

结缔组织病合并肺孢子菌肺炎的临床特征和诊疗

朱盈姿 董凌莉*

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科, 湖北武汉 430030

摘要 耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)患者中最常见的机会性感染。近年来,PJP 在非 HIV 患者中发病率逐渐增加,其中结缔组织病(CTD)患者中 PJP 感染已引起临床重视,多项研究对 CTD 患者合并 PJP 感染的病例进行了报道。本文对 CTD 患者合并 PJP 感染的临床特点、起病和预后危险因素、诊断及治疗经验等方面进行了系统综述,旨在为 CTD 患者接受免疫抑制治疗过程中及时识别 PJP 感染、把握治疗时机提供有用临床信息。

关键词 结缔组织病; 肺孢子菌肺炎; 临床特征

中图分类号 R593.2;R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220504

Clinical characteristics, diagnosis and treatment of pneumocystis jirovecii pneumonia infection in patients with connective tissue diseases ZHU Ying-zi, DONG Ling-li*. Department of Rheumatology and Immunology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: DONG Ling-li; tjhdongll@163.com

Abstract Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) is the most common opportunistic infection among people infected with human immunodeficiency virus (HIV). In recent years, the incidence of PJP in non-HIV patients has gradually increased, among which, PJP infection in patients with connective tissue diseases (CTD) has aroused clinical attention, and a number of studies have reported cases of CTD patients with PJP infection. In this review, the clinical characteristics, risk factors for onset and prognosis, diagnosis and treatment experience of PJP infection in CTD patients were systematically reviewed, aiming to provide useful clinical information for timely identification of PJP infection in CTD patients undergoing immunosuppressive therapy and grasping the timing of treatment.

Key word Connective tissue disease; Pneumocystis jirovecii pneumonia; Clinical characteristics

耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP)是感染人免疫缺陷性病毒(human immunodeficiency virus, HIV)患者中最常见的机会性感染,在 HIV 患者中感染率高达 31%~66%^[1]。卡氏肺孢子菌(pneumocystis carinii, PC)于 1909 年首先被 Chages 等在感染蝗虫的豚鼠肺组织中发现^[2], 2002 年感染人的 PC 被正式更名为耶氏肺孢子菌(pneumocystis jirovecii, PJ)。PJP 通过空气传播,患者为唯一感染源。

随着医源性免疫抑制,如器官移植、恶性肿瘤或免疫缺陷病接受免疫抑制药物治疗越来越常见,PJP 在非 HIV 患者中的发病率也逐年增加,其中结缔组织病(connective tissue diseases, CTD)患者的 PJP 感染已引起重视^[3]。PJP 在 CTD 患者中的发生率为 0.7%~2%^[1, 4],该比例明显高于健康人群中的发病率^[5]。在总体 CTD-PJP 患者中,系统性血管炎、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy,

IIM)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者占据较大比例^[4, 6],且 MDA5 抗体阳性的皮炎(dermatomyositis, DM)患者 PJP 发病率明显高于 MDA5 阴性的 DM 患者^[7]。研究报道非 HIV-PJP 患者的死亡率可高达 30%~60%^[8, 9],提示免疫抑制状态和治疗药物可能对疾病进展产生重要影响。本文对 CTD 患者合并 PJP 感染的临床特点、起病和预后危险因素、诊断及治疗经验等方面进行了系统综述,旨在为 CTD 患者接受免疫抑制治疗过程中及时识别 PJP 感染、把握治疗时机提供有用临床信息。

耶氏肺孢子菌肺炎的发病机制

PJ 的生长历经滋养体期、包囊前期和包囊期^[10]。PJ 经呼吸道吸入,滋养体与宿主肺泡细胞膜紧密粘附,在肺泡上皮上繁殖成簇^[11]。免疫功能正常者可以利用巨噬细胞吞噬作用和 T 细胞免疫反

* 通信作者:董凌莉, E-mail: tjhdongll@163.com, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

应清除^[12, 13]。而在免疫功能受损者中,细菌不断繁殖,肺泡腔内充满菌体及泡沫状嗜酸性物质,致肺间质增厚,氧交换障碍,最终导致肺间质纤维化^[14, 15]。PJ 与肺泡上皮细胞的结合可激活宿主编码 PC-STE20 激酶基因的相应信号通路,该基因是真菌增殖活动中的重要信号^[16]。另有报道信息素受体(pheromone receptor)、异三聚体 G 蛋白亚基和转录因子等信号分子参与 PJP 发病过程^[17, 18]。

结缔组织病-耶氏肺孢子菌肺炎的危险因素

高龄和免疫抑制治疗 研究发现影响 CTD 患者发生 PJP 的危险因素主要涉及年龄、使用免疫抑制药物、合并器官病变、免疫细胞数量等方面。CTD-PJP 感染多见于中老年患者,年龄超过 65 岁为 PJP 感染的危险因素之一^[19, 20]。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)可使 CD4 阳性 T 细胞减少或缺失促进 PJP 发展,一项历时 13 年的回顾性研究($n = 103\ 117$)发现 CTD 患者接受 GC 剂量高于 10 mg/d 时 PJP 感染率即明显高于普通人群^[5]。其次,各种传统合成缓解病情抗风湿药(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cDMARDs)和生物靶向合成缓解病情抗风湿药物(biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, b/tsDMARDs)在 CTD 患者中的应用也可能增加 PJP 感染。研究报道,CTD 患者接受 cDMARDs(霉酚酸酯、甲氨蝶呤、环孢素、环磷酰胺)等治疗均可能增加 PJP 感染^[5];在同时接受超过 2 种以上 cDMARDs,或甲氨蝶呤剂量每周大于 6 mg 的 RA 患者中 PJP 发生率明显升高^[20, 21]。GC 联合使用环孢素也是 PJP 感染的独立危险因素^[22]。RA 患者接受 b/tsDMARDs 如抗 TNF- α 抑制剂、IL-6 受体拮抗剂、或抗 T 细胞共刺激通路药物等治疗与 PJP 的感染风险升高相关^[23, 24],利妥昔单抗治疗可增加 SLE 患者中 PJP 的感染率^[25]。同时接受细胞毒性药物或高剂量 GC 和利妥昔单抗治疗的 RA 患者甚至出现暴发性 PJP 和高死亡率^[21]。

合并器官病变和实验室指标 在病情进展中,CTD 患者合并器官受累可能增加 PJP 感染。RA 患者并发肺部疾病^[19]、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎患者诊断时肾脏受累^[26]、SLE 患者合并肾脏受累^[27]等均与 PJP 发生显著相关。

基于常规实验室指标和免疫学指标结合预测 CTD-PJP 患者具有显著价值,一些免疫学指标与

CTD 患者的 PJP 感染存在联系。研究报道 CTD-PJP 患者的 T、B、NK 细胞数目明显少于非 PJP 对照组,聚类分析显示 CTD-PJP 患者 CD3、CD4、CD8 阳性 T 细胞亚群数目均减少^[28]。对 463 例 IIM 患者进行 1 年以上的前瞻性随访显示,在 MDA5 阳性的 IIM 患者中 CD4 阳性 T 细胞数目减少为 PJP 感染的危险因素^[7];高疾病活动度 SLE-PJP 患者中 CD4 阳性 T 细胞减少^[27];免疫抑制治疗前和治疗期间淋巴细胞减少的水平与韦格纳肉芽肿(Wegener granulomatosis, WG)患者中 PJP 感染呈正相关^[29]。

血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平升高是 PJP 患者的特征之一,CTD-PJP 患者的 LDH 水平显著高于 CTD-非 PJP 对照组^[28]。在接受甲氨蝶呤治疗的 RA 患者中,血清白蛋白 $< 0.035\text{ g/L}$ 与 CTD-PJP 发生相关^[21]。且有研究提出,低血清白蛋白水平是 CTD-PJP 死亡的独立危险因素^[30]。Zhao 等^[22]的研究基于免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)水平构建组合因子 1(combination factor 1) = $\text{IgA} - \text{IgM} \times 2.072/1.411$,取最佳临界值 -0.96 g/L ,能将 CTD-PJP 患者从总体有呼吸道症状的 CTD 患者中加以区分。

结缔组织病-耶氏肺孢子菌肺炎的临床表现

临床症状 CTD 患者感染 PJP 后具有潜伏期,多在感染后 4~8 天发病^[31]。以急性起病多见,可快速进展为低氧血症甚至呼吸衰竭,此过程中极易出现肺实变合并其他感染^[32]。在原发 CTD 症状上,患者多表现为典型 PJP 三联征:发热、干咳及进行性呼吸困难,但某些患者仅有轻微疲劳等非特异性表现^[32, 33]。

影像学表现 在 CTD-PJP 发病早期,患者肺部的普通 X 射线摄片常无明显征象。借助高分辨率计算机断层摄影(high-resolution computed tomography, HRCT),可观察到 CTD-PJP 患者的典型磨玻璃影(ground-glass opacity, GGO)征象,可分为 3 型:①界限分明的 GGO:小叶间隔与相邻正常肺的界限明显;②均匀弥漫性 GGO:小叶间隔与相邻正常肺之间无明显分界;③混合性 GGO:GGO 与肺实变混合存在^[30, 34]。

实验室检查 PJP 的实验室检测方法主要有 4 类,见表 1。对支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)或痰液进行病原学染色显微镜检为诊断 PJP 的金标准:①六胺银(gomori-methenamine-silver, GMS)染色:可观察典型 PJ 包囊^[35];

②Wright-Giemsa 染色:可快速鉴别滋养体;③ Calcofluor-White(CW)染色:可用于快速确认包囊;④免疫荧光染色:可特异识别 PJ 滋养体和包囊。其次,聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)对 PJ 的检测较病原学染色法更敏感,BALF PCR 阳性结果高度提示存在 PJ 感染^[36]。此外,血清(1,3)- β -D-葡聚糖是 PJ 和其他多种真菌病原体的包囊细胞壁成分,可用于 PJP 筛查,尤其适用于无法获取 BALF 或痰液的患者^[37]。宏基因组下一代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)是一种高度敏感的微生物组分析方法,对 PJP 患者血液或 BALF 行 mNGS 可获取有效信息,基于 mNGS 的血液微生物细胞游离 DNA(cellular free DNA, cfDNA)测序在识别 PJP 方面已显示出巨大的潜力^[38]。

除上述检测手段,LDH >296 U/L 时可能对诊断 PJP 有提示作用^[39]。II 型肺泡细胞和细支气管上皮细胞上表达的 KL-6 和 S-腺苷蛋氨酸也可能为 PJP 诊断相关的血清标志物^[37, 40]。

结缔组织病-耶氏肺孢子菌肺炎的临床诊断

对 CTD 患者合并 PJP 感染的诊断需综合临床

症状、HRCT 扫描、实验室微生物学检查等方法。在 CTD 疾病基础上,临床诊断 CTD-PJP 包括以下条件^[28, 41]:①出现 PJP 相关的临床症状或体征(干咳、发热或呼吸短促);②HRCT 符合 PJP 征象;③对呼吸道标本(BALF 或痰液)行病原学染色显微镜检或 PCR 检测验证 PJP 感染;④血清(1,3)- β -D-葡聚糖水平升高。根据 CTD-PJP 患者临床症状和影像学表现,可对病情严重程度进行分级,见表 2。

结缔组织病-耶氏肺孢子菌肺炎的治疗

因 CTD-PJP 患者可呼出 PJ 导致空气传染,应首先防止易感患者和可能的传染源之间的接触。最好为 PJP 患者提供单人病房,指导患者正确咳嗽方式,离开病房时需戴口罩。

目前尚无关于 CTD 患者预防性治疗 PJP 的循证指南,在实际临床中需遵循个体化风险评估以决定是否行 PJP 预防治疗。CTD 患者出现呼吸困难、咳嗽、发热、低氧血症等症状;HRCT 出现磨玻璃影;无法解释的实验室指标改变如淋巴细胞减少、LDH 升高等,均提示宜开始抗 PJP 治疗。Braga 等^[42-44]在综合几项研究后建议:持续3个月以上泼尼松

表 1 检测肺孢子菌的主要实验室方法

方法	标本	结果	敏感性	特异性	实用性
病原学染色显微镜检	BALF、痰液	找到包囊和/或滋养体	73% ~79%	99.2% ~99.6%	诊断 PJP 的金标准,六胺银染色或 Calcofluor-White 染色较多用,敏感性较低,主要取决于呼吸道标本的类型和质量、观察人员的技能和经验以及真菌载量,可联合 TBLB 获取标本
PCR	BALF、痰液	>8 拷贝/5 μ L	94% ~99%	79% ~96%	临床常用,但可存在假阳性,不同疾病的临界值有差异,阴性预测率接近 100%,可指导是否决定治疗
(1,3)- β -D-葡聚糖测定法	血样本或 BALF	>60 ~80 pg/mL	95% ~96%	84% ~86%	为真菌的细胞壁成分,作为 PCR 的补充诊断,在无法获取痰液的患者可辅助诊断,其水平在 PJP 患者多 >500 pg/mL,甚至 >1 000pg/mL
mNGS	血样本或 BALF	存在 PJ 序列	83.3%	100%	对 DNA 及 RNA 进行测序,更加快捷,彻底改变现有研究对基因组和分子生物学的认识,无创诊断

表 2 PJP 病情严重程度分级

项目	轻度	中度	重度
症状和体征	逐渐加重的活动时呼吸困难	轻微活动时呼吸困难	静息时呼吸困难、干咳、发热
PaO ₂	>82.5mmHg	60 ~82mmHg	<60mmHg
血氧饱和度	>96%	91% ~96%	<91%
影像学	正常或少许肺门周围阴影	弥漫性间质性病变	严重肺间质性病变,伴肺泡渗出,胸腔积液

(或同类药物) ≥ 15 mg/d 且合用环磷酰胺治疗,或持续 3 个月以上任何剂量泼尼松(或同类药物)和环磷酰胺外的免疫抑制剂(细胞毒性药物或生物制剂)治疗时,淋巴细胞总数 $< 0.8 \times 10^9/L$ 或 CD4 阳性 T 细胞计数 $< 0.2 \times 10^9/L$ 的患者行 PJP 预防治疗。预防用药首选复方磺胺甲基异恶唑片(trimethoprim-sulfamethoxazole,TMP/SMX),预防剂量为每次 80/400 mg,1 次/d;或每次 160/800 mg,每周 3 次,预防时长需根据实际病情调整^[44]。

对急性 PJP 患者的治疗至关重要。多种抗 PJP 药物可作用于相应靶点,其中 TMP/SMX 为首选药物,见表 3^[45~48]。急性 PJP 治疗时间一般需超过 21 天。患者在治疗过程中病情会迅速恶化,需密切监测呼吸频率和动脉氧合等指标。根据基础性 CTD 的活动情况,有时需减缓或终止急性 PJP 患者的免疫抑制剂治疗。并且应避免合用甲氨蝶呤,因其特有的药理机制可能增加药物不良反应。对 CTD-PJP 患者是否需行辅助性糖皮质激素治疗尚需更多研究来证实,但若患者因基础 CTD 正在接受糖皮质激素治疗,不应骤然停用,需对治疗方案进行个体化调整^[46]。

表 3 抗 PJP 治疗药物种类和作用机制

药物	用法	疗程(d)	预防应用	作用靶点	用药对象
复方磺胺甲基异恶唑(TMP/SMX)	首选,有效率 60%~80%。SMX 70~100 mg/(kg·d),TMP 15~20 mg/(kg·d),复方片 3~4 片,3 次/d	21	首选	作用于二氧叶酸合成酶/还原酶,双重阻断叶酸合成,干扰蛋白质合成	轻、中、重度均可用
伯氨喹/克林霉素	次选;克林霉素 600 mg 静脉滴注,8 小时 1 次,或 450 mg 口服,6 小时 1 次;伯氨喹 15~30 mg 口服,1 次/d	21	不选择	作用机制不明	轻到中度时可单独用克林霉素也用于中到重度
喷他脒	备选;3~4mg/kg,1 次/d,缓慢静脉滴注(>60min)	21	吸入制剂	DNA 合成	中到重度
阿托伐醌	与食物同服 750 mg,3 次/d	21	备选	嘧啶合成	轻到中度
氯苯砒/甲氧苄啶	备选;100 mg 口服,1 次/d;联合 TMP 200~400 mg 口服,3 次/d	21	备选	二氧叶酸合成酶/还原酶	轻到中度
三甲曲沙+甲酰四氢叶酸	挽救应用	-	不选择	DHFR	中到重度
卡泊芬净	与 TMP/SMX 具有协同作用,成人首剂 70 mg,维持剂量 50 mg,缓慢静脉滴注(>60 min)	21	不选择	作用于包囊壁成分(1,3)- β -D-葡聚糖	二线(挽救)治疗

结缔组织病-耶氏肺孢子菌肺炎的预后

CTD-PJP 患者死亡率可高达 31.9%~50%^[49,50],多种因素与临床预后相关。高龄、并发肺部疾病、低血清白蛋白、治疗过程需要机械通气、合并巨细胞病毒感染、血清 LDH 水平升高、淋巴细胞减少、HRCT 显示弥漫型 GGO 或 GGO 混合实变征等可能提示 PJP 患者预后不佳^[22,30,49]。

讨论与结论

CTD 患者的免疫抑制治疗增加了 PJP 感染机会。临床医生应充分意识到 PJP 是长期暴露于免疫抑制药物的 CTD 患者一个重要的机会性感染并发症。高龄、糖皮质激素高于 15 mg/d、同时使用两种免疫抑制剂、起病时合并肺部病变、淋巴细胞数目减少等均为 CTD 患者感染 PJP 的危险因素,早期识别和治疗有望及时降低急性 PJP 死亡率。目前 CTD-PJP 的具体治疗时机仍待讨论,临床中需密切关注高危患者的 PJP 易感性及对 PJP 的预防。针对 CTD-PJP 患者的异质性,需制定对急性 PJP 感染诊疗和管理的个体化方案。

参考文献

1 Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome [J]. Clin Infect Dis,

2002,34(8):1098-1107.

2 Chagas C. Nova tripanozomíase humana; estudo sobre a morfologia e o evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen. n. sp. agente etiologico de nova entidade morbida do homem [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1909,1(1):159-218.

- 3 Teichtahl AJ, Morrisroe K, Ciciriello S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in connective tissue diseases: comparison with other immunocompromised patients [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45 (1): 86-90.
- 4 Chan SCW, Chung HY, Lau CS, et al. Epidemiology, mortality and effectiveness of prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia among rheumatic patients: a territory-wide study [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20 (1): 78.
- 5 Hsu HC, Chang YS, Hou TY, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (9): 3755-3763.
- 6 Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al. Update on pulmonary pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients [J]. *Med Mal Infect*, 2014, 44 (5): 185-198.
- 7 Huang L, Fu Q, Ye Y, et al. High incidence and mortality of Pneumocystis jirovecii infection in anti-MDA5-antibody-positive dermatomyositis: experience from a single center [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1): 232.
- 8 Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, et al. Management and outcome patterns for adult Pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states [J]. *Chest*, 2000, 118 (3): 704-711.
- 9 Ekren PK, Töreyin ZN, Nahid P, et al. The association between cytomegalovirus co-infection with pneumocystis pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (11): 2590-2597.
- 10 Martinez A, Halliez MC, Aliouat El M, et al. Growth and airborne transmission of cell-sorted life cycle stages of Pneumocystis carinii [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e79958.
- 11 Gong YX, Chang ZS, Zhang ZG, et al. Observation on the ultrastructure of pneumocystis carinii [J]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*, 2006, 24 (6): 449-452.
- 12 Shellito J, Suzara VV, Blumenfeld W, et al. A new model of pneumocystis carinii infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85 (5): 1686-1693.
- 13 Koziel H, Li X, Armstrong MY, et al. Alveolar macrophages from human immunodeficiency virus-infected persons demonstrate impaired oxidative burst response to Pneumocystis carinii in vitro [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 23 (4): 452-459.
- 14 Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function contributing to the pathogenesis of Pneumocystis carinii pneumonia [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104 (9): 1307-1317.
- 15 Koziel H, Eichbaum Q, Kruskal BA, et al. Reduced binding and phagocytosis of pneumocystis carinii by alveolar macrophages from persons infected with HIV-1 correlates with mannose receptor down-regulation [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102 (7): 1332-1344.
- 16 Kottom TJ, Köhler JR, Thomas CF Jr, et al. Lung epithelial cells and extracellular matrix components induce expression of Pneumocystis carinii STE20, a gene complementing the mating and pseudohyphal growth defects of STE20 mutant yeast [J]. *Infect Immun*, 2003, 71 (11): 6463-6471.
- 17 Vohra PK, Puri V, Kottom TJ, et al. Pneumocystis carinii STE11, an HMG-box protein is phosphorylated by the mitogen activated protein kinase PCM [J]. *Gene*, 2003, 312 (1): 173-179.
- 18 Smulian AG, Ryan M, Staben C, et al. Signal transduction in pneumocystis carinii: characterization of the genes (pcg1) encoding the alpha subunit of the G protein (PCG1) of Pneumocystis carinii carinii and pneumocystis carinii ratti [J]. *Infect Immun*, 1996, 64 (3): 691-701.
- 19 Katsuyama T, Saito K, Kubo S, et al. Prophylaxis for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (1): R43.
- 20 Yukawa K, Nagamoto Y, Watanabe H, et al. Risk factors for pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis and a prophylactic indication of trimethoprim/sulfamethoxazole [J]. *J Clin Rheumatol*, 2018, 24 (7): 355-360.
- 21 Ohmura SI, Homma Y, Masui T, et al. Factors associated with pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a single-center retrospective study [J]. *Intern Med*, 2022, 61 (7): 997-1006.
- 22 Zhao Z, Huang Y, Ming B, et al. Characterization and associated risk factors of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with AIRD: a retrospective study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61 (9): 3766-3776.
- 23 Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatoid arthritis patients: risks and prophylaxis recommendations [J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9 (Suppl 1): 29-40.
- 24 Hashimoto A, Suto S, Horie K, et al. Incidence and risk factors for infections requiring hospitalization including pneumocystis pneumonia in Japanese patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheumatol*, 2017: 6730812 [Epub].
- 25 Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy [J]. *Lupus*, 2012, 21 (8): 914-918.
- 26 Matraiah EH, Olisaka N, Philipos M, et al. Late-onset Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in patients with ANCA-associated vasculitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37 (7): 1991-1996.
- 27 Lertnawapan R, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, et al. Risk factors of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29 (5): 491-496.
- 28 Tang G, Tong S, Yuan X, et al. Using routine laboratory markers and immunological indicators for predicting pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 (1): 652383.
- 29 Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54 (12): 991-994.
- 30 Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Ground glass opacity with mixed consolidation on chest computed tomography reflects the severe condition of pneumocystis pneumonia in association with a poor prognosis in patients with connective tissue diseases [J]. *Intern Med*, 2019, 58 (23): 3379-3383.

- 31 Sato T, Inokuma S, Maezawa R, et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases [J]. *Mod Rheumatol*, 2005, 15(3):191-197.
- 32 Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study [J]. *Intern Med*, 2008, 47(10):915-923.
- 33 Li J, Huang XM, Fang WG, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease [J]. *J Clin Rheumatol*, 2006, 12(3):114-117.
- 34 Chen YH, Fang XY, Li YT, et al. Characterization of *pneumocystis jirovecii* pneumonia at three tertiary comprehensive hospitals in southern China [J]. *Braz J Microbiol*, 2020, 51(3):1061-1069.
- 35 Thomas CF Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia* [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(24):2487-2498.
- 36 Summah H, Zhu YG, Falagas ME, et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: a meta-analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(10):1965-1973.
- 37 De Boer MG, Gelinck LB, Van Zelst BD, et al. β -D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-negative patients: a prospective study [J]. *J Infect*, 2011, 62(1):93-100.
- 38 Li J, Li J, Yu Y, et al. *Pneumocystis pneumonia* and rheumatic disease: diagnostic potential of circulating microbial cell-free DNA sequencing [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2022, 6(1):rkab105 [eCollection].
- 39 Sun R, Lv D, Xiao M, et al. Diagnostic accuracy of the 1,3-beta-D-glucan test and lactate dehydrogenase for *pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9226.
- 40 Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of *pneumocystis pneumonia* [J]. *Chest*, 2007, 131(4):1173-1180.
- 41 Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12(1):1457-1467.
- 42 Demoruelle MK, Kahr A, Verilhac K, et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(2):314-323.
- 43 Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and *pneumocystis pneumonia*: a strategy for prevention [J]. *BMC Infect Dis*, 2004, 4(1):42.
- 44 Braga BP, Prieto-Gonzalez S, Hernandez-Rodriguez J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases [J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 152(12):502-507.
- 45 Safran S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 124(9):792-802.
- 46 Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical Diagnostic and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia [J]. *Respiration*, 2018, 96(1):52-65.
- 47 Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9):2386-2396.
- 48 Espinel-Ingroff A. Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009) [J]. *Rev Iberoam Micol*, 2009, 26(1):15-22.
- 49 Li Y, Ghannoum M, Deng C, et al. *Pneumocystis pneumonia* in patients with inflammatory or autoimmune diseases: Usefulness of lymphocyte subtyping [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 57(1):108-115.
- 50 Kageyama T, Furuta S, Ikeda K, et al. Prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic autoimmune diseases [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):e0214324.

(2022-06-02 收稿)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为,若您收到任何要求添加私人账号的电话或短信,请务必不要相信!有任何疑问请与官方邮箱:nkjwzzzz@163.com 或官方电话:027-69378378 联系。

目前,本刊联系方式仅为邮箱和电话,其余均为诈骗,请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部