

艾滋病合并肺孢子菌肺炎 58 例临床分析*

南京市第二医院 史东阳 郑以山*, 南京 210000

摘要 目的:探讨艾滋病(AIDS)合并肺孢子菌肺炎(PCP)的临床表现、治疗方法及疗效。方法:回顾性分析 58 例诊断为 AIDS 合并 PCP 患者的临床资料,按其入 ICU 时氧合指数不同分为 2 组,轻-中度呼吸衰竭组(33 例,氧合指数 101 ~ 300 mmHg)及重度呼吸衰竭组(25 例,氧合指数 $\leq$ 100 mmHg),分析 2 组患者临床及影像学表现、实验室检查、治疗方法以及疗效。结果:AIDS 合并 PCP 患者以发热、干咳、胸闷气促、呼吸困难为主要临床表现,2 组患者降钙素原(PCT)及 CD4 淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与轻-中度呼吸衰竭组比较,重度呼吸衰竭组患者血 C 反应蛋白(CRP)明显更高,白蛋白(ALB)及前白蛋白(PA)明显更低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。轻-中度呼吸衰竭组疗效明显高于重度呼吸衰竭组(87.9% vs 48.0%, $P < 0.05$)。结论:AIDS 合并重症 PCP 患者预后较差,血 CRP、ALB 及 PA 水平可作为疾病严重程度的评估指标。抗肺孢子菌、早期高效抗逆转录病毒等治疗措施对改善 AIDS 合并 PCP 的预后积极的影响。

关键词 艾滋病; 肺孢子菌肺炎; 高效抗逆转录病毒治疗

中图分类号 R512.91

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200516

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种免疫缺陷病,为机体感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV), HIV 破坏免疫细胞功能,免疫力下降后引起多种机会性感染的发生^[1],如肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)^[2],重症患者常合并呼吸衰竭,且容易并发多重耐药菌感染,病死率高,本文分析 58 例 AIDS 合并 PCP 患者的临床资料,并分享治疗经验。

资料与方法

一般资料 收集 2014 年 1 月 ~ 2019 年 1 月入住南京市第二医院 ICU 的 AIDS 合并 PCP 患者 58 例(男 57,女 1),年龄 12 ~ 61 岁,平均(41 $\pm$ 12.5)岁。住 ICU 时间 3 ~ 85 d,中位数 10 d,所有病例均有 HIV 感染的流行病学史且血样经疾控中心检测 HIV 抗体阳性,确诊为 AIDS,其中 21 例入院前已确诊,37 例入院前初筛 HIV 抗体阳性,入院后经江苏省疾控中心确诊。58 例患者中同性性接触感染 31 例(53.4%),异性感染 15 例(25.9%),静脉吸毒感染 1 例(1.72%),输血感染 2 例(3.45%),不明原因 9 例(16.9%)。所有患者均为重症 PCP,入 ICU 加强监护治疗,均存在呼吸衰竭,PCP 诊断符合中国 AIDS 治疗指南(2018 版)PCP 诊断标准^[3]。借鉴 ARDS 柏林新定义中呼吸衰竭分层标准,按患者入科时氧合指数不同分为 2 组,轻-中度呼吸衰竭

组(氧合指数 101 ~ 300 mmHg),共 33 例,重度呼吸衰竭组(氧合指数 $\leq$ 100 mmHg),共 25 例,2 组患者在性别、年龄、基础疾病方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

方法 统计 2 组患者入院时白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)水平及 CD4 + T 淋巴细胞计数。WBC 采用血液细胞分析仪,PCT 及 CRP 采用免疫比浊法,LDH、ALB 及 PA 采用全自动生化分析仪,CD4 + T 淋巴细胞计数采用流式细胞分析仪检测。比较 2 组患者临床症状、实验室检查、影像学表现、治疗方法以及转归。

肺孢子菌检测方法:肺孢子菌病原学检测依靠痰液或支气管肺泡灌洗/肺组织活检等发现肺孢子菌的包囊或滋养体,但阳性率较低,且对治疗意义不大,故 AIDS 合并 PCP 多为临床诊断,有 HIV 流行病学史,有发热、干咳、呼吸困难、肺部体征与疾病症状的严重程度不成比例、CT 显示双肺毛玻璃状改变表现即可临床诊断为 PCP。

治疗 入科后所有患者均给予心电监护,轻-中度呼吸衰竭组给予吸氧,10 例先给予无创呼吸机辅助呼吸,其中 4 例治疗无效后转为有创呼吸,重度呼吸衰竭组 16 例予无创呼吸机辅助呼吸,6 例无效后转为有创,其余患者直接给予有创通气。肝功能正常及白细胞计数正常患者,给予复方磺胺甲噁唑片(SMZ)治疗,SMZ 18.75 ~ 25 mg/kg,甲氧苄胺嘧啶(TMP) 3.75 ~ 5 mg/kg,4 次/d;肝功能明显异常及 WBC 下降者给予克林霉素替代治疗,0.6g 静脉滴

*基金项目:南京市科技发展计划卫生项目(No:201701040)

*通信作者:郑以山, E-mail: doctor0219@163.com

注,3次/d。45例予卡泊芬净治疗,首剂70 mg,负荷剂量50 mg/d。18例予人免疫球蛋白10 g/d提高体液免疫力协助抗感染,合并细菌感染患者予敏感抗生素,CMV感染者予更昔洛韦或者膦甲酸,合并结核患者予抗结核治疗。4例发病前已行高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART),方案为拉米夫定+替诺福韦+依非韦伦或拉米夫定+多替拉韦+洛匹那韦利托那韦。其余患者均未给予HAART。所有患者均给予脏器功能支持、对症处理。

统计学处理 采用SPSS 25.0统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)或中位数表示,组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U检验,计数资料采用 χ^2 检验或fisher精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床表现 2组患者均有不同程度的发热、咳嗽、胸闷、呼吸困难等症状。与轻-中度呼吸衰竭组比较,重度呼吸衰竭组出现胸闷、呼吸困难的患者比例明显更多,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

实验室检查 2组患者WBC、PCT、LDH以及CD4+计数比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与轻-中度呼吸衰竭组比较,重度呼吸衰竭组血CRP明显更高,ALB及PA水平明显更低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

影像学检查 58例患者入院时CT均显示为磨玻璃影以及条索、网状影,其中5例患者存在斑片状影,8例患者有结节影,4例患者合并胸腔积液,5例

患者治疗过程中出现气胸,均为PCP的不典型表现。

疗效 轻-中度呼吸衰竭组好转29例,放弃2例,死亡2例;重度呼吸衰竭组好转13例,放弃6例,随访已死亡。死亡6例均因合并多重耐药菌感染、感染性休克而死亡。轻-中度呼吸衰竭组疗效明显好于重度呼吸衰竭组($P < 0.05$),见表3。

表3 2组患者疗效比较

组别	例	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
轻-中度呼吸衰竭组	33	29	4	87.9
重度呼吸衰竭组	25	13	12	52.0*

注:与轻-中度呼吸衰竭组比较,* $P < 0.05$

并发症 轻-中度呼吸衰竭组合并细菌感染10例,EB病毒感染3例,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染4例,口腔真菌感染6例;重度呼吸衰竭组合并肺部细菌或真菌感染者13例,其中5例为白色念珠菌,5例合并鲍曼不动杆菌感染,1例合并阴沟肠杆菌感染,2例合并大肠埃希菌感染,另外有8例合并CMV感染,7例合并EB病毒感染,口腔真菌感染7例,合并肺结核感染2例。

讨 论

PCP是AIDS后期常见的并发症,是由肺孢子菌引起的肺部间质性炎症^[4],肺孢子菌主要破坏肺间质,后期也可以导致肺实质损伤,同其他重症肺炎相似,炎症风暴在PCP的发生发展中也有重要作用。但本文中2组患者PCT水平均轻度升高,差异无统计学意义,故认为PCT不能作为判断PCP严重

表1 2组患者临床症状比较

[例(%)]

组别	例	发热	咳嗽	胸闷	呼吸困难
轻-中度呼吸衰竭组	33	26(78.8)	28(84.8)	22(66.7)	28(84.8)
重度呼吸衰竭组	25	20(80.0)	21(84.0)	25(100.0)*	25(100.0)*
组别	例	消瘦	肺部湿啰音	贫血	腹泻
轻-中度呼吸衰竭组	33	16(48.5)	11(33.3)	16(48.5)	3(9.1)
重度呼吸衰竭组	25	16(48.5)	10(40.0)	12(48.0)	3(12.0)

注:与轻-中度呼吸衰竭组比较,* $P < 0.05$

表2 2组患者实验室检查指标比较

组别	例	WBC ($\times 10^9/L$)	PCT (ng/mL)	CRP (ng/mL)	LDH (U/L)	ALB (g/L)	PA (g/L)	CD4 (个/ μL)
轻-中度呼吸衰竭组	33	8.6 (2.9~27.6)	0.3 $\pm$ 0.2	26.1 (2.1~112.0)	493.3 $\pm$ 166.8	28.8 $\pm$ 4.6	181.0 $\pm$ 59.6	14 (1~36)
重度呼吸衰竭组	25	8.4 (1.7~18.6)	0.4 $\pm$ 0.2	45.2 (4.9~200.0)*	528.2 $\pm$ 146.5	25.6 $\pm$ 4.9*	122.3 $\pm$ 69.9*	17.5 (1~47)

注:与轻-中度呼吸衰竭组比较,* $P < 0.05$

程度的指标。CRP 是一种急性时相反应蛋白,机体有细菌、真菌感染时可导致其浓度升高,其水平的高低可反映病情严重程度^[5]。本研究中重度呼吸衰竭组 CRP 明显高于轻-中度呼吸衰竭组,表明 CRP 可作为判断 PCP 严重程度的一项指标。本研究还发现,ALB 水平越低,病情越严重,与李爱新等^[6]研究结果一致。PA 是代表机体营养状况的一项指标,可反映患者近期的营养状态,其值越低表明其营养状况越差;同时也作为一种负急性时相反蛋白,其下降程度与感染程度存在正相关关系^[7]。PA 越低,越容易并发感染,表明 PA 可为我们发现重症 PCP 患者提供预警,并可对疾病严重程度进行早期评估。

目前治疗 PCP 常用药物为 SMZ、卡泊芬净、克林霉素、伯氨喹等,SMZ 为首选药物,克林霉素 + 伯氨喹为使用磺胺类药物禁忌的患者二线替代使用药物^[8],另外有报道 SMZ 以及卡泊芬净治疗肺孢子菌肺炎效果良好^[9]。本研究中有 55 例患者在排除禁忌证后,均给予 SMZ 治疗,3 例因入院时肝功能异常,予克林霉素 + 伯氨喹替代治疗,另有 3 例治疗过程中出现肝损伤,改为克林霉素替代方案,6 例替代方案治疗患者有 5 例患者治疗无效放弃或死亡,说明替代方案疗效可能比 SMZ 较差,但尚需大样本的研究来证实。对于重症患者,常合并其它感染,除抗 PCP 外,需加强综合支持治疗,包括联合抗感染、呼吸支持、各脏器功能支持等。

AIDS 发病期 HIV 病毒破坏 CD4 + T 淋巴细胞,可造成严重免疫缺陷。本项回顾性研究显示,2 组患者 CD4 计数比较差异无明显统计学意义,这表明患者 PCP 严重程度和免疫缺陷程度无明显相关性,但本研究所有患者均已进入艾滋病发病期,绝大多数 CD4 计数 < 50 个/μL,而行 HAART 可抑制 HIV 病毒复制,使 CD4 + T 淋巴细胞计数不断升高,明显提高机体免疫力。对于此类患者,以往研究认为,待感染控制好后再行 HAART,这是由于 AIDS 合并重症感染时行 HAART 的早期,可能会出现免疫炎症性反应重建综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS),对患者感染恢复不利^[10],故本组患者除 4 例发病前已行抗病毒治疗外,其余患者均未给予 HAART。而一项最新的研究显示,与其它机会性感染相比,PCP 相关的 IRIS 是相当罕见

的^[11];据 AIDS 患者抗逆转录病毒药物使用指南推荐^[12],患者即使发生 IRIS,也很少导致病情加重而死亡,故一旦发现 HIV 感染,即使是有并发症出现,也应尽早 HAART 治疗。本组有 4 例患者发病前即给予 HAART,除 1 例放弃治疗外,其余 3 例病情均明显好转,但由于样本量不足,尚无法说明病情好转和已给予抗病毒治疗有关。

参考文献

- 1 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:108-118.
- 2 Siegel M, Masur H, Kovacs J. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection[J]. Semin Respir Crit Care Med,2016,37(2):243-256.
- 3 Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2018) [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2018,57(12):867-884.
- 4 White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2017,15(5):435-447.
- 5 方卫刚. C 反应蛋白动态变化在感染性休克中的临床意义[J]. 内科急危重症杂志,2015,21(3):228-229.
- 6 李爱新,黄春洋,张宏伟,等. 血清白蛋白对艾滋病合并重度肺孢子菌肺炎患者预后的评估价值[J]. 医学研究杂志,2017(6):129-132.
- 7 王爱文,成亚东. 血清降钙素原、C-反应蛋白和前白蛋白检测对脓毒症的诊断价值[J]. 中国实用医刊,2018,45(3):71-74.
- 8 Wang X, Wang GF, Jin Z, et al. Efficacy of clindamycin-primaquine as the salvage treatment for pneumocystis pneumonia in non-HIV-infected patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2017,97(22):1734-1737.
- 9 Zhang G, Chen M, Zhang S, et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim/sulfamethoxazole as firstline therapy to treat non-HIV patients with severe pneumocystis pneumonia [J]. Exp Ther Med,2018,15(2):1594-1596.
- 10 Wong CS, Richards ES, Pei L, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection: taking the bad with the good[J]. Oral Dis,2017,3(7):822-827.
- 11 Roade Tato L, Burgos Cibrian J, Curran Fábregas A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin,2018,36(10):621-626.
- 12 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services/OL. 2018. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adult_and_Adolescent-GL.pdf.

(2019-06-26 收稿 2019-11-14 修回)