

慢加急性肝衰竭合并非典型耶氏肺孢子菌肺炎1例

王文浩, 王怡恺, 潘国英, 党双锁, 贾晓黎, 石娟娟 (西安交通大学第二附属医院 感染科, 陕西 西安 710004)

摘要: 本文报道1例以乏力、食欲不振、发热伴皮疹为主要表现的慢加急性肝衰竭合并非典型耶氏肺孢子菌肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 患者, 因停用恩替卡韦6个月导致慢加急性肝衰竭, 病情好转后出现发热伴皮疹病因不明, 由于肺部感染病灶表现不典型, 最终通过宏基因组新一代测序技术 (metagenomics next generation sequencing, mNGS) 于支气管肺泡灌洗液 (broncho alveolar lavage fluid, BALF) 中检出耶氏肺孢子菌, 确诊PJP, 经治疗后病情好转。PJP主要发生于免疫功能低下人群, 慢加急性肝衰竭合并非典型PJP较为罕见, 预后较差, 死亡率高。本文总结诊治经验并回顾相关文献, 以期为临床提供参考。

关键词: 肝衰竭, 慢加急性; 肺孢子菌肺炎; 发热

Acute-on-chronic liver failure complicated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case report

Wang Wenhao, Wang Yikai, Pan Guoying, Dang Shuangshuo, Jia Xiaoli, Shi Juanjuan (Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710004, China)

Abstract: A case of acute-on-chronic liver failure complicated with atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) with the main manifestations of fatigue, loss of appetite, fever and rash was reported in this paper. The patient developed ACLF due to discontinuation of entecavir for 6 months; after the condition improved, fever accompanied by rash occurred with unknown etiology. Due to the atypical manifestations of pulmonary infection lesions, *Pneumocystis jirovecii* was finally detected in broncho alveolar lavage fluid (BALF) via metagenomic next generation sequencing (mNGS), leading to a confirmed diagnosis of PJP. The patient's condition improved following targeted treatment. PJP primarily affected immunocompromised populations. The combination of acute-on-chronic liver failure and atypical PJP was relatively rare, characterized by poor prognosis and high mortality rate. This article summarized the diagnosis and treatment experience and reviewed relevant literature, aiming to provide clinical references.

Keywords: Liver failure, acute-on-chronic; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; Fever

耶氏肺孢子菌肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 是由耶氏肺孢子菌引起的呼吸系统真菌感染性疾病。耶氏肺孢子菌是机会致病菌, 在免疫功能受损宿主中易致病, 常见于艾滋病患者、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者等免疫功能低下人群^[1,2]。而慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上发生急性肝功能失代偿且常伴多器官功能障碍的严重疾病, 常伴

有免疫系统功能严重受损^[3,4]。目前临床上ACLF合并非典型PJP仍较为罕见, 尚无发病率数据^[5,6]。由于此类患者病情重且临床重视度欠佳, 其预后差, 死亡率高。本文报道1例ACLF合并非典型PJP患者的诊疗过程并回顾相关文献, 旨在为临床医生提供参考, 提高对这类疾病的认识和诊疗水平。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 46岁, 发现乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性20年, 乏力、食欲不振伴眼黄、尿黄20余天, 加重1 d。于2023年2月20日入住本院感染科。

1.2 现病史 患者20年前体检发现HBsAg阳性, 5年前

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.04.009

基金项目: 陕西省自然科学基金面上项目 (2023-JC-YB-770); 陕西省重点研发计划项目 (2025SF-YBXM-210)

通信作者: 石娟娟 Email: shijuan0307@163.com

开始口服恩替卡韦抗病毒治疗,6个月前自行停用恩替卡韦;20余天前无明显诱因出现乏力、食欲不振伴眼黄、尿黄,就诊于当地医院,查肝功示总胆红素(total bilirubin, TBil) 338.71 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 190.92 $\mu\text{mol/L}$,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 1134.5 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 884.2 U/L,白蛋白(albumin, Alb) 40.3 g/L;凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 37.3%;HBV DNA 2.11×10^6 IU/ml。上腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)示肝多发囊肿,中度脂肪肝;上腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示肝多发囊肿,肝周少量积液;磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)示肝内胆管信号减低,诊断为“肝衰竭”,予以保肝抗炎、退黄、口服恩替卡韦抗病毒及头孢曲松钠抗感染等治疗,自觉乏力、食欲不振等症状改善不佳,尿色仍黄。1 d前突然出现腹痛,无发热,遂以“肝衰竭”收治入院。患者自发病以来,精神欠佳,食欲、睡眠差,尿呈茶色,黄色成形软便,体质量无明显变化。

1.3 既往史 患者平素身体健康状况一般,否认结核、疟疾等传染性疾病史及与相关患者的密切接触史,否认高血压、糖尿病、冠心病病史,否认输血史、手术史、外伤史,否认药物及食物过敏史,预防接种随当地计划免疫。家族史:母亲及姐姐患有慢性乙型肝炎。余病史无特殊。

1.4 专科查体 慢性肝病面容,全身皮肤黏膜及巩膜重度黄染;腹部无膨隆,稍韧,有压痛,无反跳痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿;心肺等其他查体无特殊。

1.5 辅助检查 患者入院后常规检验异常指标见表1。异常凝血酶原、癌胚抗原、风疹病毒抗体免疫球蛋白M (immunoglobulin M, IgM)、弓形体抗体免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) /IgM、巨细胞病毒抗体IgG/IgM、单纯疱疹病毒I型/II型IgG/IgM、血尿酸、肝炎病毒(甲型、丙型、戊型)抗体、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒螺旋抗体、IgG、IgA、IgM、自身抗体、甲状腺功能、血氨、粪常规均未见明显异常。上腹部、胸部CT示:右肺中下叶、左肺慢性炎症;右肺下叶支气管基底段轻度扩张伴感染;肝硬化、腹水、侧支循环形成;肝脏密度弥漫性减低,考虑肝损伤可能;胰周渗出改变,考虑胰腺炎可能。综合患者病史及辅助检查,初步诊断为慢加急性肝衰竭(早期)、肝硬化失代偿期(Child-Pugh C级)、慢性乙型肝炎、急性胰腺炎(?)、肺部感染(右肺下叶基底段)。

1.6 入院后诊疗经过 入院后暂禁饮食,给予抑酸、抑酶、保肝抗炎、降酶、退黄、预防肝性脑病、抗感染(美罗培南1 g/次,每8 h 1次)及白蛋白、血浆营养支持等治疗。复查TBil进行性升高至493.90 $\mu\text{mol/L}$,且胆固醇下降,肝脏损伤进一步加重,遂于2月27日、3月1日、3月3日分别行人工肝治疗,患者自觉乏力、食欲减退好转,无腹痛症状,复查TBil 80.1 $\mu\text{mol/L}$,ALT 44 U/L,AST 57 U/L。但患者于3月13日无明显诱因出现发热,体温最高39.0 $^{\circ}\text{C}$,伴寒战,咳嗽咳痰,伴腹痛。给予地塞米松3 mg静脉注射退热1次,美罗培南(1 g/次,每8 h 1次)抗感染,体温恢复正常1周后再次发热,体温最高39.0 $^{\circ}\text{C}$,伴咳嗽咳痰,少量黄痰,伴皮疹,红色斑丘疹,融合成片,由躯干逐渐蔓延至全身(图1A~1C)。遂复查血常规、肝功能、凝血功能、炎症指标及甲胎蛋白等,其阳性指标见表1。进一步完善引起发热的实验室检查结果示:T细胞亚群:CD3⁺绝对计数4524.00个/ μl ,CD3⁺百分比95.26%,CD4⁺绝对计数1108.00个/ μl ,CD8⁺绝对计数3400.00个/ μl ;CD8⁺% 71.59%;B+NK细胞分析:NK细胞3.15%,CD19 0.1%;微生物代谢产物三项:真菌D葡聚糖(G试验) 157 $\mu\text{g/L}$,GM试验阴性,内毒素120 ng/L;腹水生物化学及常规提示渗出液可能;三次血和腹水培养、呼吸道病原体核酸(肺炎支原体、甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒)、新型冠状病毒核酸、单纯疱疹病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、弓形体、EB病毒抗体、EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA、结核分枝杆菌抗体、结核分枝杆菌DNA、结核感染T细胞斑点试验(tuberculosis spots, T-SPOT)、痰抗酸染色、结核菌素试验(purified protein derivative, PPD)、痰培养、布鲁氏菌凝集试验、自身抗体、体液免疫、风湿系列、抗中性粒细胞抗体、甲状腺功能等未见明显异常。3月25日复查胸部CT示右肺下叶基底段支气管轻度扩张,双侧胸腔积液并左肺及右肺下叶部分肺组织膨胀不全(图2A~2C),提示肺部感染较前加重。为查明发热病因,行支气管镜检查并送肺泡灌洗液行宏基因组新一代测序(metagenomics next generation sequencing, mNGS),检出序列数(81 864)和丰度(64.60%)较高的耶氏肺孢子菌;同时送检外周血mNGS检出鲍曼不动杆菌。经感染科与呼吸科讨论后,患者诊断耶氏肺孢子菌肺炎、鲍曼不动杆菌败血症明确,调整抗感染方案为替加环素50 mg/次(每12 h 1次)+复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX) 1.6 g/次(每6 h 1次)+卡泊芬净50 mg/次(每日1次);同时碱化尿液以预防磺胺类药物所致肾损伤可能。1周后患者体温逐渐恢复正常,

乏力、食欲减退等不适症状明显改善,皮疹基本消退(图1D~1F)。复查肝功能、凝血功能、总胆固醇、降钙素原、C反应蛋白等指标均较前好转(表1、图3);4月15日胸部CT示:双侧胸腔积液,右肺下叶及左肺部分不张,较前范围明显缩小(图2D~2F)。患者病情稳定后于2023年4月17日出院。出院诊断为:慢加急性肝衰竭(早期)、乙

型肝炎肝硬化失代偿期(Child-Pugh C级)、慢性乙型肝炎、耶氏肺孢子菌肺炎、鲍曼不动杆菌败血症、急性胰腺炎。出院后定期随访,末次随访时间为2023年8月10日,患者一般情况良好,皮疹已全部消退,肝功能、血常规、凝血功能、总胆固醇、降钙素原总胆固醇、降钙素原等指标均恢复正常(图3),目前仍在规律随访中。

表1 患者入院后临床检验异常指标值

项目	2月21日	3月14日	4月15日
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.51	3.35	4.07
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	3.6	2.71	2.51
血红蛋白(g/L)	122	102	94
血小板计数($\times 10^9/L$)	122	138	92
中性粒细胞百分比(%)	72.6	80.6	61.5
尿蛋白	+	阴性	阴性
尿胆红素	+++	++	+
凝血酶原时间(s)	19.6	18.4	15.5
PTA(%)	38.7	38.8	51.5
国际标准化比值	1.87	1.68	1.41
TBil($\mu\text{mol/L}$)	354.1	203.4	104.7
DBil($\mu\text{mol/L}$)	182.1	108.4	48.07
ALT(U/L)	209	58	89
AST(U/L)	169	95	139
Alb(g/L)	28.4	44.6	33.8
总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	337.2	346.3	135.8
甘油三酯(mmol/L)	2.1	0.82	0.68
总胆固醇(mmol/L)	1.91	1.95	2.00
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	0.881	0.625	0.33
白细胞介素-6(ng/L)	71.75	1.5	6.77
C反应蛋白(mg/L)	21.4	16.5	5.6
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$)	148	20.4	1.55
糖类抗原19-9(kU/L)	50.22	25.60	23.81
风疹病毒抗体IgG(IU/ml)	47.1	46.6	35.8
HBsAg(IU/ml)	325.75	-	-
乙型肝炎病毒e抗原(s/co)	0.43	-	-
乙型肝炎病毒e抗体(s/co)	0.2	-	-
乙型肝炎病毒核心抗体(s/co)	6.01	-	-
HBV DNA(IU/ml)	5.77×10^3	$< 1.00 \times 10^2$	$< 1.00 \times 10^2$

注:“-”为未进行相关检查。

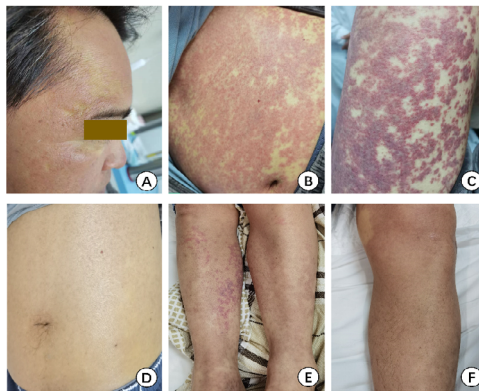


图1 患者皮疹图

注:A~C分别示患者面部、胸部及腿部的皮疹表现,呈红色斑丘疹,融合成片;D~F为患者经治疗后皮疹表现,胸部、腿部皮疹明显消退,并留有色素沉着。

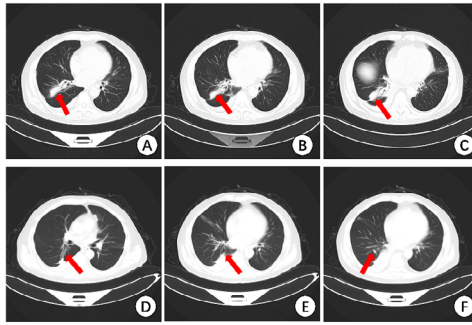


图2 患者胸部CT检查结果

注: A~C为2023年3月25日患者胸部CT平扫示右肺下叶基底段支气管轻度扩张, 双侧胸腔积液并左肺及右肺下叶部分肺组织膨胀不全(红色箭头); D~F为治疗后患者胸部CT平扫(2023年4月15日)示双侧胸腔积液, 右侧积液量较前片(2023年3月25日)增多; 右肺下叶及左肺部分不张, 较前范围明显缩小(红色箭头)。

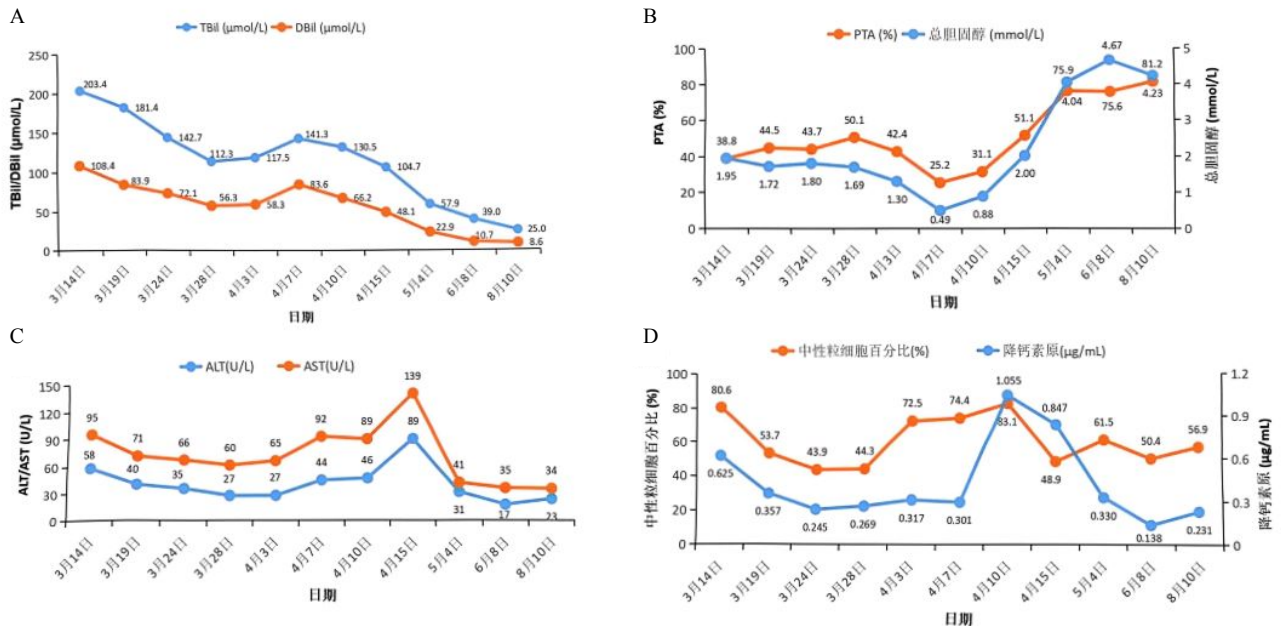


图3 患者诊治过程中各检测指标的变化趋势

2 讨论

耶氏肺孢子菌是一种机会性致病菌, 具有高度肺嗜性, 耶氏肺孢子菌肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 是由其引起的呼吸系统真菌感染性疾病^[1,2]。免疫功能低下人群, 特别是自身免疫性疾病、器官移植、长期使用皮质类固醇、接受免疫抑制治疗的癌症患者等, 发生PJP的风险较高。晚期肝硬化患者(尤其是肝衰竭患者)的免疫系统功能严重受损, 称为肝硬化相关免疫功能障碍^[3,4]。有研究表明, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阴性患者PJP死亡率高达53%, 而HIV阳性患者PJP死亡率为15%, 导致这种差异的可能原因是HIV阳性患者能够更早确诊且患者较低水平的炎症细胞也减少了肺损伤^[7]。目前PJP诊断的金标准是支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)或诱导痰查找病原体, 其中BALF敏感度高达90%~99%^[8], 但

仍有部分特殊病原体无法检出。近年来, mNGS在发现经常规检测方法难以明确病原体方面具有独特优势^[8-10], 已经被多个专家共识推荐用于不明感染的急危重症病例, 在PJP诊断中也已有实例^[2,11-13]。

本例患者患乙型肝炎20年, 5年前规律口服恩替卡韦, 6个月前自行停用恩替卡韦, 20余天前出现乏力、食欲减退, 以“肝衰竭”入院, 住院期间出现发热伴咳嗽、咳痰、皮疹。初步怀疑为细菌感染, 经验性抗感染治疗后发热仍反复, 胸部CT提示肺部感染加重伴肺不张, 但并无典型PJP表现, 为进一步查明病因, 行支气管镜将BALF和外周血送检mNGS, 最终结果提示耶氏肺孢子菌和鲍曼不动杆菌感染。确诊后根据临床指南调整抗感染方案, 经系统治疗后, 患者好转出院。此次诊疗的重点在于能考虑到特殊病原体感染且进行了相应检查。该患者在肝衰竭基础上出现的PJP感染考虑主要与原发病失代偿期肝硬化有关, 而大多数PJP主

要发生于HIV阳性患者,但HIV阴性患者的PJP患病率正逐年升高。晚期肝硬化合并PJP仅有20例左右的病例报道,尚无发病率数据^[5,6]。目前肝硬化并未被视为PJP的危险因素,由于肝硬化合并PJP的病例报道极少,导致一部分患者未能早期明确诊断。最新的一项研究认为肝硬化也可导致免疫功能低下,尤其是肝衰竭患者中T细胞介导的免疫功能受损严重,因此肝硬化应被视为PJP的危险因素之一^[14,15]。在临床诊治过程中应重视晚期肝硬化患者,特别是在肝硬化基础上发生肝衰竭的患者。

目前,PJP治疗的首选药物是TMP-SMX,二线药物包括克林霉素-伯氨喹、氨苯砜和喷他脒等,对于TMP-SMX不敏感的患者棘白菌素类药物疗效也较好^[16,17]。本例患者在明确病原体后,及时给予足量TMP-SMX抗感染治疗,效果较好。但TMP-SMX不良事件发生率较高,一项回顾性研究指出低剂量TMP-SMX可作为一种潜在的治疗方法,与常规剂量治疗相比,有相似的生存率,但不良事件发生率显著降低^[18]。另外,激素类药物的使用应慎重,虽然糖皮质激素可降低早期PJP的病死率,但其使用与HIV阴性患者,尤其是免疫介导的炎症性疾病患者的死亡率增加显著相关^[19,20]。本例患者仅在初次发热时使用了少量激素,并未规律使用,减少了不良预后的发生风险。另外,患者在发热过程中伴随较为严重的皮疹,经过皮肤科会诊,不排除药物性皮疹,通过排查可能引起皮疹的药物,同时给予抗过敏药物氯雷他定及外用药物地奈德乳膏,特别是配合积极的抗感染治疗,患者皮疹逐渐好转,至出院时已基本消退。由此,对于肝衰竭继发非典型PJP感染患者,在使用抗感染药物时,应定期复查肝功能以警惕肝损伤进一步加重;同时还应特别注意患者的皮肤表现,避免使用可能引起皮疹的药物,警惕药物性皮疹的出现。

综上,慢加急性肝衰竭患者合并非典型PJP较为罕见,且症状较HIV阳性患者更严重,死亡率也更高。PJP治疗的关键在于早期诊断,对于肝衰竭伴发热及肺部炎症的患者应提高警惕,将PJP早期症状与普通感染相鉴别,及时制定正确的诊治方案,尽早行支气管镜检查。同时要注意抗感染药物的规范使用,慎重应用糖皮质激素,防止不良预后发生。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

参考文献

[1] McDONALD E G, AFSHAR A, ASSIRI B, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in people living with HIV: a review[J]. Clin

- Microbiol Rev,2024,37(1):e0010122.
- [2] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版),2020,42(7):49-60.
- [3] GOLD J A W, JACKSON B R, BENEDICT K. Possible diagnostic delays and missed prevention opportunities in *Pneumocystis pneumonia* patients without HIV: analysis of Commercial Insurance Claims Data-United States, 2011—2015[J]. Open Forum Infect Dis,2020,7(7):ofaa255.
- [4] BATEMAN M, OLADELE R, KOLLS J K. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a review of current methods and novel approaches[J]. Med Mycol,2020,58(8):1015-1028.
- [5] LIU C J, LEE T F, RUAN S Y, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients[J]. Infect Drug Resist,2019,12:1457-1467.
- [6] HÄNSEL L, SCHUMACHER J, DENIS B, et al. How to diagnose and treat a patient without human immunodeficiency virus infection having *Pneumocystis jirovecii* pneumonia?[J]. Clin Microbiol Infect,2023,29(8):1015-1023.
- [7] ASAI N, MOTOJIMA S, OHKUNI Y, et al. Pathophysiological mechanism of non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Respir Investig,2022,60(4):522-530.
- [8] SCHMIDT J J, 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.
- [9] SALSÉ M, MERCIER V, CARLES M J, et al. Performance of the RealStar® *Pneumocystis jirovecii* PCR kit for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*[J]. Mycoses,2021,64(10):1230-1237.
- [10] LI X, LI Z, YE J, et al. Diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. BMC Infect Dis,2023,23(1):455.
- [11] DEL CORPO O, BUTLER-LAPORTE G, SHEPPARD D C, 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.
- [12] 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.
- [13] CHEN X, SHU X, HE L, et al. High prevalence and mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2023,62(10):3302-3309.
- [14] 张斌,迪丽胡玛尔·扎依尔,张诗雨,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制及治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(1):28-33.
- [15] FRANCESCHINI E, DOLCI G, SANTORO A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with decompensated cirrhosis: a case series [J]. Int J Infect Dis,2023,128:254-256.
- [16] 向仕钊,杜宇. 宏基因组新一代测序技术快速诊断耶氏肺孢子菌肺炎1例[J]. 中国真菌学杂志,2021,16(6):400-402.
- [17] PARK J W, CURTIS J R, JUN K I, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving rituximab[J]. Chest,2022,161(5):1201-1210.
- [18] NAGAI T, MATSUI H, FUJIOKA H, et al. Low-dose vs. conventional-dose trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for *Pneumocystis pneumonia* in patients not infected with HIV: a multicenter, retrospective observational cohort study[J]. Chest,2024,165(1):58-67.
- [19] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(2):304-310.
- [20] LÉCUYER R, ISSA N, CAMOU F, et al. Characteristics and prognosis factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia according to underlying disease: a retrospective multicenter study[J]. Chest,2024,165(6):1319-1329.

收稿日期: 2024-09-12