现\*

## ——溶骨病变及关节炎

### New Finding on *Penicilliosis marneffei*: Osteolytic Lesion and Arthritis

邓卓霖

Deng Zhuolin

(广西医科大学 南宁滨湖路 6 号 530021)

(Guangxi Medical University, 6 Binhu Road, Nanning, Guangxi, 530021)

**摘要** 播散性马尔尼菲青霉病嗜侵犯单核巨噬细胞系统, 主要为骨髓、肝(枯否细胞)、脾、淋巴结和肺(尘细胞), 引起一系列相应病变和症状; 在骨髓最常引起巨噬细胞增生性炎, 并吞噬大量病原体, 但却无肿痛表现; 但当引起化脓性溶骨性病变和波及关节引起关节炎时则出现该病唯一的自发性疼痛。本文报告 6 例并复习文献发现 3 例有骨及关节肿痛的病例。患者为中青年人, 具有较强的炎症反应能力; 同时都有骨外脓肿形成, 好发生于扁骨和下肢关节; 病灶都能培养出马尔尼菲青霉, 但病变局部病原数量较少, 组织中不易找见, 必须用霉菌特殊染色; 用免疫酶染色找抗原则更敏感; 该病治疗不彻底易复发, 需长期积极抗霉菌治疗。

**关键词** 马尔尼菲青霉 溶骨病变 关节炎

**Abstract** Disseminated *Penicilliosis marneffei* predominantly involve mononuclear phagocyte system, and mainly bone marrow, liver (Kuffer cells), spleen, lymph node and lungs (dust cells). The pathogen causes a series of corresponding lesions and signs there. The most common lesion at bone marrow is inflammatory macrophagocytes proliferatic reaction and engulfs large number of pathogenic bodies, but there is no pain and swell. However, pustular osteolytic lesion and arthritis caused by these fungi break out a spontaneous painful sign that appears to be the first and only painful sign in this disease. This paper reports six new cases and other three cases from literature review. The patients are all in middle age (23 to 51), with better potentiality of inflammatory reaction, and often concomitant with abscess formation outside the skeleton. Osteolytic lesion and arthritis are liable to develop at flat bones and joints of the leg. Positive culture could be reaped from materials being taken at any of these lesions, but just a little fungi could be found at pathologic slices. Special stain is need and to find fungi so few and scattered in slices. Immunohistochemistic technique for pathogenic stain is much more sensitive than other methods. This disease needs a long term of active treatment with antifungus medicine. It is easy to recur in incomplete-treated patients.

**key words** *Penicilliosis marneffei*, osteolytic lesion, arthritis

1984年初, 我们首先在广西报告进行性播散性马氏青霉病(*Penicilliosis marneffei*)<sup>(1)</sup>, 在该文前

仅 DiSalvo 报告过一例自然感染的局限性马尔尼菲青霉性脾脓肿<sup>(2)</sup>。此后广西发现越来越多的病例<sup>(3)</sup>, 并发现广西各地的成年银星竹鼠(*Rhizomys pruinosus*)几乎全部健康带该菌<sup>(4,5)</sup>, 成为此菌的自然储库; 鼠粪中有此菌排出<sup>(6)</sup>, 可污染土壤及水源; 还

1993-09-25 收稿。

\* 国家自然科学基金资助项目。

发现此菌极易在广西的甘蔗等植物中生长繁殖<sup>(7)</sup>。因而国内有专家建议称为广西青霉菌病。但此菌首先是法国人从越南一只患病的“中华竹鼠”中分离出来的，而且泰国及香港等地也不断有临床病例报告<sup>(8,9)</sup>，为了命名统一起见，我们仍沿用该菌发现时的命名。有关此病的病原、病理、临床表现等已有比较详细的报告<sup>(1,7)</sup>。最近，我们注意到有不少病例出现突出的骨和关节痛症状，该症状是全身性马尔尼菲青霉菌感染中最使病人痛苦的症状，又是最显眼容易吸引医务人员注意的症状，但奇怪的是，过去人们似乎视而不见，并不重视该症状，并未详细询问和记入病历中，更未利用该症状作为考虑马尔尼菲青霉菌病的线索，其原因可能是过去的文献中并未将此症状与马尔尼菲青霉菌病

联系起来之故。本文着重收集中英文文献中马尔尼菲青霉菌有关骨及关节痛症状的病例进行研究。发现骨的疼痛是该病的溶骨性病变引起的，不单纯是骨髓炎的问题。事实上每例播散性马尔尼菲青霉菌病都有不同程度的骨髓炎，普遍为增生性炎，并不疼痛，只有溶骨病灶发生疼痛，作者认为是一种酶性溶解性病变，关节痛亦与此有关，下面报告病例及分析。

## 1 病例报告

最近发现 6 例以骨及关节肿痛为主诉入院的病例，包括本院 5 例，院外会诊的 1 例，这些都是疼痛较为严重的，疼痛不重的常不引起重视。另在文献中查到 3 例类似病例<sup>(10,8)</sup>，见表。

Table 9 cases of *P. marneffei* with osteolytic lesions and arthritis

病例 case	年龄/性别 age /sex	职业	症状及体征 signs and symptoms	诊断依据 basis for diagnosis	抗真菌治疗 treatment	结果 outcome	病例来源
1	40/女 40/F	农	颅骨，肱骨及双侧锁骨溶骨性病变，双锁骨病理性骨折，多发性脓肿，发热，贫血，淋巴腺病和肺部浸润 Osteolytic lesions of crania, humerus, both clavicles, pathologic fracture of both clavicles, multiple abscesses, fever, anemia, lymphadenopathy and pulmonary infiltration.	颅骨脓培养 (+), Pm 抗原 (+), 抗体 1:128 cranial bone C (+), AG (+), Pm Ab 1:128	酮康唑 治疗 3 月 Ketoco nazol (3M)	临床痊愈，但出院 10 个月死亡 improved, relapsed and died	本院病例
2	38/男 38/M	农	2~5 腰椎溶骨性病变，腰肌脓肿 (双侧) 额骨脓肿，多发性肺脓肿，肝脾肿大，淋巴腺肿大，发热，贫血，WBC16000~28500 Osteolytic lesions of lumbar and frontal bones, psoas abscesses, pus 50 to 60 mL, multiple pulmonary abscesses, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, fever, anemia, WBC 16000 to 28500	肝、脾、淋巴结 骨髓、肺及脓肿 壁中查见 Pm liver spleen BM & LN H (+)	无 none	死亡尸检 died and autopsy	本院
3	36/女 36/F	工人	右肱骨溶骨病，颅骨脓肿，咳嗽并咳血 Osteolytic lesion of Rt humerus, cranial abscess, cough, hemoptysis.	肱骨脓培养 (+), 病理查菌 (+), humeral C & H (+)	无 none	出院后死亡 died at home	本院
4	40/男 40/M	农	右肱骨溶骨病变，脓液 20mL，右髌膝肿痛，枕脓肿，淋巴结肿大，发热，贫血，WBC16000. Osteolytic lesion of Rt femur, pus 20mL, painful swollen Rt hip and knee, occiput area abscess, fever, anemia, WBC 16000 lymphadenopathy.	脓培养 (+), Pm 抗体 (+), 抗原 颗粒 (+) pus C (+), Pm Ab (+), AG (+)	酮康唑 4 月 Ketoco nazol (4M)	临床痊愈，出院后死亡 improved, relapsed and died	本院
5	32/男 32/M	农	右膝、踝及两腕关节肿痛，肺脓肿，肝及淋巴腺肿大，发热，贫血，咳嗽，咳血，WBC11600. Painful swollen joints of Rt knee, ankle and both wrists, pulmonary abscesses, hepatomegaly, lymphadenopathy, fever, cough, hemoptysis, anemia, WBC 11600.	关节脓培养 (+), 淋巴结查 菌 (+), Joints pus C (+), LN H (+)	二性霉 素 B 治 5 天 Amph B 5 days	死亡 died	本院

病例 case	年龄/性别 age /sex	职业	症状及体征 signs and symptoms	诊断依据 basis for diagnosis	抗真菌治疗 treatment	结果 outcome	病例来源
6	23/男 23/M	农	右下肢关节肿痛,发热,胸痛,咳血,淋巴腺病 Painful swollen joints of Rt leg, fever, chest pains, hemoptysis, hepatomegaly.	肝穿查菌(+) liver H(+)	无 none	死亡 died	柳州
7	51/女 51/F	工人	溶骨病有:两前臂,双手,两肱骨上髁,右股骨,两胫骨及膝骨;关节肿痛的有:膝、踝、肘、腕和指关节,面部右颞溃疡,皮肤红斑,贫血,肝肿大 Osteolytic lesions of both hands, forearms, both humeral epicondyles, Rt femur, both tibiae and patellae, Painful swollen joints of knee, ankle, elbow, wrist and fingers, facial ulcer and erythematous skin lesion, anemia, hepatomegaly.	溃疡及关节液培养(+),组织查菌(+) C(+),H(+)	二性霉素 B 和 5FC 治疗 2 月 Amph. B & 5FC (2M)	改善 improved	香港 <sup>(10)</sup>
8	35/男 35/M	农	锁骨,肩胛骨,胸骨,肋骨和大脚趾溶骨性病损,多发性脓肿,右髋关节化脓,淋巴腺病,贫血,WBC14100,中性 80% Osteolytic lesions of femur, clavicle, scapulas, sternum, ribs and big toe, swollen of Rt hip, multiple abscesses, fistulae of Rt auricular area and chest wall, lymphadenopathy, anemia, WBC, 14100.	淋巴结、脓和肋骨病灶培养阳性 LN C(+), pus C(+), ribs C(+)	无 none	死亡 died	泰国 <sup>(8)</sup>
9	50/女 50/F		颞骨、股骨、胫骨、腓骨和膝骨溶骨病,数肋骨病理骨折,左髌,右膝关节肿痛,多发性脓肿,发热,咳嗽,淋巴腺病,肝肿大,两肺浸润 Osteolytic lesions of frons, femur, tibia, fibula, patella, pathologic fracture of ribs. Painful swollen Lt hip & Rt knee, Multiple abscesses, fever, cough, lymphadenopathy, hepatomegaly, lungs infiltration.	脓,淋巴结及关节液培养(+), pus C(+), LN C(+), Knee C(+)	二性霉素和 5FC 治疗 2 月 amph. B & 5FC 2M	改善 improved	泰国 <sup>(8)</sup>

注: Pm=马尔尼菲青霉

Pm = *Penicillium marneffeii*, Ab=antibody, C (+) =positive culture, H (+) =histopathology Pm (+), AG =Pm antigenic granles positive, LN=lymph node, BM=bone marrow, cases 1 to 6 from GMU, case 7 from Hong Kong, cases 8 to 9 from Thailand.

## 2 讨论

青霉在自然界分布很广,种类繁多,目前已知的有 300 多品种,本世纪的一个划时代的药物——青霉素,就是一种青霉的产物,曾经挽救过不少垂危的病人。绝大多数青霉都不致病,只有极少数能偶尔在个别抵抗力很差的病人中引起局很性感染<sup>(11)</sup>,但并不感染有正常抵抗力的人,因青霉在自然界中适宜生长温度为 25~28℃,不宜在 37℃ 的人体内环境中生长繁殖。马尔尼菲青霉是目前已知唯一的一种温度双相性青霉,即它既能在 25~28℃ 环境中繁茂生长呈菌丝相,电镜下看起来像花枝茂盛的攀缘植物<sup>(12)</sup>,形状如花的是青霉家族中所特有的帚状枝(图 1),而在 37℃ 则呈现另一番景象,称为酵母相,圆形,直径约

3μm,其中有少数腊肠状及中部有横隔进行分裂繁殖,这是其特征(图 2)。一般凡呈双相性的霉菌都可感染人或某些动物而成为致病菌,马尔尼菲青霉当然也不例外。我们 80 年代初才发现和证实马尔尼菲青霉病,并不是说过去就没有这种病例,只不过相见而不相识,从病至死没有正确的诊断,当然也谈不上有效的治疗。其实,我们早在 1964 年就证实广西有这种特殊的霉菌病,当时误认为组织胞浆菌病<sup>(13)</sup>,事实上,两者不论临床表现或病理形态都非常相象,国内外许多著名的专家过去都发生过误诊,直到 80 年代初我们才找出其鉴别要点<sup>(14)</sup>。

从新生儿到 60 岁不同年龄的病人都可致病,男性多于女性,估计可能是男性野外作业较多而有较多的接触和感染的机会。我国南部和东南亚地区是该病

特异地理环境。美国先后报告两例白人患者发病前都曾在东南亚活动过；南京一患者曾钻过广西边境的洞穴；其他已报告的病例都来自我国的广西、广东、湖南、香港及泰国。具体的传染源尚未清楚，虽然我们已发现竹鼠带菌，但病人都无接触竹鼠的历史。相反，我们认识一些捕竹鼠的专业户，世代相传捕竹鼠，家中却从未发生过此类病人；桂林市许多餐馆门前常陈列有竹鼠，视竹鼠为野味佳肴，美国报纸都有报道<sup>[15]</sup>，但竹鼠的厨师杀手们亦未见患此病例。此病患者多为农民，我们曾见有3名患者家为农村木工，估计传染源可能为某些植物，因霉菌常寄生于植物，然而众多的草木，何处是其源头？

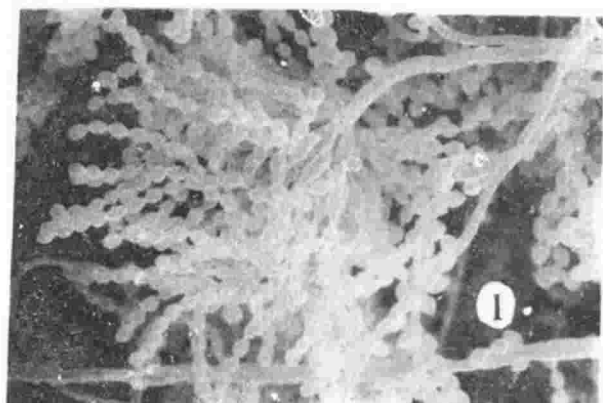


图1 扫描电镜所见长条状的为马尔尼菲青霉之菌丝相，图中央着重显示青霉所持有之帚状枝。

Fig. 1 Mycelian phases of *P. marneffei* is shown by scanning electron microscopy, conidiophore is a characteristic of penicillium lying at center of the picture.

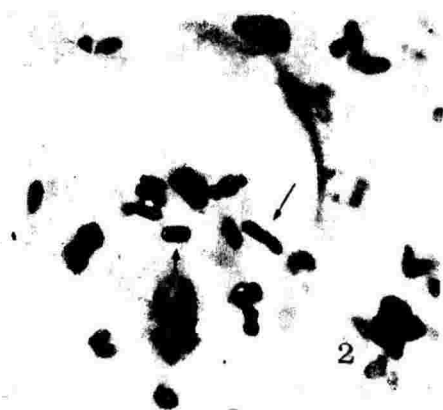


图2 银染色显示清楚之马尔尼菲青霉，长箭头指示腊肠状细胞，短箭头指示细胞内横膈是行将分裂之表现。放大1000倍。

Fig. 2 Tissue phases of *P. marneffei* is clearly shown by GMS stain, sausage cell (long arrow) cross wall (short arrow) is a sign of division.

有关马尔尼菲病的临床和X光表现我们已有详细描述<sup>[1,16]</sup>，然而，时至今日误诊和漏诊率仍然很高，即使最后诊断出来往往是住院数月之久，已致所谓“麻风露脸”之日，到此时病人已病入膏肓，而且早已钱财耗尽，经济崩溃，达到难以挽回的境地。有些病例特效治疗好转即急于要求出院，出院后旧病复发也不敢再来医院了，究其原因主要是经济困难。该病诊断确有困难，估计是因该病的临床表现变幻无常，另一方面是对该病的特点尚未全面掌握，因此有必要进一步深入探讨。

马尔尼菲青霉病的临床表现可分为全身性反应和个别器官损害两种。全身性反应主要为发热、贫血、白细胞升高，马尔尼菲青霉抗体升高、肝脾肿大和淋巴结病等，这些表现可缺少1~2项，例如脾脏常摸不到，因脾肿大1~2倍临床上尚难于触及，又如表浅淋巴结不肿大，但肺门、纵隔和腹腔、腹后淋巴结常明显肿大。个别器官损害各病例不尽相同，若病原是通过呼吸道感染的则肺部病变较重，肺部病变常为间质性肺炎，以干咳为主，但亦常有脓肿形成可有咳嗽甚至咯血；若病原是通过消化道入侵的则主要在肠道集合淋巴结引起病变，有表浅溃疡形成，症状则以腹泻为主，常为粘液血便；肝亦是马尔尼菲青霉的大本营，常枯否细胞大量增生和肥大吞噬有无数病原体，使肝脏肿大但肝细胞则萎缩丧失，肝功能减退并可能出现黄疸；尿路感染比较少见，主要为霉菌性间质性肾炎，临床偶见有尿频、尿急和尿痛。最近我们注意到马尔尼菲青霉病另一个过去被人们所忽略的重要临床表现，就是骨和关节肿痛。过去可能认为是一种与此病无关的症状而不予重视，然而据我们估计，这种症状占发病数的1/4以上，所以本文着重叙述以引起注意。

其实，我们早已发现马尔尼菲青霉嗜侵犯单核巨噬细胞系统，按新的组织学概念，单核巨噬细胞系统已不同于旧概念的网状内皮系统，而是由单核和巨噬细胞所组成，随血液运行或游走于组织间隙中，可比喻为人体中一个游牧民族，其发源地却在骨髓，故马尔尼菲青霉好侵犯骨髓引起一系列骨及关节病变，这应该说是顺理成章、易于理解的现象。事实上我们的尸检病例（9例）包括本文例2在内，无一例外地有骨髓炎改变。既然每例全身播散性病例都有骨髓炎，为该病的主要组成部分，为何只有1/4的病例有关节痛呢？原来通常这种骨髓炎主要是反应性巨噬细胞增生并吞噬大量霉菌，是增生性炎（图3、4）其中中性白细胞及其他渗出成份甚少。不论骨髓中霉菌的繁殖有多少，骨髓不受溶解破坏。例如幼儿患者，特

Guangxi Sciences, Vol. 1 No. 1, February 1994

别是胸腺萎缩者，骨髓及其他组织中霉菌数量特多，但未见有一例幼儿患溶骨病变。骨的溶骨性病变是一种“酶性溶解”，主要靠中性白细胞的大量集中（图5）和释放蛋白溶酶，该酶既溶解局部的霉菌，也溶解了骨基质中的胶原及粘蛋白，至使病变局部“玉石俱焚”，而形成脓液。估计这是X光所见的溶骨性病变（图6）的成因。一般来说，马尔尼菲青霉体积较大，约3 $\mu$ m，接近红细胞的大小，中性白细胞属小吞噬细胞是对付不了它的。它应由巨噬细胞负责吞噬处理。但据我们在显微镜和电镜观察，巨噬细胞浆中充塞着大量霉菌，体积膨胀达原体积数倍至十多倍，其胞浆中的马尔尼菲青霉非但没有被溶解破坏的迹象，反而有横隔形成进行分裂繁殖。可能是因为该菌繁殖太快，挤压和破坏了巨噬细胞的细胞器而将巨噬细胞封闭了，溶酶体不能正常活动，就像人暴饮暴食后消化不良似的。但我们发现多核巨细胞有溶解破坏该菌的能力，因其胞浆中有该菌的碎片。现在我们又发现中性白细胞释放的蛋白溶酶在病变局部可以溶解和破坏该菌，可能是因酶之浓度较高同时引起局部溶骨性病变。因而在溶骨病灶局部霉菌数量少甚至难于发现。溶骨性病变反映患者尚具有一定的抵抗力，并非每位患者都有这种反应能力。我们还注意到有这种溶骨病变的人往往还同时有其他部位的脓肿，进一步证明与大量中性白细胞聚集的反应能力有关。在组织切片上我们也能看到溶骨病灶确是局部化脓性炎。局部有充血，水肿和大量中性白细胞渗出，使局部肿胀。骨的痛觉神经主要分布于骨膜（分枝到骨的佛克曼管和哈佛管内）和关节软骨的深面。当局部肿胀牵引骨膜和炎症浸润神经未稍时则发生疼痛，骨组织较

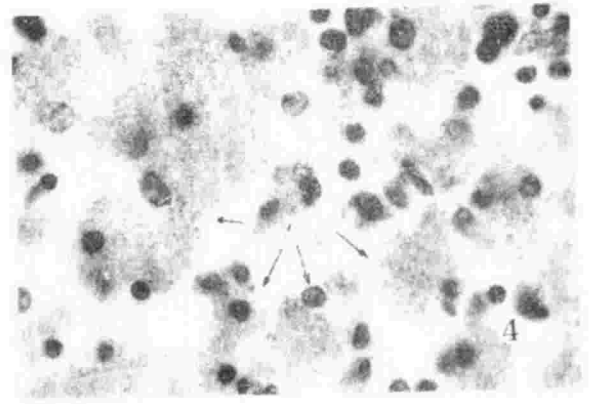


图4 为图2之高倍显微镜观，长箭头指示吞噬大量霉菌之巨噬细胞。

Fig. 4 High magnification of picture 2, numerous *P. marneffei* were inside the cytoplasm of macrophage (long arrow).

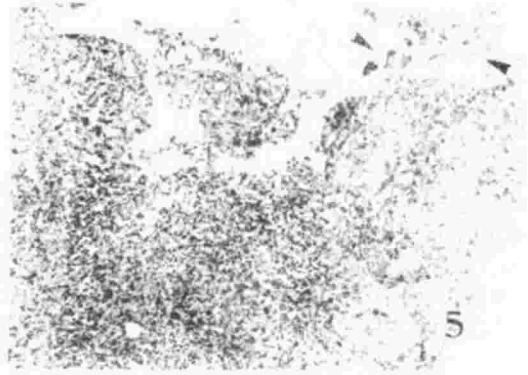


图5 溶骨病灶处之组织，注意密集之白细胞，有些组织被溶解，右上角三角箭头指示碎骨片。

Fig. 5 A large amount of neutrophil accumulating in the osteolytic lesion, some of the tissue are dissolved, piece of bone remains in upper right of the picture (arrow).

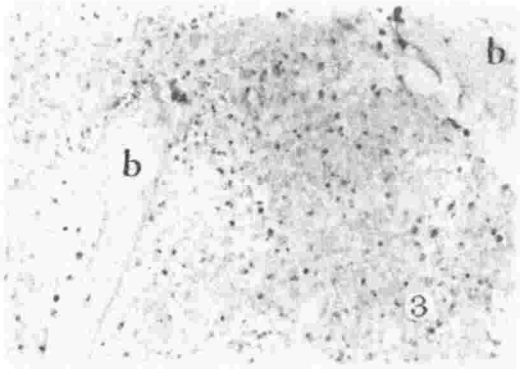


图3 “b”示骨小梁，两骨小梁之间为增生性骨髓炎，注意大量巨噬细胞增生，无中性白细胞。

Fig. 3 Proliferative inflammation of bone marrow, please notice numerous macrophages between bone trabeculae but no neutrophil.

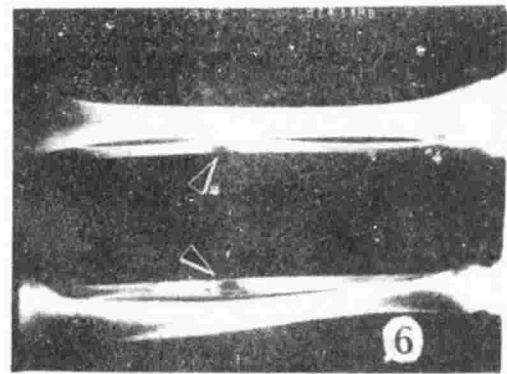


图6 下腿X光片，三角箭头示腓骨之溶骨病灶。

Fig. 6 Osteolytic lesion of fibula (arrow).

致密,炎症渗出物不易向周围扩散,炎性产物亦不易受稀释,对局部神经的刺激较大,所以骨的疼痛较别处为重,患者甚至疼痛难忍,呻吟不止。这种霉菌可顺骨膜与关节相通的淋巴管或进关节的血管的周围间隙蔓延到关节腔,发生化脓性关节炎,关节表面的软骨遭酶性溶解,刺激局部痛觉神经发生关节痛和运动障碍。因此,马尔尼菲青霉病的骨和关节损害的特点可概括为以下九点:①年龄为中青年,尚未见有幼儿和老人,可能与机体反应能力有关;②除溶骨损害和关节炎外常同时有多发性脓肿,其溶骨病变化也是化脓性炎所致的酶性溶解;③溶骨病变常发生于扁骨,如颅骨、肋骨、锁骨、胸骨等,关节则下肢关节居多;④这是马尔尼菲青霉病唯一产生自发性疼痛的损害,病变开始痛甚,化脓有波动感则减轻;⑤该病损的局部组织或脓液都能培养出马尔尼菲青霉,但组织切片中查菌则往往不如肝脾淋巴结等处数量多,甚至难于找见;⑥欲在病灶组织中查菌必须用特殊染色,最好用甲基胺银染色,其次为PAS染色,涂片染色则weight法较好,用马尔尼菲青霉抗体作免疫组化染色最敏感并有特异性,易见抗原颗粒;⑦血清马尔尼菲青霉抗体滴定度较高;⑧该病常误诊为骨关节结核,抗痨治疗无效者要注意与本病鉴别;⑨局部病变有自愈倾向,抗霉菌治疗反应也较好,但常反复复发,需要像治疗结核病一样坚持长期积极治疗才有希望。

#### 参考文献

- 1 邓卓霖. 进行性播散马氏青霉病. 广西医学院学报, 1984, 1 (1) : 1
- 2 DiSalvo A F, Fickling A M, Ajello L. Infection caused by *Penicillium marneffei*. Am. J. Clin. Path., 1973, 60: 259.
- 3 Deng Z L, Ribas J L, Gibson D W, et al. Infection caused

by *Penicillium marneffei* in China and Southeast Asia; Review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. Rev. Infect. Dis 1988, 10 (3): 640.

- 4 邓卓霖, 马韵, 李菊裳. 马内青霉病与竹鼠的关系. 广西医学院学报, 1985, 2 (3): 1
- 5 Deng Z L, Ma Y, Ajello L, Human *Penicilliosis marneffei* and its relation to the bamboo rat. J. Med. Veter. Myco. 1986, 24: 383.
- 6 邓卓霖, 叶琼玉. 用生物过滤法从竹鼠粪便中分离出马内青霉菌. 广西医学院学报, 1986, 3 (3): 1.
- 7 邓卓霖, 李志尚, 马韵等. 马尔尼菲青霉病. 中华病理学杂志, 1987, 16 (4): 306.
- 8 Jayanetra P, Nitiyanant P, Ajello, et al. *Penicilliosis marneffei* in Thailand report of five human cases. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1984, 33 (4): 637.
- 9 So S Y, Chan P Y, Jones B M, et al. A case of invasive *penicilliosis* in Hong Kong with immunologic evaluation. Am. Rev. Respir. Dis. 1985, 131: 662.
- 10 Chan Y F, Woo K C. *Penicillium marneffei* osteomyelitis. J. Bone Joint Surg. 1990, 72B (3): 500.
- 11 Huang S N, Harris L S. Acute disseminated *Penicilliosis*; Report of a case and review of pertinent literature. Am. J. Clin. Path. 1963, 39: 167.
- 12 邓卓霖, 马韵, 李山. 马尔尼菲青霉的电镜研究. 广西医学院学报, 1988, 5 (1): 5.
- 13 病理教研室 (邓卓霖). 组织胞浆菌病: 广西首次发现的4例报告. 广西医学院学报, 1980, 4: 56.
- 14 Deng Z L, Connor D H. Progressive disseminated *Penicilliosis* caused by *Penicillium marneffei*; Report of eight cases and differentiation of the causative organism from *histoplasma capsulatum*. Am. J Clin Path 1985, 84 (3): 323.
- 15 The New York Daily News. 1986, Jan 19.
- 16 李胜云, 邓卓霖. 原发性马尔尼菲青霉病九例胸部X线分析. 中华放射学杂志, 1987, 21 (5): 264.