

·病原真菌公共卫生风险与防控·

从诊疗到防控:马尔尼菲篮状菌病全程管理的设想

曹存巍^{1,2,3} 李恬恬^{1,2,3} 潘开素^{1,2,3} 蒋志文^{1,2,3} 莫南芳^{1,2,3} 庞倩^{1,2,3} 黄澜^{1,2,3}
徐梅兰^{1,2,3} 吴奕丹^{1,2,3} 刘国群^{1,2,3}

¹广西医科大学第一附属医院皮肤性病科,南宁 530000;²广西真菌病防治研究重点实验室,南宁 530000;³广西壮族自治区卫生健康委员会真菌研究与真菌病防治重点实验室,南宁 530000

通信作者:曹存巍,Email:caocunwei@yeah.net

【摘要】 马尔尼菲篮状菌病发病率呈上升趋势,通过大量的基础及临床研究,人们对该病的了解已逐渐深入,但仍存在许多局限。本文结合最新的研究进展,针对马尔尼菲篮状菌病的流行传播特点、诊疗方法及防控措施等方面进行探讨,为实现该病的有效管理提供借鉴。

【关键词】 马尔尼菲篮状菌; 全程管理

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2504800);国家自然科学基金(82173433,81960567)

From treatment to whole course management: envisioning comprehensive management of *Talaromyces marneffeii*

Cao Cunwei^{1,2,3}, Li Tiantian^{1,2,3}, Pan Kaisu^{1,2,3}, Jiang Zhiwen^{1,2,3}, Mo Nanfang^{1,2,3}, Pang Qian^{1,2,3}, Huang Lan^{1,2,3}, Xu Meilan^{1,2,3}, Wu Yidan^{1,2,3}, Liu Guoqun^{1,2,3}

¹Department of Dermatology and Venereology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China; ²Guangxi Key Laboratory of Mycoses Prevention and Treatment, Nanning 530000, China; ³Guangxi Zhuang Autonomous Region Health Commission Key Laboratory of Fungi and Mycoses Research and Prevention, Nanning 530000, China

Corresponding author: Cao Cunwei, Email: caocunwei@yeah.net

【Abstract】 *Talaromyces marneffeii* has been increasing in recent years. Our understanding of this disease has gradually deepened through extensive basic and clinical research, but there are still many limitations. In this article, by incorporating the latest research advancements, we discuss important issues in managing *Talaromyces marneffeii* trends, aiming to guide effective prevention and control of the disease, improving public health, and reducing the healthcare burden.

【Key words】 *Talaromyces marneffeii*; Whole course management

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2504800); National Natural Science Foundation of China (82173433, 81960567)

马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffeii*),原名马尔尼菲青霉(*Penicillium marneffeii*),1956年从越南竹鼠肝脓肿中首次分离^[1]。1959年真菌学家

Segretain^[2]将该菌作为青霉属的新菌种,首次在*Mycopathologia et Mycologia Applicata*杂志进行了详细报道,为纪念彼时的法属越南巴斯德研究所所长

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230627-00399

收稿日期 2023-06-27 本文编辑 张婧

引用格式: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. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230627-00399.

Cao CW, Li TT, Pan KS, et al. From treatment to whole course management: envisioning comprehensive management of *Talaromyces marneffeii*[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(12):1993-1998. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230627-00399.



Hubert Marneffe, 将该菌命名为马尔尼菲青霉。2011 年, Samson 等^[3]基于分子序列分析将其从青霉属归类为篮状菌属, 马尔尼菲篮状菌是篮状菌属 190 余个种中唯一的温度依赖性双相真菌。

马尔尼菲篮状菌感染导致的马尔尼菲篮状菌病, 被定义为一种“地方性真菌病”, 在我国南方以及东南亚、南亚等亚热带区域流行, 然而, 随着经济全球化的加速和人口流动的增加, 马尔尼菲篮状菌病已超越了原来的流行区, 目前已在我国 21 个省/直辖市, 以及世界 34 个国家有病例报道^[4]。由此, 人们将马尔尼菲篮状菌病定义为“被忽略的重要热带真菌病”^[5], 该菌在 2018 年被 *Fungal Diversity* 杂志列入“世界十大最可怕的致病真菌”之一^[6]。2022 年马尔尼菲篮状菌被 WHO 真菌病原体优先级清单收录^[7], 突显了其对人类健康的威胁。经过 60 多年大量的基础及临床研究, 人们对该菌的了解已逐渐深入。但如何实现对该病的有效管理、保护公众健康、降低治疗费用, 仍面临许多挑战。本文结合最新的研究成果对相关问题进行探讨。

1. 流行病学特点:

(1) 流行传播: 地方性真菌病的病原菌生存依赖于特殊地理环境提供的自然栖息地, 疾病的流行具有地域分布的特点。例如, 粗球孢子菌在一般的自然环境下很难与其他真菌竞争存活, 但凭借耐高温及高盐浓度的生理特性, 粗球孢子菌能在北美洲干旱高温的特殊地域存活、流行致病^[8]。对马尔尼菲篮状菌的理化特性研究发现, 在 17~28 °C、偏酸性条件下菌落生长最快^[9]。而中国南方的广西、广东地区, 以及泰国北部、越南、老挝、柬埔寨、印度北部等均属于温暖、湿润热带/亚热带季风气候, 为偏酸性的红土地, 年平均气温为 16~23 °C。雨季为每年 4~9 月, 年降水量为 1 500~2 000 mm, 非常适合该菌的生长, 为疾病在这些地区滋生蔓延提供了环境条件。流行病学调查表明, 雨季潮湿环境暴露于土壤作业与马尔尼菲篮状菌感染风险上升相关^[10]。但目前其自然生活史仍不清楚, 导致马尔尼菲篮状菌病的传播途径不明确。从流行区采集的不同土样中不能分离到马尔尼菲篮状菌; 而实验室中采用常规培养方法, 模拟马尔尼菲篮状菌与其他真菌共培养的实验发现, 在泥土中马尔尼菲篮状菌与其他真菌竞争存活的能力弱, 导致其难以培养分离^[11]。

马尔尼菲篮状菌除感染人类外, 还能从竹鼠内脏中分离到, 其感染竹鼠后并未引起组织器官病变, 因此竹鼠被认为是马尔尼菲篮状菌的动物宿

主。目前发现 4 种竹鼠体内寄生马尔尼菲篮状菌, 为中华竹鼠、银星竹鼠、红颊竹鼠, 以及近年发现的竹鼠红棕色亚种^[12-14]。不同地区存在的竹鼠种类, 以及不同种类的竹鼠马尔尼菲篮状菌的感染率有很大不同, 如我国南方地区境内的竹鼠主要是中华竹鼠和银星竹鼠^[15]; 印度的竹鼠种类有银星竹鼠和竹鼠红棕色亚种^[16]; 而在泰国以上 4 种类型的竹鼠均有存在^[15]。研究发现我国广西、广东地区约 90% 以上健康成年竹鼠体内携带马尔尼菲篮状菌^[13, 17-19], 但是印度竹鼠红棕色亚种马尔尼菲篮状菌携带率约为 30%^[16]。目前研究提示人类和竹鼠均从同一环境感染马尔尼菲篮状菌, 推测二者通过吸入空气中的马尔尼菲篮状菌孢子感染^[17], 竹鼠的存在无疑对马尔尼菲篮状菌的生物总量起到储存和放大作用。

(2) 宿主易感因素: 马尔尼菲篮状菌感染的发生除环境因素外, 还与宿主免疫功能低下相关。例如, HIV/AIDS 感染, 尤其是 CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4) 计数 <100 个/μl 的个体^[20]。最近的一项荟萃分析显示, 在亚洲的 HIV 感染者中, 马尔尼菲篮状菌病总发病率为 3.6%, 并且在不同地区有所不同 (0.1%~19.6%), 在亚洲低纬度地区, HIV 感染者更容易合并该菌感染^[21]。其他易感宿主还包括使用类固醇皮质激素和 (或) 其他免疫抑制、靶向药物治疗的结缔组织病、器官移植、恶性肿瘤等继发性免疫功能缺陷患者^[22], 以及 STAT1、STAT3 等单基因突变导致原发性免疫缺陷患者等^[23-24]。近年来, 人们发现抗干扰素-γ 自身抗体 (nAIGA) 所致的免疫缺陷是 HIV 阴性、既往无基础病的成年人感染马尔尼菲篮状菌的重要宿主因素^[25]。患者体内的 nAIGA 与干扰素 (IFN)-γ 结合后, 抑制 IFN-γ 生物学活性, 导致严重的 Th1 细胞免疫功能缺陷, 临床表现类似于晚期 AIDS 患者^[25-26]。研究发现 nAIGA 阳性患者几乎均为东南亚裔, 该自身抗体的产生与患者携带的人类白细胞抗原 (HLA) II 类等位基因 DRB1*16: 02-DQB1*05: 02 和 HLA-DRB1*15: 02-DQB1*05: 01 高度相关^[25, 27-28]。

在以往对中国南方地区壮族的 HLA 等位基因和单倍型研究发现, DRB1*15: 01、DRB1*16: 02 和 DRB1*15: 02 在 DRB1 位点上的频率排名靠前, 均超过 10%^[29]。而人口遗传学研究显示, 泰国、越南和其他东南亚国家的一些现代人口可能起源于我国广西地区古代壮族原住民百越族的西瓯和骆越部落^[30-31]。由此推测, 马尔尼菲篮状菌病之所以成

为地方性真菌病,除环境因素外,还存在人种易感性,是环境与遗传因素共同作用的结果,但仍需更多的基因关联研究来验证这种假设。

2. 临床表现:马尔尼菲篮状菌感染的潜伏期差异很大,急性发病的潜伏期约为 1~3 周,也可潜伏数年后才发病^[32-33]。马尔尼菲篮状菌病临床表现是非特异性的,常被误诊为结核、肿瘤等疾病。患者可出现发热、消瘦、贫血、咳嗽、肝脾肿大和淋巴结肿大等症^[34]。骨关节病变多见于 HIV 阴性患者^[35]。约 65%~85% 的患者出现皮肤损害^[36],特征性的皮损为中央坏死的传染性软疣样丘疹^[37],可为首发症状,对该病的诊断有一定提示作用。马尔尼菲篮状菌病的严重程度与患者的免疫状态以及诊断的时机有关,延误诊疗可能导致患者死亡。相较于合并 HIV 感染的患者,HIV 阴性的马尔尼菲篮状菌病患者临床症状更不典型,较少发生血行播散,更易被误诊,死亡率更高(30%~40% vs. 20%~23%)^[38-39]。

3. 诊断:临床标本涂片或组织病理切片,经过染色镜下见特征性横隔的圆形/椭圆形、腊肠样细胞可诊断^[12],但通常阳性率较低。

目前,真菌培养仍然是诊断马尔尼菲篮状菌病的金标准,培养时间约为 3~28 d,感染菌量少时培养时间长,但结果可能为阴性。在 25 °C 沙氏培养基上马尔尼菲篮状菌为菌丝相,菌落为黄绿色或灰白色绒状,并可在培养基中产生酒红色色素。显微镜下见典型的帚状枝。但篮状菌属部分种的形态与马尔尼菲篮状菌相似,也可产生红色色素,因此进行 37 °C 培养验证其双相性是必要的。一般来说,骨髓培养阳性率最高^[40]。此外,商品化的马尔尼菲篮状菌特异性甘露聚糖蛋白 Mp1p 抗原检测^[41],以及基于宏基因组的二代测序技术^[42],可用于该病的诊断,但尚需进一步评估其诊断效能。

4. 体外药物敏感性试验:目前,马尔尼菲篮状菌体外药敏试验并未在临床开展,均为实验室研究^[43-44]。微量肉汤稀释法为主要方法,马尔尼菲篮状菌双相的药敏研究已有报道,但因其酵母相为致病相,故更多使用酵母相进行体外药敏实验研

究^[43]。马尔尼菲篮状菌常用抗真菌药物体外药敏试验的最小抑菌浓度范围见表 1^[43,45-49]。然而,对于马尔尼菲篮状菌体外药敏试验,目前尚无统一的操作规范和方法,无法保证不同实验室间结果的一致性,因此亟需制定标准的规范和方法。

5. 治疗:HIV 患者合并马尔尼菲篮状菌感染的治疗,可遵循国际及国内指南推荐的方案,分为诱导期、巩固期和维持期。两性霉素 B 是诱导期的首选治疗药物,包括两性霉素 B 脂质体和两性霉素 B 脱氧胆酸盐,当患者不能耐受两性霉素 B 时,可选择伏立康唑替代治疗方案。伊曲康唑用作巩固期和维持期预防治疗,直至患者 CD4 计数>100 个/ μ l 并持续 \geq 6 个月^[50]。然而,伏立康唑在体内药物代谢呈现非线性药代动力学,具有明显的个体差异^[51],建议定期监测血药浓度^[52]。

目前,对于 HIV 阴性的马尔尼菲篮状菌病患者,治疗药物相同,但疗程未明确。大部分患者均需长期用药以避免复发。对于 HIV 阴性的患者如何长期管理,是否能最终停药,需进一步通过大样本临床研究来探讨。

马尔尼菲篮状菌病治疗费用巨大。根据治疗指南^[50],HIV 阳性的马尔尼菲篮状菌病患者抗真菌治疗具体费用估算见表 2。而 HIV 阴性的马尔尼菲篮状菌病患者疗程更长,部分病例可能需要终身治疗,抗真菌药物花费更加巨大。我国 2022 年居民收入和消费支出数据显示,农村居民人均可支配收入为 20 133 元^[53],马尔尼菲篮状菌病患者主要为处于经济生产力高峰期的农民,仅抗真菌治疗的费用就占其可支配收入的 26.3%~67.6%。此外,患者因病导致的误工损失费,进一步加重其经济负担。患者及家属因病情和经济压力所导致的焦虑、抑郁等心理问题也不可忽视。这种情况可能导致患者家庭因病致贫,或阻碍患者获得及时治疗,从而延误病情,进而形成“贫困-病情加重-贫困”的恶性循环。截至 2015 年,每年新发的马尔尼菲篮状菌病例估计达到 17 300 例^[54],预计至 2025 年,马尔尼菲篮状菌病的发病率会增加 35%^[5],这将对公共卫生系统造成巨大挑战。因此,从政府决策、社会保

表 1 药物作用于马尔尼菲篮状菌酵母相的微量肉汤稀释法药敏范围(μ g/ml)

范围	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	卡泊芬净	两性霉素 B
浓度设定范围	0.125~64.000	0.002~1.000	0.002~1.000	0.002~1.000	0.125~64.000	0.030~16.000
MIC 浓度范围	0.060~64.000	0.002~0.500	0.004~0.250	0.004~0.063	0.250~32.000	0.030~4.000

注:MIC:最小抑菌浓度

障、科学研究、医疗机构管理层面均应提高对该病的重视和攻关支持。

6. 预防控制措施:

(1) 易感人群的防控与保护: 对于马尔尼菲篮状菌易感人群, 特别是 CD4 计数 <100 个/ μl 的 HIV/AIDS 患者, 在雨季潮湿环境, 暴露于野外、接触泥土可导致马尔尼菲篮状菌感染风险上升^[10]。因此, 这类人群在流行区居住或到此旅游应警惕感染该菌的可能。国外指南提到, 对于 CD4 计数 <100 个/ μl 的 HIV/AIDS 患者到疫区旅行, 可以使用伊曲康唑预防^[55]。在流行区, 继发性免疫缺陷患者为易感人群, 应提高临床医生对马尔尼菲篮状菌病的警惕性, 结合早期筛查手段, 对可疑症状者早诊断、早干预。

另外, 应做好实验室感染马尔尼菲篮状菌的预防。1959 年 Segretain^[2] 在接种时不慎被沾有马尔尼菲篮状菌的接种针刺伤手指, 引起局部感染和同侧腋窝淋巴结肿大, 证明其对人类有致病力。马尔尼菲篮状菌为生物分类第 3 类, 实验室活动分级为生物安全 2 级。实验室人员进行大规模集菌操作时, 应做好相应的生物安全防护, 穿隔离衣, 戴防护面罩, 在生物安全 2 级及以上实验室的生物安全柜里进行。

(2) 医院感染预防与控制: 约 13% 的医疗相关感染由真菌引起, 曾有报道组织胞浆菌感染与医疗设备和手术植入物相关^[56]。虽然目前尚无马尔尼菲篮状菌造成医院感染的报道, 但因患者痰液、脓液、排泄物等体液中携带的病原菌可造成医疗环境的污染, 医院应加强对马尔尼菲篮状菌病的监督管理。当物体表面和地面被患者体液、排泄物等污染时应及时消毒, 对防风帘、血压计袖带等患者频繁

接触的物品表面和地面应定期进行消毒。患者的医疗废物, 应分类收集, 放置于防渗、防漏、防锐器的专用包装物或密闭的容器内, 确保消毒隔离措施和防护措施落实到位, 保证工作效果, 以有效预防医院感染的发生。对直接为该患者提供诊疗服务的医务人员应做好标准预防措施和手卫生, 医务人员为患者实施吸痰、气管插管和气管切开时, 应加戴面罩或全面型呼吸防护器。

(3) 群体感染事件预防与控制: 双相真菌均为高致病性病原真菌, 可导致群体感染事件。如 2019 年在圭亚那矿山作业多名中国矿工感染组织胞浆菌的群体感染事件^[57]。马尔尼菲篮状菌同样具有高致病性, 在动物实验中大量吸入马尔尼菲篮状菌孢子可导致感染的发生。因此, 在马尔尼菲篮状菌自然环境栖息地不明确的情况下, 人们在野外环境作业时误吸入大量孢子导致大规模人群暴发性感染, 也是各级公共卫生防疫部门需警惕的问题。

(4) 环境风险监测与控制: 由于至今未能明确马尔尼菲篮状菌的环境来源, 导致该病的传播途径不清, 未能开展有效的环境风险监测。但因该病好发于湿度大的雨季, 而我国南方地区每年的 4-9 月为雨季, 且节假日多, 人口流动性相对较大, 容易增加马尔尼菲篮状菌感染的风险。因此, 应加强防控管理, 加大宣传力度, 提高人们的防控意识, 降低感染风险。

同时, 应建立连续、动态、规范的马尔尼菲篮状菌病监测报告网络, 将马尔尼菲篮状菌病监测档案管理 with 真菌病监测网建设体系共同推进, 形成马尔尼菲篮状菌病监测信息库, 完善专病监督管理制度, 促进“医防融合”。此外, 依托新型媒体开展多渠道的健康教育宣传。增加科普的可及性, 扩大覆盖面, 提高马尔尼菲篮状菌病在各人群中的知晓率。

7. 启示与建议: 从发现马尔尼菲篮状菌的 60 多年来, 人们对该菌引起疾病的认识逐渐深入, 但如何实现马尔尼菲篮状菌病“防-诊-治”全过程管理仍存在诸多挑战。同时, 面对马尔尼菲篮状菌病所带来的严重经济和社会问题, 需要加大力度进行相关的临床和基础研究, 并在全球范围内加强合作。此外, 通过多渠道的健康教育宣传, 提高全人群的防护意识, 特别在高发地区应

表 2 HIV 阳性的马尔尼菲篮状菌病患者抗真菌治疗费用

方案	每日剂量(mg)	治疗时长(d)	费用(元) ^a	总计(元)
方案一				约 5 300
静滴两性霉素 B(诱导期)	50 ^b	14	约 2 100	
口服伊曲康唑(巩固期)	400	70	约 1 400	
口服伊曲康唑(维持期)	200	$\geq 180^c$	约 1 800	
方案二				约 13 600
静滴伏立康唑(诱导期)	720	1	约 3 600	
静滴伏立康唑(诱导期)	480	13	约 6 800	
口服伊曲康唑(巩固期)	400	70	约 1 400	
口服伊曲康唑(维持期)	200	$\geq 180^c$	约 1 800	

注: ^a因不同厂家生产的药品在不同医院、药店的价格不同, 费用为粗略估算所得; ^b两性霉素 B 静脉注射推荐剂量为 0.6~1.0 mg/kg, 按体重 60 kg 成年人每日用量约 50 mg 计; ^cCD4⁺T 淋巴细胞计数 >100 个/ μl 维持 ≥ 6 个月

加强宣传和管理。公共卫生部门还需与医疗机构紧密合作,建立监测档案和信息库,推动防治工作的可持续发展,全面提升应对马尔尼菲篮状菌感染的预防和控制水平。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 曹存巍:文章整体设计/撰写/审阅;李恬恬、潘开素:文章撰写/修改;蒋志文、莫南芳、庞倩、黄澜:文献收集、资料整理、数据分析、技术支持;徐梅兰、吴奕丹、刘国群:文献收集、数据分析

参 考 文 献

- Capponi M, Segretain G, Sureau P. Penicilloles from *Rhizomys sinensis*[J]. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1956, 49(3):418-421.
- Segretain G. *Penicillium marneffeii* N. Sp., agent d'une mycose du système réticulo-endothélial[J]. Mycopathol Mycol Appl, 1959, 11(4): 327-353. DOI: 10.1007/BF02089507.
- 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. DOI: 10.3114/sim.2011.70.04.
- 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. DOI:10.1128/cmr.00051-22.
- Narayananamy 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): e1618-1622. DOI:10.1016/S2214-109X(21)00350-8.
- Hyde KD, Al-Hatmi AMS, Andersen B, et al. The world's ten most feared fungi[J]. Fungal Diversity, 2018, 93(1): 161-194. DOI:10.1007/s13225-018-0413-9.
- Antimicrobial Resistance Division, Control of Neglected Tropical Diseases, Global Coordination and Partnership, World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action[DB/OL]. [2022-10-25][2023-08-09]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- Brown J, Benedict K, Park BJ, et al. Coccidioidomycosis: epidemiology[J]. Clin Epidemiol, 2013, 5: 185-197. DOI: 10.2147/CLEPS34434.
- Cao CW, Li RY, Wan Z, et al. The effects of temperature, pH, and salinity on the growth and dimorphism of *Penicillium marneffeii*[J]. Med Mycol, 2007, 45(5):401-407. DOI:10.1080/13693780701358600.
- Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffeii* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(7):945-952. DOI:10.1093/cid/cir028.
- Pruksaphon K, Nosanchuk JD, Thammasit P, et al. Interaction of *Talaromyces marneffeii* with free living soil amoeba as a model of fungal pathogenesis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:1023067. DOI:10.3389/fcimb.2022.1023067.
- 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, 2019, 184(6):709-720. DOI:10.1007/s11046-019-00410-2.
- Cao CW, Liang L, Wang WJ, et al. Common reservoirs for *Penicillium marneffeii* infection in humans and rodents, China[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(2): 209-214. DOI: 10.3201/eid1702.100718.
- Qu QL, Lu S, Li Z, et al. The relationship between the preference of mating type (MAT) and source in the opportunistic pathogen *Talaromyces marneffeii*[J]. Med Mycol, 2023, 61(4):myad027. DOI:10.1093/mmy/myad027.
- Ajello L, Padhye AA, Sukroongreung S, et al. Occurrence of *Penicillium marneffeii* infections among wild bamboo rats in Thailand[J]. Mycopathologia, 1995, 131(1): 1-8. DOI: 10.1007/BF01103897.
- Gugnani H, Fisher MC, Paliwal-Johsi A, et al. Role of *Cannomys badius* as a natural animal host of *Penicillium marneffeii* in India[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(11): 5070-5075. DOI:10.1128/JCM.42.11.5070-5075.2004.
- Huang XW, He GH, Lu S, et al. Role of *Rhizomys pruinosus* as a natural animal host of *Penicillium marneffeii* in Guangdong, China[J]. Microb Biotechnol, 2015, 8(4): 659-664. DOI:10.1111/1751-7915.12275.
- 邓卓霖. 广西马尔尼菲青霉菌病综合研究[J]. 医学研究通讯, 1989(2):22-23.
- Deng ZL. Comprehensive study on *Penicilliosis marneffeii* in Guangxi[J]. J Med Res, 1989(2):22-23.
- 李菊裳, 潘乐泉, 吴绍熙. 马尔尼菲青霉菌[J]. 中国人兽共患病杂志, 1990 (2):54-56.
- Li JS, Pan LQ, Wu SX. *Penicilliosis*[J]. Chin J Zoonoses, 1990 (2):54-56.
- Jiang J, Meng S, Huang S, et al. Effects of *Talaromyces marneffeii* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(2): 233-241. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.018.
- Qin YY, Huang XJ, Chen H, et al. Burden of *Talaromyces marneffeii* infection in people living with HIV/AIDS in Asia during ART era: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 551. DOI: 10.1186/s12879-020-05260-8.
- Chan JFW, Lau SKP, Yuen KY, et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffeii* infection in non-HIV-infected patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2016, 5(3): e19. DOI: 10.1038/emi.2016.18.
- Lee PP, Lao-Araya M, Yang J, et al. Application of flow cytometry in the diagnostics pipeline of primary immunodeficiencies underlying disseminated *Talaromyces marneffeii* infection in HIV-negative children[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2189. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02189.
- Guo J, Li BK, Li TM, et al. Characteristics and prognosis of *Talaromyces marneffeii* infection in non-HIV-infected children in southern China[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6):735-745. DOI:10.1007/s11046-019-00373-4.
- Guo J, Ning XQ, Ding JY, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffeii* infections [J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502. DOI: 10.1084/jem.20190502.
- Shih HP, Ding JY, Yeh CF, et al. Anti-interferon- γ autoantibody-associated immunodeficiency[J]. Curr Opin Immunol, 2021, 72:206-214. DOI:10.1016/j.coi.2021.05.007.
- Ku CL, Lin CH, Chang SW, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies are strongly associated with HLA-DR*15: 02/16: 02 and HLA-DQ*05: 01/05: 02 across Southeast Asia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(3): 945-948.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.018.
- Chi CY, Chu CC, Liu JP, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DRB1*16: 02 and HLA-DQB1*05: 02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection[J]. Blood, 2013, 121(8): 1357-1366. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452482.
- Shi L, Huang XQ, Shi L, et al. HLA polymorphism of the Zhuang population reflects the common HLA characteristics among Zhuang-Dong language-speaking populations[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2011, 12(6): 428-435. DOI:10.1631/jzus.B1000285.
- 郭大烈, 董建中. 中华民族知识通览[M]. 昆明: 云南教育出版社, 2000.
- Guo DL, Dong JZ. Summarization of Chinese nationalities [M]. Kunming: Yunnan Education Publishing House, 2000.
- Romphruk AV, Puapairoj C, Romphruk A, et al. Distributions of *HLA-DRB1/DQB1* alleles and haplotypes in the north-eastern Thai population: indicative of a distinct Thai population with Chinese admixtures in the

- central Thais[J]. Eur J Immunogenet, 1999, 26(2/3): 129-133. DOI:10.1046/j.1365-2370.1999.00127.x.
- [32] de Monte A, Risso K, Normand AC, et al. Chronic pulmonary penicilliosis due to *Penicillium marneffe*: late presentation in a french traveler[J]. J Travel Med, 2014, 21(4):292-294. DOI:10.1111/jtm.12125.
- [33] Bulterys PL, Le T, Quang VM, et al. Environmental predictors and incubation period of AIDS-associated *Penicillium marneffe* infection in Ho Chi Minh City, Vietnam[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9): 1273-1279. DOI: 10.1093/cid/cit058.
- [34] Zaongo SD, Zhang FZ, Chen YK. An overview of diagnostic and management strategies for talaromycosis, an underrated disease[J]. J Fungi, 2023, 9(6): 647. DOI: 10.3390/JOF9060647.
- [35] 邓卓霖. 马尔尼菲青霉菌病研究新发现——溶骨病变及关节炎[J]. 广西科学, 1994, 1(1):53-58.
- Deng ZL. New finding on *Penicilliosis marneffe*: osteolytic lesion and arthritis[J]. Guangxi Sci, 1994, 1(1):53-58.
- [36] Shi N, Kong JL, Wang K, et al. Coinfection with *Talaromyces marneffe* and other pathogens associated with acquired immunodeficiency[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(10): 1195-1197. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1532.
- [37] Si ZX, Qiao JJ. *Talaromyces marneffe* infection[J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2580. DOI: 10.1056/NEJMicm1704164.
- [38] Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of *Penicilliosis marneffe* among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13:464. DOI:10.1186/1471-2334-13-464.
- [39] 李恬恬, 李炳坤, 黄晓露, 等. 非 HIV 马尔尼菲篮状菌病免疫相关易感因素分析[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(2): 97-103, 110. DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2023.02.001.
- Li TT, Li BK, Huang XL, et al. Analysis of susceptibility factors for infection with *Talaromyces marneffe* in non-HIV individuals[J]. Chin J Mycol, 2023, 18(2):97-103, 110. DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2023.02.001.
- [40] Ker CC, Hung CC, Huang SY, et al. Comparison of bone marrow studies with blood culture for etiological diagnosis of disseminated mycobacterial and fungal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2002, 35(2): 89-93.
- [41] Woo PCY, Lau CCY, Chong KTK, et al. *MP1* homologue-based multilocus sequence system for typing the pathogenic fungus *Penicillium marneffe*: a novel approach using lineage-specific genes[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(11):3647-3654. DOI:10.1128/JCM.00619-07.
- [42] Mao YH, Shen H, Yang CL, et al. Clinical performance of metagenomic next-generation sequencing for the rapid diagnosis of talaromycosis in HIV-infected patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 962441. DOI: 10.3389/fcimb.2022.962441.
- [43] Lau SKP, Lo GCS, Lam CSK, et al. *In vitro* activity of posaconazole against *Talaromyces marneffe* by broth microdilution and estest methods and comparison to itraconazole, voriconazole, and anidulafungin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(3): e01480-16. DOI:10.1128/aac.01480-16.
- [44] Lei HL, Li LH, Chen WS, et al. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffe* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(6): 1099-1102. DOI: 10.1007/s10096-018-3222-x.
- [45] Tan XT, Binti Mohd Shuhairi N, Jane Ginsapu S, et al. Comparison of *in vitro* susceptibilities of *Talaromyces marneffe* in mold and yeast forms in Malaysia[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 1629-1635. DOI: 10.2147/IDR.S398743.
- [46] Zhang J, Liu HF, Xi LY, et al. Antifungal susceptibility profiles of Olorofim (Formerly F901318) and currently available systemic antifungals against mold and yeast phases of *Talaromyces marneffe*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(6): e00256-21. DOI: 10.1128/AAC.00256-21.
- [47] Luo H, Pan KS, Luo XL, et al. *In vitro* susceptibility of berberine combined with antifungal agents against the yeast form of *Talaromyces marneffe*[J]. Mycopathologia, 2019, 184(2): 295-301. DOI: 10.1007/s11046-019-00325-y.
- [48] Cao CW, Liu W, Li RY, et al. *In vitro* interactions of micafungin with amphotericin B, itraconazole or fluconazole against the pathogenic phase of *Penicillium marneffe*[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(2): 340-342. DOI:10.1093/jac/dkn494.
- [49] Liu DH, Liang L, Chen JM. *In vitro* antifungal drug susceptibilities of *Penicillium marneffe* from China[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(4): 776-778. DOI: 10.1007/s10156-012-0511-7.
- [50] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2021 edition)[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- [51] van den Born DA, Mårtensson AG, Veringa A, et al. Voriconazole exposure is influenced by inflammation: A population pharmacokinetic model[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 61(4): 106750. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106750.
- [52] Jiang ZW, Wei YY, Huang WE, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole and initial dosage optimization in patients with talaromycosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 982981. DOI: 10.3389/fphar.2022.982981.
- [53] 国家统计局. 2022 年居民收入和消费支出情况[DB/OL]. (2023-01-17)[2023-08-09]. http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html.
- National Bureau of Statistics. Income and consumer spending of the population in 2022[DB/OL]. (2023-01-17)[2023-08-09]. http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html.
- [54] Ning CY, Wei WD, Xu B, et al. The global distribution, drivers, and burden of talaromycosis, 1964-2018[C]// Cryptococcal Disease, Talaromycosis, Cmv, and Other Opportunistic Infections. Boston, MA, USA: CROI, 2020.
- [55] National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Panel. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV[DB/OL]. (2019-11-21)[2023-08-09]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/talaromycosis?view=full>.
- [56] Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections (HAIs) [DB/OL]. (2021-11-10)[2023-08-09]. <https://www.cdc.gov/hai/index.html>.
- [57] 张新蕾, 魏彦芳, 王鑫, 等. 圭亚那中国矿工荚膜组织胞浆菌病暴发疫情的流行病学调查分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(7): 736-739. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2021.07.007.
- Zhang XL, Wei YF, Wang X, et al. Epidemiological analysis of an outbreak of *Histoplasma* among Chinese miners in Guyana[J]. China J Emerg Resusc Dis Med, 2021, 16(7): 736-739. DOI:10.3969/j.issn.1673-6966.2021.07.007.