HIV阴性患者合并肺孢子菌肺炎的诊治和预防

黄好森

昆山市中医医院 苏州 昆山 215300

摘要: **目的:** 为HIV阴性患者合并肺孢子菌肺炎提供最新诊治及预防方案,提高临床医师对该疾病的认识,从而早期干预,降低死亡率。**方法:** 通过检索PubMed和万方数据库,总结HIV阴性患者合并PCP的危险因素、临床表现、诊断、治疗及预防方法。**结果与结论:** HIV阴性患者合并PCP的死亡率及重症率明显高于HIV合并PCP的患者,且起病隐匿,进展迅速;传统染色法对PCP检出率低,更推荐用BALF和诱导痰标本进行PCR及mNGS检查提高检出率;治疗首选SMZ-TMP,联合卡泊芬净时效果更佳;糖皮质激素的使用尚存在争议;重症患者应尽早行机械通气改善预后;高危人群尽早开始SMZ-TMP预防治疗。

关键词: HIV阴性;肺孢子菌肺炎;诊断;治疗;预防

耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jirovecii*)在宿主肺部定植后引起肺孢子菌肺炎(PCP),本病主要发生于免疫抑制患者的机会性感染。近年来,随着使用糖皮质激素及免疫抑制药物、骨髓或器官移植、血液系统恶性肿瘤、实体肿瘤放化疗和自身免疫性疾病患者的增加,PCP的发病率在非HIV患者中逐渐升高^[1]。非HIV患者合并PCP时病情进展快,易出现严重的肺损伤、呼吸衰竭,从而导致更高的死亡率。非HIV患者合并PCP时的死亡率为30%~60%,而重症患者的死亡率甚至可高达84.2%^[2]。本文对HIV阴性患者合并肺孢子菌肺炎的危险因素、诊断、治疗及预防等方面进行综合论述。

1 危险因素

糖皮质激素的使用可以说是HIV阴性患者发生PCP的最著名的危险因素,它们可能存在于高达76%的患者中^[3]。长期大剂量使用糖皮质激素可导致免疫功能抑制,对于有严重淋巴细胞减少(淋巴细胞计数 $\leq 0.8 \times 10^9/L$,CD4+T淋巴细胞计数 < 200 个/ μL)的患者,应特别注意是否合并PCP感染^[4-5]。除了糖皮质激素,治疗自身免疫性疾病和实体器官移植导致免疫抑制疗法的使用增加,显示出更高的PCP感染风险^[6]。多种恶性肿瘤的新抗肿瘤疗法也证明与PCP风险增加有关。如:伊布替尼,阿卡拉布替尼等^[7]。

2 诊断

(1)临床及影像学表现:PCP患者的临床表现包括:发热,干咳,呼吸困难,低氧血症等^[8]。非HIV患者合并PCP时,低氧血症及呼吸衰竭程度较HIV患者更为严重。

作者简介: 黄好森(1994—),女,汉族,苏州昆山,主治医师,硕士研究生,单位:昆山市中医医院,研究方向:呼吸病学

胸部影像学表现为广泛的磨玻璃影,呈弥漫性,马赛克分布。多叶病变,以肺门周围及两肺中、下部分布为主。病灶从内向外扩展,可伴有肺气肿形成。重症PCP患者可向肺实变过渡,最后可出现条索影、细网格状影、多发肺气肿及牵引性支气管扩张等^[2]。

(2)显微镜和染色诊断:镜下可见肺孢子菌包囊或滋养体是诊断PCP的“金标准”。染色包括甲苯胺蓝染色(TBO)、六亚甲基四胺银染色(GMS)、吉姆萨染色法(Giemsa)、迪夫快速(Diff-Quik)等。上述方法对HIV阴性患者合并PCP的诊断检出率较低^[9],目前临床上目前使用更多的是PCR及mNGS技术。

(3)PCR:PCR检测HIV阴性的患者合并PCP感染时,诱导痰的敏感性为85-100%,与支气管肺泡灌洗液(BALF)相似。PCR具有较高的敏感性(90.48%)和特异性(91.49%)。鼻咽腔的真菌负荷低于支气管和肺。因此,来自鼻咽拭子的PCR阴性结果不能排除下呼吸道的PCP^[10]。

(4)NGS:mNGS指利用高通量测序和生信分析技术对从不同类型的临床样本提取的所有微生物核酸进行基因测序。可高效、客观、准确地获取样品中的所有微生物信息。mNGS对非HIV感染的PCP患者的敏感性和特异性均明显优于G试验和PCR检测。mNGS对早期诊断PCP具有明显优势,如:检测速度快、报告时间短、灵敏度高、特异性高、混合感染检出率高^[6]。

(5)血清学检查:乳酸脱氢酶(LDH)广泛存在于几乎所有细胞中,血清LDH升高程度组织损伤情况呈正相关^[5]。血清LDH升高是PCP敏感但不是特异性的标志物,对PCP的敏感性估计为86%,特异性为45%^[11]。而当血清中LDH > 700.0 IU/L时,便可以作为一个死亡预

后的临界判断指标^[12]。LDH作为诊断及排除标准价值不大,但可作为一项辅助诊断方法。1,3-Beta-D-葡聚糖(G试验)是包括病原真菌在内的大多数病原真菌的典型细胞壁成分,可能是早期检测PCP的一个潜在有用的标记物。研究显示,血清G试验对PCP的诊断具有90%的敏感性和89%的特异性。当G试验 < 60pg/ml几乎可以排除了PCP^[13]。故当危重患者无法耐受气管镜检查时,血清生物标志物(LDH、G试验)可有助于PCP的诊断。

3 治疗

复方磺胺甲噁唑-甲氧苄啶(SMZ-TMP)目前仍是PCP治疗的首选药物,早期足量应用可取得最佳疗效,降低病死率。SMZ推荐剂量:75-100mg/kg/d,TMP推荐剂量:15-20mg/kg/d,疗程不短于3周^[14]。SMZ-TMP在HIV合并PCP患者中治疗的有效率为80%-95%,而在非HIV合并PCP患者中的治疗有效率仅为60%-80%,且更易产生耐药性^[15]。Meta分析显示:无论是否合并HIV,SMZ-TMP联合卡泊芬净治疗PCP疗效均优于SMZ-TMP单药治疗,且联合用药安全性良好,不会增加药物不良反应^[16]。如果不可耐受SMZ-TMP的治疗,还可以选择以下替代治疗方案:克林霉素(600mg q8h)+伯氨喹(30mg/d),阿托伐醌(750mg bid po),喷他脞(4mg/kg/d)等,疗程均建议为21天^[17]。

目前糖皮质激素在非HIV患者合并PCP中的疗效、预后及影响尚存在争议。有研究指出,使用糖皮质激素并不能降低HIV阴性合并PCP患者的死亡率和气管插管率,对预后无明显益处^[18]。但也有研究表明,使用糖皮质激素可能与非HIV患者合并重症PCP的死亡率降低相关。较大剂量的激素可缩短机械通气时间及入住ICU时间^[13]。对于免疫缺陷且有进展为重型及危重型风险的患者,呼吸支持应当采取关口前移策略,早期联合俯卧位通气,合理使用高流量氧疗和无创呼吸机辅助通气治疗^[19]。

4 预防

对于器官移植、血液肿瘤或自身免疫疾病的患者,自身免疫力低下,需使用预防策略防止PCP感染。同种异体和选择自体HSCT受者,需从移植开始至少持续6个月的预防^[20];血液肿瘤及自身免疫病患者需使用糖皮质激素剂量 ≥ 15mg/d,维持1月甚至更长时间或联合其他免疫抑制药物时也需要开始预防治疗^[21]。方案为:TMP 400mg/d,SMX 80 mg/d或TMP 800mg/tiw,SMX 160 mg/tiw^[22]。

综上所述,非HIV合并PCP通常发生于免疫力低下的患者中,此类患者较HIV合并PCP的患者病情进展更快,呼吸衰竭更重,死亡率更高。故此类患者需尽早行支气管

镜检查,BALF进行PCR及mNGS检查以早期诊断并立即开始SMZ-TMP治疗,若联合卡泊芬净可以提高疗效。免疫缺陷患者感染PCP后,呼吸支持可采取关口前移策略,危重患者尽早气管插管机械通气。同时,需对高危人群尽早开始PCP预防治疗。

参考文献

- [1] Wang Y,Zhou X,Saimi M,et al.Risk Factors of Mortality From Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients:A Meta-Analysis[J].Front Public Health.2021;9:680108.Published 2021 Jun 16.
- [2] 孙秋霞,王静,兰箭.人类免疫缺陷病毒阴性重症肺孢子菌肺炎的诊治进展[J].中国药业,2023,32(6):128-133.
- [3] Nasr, Mohamed et al.Exploring the Differences in Pneumocystis Pneumonia Infection Between HIV and Non-HIV Patients.Cureus vol. 14,8 e27727.6 Aug.2022.
- [4] 庞玲.非HIV感染者耶氏肺孢子菌肺炎的预后因素研究及胸部高分辨率CT的学习[D].华中科技大学,2023.
- [5] 叶宁,李茜茜,朱明利,等.艾滋病相关肺孢子菌肺炎复合感染状况与CD4+T细胞数的关系[J].中华医院感染学杂志,2017,27(10):2161-2164.
- [6] 李荷莲,水利平,唐娜娜,等.不同基础疾病非HIV感染耶氏肺孢子菌肺炎的临床特征[J/OL].中华医院感染学杂志,2025,(08):1141-1146.
- [7] Maertens, Johan et al.ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients.The Journal of antimicrobial chemotherapy vol. 71,9 (2016): 2397-404.
- [8] 张会云,王勇强.非艾滋病耶氏肺孢子菌肺炎患者治疗研究进展[J].内科,2018,13(05):766-768.
- [9] 刘苏,张云,李婷,等.肺泡灌洗液细胞学检查联合宏基因组测序诊断肺孢子菌肺炎[J].中国热带医学,2023,23(8): 857-862.
- [10] Bateman, Marjorie et al.Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches.Medical mycology vol. 58,8(2020):1015-1028.
- [11] TASAKA S,HASEGAWA N,KOBAYASHI S,et al.Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia[J].Chest, 2007, 131(4):1173-1180.
- [12] 韩嘉静,赵建康,刘鑫梦,等.耶氏肺孢子菌肺炎临床特征分析[J].中华检验医学杂志,2022,45(9):930-935.
- [13] 马雪晨,郑凌,马长秀.非HIV感染者与HIV感染者肺孢子菌肺炎的临床特征比较及预后分析[J].临床肺科杂

志,2024,29(12):1820-1827.

[14]自宝莉,杨翠林,周丝吉,等.肺孢子菌肺炎的临床诊断与治疗探讨[J].云南医药,2023,44(1):24-27.

[15]何礼贤.肺孢子菌肺炎的诊断与治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):802-805.

[16]宋贤,普琳梅,马翠莲等.复方磺胺甲噁唑联合卡泊芬净治疗卡氏肺孢子菌肺炎疗效和安全性的Meta分析[J].医药导报,2017,36(12):1415-1418.

[17]石慧鑫,蒋梦媛,邵煜涵,等.耶氏肺孢子菌肺炎研究进展[J].中国真菌学杂志,2024,19(02):206-210.

[18]刘菊媚,陈杰,刘惠霞,等.1例非HIV肺孢子菌肺炎是否需要糖皮质激素辅助治疗的病例分析[J/OL].今日药学,1-8[2025-04-06].

[19]广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究

院,国家呼吸医学中心,等.免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023版)[J].中华传染病杂志,2023,41(6):367-377.

[20]Roux, Antoine et al.Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. Emerging infectious diseases vol.20,9(2014):1490-7.

[21]ZHOU SW, AITKEN SL.Prophylaxis against pneumocystis jirovecii pneumonia in adults[J]. JAMA,2023,330(2):182-183.

[22]Salzer HJF,Schäfer G,Hoenigl M,et al.Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. Respiration.2018;96(1):52-65.