

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221884

· 论 著 ·

## 新型冠状病毒肺炎康复期感染肺孢子菌肺炎一例并文献复习

彭 辉, 陈 沐, 韩俊彦, 张德荣, 李世闻, 莫晓能, 彭 平

(广州医科大学附属市八医院呼吸内科, 广东 广州 510060)

**[摘要]** **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并肺孢子菌肺炎(PCP)的临床特点。**方法** 分析 1 例 COVID-19 康复期经肺泡灌洗液病理检测确诊为 PCP 患者的病历资料, 并进行相关文献检索及复习。**结果** 共检索到 99 篇文献, 其中 19 篇为 COVID-19 合并 PCP 的病例报道。COVID-19 合并 PCP 多发生于重症合并有 T 细胞免疫功能抑制患者, 2 例康复期患者出现 PCP。临床多表现为发热、干咳、不同程度的呼吸困难, 实验室检查可有血清 1,3- $\beta$ -D-葡聚糖升高, 胸部影像学表现为多肺叶磨玻璃浸润影、细小网状改变, 可出现实变、囊肿样病变及气胸等表现。CT 不易区分 COVID-19 是否合并 PCP, 联合痰/肺泡灌洗液 Grocott 银染色、免疫荧光镜检、聚合酶链反应、血清 1,3- $\beta$ -D-葡聚糖可有效提高肺孢子菌检测准确率。复方磺胺甲噁唑(TMP/SMZ)为 PCP 治疗的首选药物, 采用氨苯砜、克林霉素、卡泊芬净治疗也可获得较好的临床效果。**结论** 重症 COVID-19 患者及其康复期存在合并 PCP 的风险, 但早期识别困难。PCP 治疗首选药物为 TMP/SMZ, 也可采用氨苯砜、克林霉素、卡泊芬净联合治疗。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 肺孢子菌肺炎; 新型冠状病毒; 耶氏肺孢子菌; 侵袭性真菌病

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Infection of Pneumocystis pneumonia during convalescence of COVID-19: One case report and literature review

PENG Hui, CHEN Mu, HAN Jun-yan, ZHANG De-rong, LI Shi-wen, MO Xiao-neng, PENG Ping (Department of Respiratory Medicine, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510060, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics of COVID-19 complicated with Pneumocystis pneumonia (PCP). **Methods** Medical record of a patient with PCP confirmed by pathological examination of bronchoalveolar lavage fluid during convalescence period of COVID-19 were analyzed, the relevant literatures were searched and reviewed. **Results** A total of 99 literatures were retrieved, 19 of which were case reports of COVID-19 combined with PCP. COVID-19 combined with PCP mostly occurred in critically ill patients with T-cell immunosuppression, and PCP occurred in 2 convalescent patients. Most clinical manifestations were fever, dry cough and dyspnea in varying degrees, laboratory examination showed elevation of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan, chest imaging showed multi-lobe ground-glass infiltration, small reticular changes, consolidation, cyst-like lesions and pneumothorax. It was difficult for CT to distinguish whether COVID-19 was complicated with PCP, combined with sputum/bronchoalveolar lavage fluid Grocott's silver staining, immunofluorescence microscopy, polymerase chain reaction and serum 1,3- $\beta$ -D-glucan, the accuracy of Pneumocystis detection could be effectively improved. Compound sulfamethoxazole (TMP/SMZ) was the first choice for the treatment of PCP, dapson, clindamycin and capofungin also had effective clinical efficacy. **Conclusion** Patients with severe COVID-19 and their convalescence period are at risk of PCP, but early identification is difficult. TMP/SMZ is the first choice for PCP treatment, combination therapy

[收稿日期] 2021-09-13

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2020YFC0843300)

[作者简介] 彭辉(1986-),男(汉族),湖南省衡阳市人,主治医师,主要从事呼吸系统疾病研究。

[通信作者] 彭平 E-mail: pollycharlie@163.com

with dapstone, clindamycin and caspofungin can also be adopted.

**[Key words]** COVID-19; Pneumocystis pneumonia; SARS-CoV-2; *Pneumocystis jirovecii*; invasive fungal disease

随着新型冠状病毒(SARS-CoV-2)Delta 变异株的全球流行,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例仍在快速增加,人们越来越多地认识到真菌混合感染将使 COVID-19 治疗更复杂化。虽然曲霉菌似乎是 COVID-19 患者合并真菌感染的常见病原体<sup>[1]</sup>,但也有新的报告称 COVID-19 可同时或之后合并肺孢子菌肺炎(Pneumocystis pneumonia, PCP)<sup>[2-3]</sup>。

本研究报告 1 例 COVID-19(Delta 变异株)患者,在康复期出现咳嗽、呼吸困难、呼吸衰竭加重,经支气管镜肺泡灌洗液(BAL)病理检查诊断合并 PCP。同时回顾性分析 COVID-19 合并 PCP 的文献,探讨其临床特征,为临床诊断及治疗提供参考依据。

## 1 病历资料

1.1 病史 患者男性,56 岁,既往有磺胺过敏、慢性支气管炎、肺结核病史,2021 年 6 月 6 日因“发热、咳嗽、咳痰半天”入院。

1.2 体格检查 体温 37.4℃,脉搏 101 次/min,呼吸 20 次/min,血压 119/72 mmHg。发育正常,营养中等,神志清楚,精神可。双肺呼吸音清晰,未闻及干湿啰音。心、腹查体无明显异常。

1.3 实验室及影像学检查 入院鼻拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性(N 基因 Ct 值为 13.284, ORF1a/b 基因 Ct 值为 14.504);SARS-CoV-2 抗体阴性,基因测序为 SARS-CoV-2 delta 变异株(B.1.617.2 进化分支)。人类免疫缺陷病毒(HIV)抗原、抗体定量检测阴性。血常规:白细胞计数  $3.66 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $2.09 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞计数  $0.69 \times 10^9/L$ (下降),血小板计数  $128 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 157 g/L。C 反应蛋白(CRP) $<10$  mg/L,血清淀粉样蛋白 A(SAA)7.28mg/L,白细胞介素 6(IL-6)5.23 pg/mL,降钙素原(PCT)0.057 ng/mL;T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup>)585 个/ $\mu$ L(下降),辅助性 T 细胞(CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>)286 个/ $\mu$ L(下降),细胞毒性 T 细胞(CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>)262 个/ $\mu$ L(下降),辅助/细胞毒性 T 淋巴细胞比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)1.09(下降),B 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup>)48 个/ $\mu$ L(下降);D 二聚体 0.58 mg/L,乳酸脱氢酶(LDH)221 IU/L,动脉氧分压 148 mmHg(氧合指数 510 mmHg);6 月 7 日胸部 CT 考虑双下肺散在炎症,双肺间质性

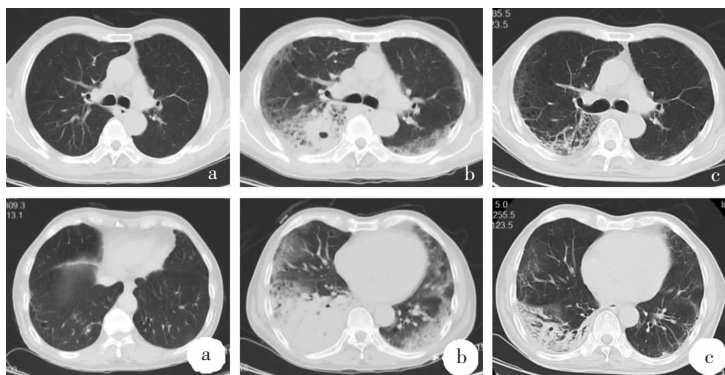
改变,双肺多发肺大泡(见图 1a)。

1.4 治疗过程 患者入院后予以高流量湿化氧疗、胸腺法新、塞来昔布、氨溴索、复方甲氧那明等治疗,6 月 10 日复查 CT 提示双肺炎症加重,加用人丙种球蛋白、俯卧位通气治疗。6 月 14 日开始出现进行性呼吸困难,6 月 15 日胸部 CT 示双肺多发斑片状磨玻璃影较前明显增多,6 月 16 日氧合指数 165 mmHg,诊断为重型 COVID-19。6 月 17 日予以地塞米松(10 mg,qd)抗炎,哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g,q8h)抗感染。6 月 19 日升级为亚胺培南/西司他丁钠抗感染,甲强龙抗炎(40 mg,qd $\times$ 3 d)。6 月 20 日出现发热,体温波动在 37.7~38.8℃,6 月 21 日氧合指数为 120 mmHg,淋巴细胞计数最低至  $0.33 \times 10^9/L$ ,CD4<sup>+</sup> T 细胞最低至 70 个/ $\mu$ L,胸部 CT 示双肺多发炎症,较前明显加重,右肺下叶实变,提示双肺炎症快速进展(见图 1b),予以气管插管+有创呼吸机辅助通气,万古霉素抗感染。6 月 22 日 PCT 6.13 ng/mL,氧合指数 102 mmHg,开始静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)治疗,调整抗感染治疗方案为万古霉素+美罗培南+卡泊芬净,治疗后患者病情逐渐好转。6 月 27 日 SARS-CoV-2 核酸检测结果转阴性,于 7 月 1 日停止 VV-ECMO 治疗,7 月 7 日停止机械辅助通气,改为高流量湿化氧疗。7 月 9 日胸部 CT 示双肺炎症较前好转(见图 1c),予转康复病区。

7 月 14 日患者再次出现咳嗽、咳痰、气促,伴有食欲下降,痰培养出肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,血清 1,3- $\beta$ -D 葡聚糖(BDG)347 pg/mL。7 月 19 日胸部 CT 示双肺多发炎症,右上肺后段及右下肺实变加重,双肺内多发囊状无纹理透亮影(见图 2a),予以美罗培南抗细菌感染,伏立康唑抗真菌感染,以及对症支持治疗,但患者咳嗽、咳痰等呼吸道症状及纳差、疲乏等中毒症状持续加重,并出现气促,血清 SAA、CRP 等炎症指标持续升高,氧合指数下降,最低为 223 mmHg,血清 BDG $>1$  000 pg/mL。7 月 24 日行床旁电子支气管镜检查,留取 BAL 送病原学及病理检查,7 月 27 日检查结果回报:六胺银染色见少量类圆形及个别瓜子样或新月形病原体,依据形态考虑可能为肺孢子菌(见图 3)。7 月 28 日复查胸部 CT 提示肺部病灶较前增大(图 2b),结合影像学结果考虑为 PCP,遂开始予卡泊芬净(50 mg,

qd, 首剂 70 mg) + 克林霉素(0.6 g, q12h)抗肺孢子菌感染治疗, 以及小剂量甲强龙抗炎, 患者咳嗽、咳痰、气促改善, 精神、体力、食欲恢复正常。8 月 3 日复查胸部 CT 提示双肺多发炎症较前吸收好转(见图 2c), 炎症指标降至正常, 8 月 5 日患者血清 BDG

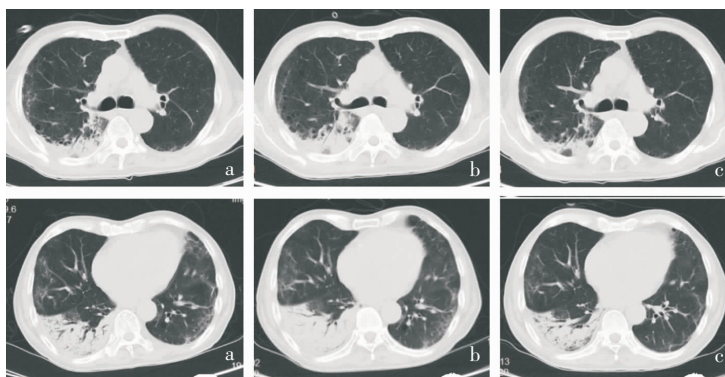
降至 31 pg/mL, 准予出院。出院后继续口服克林霉素(0.3 qid) + 氨苯砜(100 mg qd)1 周。9 月 7 日随访, 患者精神、食欲、睡眠、体力良好, 无咳嗽、咳痰、呼吸困难及其他不适, 由于当地条件限制未能复查胸部 CT 检查。



注: a 为患者 2021 年 6 月 7 日入院时, 双下肺散在炎症, 双肺间质性改变, 双肺多发肺大泡; b 为患者 2021 年 6 月 21 日双肺多发炎症, 较前明显加重, 右肺下叶实变; c 为患者 2021 年 7 月 9 日双肺炎症较前明显吸收。

图 1 COVID-19 患者的胸部 CT 断层成像图

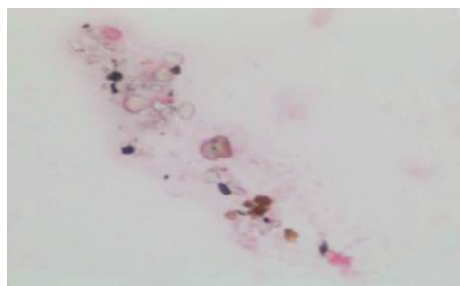
Figure 1 Chest CT imaging of patients with COVID-19



注: a 为患者 2021 年 7 月 19 日双肺多发炎症, 右上肺后段及右下肺实变加重, 双肺内多发囊状无纹理透亮影; b 为患者 2021 年 7 月 28 日肺部病灶较前增大; c 为患者 2021 年 8 月 3 日双肺多发炎症较前吸收好转。

图 2 COVID-19 康复期合并 PCP 患者胸部 CT 影像图

Figure 2 Chest CT imaging of patient with PCP during COVID-19 convalescence period



注: 低倍镜下放大可见少量类圆形及个别瓜子样或新月形病原体。

图 3 COVID-19 合并 PCP 患者 BAL 六胺银染色光学显微镜图像

Figure 3 Optical microscopic appearance of Grocott's staining of patient with COVID-19 and PCP

## 2 文献复习

应用计算机检索 PubMed 至 2022 年 1 月 11 日的文献, 检索词为 (“coronavirus disease 2019” OR “COVID-19” OR “novel corona virus” OR “2019 novel corona virus” OR “2019-nCoV” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Pneumocystis carinii pneumonia” OR “Pneumocystis jirovecii pneumonia” OR “PCP” OR “PJP”), 检索到 99 篇文献, 其中 19 篇为 COVID-19 合并 PCP 的病例报道, 共计报道 22 例

患者,见表 1、2。22 例 COVID-19 合并 PCP 患者中,10 例 HIV 阳性,7 例为新诊断 HIV 感染。12 例为非 HIV 感染患者,其中 8 例因器官移植、肿瘤、风湿免疫系统疾病而使用免疫抑制,存在 SARS-CoV-2 感染合并 PCP 的风险;3 例有哮喘、糖尿病、高血压、慢性心脏病、慢性肾病、慢性酒精性肝病等多种基础病,均死亡,其中 1 例病情快速进展,在发

病 17 h 后死亡;1 例患者免疫功能良好,在 COVID-19 恢复期出现发热、咳嗽、呼吸衰竭,肺部新增多发磨玻璃影,复查 SARS-CoV-2 核酸阴性,BDG 阴性,BAL 直接免疫荧光染色发现肺孢子菌,经持续气道正压通气(CPAP)、复方磺胺甲噁唑(TMP/SMZ)、甲强的松龙等治疗后最终康复出院。

表 1 22 例 COVID-19 合并 PCP 患者的临床特点  
Table 1 Clinical characteristics of 22 patients with COVID-19 and PCP

文献来源	年龄 (岁)	性别	免疫抑制疾病	淋巴细胞 (个/ $\mu$ L)	CD4 <sup>+</sup> T 细胞 (个/ $\mu$ L)	血清 BDG (pg/mL)	PCP 检测方法	影像学特点
Menon 等 <sup>[2]</sup>	83	女	溃疡性结肠炎	1 094	291	305	ETA PCR	双肺弥漫性磨玻璃影,双上肺多发囊肿
Viceconte 等 <sup>[3]</sup>	50 <sup>#</sup>	男	-	-	895	正常	BAL DFA	肺部新发磨玻璃影
Jeican 等 <sup>[4]</sup>	52	男	-	190	-	-	肺组织 Giemsa 和 Grocott 染色	右下肺渗出性病变
Rubiano 等 <sup>[5]</sup>	36	男	HIV	400	10	500	BAL IFM 及 PCR	上、下肺叶弥漫性磨玻璃样肺泡空隙病变
Blanco 等 <sup>[6]</sup>	31	男	HIV	900	13	-	PCP 阳性 <sup>a</sup>	右肺基底段炎症伴胸腔积液
Cai 等 <sup>[7]</sup>	72	女	RA	340	-	-	BAL 高通量测序	双肺多发磨玻璃影、斑片状影
Bhat 等 <sup>[8]</sup>	25	男	HIV <sup>*</sup>	-	32	-	BAL PCP 抗原	右侧气胸、广泛间质性病变
Mang 等 <sup>[9]</sup>	52	男	HIV <sup>*</sup>	590	12	-	BAL PCP 阳性 <sup>a</sup>	双肺磨玻璃阴影、实变、“疯狂的堆砌”样改变、细小网状改变
Coleman 等 <sup>[10]</sup>	55	男	HIV	-	422	-	诱导痰 PCR	胸膜下和纵隔旁囊性改变,双侧胸膜下磨玻璃样改变
Larzabal 等 <sup>[11]</sup>	46	女	HIV <sup>*</sup>	-	67	-	痰 Grocott 染色	双肺浑浊影
De Francesco 等 <sup>[12]</sup>	65	男	肾移植后	738	35	-	痰 PCR	-
Kelly 等 <sup>[13]</sup>	50 <sup>#</sup>	男	HIV <sup>*</sup>	140	28	-	BAL PCP 阳性 <sup>a</sup>	双肺广泛磨玻璃样阴影但底部相对正常,右侧气胸
Quintana-Ortega 等 <sup>[14]</sup>	11	女	皮炎	110	-	-	BAL PJ 培养	双肺间质性病变,右侧气胸
Merchant 等 <sup>[15]</sup>	38	男	HIV <sup>*</sup>	860	51	-	-	双肺弥漫性磨玻璃影,下肺叶“疯狂的堆砌”样改变和胸膜下网状影
Broadhurst 等 <sup>[16]</sup>	54	男	HIV <sup>*</sup>	690	26	500	痰 DFA	双肺磨玻璃影
Mouren 等 <sup>[17]</sup>	65	男	CLL	200	-	-	BAL DFA/PCR	双肺磨玻璃影,呈胸膜下分布
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	80	女	类风湿关节炎	300	-	-	BAL PCR	75%以上肺野磨玻璃密度影伴实变
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	70	男	肾癌、IgA 骨髓瘤、尤文肉瘤、慢性肾病	222	-	-	ETA PCR	75%以上肺野磨玻璃密度影,肺实变,多发结节影
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	83	男	糖尿病、慢性肾病、哮喘	570	-	123	BAL PCR 及细胞学	50%肺野磨玻璃密度影,“疯狂的堆砌”样改变,胸腔积液
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	80	男	糖尿病	600	-	137	ETA PCR	50%以上肺野磨玻璃密度影,肺实变,胸腔积液
Anggraeni 等 <sup>[19]</sup>	24	男	HIV <sup>*</sup>	661	16	-	-	双肺弥漫性磨玻璃影
Peng 等 <sup>[20]</sup>	55	男	肾移植后	310	72	89.3	痰 PCR	双肺弥漫性磨玻璃影

注: # 表示 50 多岁,无具体数据; \* 表示首次发现 HIV 感染; a 表示未详述检测方法; - 表示原文数据未提及; CLL 为慢性粒细胞白血病; ETA 为气管内吸出物; DFA 为直接荧光抗体染色; IFM 为免疫荧光显微镜检查; PCR 为聚合酶链反应; PJ 为耶氏肺孢子菌; RA 为类风湿性关节炎。

表 2 22 例 COVID-19 合并 PCP 患者的治疗及转归

Table 2 Treatment and outcome of 22 patients with COVID-19 and PCP

文献来源	合并感染病原菌	抗 PCP 治疗	COVID-19 治疗	其他抗感染治疗	最高呼吸支持	转归
Menon 等 <sup>[2]</sup>	-	TMP/SMZ	-	阿奇霉素、阿莫西林/克拉维酸	IMV	存活
Viceconte 等 <sup>[3]</sup>	-	TMP/SMZ、甲泼尼松龙	倍他米松、地塞米松、泼尼松	头孢曲松、环丙沙星、头孢他林、头孢比洛、左氧氟沙星	CPAP	存活
Jeican 等 <sup>[4]</sup>	-	-	类固醇	抗感染 <sup>a</sup>	氧疗	死亡
Rubiano 等 <sup>[5]*</sup>	铜绿假单胞菌	TMP/SMZ、泼尼松	瑞德西韦、恢复期血浆、泼尼松	头孢吡肟、万古霉素、头孢曲松、阿奇霉素、多替拉韦、替诺福韦、艾拉酚胺/恩曲他滨	IMV	死亡
Blanco 等 <sup>[6]*</sup>	-	TMP/SMZ、皮质类固醇	羟氯喹、干扰素 $\beta$ 1-b、糖皮质激素	阿奇霉素、头孢洛林、替诺福韦丙氨酰胺、恩曲他滨、达鲁那韦替比西坦	NIMV	存活
Cai 等 <sup>[7]</sup>	烟曲霉	卡泊芬净	洛匹那韦/利托那韦、甲泼尼松龙、托珠单抗	头孢哌酮/舒巴坦、卡泊芬净	HFNC	存活
Bhat 等 <sup>[8]*</sup>	-	TMP/SMZ、泼尼松	瑞德西韦、泼尼松	-	IMV	存活
Mang 等 <sup>[9]*</sup>	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、屎肠球菌、巨细胞病毒	TMP/SMZ、泼尼松	达鲁那韦/利托那韦、泼尼松	利奈唑胺、美罗培南、更昔洛韦、达鲁那韦/利托那韦、替诺福韦/恩曲他滨	IMV	存活
Coleman 等 <sup>[10]*</sup>	-	TMP/SMZ、泼尼松龙	泼尼松龙	恩曲他滨/替诺福韦酯、拉帕替尼	HFNC	存活
Larzabal 等 <sup>[11]*</sup>	-	TMP/SMZ、伯氨喹/克林霉素、泼尼松	泼尼松	阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松、阿奇霉素、氟康唑	氧疗	存活
De Francesco 等 <sup>[12]</sup>	烟曲霉、肺炎衣原体	TMP/SMZ、甲泼尼松龙、地塞米松	免疫球蛋白、地塞米松、托珠单抗、达鲁那韦/利托那韦、羟氯喹	阿奇霉素、哌拉西林/他唑巴坦、伏立康唑	IMV	死亡
Kelly 等 <sup>[13]*</sup>	巨细胞病毒	TMP/SMZ、泼尼松龙	泼尼松龙	抗感染 <sup>a</sup>	IMV	死亡
Quintana-Ortega 等 <sup>[14]</sup>	粪肠球菌	TMP/SMZ、甲泼尼松龙、地塞米松	羟氯喹、瑞德西韦、托珠单抗、甲基泼尼松龙	-	IMV	死亡
Merchant 等 <sup>[15]</sup>	巨细胞病毒	TMP/SMZ、强的松	瑞德西韦、甲基强的松龙	比克替拉韦、恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺、更昔洛韦	ECMO	死亡
Broadhurst 等 <sup>[16]*</sup>	鲍曼不动杆菌	TMP/SMZ、地塞米松	地塞米松	美罗培南、氟康唑	IMV	死亡
Mouren 等 <sup>[17]</sup>	-	TMP/SMZ	-	-	-	存活
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	-	TMP/SMZ	类固醇	抗感染 <sup>a</sup>	IMV	死亡
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	-	TMP/SMZ	-	抗感染 <sup>a</sup>	IMV	死亡
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	-	TMP/SMZ	类固醇	抗感染 <sup>a</sup>	氧疗	死亡
Gerber 等 <sup>[18]</sup>	-	TMP/SMZ、阿托伐醌	类固醇	抗感染 <sup>a</sup>	IMV	死亡
Anggraeni 等 <sup>[19]</sup>	-	TMP/SMZ	瑞德西韦、甲泼尼松龙	头孢哌酮/舒巴坦	氧疗	存活
Peng 等 <sup>[20]</sup>	-	米卡芬净、TMP/SMZ	胸腺素 $\alpha$ 1、免疫球蛋白、洛匹那韦/利托那韦、甲基强的松龙	$\beta$ -甲基碳青霉烯	氧疗	存活

注：a 表示未详述抗菌药物种类；- 表示原文数据未提及；\* 表示 HIV(+)；IMV 为有创机械通气；CPAP 为持续气道正压通气；NIMV 为非有创机械通气；HFNC 为经鼻高流量湿化氧疗；ECMO 为体外膜肺氧合。

### 3 讨论

PCP 是一种由耶氏肺孢子菌(之前称为卡氏肺孢子虫)引起,主要发生于免疫功能抑制患者的机会性感染。临床有两类人群易感,一类是 HIV 感染人群,尤其是外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 < 200/mm<sup>3</sup> 者;另一类是血液肿瘤、器官移植、自身免疫性疾病以及其他使用免疫抑制剂治疗的非 HIV 感染的免疫缺陷患者<sup>[21]</sup>,特别是使用糖皮质激素患者<sup>[22]</sup>。

COVID-19 患者常常存在淋巴细胞减少,重症患者需要使用糖皮质激素和/或免疫调节剂治疗急性呼吸窘迫综合征,这些均是感染肺孢子的易感因素<sup>[23]</sup>。本研究 22 例 COVID-19 合并 PCP 患者中,18 例为 HIV 感染或使用免疫抑制剂治疗者,提示存在上述基础病史的 COVID-19 患者发生 PCP 的风险增加,需要高度警惕。即使是在已知风险组之外的 COVID-19 患者,由于严重的 COVID-19 相关淋巴细胞减少或应用免疫调节治疗也可能出现 PCP 感染<sup>[3-4]</sup>。三项关于重症 COVID-19 患者肺标本中肺孢子菌检出率与 PCP 发病率相关性研究显示,采用 PCR 技术检测肺孢子的阳性率分别为 1.4%、2.6%、9.3%<sup>[24-26]</sup>,其中两项研究中,所有肺孢子菌阳性标本中都观察到相对较低的真菌负荷,因此被认为是肺孢子菌定植<sup>[24, 26]</sup>;另一项研究未进一步确认是肺孢子菌定植还是感染<sup>[25]</sup>,说明 COVID-19 合并 PCP 的发病率仍不明确。

PCP 和 COVID-19 有许多共同的临床特征,两者均常表现为发热、咳嗽和呼吸困难,均可出现 LDH 升高,胸部 CT 均可见双侧对称性磨玻璃影<sup>[27]</sup>,使得两者很难区分。但在临床上 PCP 有更亚急性的病程,更早期的缺氧状态。在已确诊的 PCP 且胸部 X 线正常或接近正常的患者中,静息时 80% 的患者存在低氧血症,运动时存在低氧血症患者高达 94%<sup>[28]</sup>,而 COVID-19 只有重症患者才有明显缺氧。另外,口腔鹅口疮与 PCP 有很强的相关性,在 COVID-19 中尚无相关报道<sup>[27]</sup>。血清 BDG 可用于 PCP 的诊断<sup>[29]</sup>,但需考虑静脉免疫球蛋白、白蛋白或静脉注射 β-内酰胺类抗生素等因素的干扰。在 HRCT 影像上区分 PCP 与 COVID-19 的微妙线索可能是 PCP 中更集中的磨玻璃分布,外周可无异常,双肺上叶好发,以及高达三分之一的病例中出现形状、大小和壁厚不同的肺囊肿,并可出现自发性气胸,严重者可出现实变、“疯狂堆砌”征<sup>[30]</sup>。而在 COVID-19 中,最具

特征性的表现是肺外周磨玻璃影,呈多叶分布<sup>[31]</sup>,肺囊肿并不常见。

诊断 PCP 仍有赖于病原学诊断,其诊断方法是在呼吸道标本中找到病原体。检测技术包括 Grocott 银染色、吉姆萨染色、甲苯胺蓝染色、免疫荧光染色、PCR 技术<sup>[32]</sup>。常规 PCR 比显微镜观察具有更高的灵敏度,但特异度低,阳性预测值低,更多的意义在于其高阴性预测值;定量 PCR 意义更大,可以通过临界值区分定植和感染<sup>[32]</sup>。呼吸道标本包括痰、诱导痰、BAL 和各种肺活检标本。据报道找到病原体诱导痰的灵敏度为 74%~90%,支气管肺泡灌洗液(BALF)的灵敏度为 89%~98%<sup>[29]</sup>。目前 BAL 找到病原体仍是 PCP 诊断的金标准,但通过支气管镜检查获取支气管肺泡灌洗标本是一种侵入性检查,在严重缺氧的患者中并不容易施行,而且由于 SARS-CoV-2 存在气溶胶传播的风险,因此需要特别谨慎操作<sup>[5]</sup>。

治疗上,TMP/SMZ 是治疗 PCP 的首选药物,标准治疗疗程为 3 周,常见不良反应包括过敏、血细胞减少、肝肾功能异常、高钾血症、胃肠功能紊乱。二线治疗药物包括氨苯砜、克林霉素、伯氨喹、阿托伐醌、卡泊芬净。对于中重度 PCP 患者在正规抗 PCP 感染的基础上加用糖皮质激素治疗可降低病死率,其指征为 PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg,肺泡动脉血氧分压差 [P(A-a)O<sub>2</sub>] > 35 mmHg<sup>[29]</sup>。

本研究报告的病例为 COVID-19 恢复期患者,双肺磨玻璃样病灶明显吸收,但出现双下肺实变及新增肺囊肿样病变,血清 BDG 明显升高,伴有呼吸衰竭再次加重,多次复查 PCT 不高、鼻拭子 SARS-CoV-2 阴性、痰涂片及培养为正常菌群,一般抗细菌、真菌感染治疗无效。由于患者影像学表现不典型,原有肺气肿与新增肺囊肿样病变重叠,在影像学上更不易与 PCP 鉴别,同时患者存在 SARS-CoV-2 复阳气溶胶传播风险,未能及时行支气管镜检查查找病原学证据,患者病情逐渐加重,经全科讨论后医务人员在正压头套保护下行支气管镜及诊断性肺泡灌洗检查,由于存在传播风险未能外送标本进行 PCR 检测,最后在六胺银染色下找到肺孢子菌而诊断为 PCP。因为患者对磺胺类药物过敏,故予以卡泊芬净 + 克林霉素及糖皮质激素治疗,患者病情快速改善并于抗 PCP 感染治疗 9 d 后出院,出院后口服克林霉素、氨苯砜治疗,1 月后随访患者恢复良好。

结合相关文献复习,从本例 COVID-19 合并 PCP 患者的诊疗过程中获得以下体会:(1)重症

COVID-19 患者有合并 PCP 的风险,其发病基础为免疫抑制,高危人群为既往存在 HIV 或其他免疫抑制疾病患者。既往免疫功能正常的重症 COVID-19 患者,住院期间如出现淋巴细胞减少及使用糖皮质激素、免疫抑制剂如 IL-6 单克隆抗体也可能合并 PCP 感染,COVID-19 恢复期患者也可继发,值得警惕。(2)COVID-19 和 PCP 有很多共同的临床特征,两者不易鉴别,血清 LDH、BDG 升高,HRCT 在在原发磨玻璃影上出现多发囊肿样改变有一定的提示意义。(3)最终确诊仍有赖于病原学诊断,BAL 检出肺孢子菌仍是 PCP 诊断的金标准,但 SARS-CoV-2 的存在给临床诊断带来了困难。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Chong WH, Saha BK, Ramani A, et al. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Infection*, 2021, 49(4): 591 - 605.
- [2] Menon AA, Berg DD, Brea EJ, et al. A case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* coinfection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(1): 136 - 138.
- [3] Viceconte G, Buonomo AR, Lanzardo A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an immunocompetent patient recovered from COVID-19[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2021, 53(5): 382 - 385.
- [4] Jeican II, Inișca P, Gheban D, et al. COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pulmonary coinfection - the first case confirmed through autopsy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(4): 302.
- [5] Rubiano C, Tompkins K, Sellers SA, et al. *Pneumocystis* and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 coinfection; a case report and review of an emerging diagnostic dilemma[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(1): ofaa633.
- [6] Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV; clinical case series[J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(5): e314 - e316.
- [7] Cai SZ, Sun W, Li M, et al. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(9): 2797 - 2802.
- [8] Bhat P, Noval M, Doub JB, et al. Concurrent COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a severely immunocompromised 25-year-old patient[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 119 - 121.
- [9] Mang S, Kaddu-Mulindwa D, Metz C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 coinfection in a patient with newly diagnosed HIV-1 infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(8): 1487 - 1489.
- [10] Coleman H, Snell LB, Simons R, et al. Coronavirus disease 2019 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a diagnostic dilemma in HIV[J]. *AIDS*, 2020, 34(8): 1258 - 1260.
- [11] Larzábal FJ, Vilela A, Brusca S, et al. Simultaneous diagnosis and favorable evolution of infection with *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2 and advanced HIV[J]. *Medicina (B Aires)*, 2020, 80(5): 554 - 556.
- [12] De Francesco MA, Alberici F, Bossini N, et al. *Pneumocystis jirovecii* and SARS-CoV-2 co-infection; a common feature in transplant recipients? [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): 544.
- [13] Kelly S, Waters L, Cevik M, et al. *Pneumocystis pneumonia*, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19[J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(6): 590 - 592.
- [14] Quintana-Ortega C, Remesal A, Ruiz de Valbuena M, et al. Fatal outcome of anti-MDA5 juvenile dermatomyositis in a paediatric COVID-19 patient; a case report[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2021, 5(1): 101 - 107.
- [15] Merchant EA, Flint K, Barouch DH, et al. Co-infection with coronavirus disease 2019, previously undiagnosed human immunodeficiency virus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus pneumonitis, with possible immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *IDCases*, 2021, 24: e01153.
- [16] Broadhurst AGB, Lalla U, Taljaard JJ, et al. The diagnostic challenge of *Pneumocystis pneumonia* and COVID-19 co-infection in HIV[J]. *Respirol Case Rep*, 2021, 9(4): e00725.
- [17] Mouren D, Goyard C, Catherinot E, et al. COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; back to the basics[J]. *Respir Med Res*, 2021, 79: 100814.
- [18] Gerber V, Ruch Y, Chamaraux-Tran TN, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in patients with severe COVID-19; diagnostic and therapeutic challenges[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(8): 585.
- [19] Anggraeni AT, Soedarsono S, Soeprijanto B. Concurrent COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; the importance of radiological diagnostic and HIV testing[J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(12): 3685 - 3689.
- [20] Peng J, Ni M, Du DF, et al. Successful treatment of a kidney transplant patient with COVID-19 and late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 83.
- [21] Salzer HJF, Schäfer 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.
- [22] Chew LC, Maceda-Galang LM, Tan YK, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid[J]. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(2): 72 - 75.
- [23] Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmo-

- nary co-infections and ICU mortality[J]. J Crit Care, 2019, 50: 59 - 65.
- [24] Blaize M, Mayaux J, Luyt CE, et al. COVID-19-related respiratory failure and lymphopenia do not seem associated with pneumocystosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(12): 1734 - 1736.
- [25] Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, et al. Coinfections with other respiratory pathogens among patients with COVID-19[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(1): e0016321.
- [26] Alanio A, Dellièrè S, Voicu S, et al. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19[J]. J Infect, 2021, 82(4): 84 - 123.
- [27] Choy CY, Wong CS. It's not all about COVID-19: Pneumocystis pneumonia in the era of a respiratory outbreak[J]. J Int AIDS Soc, 2020, 23(6): e25533.
- [28] Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, et al. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection[J]. Lancet, 1988, 2(8619): 1049 - 1051.
- [29] Catherinot E, Lanternier F, Bognoux ME, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(1): 107 - 138.
- [30] Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(6): W555 - W561.
- [31] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 215(1): 87 - 93.
- [32] Flori P, Bellele B, Durand F, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens[J]. J Med Microbiol, 2004, 53(Pt 7): 603 - 607.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**彭辉,陈沐,韩俊彦,等. 新型冠状病毒肺炎康复期感染肺孢子菌肺炎一例并文献复习[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 338 - 345. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20221884.

**Cite this article as:** PENG Hui, CHEN Mu, HAN Jun-yan, et al. Infection of *Pneumocystis pneumonia* during convalescence of COVID-19: One case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(4): 338 - 345. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20221884.