

免疫抑制患者重症肺炎

郭孟亚, 徐思成

新疆医科大学第一附属医院呼吸危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月15日; 发布日期: 2023年4月23日

摘要

目前, 免疫抑制患者并发重症肺炎的趋势逐渐上升, 多系统累及且病情进展快。其临床症状及影像学表现随免疫抑制程度、类型及感染病原体各异, 确切的病原体诊断和及时的支持治疗也必不可少。本文主要从免疫抑制患者重症肺炎的免疫类型与感染病原体、临床诊断、病原体诊断及治疗方面进行论述。

关键词

免疫抑制患者, 重症肺炎, 临床诊断, 病原体诊断, 治疗

Immunosuppressive Patients with Severe Pneumonia

Mengya Guo, Sicheng Xu

Department of Respiratory Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 15th, 2023; published: Apr. 23rd, 2023

Abstract

At present, the trend of severe pneumonia in immunosuppressed patients is gradually increasing, and multiple systems are involved and the disease progresses rapidly. Its clinical symptoms and imaging manifestations vary with the degree of immunosuppression, type, and infectious pathogen, and accurate pathogen diagnosis and timely supportive care are also essential. This article mainly discusses the immune types and infectious pathogens, clinical diagnosis, pathogen diagnosis and treatment of severe pneumonia in immunosuppressed patients.

Keywords

Immunosuppressed Patients, Severe Pneumonia, Clinical Diagnosis, Pathogen Diagnosis,

Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着近年实体器官移植和造血干细胞移植技术的发展与推广, 实体恶性肿瘤靶向药物治疗的开发与流行, 糖皮质激素及免疫抑制剂的长期应用, 免疫抑制患者数量呈逐年上升趋势[1]。而肺作为与外界相通的靶器官, 因其气道延伸较深且渗透性强, 极易发生微生物暴露, 加之免疫抑制患者机体防御功能受损, 过量的病原体毒力不足以克服粘膜屏障, 导致机会性或侵袭性肺部感染风险增加[2], 容易随病情进展至重症肺炎(Severe pneumonia, SP)发生急性低氧性呼吸衰竭(Acute respiratory failure, ARF)、甚至多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高, 预后差[3] [4]。据报道, 越来越多的免疫抑制患者发生 SP 是入住重症监护室(Intensive care unit, ICU)的主要原因, 每年因住院的免疫抑制患者中有 20% 会随病情进展至 SP, 且有三分之一的患者因发展至 SP 出院后一年死亡[4] [5]。国外有研究表示, 在世界范围内的 SP 中, 高达 18% 的患者至少有一个免疫抑制的危险因素[5], 目前免疫抑制患者重症肺炎已经成为了临床多学科诊疗的重点和难点。

2. 免疫抑制类型与常见感染病原体

免疫抑制主要是由中性粒细胞减少或功能障碍(中性粒细胞计数 $< 500/\text{mm}^3$)、细胞免疫抑制(CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 200/\text{mm}^3$)和体液免疫抑制(免疫球蛋白异常)引起[6]。不同免疫抑制患者免疫抑制类型不同, 强度不同, 感染病原体不同, 发生病情严重程度亦不相同。据研究报道, 中性粒细胞减少导致感染细菌和真菌风险增高, 其感染风险随中性粒细胞的减少、中性粒细胞下降的速度及中性粒细胞减少的持续时间而增加。如实体器官移植发生细菌、真菌及病毒感染的风险均增高[6] [7]。血液肿瘤患者发生侵袭性肺曲霉病(Invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的危险也居高不下[8]。接受糖皮质激素治疗患者发生机会性病原体感染, 如耶氏肺孢子菌、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)或奴卡菌风险增加[9]。 CD4^+ T 淋巴细胞的耗竭最常见于人类免疫缺陷病毒的感染(Human immunodeficiency virus, HIV), 而耶氏肺孢子菌肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia, PCP)常发生于 CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 200/\text{mm}^3$ 以上[10]; 当 CD4^+ T 淋巴细胞计数 $< 50/\text{mm}^3$ 时, 发生 CMV、曲霉菌等机会性病原体风险增加[6]。体液免疫中因无脾患者因清除病原微生物的能力低下, 导致肺炎链球菌、脑膜炎球菌及流感嗜血杆菌等病原菌的发病率增加[11]。

3. 免疫抑制患者重症肺炎临床特征

免疫抑制患者重症肺炎临床表现不典型, 由于免疫功能受损导致对机体出现感染的敏感度降低, 反射弧延长, 而致使发生继发性感染或机会性感染风险增加, 尤其对长期大剂量激素、细胞毒性药物及免疫抑制剂应用, 会不同程度的掩盖或干扰肺部重症感染的病情进展变化, 病情发展迅速, 极易恶化[12]。

- 1) 起病隐匿或急骤: 多数患者起病隐匿且急剧不易被临床医师发觉, 呈爆发性进展至 ARF, 甚至 MODS。也有部分患者起病缓慢, 表现为不以肺部感染表现的非特异性起病, 以其他系统起病为主要临床特征掩盖真实病情进展, 错失最佳治疗时机[12] [13]。
- 2) 临床症状与体征分离: 多数合并重症肺炎的免疫抑制患者临床症状轻重不一, 如粒细胞缺乏者, 机体抵抗力下降明显, 炎症反应受到严重抑制, 临床表现为

干咳、乏力、呼吸困难等特点, 肺部听诊阳性体征却不明显[12]。长期糖皮质激素或免疫抑制剂的应用, 造成不同程度的机体免疫功能抑制, 严重掩盖和干扰重症肺炎病情变化, 有时以高热、干咳、呼吸困难等临床症状为首发, 肺部听诊仅可闻及少量局限性干湿啰音, 出现临床症状和肺部体征不匹配现象[14]。临床诊治困难, 病死率极高。3) 预后差: 由于多数患者受自身基础疾病(如结缔组织病、肾病综合征等)长期大量应用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗自身原发疾病影响或器官移植受者在治疗过程中极少或很难停止原发疾病药物治疗, 若减少治疗剂量可加重原发疾病进展影响肺部感染治疗成效, 导致感染不可逆转, 预后极差[4] [15]。

4. 免疫抑制患者重症肺炎影像学特点

免疫抑制患者重症肺炎病情发展迅速, 影像学变化快, 早期行肺部 CT 可以发现一些隐匿且特殊性病灶, 能及时鉴别诊断感染性病变和非感染性病变。细菌性感染患者影像学表现多累及双肺、多发斑片状、磨玻璃影、多发斑片状密度影及间质性改变, 或伴不等量胸腔积液, 空洞形成少见, 以多重耐药菌及混合感染多见[16]。当双肺表现为纤维条索影及大小不等、形状不一结节状影时应考虑为真菌感染, 而侵袭性曲霉感染最为常见[17]。病毒感染早期为双肺纹理增粗、模糊, 随后进展为双肺弥漫性间质性炎症, 或斑片状模糊影, 双肺野透亮度降低, 磨玻璃样、肺实变阴影, 支气管周围和小叶间隔增厚形成磨玻璃样特征性改变, 称为铺路石样外观[17]。结核杆菌感染在肺部 CT 中表现为下叶受累比上叶多见, 呈现为双肺弥漫性结节状高密度影, 病灶大小、密度、分布不均, 同时还可呈现纵隔淋巴结肿大, 部分病灶表现为密度均匀、边缘模糊的片状实变影[18]。考虑到不同类型病原体感染仍缺乏特征性 CT 表现, 仍需结合临床诊断及病原学诊断进行综合判断。

5. 免疫抑制患者重症肺炎病原体诊断

凡怀疑免疫抑制患者重症肺炎时均应行血、痰培养, 痰涂片等检查[19]。而半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)阳性应考虑存在真菌感染, 对侵袭性真菌感染诊断具有重要参考价值。(1, 3) β -D 葡聚糖检测(G 试验)对除隐球菌外的侵袭性真菌感染(Invasive fungal infection, IFI)具有参考价值, 但特异性不高[20]。免疫抑制患者因自身基础疾病所致肺部的严重浸润表现及长期服用导致免疫受损相关药物等对病情的感染, 很难获取有效的呼吸道标本, 痰菌阳性率低[21]。有文献指出, 经电子支气管镜检查行肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)革兰染色、真菌及抗酸染色涂片、培养对细菌感染的总体检出率为 33%~57.9%, 对非典型性病原体敏感度高达 100% [22]。通过支气管 BALF 技术获得的真菌感染种类为早期诊断 IFI 提供依据, 且 BALF G 试验和 BALF GM 试验诊断 IFI 的敏感性均高于血清学检测, 有利于 IFI 的早期诊治[23] [24]。目前分子诊断技术, 如宏基因组二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)通过 DNA 序列测定在确定病原菌基因组的完整性具有重要意义并已在临床广泛应用。呼吸道标本中分离出流感病毒为流感病毒实验室检测金标准[20]。快速抗原检测可采用免疫荧光方法检测呼吸道样本, 针对出现的假阳性或假阴性情况均考虑使用反转录-聚合酶链反应(Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)或病毒分离进一步确认[25]。目前分析扩增技术在很大程度上正在取代细胞培养成为检测病毒的主要手段[26]。基于蛋白组学技术诊断病毒感染方法尚处于研究阶段, 此技术在疾病诊断及预后评估方面均具有一定的意义。环介导等温扩增技术(Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)在有关文献报道中指出, LAMP 检测技术在诊断结核分枝杆菌方面具有高灵敏、强特异性且操作安全、耗时少等优势, 在结核的快速诊断中具有良好的应用前景[25]。

6. 免疫抑制患者重症肺炎治疗

免疫抑制患者重症肺炎因病原菌混合感染, 多种抗生素的联合应用及更换导致多重耐药菌常见, 加

之免疫抑制患者有长期糖皮质激素应用和自身基础疾病病史, 使免疫抑制严重受抑, 抗感染治疗欠佳, 抗感染与原发疾病治疗之间难以平衡把握, 故应严格规范免疫抑制剂使用, 避免糖皮质激素及抗生素滥用, 最大限度的保护机体免疫功能。国内外相关研究均有报道, 长期使用高剂量糖皮质激素会导致严重免疫抑制及重症肺部感染, 也是造成免疫抑制患者死亡的主要原因之一, 同时需要接受机械通气的患者死亡率可高达 93% [27] [28] [29]。在一项回顾性队列研究中关于应用糖皮质激素的时间分析指出, 74% 的患者在应用糖皮质激素治疗的 1 年内发生肺部感染, 且进展至重症肺炎风险也同步增加, 而使用糖皮质激素和免疫抑制剂已被证实会增加有 CMV、PCP、曲霉菌和其他机会性病原体引起的感染风险[28]。已有研究证明, 抗生素的滥用很大程度上造成多重耐药菌的出现, 而多重耐药菌感染在持续性淋巴细胞减少症患者中更显而易见, 故在选择重症肺炎抗菌药物时, 必须考虑多重耐药病原菌的感染[28] [30]。

几乎所有免疫抑制患者重症肺炎均合并 ARF, 病情变化快, 极易发生进行性呼吸困难, 故在积极治疗原发病的同时, 一旦发生低氧血症性 ARF, 应立即根据患者病情给予机械通气治疗。若患者病情变化快, 在行无创机械通气 2~4 小时后呼吸困难仍未缓解, 血气分析提示二氧化碳分压无改善或加重, 出现严重呼吸性酸中毒或严重低氧血症等, 同时出现血流动力学障碍可给予行有创机械通气治疗, 但长期性机械通气治疗会导致高呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)发生率, 增加患者对呼吸机的依赖性, 加大撤机难度[31]。有病例报道, 对重症肺炎患者病原菌感染控制程度进行切入, 恰当对重症肺炎患者实施有创-无创序贯机械通气治疗, 能够较大程度的缩短患者有创通气时间, 减少 VAP 发生, 控制病情, 改善预后[32]。

在行抗感染治疗基础上同时应兼顾患者免疫抑制类型及多系统累及程度给予全身对症支持治疗, 在针对患者病情权衡利弊的情况下停用或减少糖皮质激素或免疫抑制剂的使用, 将感染局限化的同时控制病情进一步恶化。

7. 总结

免疫抑制患者重症肺炎病情重、进展快、病死率高、救治率低, 故此类患者入院时应及时尽早识别重症风险, 尽快评估并收住 ICU 治疗, 全面评估患者病情取得病原学诊断的同时, 尽快开展针对性有效性的抗生素抗感染治疗, 同时兼顾多重药物之间的不良反应及相互作用, 及时对有多系统累及多器官功能障碍者进行系统化支持治疗, 最大可能的改善预后。目前对于免疫抑制患者重症肺炎诊治及病原学目前国内外研究尚少, 需多学科协同进步, 对于此类患者的诊治技术仍是今后亟待研究的热点与发展方向, 尚需进行相关前瞻性研究和探讨。

参考文献

- [1] Di Pasquale, M.F., Sotgiu, G., Gramegna, A., et al. (2019) Prevalence and Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **68**, 1482-1493. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy723>
- [2] Van de Louw, A., Mirouse, A., Peyrony, O., Lemiale, V. and Azoulay, E. (2019) Bacterial Pneumonias in Immunocompromised Patients. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 498-507. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696961>
- [3] Rali, P., Veer, M., Gupta, N., et al. (2016) Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts. *Critical Care Nursing Quarterly*, **39**, 161-175. <https://doi.org/10.1097/CNQ.000000000000109>
- [4] Yang, L., He, D., Huang, D., Zhang, Z. and Liang, Z. (2022) Development and Validation of Nomogram for Hospital Mortality in Immunocompromised Patients with Severe Pneumonia in Intensive Care Units: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 451-463. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S344544>
- [5] Aliberti, S., Dela Cruz, C.S., Amati, F., Sotgiu, G. and Restrepo, M.I. (2021) Community-Acquired Pneumonia. *Lancet*, **398**, 906-919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00630-9)
- [6] Dalhoff, K., Marxsen, J. and Steinhoff, J. (2007) Pneumonien bei Immunsuppression. *Der Internist*, **48**, 507-518. <https://doi.org/10.1007/s00108-007-1838-5>

- [7] Pappas, P.G., Alexander, B.D., Andes, D.R., *et al.* (2010) Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*, **50**, 1101-1111. <https://doi.org/10.1086/651262>
- [8] Pardo, E., Lemiale, V., Mokart, D., *et al.* (2019) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients With Hematological Malignancies. *Intensive Care Medicine*, **45**, 1732-1741. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05789-6>
- [9] (2009) Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respirology*, **14**, S44-S50. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01576.x>
- [10] Hamilton, C.D. (2005) Immunosuppression Related to Collagen-Vascular Disease or Its Treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **2**, 456-460. <https://doi.org/10.1513/pats.200508-091JS>
- [11] Brigden, M.L. and Pattullo, A.L. (1999) Prevention and Management of Overwhelming Postsplenectomy Infection—An Update. *Critical Care Medicine*, **27**, 836-842. <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00050>
- [12] 瞿介明. 免疫妥协宿主肺部感染——我国免疫抑制患者肺部感染诊治困惑及其剖析[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(8): 685-686.
- [13] Azoulay, E., Pickkers, P., Soares, M., *et al.* (2017) Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Immunocompromised Patients: The Efraim Multinational Prospective Cohort Study. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1808-1819. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4947-1>
- [14] 范思佳, 孙霓, 张永飞, 等. 恶性肿瘤化疗后肺部感染患者并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素及预后分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(3): 172-175.
- [15] 于婧, 宫小微, 赵靖, 等. 非 HIV 免疫抑制患者合并重症肺炎的临床特点及预后因素[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(19): 1467-1474.
- [16] Grover, S.B., Grover, H., Antil, N., *et al.* (2022) Imaging Approach to Pulmonary Infections in the Immunocompromised Patient. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*, **32**, 81-112. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743418>
- [17] Azoulay, E., Russell, L., Van de Louw, A., *et al.* (2020) Diagnosis of Severe Respiratory Infections in Immunocompromised Patients. *Intensive Care Medicine*, **46**, 298-314. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05906-5>
- [18] Nachiappan, A.C., Rahbar, K., Shi, X., *et al.* (2017) Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics*, **37**, 52-72. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160032>
- [19] Lletí, M.S., Navalón, M.D.C., Pitarch, M.T. and García-Bustos, V. (2022) Etiology, Diagnosis, and Management of Pneumonia in Immunosuppressed Patients. *Revista Espanola de Quimioterapia*, **35**, 89-96. <https://doi.org/10.37201/req/s01.20.2022>
- [20] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [21] 瞿介明, 何礼贤. 免疫抑制患者并发肺结核的诊断探讨[J]. 上海医科大学学报, 1994, 21(1): 23-26.
- [22] 徐翠萍, 张波. 支气管肺泡灌洗在免疫抑制患者肺部感染中的诊断价值[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(6): 455-460.
- [23] 方余, 张频捷, 杨翔, 等. 支气管肺泡灌洗液 G 试验及 GM 试验对侵袭性肺部真菌感染的早期诊断价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(9): 827-831.
- [24] Acosta, J., Catalan, M., Del Palacio-Peréz-Medel, A., *et al.* (2011) A Prospective Comparison of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Pulmonary Invasive Aspergillosis in Medical Patients under Intensive Care: Comparison With the Diagnostic Performance of Galactomannan and of (1→3)-β-d-Glucan Chromogenic Assay in Serum Samples. *Clinical Microbiology and Infection*, **17**, 1053-1060. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03357.x>
- [25] Shen, B., Yi, X., Sun, Y., *et al.* (2020) Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*, **182**, 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
- [26] Walter, J.M. and Wunderink, R.G. (2018) Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. *CHEST*, **154**, 1213-1222. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.003>
- [27] Agustí, C., Rañó, A., Filella, X., *et al.* (2003) Pulmonary Infiltrates in Patients Receiving Long-Term Glucocorticoid Treatment: Etiology, Prognostic Factors, and Associated Inflammatory Response. *CHEST*, **123**, 488-498. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.488>
- [28] Li, L., Hsu, S.H., Gu, X., *et al.* (2020) Aetiology and Prognostic Risk Factors of Mortality in Patients With Pneumonia Receiving Glucocorticoids Alone or Glucocorticoids and Other Immunosuppressants: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open*, **10**, e037419. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037419>
- [29] 何权瀛, 张波. 应高度重视免疫功能低下患者的肺部感染[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(10): 721-722.
- [30] Qureshi, S., Pandey, A., Sirohi, T.R., *et al.* (2014) Mixed Pulmonary Infection in an Immunocompromised Patient: A

Rare Case Report. *Indian Journal of Medical Microbiology*, **32**, 79-81. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.124330>

- [31] 王军. 无创呼吸机联合有创机械通气治疗呼吸衰竭的效果观察[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(2): 182-183.
- [32] 李蕾, 闫登峰. 有创-无创序贯机械通气在重症肺炎治疗中的应用[J]. 江苏医药, 2016, 42(4): 464-465.