

·短篇论著·

50例获得性免疫缺陷综合征合并耶氏肺孢子菌肺炎患者
急诊处置分析李丽¹ 李辉¹ 杨松¹ 梁再燕¹ 易萌² 王凌航¹

【摘要】目的 提高对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并耶氏肺孢子菌肺炎(PCP)急诊处置能力。**方法** 对2017年11月至2019年2月首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊收治的50例AIDS合并PCP患者流行病学特点、临床表现、实验室指标检查、影像学特征等临床资料进行总结。给予入组患者甲氧苄氨嘧啶磺胺甲基异噁唑(TMP-SMZ)或联合糖皮质激素治疗,分别于治疗前、治疗后6 h、12 h、24 h、48 h和72 h抽取动脉血进行血气分析,监测治疗前后不同时间点氧分压(PaO₂)、肺泡-动脉氧分压差(A-aDO₂)和氧合指数(OI)动态变化,评估急诊处置效果。**结果** 50例患者中36例有明确的流行病学史,以发热、干咳和进行性呼吸困难为主要表现;外周血淋巴细胞及CD4⁺T淋巴细胞计数显著降低;胸部CT主要表现为弥漫性磨玻璃影。支气管肺泡灌洗液六胺银染色阳性9例。47例患者给予TMP-SMZ联合静脉或口服糖皮质激素治疗,其余3例单独给予TMP-SMZ治疗。经急诊处置后,患者PaO₂和OI随治疗时间延长而提升,而A-aDO₂随治疗时间延长而降低。**结论** AIDS合并PCP有典型的流行病学特点、临床和影像学表现,一旦临床考虑合并PCP,应尽早使用TMP-SMZ,以降低病死率。TMP-SMZ联合糖皮质激素治疗重症PCP患者疗效确切。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 肺孢子菌肺炎; 甲氧苄氨嘧啶磺胺甲基异噁唑; 糖皮质激素; 急诊处置

Analysis of emergency management of 50 acquired immunodeficiency syndrome patients with pneumocystis carinii pneumonia Li Li¹, Li Hui¹, Yang Song¹, Liang Zaiyan¹, Wang Linghang¹. ¹Department of Emergency Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Department of Blood Transfusion, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Wang Linghang, Email: 13611176751@163.com

【Abstract】Objective To improve the emergency management of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients complicated with pneumocystis carinii pneumonia (PCP). **Methods** From November 2017 to February 2019, the clinical data including epidemiology, clinical symptoms, laboratory examination and imaging features of 50 AIDS patients complicated with PCP admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were collected and analyzed, respectively. All patients were treated with trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMZ) or glucocorticoid. Blood gas analysis was performed before treatment and after 6 h, 12 h, 24 h, 48 h and 72 h of treatment, respectively. Dynamic changes of oxygen partial pressure (PaO₂), alveolar arterial oxygen partial pressure difference (A-aDO₂) and oxygenation index (OI) at different time points before and after treatment were analyzed to evaluate the effect of emergency treatment. **Results** Among the 50 cases, 36 cases had a clear epidemiological history characterized by fever, dry cough and progressive dyspnea. The absolute counts of T lymphocytes and CD4⁺T lymphocytes in peripheral blood were significantly declined. The computed tomography (CT) of chest indicated diffuse ground glass opacity. Nine cases were methenamine silver-stained positive in bronchoalveolar lavage fluid.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.013

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治国家科技重大专项(No. 2017ZX10103004); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2015-3-109)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊¹; 100700 北京, 中国人民解放军总医院第七医学中心输血科²

通信作者: 王凌航, Email: 13611176751@163.com

There were 47 cases who were treated with TMP-SMZ combined with intravenous or oral glucocorticoid, while the remaining 3 cases with treatment of TMP-SMZ alone. After emergency management, PaO_2 and OI increased with the treatment time, whereas A-aDO_2 decreased. **Conclusions** AIDS complicated with PCP had typical epidemiological characteristics, clinical and imaging manifestations. TMP-SMZ should be used as early as possible to reduce the mortality once clinical PCP is considered. TMP-SMZ combined with corticosteroid is effective in the treatment of patients with severe PCP.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Pneumocystis pneumonia; Trimethoprim sulfamethoxazole; Glucocorticoid; Emergency management

47例患者给予TMP-SMZ联合静脉或口服糖皮质激素治疗,其余3例单独给予TMP-SMZ治疗。经急诊处置后,患者 PaO_2 和 OI 随治疗时间延长而提升,而 A-aDO_2 随治疗时间延长而降低。AIDS合并PCP有典型的流行病学特点、临床和影像学表现,一旦临床考虑合并PCP,应尽早使用TMP-SMZ,以降低病死率。TMP-SMZ联合糖皮质激素治疗重症PCP患者疗效确切。

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的一种严重的传染性疾病。HIV主要侵犯 CD4^+ T淋巴细胞,人体细胞免疫功能受到严重破坏,易发生各种严重机会性感染而死亡。耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)作为AIDS患者最常见的机会性感染,其导致的呼吸功能衰竭成为临床工作中常见的急危重症之一,病死率达11%~53%^[1]。因此,快速识别PCP并及时准确处理对于AIDS患者预后至关重要。为进一步提高AIDS合并PCP的急诊处置能力,本研究对首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊2017年11月至2019年2月收治的50例AIDS合并PCP的临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊于2017年11月至2019年2月收治的50例AIDS合并PCP患者的临床资料。

50例AIDS患者均符合中华医学会感染病学分会艾滋病学组2018版《艾滋病诊疗指南》^[2]。

PCP诊断标准:①起病亚急性,伴有发热、干咳、胸闷,呼吸困难逐渐加重;②肺部阳性体征少,体征与疾病症状严重程度不成比例;③胸部影像学检查示双肺弥漫性网状结节样间质浸润;④血气分析提示低氧血症,严重病例提示呼吸功能衰竭;⑤实验室检查血乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)明显升高($> 5\,000\text{ mg/L}$);⑥病原学检查支气管肺泡灌洗液(bronchial alveolar lavage, BALF)

见到肺孢子菌的包囊或滋养体。排除标准:①年龄 < 15 岁;②妊娠、哺乳期妇女;③急诊未行治疗的PCP患者。

二、方法

收集患者的人群特征、流行病学、临床表现、实验室检查、胸部CT影像学特征等资料。对所有患者进行甲氧苄氨嘧啶磺胺甲基异噁唑(TMP15-20/SMZ75-100) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,3次/d、口服;中至重度患者[即:动脉血氧分压(PaO_2) $< 70\text{ mmHg}$ 或肺泡-动脉血氧分压差(alveolar arterial oxygen partial pressure difference, A-aDO_2) $> 35\text{ mmHg}$]($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$),早期口服或静脉滴注激素治疗:强的松片40 mg ,2次/d、口服或静脉滴注甲基强的松龙80 mg ,1次/d。其他治疗措施包括氧气吸入、维持水电解质酸碱平衡、营养支持治疗及其他机会性感染治疗。

分别于治疗前、治疗后6 h、12 h、24 h、48 h和72 h抽取患者动脉血进行血气分析,检测动脉血 PaO_2 、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)水平,计算 A-aDO_2 及氧合指数(oxygenation index, OI)值。其中 A-aDO_2 (mmHg) = 吸入氧浓度 \times ($\text{Patm} - \text{PH}_2\text{O}$) - (动脉 $\text{PaCO}_2/0.8$) - 动脉 PaO_2 。其中 $\text{Patm} = 760\text{ mmHg}$, $\text{PH}_2\text{O} = 47\text{ mmHg}$; $\text{OI} = \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (吸入氧浓度)。

三、数据处理

应用SPSS 22.0软件进行数据描述,Graphpad Prism 5.0作图。计量资料符合正态分布(血红蛋白、淋巴细胞百分比、总蛋白、白蛋白)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布(年龄、降钙素原、C-反应蛋白、LDH、 CD4^+ T、 CD8^+ T、 $\text{CD4}/\text{CD8}$)以中位数M(P25, P75)表示;计数资料以百分比(%)表示。

结 果

一、入组患者的基本资料

50例AIDS合并PCP患者中,其中以PCP起病为首发表现者40例(80%);男性45例(90%),女性5例(10%);年龄36(30~48)岁。传播途径:性接触史者33例(66%),吸毒史者1例(2%),输血史者1例(2%),母婴传播者1例(2%),其余14例(28%)感染

途径不明。

二、入组患者的临床表现

50例AIDS合并PCP患者均有咳嗽、呼吸困难症状，其中发热者44例（88%），体温37.5℃~39.3℃，咯痰者4例（8%），胸痛者4例（8%），体重下降者46例（92%）。快速序贯器官衰竭评分（quick sequential organ failure assessment, qSOFA）均为1分，肺部体征不明显，肺部听诊可闻及干湿性啰音患者4例（8%）。发病至确诊时间为14（8~27）d。

三、实验室指标检查

50例AIDS合并PCP患者外周血常规检查白细胞计数正常者26例（52%），升高者15例（30%） $[(10.22 \sim 14.55) \times 10^9/L]$ ，降低者9例（18%） $[(1.77 \sim 3.51) \times 10^9/L]$ 。淋巴细胞计数 $(0.98 \pm 0.47) \times 10^9/L$ ，CD4⁺T淋巴细胞计数14（6~39）个/ μl ，所有患者CD4⁺/CD8⁺T均降低。血气分析提示低氧血症，其中47例（94%）为I型呼吸功能衰竭；LDH升高者48例（32%）。50例AIDS合并PCP患者临床特征见表1。

表1 50例AIDS合并PCP患者的临床特征

临床特征	数值
人口学特征	
年龄 [M (P25, P75), 岁]	36 (30~48)
性别 (男/女, 例)	45/5
临床症状 [例 (%)]	
发热	44 (88)
咳嗽	50 (100)
咯痰	4 (8)
呼吸困难	50 (100)
胸痛	4 (8)
体重下降	46 (92)
qSOFA	1 (100)
实验室检查	
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	126.4 \pm 15.96
L% ($\bar{x} \pm s$)	15.81 \pm 9.21
TP ($\bar{x} \pm s$, g/L)	71.91 \pm 8.67
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	32.39 \pm 4.75
LDH [M (P25, P75), U/L]	489.8 (377.9~558.7)
PCT [M (P25, P75), ng/ml]	0.19 (0.08~0.51)
CRP [M (P25, P75), mg/dl]	63.2 (37.23~85.55)
CD4 ⁺ T [M (P25, P75), 个/ μl]	14 (5.75~39)
CD8 ⁺ T [M (P25, P75), 个/ μl]	366.0 (234.5~584.5)
CD4/CD8 [M (P25, P75), %]	0.04 (0.02~0.07)

注：Hb：血红蛋白（hemoglobin）；L：淋巴细胞（lymphocyte）；TP：总蛋白（totalprotein）；ALB：白蛋白（albumin）；LDH：乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase）；CRP：C-反应蛋白（C-reactive protein）；PCT：降钙素原（procalcitonin）

四、影像学检查

50例患者胸部CT主要表现为以肺门为中心，双肺小叶性肺泡和间质浸润，呈弥漫磨玻璃影，其中合并网格影患者10例（20%），实变影患者16例（32%）、肺气肿患者3例（6%）、气胸患者1例（2%）。

五、治疗

50例患者均给予口服TMP-SMZ治疗，47例（94%）患者静脉或口服糖皮质激素治疗，仅3例（6%）未使用。于本院急诊停留时间16.5（10.0~24.3）h，经急诊处置后各时间点PaO₂、OI随治疗时间增加而提升，A-aDO₂随治疗时间增加而降低，见图1。

六、随访

50例患者中31例（62%）行BALF送检，其中9例（18%）BALF病理见六胺银染色阳性病原体，19例（38%）因拒绝或病情不允许而未行支气管镜检查。因此，9例为确诊病例，41例为临床诊断病例。经入院后进一步治疗，46例（62%）患者好转出院，1例（2%）患者自动出院，3例（6%）患者死亡，死亡原因为呼吸功能衰竭。

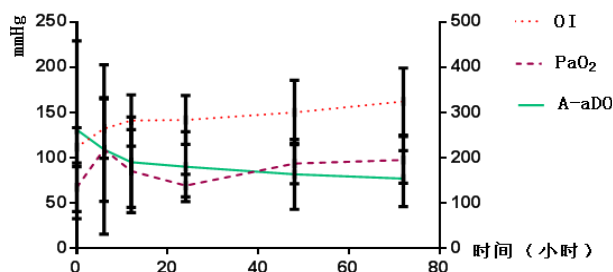


图1 50例AIDS合并PCP患者氧合改善时间动力学

讨论

AIDS患者因CD4⁺T细胞耗竭，细胞免疫功能缺陷，极易发生各种机会性感染。目前PCP仍是AIDS晚期最常发生的机会感染之一，也是主要的死亡原因。在20世纪80年代末，约有75% HIV-1感染者发生PCP^[3]。PCP病原体为人耶氏肺孢子菌，其可寄生于健康人的肺泡内，正常机体通过巨噬细胞的吞噬作用和T细胞免疫反应可将其从体内清除。在免疫功能严重受损的患者中，孢子菌可在肺泡内大量繁殖，直接损伤肺泡上皮细胞，肺泡表面活性物质大量减少，使肺部顺应性下降，同时阻塞肺部毛细血管，致使肺间质增厚、气血交换障碍，最终导致患者呼吸衰竭^[4-6]。因此，早期识别PCP，避免误诊，对AIDS患者预后具有重要意义。

PCP典型临床表现为干咳、发热和呼吸困难三联征，查体多无阳性体征。临床症状与体征不平行是本病的重要

特征^[7]。与之相符,本研究PCP患者临床表现缺乏特异性,均有不同程度的干咳、发热和呼吸困难,咯痰和胸痛少见。研究认为CD4⁺T水平和肺孢子的体内负荷呈负相关^[8]。本院50例AIDS合并PCP患者CD4⁺T细胞为14(6~37)个/ μ l;其中42例(84%)患者CD4⁺T细胞<50个/ μ l,5例(10%)患者CD4⁺T细胞50~100个/ μ l,2例(4%)患者CD4⁺T细胞为100~200个/ μ l。因此,当AIDS患者CD4⁺T<100个/ μ l时,要警惕合并PCP可能。PCP的典型胸部影像学表现多为双肺弥漫性磨玻璃样渗出影或肺泡实变影,可见弥漫网状或结节影^[9],少数可出现肺气肿、胸腔积液或气胸。病灶往往呈“蝶翼状”沿肺门分布,随病情逐渐累积全肺。本研究50例患者均为AIDS较晚期患者,病变已累积双肺,表现为双肺弥漫磨玻璃样渗出影,与上述研究一致。

病原学检查是确诊PCP的金标准,通过咯深部痰、BALF及肺活组织病理检查等方法检出肺孢子菌包囊或滋养体即可获得病原学确诊,但PCP患者多为干咳,深部痰液少,痰检阳性率低,BALF或肺活组织病理检查PCP检出率达90%以上^[10-11],但部分患者病情无法耐受有创检查。本研究31例(62%)行支气管肺泡灌洗,其中9例BALF检出肺孢子菌而确诊,其余病例均为临床诊断。

PCP治疗首选方案甲氧苄氨嘧啶磺胺甲基异噁唑(TMP-SMZ),其作用靶点为二氢叶酸合成酶/还原酶,通过干扰叶酸的代谢,对肺孢子菌起到杀灭作用。如果能尽早诊断和治疗,可显著降低病死率。但近年来发现该疗效降低,耐药率上升^[12],且有些患者因磺胺类药物的毒副作用及禁忌证而不能应用。另外,棘白菌素类抗真菌药物如卡泊芬净作为二线抗PCP推荐药物,通过抑制葡聚糖合成,影响肺孢子菌囊壁形成而杀灭肺孢子菌^[13]。有研究报道^[14-15]卡泊芬净联合TMP-SMZ可提高PCP治疗的有效率,起效快且不良反应少。但该药费用较高,临床上受到一定限制^[16]。此时可选择替代药物如克林霉素,易获得、不良反应少,可用于PCP患者的抢救治疗^[17]。糖皮质激素能抑制PCP导致的肺间质炎症反应,减少渗出,减轻纤维化,改善换气功能有一定疗效。激素治疗可以降低住院患者病死率及出院后6个月的病死率^[18],中、重度PCP患者推荐使用^[19-20]。本组病例发病到确诊时间为14(8~27)d,外院多数诊断为肺部感染、肺结核,至本院急诊就诊时多数为重症PCP,属于中重度呼吸功能衰竭。50例患者于本院急诊停留时间16.5(10.0~24.3)h,临床诊断后予以TMP-SMZ或联合糖皮质激素治疗。本研究显示,经急诊处置后患者PaO₂和OI随治疗时间增加而提升,而A-aDO₂随治疗时间增加而降低,初步显示出较好疗效。因3项指标受多种因素的影响,故尚需扩大样本量进一步对相关指标进行动态分析。

综上所述,AIDS合并PCP在流行病学、临床特征、影

像学改变及实验室检查均有其发病特点。对于存在流行病学史的患者,如胸部影像学出现肺部弥漫性病变时,应警惕合并PCP可能,以尽早明确诊断,避免延误治疗;中重症PCP患者应用TMP-SMZ联合糖皮质激素疗效确切。

参 考 文 献

- [1] Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease[J]. Clin Microbiol Rev,2012,25(2):297-317.
- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 中华内科杂志,2018,57(12):867-884.
- [3] Hay JW, Osmond DH, Jacobson MA. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,1988,1(5):466-485.
- [4] Langevin B, Saleh M. Radiological presentation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia mimicking bacterial pneumonia[J]. BMJ Case Rep,2016,2016:bcr2016215207.
- [5] Blaas S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune diseases[J]. Zeitschrift Fur Rheumatologie, 2017,76(9):761-766.
- [6] Liu Y, Su L, Jiang SJ, et al. Risk factors for mortality from *pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in non-HIV patients: a meta-analysis[J]. Oncotarget,2017,8(35):59729-59739.
- [7] Krajicek BJ, Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Clin Chest Med,2009,30(2):265-278.
- [8] Iriart X, Witkowski B, Courtais C, et al. Cellular and cytokine changes in the alveolar environment among immunocompromised patients during *Pneumocystis jirovecii* infection[J]. Med Mycol,2010,48(8):1075-1087.
- [9] Lu PX, Deng YY, Liu ST, et al. Correlation between imaging features of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonitis (PCP), CD4(+) T lymphocyte count, and plasma HIV viral load: A study in 50 consecutive AIDS patients[J]. Quant Imaging Med Surg,2012,2(2):124-129.
- [10] 李勇,卢洪洲. 艾滋病合并侵袭性肺真菌病的诊治[J]. 中国真菌学杂志,2011,6(4):247-251.
- [11] 陈佳宁,蒋萍,郑洪,等. 支气管肺泡灌洗对卡氏肺孢子虫肺炎的诊断价值[J]. 天津医药,2013,41(3):271-272.
- [12] Ponce CA, Chabe M, George C, et al. High prevalence of *pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations in patients with a first episode of *pneumocystis pneumonia* in Santiago, Chile, and clinical response to trimethoprim-sulfamethoxazole therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother,2017,61(2):e01290-16.
- [13] Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin[J]. Clin Infect Dis,2003,36(11):1445-1457.
- [14] 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.
- [15] Park JW, Curtis JR, Moon J, et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for *pneumocystis pneumonia* in patients with

- rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids[J]. *Ann Rheum Dis*,2018,77(5):644-649.
- [16] Cushion MT, Collins MS. Susceptibility of *Pneumocystis* to echinocandins in suspension and biofilm cultures[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2011,55(10):4513-4518.
- [17] 王玺, 王广发, 金哲, 等. 克林霉素联合伯氨喹补救治疗非HIV感染的肺孢子菌肺炎患者的效果[J]. *中华医学杂志*,2017,97(22):1734-1736.
- [18] Newberry L, O'Hare B, Kennedy N, et al. Early use of corticosteroids in infants with a clinical diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Malawi: a double-blind, randomised clinical trial[J]. *Paediatr Int Child Health*,2017,37(2):121-128.
- [19] Li H, Huang H, He H. Successful treatment of severe *Pneumocystis* pneumonia in an immunosuppressed patient using caspofungin combined with clindamycin: a case report and literature review[J]. *BMC Pulm Med*,2016,16(1):144.
- [20] Kim WY, Sung H, Hong SB, et al. Predictors of high flow nasal cannula failure in immunocompromised patients with acute respiratory failure due to non-HIV *pneumocystis* pneumonia[J]. *J Thorac Dis*,2017,9(9):3013-3022.
- (收稿日期: 2019-06-05)
(本文编辑: 孙荣华)

李丽, 李辉, 杨松, 等. 50例获得性免疫缺陷综合征合并耶氏肺孢子菌肺炎患者急诊处置分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2020,14(1):73-77.