

# 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

罗晓成, 曹存巍, 麻秋英, 磨立达, 罗晓璐

**[摘要]** **目的** 回顾分析 27 例 AIDS 合并播散性马尔尼菲篮状菌感染患者的白细胞散点图、外周血涂片特点及其他实验室指标, 寻找早期识别 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌病 (talaromycosis marneffeii, TSM) 的指标。**方法** 收集通过外周血涂片诊断的 27 例 AIDS 合并 TSM 患者作为 AIDS 合并 TSM 组; 同时选取单纯 HIV 感染者、AIDS 合并其他并发症患者分别作为对照组, 对 3 组的白细胞散点图特点、白细胞手工分类计数、外周血细胞形态学特点进行分析, 并对 3 组的血常规、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数、转氨酶及 1, 3- $\beta$ -D 真菌葡聚糖 (BDG) 结果进行比较。**结果** AIDS 合并 TSM 组的白细胞散点图均在有核红细胞区域出现散点, 外周血涂片均可见有核红细胞, 同时可见幼稚、畸形的中性粒细胞。单纯 HIV 感染组的白细胞散点图和血涂片形态未见异常。AIDS 合并其他并发症组的散点图有部分出现中性粒细胞散点上移, 血涂片可见幼稚、畸形的中性粒细胞。3 组的白细胞分类总体差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。3 组的白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、AST、ALT、BDG、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** AIDS 合并 TSM 组的白细胞散点图和外周血形态有异常表现, 有核红细胞的出现为特异性提示, 且中性粒细胞比例、AST 和 BDG 水平增高, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、血小板水平降低更明显。

**[关键词]** AIDS; 有核红细胞; 马尔尼菲篮状菌; 散点图; 涂片形态

**[中国图书资料分类号]** R512.91

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2021)03-0227-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.007

## White blood cell scatter diagrams and morphology characteristics in AIDS patients complicated with disseminated *Talaromyces marneffeii* infection

LUO Xiao-cheng, CAO Cun-wei, MA Qiu-ying, MO Li-da, LUO Xiao-lu\*

Department of Clinical Laboratory, Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi AIDS Clinical Treatment Center, 530023, China

\*Corresponding author, E-mail: luoxiaolu2007@126.com

**[Abstract]** **Objective** To retrospectively analyze the white blood cell scatter diagrams, peripheral blood smear characteristics and other laboratory indicators of 27 AIDS patients with disseminated *Talaromyces marneffeii* (TM) infection, and find the indicators for early identification of AIDS combined with talaromycosis marneffeii (TSM). **Methods** Twenty-seven AIDS patients combined with TSM diagnosed by peripheral blood smear were taken as the AIDS combined with TSM group. Meanwhile, 2 control groups were set, including simple HIV infected patients and AIDS patients complicated with other diseases. The characteristics of white blood cell scatter diagrams, manual classification and count of white blood cells, and morphological characteristics of peripheral blood cells in the three groups were analyzed. The routine blood test, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count, transaminase and (1, 3)- $\beta$ -D-glucan (BDG) results were compared. **Results** The white blood cell scatter diagrams of the AIDS combined with TSM group all showed scattered dots in the nucleated red blood cells area, and peripheral blood smears showed nucleated red blood cells. At the same time, immature and deformed granulocytes were visible. The white blood cell scatter diagrams and blood smear morphology of the simple HIV infection group were not abnormal. In the scatter diagrams of the AIDS with other complications group, some granulocytes were scattered upward, and the blood smear showed immature and deformed granulocytes. The overall differences in leukocyte classification were statistically significant among 3 groups ( $P < 0.05$ ). Comparison of white blood cells, red blood cells, hemoglobin, platelet, AST, ALT, BDG, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count levels among 3 groups showed statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The white blood cell scatter diagrams and peripheral blood morphology of AIDS combined with TSM group show abnormal manifestations with the specific indication of the emerging nucleated red blood cells. The neutrophil ratio, AST and BDG levels increase, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count and platelet decrease significantly.

**[Key words]** AIDS; nucleated red blood cell; *Talaromyces marneffeii*; scatter diagram; smear morphology

马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marneffeii*, TM) 是一种温度依赖的双相型真菌, 在体内呈酵母相, 易导致血流播散性感染从而引起马尔尼菲篮状菌

病 (talaromycosis marneffeii, TSM)。该病在东南亚及我国南方地区的广西、广东两省呈区域性流行, 多见于免疫力低下的人群, 尤其是 AIDS 患者。据统计, 广西有 16% 的 AIDS 患者合并 TSM, 且合并 TSM 的病死率是所有 AIDS 并发症中最高的<sup>[1]</sup>, AIDS 合并 TSM 患者的临床表现无特异性, 约 38.1% 的患者被误诊为肺结核并接受了抗结核治疗<sup>[2]</sup>, 因此早期正确诊断具有重要意义。

**[基金项目]** 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20200979)

**[作者单位]** 530023, 南宁市第四人民医院 广西艾滋病临床治疗中心检验科 (罗晓成、麻秋英、磨立达、罗晓璐); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院皮肤科 (曹存巍)

**[通信作者]** 罗晓璐, E-mail: luoxiaolu2007@126.com

临床工作中发现,根据白细胞散点图信息提示,结合血涂片镜检,有助于本病的早期诊断。因此,本研究收集了 AIDS 合并 TSM 患者、单纯 HIV 感染者和 AIDS 合并其他并发症患者,分析 3 类患者的白细胞散点图、白细胞手工分类计数、外周血涂片特点及其他实验室检查指标,寻找早期诊断播散性 TM 感染的特征,现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2019 年 3 月—2020 年 6 月南宁市第四人民医院通过外周血涂片诊断的 27 例 AIDS 合并 TSM 患者作为 AIDS 合并 TSM 组;另

随机选取同时期我院收治的 80 例单纯 HIV 感染者(单纯 HIV 感染组)及 27 例 AIDS 合并其他并发症(细菌性肺炎、肺结核、口腔真菌感染)患者(AIDS 合并其他并发症组)分别作为对照。所有患者均经过广西壮族自治区疾病预防控制中心或我院 HIV 确证实验室确证为 HIV 感染。3 组的年龄、性别、婚姻状况、感染途径比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),在是否规律抗病毒治疗及治疗结局方面相比,3 组差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表 1。该研究通过南宁市第四人民医院伦理委员会审核并获得参与者的知情同意。

表 1 研究对象的一般资料 [例 (%) ]  
Table 1 Baseline data of included patients [cases (%) ]

人口学特征	单纯 HIV 感染组 (n=80)	AIDS 合并 TSM 组 (n=27)	AIDS 合并其他并发症组 (n=27)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)				69.318	0.870
10 ~	5(6.25)	3(11.11)	2(7.41)		
30 ~	37(46.25)	11(40.74)	15(55.56)		
50 ~	36(45.00)	13(48.15)	9(33.33)		
70 ~ 75	2(2.50)	0(0)	1(3.70)		
性别				1.720	0.423
男	63(78.75)	20(74.07)	18(66.67)		
女	17(21.25)	7(25.93)	9(33.33)		
民族				0.888	0.926
汉族	46(57.50)	15(55.56)	18(66.67)		
壮族	30(37.50)	11(40.74)	8(29.63)		
瑶族	4(5.00)	1(3.70)	1(3.70)		
婚姻状况				4.065	0.668
已婚	51(63.75)	15(55.56)	15(55.56)		
未婚	13(16.25)	6(22.22)	7(25.92)		
丧偶	14(17.50)	5(18.52)	5(18.52)		
离异	2(2.50)	1(3.70)	0(0)		
感染途径				6.909	0.329
性传播	62(77.50)	20(74.07)	17(62.96)		
静脉吸毒	4(5.00)	2(7.40)	2(7.40)		
不确定	14(17.50)	4(14.81)	8(29.63)		
母婴传播	0(0)	1(3.70)	0(0)		
是否抗病毒治疗				112.870	0.000
是	80(100)	3(11.11) <sup>a</sup>	10(37.03) <sup>ab</sup>		
否	0(0)	17(62.96)	17(62.96)		
不规律抗病毒治疗	0(0)	7(25.93)	0(0)		
治疗结局				89.166	0.000
好转	80(100)	8(29.63)	26(96.30)		
死亡	0(0)	15(55.56) <sup>a</sup>	1(3.70) <sup>ab</sup>		
放弃治疗	0(0)	4(14.81)	0(0)		

注: a. 与单纯 HIV 感染组比较,  $P < 0.05$ ; b. 与 AIDS 合并 TSM 组比较,  $P < 0.05$

## 1.2 方法

**1.2.1** 使用迈瑞 BC-6900 全自动血细胞分析仪进行血常规检测,得到白细胞散点图信息及白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板等参数。

**1.2.2** 血涂片制备和染色 参照全国临床检验操作规程并结合本实验室操作手册进行。血涂片要厚

薄均匀,头体尾分明。镜检时先用低倍镜浏览全片,观察细胞分布和染色情况,估计白细胞、血小板数量是否与仪器检验相符,然后选择体尾交界处,用油镜鉴定细胞并进行分类,尤其注意涂片尾端、两侧有无巨大及异常细胞。有核红细胞数量通过镜检分类 100 个白细胞时计数所得。并按公式:校正前

白细胞数/L $\times$ [100/(100+有核红细胞数)]=校正后的白细胞数/L,对白细胞总数进行校正。

**1.2.3 白细胞散点图分析原理** 迈瑞BC-6900全自动血液分析仪,使用激光散射结合荧光染色多维分析技术,根据前向散射光(FSC:细胞体积)、侧向散射光(SSC:细胞内部复杂程度)、侧向荧光(SFL:细胞核酸含量)3种信号在三维立体空间中的分布,产生各种散点图来区分白细胞各群,同时可检出有核红细胞、异常细胞或幼稚细胞等。正常各细胞成分在散点图的分布如图1A所示,各细胞团粒子间分界清楚。

**1.2.4 实验室检测** AST、ALT使用日立全自动生化分析仪检测;1,3- $\beta$ -D真菌葡聚糖(BDG)检测使用广东省湛江安度斯生物有限公司生产的试剂及LKM动态试管检测仪检测。CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数采用美国BD公司FACSCalibur流式细胞仪检测。

**1.2.5 血培养鉴定** 无菌采集外周血进行血培养,血培养瓶报阳后及时转种血培养基和2个沙保罗培养基,分别于25℃、35℃培养。根据25℃培养2~3d就产生绒状的菌丝相菌落,有特征性的

红色色素溶解于培养基中,并经棉兰染色镜检,观察到特异帚状枝等特性鉴定是否为TM。

**1.3 统计学处理** 本研究所有数据采用Excel 2007、SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以例数和百分数表示,组间比较用四格表 $\chi^2$ 检验或者R $\times$ C $\chi^2$ 检验;非正态分布的计量资料数据使用中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验分析,P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 散点图结果** 单纯HIV感染组(n=80)的散点图均表现为图1A(80例);AIDS合并TSM组(n=27)的白细胞散点图表现有图1B(16例)、图1C(5例)、图1D(6例),分别表现为在有核红细胞区域出现散点,有核红细胞区域散点合并幼稚粒细胞散点,出现有核红细胞及细胞亚群不能区分的散点;AIDS合并其他并发症组(n=27)的散点图表现有图1A(18例)、图1E(9例),图1E表现为粒细胞散点稍上移。

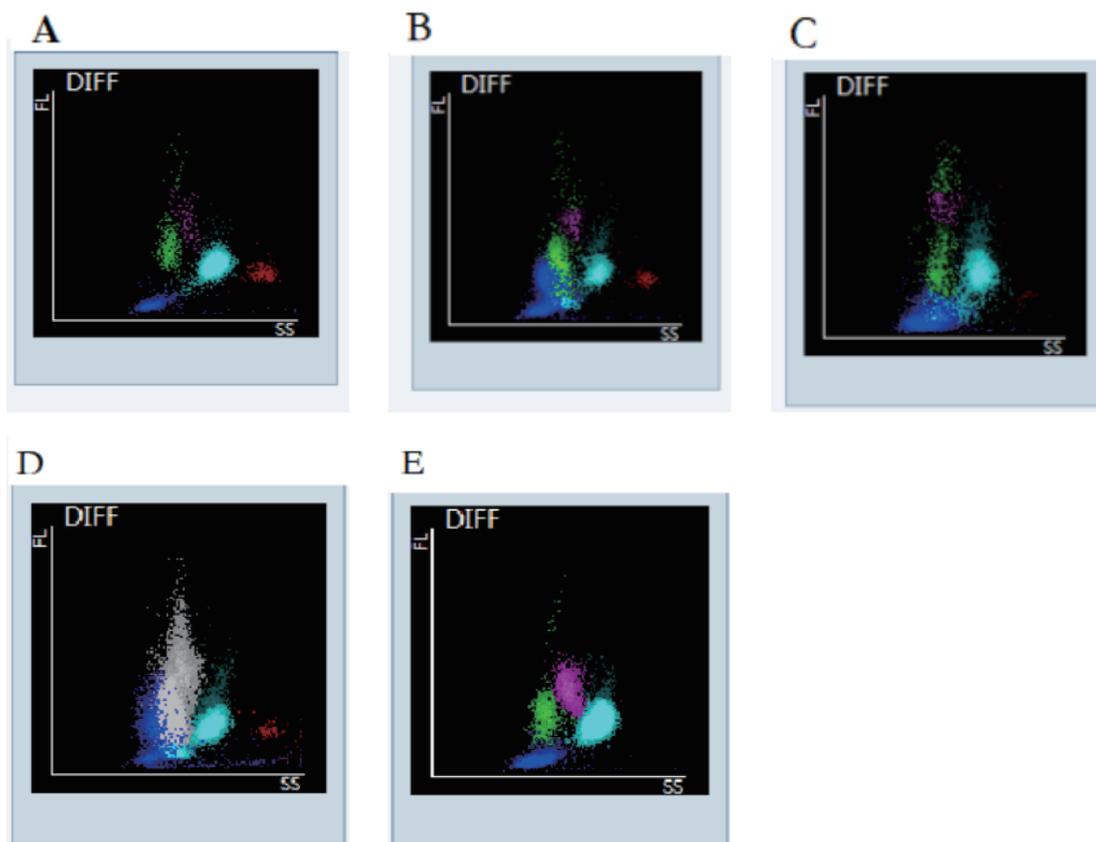


图1 3组白细胞散点图

A. 正常散点图; B. 出现有核红细胞的散点图; C. 出现有核红细胞及幼稚粒细胞的散点图; D. 出现有核红细胞及细胞亚群不能分类的散点图; E. 粒细胞散点稍上移的散点图

Figure 1 White blood cell scatter diagrams in 3 groups

**2.2 外周血有核细胞检测结果** AIDS合并TSM组的白细胞分类以中性粒细胞增多为主,且均出现不同程度的核左移;AIDS合并TSM组在分类时可

见有核红细胞8个/100个白细胞~510个/100个白细胞不等,该组有核红细胞水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 3组白细胞分类结果及有核红细胞比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Table 2 Comparison of white blood cell classification and nucleated red blood cells in 3 groups [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

分类	单纯 HIV 感染组 ( $n=80$ )	AIDS 合并 TSM 组 ( $n=27$ )	AIDS 合并其他并发症组 ( $n=27$ )	H 值	P 值
中性粒细胞 (%)	55.50(47.25, 63.00)	94.00(87.00, 95.00) <sup>a</sup>	69.00(53.00, 85.00) <sup>ab</sup>	51.324	0.000
淋巴细胞 (%)	34.00(25.25, 40.00)	3.00(2.00, 8.00) <sup>a</sup>	21.00(10.00, 31.00) <sup>ab</sup>	48.178	0.000
单核 + 嗜酸 + 嗜碱 (%)	10.00(8.00, 13.00)	2.00(0, 7.00) <sup>a</sup>	12.00(8.00, 16.00) <sup>a</sup>	38.978	0.000
有核红细胞 (个/100个白细胞)	0(0, 0)	87(48, 146) <sup>a</sup>	0(0, 0) <sup>a</sup>	128.086	0.000

注: a. 与单纯 HIV 感染组比较,  $P < 0.05$ ; b. 与 AIDS 合并 TSM 组比较,  $P < 0.05$

**2.3 血涂片结果** AIDS合并TSM组的27例患者均在外周血涂片中见到粒细胞吞噬1~20个菌体(见图2),偶见单核细胞吞噬。菌体多数见于细胞内,少部分病例的细胞外也可见大量散在的菌体。该菌体大小不均,呈类圆形、腊肠形、长圆形等,部分具有横膈,胞壁着色欠清晰,胞浆染淡蓝色,有1~2个紫红色小核。部分吞噬了菌体的噬菌细胞体积较大,或在菌体周

围形成较大类圆形空泡,易在低倍镜下被发现。血涂片均可见不同程度核左移(出现中、晚幼粒细胞)、粒细胞有中毒颗粒、粒细胞核形畸形等,易见到有核红细胞。单纯 HIV 感染组的外周血涂片形态未见明显异常。AIDS合并其他并发症组的外周血细胞形态以核左移、粒细胞假性 Pelger-Huet 核多见,少数有核形畸形表现,未见有核红细胞。

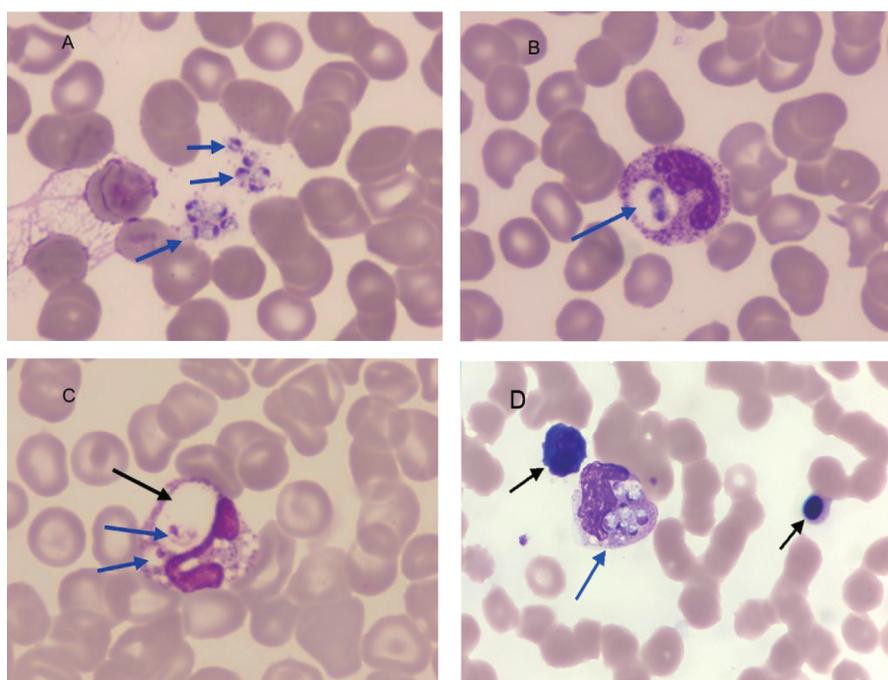


图2 播散性TSM患者的外周血涂片结果

A. 散落在细胞外的TM菌体,有的菌体可见中间的横膈;B~C. 中性粒细胞吞噬TM菌体和细胞内大的空泡;D. 有核红细胞,中性粒细胞吞噬多个TM菌体

Figure 2 Peripheral blood smears findings of patients with disseminated TSM

**2.4 其他实验室检查结果** 3组白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、AST、ALT、BDG以及CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表3。

**2.5 血培养的结果** AIDS合并TSM组27例患者的血培养均培养出TM。血培养鉴定后报告阳性的

时间最短为4d,最长5d。

### 3 讨论

AIDS合并TSM病情凶险,病死率高<sup>[3]</sup>。有研究表明,AIDS合并TSM患者早期死亡的两个独立预测因子是诊断不及时和抗真菌治疗不及时<sup>[4]</sup>。

表3 3组实验室结果比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]  
Table 3 Comparison of laboratory test results in 3 groups[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

实验室指标	单纯 HIV 感染组 (n=80)	AIDS 合并 TSM 组 (n=27)	AIDS 合并其他并发症组 (n=27)	H 值	P 值
ALT(U/L)	21(15, 29)	37(26, 50) <sup>a</sup>	26(19, 88) <sup>a</sup>	21.521	0.000
AST(U/L)	25(23, 30)	196(126, 240) <sup>a</sup>	39(23, 115) <sup>ab</sup>	64.436	0.000
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 (个/μl)	412(210, 590)	14(10, 25) <sup>a</sup>	169(145, 358) <sup>b</sup>	67.551	0.000
BDG(pg/ml)	19(13, 28)	452(280, 724) <sup>a</sup>	29(26, 62) <sup>ab</sup>	70.266	0.000
白细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	6.3(5.4, 7.3)	8.3(6.2, 11.7) <sup>a</sup>	9.3(7.6, 9.4) <sup>a</sup>	28.550	0.015
红细胞 (×10 <sup>12</sup> /L)	4.25(3.57, 4.82)	3.05(2.24, 3.74) <sup>a</sup>	3.70(3.20, 4.70) <sup>b</sup>	36.066	0.000
血红蛋白 (g/L)	135(118, 158)	69(52, 79) <sup>a</sup>	106(88, 124) <sup>ab</sup>	71.653	0.000
血小板 (×10 <sup>9</sup> /L)	235(191, 276)	38(14, 98) <sup>a</sup>	220(74, 344) <sup>b</sup>	47.428	0.000

注: a. 与单纯 HIV 感染组比较, P < 0.05; b. 与 AIDS 合并 TSM 组比较, P < 0.05; ALT 正常值 0 ~ 40 U/L; AST 正常值 0 ~ 40 U/L; CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞正常值 410 ~ 1590 个/μl; BDG 正常值 0 ~ 100 pg/ml; 白细胞正常值 3.5×10<sup>9</sup>/L ~ 9.5×10<sup>9</sup>/L; 红细胞女性正常值 3.8×10<sup>12</sup>/L ~ 5.1×10<sup>12</sup>/L, 男性正常值 4.3×10<sup>12</sup>/L ~ 5.8×10<sup>12</sup>/L; 血红蛋白女性正常值 115 ~ 150 g/L, 男性正常值 130 ~ 175 g/L; 血小板正常值 125×10<sup>9</sup>/L ~ 350×10<sup>9</sup>/L

目前 TSM 的病原学诊断主要是真菌培养<sup>[5]</sup>, 但真菌培养耗时长, 无法满足临床快速诊断的需求。PCR 技术、酶联免疫吸附实验、基因芯片、血清 Mplp 抗原检测、高通量测序等, 在一定程度上提高了 TSM 诊断的敏感性和特异性<sup>[6-9]</sup>, 但由于操作步骤繁琐, 对人员资质要求较高及受设备技术要求等限制, 尚未在临床中广泛应用。有文献报道, 在发生 TM 血液播散性感染的患者中, 可利用血涂片镜检, 实现 TM 感染的快速诊断<sup>[10-11]</sup>。而如何发现异常的血涂片, 提示检验医师进行进一步的检查则未见报道。

本团队在工作中观察到 AIDS 合并 TSM 组的白细胞散点图均出现异常, 进而开展了相关研究。结果显示, AIDS 合并 TSM 组的白细胞散点图均在有核红细胞区域出现异常散点、出现幼稚粒细胞或细胞亚群不能区分等现象。有核红细胞与淋巴细胞大小相似, 但核酸含量低, 内部结构复杂程度也低, 因而散点出现在正常淋巴细胞下方区域, 呈深蓝色, 易于识别。未成熟粒细胞因其体积较大, 核质比高, 核酸含量高于成熟粒细胞, 荧光染色强, 因此在正常粒细胞区域的上方出现。当细胞形态与结构发生较大变化时, 仪器不能正确识别, 因而出现粒子团间分界不清、细胞不分类的情况。已明确 HIV 感染对骨髓造血功能会产生严重干扰, 粒、红、巨三系均可发生病态造血<sup>[12]</sup>。故 AIDS 合并 TSM 组与 AIDS 合并其他并发症组均可见到多种核形异常的粒细胞及幼稚粒细胞。但 AIDS 合并其他并发症组不伴有核红细胞出现。涂片镜检时, 注意用低倍镜寻找有无体积较大的、有空泡的粒细胞, 发现可疑情况时转用油镜仔细观察。观察到细胞内被吞噬的菌体, 对于排除污染有意义; 观察到菌体中部的横膈是 TM 裂殖的特征, 也是 TM 与杜氏利什曼小体、组织胞浆菌等鉴别的重要特征。

有核红细胞在骨髓中属于正常细胞, 但在外周血中属于不成熟细胞, 即为病理状态, 常见于

溶血性贫血、急性大量失血、血液系统恶性肿瘤、骨髓转移性肿瘤、骨髓纤维化、严重组织缺氧等多种疾病。产生的机制多与髓血屏障破坏、释放加速及髓外造血和脾切除术、缺氧有关<sup>[13-14]</sup>。在脓毒血症、重症监护等患者群体中, 有核红细胞在血液中的存在明显增加了死亡风险, 日常有核红细胞监测可以作为评价危重患者存活、出院结局预后、脓毒症严重程度和死亡风险的指标。在本研究中, 出现了有核红细胞的 AIDS 合并 TSM 组死亡患者比例明显高于另外 2 组, 差异有统计学意义。有文献报道, TM 感染发热患者中, 有部分患者出现呼吸困难且均为 I 型呼吸衰竭伴低氧血症<sup>[2]</sup>。有核红细胞在 AIDS 合并 TSM 患者外周血中大量出现, 推测与严重感染、低氧血症有关。

研究发现播散性 TSM 好发于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 < 50 个/μl 的 AIDS 患者<sup>[16]</sup>, 与本研究结果相似。同时本研究结果显示: AIDS 合并 TSM 组的血小板、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平明显降低, 中性粒细胞比例、AST 及 BDG 水平明显升高, 提示中性粒细胞比例、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、血小板、AST、BDG 可作为 AIDS 合并 TSM 的观察指标。

综上所述, AIDS 患者血常规出现血小板水平明显降低、中性粒细胞水平明显增高, 散点图出现有核红细胞提示时, 应尽早涂片镜检寻找有无 TM。此方法简单快速、损伤小, 易操作, 易推广。

【参考文献】

[1] Jiang J, Meng S, Huang S, et al. Effects of *Talaromyces marneffe* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(2): 233-241.  
[2] Qiu Y, Zhang JQ, Pan ML, et al. Determinants of prognosis in *Talaromyces marneffe* infections with respiratory system lesions[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(16):1909-1918.  
[3] Ning CY, Lai JZ, Wei WD, et al. Accuracy of rapid diagnosis of *Talaromyces marneffe*: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(4):e0195569.

(下转第 249 页)

钠血症肝硬化患者的死亡风险有积极影响<sup>[8]</sup>。最近有真实世界研究表明,托伐普坦治疗肝硬化腹水有明显的效果,且患者耐受性较好<sup>[9]</sup>。有研究应用托伐普坦治疗失代偿期肝硬化患者,治疗6个月后,患者的血钠从138 mEq/L上升至139 mEq/L,虽提升不明显,但未见肝肾功能损害等不良反应的发生<sup>[10]</sup>。也有研究报道,应用托伐普坦治疗肝硬化低钠血症能显著提升血清钠水平,但消化道出血的比例与对照组相比有一定程度的增加<sup>[11]</sup>,故有静脉曲张或有上消化道出血史患者应慎用。

本研究主要是观察托伐普坦治疗肝硬化腹水、低钠血症的安全性和有效性,结果显示,应用托伐普坦治疗7 d后大多数患者血钠水平恢复正常,治疗24 h后尿液增加的量以及腹水减少的量均比对照组要多,在减轻腹水和改善低钠血症方面要优于托拉塞米联合高钠液体治疗方案,且无严重并发症发生,为临床进一步应用托伐普坦提供了临床数据。合并用药对托伐普坦的影响以及托伐普坦对其他药物的影响有待于继续研究。

【参考文献】

[1] Bhatt PR, McNeely EB, Lin TE, *et al.* Review of tolvaptan's pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and drug interactions [J]. *J Clin Med*, 2014, 3(4):1276-1290.

[4] Zheng JD, Gui X, Cao Q, *et al.* A Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome associated *Penicillium marneffeii* infection from a non-endemic area in China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130376.

[5] 张东伟, 蓝冰, 叶萍, 等. 马尔尼菲青霉菌病感染160例临床分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(32):116-119.

[6] 莫冬冬, 曹存巍, 余进. 实时荧光定量PCR方法诊断马尔尼菲青霉菌病方法的建立 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3):515-516.

[7] 李凌华, 肖赛银, 何艳, 等. 血清Mp1p抗原检测对艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的诊断价值 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(3):157-160.

[8] Zhu YM, Ai JW, Xu B, *et al.* Rapid and precise diagnosis of disseminated *T. marneffeii* infection assisted by high-throughput sequencing of multifarious specimens in a HIV-negative patient: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):379. DOI: 10.1186/s12879-018-3276-5.

[9] Pruksaphon K, Intaramat A, Ratanabanangkoon K, *et al.* Diagnostic laboratory immunology for talaromycosis (penicilliosis): review from the bench-top techniques to the point-of-care testing [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 96(3):114959. DOI: 10.1016/

[2] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10):158-174.

[3] Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment [J]. *Hepatology*, 2001, 34(6):1242-1251.

[4] 陈刚. 肝硬化低钠血症临床分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10(3):190-191.

[5] Moore KP, Wong F, Gines P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club [J]. *Hepatology*, 2003, 38(1):258-266.

[6] 鲁建国, 邓玉花, 彭吉芳. 失代偿肝硬化患者合并低钠血症172例临床分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2006, 9(3):369-370.

[7] 江冬青. 托伐普坦的国内外临床研究进展 [J]. *临床合理用药*, 2014, 7(3):176-178.

[8] Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, *et al.* Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study) [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(8):800-810.

[9] Hayashi M, Abe K, Fujita M, *et al.* Association between the serum sodium levels and the response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites and hyponatremia [J]. *Intern Med*, 2018, 57(17):2451-2458.

[10] Kogiso T, Tokushige K, Hashimoto E, *et al.* Safety and efficacy of long-term tolvaptan therapy for decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):e194-e200.

[11] Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, *et al.* Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):571-578.

(2021-04-07 收稿 2021-06-04 修回)  
(本文编辑 赵雅琳)

(上接第231页)

[4] Zheng JD, Gui X, Cao Q, *et al.* A Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome associated *Penicillium marneffeii* infection from a non-endemic area in China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130376.

[5] 张东伟, 蓝冰, 叶萍, 等. 马尔尼菲青霉菌病感染160例临床分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(32):116-119.

[6] 莫冬冬, 曹存巍, 余进. 实时荧光定量PCR方法诊断马尔尼菲青霉菌病方法的建立 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3):515-516.

[7] 李凌华, 肖赛银, 何艳, 等. 血清Mp1p抗原检测对艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的诊断价值 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(3):157-160.

[8] Zhu YM, Ai JW, Xu B, *et al.* Rapid and precise diagnosis of disseminated *T. marneffeii* infection assisted by high-throughput sequencing of multifarious specimens in a HIV-negative patient: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):379. DOI: 10.1186/s12879-018-3276-5.

[9] Pruksaphon K, Intaramat A, Ratanabanangkoon K, *et al.* Diagnostic laboratory immunology for talaromycosis (penicilliosis): review from the bench-top techniques to the point-of-care testing [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 96(3):114959. DOI: 10.1016/

j.diagmicrobio.2019.114959.

[10] 王庚, 赵天赐, 张小江, 等. 外周血涂片检出马尔尼菲蓝状菌2例 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(1):75-76.

[11] Othman J, Brown CM. *Talaromyces marneffeii* and dysplastic neutrophils on blood smear in newly diagnosed HIV [J]. *Blood*, 2018, 131(2):269. DOI: 10.1182/blood-2017-10-809285.

[12] 张文萍, 张仲明, 张秋萍, 等. 深圳市122例获得性免疫缺陷综合征患者的血液学特点 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(6):690-697.

[13] 王静, 朱海燕, 金霞霞, 等. 重症急性胰腺炎患者外周血有核红细胞产生的影响因素及其与死亡率的关系 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(5):369-372.

[14] Kuert S, Holland LT, Friese J, *et al.* Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2):257-63.

[15] 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蓝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):47-50.

(2020-06-16 收稿 2021-04-18 修回)  
(本文编辑 闫晶晶)