

1 例食管鳞癌放化疗患者合并肺孢子菌肺炎的病例分析

赵妍¹ 李燕² (通讯作者)

(1.延边大学 吉林延吉 133000; 2.延边大学附属医院呼吸与危重症医学科 吉林延吉 133000)

【摘要】目的 提高对非HIV感染耶氏肺孢子菌肺炎患者的诊治和认识。方法 对1例我院确诊非HIV感染耶氏肺孢子菌肺炎患者的临床表现、实验室检查、CT影像学特点、治疗及依从性等临床资料进行回顾及讨论。结论 该患以发热、气短为主要症状,病情进展迅速,存在呼吸衰竭,实验室检查及影像学特点可明确诊断为耶氏肺孢子菌肺炎,口服复方磺胺甲噁唑联合小剂量泼尼松治疗效果良好,治疗期间需监督用药。

【关键词】耶氏肺孢子菌肺炎; 耶氏肺孢子菌; 诊治

Case analysis of a patient with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radiotherapy and chemotherapy complicated with Pneumocystis pneumonia

Zhao Yan¹ Li Yan² (corresponding author)

(Yanbian University, Yanji, Jilin 133000;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Objective To improve the diagnosis, treatment, and understanding of non HIV infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia. Method: The clinical manifestations, laboratory tests, CT imaging characteristics, treatment, and compliance of a patient diagnosed with non HIV infected Pneumocystis jirovecii pneumonia in our hospital were reviewed and discussed. Conclusion: The main symptoms of the patient are fever and shortness of breath, with rapid progression of the condition and respiratory failure. Laboratory tests and imaging characteristics can clearly diagnose Pneumocystis jirovecii pneumonia. Oral compound sulfamethoxazole combined with low-dose prednisone has good therapeutic effects, and medication should be supervised during the treatment period.

Keywords Pneumocystis jirovecii pneumonia Pneumocystis jirovecii diagnosis and treatment

一、引言

食管鳞癌(esophageal squamous carcinoma)是一种常见的消化系统恶性肿瘤,放化疗是其主要的治疗手段之一,然而放化疗会使免疫细胞如CD4+T淋巴细胞数量减少、活性下降,从而显著抑制患者的免疫功能,增加机会性感染的可能性。耶氏肺孢子菌(Pneumocystis Jirovecii, PJ)是条件致病菌,宿主健康时不致病,一旦宿主免疫功能低下,如HIV感染、恶性肿瘤放化疗、器官移植、糖皮质激素长期使用后等,便在肺泡内大量生长和繁殖,从而引起耶氏肺孢子菌肺炎(Pneumocystis Jirovecii pneumonia, PJP)。近年来,HIV感染PJP的发病率显著下降,非HIV感染PJP的发病率及病死率显著升高(病死率高达35%~55%),与HIV感染的PJP患者相比,非HIV感染的PJP患者起病更加迅速、死亡率更高¹。现对我院1例食管癌放化疗合并肺孢子菌肺炎患者的临床资料进行病例分析及文献复习。

二、病例资料

患者,男,54岁,以间断发热伴咳嗽6天为主诉入院。该患6天前食管鳞癌放化疗联合免疫治疗后出现间断发热伴咳嗽,以干咳为主,最高体温39.5℃,于当地医院行哌拉西林钠他唑巴坦钠及左氧氟沙星抗感染治疗后体温仍高,行胸部CT示“1.食管中段管壁增厚;2.双肺多发炎症;3.纵隔淋巴结略大;4.左侧锁骨淋巴结肿大;5.双侧胸膜增厚”,行痰培养检出耶氏肺孢子菌,考虑肺孢子菌肺炎,当地医院建议转入上级医院进一步诊治,故以“肺孢子菌肺炎”为诊断收入我科。糖尿病病史10年,平素皮下注射胰岛素(诺和锐早中晚各10单位,甘精胰岛素晚15单位)降糖治疗,自述血糖控制尚可;高血压病史10年,血压最高150/95mmHg,平素口服硝苯地平片降压,自述血压控制尚可;诊断食管鳞癌8个月,行放化疗联合免疫治疗(白蛋白紫杉醇+顺铂6周期,替雷利珠单抗4次);无药物及食物过敏史,无旅行

史,无冶游史,无禽类接触史等。入院查体:血压121/87mmHg,体温36.8℃,脉搏110次/分,呼吸频率18次/分,咽略充血,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,双下肢无水肿。入院初步诊断:1.肺孢子菌肺炎 2.食管鳞癌放疗后 3.2型糖尿病 4.高血压2级 很高危。

三、诊疗经过

患者入院后行相关化验:血气分析:FiO₂ 21%,PH 7.44,PO₂ 75mmHg,PCO₂ 35mmHg,HCO₃ 23.8mmol/L,Na⁺ 130mmol/L,K⁺ 3.9mmol/L,Glu 22.0mmol/L,Lac 2.3mmol/L,SO₂ 96%;炎症四项:降钙素原<0.1ng/ml,C反应蛋白141.00mg/L,血清淀粉样蛋白A 240.6mg/L,白介素-6 7.7pg/ml;血常规:白细胞计数6.81×10⁹/L,中性粒细胞计数5.88×10⁹/L,淋巴细胞计数0.61×10⁹/L;血沉37mm/h;T细胞分析:CD4+T淋巴细胞计数192个/ul,CD8+T淋巴细胞计数408个/ul,CD4/CD8 0.47。相关化验表明肺孢子菌肺炎诊断明确,给予经验性抗感染(复方磺胺甲噁唑)、维持电解质平衡、吸氧、控制血压及血糖、对症支持治疗后,患者仍有间断发热、咳嗽,抗感染治疗后症状未见明显改善考虑以下原因:1.合并其他病原体感染,如结核、细菌、病毒、非典型病原体等,以至于抗感染药物覆盖不足,需进一步病原学检查;2.病原体耐药,需行药敏试验;3.疾病进展,感染并发症形成,如肺脓肿、菌血症等,加大治疗难度,需提高抗生素梯度;4.机体免疫功能抑制,除放疗外患有其他免疫系统疾病,如间质性肺炎等,可能导致治疗反应慢,治疗周期延长,需进一步行相关免疫指标检查。为明确是否感染其他病原体及判断疾病是否进展或合并其他免疫系统疾病,行相关病原学及免疫学检查:肺炎支原体IgM抗体27.86AU/ml,肺炎衣原体IgM抗体2.52AU/ml;乙型流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感I型病毒、副流感III型病毒、甲型流感病毒均阴性;新型冠状病毒核酸定性检测阴性;痰抗酸染色阴性,痰真菌涂片阴性,痰一般细菌涂片见少量杂菌,痰普通细菌培养48小时未生长致病菌;免疫球蛋白及补体未见异常,抗中性粒细胞胞浆抗体、抗组织细胞抗体、抗类风湿因子均阴性。完善相关化验后发热原因仍考虑肺孢子菌肺炎可能性大,继续当前治疗。治疗期间患者出现胸闷、气短,活动后显著,复查血气分析:FiO₂ 37%,PH 7.40,PO₂ 67mmHg,PCO₂ 29mmHg,HCO₃ 18.0mmol/L,Na⁺ 122mmol/L,K⁺ 4.6mmol/L,Glu 22.9mmol/L,Lac 2.3mmol/L,SO₂ 93%,氧合指数181,复查胸部薄层CT:

双肺新出现多发片状、斑片状磨玻璃影,复查炎症四项:降钙素原<0.29ng/ml,C反应蛋白141.80mg/L,血清淀粉样蛋白A 262.2mg/L,白介素-6 6.4pg/ml,行纤维支气管镜检查示:双肺各级支气管黏膜光滑,支气管内可见少许泡沫样痰,未见新生物及管腔狭窄,肺泡灌洗液病原学检查示耶氏肺孢子菌阳性,复查相关检查及化验后发现炎症指标较前升高,氧合功能下降及肺内感染病灶增大,提示疾病进展,但肺泡灌洗液未检出其他病原体,进一步追问病史及查看药瓶发现患者复方磺胺甲噁唑自行减量(日4次服用,患者自行改为日3次服用),考虑抗感染效果差,现联合激素(泼尼松40mg Bid)及米卡芬净(100mg Bid)抗炎治疗,并对患者进行全程的用药监护、用药教育,确保治疗效果的安全性、有效性的同时提高患者的依从性。一周后复查胸部CT提示肺内病灶明显缩小,咳嗽较前明显减轻,不再发热,无胸闷、气短,说明该患者治疗效果佳。

四、讨论

5.1 诊断

调查数据显示在CD4+T淋巴细胞计数低于200个/ul的HIV感染者中,PJP的发病率显著升高(发病风险增加10-20倍)³,随着高效抗逆转录病毒药物的应用以及艾滋病预防性治疗的推广,HIV感染者的发病率较前明显下降²。恶性肿瘤放疗、器官移植、糖皮质激素过度使用等导致CD4+T淋巴细胞计数低于200个/ul的非HIV感染者中,PJP发病风险与HIV-PJP患者相当。所以,当免疫缺陷患者淋巴细胞计数下降,尤其是CD4+T淋巴细胞计数低于200个/ul时,应高度警惕PJP⁴。

PJP的确诊依靠病原学检查。耶氏肺孢子菌目前尚不能在体外培养获得,涂片检查是主要确诊方法。PJP患者的常规痰涂片肺孢子菌检出率很低(检出率不足30%),支气管肺泡灌洗液和经支气管肺活检敏感率达90%~95%,支气管肺泡灌洗液病原体检测在临床上广泛使用。近年来(痰/血清/肺泡灌洗液)肺孢子菌PCR检测的敏感性及特异性均很高,但在临床应用较少。胸部CT典型表现示双肺弥漫性磨玻璃影,以肺门周围及肺上叶为主,可伴或不伴小叶间隔的增厚。

5.2 治疗

甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(Trimethoprim-sulfamethoxazole,TMP-SMX)是目前治疗PJP的首选药物,其机制为选择性抑制病原微生物的二氢叶酸还原酶及合成酶,阻断叶酸代谢

从而发挥抗菌作用⁵。一项回顾性研究认为,低剂量(TMP < 10mg/kg/d)可能与标准剂量(15–20 mg/kg/d 甲氧苄啶, 75–100 mg/kg/d 磺胺甲噁唑)一样有效,同时不良反应更少⁶,但该患者由于病情较重低剂量使用复方磺胺甲噁唑效果不显著,所以需个体化给药。TMP-SMX 胃肠道不良反应发生率高达 40%–50%,易导致患者自行减药或停药,增加治疗失败风险,可联合止吐药、分次给药、小剂量给药来减少胃肠道刺激。

卡泊芬净是治疗 PJP 的二线药物。卡泊芬净是棘白菌素 B 类抗真菌药,其机制为抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶,干扰肺孢子菌囊壁形成从而发挥杀菌作用⁷。这类药物具有低毒、高效的特点,可作为 TMP-SMX 不耐受的 PJP 的替代药物。研究显示,卡泊芬净与 TMP-SMX 联合使用可有效治疗非 HIV-PJP,尤其需要有创机械通气患者,两者联合使用起效迅速且安全性高,且并未增加不良反应发生率⁸。

糖皮质激素在 PJP 的治疗中双重角色,长期大剂量使用

糖皮质激素是导致非 HIV-PJP 的主要危险因素之一,但在中重度 PJP 合并低氧血症患者中,糖皮质激素可抑制过度炎症反应,减少肺泡损伤和降低呼吸衰竭风险。研究表明,低剂量(< 1mg/kg/d)糖皮质激素的使用可降低中重度非 HIV-PJP 合并呼吸衰竭(PaO₂ < 60mmHg)的患者的病死率⁹,高剂量(21mg/kg/d)糖皮质激素的使用与中重度非 HIV-PJP 患者的病死率增加有关,因此对于非 HIV-PJP 患者激素使用应个体化¹⁰。糖皮质激素的推荐剂量为 40–60mg/d,口服或静脉注射,通常 5 天后逐渐减量。

5.3 依从性

TMP-SMX 是 PJP 治疗的一线药物,但其胃肠道反应发生率高,易导致患者漏服或自行减量,最终引发病原体清除失败。漏服药物可能延长治疗周期,增加继发感染(如曲霉、细菌性肺炎)和呼吸衰竭风险。PJP 治疗依从性是改善预后的核心环节,通过强化监督、优化用药方案,可显著降低治疗失败率。

参考文献:

- [1]Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother*. 2016 Aug; 50 (8): 673–9. doi: 10.1177/1060028016650107. Epub 2016 May 30. PMID: 27242349.
- [2]段艳,徐媛,雷雯朴,等.非 HIV 人群感染耶氏肺孢子菌肺炎的诊治研究进展[J].中国真菌学杂志,2022,17(05):435–440.
- [3]Gigliotti F, Wright TW. Immunopathogenesis of Pneumocystis carinii pneumonia [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2005, 7 (26): 1–16.
- [4]曾秀洁.非 HIV 免疫抑制患者肺孢子菌肺炎的临床特征及预后分析[D].河北医科大学,2022.DOI: 10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000757.
- [5]Queener S F, Cody V, Pace J, et al. Trimethoprim resistance of dihydrofolate reductase variants from clinical isolates of Pneumocystis jirovecii[J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013, 57 (10): 4990–4998.
- [6]Nagai T, Matsui H, Fujioka H, Homma Y, Otsuki A, Ito H, Ohmura S, Miyamoto T, Shichi D, Tomohisa W, Otsuka Y, Nakashima K. Low-Dose vs Conventional-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment for Pneumocystis Pneumonia in Patients Not Infected With HIV: A Multicenter, Retrospective Observational Cohort Study. *Chest*. 2024 Jan; 165(1): 58–67. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.009. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37574166.
- [7]Borchani C, Fonteyn F, Jamin G, et al. Structural characterization, technological functionality, and physiological aspects of fungal β -D-glucans: a review[J]. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2016, 56 (10): 1746–1752.
- [8]桑垚,陈晓庆,吴燕梅,等.复方磺胺甲噁唑联合卡泊芬净治疗非 HIV 耶氏肺孢子菌肺炎 1 例并文献复习[J].临床合理用药,2024,17(11):151–152+160.DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.11.044.
- [9]Ding L, Huang H, Wang H, et al. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV Pneumocystis pneumonia with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 34.
- [10]王瑜琼,詹庆元,黄琳琳.肺孢子菌肺炎的治疗研究进展[J].中国实用内科杂志,2022,42(09):778–781+792.

作者简介:赵妍(出生 2001 年 02 月 24),女,汉族,籍贯天津市,学历专硕研究生,研究方向:哮喘、肺真菌病;

通讯作者:李燕(1976 年 4 月),女,吉林延吉,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性气道疾病、间质性肺疾病、肺血管病。