

# 耶氏肺孢子菌肺炎的诊疗进展

赵杰, 权荣喜\*

新疆医科大学附属肿瘤医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

## 摘要

在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的患者中, 耶氏肺孢子菌肺炎(PCP)是一种众所周知的机会性感染。然而, PCP已经成为对非HIV感染的免疫功能低下患者的新威胁, 如接受免疫抑制治疗恶性肿瘤、器官移植或结缔组织疾病的患者。PCP的临床表现在HIV和非HIV的患者之间有很大不同。在非HIV的患者中, PCP进展迅速, 导致严重的呼吸衰竭, 并且预后不良。这种差异是由于非HIV患者体内相对较少的肺孢子菌引起了严重的炎症反应。最近的研究表明聚合酶链反应(PCR)和血清 $\beta$ -D-葡聚糖测定对PCP具有快速诊断价值, 同时, 宏基因组学测序(mNGS)也被越来越多的用于PCP的诊断。虽然皮质类固醇辅助治疗已被证明对某些人群有益, 但最佳剂量和用药时间仍有待确定。最近的调查显示, 肺孢子菌定植很普遍, 无症状携带者有患PCP的风险, 并且可以作为肺孢子菌的传播宿主。这些发现表明需要对免疫功能低下的患者预防。由于出现了多种新型免疫抑制疗法, 因此需要进一步创新PCP的诊断和治疗。

## 关键词

耶氏肺孢子菌肺炎, 非HIV感染者, 诊断, mNGS

# Progress in Diagnosis and Treatment of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia

Jie Zhao, Rongxi Quan\*

Intensive Care Unit, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

*Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) is a well-known opportunistic infection in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, PCP has emerged as a new threat to non-HIV-infected immunocompromised patients, such as those undergoing immunosuppressive

\*通讯作者。

therapy for malignancy, organ transplantation, or connective tissue disease. The clinical manifestations of PCP vary considerably between HIV- and non-HIV-infected patients. In non-HIV patients, PCP progresses rapidly, leads to severe respiratory failure, and has a poor prognosis. This difference is due to the severe inflammatory response caused by the relatively small number of *Pneumocystis carinii* in non-HIV patients. Recent studies have demonstrated the rapid diagnostic value of polymerase chain reaction (PCR) and serum  $\beta$ -D-glucan assays for PCP, while macro-genomics sequencing (mNGS) is increasingly being used for the diagnosis of PCP. Although adjuvant corticosteroid therapy has been shown to be beneficial in some populations, the optimal dose and duration of administration remain to be determined. Recent investigations have shown that *Pneumocystis* colonization is common, that asymptomatic carriers are at risk for PCP, and that they can serve as transmission hosts for *Pneumocystis*. These findings suggest the need for prophylaxis in immunocompromised patients. Further innovations in the diagnosis and treatment of PCP are needed as a result of the emergence of several novel immunosuppressive therapies.

## Keywords

*Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, Non-HIV Patients, Diagnosis, mNGS

Copyright © 2024 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. 背景

肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis pneumonia*, PCP)是由耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jirovecii*)寄生于肺部引起的一种机会性感染, 常见于 HIV 感染者、组织器官移植者、恶性肿瘤放化疗者等免疫功能低下的人群。随着常规使用高效抗逆转录病毒疗法(HAART), HIV 感染者的病例数量有所减少, 但肺孢子菌肺炎仍然是其他免疫功能低下人群的严重问题[1]。这主要是由于骨髓和实体器官移植后, 以及血液和实体恶性肿瘤患者越来越多地使用免疫抑制药物。血液和实体恶性肿瘤患者、实体器官和造血干细胞移植患者目前是最易感染该病原体的人群[2]。

## 2. 肺孢子菌的生物学

肺孢子菌长期以来被认为是一种原生动植物, 现在根据一系列已知的信息, 包括核糖体 RNA 和其他基因序列的同源性, 其细胞壁的组成, 关键酶的结构, 以及其他因素, 可明确认为其是一种真菌[3]。肺孢子菌是由一组高度多样化的真菌属, 具有严格的宿主物种特异性。因此, 人类只能从其他人那里感染肺孢子菌。感染鼠、蝙蝠或猕猴的肺孢子菌只感染它们特定的宿主, 不是人类感染源[4]。

肺孢子菌是一种非典型真菌, 与其他真菌有很大的区别。主要区别有以下四点: (1) 肺孢子菌缺乏麦角固醇, 而麦角固醇是大多数真菌细胞膜中的重要组成成分, 在肺孢子菌的细胞膜中, 胆固醇为主要的脂类物质[5]; (2) 肺孢子菌的细胞壁很脆弱, 这与典型真菌的刚性细胞壁形成鲜明对比。原因是真菌细胞壁富含糖蛋白、甘露聚糖、葡聚糖、甲壳质(又名几丁质)和壳聚糖, 而肺孢子菌是目前发现的唯一一种细胞壁缺乏甲壳质的真菌[6]; (3) 肺孢子菌无法在体外繁殖, 真菌培养基, 包括与哺乳动物细胞共培养的培养基均无法培养。全基因组分析的结果显示, 与其他真菌相比, 肺孢子菌具有的高度紧凑的基因组, 丧失许多生物功能, 这使肺孢子菌高度依赖宿主来补充这些缺失的功能[6]; (4) 每一种肺孢子虫只感染一种宿主物种, 而不能感染不同的宿主物种。这与许多其他致病真菌的情况明显不同, 其他致病真菌可

以在不同的环境下生存, 也可以感染不同的宿主物种[7]。随着对肺孢子虫研究的进展, 对肺孢子虫的认识也会逐渐深入。

### 3. 肺孢子菌的定植

定植即在没有肺炎症状或体征的个体中检测到肺孢子菌生物体或其 DNA, PCR 等分子生物学技术经常用于识别肺孢子菌的定植。儿童、艾滋病毒感染者和非 HIV 感染者、免疫抑制的成年人、患有慢性肺病的个体以及医务人员, 容易受到肺孢子菌定植。低 CD4 细胞计数、吸烟也会影响肺孢子菌定植的风险。同时, 肺孢子菌的定植率与婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome, SIDS)及慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病率呈正相关。肺部低水平的肺孢子菌可能会产生刺激, 并可能在慢性阻塞性肺病等肺部疾病的发展中发挥作用[8]。

### 4. PCP 的流行病学

肺孢子菌现被公认为是一种世界性病原体, 除南极洲外, 其他大洲均有病例报告[9]。许多健康儿童血清都可检测出肺孢子菌抗体, 在一项针对 233 名西班牙儿童的研究中, 总体血清阳性率为 73% [10]。此外, 有证据表明血清阳性率随着年龄的增长而增加, 从 6 岁时的 52%到 10 岁时的 66%再到 13 岁时的 80% [10]。健康成人的定植率为 0~20%, HIV 患者的定植率为 31%~68%, 非 HIV 患者的定植率为 16%~44% [11]。

PCP 的感染可分为两类, 再激活和重新感染。对复发性 PCP 患者的肺孢子菌核糖体 RNA 的基因分型研究表明, 复发可以是先前感染的再激活(即先前感染的重新激活), 也可以是再感染(即感染了新的菌株) [12]。一项研究表明, 在接受皮质类固醇治疗的大鼠中, 充分治疗感染后, 将大鼠放置在空气过滤笼中并且对其进行免疫抑制, 大鼠并不会发生新的感染, 这表明再感染是疾病的重要机制[13]。然而, 最近的研究显示在一些患者中, PCP 是由最近获得的菌株引起的[14] [15]。有大量证据表明, 许多患有 PCP 的成年人感染了不止一种肺孢子虫。对 PCP 患者个体的分离株进行基因分型, 在超过 50%的患者中同时发现了两种或更多的菌株[16] [17]。还有数据表明, 在出现多次 PCP 发作的患者中, 不同的菌株是导致每次发作的原因[18]。PCP 的传播方式是通过易感者吸入被定植者喘息、咳嗽或打喷嚏排出的含有肺孢子菌孢子的感染性颗粒所致的, 人与人之间的日常接触就可以传播[19]。较大的人群定植率和简单的传播方式使得 PCP 的预防难度大大增加。

### 5. PCP 的病理生理改变

虽然肺孢子菌缺乏许多其它致病性真菌病原体的毒力特征, 并且健康人免疫系统可以抵抗肺孢子菌感染, 但是 PCP 仍然是一种危及生命的机会性呼吸道疾病。PCP 患者普遍会出现肺泡上皮细胞功能障碍, 这将导致其分泌的肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的结构及肺泡表面活性物质的生理功能发生显著改变。肺孢子菌可能通过以下 3 种机制破坏肺表面活性物质: (1) 肺孢子菌可能直接作用于肺泡上皮细胞, 改变其分泌的肺泡表面活性物质中磷脂和蛋白质构成; (2) 肺孢子菌可能直接与肺泡表面活性物质中的成分相互作用, 破坏肺泡表面活性物质的功能; (3) 肺孢子菌可能通过破坏肺泡毛细血管屏障来影响肺泡表面活性物质。因此, 肺泡表面活性物质功能障碍是肺孢子虫感染的生理改变, 这将导致气体交换发生障碍。除了引起 PCP 之外, 肺孢子菌的感染或定植也会加剧其它形式的慢性肺部疾病。与肺孢子菌未定植的 COPD 患者相比, 肺孢子菌定植的 COPD 患者的疾病进展更迅速, 肺功能更差。并且, 短暂性肺孢子菌感染可能导致肺脏发生过敏反应, 诱发慢性肺动脉高压, 还可加剧肺纤维化。尽管 PCP 相关免疫发病机制尚未完全明确, 但炎症和免疫反应在此疾病过程中的作用是明确的, PCP 患者之间免疫抑制程度的差异可能会影响他们对感染产生免疫反应的能力, 并可解释不同患者之间严重程度差异[20]。

## 6. PCP 的主要表现

### 6.1. 临床表现

PCP 的典型表现是发烧、咳嗽和呼吸困难,但这些都并非 PCP 特有的。与 HIV 感染者相比,非 HIV 感染的 PCP 通常发展得更快,从出现发烧和干咳到呼吸衰竭的时间大约只需要一周,并且引起的氧合障碍会更严重[21]。体格检查无特异性,即使存在明显的低氧血症,肺部听诊通常无明显异常表现。发热、呼吸困难等特征并非总是会出现,尤其是在疾病较轻的病程早期[22]。

### 6.2. 影像学表现

PCP 的典型胸部 X 线表现是双侧肺门周围或弥漫对称的间质改变,表现为细小的颗粒状、网状或磨玻璃影。若不及时治疗,随着疾病的进展,实质阴影可能进展为空洞样改变。需要注意的是,高达 39% 的病例在就诊时胸部 X 光片可能是正常的[23]。CT,尤其是高分辨率 CT (HRCT),在检测 PCP 方面比胸部 X 光片更敏感。因此,当疑似 PCP 患者的影像学检查结果正常或可疑时,CT 可能有助于进一步评估。HRCT 通常显示呈斑片状分布的弥漫性磨玻璃影。有的患者磨玻璃影分布于胸膜下肺实质,而有的患者磨玻璃影分布于外周。除此之外,CT 还可表现为“马赛克”征、弥漫性改变、磨玻璃影伴空洞样改变、囊肿形成、线状或网状阴影、单发或多发结节以及实质性改变[24]。

### 6.3. 肺外表现

PCP 的肺外表现包括视网膜炎、败血症、手指坏死以及肝脏、脾脏、肾脏和大脑的占位性病变,这些表现均不常见,主要发生在 HIV 感染患者中,尤其是接受气雾剂预防 PCP 的患者[4]。喷他脒气雾剂无法在全身达到有效的血药浓度,因此当使用这种药物时,肺外疾病可能更常见[25]。

## 7. PCP 主要的诊断方式

由于肺孢子菌在实验室中不易培养,呼吸道标本中病原体的镜检一直是诊断 PCP 的金标准[26]。PCP 的诊断方式有:① 血清学检查,包括乳酸脱氢酶(LDH)和 1-3- $\beta$ -D 葡聚糖;② 分泌物检查,包括痰液、支气管肺泡灌洗液(BAL)和肺组织的染色;③ 聚合酶链式反应(PCR) [27]。

### 7.1. 血清学检查

(1  $\rightarrow$  3)- $\beta$ -D-葡聚糖( $\beta$ -D-glucan)来源于包括肺孢子菌在内的多种真菌的细胞壁。虽然它对肺孢子菌不是特异性的,但血清  $\beta$ -D-葡聚糖水平的测量已用于 PCP 的诊断[28]。但目前该方法仍存在以下问题[29]:首先,市面上有几种不同的测量方法,它们之间不能相互兼容。其次,已知多种因素会导致的假阳性结果,例如免疫球蛋白的给药、菌血症、血液透析、手术纱布暴露和某些抗生素。第三,诊断 PCP 的临界值仍有待确定。血清  $\beta$ -D-葡聚糖测定能否用于或如何用于评估治疗反应或预测 PCP 的结果仍然存在争议。对于非 HIV 患者,没有可靠的实验室易感性标记[4],所以其诊断主要依靠染色和 PCR。

### 7.2. 染色方法

PCP 的染色方法主要包括六亚甲基四胺银染色法、吉姆萨染色法、甲苯胺蓝染色法及单克隆免疫荧光染色法,临床上以六亚甲基四胺银染色法(六胺银染色法, GMS)使用最广泛[30]。但是染色法操作复杂且耗时长,灵敏度在 50%左右[31],易漏检。

### 7.3. PCR

PCR 的敏感性为 94%~100%,特异性为 79%~96% [21],但很难区分定植和感染[2]。检测信使 RNA

(mRNA)正在成为反映生物活跃程度的新技术。其基本原理是 mRNA 不如 DNA 稳定, 如果患者没有被活的生物体感染, 那么 mRNA 应该会被很大程度上降解, 不再被检测到。相比之下, DNA 要稳定得多, 即使生物体已经死亡, DNA 也可能仍然存在。最近使用针对肺孢子菌 mRNA 热休克蛋白(Phsb1)的逆转录聚合酶链式反应对疑似肺孢子虫肺炎的 HIV 患者的诊断, 在 BAL 标本中的诊断敏感性和特异性分别为 100%和 86% [32]。

## 8. mNGS 诊断

宏基因组学测序(Metagenomic next generation sequencing, mNGS)是一种非靶向的广谱病原学筛查技术, 将待检样本的所有 DNA 或 RNA 混合测序, 通过测序数据与病原体数据库比对得到病原体的分类信息, 从而在短时间内完成样本的非靶向检测。单次即可检测数以千计的病原体, 包括病毒、细菌、真菌和寄生虫[33]。最近一项研究表明, mNGS 诊断肾脏疾病患者经免疫抑制治疗后合并 PCP 的敏感性为 94.59%, 特异性为 100% [34]。此外, mNGS 对 PCP 患者的共病原体有较好的识别能力, 其中以巨细胞病毒和 EB 病毒最为常见。在报告 mNGS 结果后, 71.7%的 PCP 患者修改了最初的抗菌治疗[35]。

## 9. PCP 的治疗

甲氧苄啶(TMP)-磺胺甲噁唑(SMX)是治疗 HIV 感染者和非 HIV 患感染的 PCP 的一线药物, 因其口服有较高的生物利用度。推荐的每日剂量是甲氧苄啶 15~20 mg/kg 加磺胺甲噁唑 75~100 mg/kg [36]。二线药物包括伯氨喹(30 mg/d)加克林霉素(600 mg, 每天三次)或单用阿托伐醌(700 mg, 每天两次)。与 TMP-SMX 相比, 阿托伐醌疗效较差, 但耐受性较好[37]。HIV 感染者的疗程为 21 天[38], 而非 HIV 免疫受损的宿主为 14 天[39]。对 HIV 感染的 PCP 患者可加用皮质类固醇[36]; 对于非 HIV 患者, 与使用低剂量皮质类固醇疗法相比, 每天接受 60 mg 泼尼松治疗严重的非 HIV 感染的 PCP 患者具有良好的效果, 可以加快严重 PCP 患者的康复[40]。但是, 在一项来自韩国的回顾性研究中, 88 位患有中度至重度 PCP 的非 HIV 患者, 59 位使用辅助性皮质类固醇治疗, 29 位未使用辅助性皮质类固醇治疗, 生存分析未显示两组之间存在任何差异, 因此他们得出结论, 联合使用皮质类固醇可能不会改善非 HIV 中重度 PCP 的预后[41]。

TMP-SMX 耐药性是新问题, 因为这种药物不仅广泛用于治疗而且还用于预防。由于无法在标准化培养基中培养肺孢子菌, 因此无法进行常规药敏试验和耐药性检测。在其他病原微生物中, 磺胺类药物耐药性是由二氢叶酸合酶(DHPS)基因中的特定点突变引起的。在肺孢子菌中也观察到了类似的突变, 并且已经报道了该突变与磺胺类药物的预防失败相关[42]。虽然没有数据显示 DHPS 基因突变与磺胺类药物的治疗失败之间存在显著关联, 但这些突变的发生率一直在上升, 高达 81% [43]。

## 10. PCP 的预后

非 HIV 感染的 PCP 患者总死亡率为 30.6% [44], 而 HIV 感染的 PCP 患者初次发作期间死亡率为 10% 至 20% [21]。在非 HIV 患者中, 癌症患者的死亡风险高于接受移植的患者或结缔组织病患者。此外, 死亡率受呼吸衰竭、高乳酸脱氢酶、低血清白蛋白、伴随细菌感染和机械通气的影响[44]。

## 11. PCP 的预防

对于血液或实体肿瘤患者, 年龄 > 55 岁、血白蛋白 < 27 g/L、中性粒细胞计数 >  $6.5 \times 10^9/L$ 、BAL 中性粒细胞 > 12%以及较高的 LDH 水平都是与 PCP 严重程度相关的危险因素[45]。存在上述危险因素的血液或实体肿瘤患者, 应进行预防。TMP-SMX 是 HIV 感染者和非 HIV 免疫功能低下宿主的首选预防药物。通常推荐的剂量是每天一片(80 mg TMP 和 400 mg SMX)或两片, 每周 3 次。尽管每周 3 次的方案在

预防 PCP 方面与每日方案一样有效, 但每周 3 次的方案可能会提高依从性。替代预防方案包括阿托伐醌 (750 mg, 每天两次) 或雾化喷他脒 (300 mg, 每月一次) [37]。

## 12. 总结

在非 HIV 人群中仍然存在许多关于 PCP 的临床问题。例如, 如何利用 PCR 进行诊断, 如何使用血清  $\beta$ -D-葡聚糖检测作为诊断辅助手段, 以及如何以及何时使用辅助性皮质类固醇, 都是有争议的。TMP-SMX 的最佳剂量以及化学预防的适应症和持续时间也有待研究。

## 参考文献

- [1] Kaplan, J.E., Hanson, D., Dworkin, M.S., *et al.* (2000) Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, **30**, S5-S14. <https://doi.org/10.1086/313843>
- [2] Carmona, E.M. and Limper, A.H. (2011) Update on the Diagnosis and Treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **5**, 41-59. <https://doi.org/10.1177/1753465810380102>
- [3] Edman, J.C., Kovacs, J.A., Masur, H., *et al.* (1988) Ribosomal RNA Sequence Shows *Pneumocystis carinii* to Be a Member of the Fungi. *Nature*, **334**, 519-522. <https://doi.org/10.1038/334519a0>
- [4] Kovacs, J.A. and Masur, H. (2009) Evolving Health Effects of Pneumocystis: One Hundred Years of Progress in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, **301**, 2578-2585. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.880>
- [5] Bartlett, M.S., Queener, S.F., Shaw, M.M., *et al.* (1994) *Pneumocystis carinii* Is Resistant to Imidazole Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**, 1859-1861. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.8.1859>
- [6] Ma, L., Chen, Z., Huang, D.W., *et al.* (2016) Genome Analysis of Three *Pneumocystis* Species Reveals Adaptation Mechanisms to Life Exclusively in Mammalian Hosts. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10740. <https://doi.org/10.1038/ncomms10740>
- [7] Durand-Joly, I., Aliouat, E.M., Recourt, C.L., *et al.* (2002) *Pneumocystis carinii* f. sp. Hominis Is Not Infectious for SCID Mice. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 1862-1865. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.5.1862-1865.2002>
- [8] Morris, A., Wei, K., Afshar, K., *et al.* (2008) Epidemiology and Clinical Significance of *Pneumocystis* Colonization. *The Journal of Infectious Diseases*, **197**, 10-17. <https://doi.org/10.1086/523814>
- [9] Cushion, M.T. (2010) Are Members of the Fungal Genus *Pneumocystis* (A) Commensals (B) Opportunists (C) Pathogens; or (D) All of the above? *PLoS Pathogens*, **6**, E1001009. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001009>
- [10] Respalda, N., Medrano, F., Medrano, A., *et al.* (2004) High Seroprevalence of *Pneumocystis* Infection in Spanish Children. *Clinical Microbiology and Infection*, **10**, 1029-1031. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00974.x>
- [11] Morris, A., Kingsley, L.A., Groner, G., *et al.* (2004) Prevalence and Clinical Predictors of *Pneumocystis* Colonization among HIV-Infected Men. *Aids*, **18**, 793-798. <https://doi.org/10.1097/00002030-200403260-00011>
- [12] Apostolopoulou, A. and Fishman, J.A. (2022) The Pathogenesis and Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Journal of Fungi*, **8**, Article No. 1167. <https://doi.org/10.3390/jof8111167>
- [13] Keely, S.P., Stringer, J.R., Baughman, R.P., *et al.* (1995) Genetic Variation among *Pneumocystis carinii* Hominis Isolates in Recurrent Pneumocystosis. *Journal of Infectious Diseases*, **172**, 595-598. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.2.595>
- [14] Huang, L., Beard, C.B., Creasman, J., *et al.* (2000) Sulfa or Sulfone Prophylaxis and Geographic Region Predict Mutations in the *Pneumocystis carinii* Dihydropteroate Synthase Gene. *The Journal of Infectious Diseases*, **182**, 1192-1198. <https://doi.org/10.1086/315824>
- [15] Kazanjian, P., Armstrong, W., Hossler, P.A., *et al.* (2000) *Pneumocystis carinii* Mutations Are Associated with Duration of Sulfa or Sulfone Prophylaxis Exposure in AIDS Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, **182**, 551-557. <https://doi.org/10.1086/315719>
- [16] Ma, L., Kutty, G., Jia, Q., *et al.* (2002) Analysis of Variation in Tandem Repeats in the Intron of the Major Surface Glycoprotein Expression Site of the Human Form of *Pneumocystis carinii*. *The Journal of Infectious Diseases*, **186**, 1647-1654. <https://doi.org/10.1086/345721>
- [17] Nahimana, A., Blanc, D.S., Francioli, P., *et al.* (2000) Typing of *Pneumocystis carinii* f. sp. Hominis by PCR-SSCP to Indicate a High Frequency of Co-Infections. *Journal of Medical Microbiology*, **49**, 753-758. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-8-753>
- [18] Phair, J., Muñoz, A., Detels, R., *et al.* (1990) The Risk of *Pneumocystis carinii* Pneumonia among Men Infected with

- Human Immunodeficiency Virus Type 1. *New England Journal of Medicine*, **322**, 161-165. <https://doi.org/10.1056/NEJM199001183220304>
- [19] Ma L., Cissé, O.H. and Kovacs, J.A. (2018) A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* Spp. *Clinical Microbiology Reviews*, **31**, E00009-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-18>
- [20] Gigliotti, F., Limper, A.H. and Wright, T. (2014) *Pneumocystis*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **4**, A019828-A. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019828>
- [21] Tasaka, S. (2020) Recent Advances in the Diagnosis and Management of *Pneumocystis pneumonia*. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **83**, 132-140. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0015>
- [22] Thomas, C.F. and Limper, A.H. (2004) *Pneumocystis pneumonia*. *New England Journal of Medicine*, **350**, 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032588>
- [23] Crans, C.A. and Boiselle, P.M. (1999) Imaging Features of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, **40**, 251-284. <https://doi.org/10.3109/10408379991249194>
- [24] Fujii, T., Nakamura, T. and Iwamoto, A. (2007) *Pneumocystis pneumonia* in Patients with HIV Infection: Clinical Manifestations, Laboratory Findings, and Radiological Features. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **13**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s10156-006-0484-5>
- [25] Ng, V.L., Yajko, D.M. and Hadley, W.K. (1997) Extrapulmonary *Pneumocystosis*. *Clinical Microbiology Reviews*, **10**, 401-418. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.401>
- [26] Catherinot, E., Lanternier, F., Bougnoux, M.E., et al. (2010) *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infectious Disease Clinics*, **24**, 107-138. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.010>
- [27] 李晓亮, 马希涛. 肺孢子菌肺炎研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1049-1051.
- [28] Obayashi, T., Negishi, K., Suzuki, T., et al. (2008) Reappraisal of the Serum (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections—A Study Based on Autopsy Cases from 6 Years. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1864-1870. <https://doi.org/10.1086/588295>
- [29] Onishi, A., Sugiyama, D., Kogata, Y., et al. (2012) Diagnostic Accuracy of Serum 1,3- $\beta$ -D-Glucan for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, Invasive Candidiasis, and Invasive Aspergillosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, **50**, 7-15. <https://doi.org/10.1128/JCM.05267-11>
- [30] 彭林凤, 淦鑫, 陈开森. 肺孢子虫肺炎的实验室诊断方法[J]. 河南医学研究, 2018, 27(24): 4471-4474.
- [31] Senécal, J., Smyth, E., Delcorpo, O., et al. (2021) Non-Invasive Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, **28**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.017>
- [32] De Oliveira, A., Unnasch, T.R., Crothers, K., et al. (2007) Performance of a Molecular Viability Assay for the Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-Infected Patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **57**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.08.015>
- [33] 李颖, 麻锦敏. 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版) [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 531-536.
- [34] Gu, P., Xu, S., Jiang, X., et al. (2020) Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* by Metagenomic Next-Generation Sequencing in Peripheral Blood of Patients with Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, gfaa142.P0262. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0262>
- [35] Jiang, J., Bai, L., Yang, W., et al. (2021) Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non-HIV-Infected Patients: A Retrospective Study. *Infectious Diseases and Therapy*, **10**, 1733-1745. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00482-y>
- [36] Mofenson, L.M., Brady, M.T., Danner, S.P., et al. (2009) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports/Centers for Disease Control*, **58**, 1.
- [37] Limper, A.H., Knox, K.S., Sarosi, G.A., et al. (2011) An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 96-128. <https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
- [38] Limper, A.H., Offord, K.P., Smith, T.F., et al. (1989) *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *American Review of Respiratory Disease*, **140**, 1204-1209. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.5.1204>
- [39] Reid, A.B., Chen, S.C.-A. and Worth, L.J. (2011) *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non-HIV-Infected Patients: New Risks and Diagnostic Tools. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **24**, 534-544.

---

<https://doi.org/10.1097/OCO.0b013e32834cac17>

- [40] Pareja, J.G., Garland, R. and Koziel, H. (1998) Use of Adjunctive Corticosteroids in Severe Adult Non-HIV *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Chest*, **113**, 1215-1224. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1215>
- [41] Moon, S.M., Kim, T., Sung, H., *et al.* (2011) Outcomes of Moderate-to-Severe *Pneumocystis pneumonia* Treated with Adjunctive Steroid in Non-HIV-Infected Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**, 4613-4618. <https://doi.org/10.1128/AAC.00669-11>
- [42] Nahimana, A., Rabodonirina, M., Bille, J., *et al.* (2004) Mutations of *Pneumocystis jirovecii* Dihydrofolate Reductase Associated with Failure of Prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48**, 4301-4305. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4301-4305.2004>
- [43] Huang, L., Cattamanchi, A., Davis, J.L., *et al.* (2011) HIV-Associated *Pneumocystis pneumonia*. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **8**, 294-300. <https://doi.org/10.1513/pats.201009-062WR>
- [44] Liu, Y., Su, L., Jiang, S.J., *et al.* (2017) Risk Factors for Mortality from *Pneumocystis carinii* Pneumonia (PCP) in Non-HIV Patients: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 59729-59739. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19927>
- [45] Gaborit, B.J., Tessoulin, B., Lavergne, R.A., *et al.* (2019) Outcome and Prognostic Factors of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Prospective Observational Study. *Annals of Intensive Care*, **9**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0604-x>