个案与短篇

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000887

免疫正常人群播散型组织胞浆菌病的诊断和治疗（附 6 例分析及文献复习）

彭凤英

（重庆医科大学附属第一医院感染科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：总结播散型组织胞浆菌病（disseminated histoplasmosis，DH）临床特点及治疗经过，以提高对该病的诊治能力，并为流行病学调查提供循证医学证据。**方法**：收集重庆医科大学附属第一医院 2008 年至 2014 年经骨髓及病理确诊的 DH 6 例，对其临床表现、诊治过程及转归等资料进行回顾性分析。**结果**：6 例 DH 病人 HIV 阴性，无免疫受抑制基础疾病；主要表现为发热、乏力、消瘦、肝脾肿大，血细胞减少、肝酶升高，胸、腹部影像学异常；依赖骨髓涂片、淋巴结活检确诊；6 例病人中初始接受两性霉素 B 治疗（amphotericin B deoxycholate，AmB）4 例、两性霉素 B 脂质体（liposomal amphotericin B，L-AmB）及伏立康唑各 1 例，后 2 例均在 1 周后改为 AmB；AmB 日剂量为 0.50~0.65 mg/kg 时病人耐受良好；总疗程 23~60 d，临床效果显著；其后 4 例病人接受伊曲康唑胶囊巩固治疗 15 d~6 个月。6 例病人均临床痊愈，随访 1~7 年无复发。**结论**：所有 DH 病人为重庆本地居民，无外地旅居史，提示重庆可能为 DH 自然疫源地之一；DH 在免疫正常人群属于少见病，临床表现及常规检查均无特异性，极易误诊、漏诊，对发热待查病人常规行骨髓、淋巴结活检可提高确诊率；在经济欠发达地区，AmB 可作为中-重度 DH 首选药物，及时治疗预后好。

【关键词】组织胞浆菌病；诊断；治疗；两性霉素 B；伏立康唑

【中图分类号】R379.9 【文献标志码】B 【收稿日期】2015-08-10

Diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis in immunocompetent patients: analysis and literature review of 6 cases

Peng Fengying

(*Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To refine diagnostic ability and therapeutic decisions of clinicians and to come up with some evidence for epidemiological survey of disseminated histoplasmosis(DH). ***Methods***: A retrospective descriptive study was conducted between 2008 and 2014 in the First Affiliated hospital of Chongqing Medical University. The clinical signs,epidemiology,diagnosis,treatment,and outcomes of 6 DH patients confirmed by direct examination of bone marrow smear or lymph node biopsy were retrospectively analyzed. ***Results***: The 6 patient were HIV negative and their CD4 lymphocyte counts were normal. The main clinical signs noted in 6 patients were fever,weight loss,lassitude,lymphadenopathy,hepatosplenomegaly. Laboratory abnormalities including pancytopenia,elevated γ-glutamine transferase(GGT),alkaline phosphatase(ALP) were common findings. Cultures of blood,bone marrow were all negative. Of the 6 DH cases,5 were confirmed by direct examination of bone marrow smears,1 was confirmed by biopsy of the right axillary lymph node,which revealed necrotizing granulomas,periodic acid-schiff stains were positive for fungi. Antifungal therapy were started on amphotericin B(AmB) in 4 patients,and started on liposomal amphotericin B(L-AmB) or voriconazole in another 2 patients,respectively. Then the 2 latter patients were subsequently switched on day 7 to AmB secondary economic hardship or having no improvement of symptoms. Six patients with gradual escalation up to 0.5-0.65 mg/kg/day for 23-60 days;all of the patient's symptoms were found to be significantly improved or disappeared. After that,4 patients transitioned to oral itraconazole of 200 mg for 15 days-6 months. The patients all cured;all patients have been followed up 1-7 years without relapse. ***Conclusion***: Chongqing may be one of the natural epidemics zone of DH. The observed clinical and biological signs of DH do not differ from the literature;clinical symptoms of DH are unspecific and mimicking the features of tuberculosis;the clinicians should therefore be aware of this uncommon infection and its various clinical manifestations in immunocompetent patients. The direct examination of bone marrow aspiration or the

作者介绍：彭凤英，Email：337453416@qq.com，

研究方向：感染性疾病基础研究与临床治疗。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160318.1149.014.html

(2016-03-18)

lymph node cytology maybe is a rapid, cost-effective and reliable method to identify infection with DH. Although L- AmB is the recommended first-line treatment for DH, AmB is the accepted standard of care for the treatment of moderate to severe DH in this cohort.

【Key words】histoplasmosis; diagnosis; treatment; amphotericin B; voriconazole

组织胞浆菌病是由荚膜组织胞浆菌感染人体引起的深部真菌病，是一个波及全球的地方性流行病[1-2]，主要流行于北美、非洲、东南亚，在我国发病率极低。免疫功能正常人群，急性感染后多数无症状，只有在吸入大量组织胞浆菌后可发生急性肺组织胞浆菌病，常表现为流感样症状，但大多也可自愈。不足0.001%急性肺组织胞浆菌病人发展至播散型组织胞浆菌病（disseminated histoplasmosis，DH），合并 HIV 感染、使用免疫抑制剂、接受器官移植等免疫功能受损人群是易感人群。严重 DH 预后凶险，不及时诊治可导致感染性休克，甚至发生多器官功能衰竭而死亡。但因本病在我国为散发、少见病，临床医生警惕性不高，且临床表现无特征性，常导致误诊、漏诊；即使对于确诊病例，药物的选用每参照美国指南，剂量及疗程的掌握亦参差不齐。本文作者收集重庆医科大学附属第一医院 2008 年至 2014 年经骨髓涂片及淋巴结活检确诊的 6 例 DH 病人的资料进行分析，目的在于提高临床医生对本病的警惕性，并为该病在我国的流行趋势调查以及制定适应于本国人群的抗真菌治疗方案提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 本组病人男性 5 例，女性 1 例，年龄 14~46 岁，平均年龄 34.8 岁，病程 15 d~3 个月不等，病人分别来源于重庆市江北区、大渡口区、梁平县、奉节、綦江、忠县等重庆区县，病前均无外地旅居史。

1.1.2 症状、体征及辅助检查资料 收集 6 例 DH 病人发热、咳嗽咳痰、腹痛腹胀、消瘦、乏力等主要临床症状；浅表淋巴结肿大、肺部啰音、腹部压痛、肝脾肿大、局部包块等主要体征；血尿常规、肝肾功能、凝血像、细胞免疫、HIV 及病毒性肝炎标志物等主要实验室检查；胸部 X 线片、腹部彩超、胸腹部 CT 等影像学资料；以及骨髓涂片或淋巴结病理检查报告。

1.1.3 既往史 2 例病人分别于发病前 1 年、2 年经胸部 X 线片及 CT 等诊断肺结核，均经正规抗痨治疗好转。其余病人无特殊病史。

1.1.4 诊断过程 确诊前拟诊肺部感染、肺结核、伤寒、淋巴瘤、恶性组织细胞病、淋巴瘤。发病早期及诊治过程中均使用抗菌药物治疗，效果不佳。1 例经抗痨治疗，病情加重；1 例考虑恶性组织细胞病、淋巴瘤，使用激素治疗，无效。从发病到最后确诊时间为 15 d~3 个月不等。

1.2 治疗过程

6 例病人确诊后均立即进行抗真菌治疗。4 例病人使用两性霉素 B（amphotericin B deoxycholate，AmB）作初始治疗，1 例病人先使用伏立康唑 400 mg/d，静滴 7 d，发热无好转，体温仍高达 40 ℃，肝脾肿大明显，从第 8 天改为 AmB。此 5 例病人均采用逐渐增量的方式，使用 AmB 治疗 2~5 d，累计使用 11~64.5 mg（中位数剂量 30 mg），发热症状消失，体温均下降至正常；继续用药至 2~35 d（中位数时间 16 d），肿大肝脾逐渐回缩，咳嗽、胸痛、腹胀腹痛、额部肿块、肺部湿罗音等症状和体征消失。1 例病人初始使用 L-AmB 25 mg/d 静脉滴注，1 d 后体温降至正常，继续使用 L-AmB 50 mg/d，共 4 d，体温稳定，胸痛症状消失，因经济困难，第 5 天改为 AmB 25 mg/d 治疗。6 例病人 AmB 治疗疗程 23~60 d，累计使用量 652 mg（12.5 mg/kg）~1 867 mg（27.8 mg/kg），中位数剂量 1 322 mg，病情好转出院。4 例病人出院后改为口服伊曲康唑胶囊 200 mg bid × 2 d，后改为 200 mg qd 口服，服用时间从 15 d~6 个月不等，随访血象、肝功能、凝血像、腹部 B 超及胸部 X 片等均正常。1 例以胸痛起病的女性病人，AmB 治疗 49 d，症状消失，肝功能及血象明显恢复出院，其后未再服药治疗；另 1 例 14 岁病人，住院期间使用AmB 23 d，用药总量 625 mg，症状消失，肝功能恢复正常，血红蛋白明显上升，复查骨髓未找到组织胞浆菌，仅腹部 B 超仍提示肝大。好转出院，后未再治疗。

2 结 果

2.1 临床表现

所有病人均表现为间歇性或持续性发热，以弛张热型为主，体温波动在 36.0 ℃~40.2 ℃ 之间。可伴畏寒、偶有寒战。5 例病人有明显乏力，4 例病人消瘦明显。2 例病人有咳嗽、其中 1 例有咳痰。首发症状除发热外，伴左下胸持续隐痛、盗汗 1 例；全腹胀，腹围明显增大 1 例；持续性中上腹隐痛 1 例，其余 3 例无局部症状。所有病人腹部触诊均有脾大，其中 5 例伴肝肿大，肿大肝、脾质地均较硬，无触痛；2 例病人浅表淋巴结肿大；1 例病人额部肿块，表面红肿及小破溃，且经久不愈。1 例病人有左下肺湿罗音。

2.2 辅助检查结果

所有病人 HIV 抗体及病毒性肝炎标志物阴性，CD4、CD8 淋巴细胞计数正常；4 例降钙素原正常或仅轻微升高；真菌 1,3β-D 葡聚糖正常及轻度升高各 1 例；3 例病人有凝血功能异常；所有病人血常规均提示有不同程度血红蛋白下

降（HGB 55~110 g/L），4 例血小板减少（PLT 38×10^9 个/L~78×10^9 个/L），4 例白细胞减少（WBC 1.73×10^6 个/L~3.9×10^6 个/L）；血生化提示所有病人肾功能正常，但肝功能均有不同程度损伤，主要为血清白蛋白下降，碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶升高。胸部 X 线片检查 4 例，提示为肺纹理增多 3 例，间质性炎症伴双侧胸腔少量积液 1 例；行胸部 CT 检查 3 例，均提示肺部炎症，其中 2 例有双侧胸腔少量积液，1 例伴纵膈淋巴结肿大。6 例病人腹部 B 超或腹部增强 CT 提示脾大，同时伴肝大 5 例，门静脉增宽 2 例，脾脏多发低密度灶 1 例，双侧肾上腺肿大 1 例，腹、盆腔积液 2 例，腹腔淋巴结肿大 1 例。见表 1。

6 例病人血、骨髓细菌及真菌培养均阴性；5 例病人骨髓涂片找到组织胞浆菌，1 例病人 2 次骨髓涂片均阴性，取右腋下淋巴结活检病理检查找到组织胞浆菌。见图 1~4。

2.3 临床转归

2 例停用 AmB 后未再进行抗真菌治疗的病人，其中 1 例 14 岁病人出院后 1 年随访，病人康复，至今 5 年，失访；另 1 例病人随访 5 年，至今身体健康，无复发。其余 4 例病人停用 AmB 后服用伊曲康唑胶囊 15 d~6 个月，随访 1~7 年，病人健康状况均良好，至今无复发。

表 1 6 例组织胞浆菌病临床特点

Tab.1 Clinical information of 6 patients with disseminated histoplasmosis

病例号	性别/年龄（岁）	畏寒发热	主要症状	主要体征	血象改变	肝功异常	影像学异常		
							胸部 X 片	腹部彩超	胸腹部 CT
病例 1	男/46	间歇发热 15 d	乏力消瘦	左下肺湿罗音、肝脾肿大，颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大，前额 4 cm ×4 cm 圆形包块。	PLT、HGB 减少	ALB下降、ALP、GGT 升高	肺纹增多	肝、脾大	左肺下叶炎症，纵膈淋巴结肿大，双侧胸腔积液，肝脾大，门静脉增宽 1.5 cm，腹、盆腔积液
病例 2	男/46	间歇发热 3 月	乏力消瘦 干咳	肝脾肿大	PLT、WBC、HGB 减少	ALB 下降，ALP、GGT 升高	双肺间质性肺炎伴双侧胸腔积液	肝、脾大、门静脉稍宽	未查
病例 3	男/32	持续发热 40 天	无	肝脾肿大	WBC、HGB 减少	ALB 下降，GGT 升高	肺纹增多	脾大	两肺上叶、下叶炎症双侧胸腔积液
病例 4	男/32	间歇发热 2 月	乏力消瘦 上腹痛	肝脾肿大	PLT、WBC、HGB 减少	ALB下降、ALP、GGT 升高	未查	肝、脾大	脾脏多发低密度灶
病例 5	女/39	持续发热 2 月	乏力消瘦 左下胸痛	肝脾肿大，双侧腋窝淋巴结大	HGB减少	ALB 下降，ALP、GGT、AST 升高	未查	肝、脾大	右肺中叶炎症，肝多发囊肿、脾大，双肾上腺增大
病例 6	男/14	持续发热 1 月	乏力、腹胀 咳痰	肝脾肿大	PLT、WBC、HGB 减少	ALB 下降，ALP、GGT 升高	肺纹增多	肝、脾大 腹腔积液	未查

注：PT，凝血酶原时间；HGD：凝血酶原活动度；ALB：血清白蛋白；ALP：碱性磷酸酶；GGT：γ 谷氨酰转肽酶；WBC：白细胞；PLT：血小板；HGB：血红蛋白

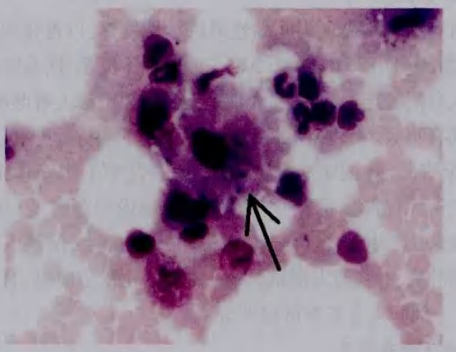


图 1 骨髓涂片：单核巨噬细胞胞浆内呈卵圆形、圆形的组织胞浆菌孢子（瑞氏染色，400×）

Fig.1 Bone marrow aspirate showing encapsulated oval or spherical intracellular organisms(arrow)（Wright's stain,400×）

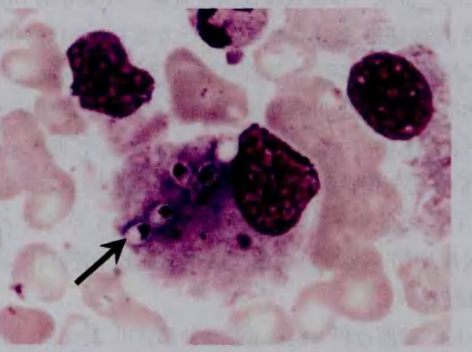


图 2 骨髓涂片：单核巨噬细胞胞浆内见呈卵圆形、核周空晕的组织胞浆菌（瑞氏染色，1 000×）

Fig.2 Bone marrow aspirate showing encapsulated oval intracellular organisms (arrow)（Wright's stain,1 000×）

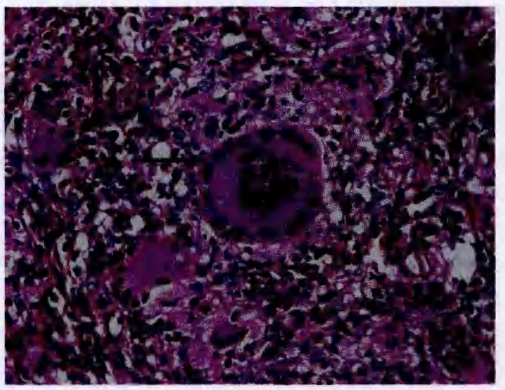


图 3 淋巴结病理切片：淋巴结呈肉芽肿病变，其中多核巨细胞中见散在带核周空晕的组织胞浆菌（HE 染色，400×）

Fig.3 Pathology of lymph node showing granulomatous inflammation,small intracellular yeast surrounded by pseudocapsule, the yeast within macrophages（arrows）(hematoxylin & eosin stain,400×)

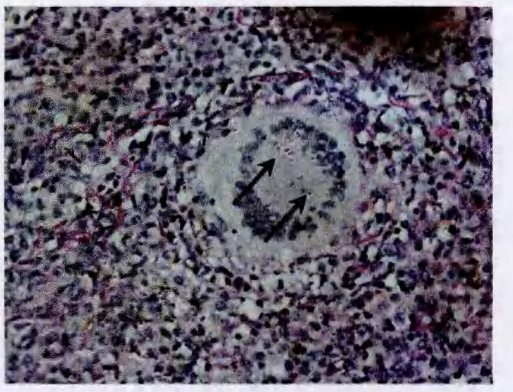


图 4 淋巴结病理切片：淋巴结多核巨细胞中可见 PAS（+）的类圆形淡紫红色组织胞浆菌病原体（PAS 染色，400×）

Fig.4 Pathology of lymph node showing small intracellular yeast surrounded by pseudocapsule, the yeast within macrophages; periodic acid Schiff staining highlighting the purple fungus（arrows）(PAS stain,400×)

3 讨 论

组织胞浆菌病以呼吸道吸入荚膜组织胞浆菌为主要感染途径，免疫功能正常人群感染后绝大多数无症状，只有在一次性吸入大量组织胞浆菌后可发生急性肺组织胞浆菌病，其中绝大多也可自愈，仅极少数可发生肺外播散，累及淋巴结、骨髓、各个组织及器官，产生系统性症状而成为 DH。免疫功能受损人群尤其是 HIV 感染者为 DH 的易患人群，在本病的高发区，组织胞浆菌病与结核均为 HIV 感染人群的特征性机会感染性疾病，有研究者通过比较分析 HIV 感染人群合并组织胞浆菌病及肺结核的临床表现后，发现合并结核感染者其咳嗽、胸痛、肺部结节病灶等呼吸系统表现较为突出，而腹部不适、腹痛、腹泻、肝脾肿大等腹部表现在组织胞浆菌病较明显[3]。本文 6 例病人，多数呼吸道症状、体征表现不明显，腹痛、腹部胀满、肝脾肿大表现相对突出，与此文献报道相符，提示在免疫正常人群，罹患此两种疾病时临床表现也有此种趋向性的可能。虽然文献[3]提示可据此临床差异对结核及 DH 进行鉴别诊断，但多数文献提示两者的主要表现即发热、消瘦、盗汗、呼吸困难、腹痛、腹泻及中枢神经系统症状，以及间质性肺炎、胸腔积液、深部淋巴结肿大等影像学表现极为相似，故临床上 DH 误诊为结核、导致治疗失败时有发生[4]。本文 1 例病人，既往有肺结核病史，本次发病表现为发热、胸痛，病程初期胸部 X 线片、CT 均提示肺部间质性炎症，结合病程初期一次淋巴结病理提示为慢性肉芽肿性炎，就经验性诊断为结核，给予 HRZE 方案抗痨治疗 1 月余后，发热无好转，且左下胸痛加重，腋下淋巴结进行性肿大，在先后两次骨髓涂片及培养均无异常时，临床为鉴别其是否为耐药结核或淋巴瘤而进行了第 2 次淋巴结活检，此次病理检查到组织胞浆菌而得以确诊，提示在组织胞浆菌病的散发区，对不明原因发热、呈慢性进行性消耗、肺部无典型病灶的非免疫抑制人群，除考虑长江流域常见病如伤寒、结核等感染性疾病，以及淋巴瘤、恶性组织细胞病等非感染性疾病以外，也需考虑本病的可能。

虽然对临床标本进行真菌培养、鉴定是诊断组织胞浆菌病的金标准，但由于该菌生长极缓慢，培养鉴定一般需费时 4~6 周，另外，非流行地区的常规实验室由于不具备鉴定条件或对此菌的培养分离重视不够，常导致培养阳性率低，这严重延误了 DH 病人及时、有效的治疗，会大大增加其死亡风险。为解决真菌培养在 DH 诊断上的不足，近年来，免疫学检测病人体内组织胞浆菌抗体、抗原及分子生物学检测病原体 DNA 等方法，均因具有无创、快速、灵敏度高等优点，成为了美国用于快速诊断 DH 的主要措施，定量检测 DH 病人血液或体液中的组织胞浆菌抗原水平的变化，在美国已作为评价病人疾病进展、疗效反应以及有无复发的指标[6-7]。但以上免疫学方法及分子生物学等技术虽部分已有商品化试剂盒，仍主要还限用于美国国内。在经济发展以及医疗设施水平相对落后的其他组织胞浆菌病地方性流行国家，很少或甚至没有条件将以上检测手段常规应用于临床，DH 确诊主要还是依赖于较为经济的直接病理检查，辅以真菌培养[5-6]；在我国[8]，截止 2011 年总结的 300 例组织胞浆菌病，80%依赖于直接病理检测确诊，真菌培养阳性率仅约 20%左右，仅个例为分子生物学方法确诊。本文报道的我院 7 年间共收治的 6 例 DH 病人，到我院就诊后，除 1 例以胸痛为主要表现且既往有结核病史而被误诊为结核的患者外，其余 5 例均通过骨髓涂片找到组织胞浆菌而获得快速确诊；6 例病人血、骨髓培养阴性，究其原因，发现每次阴性报告均为培养 5~7 d，培养时间过短有导致假阴性的可能。本次回顾性分析，提示在组织胞浆菌病散发地区，为提高本病的诊断水平，医疗单位实验室人员应普遍提高对本致病菌的警惕性及对该菌的培养鉴定

水平；生物科学研发机构有必要积极开发适应于国人经济承受能力的免疫学、分子生物学检测手段以便常规应用于临床。

文献报道[8]，截止 2011 年，中国大陆、港澳台地区报道的共 178 例中国本土组织胞浆菌病患者，75%的病例发生在我国长江流域的 9 个省市，发病最多的 5 个省市为云南、江苏、湖南、湖北和四川。流行病学调查发现这些地区为组织胞浆菌病地方性流行区。本次我院的 6 例病人病前均无外地旅居史，均长期居住于重庆各个区县，提示重庆也是本病的自然疫源地之一。

关于 DH 的临床研究，不论在对其波及肝脾只是疾病一部分的众多报道中，还是在对其可单纯引起巨细胞性肝炎的报道中[9]，主要关注的多是 DH 普遍易于导致肝功能异常、血细胞下降等实验室现象，对临床体征的描述多仅局限性关注于其可导致肝脾肿大，而对 DH 病人肿大肝、脾的质地鲜有描述。本次的病例资料中，也观察到所有病人均有不同程度肝功能受损以及血象降低，脾肿大或合并肝肿大等现象，更发现病人肿大肝、脾触诊质地均较硬，为此，其中 1 例病人虽排除了病毒性肝炎，但由于病程初期查自身抗体谱提示抗线粒体抗体 M2、抗 M2-3E 抗体等指标阳性，肝、脾肿大且质地硬，腹部 B 超及 CT 提示门静脉增宽，结合病人既往有脂肪肝病史，被诊断为组织胞浆菌病合并原发性胆汁性肝硬化，但随着抗真菌治疗有效，病人肿大肝、脾逐渐回缩，质地变软，治疗 4 个月后复查腹部 B超仅提示为轻度脂肪肝，至今病人多次复查肝功能正常，腹部 B 超提示肝、脾形态均正常。出现这种误诊情况，源于医生对 DH 腹部体征认识的不足。通过回顾性分析，可以提高临床医生对本病引起的肝脏质地、形态改变认识水平的提高，避免误诊。

美国传染病学会 2007 年组织胞浆菌病临床治疗指南，对于较重~重度 DH，推荐方案为 L-AmB 3.0 mg/(kg·d)、两性霉素 B 脂质复合体(amphotericin B lipid complex，ABLC)5.0 mg/(kg·d)，或 AmB 0.7~1.0 mg/(kg·d)，治疗 1~2 周，随后给予伊曲康唑 200 mg，bid，疗程至少 12 个月；对于具有持续性免疫缺陷的患者推荐更长时间的治疗。本次分析 6 例 DH，高热、慢性消耗、器官功能损害等临床表现均符合较重型，观察到所有病人接受 AmB、L-AmB 治疗时，疗效快且稳定；使用 AmB 初期均有不同程度的畏寒、发热、恶心等不良反应，但随着使用次数的增加，这类反应逐渐减少至消失，而随使用剂量的增加，低钾血症、肾功能不全亦常发生，当 AmB 日剂量在 0.50~0.65 mg/(kg·d)的情况下，病人耐受性好，不良反应少，而当 AmB 增加到 0.7~0.9 mg/(kg·d)时，极易频发严重低钾血症，肾功能不全快速进展。本次回顾性研究，虽病例数少，也初步验证了我国在治疗较重度 DH 时，可将 AmB 或 L-AmB 作为首选药物，但如何确定符合国人条件的 AmB 日剂量及总疗程，从而制定有效、经济且安全的 AmB 治疗方案，尚需扩大临床样本进行观察总结。

截止 2006 年，由于伏立康唑、泊沙康唑等新型唑类药物治疗组织胞浆菌病的循证医学证据少，所以美国传染病学会 2007 年版组织胞浆菌病临床治疗指南推荐 AmB 及伊曲康唑为治疗组织胞浆菌病的一线药物，氟康唑、酮康唑、伏立康唑和泊沙康唑等唑类药物都是伊曲康唑的二线备选药物。但由于 L-AmB 的高昂价位以及 AmB 的明显毒副作用，限制了此类药物在部分病人中的使用。伏立康唑以其口服剂型生物利用度高，且其粉针剂及口服剂型可实现序贯治疗等优势，近年来在治疗系统性真菌感染方面得到了普遍认可，临床已有不少用于治疗 DH 的成功案例[10-11]，增加了使用伏立康唑治疗 DH 的信心。本研究尝试对本文 1 例病人使用伏立康唑初始治疗 1 周，无效，推测可能与伏立康唑使用时间尚短有关。关于该药治疗 DH 的有效性及适宜病情程度的掌握，也需在以后的病例治疗中获得证实。

参 考 文 献

[1] Bahr NC，Antinori S，Wheat LJ，et al. Histoplasmosis infections worldwide：thinking outside of the Ohio river valley[J]. Current Tropical Medicine Reports，2015，2(2)：70-80.

[2] Antinori S. Histoplasma capsulatum：More widespread than previously thought[J]. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene，2014，90(6)：982-983.

[3] Adenis A，Nacher M，Hanf M，et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients：a comparative study[J]. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene，2014，90(2)：216-223.

[4] Gogia R，Manchanda J，Sood S，et al. Pulmonary histoplasmosis in renal allograft patients-diagnostic challenge of radiology，sorted by cytology[J]. Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University，2015，4(3)：116-118.

[5] Ghosh A，Tilak R，Bhushan R，et al. Lymphnodal co-infection of cryptococcus and histoplasma in a HIV-infected patient and review of published reports[J]. Mycopathologia，2015(180)：105-110.

[6] Scheel CM，Beatriz L，Gómez BL. Diagnostic methods for histoplasmosis：focus on endemic countries with variable infrastructure levels[J]. Current Tropical Medicine Reports，2014，1(2)：129-137.

[7] Quilter LA，Kleiman MB，Kirsch E，et al. Disseminated histoplasmosis of infancy in one of the twins[J]. The Pediatric Infectious Disease Journal，2012，31(9)：990-991.

[8] 廖万清，潘 搏，潘炜华. 警惕在我国长江流域的组织胞浆菌病[J]. 皮肤性病诊疗学杂志，2014，21(3)：171-172.

[9] Rihana NA，Kandula M，Velez A，et al. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis：case report and review of the literature[J]. Case Reports in Medicine，2014(2014)：1-4.

[10] Huang L，Wu Y，Miao X. Localized Histoplasma capsulatum osteomyelitis of the fibula in an immunocompetent teenage boy：a case report[J]. BMC Infectious Diseases，2013(13)：132-136.

[11] Dhawan J，Verma P，Sharma A，et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent child，relapsed with itraconazole，successfully treated with voriconazole[J]. Pediatric Dermatology，2010，27(5)：549-551.

（责任编辑：冉明会）