

中图分类号: R97; R563.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0128-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.032



人类免疫缺陷病毒阴性重症肺孢子菌肺炎的诊治进展*

孙秋霞, 王 静, 兰 箭[△]

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

摘要:目的 为人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性重症肺孢子菌肺炎(PCP)的诊治提供参考。方法 通过 PubMed(检索时限自 2012 年 1 月至 2022 年 5 月)和万方数据库(检索时限自 2017 年 1 月至 2022 年 5 月)检索 HIV 阴性 PCP 的致病机制、临床特征和诊治方法相关文献,分析并总结其研究进展。结果与结论 HIV 阴性 PCP 患者的临床特征不典型,重症率和死亡率高。显微镜下发现肺孢子菌的包囊或滋养体是确诊 PCP 的“金标准”,检测方法还包括分子生物学检测及血清学检测,分子生物学检测方法主要用于早期诊断 PCP,但发现阳性结果时需结合临床资料鉴别定植与感染。甲氧苄啶/复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX)是 PCP 的首选治疗药物,重症患者的一线治疗方案推荐选择卡泊芬净与之联合。免疫调节治疗可能改善重症患者预后,激素辅助治疗在重症患者中的使用存在争议,呼吸支持和综合治疗措施(脏器保护、营养支持等)可能为重症患者赢得病情逆转的机会。

关键词:肺孢子菌肺炎;人类免疫缺陷病毒;阴性;重症肺炎;诊断;治疗;研究进展

Research Progress of Diagnosis and Treatment of Human Immunodeficiency Virus - Negative Severe *Pneumocystis Carinii* Pneumonia

SUN Qiuxia, WANG Jing, LAN Jian

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To provide a reference for the diagnosis and treatment of human immunodeficiency virus (HIV) - negative

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2019QNXM004]。

第一作者:孙秋霞,女,在读硕士研究生,研究方向为 HIV 阴性肺孢子菌肺炎的诊治,(电子信箱)1549399930@qq.com。

[△]通信作者:兰箭,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为呼吸危重症的诊治,(电子信箱)lanjian69@sina.com。

- sleep disturbance stress response through regulating proteomics in a rat model of sleep deprivation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):4956-4966.
- [9] 潘建新,顾振纶,钱鲁年. 珍珠粉对中枢神经系统影响的研究[J]. 中成药,1999,21(11):596-597.
- [10] 刘 炯,康馨元,任伯颖,等. 珍珠母超微粉蛋白及寡肽对小鼠镇静安眠作用比较[J]. 吉林中医药,2014,34(2):172-173.
- [11] 樊柏林. 酶解珍珠液改善睡眠作用试验[J]. 预防医学情报杂志,2000,16(4):46-47.
- [12] 王丽云,凌宝银,赵 荣,等. 超细珍珠粉对小鼠改善睡眠的影响[J]. 现代预防医学,2007,34(2):273-274.
- [13] 周瑞求,周海燕,杨铮铮,等. 牛黄降压丸治疗原发性高血压的临床研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(7):612-614.
- [14] 周瑞求,杨铮铮. 牛黄降压丸治疗偏头痛的临床观察[J]. 中国中药杂志,2006,31(10):860-862.
- [15] 刘遂心,孙 明,罗由夫,等. 牛黄降压胶囊治疗原发性高血压病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(6):553-555.
- [16] 郭景仙,陈 菲,庄 伟,等. 含毒性成分中成药安脑丸的合理应用[J]. 中成药,2014,36(8):1790-1792.
- [17] 简航宇,温灵武,杨世映. 安脑丸对高血压合并失眠病人血压变异性睡眠质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3445-3447.
- [18] 甘爱芳,王秀荣,郑美凤. 安脑丸治疗老年亚急性失眠 60 例[J]. 福建中医药,2016,47(1):64-65.
- [19] 郑志凌. 坤宝丸对围绝经期睡眠障碍的改善作用[J]. 中国药业,2015,24(10):21-23.
- [20] 戴 红,李晓霞. 中成药合用治疗女性更年期失眠临床观察[J]. 山西中药,2014,30(4):39-40.
- [21] 闵希睿. 乌灵胶囊联合坤宝丸对更年期失眠症疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(18):45-46.
- [22] 施 法,侯 峰,郭汉文,等. 更年安片质量分析[J]. 药物分析杂志,2012,32(3):533-536.
- [23] 黄燕贞. 更年安片对阴虚型围绝经期综合征患者 Kupperman 评分的影响[J]. 中国中医药科技,2012,19(4):377-378.
- [24] 马西文. 更年安片治疗妇女更年期综合征 308 例[J]. 陕西中药,2006,27(10):1175.
- [25] 彭 玲,孙 华,罗 迦,等. 松龄血脉康对 1 级高血压合并睡眠障碍患者的临床疗效[J]. 现代生物医学进展,2017,17(1):127-129.
- [26] 赵永峰. 松龄血脉康胶囊治疗更年期综合征患者 73 例临床分析[J]. 世界中医药,2014,9(6):756-758.
- [27] 杜文宾,黄福开,邵 杰,等. 七十味珍珠丸药理及临床研究进展[J]. 中国试验方剂学杂志,2013,19(6):367-371.
- [28] 孙美玲,邱 进. 七十味珍珠丸镇静安神作用临床观察[J]. 中国当代医药,2012,19(22):110-111.

(收稿日期:2022-05-09;修回日期:2022-09-16)

severe *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP). **Methods** The relevant literature on the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of HIV – negative PCP were searched from the PubMed database (January 2012 to March 2022) and WanFang database (from January 2017 to May 2022), and the relevant research progress was analyzed and summarized. **Results and Conclusion** HIV – negative PCP patients have atypical clinical features, high severity and mortality. Microscopic detection of cyst or trophoblast of *Pneumocystis carinii* is the "gold standard" for the diagnosis of PCP, and the detection methods also include molecular biological detection and serological detection. Molecular biological detection method is mainly used for the early diagnosis of PCP, but the positive result should combine with clinical data to identify colonization and infection. Trimethoprim / compound sulfamethoxazole (TMP / SMX) is the first – line drug for the treatment of PCP. For severe patients, caspofungin combined with TMP / SMX is recommended as the first – line therapy. Immunomodulatory therapy may improve the prognosis of severe patients. The adjuvant corticosteroid therapy in severe patients is still controversial. Respiratory support and comprehensive treatment measures (organ protection and nutritional support) may provide the opportunity for severe patients to reverse the disease.

Key words: *Pneumocystis carinii* pneumonia; human immunodeficiency virus; negative; severe pneumonia; diagnosis; treatment; research progress

肺孢子菌肺炎(PCP)是由耶氏肺孢子菌引起的机会性感染,属真菌类疾病,好发于免疫力低下人群,尤其是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染人群。近年来,随着对HIV人群PCP认识的提高,高效抗逆转录病毒药物的使用及PCP预防性治疗范围的扩大,HIV人群PCP发病率明显下降^[1]。而HIV阴性的免疫力低下人群(如恶性肿瘤、器官移植、自身免疫性疾病、长期应用激素或免疫抑制剂患者)PCP发病率却在不断上升^[2],其起病更急骤,疾病进展更迅速,重症化率和死亡率更高,预后更差^[3]。在此,以(pneumocystis pneumonia) OR (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia) OR ((non-HIV) AND (pneumocystis pneumonia))为检索式,检索PubMed(检索时限自2012年1月至2022年5月);以“肺孢子菌肺炎”“诊断”“分子诊断技术”“呼吸道感染”为关键词检索万方数据库(检索时限自2017年1月至2022年5月),总结HIV阴性PCP(特别是重症PCP)的诊治进展。现报道如下。

1 PCP病原学及致病机制

肺孢子菌于1909年在豚鼠体内首次被发现,由于其形态学和病理学与原虫相似,对原虫治疗药物敏感,即被命名为卡氏肺孢子虫,其引发的肺病称卡氏肺孢子虫肺炎或肺孢子虫病^[4]。随着分子生物学技术的发展,肺孢子菌的超微结构、基因序列,编码的蛋白质相继被发现,均支持其属真菌范畴,尽管其形态学特征(无法在真菌培养基上生长和对常用广谱抗真菌药物不敏感)不典型。2001年,感染人的肺孢子菌重新被命名为耶氏肺孢子菌,感染大鼠的被命名为卡氏肺孢子菌。

肺孢子菌广泛存在于自然界中,常寄居于宿主肺组织,健康宿主可通过CD₄⁺T淋巴细胞引导、招募并激活单核巨噬细胞对肺孢子菌产生免疫应答,此时其处于定植状态,并不引发病状,但当CD₄⁺T淋巴细胞明显减少(尤其少于200 μL/L)时,免疫定植状态的肺孢子菌可能被激活,也可能新发肺孢子菌感染,从而进展为

PCP^[5]。肺孢子菌主要通过空气和飞沫传播,有呼吸道定植的宿主可能成为其重要传染源。新宿主吸入包裹而感染,包裹在宿主间传播可适时转为滋养体而致病。致病机制为I型肺泡上皮细胞被黏附的滋养体破坏出现变性脱落,产生大量炎性渗出物充满肺泡腔,同时II型肺泡上皮细胞代偿性增生、肥大,进而出现肺间质纤维化,这些病理损伤影响肺部的气体交换和弥散功能,重症患者会出现低氧血症和呼吸衰竭^[5-7]。

2 HIV阴性PCP

2.1 特征

糖皮质激素的长期广泛应用及CD₄⁺T淋巴细胞减少介导的免疫缺陷被认为是HIV阴性患者PCP发病率不断升高最重要的危险因素,其次还包括其他免疫抑制药物的应用、自身免疫与炎性疾病、恶性肿瘤(特别是血液系统恶性肿瘤)、干细胞或实体器官移植、重度营养不良、早产等^[2]。HIV阴性PCP患者常患严重基础疾病,免疫力低下,合并病毒及细菌混合感染概率更大,其中以病毒(如巨细胞病毒、人类疱疹病毒等)感染较常见。有研究报道,新冠病毒感染重症患者肺孢子菌感染率超9%^[8]。HIV阴性PCP潜伏期短,病情进展快,而早期临床症状、实验室检查及影像学检查缺乏特异性,难以和其他病原菌导致的肺部感染区分,加上HIV阴性PCP患者病原菌载量低于HIV阳性患者,可能会影响实验室的检出率,易导致诊断延迟^[9-10],而HIV阴性PCP患者的炎症反应水平常更高,更易导致严重肺损伤、呼吸衰竭^[11],机械通气率及入住重症监护室(ICU)率更高,死亡率也更高。据报道,HIV阴性PCP患者死亡率为30%~60%,重症患者死亡率可达84.2%,明显高于HIV阳性PCP患者的10%~20%^[3,12-13]。

2.2 重症患者的临床表现及常规检查

HIV阴性PCP患者早期临床症状不典型,且部分患者由于激素或免疫抑制剂药物的应用,呼吸道症状和感染毒血症状被掩盖,仅肺部影像学出现异常^[11]。重症

患者主要表现为进行性呼吸困难伴严重低氧血症,常见咳嗽、持续发热症状,部分伴有胸闷、乏力、消瘦等。肺部体征常较轻微,与临床表现的严重程度不同步,通常以干罗音为主;常合并其他病原体感染,可出现黄脓痰和肺部湿罗音、痰鸣音。实验室检查可表现为感染指标(如白细胞计数、中性粒细胞计数、C反应蛋白、降钙素原)升高,总淋巴细胞及CD₄⁺T淋巴细胞计数减少,血红蛋白水平下降,血小板减少,低蛋白血症等。

影像学检查常首选胸部高分辨率CT,对于PCP的诊断、严重程度和病情变化的评估具有重要作用^[14]。PCP最常见的影像学特点是双肺广泛的磨玻璃征,主要分布于肺门周围及双肺中下部。HIV患者以弥漫分布型磨玻璃影为主,易出现囊性改变,HIV阴性患者进展更快,以斑片融合型磨玻璃影多见,重症患者出现弥漫铺路石征,并逐渐向弥漫性肺实变过渡,后期可进一步出现结构性改变,即线性和不规则条索影、细网格状影、多发肺气肿及牵引性支气管扩张等特征^[15-17]。局限性病灶、上叶浸润、结节、囊肿、空洞、气胸、纵隔气肿、胸腔积液等表现较少见,但在HIV阴性PCP患者中亦有报道^[16-18]。

2.3 检测方法

2.3.1 病原体检测

显微镜下发现特征性包囊或滋养体是诊断PCP的“金标准”,标本可源于痰液、支气管肺泡灌洗液(BALF)或肺组织活检。痰液采集无创快捷,但易污染,检出率低,且HIV阴性PCP患者常少痰且不易获取。BALF检出率较高且安全性较好,宜作为首选检测方法。肺组织标本检出率高,但出血及气胸风险大,重症患者可能无法耐受而使其使用受限。

肺孢子菌难以在体外生长,目前的培养技术仍难以实现临床检测。标本染色镜检是临床普遍的检测方法,具有操作简单方便、花费少的优点,主要包括六甲基四胺银(GMS)、甲苯胺蓝(TBO)、钙荧光白(CW)、吉姆萨(Giemsa)、迪夫快速(Diff-Quik)染色等,其中GMS染色最常用,其主要用于检测包囊,特异性较好,但敏感性较低,识别滋养体和囊内小体困难,形态不典型时易误诊^[19]。TBO仅用于检测包囊,但内部结构显示不清晰,同时可染色标本中的其他真菌孢子^[20]。CW与GMS染色相比,具有简便快速和成本低等优点,但敏感性略差。PCP患者的滋养体数量多于包囊,因此用于检测滋养体的Giemsa和Diff-Quik染色具有较高的灵敏度,可观察到生命周期的各阶段,但染色结果不稳定^[21]。免疫荧光染色技术利用抗原-抗体反应标记肺孢子菌,敏感性高于细胞学染色,但形态学特征欠明显,易出现假阳性^[22]。

2.3.2 分子生物学检测

聚合酶链式反应(PCR):PCR比细胞学染色镜检敏

感性高,包括普通PCR、巢式PCR、定量PCR等。PCR能检测到较低水平的肺孢子菌DNA,但难以区分定植与感染,阳性结果不能单独用于确诊PCP;同时PCR检测混合感染价值有限,特别是对罕见病原体^[23]。由于高灵敏度和高特异性,定量PCR被广泛用于临床检测,特别适用于病原菌载量较低和不具有典型临床表现的免疫功能低下患者,由于定量PCR可限定肺孢子菌拷贝数的阈值,被提出可区分定植和感染,但明确临界值尚需大量临床数据验证^[24]。

环介导恒温扩增法(LAMP):LAMP通过核酸扩增产生沉淀而得到阳性结果,检测时间短,结果易观察。由于LAMP敏感度高、特异性强,且无需昂贵的检测仪器和试剂,具有广阔的临床应用前景,适用于PCP的早期诊断,但操作过程中要求技术人员熟练操作和严格分工^[25]。

宏基因组二代测序(mNGS):mNGS作为一种新兴的基因检测技术,理论上可对标本中的所有病原体进行DNA或RNA测序,具有高敏感性及高特异性,在检测机会性致病菌和复杂混合感染方面具有明显优势,特别适用于肺孢子菌等难以培养的病原体^[26]。mNGS检测有利于为重症PCP患者制订早期精准治疗方案,以进一步改善其预后。有文献报道,对于HIV阴性PCP患者的BALF和血液标本,肺孢子菌mNGS检出率具有良好的一致性,因此部分重症患者无法耐受支气管镜检时,血液标本送检可作为一种替代方法,且阳性结果有助于区分定植和感染,对解释PCP更具说服力^[26]。但mNGS在区分病原菌污染、定植及感染方面也存在困难,其结果判定及解读需结合临床综合分析^[27]。且mNGS价格昂贵,目前医院开展较少,多需送第三方机构检测。

2.3.3 血清学检测

血清(1,3)- β -D-葡聚糖(BG):BG存在于多种真菌的细胞壁中,阳性结果无法区分真菌种类,在细菌性肺炎、菌血症、血液透析、使用免疫球蛋白及某些药物的情况下,均可能出现假阳性结果,特异性较低,且BG水平升高不能反映PCP患者感染的严重程度^[28]。BG对无法行有创呼吸标本取样的重症患者更实用。BG在HIV患者中更敏感,阴性可基本排除PCP,欧洲白血病协会诊断指南也指出,BG阴性可作为HIV阴性免疫力低下患者PCP的排除标准,但也有文献报道在HIV阴性PCP患者中,BG有假阴性可能,需结合临床资料综合分析^[28-30]。

血乳酸脱氢酶(LDH):LDH广泛存在于人体细胞中,细胞受损时被释放到细胞外,可动态反映肺部炎症反应程度^[20]。但其他原因引起的肺损伤也可导致LDH升高。其特异性较低。

主要表面糖蛋白(MSG):MSG是肺孢子菌细胞壁中主要蛋白成分,能协助肺孢子菌黏附于肺泡上皮细

胞,逃避免疫清除,从而致病,对PCP诊断具有重要意义。但肺孢子菌数量越多,MSG抗原越复杂,辅助诊断有一定困难,定植菌患者检测结果也可呈阳性,需动态监测其变化^[31]。

Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(KL-6):KL-6为黏液样糖蛋白,在Ⅱ型肺泡上皮细胞和细支气管上皮细胞上表达,肺损伤时可进入血液循环。KL-6水平在PCP、间质性肺病或急性肺损伤时均可能升高,特异性低^[32]。

S-腺苷甲硫氨酸(SAM):SAM是肺孢子菌不能合成但代谢必需的分子,在HIV阳性PCP患者中消耗更明显,对HIV阴性PCP患者的诊断意义较小,诊断准确性较低^[32]。

2.4 重症治疗方案

甲氧苄啶/复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX):目前仍是轻度至重度PCP患者的首选治疗药物,其中TMP抑制二氢叶酸还原酶,SMX抑制二氢叶酸合成酶,协同阻断肺孢子菌的叶酸代谢^[9]。欧洲白血病协会治疗指南中推荐,合并恶性肿瘤(包括血液系统恶性肿瘤)、器官移植、自身免疫性疾病/自身炎症性疾病的HIV阴性PCP患者的一线治疗方案为[TMP 15~20 mg/(kg·d), SMX 75~100 mg/(kg·d)],重症患者首选静脉用大剂量TMP/SMX,疗程不短于3周,待临床症状减轻且无肠道吸收问题时换口服给药^[33]。用药期间需每日评估病情,用药3~5 d后可能会出现症状加重,1周后重新评估,如治疗2~3周无效,在排除混合感染后,需考虑是否因肺孢子菌二氢叶酸合成酶或二氢叶酸还原酶基因突变产生药物抵抗^[34],以便及时更换治疗药物。

抗真菌类药物:由于肺孢子菌缺乏真菌胞膜上普遍存在的麦角固醇,故多烯类或唑类抗真菌药物对其无作用。棘白菌素类作为抗真菌药物的新成员,可抑制肺孢子菌细胞壁中BG的合成,促进包囊溶解并抑制新包囊形成,但由于棘白菌素类药物(代表药物为卡泊芬净)对滋养体无效,常需与TMP/SMX联用以根治PCP^[35]。对于HIV阴性重症PCP患者,尤其是伴有严重低氧血症需机械通气时,卡泊芬净联合TMP/SMX作为一线治疗的疗效优于其二线治疗,且联合治疗越早,疗效越好^[36]。Rezafungin作为新一代长效棘白菌素,半衰期更长,稳定性及安全性更高,可每周1次静脉用药,是目前首个报告对肺孢子菌有预防疗效的棘白菌素类药物,截至2021年9月其仍处于临床试验阶段^[37]。

二线抗肺孢子菌药物:由于部分患者使用TMP/SMX后可能出现过敏反应、肝肾毒性、骨髓抑制等不良反应,患者不能耐受或治疗失败时可选择二线治疗。首选伯氨喹(30 mg/d)+克林霉素(600 mg,每8 h 1次)。伯氨喹为治疗疟疾类药物,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏患者易发生溶血,肝肾毒性也较大,克林霉素胃肠道

反应较常见,也存在血小板减少、白细胞及中性粒细胞计数减少等情况。其他可选择的药物还有喷他脒、阿托伐醌、氨苯砜等^[33]。

免疫调节:柳氮磺胺吡啶由5-氨基水杨酸和磺胺吡啶组成,能增强巨噬细胞对肺孢子菌的吞噬,并抑制PCP相关的免疫发病机制。有动物实验显示,在激活免疫反应前使用柳氮磺胺吡啶,可显著减轻模型小鼠PCP的严重程度^[38]。由于PCP患者免疫功能低下,使用抗体被动免疫可调节T淋巴细胞免疫反应,识别和抑制导致肺损伤的特定分子通路,已在模型小鼠中证实可减轻炎症反应、降低PCP的严重程度和改善预后,具有成为PCP辅助治疗药物的潜力^[5]。单用柳氮磺胺吡啶或抗体均能改善肺功能,增强肺孢子菌清除能力,程度相似,两者联用能更快改善模型小鼠肺功能,减轻病情严重程度,加速肺康复^[39]。表明适当的免疫调节可能改善重症PCP的相应预后。

糖皮质激素辅助治疗:目前激素对HIV阴性PCP患者的疗效及预后影响尚有争议。欧洲白血病协会治疗指南不建议对呼吸衰竭的该类患者常规使用激素^[33],且未提及HIV阴性重症PCP是否需激素辅助治疗。有研究表明,激素的使用可能与HIV阴性重症PCP患者死亡率降低相关,适用于最严重的低氧血症患者,高剂量的激素可缩短机械通气时间、ICU治疗时间、吸氧时间和出院时间,可能会促进患者康复^[40]。但也有研究报道,其在呼吸道症状改善和气管插管率方面未显示任何获益^[41]。由于激素治疗HIV阴性PCP患者疗效的数据有限,解决争议还需更多的多中心临床研究结论。

呼吸支持:HIV阴性重症PCP患者常合并严重的低氧血症,普通氧疗无法纠正低氧状态,早期选择无创正压通气可改善呼吸衰竭及降低气管插管率,缩短病程,降低死亡率^[42]。而当无创通气治疗失败时须及时评估插管和有创机械通气指征。中重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者在使用机械通气的同时可考虑联合俯卧位通气治疗,以改善肺血管功能、肺组织通气/血流比,缩短总治疗时间,降低后期插管率^[43]。另外,体外膜肺氧合支持治疗也可能是治疗HIV阴性PCP患者出现重度ARDS的有用工具^[44]。

综合治疗:PCP预后不良可能与基础疾病控制不佳、PCP治疗延迟、合并单纯疱疹病毒或巨细胞病毒感染、低蛋白血症等因素相关^[33]。重症患者抗肺孢子菌治疗的同时,需制订综合治疗方案,包括基础疾病的管理、多脏器的保护、维持内环境的稳定和营养支持治疗等,以提高救治成功率。

3 小结

HIV阴性PCP好发于免疫功能低下人群,常合并严重基础疾病,CD₄⁺T淋巴细胞明显减少,患者重症率及

死亡率高。当该类患者出现原发疾病不能解释的发热、干咳、进行性呼吸困难,且肺部影像学表现为双肺弥漫性磨玻璃影或间质性炎症时,应高度怀疑PCP,但确诊标准需为在下呼吸道标本中检出病原体。肺孢子菌难以在体外培养,BALF为首选检测标本,传统的染色镜检方法临床检出率低,分子生物学技术提高了该指数,有利于PCP的早期诊断和精准治疗。TMP/SMX为PCP的一线治疗药物,重症患者宜联合卡泊芬净作为首选治疗方案;免疫调节治疗可能改善重症患者的预后,具有辅助治疗潜力;重症患者使用激素是否受益存在分歧,有待更多的临床研究提供证据;为提高HIV阴性重症PCP患者的救治成功率,应加强临床医师对PCP的认识,并不断改进早期诊断技术,开发潜在有效的治疗性药物及疫苗。

参考文献

- [1] PEREIRA - DÍAZ E, MORENO - VERDEJO F, DE LA HORRA C, et al. Changing trends in the epidemiology and risk factors of pneumocystis pneumonia in Spain[J]. Front Public Health, 2019, 7: 275.
- [2] TASAKA S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2020, 83(2): 132 - 140.
- [3] KIM TO, LEE JK, KWON YS, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia without a compromised illness [J]. PLoS One, 2021, 16 (2) : e0246296.
- [4] STERN A, GREEN H, PAUL M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non - HIV immunocompromised patients[J]. Cochrane Database Syst, 2014, 2014(10) : CD005590.
- [5] DUNBAR A, SCHAUVWVLEGHE A, ALGOE S, et al. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non -) use of Prophylaxis [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 224.
- [6] ZHANG NN, HUANG X, FENG HY, et al. Circulating and pulmonary T - cell populations driving the immune response in non - HIV immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(9): 1221 - 1230.
- [7] GINGERICH AD, NORRIS KA, MOUSA JJ. Pneumocystis Pneumonia: Immunity, Vaccines, and Treatments[J]. Pathogens, 2021, 10(2): 236.
- [8] SZYDŁOWICZ M, MATOS O. Pneumocystis pneumonia in the COVID - 19 pandemic era: similarities and challenges [J]. Trends Parasitol, 2021, 37(10): 859 - 862.
- [9] FISHMAN JA. *Pneumocystis jirovecii* [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(1): 141 - 157.
- [10] SZVALB AD, MALEK AE, JIANG Y, et al. Serum (1, 3) - Beta - d - Glucan has suboptimal performance for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients and correlates poorly with respiratory burden as measured by quantitative PCR[J]. J Infect, 2020, 81(3): 443 - 451.
- [11] ORSINI J, GAWLAK H, SABAYEV V, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia - Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Complicated by Pneumomediastinum and Pneumopericardium in a Non - Human Immunodeficiency Virus - Infected Patient[J]. J Clin Med Res, 2020, 12(3): 209 - 213.
- [12] ROEMBKE F, HEINZOW HS, GOSSELING T, et al. Clinical outcome and predictors of survival in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia — results of a tertiary referral centre[J]. Clin Respir J, 2014, 8(1): 86 - 92.
- [13] WANG Y, HUANG X, SUN T, et al. Non - HIV - infected patients with Pneumocystis pneumonia in the intensive care unit: A bicentric, retrospective study focused on predictive factors of in - hospital mortality[J]. Clin Respir J, 2022, 16(2): 152 - 161.
- [14] MU XD, JIA P, GAO L, et al. Relationship between Radiological Stages and Prognoses of Pneumocystis Pneumonia in Non - AIDS Immunocompromised Patients[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(17): 2020 - 2025.
- [15] CERESER L, DALLORTO A, CANDONI A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest High - resolution Computed Tomography (HRCT) in non - HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers[J]. Eur J Radiol, 2019, 116: 116 - 127.
- [16] HSU JM, HASS A, GINGRAS MA, et al. Radiographic features in investigated for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a nested case - control study [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 492.
- [17] KUMAGAI S, ARITA M, KOYAMA T, et al. Prognostic significance of crazy paving ground glass opacities in non - HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: an observational cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 47.
- [18] BUKAMUR HS, KAREM E, FARES S, et al. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia causing lung cystic lesions and pneumomediastinum in non - HIV infected patient[J]. Respir Med Case Rep, 2018, 25: 174 - 176.
- [19] BATEMAN M, OLADELE R, KOLLS JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches[J]. Med Mycol, 2020, 58(8): 1015 - 1028.
- [20] 王瑜琼, 黄琳娜, 詹庆元. 肺孢子菌肺炎诊断方法的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(10): 878 - 880.
- [21] DESOUBEUX G, FRANCK - MARTEL C, CAILLE A, et al. Use of calcofluor - blue brightener for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in bronchial - alveolar lavage fluids: A single - center prospective study [J]. Med Mycol, 2017, 55(3): 295 - 301.
- [22] SENÉCAL J, SMYTH E, DEL CORPO O, et al. Non - invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta - analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2022,

- 28(1):23 – 30.
- [23] SIVARAJ V, CLIFF P, DOUTHWAITE S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia PCR test on upper respiratory tract swab[J]. HIV Med, 2021, 22(4):321 – 324.
- [24] SARASOMBATH PT, THONGPIYA J, CHULANETRA M, et al. Quantitative PCR to Discriminate Between *Pneumocystis* Pneumonia and Colonization in HIV and Non – HIV Immunocompromised Patients[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 729193.
- [25] HUBER T, SERR A, GEIBDÖRFER W, et al. Evaluation of the Amplicon Easyplex Loop – Mediated Isothermal Amplification Assay for Rapid Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58 (12) : e01739 – 20.
- [26] JIANG J, BAI L, YANG W, et al. Metagenomic Next – Generation Sequencing for the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non – HIV – Infected Patients: A Retrospective Study[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(3):1733 – 1745.
- [27] 瞿介明, 刘海霞. 病原体分子诊断技术在下呼吸道感染诊断中的应用及其价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 486 – 489.
- [28] ENGSBRO AL, NAJAT S, JORGENSEN KM, et al. Diagnostic accuracy of the 1, 3 – β – D – glucan test for pneumocystis pneumonia in a tertiary university hospital in Denmark: A retrospective study[J]. Med Mycol, 2019, 57(6): 710 – 717.
- [29] 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.
- [30] DEL CORPO O, BUTLER – LAPORTE G, SHEPPARD DC, et al. Diagnostic accuracy of serum (1 – 3) – β – D – glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta – analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26 (9) : 1137 – 1143.
- [31] RUDRAMURTHY SM, SHARMA M, SHARMA M, et al. Reliable differentiation of *Pneumocystis* pneumonia from *Pneumocystis* colonisation by quantification of Major Surface Glycoprotein gene using real – time polymerase chain reaction[J]. Mycoses, 2018, 61(2):96 – 103.
- [32] ESTEVES F, CALÉ SS, BADURA R, et al. Diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia: evaluation of four serologic biomarkers[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(4):379. e1 – 10.
- [33] MASCHMEYER G, HELWEG – LARSEN J, PAGANO L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non – HIV – infected haematology patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9):2405 – 2413.
- [34] PONCE CA, CHABE M, GEORGE C, et al. High Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* Dihydropteroate Synthase Gene Mutations in Patients with a First Episode of *Pneumocystis* Pneumonia in Santiago, Chile, and Clinical Response to Trimethoprim – Sulfamethoxazole Therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2):e1290 – 16.
- [35] WU HH, FANG SY, CHEN YX, et al. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non – human immunodeficiency virus – infected patients using a combination of trimethoprim – sulfamethoxazole and caspofungin[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(9):2743 – 2750.
- [36] ZHANG G, CHEN M, ZHANG S, et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim / sulfamethoxazole as first – line therapy to treat non – HIV patients with severe pneumocystis pneumonia[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2):1594 – 1601.
- [37] MIESEL L, CUSHION MT, ASHBAUGH A, et al. Efficacy of Rezafungin in Prophylactic Mouse Models of Invasive Candidiasis, Aspergillosis, and *Pneumocystis* Pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(3):e01992 – 20.
- [38] NUNOKAWA T, YOKOGAWA N, SHIMADA K, et al. Prophylactic effect of sulfasalazine against *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: A nested case – control study[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 48(4):573 – 578.
- [39] HOY Z, WRIGHT TW, ELLIOTT M, et al. Combination Immunotherapy with Passive Antibody and Sulfasalazine Accelerates Fungal Clearance and Promotes the Resolution of *Pneumocystis* – Associated Immunopathogenesis [J]. Infect Immun, 2020, 88(2):e00640 – 19.
- [40] MUNDO W, MORALES – SHNAIDER L, TEWAHADE S, et al. Lower Mortality Associated With Adjuvant Corticosteroid Therapy in Non – HIV – Infected Patients With *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Single – Institution Retrospective US Cohort Study[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(9):ofaa354.
- [41] ASSAL M, LAMBERT J, CHOW – CHINE L, et al. Prognostic impact of early adjunctive corticosteroid therapy in non – HIV oncology or haematology patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A propensity score analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(4):e0250611.
- [42] LIEVA V, YAMAKOVA Y. Non – invasive ventilation: a safe and effective respiratory support method in hypoxemic acute respiratory failure due to pneumonia with or without acute respiratory distress syndrome[J]. Folia Med (Plovdiv), 2021, 63(3):321 – 328.
- [43] DING L, WANG L, MA WH, et al. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi – center prospective cohort study [J]. Crit Care, 2020, 24(1):28.
- [44] NUREKI SI, USAGAWA Y, WATANABE E, et al. Veno – Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in an Immunocompromised Patient without HIV Infection [J]. Tohoku J Exp Med, 2020, 250(4):215 – 221.

(收稿日期:2022 – 07 – 21;修回日期:2022 – 10 – 06)