

# 肾移植术后并发卡氏肺孢子菌肺炎的治疗方案选择

武小杰 杨硕\*

武汉市中西医结合医院呼吸与危重症医学科,湖北武汉 430022

**摘要** 目的:探讨肾移植术后并发卡氏肺孢子菌肺炎(PCP)患者用卡泊芬净治疗 PCP 感染的疗效。方法:将 125 例肾移植后并发 PCP 患者分为磺胺组(42 例)、卡泊芬净组(37 例)和磺胺+卡泊芬净组(46 例),比较 3 组临床特征,分析各组治疗后患者体温恢复正常时间、卡氏肺孢子菌(PC)核酸转阴时间和治疗结局。结果:治疗前,3 组患者年龄、性别、发热症状及实验室检测(G 实验和乳酸脱氢酶)方面比较,差异无明显统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,磺胺组、卡泊芬净组、磺胺+卡泊芬净组体温恢复正常时间分别为(7.9±1.4)d,(8.1±1.7)d和(7.7±1.5)d,组间比较,差异无明显统计学意义( $P > 0.05$ );PC 核酸转阴时间分别为(13.4±1.6)d,(16.3±2.9)d、(13.9±2.5)d;卡泊芬净组 PC 核酸转阴时间明显长于磺胺组、磺胺+卡泊芬净组( $P < 0.05$ ),磺胺组和磺胺+卡泊芬净组比较,差异无明显统计学意义( $P > 0.05$ );3 组间的治疗结局比较,差异无明显统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:卡泊芬净单药治疗 PCP 能获得肯定的疗效,包括体温恢复正常、PC 核酸转阴和治愈出院。卡泊芬净对于肾移植术后 PCP 患者的治疗是一个较好的选择。

**关键词** 复方磺胺甲噁唑;卡泊芬净;卡氏肺孢子菌肺炎;肾移植;治疗结局

**中图分类号** R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230508

**Treatment of pneumocystis carinii pneumonia after kidney transplantation** WU Xiao-jie, YANG Shuo\*. Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Wuhan 430022, China

Corresponding author: YANG Shuo, E-mail: 244135490@ qq.com

**Abstract** Objective: To investigate the efficacy of carprofungine in treating Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) after kidney transplantation. Methods: Totally, 125 patients with PCP after kidney transplantation were divided into sulfonamide group ( $n = 42$ ), casposungin group ( $n = 37$  cases), and sulfonamide + casposungin group ( $n = 46$  cases). The clinical features of the three groups were compared, and the time of temperature recovery, the negative conversion of pneumocystis carinii (PC) nucleic acid in each group after different treatment projects were analyzed. Results: Before the treatment, there were no significant differences in age, gender, fever symptoms, and laboratory tests (G experiment and LDH) among the three groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the days of the body temperature to the normal level in the sulfonamide group, casposungin group, and sulfonamide + casposungin group were (7.9±1.4), (8.1±1.7), and (7.7±1.5), respectively, with no significant difference among the three groups ( $P > 0.05$ ); The time of PC nucleic acid negative conversion in the sulfonamide group, casposungin group, and sulfonamide + casposungin group was (13.4±1.6), (16.3±2.9), and (13.9±2.5) days, respectively. The time of PC nucleic acid negative conversion in the casposungin group was significantly longer than that in the sulfonamide group and the sulfonamide + casposungin group, with a significant difference ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the sulfonamide group and the sulfonamide + casposungin group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in treatment outcomes among the three groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Carprofungin monotherapy can achieve a positive therapeutic effect on PCP, including temperature decline to normal level, the negative conversion of PC nucleic acid, and cure and discharge. Carprofungin is a good choice for the treatment of PCP after kidney transplantation.

**Key words** Compound sulfamethoxazole; Casposungin; Pneumocystis carinii pneumonia; Kidney transplantation; Treatment outcome

卡氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)好发于免疫功能缺陷或长期接受免疫抑制剂治疗者。肾移植患者术后需长期服用免疫抑制药物,因此易发生 PCP 感染,表现为隐匿性发作、

快速进展和高死亡率<sup>[1]</sup>。目前 PCP 常规采用复方磺胺甲噁唑(以下简称磺胺)治疗取得了一定的疗效。肾移植患者大多数肾功能异常,表现为血肌酐升高和肾小球滤过率降低;对于部分血肌酐明显升

\* 通信作者:杨硕, E-mail: 244135490@ qq.com, 湖北省武汉市硚口区中山大道 215 号

高合并 PCP 的患者,应用磺胺有肾功能急性加重风险。研究显示,卡泊芬净可通过抑制葡聚糖合成酶,发挥抗肺孢子菌的作用<sup>[2]</sup>。目前,临床上使用卡泊芬净治疗肾移植术后 PCP 感染的报道较少,本研究以肾移植术后患者为对象,根据患者血肌酐水平,分别选择磺胺,卡泊芬净或磺胺+卡泊芬净治疗,观察不同治疗方案对治疗结局的影响,为临床上肾移植术后患者并发 PCP 感染的治疗提供参考。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 10 月武汉市中西医结合医院呼吸与危重症医学科收治的肾移植术后 PCP 住院患者 125 例。纳入标准:肾移植术后 3~6 月内有发热、干咳、呼吸困难等症状导致低氧血症,胸部 CT 提示肺部间质性改变,病原体检查连续 2 次痰卡氏孢子菌(PC)核酸 PCR 检测阳性<sup>[3]</sup>。排除合并巨细胞病毒、HIV、细菌或其他真菌感染的患者。本研究经医院伦理委员会批准(文件编号:武卫一院伦审[2012]21号),所有患者了解研究过程并签署知情同意书。

**分组** 应用终点比色法测定肾移植术后 PCP 感染患者的肾功能,并根据血肌酐水平进行分组。血肌酐 < 250 μmol/L 的患者,随机进入磺胺组、或磺胺+卡泊芬净组。血肌酐 ≥ 250 μmol/L 的患者,进入卡泊芬净组。

### 治疗

1. 一般治疗:嘱咐患者多卧床休息,加强呼吸道的护理,监测血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)的变化,注意维持水、电解质及酸碱平衡。给予 24 h 氧气吸入,对于 SPO<sub>2</sub> 不能维持在 90% 的患者,给予经鼻高流量氧疗,治疗目标 SPO<sub>2</sub> > 90%。

2. 抗感染治疗:磺胺组采用 SMZ-TMP(磺胺甲噁唑 0.8 g、甲氧苄啶 160 mg)口服<sup>[4]</sup>,(华中药业股份有限公司,批号 20220620),4 次/d;磺胺+卡泊芬净组:SMZ-TMP(磺胺甲噁唑 0.8 g、甲氧苄啶 160 mg)口服,4 次/d,注射用醋酸卡泊芬净(江苏恒瑞医药股份有限公司,50 mg/瓶,国药准字 H20173019)50 mg 静脉滴注,1 次/d;卡泊芬净组:注射用醋酸卡泊芬净 50 mg 静脉滴注,1 次/d。3 组疗程至少 2 周或 PC 核酸检测 2 次阴性。所有患者同时给予头孢哌酮舒巴坦(2:1)(辉瑞制药有限公司,1.5 g/瓶,国药准字 H20020598)3.0 g 静脉滴注,3 次/d,抗细菌感染。

3. 免疫治疗:所有患者停用所有抗排斥药物平均一月,予以甲泼尼龙琥珀酸钠 40~80 mg,静脉滴注,分 1~2 次用完,在治疗过程中逐渐减量,以控制患者体温在 37.5℃ 以下。

**出院指标** 呼吸困难、发热等症状消失,PC 核酸转阴,血常规及胸部 CT 检查正常。

**统计学分析** 采用 SPSS 17.0、GraphPad prism 8.0.1 软件进行统计分析。计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间的比较采用非配对 *t* 检验,计数资料用例(%)表示。采用卡方检验计算 *P* 值,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

**患者一般情况及实验室检测结果** 3 组患者年龄、性别、临床症状及实验室检测结果比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),但组间数据具有可比性,见表 1。

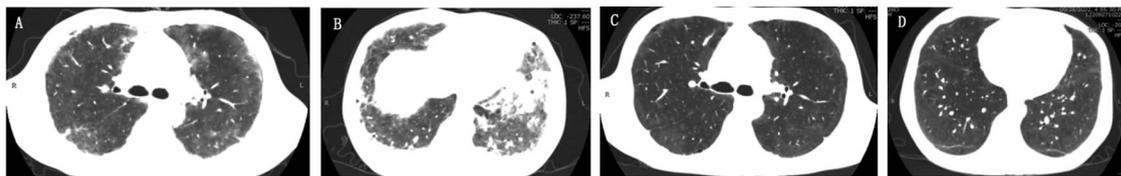
表 1 3 组的临床资料比较

项目	磺胺组 ( <i>n</i> = 42)	卡泊芬净组 ( <i>n</i> = 37)	磺胺+ 卡泊芬净组 ( <i>n</i> = 46)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	41.2 ± 3.3	46.3 ± 3.8	38.1 ± 2.9
男性[例(%)]	23(54.8)	23(62.2)	27(58.7)
发热[例(%)]	28(66.7)	21(56.8)	27(58.7)
G 实验(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	80.1 ± 11.2	86.2 ± 13.1	90.7 ± 12.5
LDH(IU/L, $\bar{x} \pm s$ )	411 ± 82	390 ± 73	471 ± 101

**患者体温恢复正常及 PC 核酸转阴时间** 磺胺组、卡泊芬净组、磺胺+卡泊芬净组患者按各自的方案治疗后,体温恢复正常的时间分别为(7.9 ± 1.4) d、(8.1 ± 1.7) d 和(7.7 ± 1.5) d,组间比较,差异无明显统计学意义(*P* 均 > 0.05)。3 组 PC 转阴的时间分别为(13.4 ± 1.6) d、(16.3 ± 2.9) d 和(13.9 ± 2.5) d。卡泊芬净组 PC 核酸转阴时间明显长于磺胺组和磺胺+卡泊芬净组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05);而磺胺组和磺胺+卡泊芬净组之间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

**影像学改变** 治疗前,3 组患者双肺均呈弥漫性分布斑片状磨玻璃密度影,双肺渗出性病变,双肺间质改变;治疗后,均显示渗出性病变吸收,有些患者可能有少许纤维化改变。图 1 为 1 例患者治疗前、后的影像学改变。

**治疗结局** 3 组患者中,每组均有 1 例发展至严重的呼吸衰竭而死亡,其他患者均达到出院标准,3 组出院人数比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。



注:a,b为治疗前;c,d为治疗后

图1 1例患者治疗后影像学改变

## 讨论

PCP是一种多发于免疫功能低下的真菌性肺炎,在器官移植受者中,PCP的发病率越来越高。有文献报道,在肾移植患者中,PCP的发生率在0.3%~2.6%<sup>[5,6]</sup>。肾移植术后3个月至半年内,若出现不明原因发热、干咳、呼吸困难、血氧饱和度降低、胸部CT提示肺部间质性改变者,应高度怀疑PCP感染。由于体外无法培养卡氏肺孢子菌,目前采用呼吸道标本核酸检测确诊<sup>[3]</sup>,因该类患者双肺弥漫性分布斑片状磨玻璃密度影为主,且存在低氧血症,行支气管镜肺泡灌洗术后有可能加重低氧血症。因此,本研究中3组病例均取痰标本,采用PCR方法测定,若2次痰标本中PC核酸阳性为确诊依据。另外,血LDH水平和G试验对于PCP诊断具有重要的参考价值<sup>[7]</sup>。本研究中大部分患者血LDH水平升高,且G实验为阳性。在病原学未明确或检查结果未出来前,影像学特别重要,一般早期肺部呈现弥漫性磨玻璃样、斑片状影等,双肺间质性改变。本研究中病例的胸部CT结果均符合这些改变。CT既可作为辅助检查,又可作为动态监测病情变化。

磺胺类药物是目前治疗PCP的首选,其作用机制为抑制二氢叶酸还原酶和合成酶,双重阻断叶酸的合成。但磺胺类药物有肝肾毒性及血液系统不良反应,特别是肾移植后的患者肾功能大都异常,而限制了其使用。卡泊芬净既往主要用于治疗难治性或不能耐受其他药物治疗的侵袭性曲霉菌病与念珠菌血症等重症真菌感染性疾病,通过抑制1,3- $\beta$ -葡聚糖合成,影响真菌细胞壁的形成而杀菌,卡泊芬净可抑制PC的囊壁形成而杀灭卡氏肺孢子虫<sup>[8]</sup>。由于本研究中治疗的人群均是肾移植术后使用免疫排斥药物的患者,肾功能有异常改变。因此,血肌酐超过正常值2倍以上(血肌酐 $\geq 250\mu\text{mol/L}$ ),单独选用卡泊芬净抗PC治疗;而血肌酐 $< 250\mu\text{mol/L}$ 的患者则随机选用磺胺或磺胺+卡泊芬净治疗。

本研究发现,采用磺胺、卡泊芬净或磺胺+卡泊芬净治疗,肾移植后PCP感染患者在体温恢复正常

时间上没有差异。因此,对于肾移植后血肌酐 $\geq 250\mu\text{mol/L}$ 的患者,单用卡泊芬净治疗PCP同样可取到理想的效果。Powles等<sup>[9]</sup>给予感染PC的大鼠卡泊芬净治疗,结果发现应用卡泊芬净和SMZ-TMP标准治疗可达到同样疗效。Annaloro等<sup>[10]</sup>在治疗骨髓移植后并发PCP但因磺胺类药物骨髓毒性而被迫停药者,改用卡泊芬净治疗获得成功。Uttili等<sup>[11]</sup>将卡泊芬净用于因SMZ-TMP治疗失败的实质器官移植后伴PCP患者,均取得满意疗效且不良反应发生率较低。

在PCP核酸转阴的时间上,单独卡泊芬净治疗组长于磺胺和磺胺+卡泊芬净治疗组。由于PC主要存在包囊和滋养体2种形态,而只包囊上表达1,3- $\beta$ -葡聚糖<sup>[12]</sup>。卡泊芬净抑制真菌细胞壁1,3- $\beta$ -葡聚糖,滋养体需转变为包囊后卡泊芬净才能发挥作用,导致单独卡泊芬净治疗时间长。同时,由于PCP后期易合并细菌感染,因而给予抗细菌治疗。

本研究结果显示,卡泊芬净单独治疗PC感染能获得肯定的疗效,包括体温恢复正常、PC核酸转阴和治愈结局。卡泊芬净治疗PCP疗效肯定且不良反应小,对于肾移植术后患者抗PC药物治疗是一个很好的选择。

## 参考文献

- Meyer AMJ, Sidler D, Hirzel C, et al. Distinct clinical and laboratory patterns of pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients[J]. J Fungi (Basel), 2021 7(12):1072.
- Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, et al. Prophylaxis and treatment of pneumocystis jirovecii pneumonia after solid organ transplantation [J]. Pharmacol Res, 2018, 134:61-67.
- Bateman M, Oladele R, Kolls JK, et al. Diagnosing pneumocystis jirovecii pneumonia; a review of current methods and novel approaches [J]. Med Mycol, 2020, 58(8):1015-1028.
- 陈萌, 孙冬黎, 范国荣, 等. 1例糖尿病感染肺孢子菌肺炎患者的药学监护[J]. 医药导报, 2020, 39(6):860-864.
- Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, et al. Pneumocystis jirovecii; a review with a focus on prevention and treatment [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(12):1579-1592.
- Iriart X, Bouar ML, Kamar N, et al. Pneumocystis pneumonia in solid-organ transplant recipients [J]. J Fungi (Basel), 2015, 1(3):293-331.

- 7 Djawe K, Huang L, Daly KR, et al. Serum antibody levels to the pneumocystis jirovecii major surface glycoprotein in the diagnosis of P. jirovecii pneumonia in HIV + patients [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14259.
- 8 Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(2): 321-336.
- 9 Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin in murine models of Pneumocystis carinii [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(8): 1985-1989.
- 10 Annaloro C, Della Volpe A, Usardi P, et al. Caspofungin treatment of Pneumocystis pneumonia during conditioning for bone marrow transplantation [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(1): 52-54.
- 11 Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 84(6): 685-688.
- 12 Tian Q, Si J, Jiang F, et al. Caspofungin combined with TMP/SMZ as a first-line therapy for moderate-to-severe PCP in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. *HIV Med*, 2021, 22(4): 307-313.

(2023-08-11 收稿 2023-09-06 修回)

(上接第 380 页)

#### 参考文献

- 1 Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition causes pathogenesis and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438.
- 2 冯秀敏, 葛海燕, 戈霞晖, 等. 上海地区三甲医院频繁与非频繁急性加重稳定期 COPD 患者的临床特征差异及其临床意义 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(5): 327-335.
- 3 Gao SL, Wang YH, Li CY, et al. A highly significant association between Cathepsin S gene polymorphisms rs12068264 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility in Han Chinese population [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180410.
- 4 吴明景, 陈晓林, 舒磊, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1、ANGPTL4、PGRN 与肺功能及炎症反应的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1): 58-62.
- 5 Henrot P, Prevel R, Berger P, et al. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2785.
- 6 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- 7 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.
- 8 吴凯悦, 朱珍, 殷少军, 等. 支气管肺泡灌洗液组织蛋白酶 S 与慢性阻塞性肺疾病严重程度的关系 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(3): 189-194.
- 9 卢春兰, 李宁, 蒋碧佳. COPD 患者血清 CTSB/CTSS 表达水平及临床意义 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 86-88.
- 10 Janga SR, Hamm-Alvarez SF. PP2A: a novel target to prevent cathepsin S-mediated damage in smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(1): 6-8.
- 11 Lee KY, Park SY, Park S, et al. Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis [J]. *Respirology*, 2017, 22(6): 1140-1148.
- 12 蒋丕萍, 周凌. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素 21 和颗粒蛋白前体的表达及临床意义 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(4): 296-299.
- 13 沈美兰, 王贤君, 李纯香, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重的影响因素及其与血清 SFRP1、PGRN 水平的相关性 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 151-158.
- 14 Chen X, Liu J, Zhu M, et al. Progranulin is a novel biomarker for predicting an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(10): 2525-2533.
- 15 Koca Kalkan I, Gozu A, Tansel E, et al. The diagnostic and prognostic value of CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) level in mycobacterium tuberculosis infection and disease [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2021, 15(1): 81-88.
- 16 郭丽, 纪红, 邹外龙, 等. 血清 GDF-15 和 CXCL12 检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(2): 177-180.

(2022-06-30 收稿 2023-05-13-修回)