

· 病例报告 ·

慢加急性肝功能衰竭合并卡氏肺孢子菌肺炎一例并文献复习

张军昌 王永刚 林芳 牟劲松

【摘要】目的 探讨慢加急性肝功能衰竭合并卡氏肺孢子菌肺炎的临床特征、影像学表现、诊断方法及治疗措施。**方法** 对1例慢加急性肝功能衰竭患者合并卡氏肺孢子菌肺炎的临床资料进行分析并复习相关文献。**结果** 该患者口服免疫抑制剂持续治疗2个月后出现发热、咳嗽、胸闷及呼吸困难, 血液中性粒细胞比例增高, 伴严重低氧血症, 胸部CT显示两肺弥漫性渗出性病变伴毛玻璃样改变, 支气管肺泡灌洗液涂片发现卡氏肺孢子菌。予复方新诺明、甲基强的松龙及其他支持对症治疗, 并调整免疫抑制剂方案, 26 d后痊愈出院。**结论** 慢加急性肝功能衰竭患者免疫抑制剂治疗过程中合并卡氏肺孢子菌肺炎为常见机会性感染, 及时诊断和治疗可取得满意疗效。

【关键词】 慢加急性肝功能衰竭; 卡氏肺孢子菌肺炎; 诊断; 治疗

Reports and documents review of a cases of acute on chronic liver failure complicated with pneumocystis carinii pneumonia Zhang Junchang, Wang Yonggang, Lin Fang, Mu Jinsong. Critical Care Center, the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Mu Jinsong. Email: Jinsongmu@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features, imaging manifestations, diagnosis and treatment of a patient with acute on chronic liver failure (ACLF) complicated with pneumocystis carinii pneumonia (PCP). **Methods** The clinical data of an ACLF patient complicated with PCP were analyzed and related literature were reviewed. **Results** This patient developed fever, cough, chest tightness and dyspnea, and increased proportion of neutrophils and severe hypoxemia occurred after 2 months continuous treatment with oral immunosuppressive agents. Chest CT showed diffused exudative lesions of two lungs with glass-like changes, and pneumocystis carinii was found in bronchoalveolar lavage fluid smears. After treated with SMZ Co, methylprednisolone and other supportive therapy, and adjusted immunosuppressant regimen, the patient was discharged 26 days later. **Conclusion** PCP is a common opportunistic infection during immunosuppressive therapy for patients with ACLF; satisfactory results could be obtained by timely diagnosis and treatment.

【Key words】 Acute on chronic liver failure; Pneumocystis carinii pneumonia (PCP); Diagnosis; Treatment

卡氏肺孢子菌肺炎为一种机会感染性肺部真菌病, 致病菌为耶氏肺孢子菌 (*Pneumocystis jiroveci*, PJ), 自1942年此菌感染人体首次被报道以来, PJ感染发病率逐年上升, 尤其在获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、实体器官移植及肿瘤放化疗患者中多见, 随着人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者增多, PJ所致的卡氏肺孢子菌肺炎

(*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP) 已成为此类患者死亡的主要原因^[1]。关于慢加急性肝功能衰竭患者并发PCP的报告较少, 为提高对慢加急性肝功能衰竭并发PCP的认识、及早诊断、治疗, 本文总结中国人民解放军总医院第五医学中心重症医学中心收治的1例慢加急性肝功能衰竭并发PCP患者, 现将其临床资料报道如下。

一、病例资料

1. 一般临床资料: 患者, 女, 张某, 60岁, 以“乏力、肤黄6余年, 发热、腹泻10 d”于2016年9月16日10:04至本院就诊。2016年7月6日于首都医科大学附属北京友谊医院诊断为“①原发性胆汁性肝硬化失代偿期慢加急性肝功能衰

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.01.016

作者单位: 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心重症医学中心

通信作者: 牟劲松, Email: Jinsongmu@126.com

竭；②免疫性血细胞减少症”，给予静脉输注环磷酰胺、硫普罗宁、胸腺肽，口服泼尼松片（20 mg/次、2次/d），环孢素（75 mg/次、2次/d）等治疗，9月9日停用泼尼松及环孢素。9月6日患者体温最高达39℃；腹泻，为稀水样便，给予莫西沙星抗感染治疗，腹泻好转，但仍发热。于9月19日复查胸部CT提示肺部感染加重，9月23日因呼吸功能衰竭转入本科，行血结核抗体筛查，巨细胞病毒-聚合酶链反应（Cytomegalovirus-polymerase chain reaction, CMV-PCR）及血培养检查均阴性。查体：神志清，呼吸急促， SPO_2 73%（面罩吸氧10 L/min），血压76/53 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），肺部无明显阳性体征。

2. 辅助检查：患者相关实验室指标详见表1；胸部CT及胸片影像见图1。

二、患者诊疗过程及病情演变

2016年9月23日患者诊断为：①原发性胆汁性肝硬化失

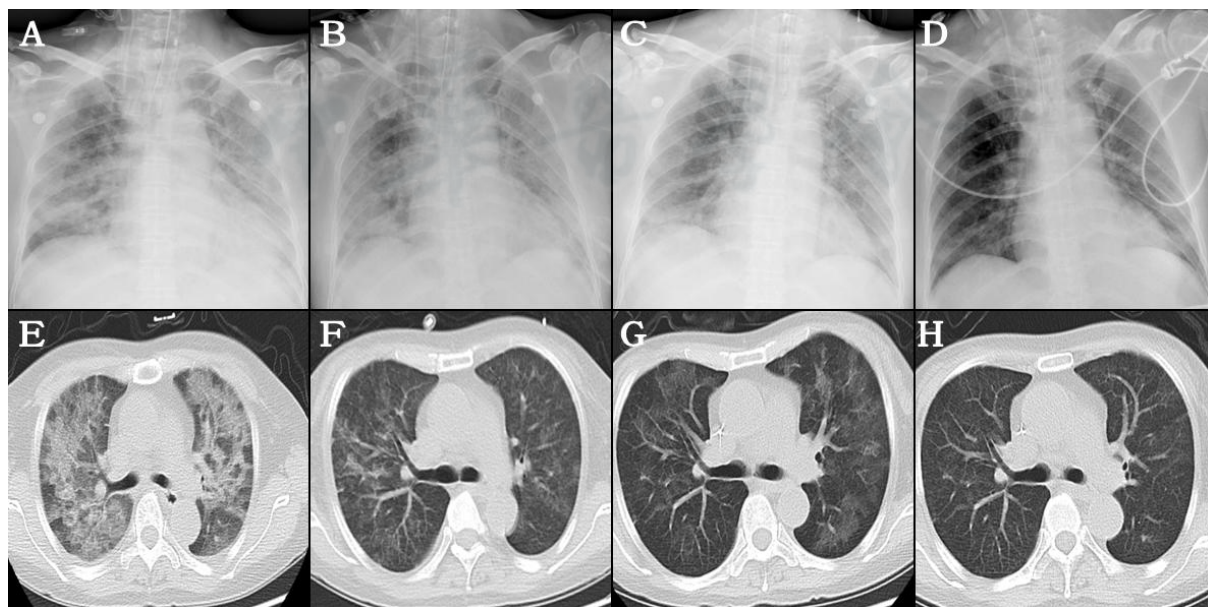
代偿期慢加急性肝功能衰竭；②免疫性血细胞减少症；③肺部感染合并I型呼吸衰竭；④感染性休克。治疗上行气管插管呼吸机辅助通气治疗，给予亚胺培南西司他丁、伏立康唑、复方新诺明片、甲基泼尼龙及抗休克等对症支持治疗。多次行支气管镜检查，于9月26日支气管肺泡灌洗液涂片可见肺孢子菌包囊，肺孢子菌（图2），未见其他病原学证据。调整治疗方案为哌拉西林/他唑巴坦4.5 g/次，1次/8 h、复方新诺明片4片（1.92 g），3次/d、甲基泼尼龙80 mg/d、5 d，40 mg/d、5 d，20 mg/d、11 d。9月26日患者血压正常，复查胸片、胸部CT斑片状阴影逐渐好转（见图1），呼吸机支持条件逐渐下调，9月27日拔除气管插管，复查各项化验指标均好转（见表1），于10月20日出院。

讨论 肝功能衰竭是多种因素引起的肝脏严重损伤。因肝细胞广泛坏死，肝内单核-巨噬细胞系统遭到破坏，补体合成下降，体液、细胞免疫紊乱^[2]，易合并各种感

表1 患者实验室指标动态变化

指标	9月19日	9月23日	9月26日	10月1日	10月5日	10月10日
体温（℃）	38.4	39.3	37.4	37.1	37.0	37.1
白细胞（ $\times 10^9/\text{L}$ ）	21.4	26.4	14.7	14.2	10.7	9.2
中性粒细胞（%）	0.9	0.9	0.7	0.7	0.6	0.6
总胆红素（ $\mu\text{mol/L}$ ）	359.6	389.1	374.2	424.3	416.2	395.6
凝血酶原活动度（%）	25.4	18.9	23.4	26.7	33.1	42.3
G试验（ng/L）	426.1	428.3	402.6	242.5	101.2	80.2
乳酸脱氢酶（U/L）	—	781.0	438.0	305.0	310.0	327.0
C-反应蛋白（mg/L）	112.8	76.6	70.3	41.6	32.1	25.6

注：“—”：数据缺失



注：A～D：分别为患者9月23、24、25、26日入ICU后复查的床旁胸片影像；E：9月19日患者胸部CT影像；F～H：分别为患者9月27日，10月8、15日复查时胸部CT影像

图1 患者胸部CT及胸片

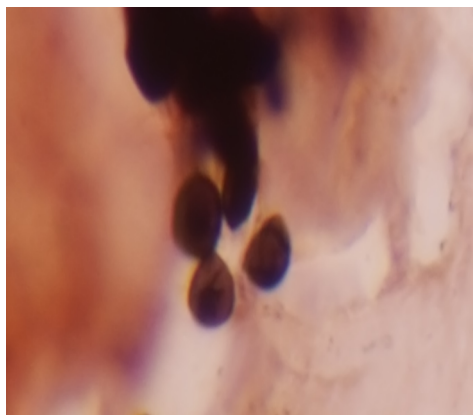


图2 灌洗液涂片发现肺孢子菌(六胺银染色法, $\times 1\,000$)

染。因此,肝功能衰竭后机体免疫力下降,卡氏肺孢子虫就成为机会性致病微生物,以往研究认为其属于原虫,随着对其进一步深入研究发现,发现卡氏肺孢子虫更类似于非细胞的真菌^[3]。因此将感染人的肺孢子虫在国际上重新命名为PJ,其引起的肺炎仍缩写为PCP^[4]。PCP常发生于免疫功能低下患者,病情发展迅速,病死率极高,若不给予治疗3~4周内病死率几乎达100%;经治疗,HIV感染者病死率为5%~10%,合并免疫功能缺陷的肿瘤患者病死率为20%~25%,给予机械通气的HIV感染者病死率则高达60%~90%^[5-6]。在非AIDS患者中PCP发病率为0.01%~1.10%,主要为恶性血液疾病、实体器官移植后和自身免疫病使用激素和免疫抑制剂治疗导致免疫功能受损的患者^[7]。肝功能衰竭患者应用激素治疗后更易并发感染,故早期诊断、早期治疗对肝功能衰竭合并PCP的预后具有决定意义。

PCP患者早期主要表现为咳嗽,主要为干咳,可伴有少量黏痰,随病情进展呼吸困难且进行性加重。患者一般表现为中低度发热,也有高热或超高热,双肺听诊呼吸音低,少有干湿性啰音,并有心动过速等并发症^[8],病情危重者迅速出现低氧血症,甚至出现急性呼吸窘迫综合征,但患者症状与体征严重程度不符。本例患者表现为胸闷、气促进行性加重,迅速出现呼吸功能衰竭,但肺部无明显阳性体征,与文献报道一致。

胸部X线检查早期并无显著表现,而随着病情逐渐恶化,表现为肺门弥漫间质性浸润,可在2~3 d内出现PCP病情加重,影像学表现为显著的囊性空泡、间质浸润、小结节影、纵隔淋巴结肿大甚至肺尖类似结核样渗出等^[9]。有研究认为血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、(1-3) β -D葡聚糖(G试验)以及S-腺苷甲硫氨酸等指标也可作为诊断PCP的参考指标,但诊断特异性及灵敏度都有待提高^[10-13]。本例患者G试验显著增高,CRP、LDH轻度增高,治疗好转后

G试验、CRP、LDH均逐渐下降。故对G试验、CRP、LDH增高,尤其合并呼吸功能衰竭的患者,应注意卡氏肺孢子菌肺炎的可能,其指标变化趋势对疾病预后亦有参考价值。

胸部CT影像学变化较胸部X线更能早期发现异常,主要表现由肺门向外扩展的弥漫性毛玻璃样改变,同时也会呈现斑片状阴影,约50%患者可见支气管充气征。典型病例表现为广泛毛玻璃样阴影,但肺炎及外侧肺野末梢病变较少累及,胸部高分辨CT能提高诊断率^[14]。本例患者胸部CT检查也表现为斑片状阴影并且外侧肺野较少累及,与文献报道一致。

临床只要诊断为PCP,就应给予药物治疗。目前首选药物仍为TMP-SMX,其主要作用机制是抑制PJ叶酸代谢。因叶酸代谢途径受双重阻断,故该药物有杀菌作用,从而治愈疾病。具体用量为:TMP为20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,SMX为100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,均分4次口服,首次口服药物时需加倍剂量,也可静脉滴注。TMP-SMX的不良反通常于治疗后第6~14天出现,有40%患者出现中性粒细胞减少,25%患者出现皮疹,>30%患者伴有发热,10%患者有肝功能异常^[15-16],大部分患者可自行恢复,暂不给予中断治疗,约10%~20%患者因不能耐受而需换药治疗^[17-18]。对出现重度呼吸衰竭患者,应给予肾上腺糖皮质激素,以减轻肺间质炎症反应,改善氧和^[18]。HIV感染者合并中度及重度PCP,应给予肾上腺皮质激素治疗,呼吸衰竭发生率降低50%、病死率降低33%^[19]。成人和青少年机会性HIV感染预防和治疗指南^[20]推荐若HIV感染者被确诊或疑似PCP,如动脉氧分压<70 mm Hg(中重度),推荐使用肾上腺皮质激素治疗,以抑制肺内严重炎症反应。剂量为口服泼尼松,40 mg/次、2次/d,服用共5 d,在第6~10天减至40 mg/d、1次/d,第11天减至20 mg/d^[23]。本例肝功能衰竭患者给予复方新诺明加用甲基泼尼龙静脉滴注80 mg/d,服用5 d,40 mg/d,服用5 d,20 mg/d,服用11 d。经3 d治疗后本例患者临床症状、胸片及肺部CT明显改善。

张进川等^[21]认为卡泊芬净作为棘白菌素类抗真菌药物对PCP治疗也有一定疗效,能抑制葡聚糖合成,影响肺孢子菌囊壁形成,也是基于将肺孢子虫定位于真菌。卡泊芬净适合于老年患者、SMZco治疗无效或存在严重药物不良反应者、PCP合并真菌感染或不能鉴别PCP与霉菌肺炎的危重患者^[19]。Annaloro等^[22]采用卡泊芬净成功治疗(首次70 mg/d,以后50 mg/d,1周后递减剂量)血液病骨髓移植合并PCP患者^[20]。本例患者未给予卡泊芬净治疗,主要原因是患者无真菌感染证据且复方新诺明治疗有效,且未发生不良反应。

综上所述,各类免疫功能低下患者均可并发PCP,同样,肝功能衰竭患者免疫力低下若再给予免疫抑制剂治

疗,也易并发PCP。因病情进展迅速,病死率高,提高治愈率主要依靠早期诊断,需要临床医生给予足够重视及警惕。若患者主要表现为气短、呼吸困难,动脉氧分压降低,胸部CT呈毛玻璃样改变,并合并免疫力低下的基础疾病,更应该高度可疑,临床上可早期给予SMZco。若3 d后患者临床症状明显好转,可考虑临床诊断PCP,同时监测G试验、CRP、LDH等指标变化趋势,对判断疾病预后可能有参考作用。因此,临床医生仍需加强对PCP的认识,及时发现、及早治疗,降低其病死率。

参 考 文 献

- [1] 王凤梅,赵爱阳,金进顺. 肺孢子虫肺炎临床研究进展[J]. 临床肺科杂志,2014,19(7):1315-1317.
- [2] 于飞. 27例肝衰竭患者合并合并侵袭性真菌感染的临床研究[J]. 中国医药导刊,2012,14(2):194-195, 197.
- [3] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the *fungi*[J]. Nature,1988,334(6182):519-522.
- [4] Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans[J]. Emerg Infect Dis,2002,8(9):891-896.
- [5] Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome[J]. Clin Infect Dis,2002,34(8):1098-1107.
- [6] Bollee G, Sarfati C, Thiery G, et al. Clinical picture of pneumocystis carinii pneumonia in cancer patients[J]. Chest,2007,132(4):1305-1310.
- [7] 赵伟业,刘学东. 肾病综合征合并卡氏肺孢子菌肺炎3例报告并文献复习[J]. 临床肺科杂志,2013,18(1):73-75.
- [8] Lu JJ, Lee CH. *Pneumocystis pneumonia*[J]. J Formos Med Assoc,2008,107(11):830-842.
- [9] Miller RF, Huang L, Walzer PD. *Pneumocystis pneumonia* associated with human immunodeficiency virus [J]. Clin Chest Med,2013,34(2):229-241.
- [10] Emad A, Emad V. The value of BAL fluid LDH level in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2008,134(4):489-493.
- [11] Sage EK, Noursadeghi M, Evans HE, et al. Prognostic value of C-reactive protein in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [J]. Int J STD AIDS,2010,21(4):288-292.
- [12] Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1-3) -beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Clin Infect Dis,2011,53(2):197-202.
- [13] Wang P, Huang L, Davis JL, et al. A hydrophilic-interaction chromatography tandem mass spectrometry method for quantitation of serums-adenosylmethionine in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. Clin Chim Acta,2008,396(1-2):86-88.
- [14] 曹国洪,许顺良,许乙凯,等. 白血病并发肺部卡氏肺囊虫肺炎的CT表现分析[J]. 浙江医学,2007,29(10):1126-1128.
- [15] Fisk M, Sage EK, Edwards SG, et al. Outcome from treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with co-trimoxazole[J]. Int J STD AIDS,2009,20(9):652-653.
- [16] Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, et al. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study[J]. J Antimicrob Chemother,2009,64(6):1282-1290.
- [17] 何娟,李洁,李丽云. 恶性血液病并发卡氏肺孢子菌肺炎4例[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(5):391-393.
- [18] 蒋旭琴,胡晓文,梅晓冬. 肾移植术后合并卡氏肺孢子菌肺炎1例报告并文献复习[J]. 临床肺科杂志,2011,16(11):1678-1680.
- [19] Miller RF, Huang L, Walzer PD. *Pneumocystis pneumonia* associated with human immunodeficiency virus [J]. Clin Chest Med,2013,34(2):229-241.
- [20] Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep,2009,58(RR-4):201-207.
- [21] 张进川,戴建业,樊谨,等. 卡泊芬净治疗老年卡氏肺孢子菌肺炎一例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(7):463-465.
- [22] Annaloro C, Della Volpe A, Usardi P, et al. Caspofungin treatment of *Pneumocystis pneumonia* during conditioning for bone marrow transplantation[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2006,25(1):52-54.

(收稿日期: 2018-04-18)

(本文编辑: 孙荣华)

张军昌,王永刚,林芳,等. 慢加急性肝功能衰竭合并卡氏肺孢子菌肺炎一例并文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(1):81-84.