

# 非人类免疫缺陷病毒感染患者肺孢子菌肺炎 15 例分析

李无名<sup>1</sup>, 陈敬捷<sup>2</sup>, 黄大勇<sup>1</sup> (广西壮族自治区龙潭(胸科)医院: 1. 呼吸内科; 2. 检验科, 广西柳州 545005)

**【摘要】 目的** 了解非人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者肺孢子菌肺炎(PCP)的临床特点。**方法** 回顾性分析 15 例非 HIV 感染患者 PCP 临床表现、实验室检查、X 线特点、治疗及转归。**结果** 全部患者均有不同程度呼吸困难及咳嗽, 12 例有发热, 为中~高热。血气分析: 所有患者均有低氧血症( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$ ), 12 例有呼吸衰竭( $35.2 \sim 57.7 \text{ mm Hg}$ ); 胸部 X 线主要表现为磨玻璃影及网状结节影等肺间质改变。8 例患者合并其他细菌感染, 4 例为多种菌混合感染, 4 例合并一种细菌感染。4 例患者在确诊 PCP 前 2~4 d 使用抗肺孢子菌药物, 9 例确诊后使用, 其中 6 例确诊较早(病后 5 d 内), 3 例确诊晚(病后 10~20 d)。2 例死亡后才确诊, 未用抗肺孢子菌药物。死亡 7 例, 3 例为吸毒患者(其中 2 例有多种细菌混合感染), 3 例为确诊晚的老年患者(其中 2 例亦有多种细菌混合感染), 1 例为未能用抗肺孢子菌药物、死亡后确诊的无基础病患者。**结论** 非 HIV 感染 PCP 患者病死率高, 对有干咳、呼吸困难和发热, 且 X 线检查有肺间质病变的患者, 尤其是免疫功能受损患者应注意 PCP 的可能, 及早进行痰或支气管肺泡灌洗液病原学检查。早期诊断、早期治疗及预防其他感染是改善预后的关键。

**【关键词】** 肺炎; 肺孢子菌; HIV 感染

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.064 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2011)16-2023-02

肺孢子菌肺炎(PCP)是严重的机会性感染, 常见于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者。随着肿瘤化疗患者、接受免疫抑制剂治疗的器官移植者、自身免疫性疾病患者等非 HIV 感染免疫功能低下或缺陷人群的扩大, PCP 患者日益增多<sup>[1]</sup>。对本院诊断的 15 例非 HIV 感染 PCP 患者临床特点进行回顾性分析, 结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2007 年 5 月至 2010 年 5 月在本院诊断 HIV 抗体阴性 PCP 患者 15 例, 男 8 例, 女 7 例, 年龄 16~87 岁, 平均 44.3 岁, 80 岁以上 2 例, 70~79 岁 1 例, 60~69 岁 2 例, 50~59 岁 1 例, 30~39 岁 2 例, 30 岁以下 7 例。病种构成: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)3 例, 肺癌 2 例, 血液传播性肺结核并结脑 1 例, 糖尿病肾病 1 例, 系统性红斑狼疮(SLE)1 例, 肾病综合征 1 例, 特发性肺含铁血黄素沉着症 1 例, 减肥后重度营养不良 1 例, 无基础病 1 例, 静脉吸毒 3 例, 其中 1 例合并丙型肝炎, 1 例并金黄色葡萄球菌败血症。病前使用糖皮质激素 7 例, 未用的 8 例中吸毒患者 3 例, 肺癌患者 2 例, 减肥后重度营养不良患者、无基础病患者及糖尿病肾病患者各 1 例。

**1.2 方法** 分析 15 例患者临床表现、实验室检查、X 线特点、治疗及转归。

肺孢子菌检查: 痰或经纤支镜支气管肺泡灌洗液(BALF)涂片经姬姆萨染色, 奥林巴斯超高倍显微系统镜检。

## 2 结果

**2.1 临床表现** 所有患者均有不同程度呼吸困难, 并呈进行性加重, 干咳 10 例, 咳痰 5 例, 均为白黏痰, 12 例有发热, 为中~高热。

**2.2 实验室检查** 血常规: 白细胞计数升高 10 例( $11.4 \sim 16.3$ ) $\times 10^9/\text{L}$ , 正常 5 例, 淋巴细胞比例均下降。

血气分析: 所有患者均有低氧血症( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ), 12 例有呼吸衰竭( $35.2 \sim 57.7 \text{ mmHg}$ ), 12 例  $\text{PaCO}_2$  稍下降( $30.5 \sim 34.3 \text{ mmHg}$ ), 3 例 COPD 患者  $\text{PaCO}_2$  正常。

$\text{CD}_4^+$  T 淋巴细胞: 7 例患者进行了外周血  $\text{CD}_4^+$  T 淋巴细胞测定,  $> 400 \times 10^6/\text{L}$  1 例,  $(250 \sim 390) \times 10^6/\text{L}$  3 例, 3 例

吸毒患者均低于  $250 \times 10^6/\text{L}$ 。

病原学检查: 15 例患者中 5 例痰涂片找到肺孢子菌包囊, 7 例在 BALF 中发现, 3 例在诱导痰及 BALF 中均发现。3 例 COPD 患者、3 例吸毒患者、1 例肺癌患者及糖尿病肾病患者合并其他细菌感染(铜绿假单胞菌 4 例次, 肺炎克雷伯菌 6 例次, 金黄色葡萄球菌 1 例次, 大肠埃希菌 1 例次, 2 例吸毒患者、1 例老年 COPD 患者及糖尿病肾病患者为多种菌混合感染)。

**2.3 X 线检查** 胸片表现为新出现两肺磨玻璃影 6 例, 弥漫斑点状影 3 例, 大片状高密度影 3 例, 网状影 2 例。除 2 例吸毒者外其余 13 例有 CT 检查结果, 均有弥漫性肺间质改变。基础病为肺部疾病者尚有原发病的表现。

**2.4 治疗及转归** 4 例患者(2 例吸毒患者、1 例 SLE 患者及 1 例肾病综合征患者)在确诊 PCP 前 2~4 d 使用抗肺孢子菌药物: 甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲氧唑(TMP/SMZ)口服 1.44 克/次, 隔 8 h 一次, 并予克林霉素静脉滴注, 0.6 克/次, 隔 8 h 一次, 确诊后使用 TMP/SMZ 9 例, 其中 6 例确诊较早(病后 5 d 内), 3 例确诊晚(病后 10~20 d)。上述 13 例患者在抗肺孢子菌治疗的同时予口服泼尼松  $40 \sim 80 \text{ mg/d}$ (存活者每 5 天减半量, 治疗 2~3 周)。2 例死亡后才确诊(1 例为吸毒患者, 另 1 例为无基础病患者), 未用抗肺孢子菌药物。12 例呼吸衰竭患者中 3 例行有创机械通气, 5 例予无创机械通气, 4 例因经济困难等原因未予机械通气治疗。死亡 7 例, 3 例为吸毒患者(其中 2 例有多种细菌混合感染), 3 例为确诊晚的老年患者(其中 2 例亦有多种细菌混合感染), 1 例为无基础病、未能用抗肺孢子菌药物患者。

## 3 讨论

肺孢子菌是广泛定植于人、鼠、猫、犬、兔、猪、马等动物体内的一种机会致病性真菌, 血清学调查结果提示健康人群有 1%~10% 的隐性感染, 发病与年龄、体质状况、免疫功能受损类型或原因有关<sup>[2]</sup>。在非 HIV 感染患者中常见于恶性肿瘤、白血病、器官移植、自身免疫病使用激素和免疫抑制剂治疗的患者。孙岚等<sup>[3]</sup>研究用六亚甲基四胺银(GMS)染色镜检和聚合酶链反应(PCR)方法, 对 851 例非 HIV 感染肺炎患者进行

肺孢子菌感染的流行病学调查,结果 GMS 阳性 123 例 (14.5%),PCR 阳性 202 例 (23.7%);有免疫功能低下表现的肺炎患者肺孢子菌检出率最高,GMS 和 PCR 阳性率分别高达 28.2%和 39.4%;在老龄慢性病患者和无明确免疫受损史、肺感染原因待查患者中亦检出 PCP 患者,GMS 阳性率分别为 8.7%和 10.9%,PCR 阳性率分别为 17.5%和 19.6%。进一步研究表明以肾小球肾炎、肾病综合征等肾病患者并发肺炎时肺孢子菌检出率最高,其次为结缔组织疾病患者、器官移植患者及血液病患者。糖皮质激素治疗是引起机体免疫功能下降的常见原因。Maskell 等<sup>[4]</sup>用 PCR 法检测了 93 例患者的支气管灌洗标本,结果接受糖皮质激素治疗的患者中,44%(8/18)肺孢子菌阳性,未接受糖皮质激素治疗的患者中,12%(9/75)肺孢子菌阳性。研究者认为,糖皮质激素治疗是肺孢子菌携带状态的一个独立危险因素。Yale 等<sup>[5]</sup>调查了 116 例 HIV 阴性的肺孢子菌肺炎患者,使用糖皮质激素的比例为 90.5%,相当于泼尼松剂量的中位数为 30 mg/d,25%的患者使用相当于泼尼松剂量仅 16 mg/d;发生肺孢子菌肺炎前使用糖皮质激素时间的中位数为 12 周,25%的患者使用糖皮质激素仅 8 周。本组使用激素 7 例,4 例患者使用激素时间在 12 周以上,3 例 COPD 患者。用时间不到 2 周,但为极重度 COPD 患者,有研究认为,晚期 COPD(GOLD IV 期)患者的带菌率远高于肺功能正常或轻度损害者 (36.7%,5.3%)。重度营养不良亦为 PCP 高危因素,如本组 1 例年轻女性患者减肥后重度营养不良,而病前并无其他相关病史。另有 1 例年轻女性患者无任何基础病或高危因素,提示无明显免疫功能受损者亦有可能发生 PCP。

PCP 早期临床症状和体征不平行,尤其对于基础病为肺部疾病患者,容易误诊。本组 2 例患者(特发性肺含铁血黄素沉着症患者及血液传播型肺结核患者)在治疗原发病好转后,出现发热、咳嗽、进行性呼吸困难,影像学与原发病很相似,若非及时取痰检查而确诊,很难不认为是原发病复发,尤其是前者。3 例 COPD 患者及 2 例肺癌患者发生 PCP 时 X 线表现亦不典型,曾认为是普通细菌感染、真菌性肺炎、肺癌转移。PCP 确诊有赖于自咳(导)痰、BALF 和各种肺活组织检查标本经特殊染色(姬姆萨染色、哥氏银染色、甲苯胺蓝染色等)镜检找到肺孢子菌包囊或滋养体。新近发展的 PCR 技术显著提高了诊断的敏感性,接近 100%,但需注意无症状携带者也有 17%~20%的阳性率。因此需用实时定量 PCR 技术以鉴别携带者和肺炎患者,无症状携带者肺孢子菌 DNA 多小于 10 copy/tube。最近研究发现,测定血浆 S. adenosylmethionine 的浓度也可用于诊断 PCP<sup>[6]</sup>。本病的治疗时机至关重要,早发现、早治疗,70%~77%患者可治愈,未及时治疗病死率高达 100%。曹彬等<sup>[7]</sup>研究认为 4 种因素(高 ACHE II 评分、合并急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征、延迟诊断、院内感染)是预后不良的危险因素,其中更严重的是延迟诊断。本组 5 例患者在病后 1~2 周才取标本送检,1 周后才发报告,2 例在报告回报前数日已死亡,

未能予抗肺孢子菌治疗。3 例老年(大于 70 岁)患者确诊时间晚,病情进展迅速,虽用 TMP/SMZ,仍于 2~4 d 后死亡。之后作者对 PCP 提高了警惕,并与检验科密切合作(标本送检 2 d 内报告),使 6 例患者在病后 1 周内即得到确诊,及时予抗肺孢子菌治疗,全部治愈。另外作者根据 HIV 阳性 PCP 患者的诊疗经验,对 2 例吸毒患者及 1 例 SLE 患者、1 例肾病综合征患者予经验性抗肺孢子菌治疗,2 例吸毒患者仍因严重免疫功能低下并发多种细菌感染而死亡,另 2 例患者痊愈。本组患者病死率较高,达 46.7%,考虑除诊断不及时外,还与细菌感染(尤其混合感染)有关,8 例患者合并其他细菌感染,4 例为多种细菌混合感染,全部死亡,合并一种细菌感染的 4 例患者中 2 例死亡。

与 HIV 感染患者相比,非 HIV 感染患者 PCP 潜伏期更短(2 周),起病更急,进展更快,病死率更高(30%~60%,而 HIV 感染患者为 10%~20%)<sup>[8]</sup>。因此临床医师对出现干咳、呼吸困难和发热,且 X 线检查有肺间质病变的患者,尤其是免疫功能受损患者,应注意 PCP 的可能,及早进行痰或 BALF 病原学检查。早诊断、早治疗及预防其他感染是改善非 HIV 感染患者 PCP 预后的关键。

#### 参考文献

- [1] 刘永光,郭颖,范礼佩,等. 肾移植术后卡氏肺孢子虫肺炎 29 例临床分析[J]. 南方医科大学学报,2007,27(10): 1520-1521.
- [2] 陈国忠. 肺孢子菌肺炎诊治及研究进展[J]. 中华内科杂志,2009,26(4):230-233.
- [3] 孙岚,黄敏君,安亦军,等. 非艾滋病病毒感染临床病例肺孢子菌肺炎的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2009,30(4):348-351.
- [4] Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study[J]. Thorax, 2003, 58(7):594-597.
- [5] Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy[J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71(1):5-13.
- [6] 励峰,张占卿. 人类免疫缺陷病毒阴性病人 Jiroveci 氏肺孢子菌感染[J]. 世界感染杂志,2007,7(2):157-160.
- [7] 曹彬,王辉,王彭,等. 非 HIV 感染艾滋病患者人肺孢子菌肺炎的临床和预后研究[J]. 中国真菌学杂志,2006,1(1):31-35.
- [8] 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.

(收稿日期:2011-03-31)