

flammatory cytokines and MMP9 expression by targeting TIMP3 in Mycobacterium tuberculosis-infected THP-1 human macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(2):167-173.

- [13] Kang L, Hao X, Tang Y, et al. RABEX-5 overexpression in gastric cancer is correlated with elevated MMP-9 level[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5):2365-2374.
- [14] Xia T, Tong S, Fan K, et al. XBP1 induces MMP-9 expression to promote proliferation and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(9):2031-2040.
- [15] Gu ZD, Li JY, Li M, et al. Matrix metalloproteinases expression correlates with survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(8):1835-1843.
- [16] Zanjani LS, Madjd Z, Abolhasani M, et al. Increased expression of CD44 is associated with more aggressive behavior in clear cell renal cell carcinoma[J]. Biomark Med, 2018, 12(1):45-61.
- [17] Shinohara S, Hanagiri T, Taira A, et al. Immunohistochemical Expression and Serum Levels of CD44 as Prognostic Indicators in Patients with

Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Oncology, 2016, 90(6):327-338.

- [18] 王涛, 宋东, 马牧原, 等. 食管癌组织中  $\beta$ -catenin、E-cadherin 及 MMP-9 的表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23):4510-4514.
- [19] 刘胜利, 路新伟, 李萍. 非小细胞肺癌组织中 MMP-12 和 E-cadherin 的表达变化及其临床意义[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(3):102-106.
- [20] 王琪, 梁晓东, 邱静, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 B7-H3 和 CD44 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(8):976-979.
- [21] 蔚帅帅, 马晓娟, 林碧华, 等. 上皮间充质转化促进肿瘤细胞干性获得的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(7):632-639.
- [22] Lee YJ, Huh JW, Shin JK, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early colon cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(8):1607-1613.

(收稿日期:2022-11-06)

(本文编辑:高婷)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.013

## · 病例报告 ·

### 胰肾联合移植术后感染耶氏肺孢子菌肺炎一例

赵金鑫 王峰 王新 蔡金贞

[关键词] 胰腺移植; 肾移植; 肺孢子菌肺炎; 诊断  
[中图分类号] R563.1 [文献标识码] B

患者,男,61岁,因“胰肾联合移植术后4个月,低热、咳嗽、咳黑色痰3日”于2020年8月24日来我科就诊。患者4个月前于我院行胰肾联合移植术,恢复良好,3日前出现间断低热,最高体温37.5℃,伴咳嗽、咳黑色痰,自行口服退烧药无好转,门诊以“胰肾联合移植术后发热”收入院。既往史:糖尿病肾病16年,移植术前规律透析3个月;高血压病史10年,自服硝苯地平、阿托伐他汀治疗,血压控制可;2011、2013年分别行冠状动脉造影及介入治疗,共植入支架4枚,自服阿司匹林抗血小板聚集治疗;2020年4月12日行胰肾联合移植术,围手术期输血;其他无特殊。体格检查:T 36.2℃,HR 85次/分,R 19次/分,Bp 109/74 mmHg,呼吸运动增加,肋间隙无增宽、无变窄,呼吸加深加快,语颤增强,无胸膜摩擦感,无皮下捻发感。叩诊浊音,双肺呼吸可闻及干、湿啰音,语音传导增强,无胸膜摩擦音。腹部稍膨隆,对称,可见胰肾移植术后瘢痕,愈合良好。无腹壁静脉曲张,无胃肠型和蠕动波,腹部柔软,无压痛及反跳痛,未触及异常包块。肝肋下未触及,右侧肋缘下可触及脾脏,质韧,Murphy氏征(-),无移动性浊音。肠鸣音正常,4次/分。未闻及血管杂音。实验室及辅助检查:尿素氮13.67 mmol/L(3.10~8.00 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血肌酐133.00  $\mu$ mol/L(31.00~132.00  $\mu$ mol/L),胱抑素C 2.12 mg/L(0.51~1.09 mg/L),尿酸453.00  $\mu$ mol/L(89.20~416.00  $\mu$ mol/L);WBC计数11.26  $\times 10^9$ /L(3.50~9.50  $\times 10^9$ /L),中性粒细胞计数9.50  $\times 10^9$ /L(1.80~6.30  $\times 10^9$ /L),中性粒细胞百分比84.30%

(40.00%~75.00%),淋巴细胞百分比8.80%(20.00%~50.00%),淋巴细胞计数0.99  $\times 10^9$ /L(1.10~3.20  $\times 10^9$ /L),血红蛋白129.00 g/L(130.00~175.00 g/L),全血C反应蛋白74.80 mg/L(0~5.00 mg/L),RBC及PLT计数均正常;pH值、PaCO<sub>2</sub>正常,PaO<sub>2</sub> 59.00 mmHg(83.00~108.00 mmHg),氧饱和度(SaO<sub>2</sub>) 91.00%(95.00%~98.00%),红细胞压积(Hct) 56.00%(35.00%~51.00%),实际碱剩余(ABE) 3.40 mmol/L(-3.00~3.00 mmol/L),碳酸氢根离(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 27.90 mmol/L(22.00~27.00 mmol/L);降钙素原(PCT) 0.15 ng/ml(<0.05 ng/ml);2020年8月27日痰培养(痰培养+念珠菌培养+鉴定+一般细菌涂片+真菌涂片)结果:肺炎克雷伯菌肺炎亚种。真菌G(D-葡聚糖)试验结果:620.80 pg/ml(<100.50 pg/ml)。胸部CT结果:双肺内多发斑片状磨玻璃、实变密度影,边界模糊;所示气管、主要支气管未见明显异常(图1)。初步诊断:1.肺部感染;2.胰肾移植术后;3.冠状动脉支架植入术后。予亚胺培南、伏立康唑、盐酸缬更昔洛韦经验性抗感染治疗(亚胺培南、伏立康唑、盐酸缬更昔洛韦每次1g、每日3次静脉滴注,伏立康唑每次200mg、每日2次静脉滴注,盐酸缬更昔洛韦每次2片、每日1次口服)。2020年8月26日高通量基因检测结果考虑为肺孢子菌感染。最后确诊为耶氏肺孢子菌肺炎,随即调整用药,开始使用磺胺甲恶唑-甲氧苄啶每次3片、每日3次口服,亚胺培南、伏立康唑、盐酸缬更昔洛韦每次0.5g、每日3次静脉滴注,醋酸卡泊芬净每次50mg、每日1次静脉滴注,盐酸缬更昔洛韦每次2片、每日1次口服,同时予吸氧、适当补液、碱化尿液、监测他克莫司血药浓度等对症治疗。8月27日血气分析结果:pH值、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、

SaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 及 ABE 均正常, Het 52.00%, THbc 172.00 g/L, 较入院时好转。复查胸部 CT 结果: 双肺内多发斑片、结节状高密度影, 边界模糊, 较入院 CT 所示病变部分密度略减低, 范围稍减小(图 2)。患者感染症状较前有所减轻, 结合检查及化验结果, 磺胺甲恶唑-甲氧苄啶逐渐减量。1 周后复查胸部 CT 结果: 双肺内多发斑片状低密度区, 双肺多发斑片、结节状高密度影, 边界模糊, 较前所示部分病变吸收、密度减低(图 3)。9 月 15 日患者复查血肌酐水平恢复正常, 血常规结果较前好转, 复查血病原微生物高通量测序未发现肺孢子, 即停用磺胺甲恶唑-甲氧苄啶、亚胺培南西司他汀钠, 继续予醋酸卡泊芬净抗感染治疗。6 日后患者症状较入院有明显缓解, 未诉特殊不适, 遂出院。

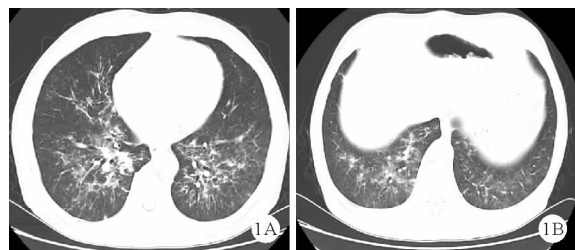


图 1 患者 2020 年 8 月 24 日胸部 CT 结果

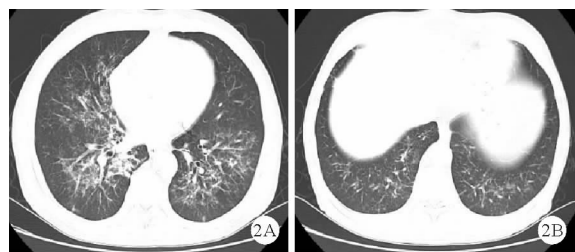


图 2 患者 2020 年 8 月 31 日复查胸部 CT 结果

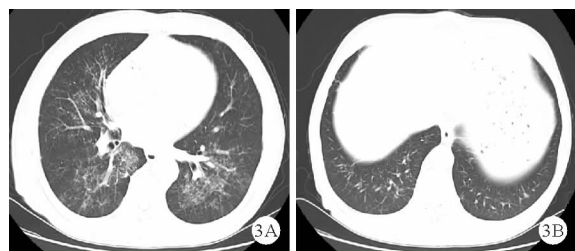


图 3 患者 2020 年 9 月 8 日复查胸部 CT 结果

## 讨论

目前胰肾联合移植是治疗糖尿病合并终末期肾病的最有效手段<sup>[1]</sup>, 但由于胰腺自身兼具内分泌及外分泌功能特性, 使得胰肾联合移植术难度大, 患者术后管理难度高, 移植术后并发症也较多, 其中急性排斥反应和感染是最常见的内科并发症<sup>[2]</sup>, 为了降低排斥反应的发生, 移植术后患者需长期服用免疫抑制剂。然而这类方法降低患者发生免疫排斥反应可能性的同时, 也增加其发生机会性感染(如肺孢子菌肺炎)的风险。

为了与感染大鼠的肺孢子菌相区分, 感染人类的肺孢子菌的命名已从卡氏肺孢子菌更改为耶氏肺孢子菌。研究表明, 在感染肺孢子菌肺炎的患者中, 非 HIV 感染患者也占有相当一部分比例, 在这部分 HIV 阴性的免疫力低下人群中, 实体器官移

植和造血干细胞移植受者及接受糖皮质激素、化疗药物和其他免疫抑制剂的患者, 有较高的风险并发肺孢子菌肺炎, 与患有耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)的 HIV 患者相比, 非 HIV 患者预后往往更差<sup>[3]</sup>, PJP 患者常常会发生严重的呼吸困难和低氧血症, 临床表现多为咳嗽, 伴或不伴有发热, 其影像学检查及实验室检验也缺乏特异性表现。以往报道中, 实体器官移植(SOT)的患者并发 PJP 后死亡率很高<sup>[3]</sup>, 多见于肾移植术后, 而胰肾联合移植术后感染 PJP, 国内目前鲜有报道。一旦 SOT 患者感染肺孢子菌, 如何早发现、早诊断、早治疗是关键。

本例患者在接受胰肾联合移植术后 4 月余出现咳嗽、咳痰, 间歇性低热表现, 曾于 2020 年 5 月 18 日进行过一次高通量基因检测, 当时发现有肺炎克雷伯菌(检出序列数 15)及人类 β 疱疹病毒 5 型(CMV, 检出序列数 71)感染, 当时抗感染治疗方案为利奈唑胺 + 亚胺培南西司他汀钠, 此后患者肺部感染症状未见明显好转。本次入院, 胸部 CT 结果表现疑似肺孢子菌感染, 但并未得到明确的病原学证据, 遂于 2020 年 8 月 26 日再次行高通量基因检测, 检出肺孢子菌属(检出序列数 74), 为耶氏肺孢子菌(检出序列数 73), 最后确诊为耶氏肺孢子菌肺炎, 且两次基因测序中均检出 CMV 病毒, 这与 Neetika 等<sup>[4]</sup>的研究结果高度一致, 说明 CMV 病毒血症是胰肾联合移植术后发生肺孢子菌肺炎的重要危险因素, 且为发生肺孢子菌肺炎的强有力的预测因素。值得一提的是, 本例患者选择用患者全血样本来进行高通量基因检测, 相较于以往采用患者肺泡灌洗液进行菌培养具有更高的安全性、敏感性和特异性<sup>[5]</sup>, 该方法无需进行复杂的肺泡灌洗术, 只需获取患者全血样本, 便能在感染初期, 特别是用常规病原学检测还无法检出相应病原体时, 精准、定量地检测出各病原微生物在标本中的数量。同时, 基因测序所指导的抗生素治疗方案治疗成功率也明显高于经验性治疗<sup>[5]</sup>, 有利于改善患者预后, 进一步降低感染加重的风险。

综上所述, 接受胰肾联合移植术的患者术后也会有感染耶氏肺孢子菌的风险, 且 SOT 患者并发 PJP 死亡率高, 需高度警惕。本例患者入院症状疑似肺孢子菌感染, 随即进行高通量基因检测, 并通过基因检测确诊 PJP, 及时开始针对性抗感染治疗, 疗效满意, 患者预后佳, 避免了无效抗生素的继续使用, 也避免了患者感染加重甚至死亡的可能性。

## 参考文献

- [1] 付迎欣, 王辉, 冯钢, 等. 胰肾联合移植 145 例单中心回顾分析[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(5): 260-265.
- [2] 陈正. 胰肾联合移植现状及焦点问题[J]. 中华器官移植杂志, 2020, 41(9): 513-515.
- [3] Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, et al. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 61-67.
- [4] Garg N, Jorgenson M, Descourroux J, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney and simultaneous pancreas kidney transplant recipients in the present era of routine post-transplant prophylaxis: risk factors and outcomes[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 332.
- [5] Wang S, Ai J, Cui P, et al. Diagnostic value and clinical application of next-generation sequencing for infections in immunosuppressed patients with corticosteroid therapy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 227.

(收稿日期: 2021-03-30)

(本文编辑: 周三凤)