

体外膜肺氧合成功救治艾滋病患者合并肺孢子菌感染的体会

杨念龙^{1*} 张堃池¹ 蔡晓² 吕胜¹ 张开龙¹

¹四川省攀枝花市中心医院重症医学科,四川攀枝花 617000

²四川省攀枝花市攀枝花学院康养学院,四川攀枝花 617000

关键词 体外膜肺氧合; 人类免疫缺陷病毒; 肺孢子菌

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220518

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)是一种发生于免疫功能受损或严重营养不良人群中的呼吸道机会性感染,且常常危及生命^[1,2]。尤其是 CD4 细胞计数较低的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者发生 PCP 的风险明显升高。其他易感患者包括实体器官移植受者和造血干细胞移植、癌症患者(尤其是血液系统恶性肿瘤患者)、严重营养不良,以及接受糖皮质激素、化疗药物和其他免疫抑制剂治疗的患者。体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)对患有急性呼吸窘迫综合征的患者通常是有益的。然而,由于各种顾虑,ECMO 很少用于有或无获得性免疫缺陷综合征的人类免疫缺陷病毒感染患者。本文报道 1 例应用 ECMO 成功救治 HIV 合并肺孢子菌感染导致重症呼吸衰竭患者,并复习相关文献,总结这类患者的临床特点及诊疗方法,加深临床医师对这类疾病的认识,提高诊疗水平。

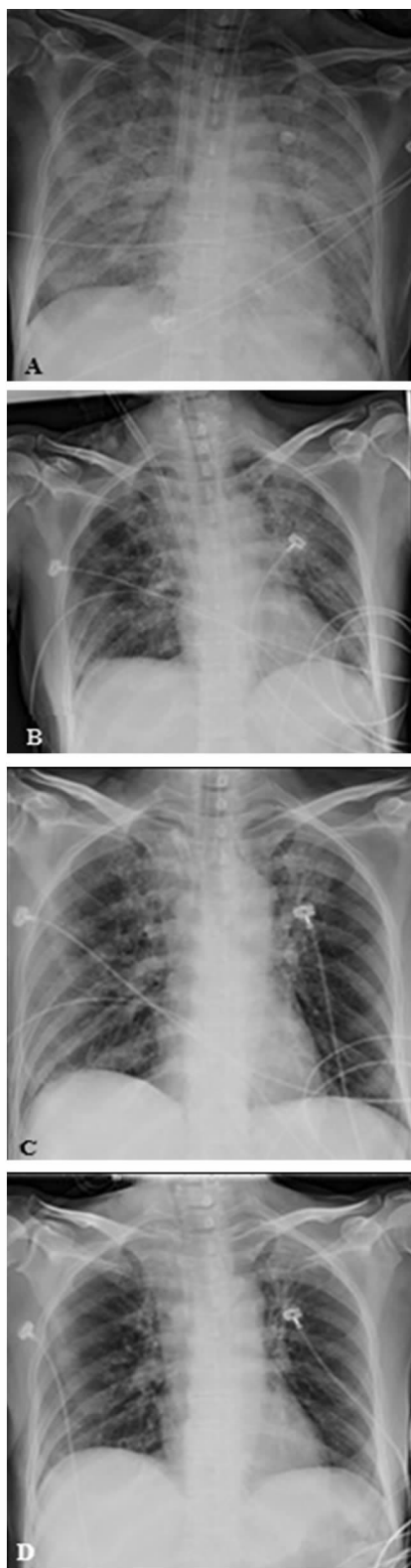
病例资料

患者女,51 岁,因“咳嗽 1 月余,伴发热 5 d”于 2020 年 1 月 1 日入院。入院前 1 月余,患者“受凉”后出现咳嗽,不伴有咳痰、发热,未进行治疗。5 天前,患者精神萎靡,咳嗽症状加重,伴少量白痰、发热($T > 38^{\circ}\text{C}$),无畏寒、寒战,无胸闷、胸痛、咯血、潮热、盗汗等不适,在外院住院治疗。肺部 CT 示重症肺炎,双肺间质浸润;HIV 可疑阳性。因呼吸衰竭行气管插管有创呼吸机辅助呼吸,怀疑 PCP 和真菌感染,予复方磺胺甲噁唑 + 米卡芬净联合抗感染,亦不排除病毒性肺炎,同时给予奥司他韦抗病毒治疗;因患者血液动力学不稳定,予去甲肾上腺素维持血压。入院前一日复查肺 CT 考虑双肺炎性病变,双肺肺水肿可能(较 4 天前明显加重)。为进一步诊治,以

“重症肺炎”转入我院。入院查体: $T 38.5^{\circ}\text{C}$, $P 126$ 次/min, $R 42$ 次/min, $BP 107/63$ mmHg[去甲肾上腺素 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]。患者意识不清,予气管插管呼吸机辅助呼吸,压力支持通气(pressure support ventilation, PSV), $\text{FiO}_2 100\%$, 呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) $10 \text{ cmH}_2\text{O}$, 支持压力 $12 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{SPO}_2 87\%$;听诊双肺呼吸音较粗,可闻及散在湿啰音;心率 126 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音;腹平软,无腹肌紧张,肝脾未触及;双下肢无水肿。血气分析: $\text{pH } 7.36$, $\text{PCO}_2 45$ mmHg, $\text{PO}_2 74$ mmHg, 血乳酸 1.5 mmol/L 。入院诊断:重症肺炎、呼吸衰竭、感染性休克、HIV 感染。入院后查血常规:白细胞计数 $8.89 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 84.8% , 淋巴细胞 12.5% , 淋巴细胞数 $1.11 \times 10^9/\text{L}$, 超敏 C 反应蛋白 141.6 mg/L ;降钙素原(procalcitonin, PCT) 7.71 ng/mL ;胸部 X 片提示双肺广泛感染性病变,肺水肿待排。行纤维支气管镜检查及俯卧位通气治疗后患者氧合指数未见明显好转,故急诊多学科会诊后于 1 月 1 日启动静脉-静脉体外膜肺氧合(venovenous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)治疗(起始转速 3 000 转/min, 流量 4 L/min),并予美罗培南 + 磺胺甲噁唑 + 更昔洛韦 + 奥司他韦联合抗感染治疗。同时留取肺泡灌洗液及血液行病原体宏基因组检测,2020 年 1 月 6 日结果均提示耶氏肺孢子菌,相对丰度分别为 45.62% 和 81.25% ,并加用卡泊芬净抗真菌及甲泼尼龙抗炎治疗;因甲型、乙型流感病毒抗体阴性,巨细胞病毒相对丰度较低,同时停用更昔洛韦及奥司他韦抗病毒治疗。患者在 1 月 11 日成功撤离 ECMO,1 月 13 日血气分析 $\text{pH } 7.49$, $\text{PCO}_2 35$ mmHg, $\text{PO}_2 66$ mmHg($\text{FiO}_2 30\%$),成功脱离呼吸机并拔除气管插管;拔管后继续予美罗培南 + 甲泼尼龙(40 mg , 1 次/12 h, $\times 5 \text{ d}$,

* 通信作者:杨念龙, E-mail: ynnlzm@126.com, 四川省攀枝花市东区攀枝花大道中段益康街 34 号

40 mg, 1 次/d, ×5 d, 20 mg, 1 次/d, ×5 d, 后过渡到泼尼松 20 mg, 1 次/d) 治疗, 并于 1 月 31 日出院。患者治疗过程中肺部影像学变化, 见图 1。



注: A) 入院第 1 天 ECMO 插管后; B) ECMO 治疗第 10 天(撤机当天); C) ECMO 撤机后第 1 天; D) ECMO 撤机后 1 周

图 1 患者肺部影像学变化

文献复习

以“肺孢子菌”、“肺孢子菌肺炎”、“ECMO”为检索词, 在中国知网及万方医学数据库进行文献检索, 尚未发现相关文献报道。以“pneumocystis carinii pneumonia”“PCP”“pneumocystis jirovecii”“pneumocystis pneumonia”“ECMO”为检索词, 在 Pubmed 数据库中进行检索, 检索时间截止至 2020 年 1 月, 共检索到文献 23 篇, 通过阅读题目及摘要排除非相关文献, 最后纳入 9 篇文献^[3~11], 共 11 例进行文献复习。

文献报道的这 11 例患者, 男性 9 例, 女性 2 例, 年龄 21 ~ 54 岁(平均年龄 34.7 岁), 既往诊断 HIV 感染患者 2 例, 新发患者 9 例。其中 10 例患者根据肺泡灌洗液检查诊断肺孢子菌肺炎; 其中 8 例患者在行 ECMO 治疗前均给予有创呼吸机辅助呼吸(平均 3.5 d)。其中 7 例患者在治疗过程中均出现不同程度的气胸或纵膈气肿; 有 4 例患者启动抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)后出现免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)导致症状加重, 其中 1 例患者因此再次行 ECMO 治疗。所有患者均采用 VV-ECMO 模式, ECMO 治疗时间 6 ~ 57 d, 中位治疗时间 19 d, 平均治疗时间 21.1 d。所有患者入院时 CD4 细胞计数均较低, 平均 36.9 cells/ μ L, 平均 HIV 病毒载量 377442.5 copies/mL。所有患者的治疗包括肺孢子菌的治疗(包括一线及二线治疗)和艾滋病的 ART。其中 10 例患者在治疗过程中使用过激素。所有患者在 ECMO 治疗前、后均启动了抗逆转录病毒治疗, 4 例患者因抗逆转录病毒治疗后继发 IRIS 从而启动了 ECMO 治疗, 其中有 2 例患者分别在启动 ART 之后第 12 天及 1 周时出现了 IRIS, 1 例死亡, 1 例因再次 ECMO 治疗而存活。11 例患者, 共死亡 2 例(18.2%), 9 例存活(81.8%)。

讨论

肺孢子菌是一种不典型的真菌, 在健康人、HIV 感染者、存在基础肺部疾病的患者以及有免疫抑制患者的呼吸道中均可以定植, 有文献报道, 肺孢子菌在健康成人中的定植率为 0 ~ 20%^[12]。但 PCP 只发生于免疫缺陷患者, 大约 50% 的 PCP 与 HIV 相关, 另一半与其他原因导致的免疫抑制相关^[13]。在没有接受 ART 的患者中, PCP 的主要危险因素是重度免疫抑制。当然还包括其他危险因素, 如 CD4 细

胞计数 $<200 \mu\text{L}$ 、CD4 细胞百分比 $<14\%$ 、以前有过 PCP 发作、鹅口疮、反复发生细菌性肺炎、不明原因的体重下降和高水平的血浆 HIV RNA。

PCP 的诊断除了病史及肺部影像学检查,还包括一项非常重要的检查,即对肺泡灌洗液进行 PCR 检查。本例患者对肺泡灌洗液及血液均进行了病原体宏基因组检测,结果均提示高丰度耶氏肺孢子菌,而文献中的 11 例患者,其中 2 例是通过肺泡灌洗液结合免疫荧光技术明确诊断。Garbino 等^[14]一项前瞻性研究,共纳入了 55 例伴有肺部症状的 HIV 感染者,证实了支气管肺泡灌洗液标本进行 PCR 检测在病原学诊断中的重要作用。PCR 检测在 PCP 诊断中可能比免疫荧光法有优势^[15],PCR 检测对 PCP 的检出率约比单用染色高出 7%^[16]。对无法进行宏基因组检测确诊 PCP,临床上可能需结合有 PCP 危险因素、存在肺炎和提示性放射影像学表现,以及 β -D-葡聚糖等检测进行诊断。

针对肺孢子菌的抗菌治疗是治疗 PCP 的重点,动脉氧分压 $<70 \text{ mmHg}$ 的患者还需要辅助皮质类固醇治疗,并且还需启动 ART 恢复患者的细胞免疫。复方磺胺甲噁唑是治疗 HIV 感染患者的首选方案,对于不能耐受复方磺胺甲噁唑的患者,可能需要根据疾病的严重程度、器官功能情况,以及给药的便利程度进行替代方案的选择。回顾 11 例患者,其中 5 例患者在治疗过程中因不同原因进行了替代方案的治疗,包括克林霉素-伯氨喹、喷他脒、卡泊芬净。皮质类固醇是重要的辅助药物,其联合抗肺孢子菌治疗可降低与 PCP 相关的呼吸衰竭发生率和死亡率。一项系统评价纳入了 7 项随机对照试验,评估了糖皮质激素辅助治疗在合并中至重度 PCP 的 HIV 感染者中的效果,与接受安慰剂的患者相比,接受皮质类固醇辅助治疗的患者的总死亡率危险度比在随访 1 个月及 3~4 个月时都要低^[17]。

由于条件限制,本例患者在整个治疗过程中未启动 ART,直至出院后才建议患者到专科医院进行 ART。目前大多数学者推荐在 PCP 治疗 2 周内开始 ART。一项试验纳入了 282 例发生机会性感染的患者,其中 177 例有 PCP,分别接受早期 ART(开始机会性感染治疗 2 周内启动)和延迟 ART(完成机会性感染治疗后启动)。早期 ART 使 AIDS 进展和死亡的风险降低了近一半($HR 0.53, 95\% CI 0.30 \sim 0.92$),并且未出现不良事件,也未导致 IRIS 发病率的增加^[18]。本例患者及文献回顾的 11 例患者 CD4 细胞计数均较低,且 HIV 感染者中 PCP 的发病率随

CD4 细胞计数下降而升高,大多数病例发生在 CD4 计数 $<200 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 时^[19,20]。有研究发现,PCP、播散性真菌病和 CMV 感染几乎发生于 CD4 细胞计数 $<200 \text{ 个}/\mu\text{L}$ ^[21]。本例患者入院时 CD4 细胞计数为 $76 \text{ 个}/\mu\text{L}$,CD4 细胞百分比 6.2%,治疗约 2 周后复查 CD4 细胞计数为 $109 \text{ 个}/\mu\text{L}$,CD4 细胞 10.5%,仍然低于 $200 \text{ 个}/\mu\text{L}$,故本例患者出院后 PCP 复发风险高,仍需进行 PCP 的二级预防治疗,并进行 ART。

针对成人急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)使用 ECMO 的适应证是 $\text{PaO}_2 <60 \text{ mmHg}$ 或 $\text{PaO}_2 >60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 >100 \text{ mmHg}$,且超过 1 h。如果 PCP 进展为需要重症监护和有创机械通气的 ARDS,预后极差,病死率在 50%~70%,如果需要 ECMO 支持,死亡率高达 80%^[13,22]。ECMO 可使 ARDS 相关肺损伤得到改善^[23],再加上预防性治疗及 ART 治疗方案的改进,HIV 患者合并 PCP 的死亡率有所下降。Capatos 等^[24]一项回顾性研究显示,22 名 HIV 阳性患者因呼吸衰竭接受了 ECMO 治疗,总生存率为 68%,其中 PCP 阳性组的存活率为 60%。因为 PCP 患者由于肺结构的破坏,且常常需较高的呼吸条件,发生气胸的风险高,即使在 ART 治疗下,PCP 并发气胸的发生率仍为 2%~10%^[25,26]。文献回顾的 11 例患者,7 例出现气胸或纵膈气肿,本例患者由于入院当天即启动了 ECMO 治疗,并随后采用肺(超)保护性通气策略(潮气量 $4 \sim 6 \text{ mL/kg}$,呼吸频率 $14 \sim 16 \text{ 次}/\text{min}$,PEEP 为 $5 \sim 10 \text{ cmH}_2\text{O}$,保持平台压 $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$),并采用压力控制通气模式,同时早期给予患者深度镇静,可能在一定程度上降低了气胸的风险。

参考文献

- 1 Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of pneumocystis pneumonia[J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(4):298-308.
- 2 Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia[J]. N Engl J Med, 2004, 350(24):2487-2498.
- 3 Hernandez Conte AT, Ng D, Ramzy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in a 29-Year-Old man with pneumocystis jirovecii respiratory failure and AIDS[J]. Tex Heart Inst J, 2018, 45(4):254-259.
- 4 Ramanathan K, Svasti JK, MacLaren G. Extracorporeal life support for immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. J Artif Organs, 2018, 21(3):371-373.
- 5 Morley D, Lynam A, Carton E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in an HIV-positive man with severe acute respiratory distress syndrome secondary to pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia

- [J]. *Int J STD AIDS*, 2018, 29(2):198-202.
- 6 Obata R, Azuma K, Nakamura I, et al. Severe acute respiratory distress syndrome in a patient with AIDS successfully treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a case report and literature review[J]. *Acute Med Surg*, 2018, 5(4):384-389.
- 7 Horikita S, Sanui M, Fujimoto Y, et al. Successful repeat ECMO in a patient with AIDS and ARDS [J]. *BMJ Case Rep*, 2017; bcr2017219870.
- 8 Lee N, Lawrence D, Patel B, et al. HIV-related pneumocystis jirovecii pneumonia managed with caspofungin and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation rescue therapy [J]. *BMJ Case Rep*, 2017; bcr2017221214.
- 9 Ali HS, Hassan IF, George S. Extra corporeal membrane oxygenation to facilitate lung protective ventilation and prevent ventilator-induced lung injury in severe Pneumocystis pneumonia with pneumomediastinum: a case report and short literature review[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1):52.
- 10 De Rosa FG, Fanelli V, Corcione S, et al. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) in three HIV-positive patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:37.
- 11 Cawcutt K, Gallo De Moraes A, Lee SJ, et al. The use of ECMO in HIV/AIDS with Pneumocystis jirovecii Pneumonia: a case report and review of the literature[J]. *ASAIO J*, 2014, 60(5):606-608.
- 12 Catherinot E, Lantermier F, Bougnoux ME, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(1):107-138.
- 13 Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course treatment and outcome of pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):307.
- 14 Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection[J]. *AIDS*, 2008, 22(6):701-705.
- 15 Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing pneumocystis carinii pneumonia in HIV patients: new data, new issues[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(2):204-208.
- 16 Wilson JW, Limper AH, Grys TE, et al. Pneumocystis jirovecii testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 69(2):145-152.
- 17 Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(4):CD006150.
- 18 Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5575.
- 19 Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al. Predictors of pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary complications of HIV infection study group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(1):60-66.
- 20 Phair J, Muñoz A, Detels R, et al. The risk of pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(3):161-165.
- 21 Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. Pulmonary complications of HIV infection study group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(1):72-80.
- 22 Boonsarngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S. Acute respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia: outcome and prognostic factors[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(1):59-66.
- 23 汪璐芸, 陈铿铨, 陈鹏, 等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6):458-463.
- 24 Capatos G, Burke CR, Ogino MT, et al. Venovenous extracorporeal life support in patients with HIV infection and pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. *Perfusion*, 2018, 33(6):433-437.
- 25 Radhi S, Alexander T, Ukwu M, et al. Outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003[J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8:118.
- 26 Salzer HJF, Heyckendorf J, Kalsdorf B, et al. Chronic Cough and Severe Weight Loss in a 55-Year-Old Previously Healthy Man[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(2):349-351.

(2020-06-25 收稿 2021-03-12 修回)