

· 指南与共识 ·

## 中国肾脏移植术后耶氏肺孢子菌肺炎临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 肾脏移植术后受者因使用免疫抑制药长期处于免疫抑制状态，是耶氏肺孢子菌肺炎（PJP）感染的高危人群。肾脏移植术后 6 个月内和强化抗排斥反应治疗后是 PJP 发生的高危期，发热、干咳、进行性呼吸困难和低氧血症是肾脏移植术后 PJP 常见的临床表现。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑（TMP-SMX）可有效预防和治疗 PJP，显著降低 PJP 的发生率和患者病死率。为规范肾脏移植术后 PJP 的诊断、治疗和预防，中华医学会器官移植学分会组织国内相关专家，从临床关注问题出发，制订《中国肾脏移植术后耶氏肺孢子菌肺炎临床诊疗指南》，指导肾脏移植术后 PJP 的预防和临床综合治疗。

**【关键词】** 肾脏移植；耶氏肺孢子菌；耶氏肺孢子菌肺炎；实体器官移植；免疫抑制；甲氧苄啶；磺胺甲噁唑；糖皮质激素

**【中图分类号】** R617, R563.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0007-11

**Guidelines for clinical diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after kidney transplantation in China**  
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China  
Corresponding author: Song Wenli, Email: yzx\_swl@163.com

**【Abstract】** After kidney transplantation, the recipients have been under long-term immunosuppression due to the use of immunosuppressive drugs, and they are high-risk population of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP). The risk of PJP is the highest within 6 months after kidney transplantation and after intensified anti-rejection therapy. Fever, dry cough, progressive dyspnea and hypoxemia are common clinical manifestations of PJP after kidney transplantation. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) can effectively prevent and treat PJP, and significantly reduce the incidence rate and fatality of PJP. To standardize the diagnosis, treatment and prevention of PJP after kidney transplantation, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association organized relevant Chinese experts to formulate the "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia After Kidney Transplantation in China" based on clinical concerns, aiming to provide guidance for the prevention and comprehensive clinical treatment of PJP after kidney transplantation.

**【Key words】** Kidney transplantation; *Pneumocystis jirovecii*; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; Solid organ transplantation; Immunosuppression; Trimethoprim; Sulfamethoxazole; Glucocorticoid

耶氏肺孢子菌肺炎（*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP），是由耶氏肺孢子菌引起的机会性肺部感染性疾病。肺孢子菌既往被归为原虫，基于信使 RNA 序列的研究证实该其为一种真菌，进而把能够引起人类感染的肺孢子菌重新命名为耶氏肺孢子

菌。未接受有效预防的实体器官、干细胞移植受者和获得性免疫缺陷综合征（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）患者是 PJP 感染的高发人群<sup>[1-2]</sup>。PJP 是严重影响实体器官移植受者生存质量的重要风险因素之一。有效预防、及时诊断、可靠治疗可有效

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024168

基金项目：天津市科技计划项目（21JCYBJC01010）

执笔作者单位：300192 天津，天津市第一中心医院（王振、史晓峰、郑建明、冯钢、赵杰）

通信作者：宋文利，Email: yzx\_swl@163.com

控制 PJP 的发生,降低病死率。

## 1 指南形成方法

近年来,国际多个相关学会发布了针对实体器官移植受者 PJP 的诊疗指南。肾脏移植受者是 PJP 的高危人群之一,目前我国尚未发布针对肾脏移植受者 PJP 的临床诊疗指南。在此背景下,中华医学会器官移植学分会组织国内多家肾脏移植单位共同制订该指南,经过专家座谈、会议,总结并提出 16 个临床问题。

按照人群、干预、对照、结局 (population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行检索。通过检索词“耶氏肺孢子菌”“耶氏肺孢子菌肺炎”“肾脏移植”“免疫抑制”“免疫缺陷”等,在 Medline、PubMed、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,纳入指南、共识、规范、系统评价和 meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据。综合考虑证据以及我国肾脏移植受者的心理与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后,指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见。采用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的推荐意见证据质量和推荐强度进行分级 (表 1)。经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论,根据其反馈意见对初稿进行补充及修改,最终形成指南终稿。本指南旨在为临床医师提供明确的诊断依据,指导肾脏移植术后 PJP 的临床综合治疗。本指南已在国际实

表 1 2009 牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

Table 1 Level of evidence and recommended strength grades of Oxford University in 2009

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCT 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于受者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

践指南注册与透明化平台 (Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE) 上以中英双语注册 (注册号: PREPARE-2023CN835)。

## 2 流行病学及高危因素

耶氏肺孢子菌广泛存在于环境中,但尚未明确导致人类感染的环境因素。耶氏肺孢子菌有滋养体、包囊和孢子体 (或囊内体) 3 种形态。肺孢子菌的生命周期尚不完全清楚,一般认为是孢子体从包囊中出来,发育成滋养体,这些滋养体成熟形成包囊。耶氏肺孢子菌主要通过空气传播或体内潜伏状态肺孢子菌重新激活<sup>[3-6]</sup>。在严重感染患者肺内常有大量滋养体,而包囊较少。血清学研究表明,病原菌暴露通常发生在儿童时期。有研究显示,PJP 可能通过空气传播或既往体内定植和 (或) 治疗不足的感染重新激活而发生,但有症状的 PJP 几乎完全局限于确定有免疫缺陷的个体。

**临床问题 1:** 肾脏移植术后 PJP 的流行病学特点及高危因素有哪些?

**推荐意见 1:** 肾脏移植术后 6 个月内是 PJP 的高发时期 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见 2:** 肾脏移植受者强化免疫抑制治疗后发生肺部感染时,需高度警惕 PJP (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见说明:**

在没有普遍预防的情况下,肾脏移植术后 PJP 感染率为 5%~15%;在广泛预防治疗后可下降至 0.3%~2.6%。感染率因不同移植器官、地域、预防和免疫抑制方案的不同而有差异。肾脏移植术后 PJP 发生的危险因素包括使用糖皮质激素 (激素)、CD4<sup>+</sup>T 细胞计数减少 (<200/μL)、中性粒细胞减少症、巨细胞病毒感染、低丙种球蛋白血症、抗排斥反应治疗包括激素冲击和抗淋巴细胞抗体治疗等。在肾脏移植受者中,也可发现院内爆发性感染<sup>[3-5]</sup>,提示耶氏肺孢子菌可以在医院环境中形成人际传播,但目前尚无更明确证据支持 PJP 存在直接人际传播以及与环境污染有关。

## 3 诊断

### 3.1 临床表现

**临床问题 2:** 肾脏移植术后 PJP 有哪些临床症状和体征?

**推荐意见 3:** 肾脏移植术后 PJP 无特异性临床症状和体征,发热、干咳、进行性呼吸困难和低氧血症是常见临床表现,自觉症状重而肺部体征少,且进展

较快（推荐强度 B，证据等级 2c）。

#### 推荐意见说明：

PJP 常见的临床表现为发热（81%~87%）、干咳（71%~81%）、进行性呼吸困难（66%~68%）和低氧血症（78%~91%），自觉症状重而肺部体征少。由于免疫抑制药物的影响，移植术后患者可能没有发热<sup>[7-8]</sup>。静息时可能不存在缺氧症状，但可通过动态血氧饱和度监测发现低氧血症。与 AIDS 患者相比，实体器官移植受者 PJP 的进展通常是急性到亚急性的，进展快慢可能与疾病严重程度有关。严重的 PJP 可导致弥漫性肺泡损害、通气或换气功能受损和呼吸衰竭，甚至死亡。肺外感染很少（1%），可发生于胸膜、血管系统、肝脏、脾脏、眼、耳、淋巴结、皮肤、乳突、腹膜、网膜和胃肠道、肾脏、骨髓、胰腺和肾上腺。

### 3.2 影像学检查

**临床问题 3：**肾脏移植术后 PJP 影像学表现有何特征？

**推荐意见 4：**肾脏移植术后 PJP 首选高分辨胸部 CT 进行影像学诊断。PJP 早期、进展期及转归期的肺部 CT 表现不同，最后可发展为弥漫性间质性肺病（推荐强度 B，证据等级 2c）。

#### 推荐意见说明：

高分辨 CT 对 PJP 病灶检出的灵敏度高，可清楚显示病灶的形态、分布、范围及密度特点，能起到良好的诊断与鉴别诊断作用。PJP 早期为渗出期，影像学表现为肺内粟粒样的浸润阴影，以两肺中下叶分布为主<sup>[9-10]</sup>。进展期为浸润期，粟粒及斑片状阴影融合扩大为均匀致密的浸润阴影，呈弥漫性磨玻璃阴影，以对称性弥漫性分布为主。病变趋向于向心性分布，多位于肺门周围的内中带，由中肺向下肺发展，一般无小叶或沿支气管血管束分布，病变区与正常肺组织交错存在，有融合倾向，磨玻璃阴影也可表现为补丁状。少数患者可出现“月弓征”，即胸膜下，“新月形”或“柳叶形”的肺实质未受累。转归期为修复增殖期，肺内病变以间质纤维化为主，见大片状高密度影及索条状、网状状改变，可形成“碎石路”征，最后可发展为弥漫性间质性肺病。

肺气肿可出现在感染的任何阶段，发生在磨玻璃阴影中央或周边，以两肺上叶为主，壁厚程度不一，气囊常常多发，也可相互融合。少数患者还可合并气胸和（或）纵隔、颈胸部皮下气肿。PJP 肺外表现可出现纵隔、肺门淋巴结肿大，胸腔积液等征象。

有研究显示，在确诊 PJP 的情况下，放射性核素检查可观察到双侧肺野异常摄取，提示氟代脱氧葡萄糖-正电子体层扫描成像（fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, FDG-PET）可能有助于早期诊断<sup>[11-13]</sup>。

### 3.3 实验室检查

肾脏移植术后 PJP 缺乏特异性的临床症状、体征及影像学表现。病原学检测是肾脏移植术后 PJP 诊断的最准确标准。但目前仍无法体外培养肺孢子菌。

**临床问题 4：**肾脏移植术后 PJP 病原学检查方法有哪些？

**推荐意见 5：**痰液、咽洗液、支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）或肺活组织检查（活检）标本经特殊染色（吉姆萨染色、甲苯胺蓝染色等）或分子生物学技术明确耶氏肺孢子菌可诊断 PJP（推荐强度 B，证据等级 2b）。

#### 推荐意见说明：

病原学诊断的标准方法是自发或诱导痰液、咽洗液、BALF 或经支气管/皮穿刺肺活检获取的标本经特殊染色（吉姆萨染色、甲苯胺蓝染色等）镜检寻找病原菌。常用的实验室检测和样本获取方法见表 2。检测的灵敏度和特异度根据样本和检测的类型、样本收集的充分性、特定的宿主免疫功能低下状况、使用预防性治疗或最近的治疗而有很大差异。样本选择的考虑因素包括诊断灵敏度和样本获取的侵入性。诱导痰的获取侵入性较小<sup>[14-15]</sup>，首选诱导痰检查结合直接免疫荧光染色检测病原菌，其次可选择有创性检测。对于不能进行诱导痰检查的儿童，应进行 BALF 检查。目前诊断 PJP 的优质样本是 BALF，被认为是质量最高的呼吸道样本<sup>[16-20]</sup>。然而，缺乏标准化的采样技术会影响检测结果。因无需支气管镜，非定向支气管肺泡灌洗可能值得进一步研究。经支气管或经皮穿刺肺活检是侵入性操作，存在出血、血行感染等风险，很少开展。任何单一呼吸道样本的阴性涂片不能用于排除 PJP。

**临床问题 5：**分子生物学技术在 PJP 诊断中是否更有优势？

**推荐意见 6：**宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing, mNGS）或聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）技术对 PJP 的诊断具有较快的诊断速度和较高的准确性，但无法区分感染和定植，需结合 PJP 其他临床特征进行诊断（推荐强度 B，证据等级 3a）。

**推荐意见说明：**

mNGS 近年来在医学感染检测致病菌中应用广泛。检测样本可选择痰液、BALF、肺组织活检标本或血液样本。近期一项荟萃分析显示 mNGS 诊断 PJP 的灵敏度高达 0.974，特异度为 0.943，结合临床表现及影像学检查，其诊断具有较高的准确性。回顾性分析显示，在免疫低下人群中 [包括血液系统疾病、器官移植、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染等]，mNGS 用于诊断 PJP 显示出更快速、全面、准确的特点，具有较高的应用价值，可作为 PJP 的诊断方法之一<sup>[21-24]</sup>。

早期核酸检测 (nucleic acid testing, NAT) 技术对肺炎的检测具有很高的灵敏度，NAT 依赖于多拷贝基因靶向 (如线粒体核糖体 RNA 或主要表面糖蛋白) 或巢式 PCR，这需要两轮扩增 PCR 检测<sup>[25]</sup>，可应用于诱导痰、口腔洗液、BALF 或肺活检标本。

PCR 检测法的分析灵敏度允许检测低微生物负荷，应结合临床情况进行判断，如临床特点符合 PJP 可确定诊断，如无临床表现可能认为是亚临床感染或病原携带者，对疾病的阳性预测值较低<sup>[26]</sup>，对定植和感染的区分有限<sup>[27]</sup>，但提示该类患者需要进行 PJP 预防。肺孢子菌 PCR 阳性和血清 1,3-β-D-葡聚糖 (1,3-β-D-glucan, BDG) 阳性的结合可用于区分感染和定植，较高的定量结果与侵袭性疾病的发生相关<sup>[28-29]</sup>。

细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 检测通过检测循环微生物 DNA 诊断播散性或局部感染。在

确诊 PJP 患者中，血清耶氏肺孢子菌 cfDNA 的灵敏度为 1.00，在疑似患者中灵敏度较低，但仍有超过 0.93 的特异度<sup>[30]</sup>。

流式细胞术可以检测肺孢子菌抗体并评价抗真菌药物的灵敏度。与免疫荧光染色相比，流式细胞术检测 BALF 和支气管样本中耶氏肺孢子菌的灵敏度和特异度均为 1.00。虽然应用广泛，但数据有限，目前不推荐将其作为一种诊断方法。

**临床问题 6：**其他有助于 PJP 诊断的实验室检查有哪些？

**推荐意见 7：**血清 BDG 测定、血气分析、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 等非特异性指标对 PJP 具有辅助诊断价值 (推荐强度 B，证据等级 2c)。

**推荐意见说明：**

耶氏肺孢子菌细胞壁含有碳水化合物、胆固醇，但不含麦角固醇，不能重新合成甾醇类。BDG 是细胞壁的主要成分，是肺巨噬细胞吞噬的主要靶点，因此对诊断和治疗具有重要价值。血清 BDG 具有高灵敏度 (>0.90)，低特异度 (<0.80)，对疾病消退的跟踪较差<sup>[31-35]</sup>，但具有较高的阴性预测值。血清 BDG 升高可能有助于 PJP 早期诊断，尤其对无法通过有创操作获取呼吸道样本的 PJP 患者更为有益。细菌性肺炎或使用 β-内酰胺类抗生素 (特别是哌拉西林-他唑巴坦) 时可能出现假阳性结果<sup>[36]</sup>。通常 PJP 患者伴有低氧血症和呼吸性碱中毒。几乎所有 PJP 患者血清 LDH 都会升高 (超过 300 IU/mL)<sup>[34]</sup>，肺泡气-动脉血氧分压

表 2 肾移植术后 PJP 的实验室诊断方法

Table 2 Laboratory diagnostic methods for PJP after kidney transplantation

样本/技术	推荐用法	推荐强度	证据等级
<b>诊断样本</b>			
BALF	可检测多种病因，检出率>80%	B	2b
经支气管 (肺) 活检	增加BALF和其他肺部病理的产率	B	2b
开放肺活检或视频辅助胸腔镜检查	诊断的金标准，一般不需要	C	4
诱导痰	BALF的替代标本，检出率>50%	B	2b
其他呼吸道样本	微生物载量低，检出率低	B	2c
<b>诊断技术</b>			
免疫荧光检测	最灵敏的显微诊断法，检出率高于其它方法	B	2b
实时定量PCR，核酸检测	BALF的量化，不能区分感染和定植	B	2b
银、彩或荧光染色	仅用阴性BALF排除PJP	B	2b
<b>血清学</b>			
LDH	不特异，PJP一般呈阳性	B	3b
BDG	不特异，可作为辅助诊断指标，BDG是PJP细胞壁的组成部分	B	3a
<b>基因分型，测序</b>			
	怀疑疫情调查	C	4

差 [ 肺泡氧分压 (alveolar oxygen pressure,  $PAO_2$ ) - 动脉氧分压 (arterial oxygen pressure,  $PaO_2$ ) ] 升高, 且治疗开始时超过 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 与较高病死率相关<sup>[37]</sup>。治疗成功后, LDH 和动脉血氧将恢复正常。

PJP 患者血清中血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 水平升高可能反映了 PJP 患者的巨噬细胞功能障碍。有研究发现, PJP 患者血清涎液化糖链抗原-6 (krebs von den lungen 6, KL-6) 升高, 然而在一项前瞻性研究中显示, PJP 患者血清 KL-6 水平并不高于其他类型间质性肺炎患者<sup>[38]</sup>。血清 BDG/KL-6 联合检测是诊断 PJP 最准确的血清学方法, 灵敏度为 0.943, 特异度为 0.896<sup>[39]</sup>。虽然这些实验室检查缺乏特异性, 但可能支持 PJP 的诊断。

## 4 治疗

**临床问题 7:** PJP 的首选治疗药物是什么?

**推荐意见 8:** 推荐甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX) 作为 PJP 的一线治疗药物和首选药物 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

**推荐意见说明:**

TMP-SMX 是治疗 PJP 的首选药物, 可通过静脉注射或口服给药 (表 3)<sup>[40-42]</sup>。TMP-SMX 的标准剂量在成人或青少年为 15 mg/kg TMP 成分, 根据肾功能每 6~8 h 分次给药<sup>[40-41]</sup>。儿童患者中, TMP-SMX 使用剂量为 3.75~5.00 mg/kg TMP 成分和 19~25 mg/kg SMX 成分<sup>[40]</sup>。TMP-SMX 的重要优点包括其广泛的可获得性、较好的耐受性、良好的口服生物利用度以及多样的制剂选择 (静脉注射和口服制剂)。不良反应从轻微到严重不等, 轻微的毒性包括胃肠功能紊乱、皮疹 (轻至重度)、高钾血症、药物热和血清肌酐升高等。可能限制继续使用的严重不良反应包括严重过敏反应、显著的血细胞减少、肾炎、胰腺炎、肺炎、肝炎和中枢神经系统影响等。

**临床问题 8:** 肾功能不全 PJP 患者 TMP-SMX 是否需要调整剂量?

**推荐意见 9:** 建议 TMP-SMX 应在高剂量时或根据肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 适当调整剂量 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

**推荐意见说明:**

SMX 在高剂量或未根据 GFR 适当调整剂量时具有肾毒性。如果肌酐清除率 <30 mL/min, 建议每 24 h

总剂量减半<sup>[43]</sup>。然而, TMP 和 (或) SMX 的潜在肾毒性一直受到质疑, 在大多数患者中这种肾毒性是可逆的, 停止治疗后血清肌酐恢复到基线。即使在推荐剂量下, TMP 也会抑制肾小管肌酐排泄, 导致血清肌酐快速但最终可逆地升高, 但这与 GFR 的变化无关。当使用基于血清肌酐的 GFR 计算公式时, 就会导致估测的 GFR 偏低<sup>[43]</sup>。新的 GFR 生物标志物可能对使用 TMP-SMX 治疗患者的肾功能监测有意义, 例如, 血浆胱抑素 C 通过肾小球自由过滤, 然后被肾小管细胞重吸收, 并被完全代谢<sup>[44]</sup>。因此, TMP 理论上不应影响血浆胱抑素 C 浓度。

**临床问题 9:** 棘白菌素类抗真菌药是否可用于 PJP 治疗?

**推荐意见 10:** 因肾功能受损限制磺胺类药物足量使用时, 建议使用棘白菌素类抗真菌药联合适当剂量的磺胺作为二线治疗 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

**推荐意见 11:** 因药物过敏、不耐受或存在磺胺耐药时, 建议使用棘白菌素类抗真菌药联合其他二线药物作为替代治疗 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

**推荐意见说明:**

棘白菌素类抗真菌药 (如卡泊芬净、米卡芬净) 通过非竞争性抑制 BDG 合成酶, 破坏肺孢子菌细胞壁的合成, 从而起到杀菌的作用。因肾功能受损限制磺胺药物的足量使用, 或存在磺胺耐药时, 肾脏移植受者可使用棘白菌素类抗真菌药联合磺胺或其它二线药物作为 PJP 的替代治疗 (表 3), 虽有报道可达到治疗效果, 但尚缺乏随机对照研究的循证医学证据<sup>[40,45-46]</sup>。注射用卡泊芬净的使用剂量为首剂 70 mg, 维持剂量 50 mg, 共 14 d。常见的不良反应为注射部位瘙痒、疼痛、发热、寒战、恶心呕吐和腹泻, 均与输液相关。卡泊芬净经肝脏代谢, 中重度肝功能受损时应减量至 35 mg。

**临床问题 10:** PJP 其他药物治疗有哪些?

**推荐意见 12:** TMP-SMX 过敏、不耐受或因肾功能不全限制 TMP-SMX 使用时, 可选择的替代药物治疗包括静脉注射喷他脒、阿托伐醌、伯氨喹和克林霉素 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

**推荐意见说明:**

TMP-SMX 过敏、不耐受或因肾功能不全限制 TMP-SMX 使用时, 可选择的替代药物治疗见表 3。喷他脒对 PJP 的疗效已得到充分证实, 但其严重不良反应的发生率高达 80%<sup>[47]</sup>, 目前应用有限。其作用机制涉及破坏核酸和蛋白质合成, 不良反应包括肾毒

表3 肾脏移植术后 PJP 治疗方案

Table 3 Treatment plan for PJP after kidney transplantation

药物	剂量	注解
TMP-SMX	成人及青少年: 15~20 mg/(kg·d), 每6~8 h分次给药, 根据病情适当调整剂量; 儿童: 3.75~5.00 mg/kg TMP成分和19~25 mg/kg SMX成分, 每6 h给药	治疗PJP最有效药物, 可考虑辅助激素 (推荐强度B, 证据等级2b)
喷他脒	静脉注射4 mg/(kg·d), 根据病情可减量至2~3 mg/(kg·d)	每日1次, 每次1~2 h; 不良反应包括胰腺炎、低血糖、高血糖、骨髓抑制、肾衰竭和电解质紊乱, 因半衰期较长, 可能导致停止治疗后不良反应复杂化, 避免在胰腺移植手术中使用 (推荐强度B, 证据等级3a)
阿托伐醌	成人及青少年: 750 mg, 口服, 每日2次 (高剂量至1 500 mg, 每日2次); 儿童: 1~3个月及2~12岁 30~40 mg/kg (最大1 500 mg) 口服, 每日1次或每日2次服用; 4~23个月 45 mg/kg (最大1 500 mg) 口服, 每日1次或每日2次服用	阿托伐醌口服混悬液, 口服吸收变化大, 适用于轻中度PJP (推荐强度B, 证据等级3a)
伯氨喹和克林霉素	伯氨喹15~30 mg, 每日1次, 联合克林霉素600~900 mg静脉注射, 或每6~8 h口服1次	长期使用克林霉素可增加艰难梭菌感染, G6PD缺乏时应避免使用伯氨喹 (推荐强度B, 证据等级3a)
氨苯砜和TMP	氨苯砜100 mg/d, 口服, 每日1次, 联合 TMP 15 mg/(kg·d), 口服, 每日3次; 儿童: 氨苯砜 2 mg/kg, 口服, 每日1次和TMP 5 mg/(kg·d), 口服, 每日3次	研究数据有限, 尤其儿童患者中研究数据不充分; 需补充叶酸10 mg, 口服, 每日1次, 以减少毒性 (推荐强度B, 证据等级3a)
大环内酯和SMX	大环内酯类药物如克拉霉素或阿奇霉素与 SMX 联合使用可能在体内具有协同作用	数据支持较少 (推荐强度C, 证据等级4)
卡泊芬净和TMP-SMX	成人或青少年: 第1日静脉给药 70 mg 负荷剂量, 与TMP-SMX 联合用药后, 静脉注射 50 mg, 每日1次 (中重度肝功能不全时需减少剂量); 儿童: 0~3个月, 25 mg/m <sup>2</sup> , 静脉给药, 每日1次; 3个月~17岁, 第1日 70 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量70 mg); 之后 50 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量50 mg) 静脉给药, 每日1次联合 TMP-SMX (中重度肝功能不全时需减少剂量)	棘白菌素在动物模型中具有抗肺孢子菌活性作用。联合TMP-SMX治疗PJP在实体器官和骨髓移植患者中有病例报告。但与TMP-SMX比较临床疗效未知 (推荐强度B, 证据等级3a)
三甲氨蝶呤和叶酸	三甲氨蝶呤45mg/(m <sup>2</sup> ·d) 静脉给药 (<50 kg患者 1.5 mg/(kg·d) 静脉给药) 与叶酸20 mg/m <sup>2</sup> 口服或每6 h静脉给药1次 (每日总剂量80 mg/m <sup>2</sup> ) 联合使用; 叶酸治疗应在三甲氨蝶呤停药后延长至少3 d	因严重骨髓抑制不推荐; 与TMP-SMX相比, 疗效较差 (推荐强度C, 证据等级4)
辅助治疗 (激素)	成人及青少年: 0.75~1.00 mg/(kg·d) 甲泼尼龙 (或同等剂量), 静脉给药, 每日1~2次, 5~7 d后逐渐减少, 持续1~2周; 儿童: 1 mg/kg, 口服, 每日2次, 共5 d, 之后0.5 mg/kg, 口服, 每日2次, 共5 d, 再之后0.5 mg/kg, 口服, 每日1次, 共10 d	患者出现缺氧 (PaO <sub>2</sub> <70 mmHg或PAO <sub>2</sub> -PaO <sub>2</sub> >35 mmHg) 时, 最好在72 h内使用 (推荐强度B, 证据等级2c)

性、肝炎、胰腺炎、血糖异常 (涉及胰腺β细胞损伤)、电解质紊乱 (低钾血症、低镁血症) 和循环紊乱 (包括低血压、心动过速和心律失常)。此外, 喷他脒的半衰期较长, 增加了长期毒性的风险, 甚至超出治疗疗程。

克林霉素联合伯氨喹是治疗轻中度 PJP 的替代方案, 同时也是治疗难治性 PJP 的首选抢救方案<sup>[48]</sup>。治疗效果优于静脉注射喷他脒, 且不良反应较轻。该方案也被发现具有与 TMP-SMX 和氨苯砜相当的临床疗效, 但毒性较大。推测的作用机制包括克林霉素对线粒体活性的影响和伯氨喹对核酸合成的影响。但在葡萄糖-

6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏时, 伯氨喹与严重溶血相关, 因此在启动治疗前应检测 G6PD 水平。G6PD 缺乏者应避免使用伯氨喹。

阿托伐醌是治疗轻中度 PJP 的另一种选择方案。阿托伐醌可通过抑制细胞色素 B 干扰微生物电子传递链, 与 TMP-SMX 相比, 阿托伐醌治疗 PJP 的疗效较差, 但不良反应较少。与静脉注射喷他脒相比, 阿托伐醌对轻中度 PJP 同样有效, 不良反应更少。不良反应包括药物热、皮疹和胃肠道功能紊乱和肝功能异常。

氨苯砞和 TMP 联合使用是轻中度 PJP 的替代治疗选择, 临床疗效与 TMP-SMX 和克林霉素联合伯氨喹相当。氨苯砞可抑制叶酸合成, 可诱导溶血。主要不良反应为血液学毒性, 如高铁血红蛋白血症和贫血。

**临床问题 11:** TMP-SMX 药物过敏的 PJP 患者, 是否可行脱敏治疗?

**推荐意见 13:** 不建议肾脏移植术后 PJP 患者进行磺胺药物脱敏治疗 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

**推荐意见说明:**

磺胺药物过敏的肾脏移植术后 PJP 患者, 因病情需要而无更好的替代药物治疗时, 是否可行脱敏治疗, 目前尚无充足证据表明其安全性和有效性。同时, 考虑肾脏移植术后 PJP 病情进展迅速、致死率高, 经专家讨论, 不推荐肾脏移植术后确诊 PJP 患者进行磺胺药物脱敏治疗。

**临床问题 12:** 肾脏移植术后 PJP 患者, 如何调整免疫抑制药?

**推荐意见 14:** 确诊 PJP 的肾脏移植受者, 推荐减少或停用免疫抑制药 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

**推荐意见说明:**

肾脏移植术后患者 PJP 的首要危险因素是使用大量免疫抑制药 (钙调磷酸酶抑制剂、吗替麦考酚酯、西罗莫司、激素联合应用), 减少免疫抑制药是 PJP 治疗的常见初始方法<sup>[41,49-50]</sup>。但减少免疫抑制药的最佳策略尚不确定。可将抗代谢药霉酚酸停用 14~21 d, 并辅以激素。重症 PJP 患者需要挽救生命时, 可停用霉酚酸和钙调磷酸酶抑制剂, 同时使用激素治疗。

**临床问题 13:** PJP 患者如何使用激素?

**推荐意见 15:** 对中重度 PJP 肾脏移植受者, PaO<sub>2</sub><70 mmHg 或 PAO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub>>35 mmHg 时, 推荐在 72 h 内使用激素 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见说明:**

激素在中重度 PJP 的治疗中起着重要的辅助作用。在 HIV 感染患者 PJP 治疗的前 72 h 内使用激素可降低低氧血症早期进展、呼吸衰竭、机械通气需求和死亡风险。虽然有研究显示, 非 HIV 感染 PJP 患者中, 激素辅助治疗对病死率、器官丢失率、重症监护室住院时长或机械通气需求等没有影响<sup>[51-53]</sup>。但在最近的一项系统综述中, 纳入了 16 项观察性研究, 发现激素可降低出现缺氧和呼吸衰竭的非 HIV 感染 PJP 患者的病死率<sup>[54]</sup>。

尽管缺乏 HIV 感染人群以外的证据, 但在出现进行性低氧血症 (无吸氧状态下 PaO<sub>2</sub><70 mmHg)

时, 仍应开始激素辅助治疗, 且最好在开始抗菌治疗后 72 h 内进行, 以减轻大量肺孢子菌被破坏引起的炎症反应。目前尚未确定激素的最佳剂量, 激素可通过口服或者静脉给药, 通常建议根据疾病严重程度给予 0.75~1.00 mg/(kg·d) 甲泼尼龙 (或同等剂量), 每日 1~2 次, 持续 5~7 d, 然后在 10~14 d 内逐渐减少, 以避免肺炎反弹。

## 5 预防

**临床问题 14:** 肾脏移植术后 PJP 应如何预防?

**推荐意见 16:** 肾脏移植受者在移植后推荐至少 6 个月内进行 TMP-SMX 预防 PJP (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见 17:** 首次预防结束后合并新发高危因素或 PJP 治愈的肾脏移植受者推荐进行再次 TMP-SMX 预防 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见说明:**

PJP 通常在肾脏移植术后的前 6 个月发生率最高。对于移植前已接受免疫抑制药治疗的患者, PJP 可能更早发生。有效的预防措施可显著降低移植后 PJP 的发生率和病死率<sup>[55]</sup>。预防的最终持续时间取决于器官移植的类型和免疫抑制的程度。对于实体器官移植受者, 多个指南建议在移植后至少 6~12 个月内进行预防<sup>[40]</sup>, 对于存在新发高危因素的患者需进行额外预防。这些高危因素包括应用激素 (每日 20 mg 泼尼松或等效物应用时间>2 周)、巨细胞病毒感染、排斥反应免疫抑制治疗后, 淋巴细胞减少症 (通常<500/μL) 等<sup>[56-57]</sup>。为预防再次感染, 肾脏移植术后 PJP 治愈患者需要进行再次预防, 尤其是在初次感染后免疫抑制强度不能降低的情况下。

**临床问题 15:** 肾脏移植术后 PJP 预防药物及剂量如何选择?

**推荐意见 18:** TMP-SMX 是 PJP 预防的首选药物, 建议结合肾功能、免疫抑制状态、药物不良反应、移植医师经验等因素选择合适的预防剂量 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

**推荐意见说明:**

预防 PJP 的首选药物 TMP-SMX。美国移植协会推荐预防剂量为每日 1 片 TMP-SMX (80 mg TMP+400 mg SMX), 或每周 3 次每次双倍剂量 (160 mg TMP+80 mg SMX)<sup>[40]</sup>。改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南建议肾脏移植受者在移植术后 3~6 个

月以及抗排斥反应治疗后6周内每日使用TMP-SMX预防<sup>[58]</sup>。近年来也有越来越多关于减剂量TMP-SMX预防PJP的报道。在一项为期12个月的回顾性研究中,纳入了438例肾脏移植受者,233例(53%)应用常规单剂量每日1片TMP-SMX预防,205例(47%)至少减少1次剂量预防,两组患者均无PJP发生。研究建议尝试每周3次的单剂量预防<sup>[59]</sup>。2022年的一项荟萃分析研究同样表明低剂量的TMP-SMX预防效果令人满意,同时降低了病死率和PJP相关的不良事件。这种预防策略减轻了疾病带来的经济负担,提高了患者依从性<sup>[60]</sup>。国内也有中心应用减剂量或极小剂量TMP-SMX预防PJP(每日0.5~1片TMP-SMX,口服,每周1~3次),多出于对药物不良反应及肾脏功能的考虑。

阿托伐醌、伯氨喹联合克林霉素、吸入式喷他脒和氨苯砜由于其耐受性、成本和疗效均不如TMP-SMX,均作为二线药物使用<sup>[40]</sup>。氨苯砜作用机制与SMX类似。氨苯砜可与TMP联用,每周1次,每次25~50mg。尽管通常耐受性良好,但不建议对SMX不耐受的患者使用。此外,G6PD缺乏患者禁用。阿托伐醌在HIV人群中进行了广泛的研究,在实体器官移植受者中仅有小型前瞻性试验研究。阿托伐醌预防PJP的口服剂量为每日1500mg。但有研究显示,每日1000mg或更少剂量会导致突破性感染。喷他脒确切作用机制尚不清楚,在TMP-SMX之前,是PJP的一线治疗药物。雾化和本体形式均有生物活性,雾化用于预防,静脉形式通常用于治疗。雾化喷他脒已被证明在PJP预防中与氨苯砜和阿托伐醌同等有效。克林霉素和乙胺嘧啶的疗效不如TMP-SMX、氨苯砜或喷他脒,并且主要在HIV感染患者中进行了研究,预防失败率高于雾化喷他脒。克林霉素的长期使用可能会增加艰难梭菌感染的风险。

**临床问题 16:** TMP-SMX 药物过敏肾脏移植受者, PJP 预防时, 是否可行脱敏处理?

**推荐意见 19:** TMP-SMX 药物过敏肾脏移植受者, PJP 预防时, 建议进行脱敏处理, 但需严密监测过敏反应(推荐强度 D, 证据等级 5)。

#### 推荐意见说明:

如前所述,肾脏移植术后PJP治疗中不推荐进行磺胺药物脱敏治疗。但在PJP预防中,结合患者TMP-SMX过敏症状及严重程度,综合考量后,可尝试进行脱敏处理。一项综述研究总结比较了3种不同策略:(1)再挑战治疗(监测不良反应持续治疗);(2)不良反应恢复后再全剂量给药治疗;

(3)极低剂量的脱敏处理随后增加剂量治疗<sup>[61]</sup>。结果发现,通过脱敏或再挑战,可成功引入TMP-SMX治疗。44.4%~79.4%的患者在6个月后仍持续TMP-SMX治疗。与再挑战治疗相比,先前对TMP-SMX有轻度或中度过敏反应的HIV成年患者经过脱敏治疗后,TMP-SMX治疗的停药率、总体超敏率和发热率显著降低。目前可采用的脱敏方案为:首次TMP-SMX 1/20 000(TMP 0.004 mg+SMX 0.02 mg),第1个小时1/2 000(TMP 0.04 mg+SMX 0.2 mg),第2个小时1/200(TMP 0.4 mg+SMX 2 mg),第3个小时1/20(TMP 4 mg+SMX 20 mg),第4个小时1/2(TMP 40 mg+SMX 200 mg),第5个小时2片(TMP 160 mg+SMX 800 mg)。脱敏期间勿用激素和抗组胺药<sup>[62]</sup>。脱敏期间需严密监测过敏反应,必要时终止脱敏。

## 6 小 结

PJP是肾脏移植术后严重的感染性疾病,病死率较高,TMP-SMX可有效预防和治疗PJP。本指南针对肾脏移植术后PJP的临床问题进行了总结并给予相应推荐意见及说明,期望能够推动我国肾脏移植术后PJP的诊断与治疗工作规范、有效、安全地开展。

#### 执笔作者:

王 振 天津市第一中心医院  
史晓峰 天津市第一中心医院  
郑建明 天津市第一中心医院  
冯 钢 天津市第一中心医院  
赵 杰 天津市第一中心医院

#### 参编作者:

杜 青 天津市第一中心医院  
窦古枫 天津市第一中心医院  
郭丽萍 天津市第一中心医院  
粘焯琦 天津市第一中心医院  
魏江浩 天津市第一中心医院  
王 辉 天津市第一中心医院  
许 洋 天津市第一中心医院

#### 通信作者:

宋文利 天津市第一中心医院

#### 主审专家:

薛武军 西安交通大学附属第一医院  
门同义 内蒙古医科大学附属医院  
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
朱有华 海军军医大学附属长海医院

**审稿专家** (按姓氏笔画排序):

丁小明 西安交通大学附属第一医院  
 丰贵文 郑州大学附属第一医院  
 王 强 北京大学人民医院  
 巨春蓉 广州医科大学附属第一医院  
 戎瑞明 复旦大学附属中山医院  
 李 宁 山西省第二人民医院  
 李新长 江西省人民医院  
 张 雷 海军军医大学附属长海医院  
 陈劲松 中国人民解放军东部战区总医院  
 苗 芸 南方医科大学南方医院  
 金海龙 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 周洪澜 吉林大学附属第一医院  
 黄 刚 中山大学附属第一医院  
 程 颖 中国医科大学附属第一医院  
 曾 力 海军军医大学附属长海医院

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**参考文献:**

- [1] CORDONNIER C, CESARO S, MASCHMEYER G, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2379-2385. DOI: 10.1093/jac/dkw155.
- [2] MAINI R, HENDERSON KL, SHERIDAN EA, et al. Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000-2010[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(3): 386-392. DOI: 10.3201/eid1903.121151.
- [3] DE BOER MG, BRUIJNESTEIJN VAN COPPENRAET LE, GAASBEEK A, et al. An outbreak of Pneumocystis jirovecii pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: interhuman transmission or a common environmental source?[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(9): 1143-1149. DOI: 10.1086/513198.
- [4] SCHMOLDT S, SCHUEGGER R, WENDLER T, et al. Molecular evidence of nosocomial Pneumocystis jirovecii transmission among 16 patients after kidney transplantation[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(3): 966-971. DOI: 10.1128/JCM.02016-07.
- [5] HÖCKER B, WENDT C, NAHIMANA A, et al. Molecular evidence of Pneumocystis transmission in pediatric transplant unit[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(2): 330-332. DOI: 10.3201/eid1102.040820.
- [6] CHOUKRI F, MENOTTI J, SARFATI C, et al. Quantification and spread of Pneumocystis jirovecii in the surrounding air of patients with Pneumocystis pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(3): 259-265. DOI: 10.1086/653933.
- [7] FISHMAN JA. Pneumocystis jirovecii[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(1): 141-157. DOI: 10.1055/s-0039-3399559.
- [8] MARTIN SI, FISHMAN JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(Suppl 4): 272-279. DOI: 10.1111/ajt.12119.
- [9] HARDAK E, BROOK O, YIGLA M. Radiological features of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS[J]. Lung, 2010, 188(2): 159-163. DOI: 10.1007/s00408-009-9214-y.
- [10] 中国研究型医院学会感染与炎症放射专业委员会, 中华医学会放射学分会传染病学组, 北京影像诊疗技术创新联盟. 获得性免疫缺陷综合征相关耶氏肺孢子菌肺炎影像学诊断专家共识[J]. 医学新知, 2021, 31(6): 405-409. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202111029. Radiology Committee on Infectious and Inflammatory Disease of Chinese Research Hospital Association, Infectious Diseases Subbranch of Radiology Branch of Chinese Medical Association, Beijing Imaging Technology Innovation Alliance. Alliance Expert consensus on imaging diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome associated Pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. N Med, 2021, 31(6): 405-409. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202111029.
- [11] NAKAZATO T, MIHARA A, SANADA Y, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia detected by FDG-PET[J]. Ann Hematol, 2010, 89(8): 839-840. DOI: 10.1007/s00277-009-0888-2.
- [12] KONO M, YAMASHITA H, KUBOTA K, et al. FDG PET imaging in Pneumocystis pneumonia[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(8): 679-681. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000831.
- [13] SOJAN SM, CHEW G. Pneumocystis carinii pneumonia on F-18 FDG PET[J]. Clin Nucl Med, 2005, 30(11): 763-764. DOI: 10.1097/01.rlu.0000182281.69764.41.
- [14] IRIART X, CHALLAN BELVAL T, FILLAUX J, et al. Risk factors of Pneumocystis pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis[J]. Am J Transplant, 2015, 15(1): 190-199. DOI: 10.1111/ajt.12947.
- [15] VERONESE G, AMMIRATI E, MOIOLI MC, et al. Single-center outbreak of Pneumocystis jirovecii pneumonia in heart transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(3): e12880. DOI: 10.1111/tid.12880.
- [16] TANG FF, ZHAO XS, XU LP, et al. Utility of flexible bronchoscopy with polymerase chain reaction in the diagnosis and management of pulmonary infiltrates in allogeneic HSCT patients[J]. Clin Transplant, 2018, 32(1): e13146. DOI: 10.1111/ctr.13146.
- [17] LU Y, LING G, QIANG C, et al. PCR diagnosis of Pneumocystis pneumonia: a bivariate meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4361-4363. DOI: 10.1128/JCM.06066-11.
- [18] FAN LC, LU HW, CHENG KB, et al. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73099. DOI: 10.1371/journal.pone.0073099.
- [19] SUMMAH H, ZHU YG, FALAGAS ME, et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised patients: a meta-analysis[J]. Chin Med J, 2013, 126(10): 1965-1973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122506.
- [20] MCTAGGART LR, WENGENACK NL,

- RICHARDSON SE. Validation of the MycAssay Pneumocystis kit for detection of *Pneumocystis jirovecii* in bronchoalveolar lavage specimens by comparison to a laboratory standard of direct immunofluorescence microscopy, real-time PCR, or conventional PCR[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(6): 1856-1859. DOI: 10.1128/JCM.05880-11.
- [21] 蒋娟, 李园园. 宏基因组学二代测序技术在肺孢子菌肺炎中的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(9): 857-858. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201124-01118.
- JIANG J, LI YY. Diagnostic value of metagenomics second-generation sequencing technology in *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(9): 857-858. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201124-01118.
- [22] 顾鹏, 许书添, 姜雪, 等. 外周血宏基因组二代测序对肺孢子菌肺炎的诊断价值[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2020, 29(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2020.01.002.
- GU P, XU ST, JIANG X, et al. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* by metagenomic next-generation sequencing in patients with kidney disease[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2020, 29(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2020.01.002.
- [23] 沈泽, 田洋洋, 周政, 等. 肾移植受者耶氏肺孢子菌肺炎的临床及流行病学特征分析[J]. *器官移植*, 2023, 14(4): 570-577. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.014.
- SHEN Z, TIAN YY, ZHOU Z, et al. Clinical and epidemiological features analysis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in kidney transplant recipients[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(4): 570-577. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.014.
- [24] 孙禾, 吴晓东, 韩蕙泽, 等. 免疫功能低下患者肺孢子菌肺炎的临床特点[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 6(7): 422-425.
- SUN H, WU XD, HAN HZ, et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis carinii pneumonia* in immunocompromised patients[J]. *Chin J Infect Dis*, 2020, 6(7): 422-425.
- [25] REID AB, CHEN SCA, WORTH LJ. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(6): 534-544. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834cac17.
- [26] MORRIS A, NORRIS KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(2): 297-317. DOI: 10.1128/CMR.00013-12.
- [27] SASSO M, CHASTANG-DUMAS E, BASTIDE S, et al. Performances of four real-time PCR assays for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia*[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(3): 625-630. DOI: 10.1128/jcm.02876-15.
- [28] MORJARIA S, FRAME J, FRANCO-GARCIA A, et al. Clinical performance of (1, 3) beta-D glucan for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in cancer patients tested with PCP polymerase chain reaction[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(8): 1303-1309. DOI: 10.1093/cid/ciy1072.
- [29] DAMIANI C, GAL SL, COSTA CD, et al. Combined quantification of pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and serum (1->3)- $\beta$ -D-glucan for differential diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis colonization*[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(10): 3380-3388. DOI: 10.1128/JCM.01554-13.
- [30] FOONG KS, MABAYOJE M, ALMAJALI A. Clinical impact of noninvasive plasma microbial cell-free deoxyribonucleic acid sequencing for the diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii pneumonia*: a single-center retrospective study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(12): ofac652. DOI: 10.1093/ofid/ofac652.
- [31] NAKAMURA H, TATEYAMA M, TASATO D, et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii pneumonia*[J]. *Intern Med*, 2009, 48(4): 195-202. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1680.
- [32] PERSAT F, RANQUE S, DEROUIN F, et al. Contribution of the (1->3)- $\beta$ -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(3): 1009-1013. DOI: 10.1128/jcm.02091-07.
- [33] TASAKA S, HASEGAWA N, KOBAYASHI S, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Chest*, 2007, 131(4): 1173-1180. DOI: 10.1378/chest.06-1467.
- [34] PISCELLI ML, SAX PE. Use of a serum beta-glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with negative microscopic examination results[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1928-1930. DOI: 10.1086/588564.
- [35] DE BOER MG, GELINCK LB, VAN ZELST BD, et al.  $\beta$ -D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-negative patients: a prospective study[J]. *J Infect*, 2011, 62(1): 93-100. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.10.007.
- [36] SULAHIAN A, TOURATIER S, RIBAUD P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2366-2367. DOI: 10.1056/NEJM200312113492424.
- [37] MARTY FM, KOO S, BRYAR J, et al. (1->3) beta-D-glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jirovecii pneumonia*[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1): 70-72.
- [38] SHIMIZU Y, SUNAGA N, DOBASHI K, et al. Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 47. DOI: 10.1186/1471-2334-9-47.
- [39] ESTEVES F, CALÉ SS, BADURA R, et al. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*: evaluation of four serologic biomarkers[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(4): 379.e1-379.e10. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.025.
- [40] FISHMAN JA, GANS H. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13587. DOI: 10.1111/ctr.13587.

- [41] TRUBIN PA, AZAR MM. Current concepts in the diagnosis and management of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2023, 37(3): 617-640. DOI: 10.1016/j.idc.2023.03.005.
- [42] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [43] DELANAYE P, MARIAT C, CAVALIER E, et al. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119(3): c187-c194. DOI: 10.1159/000328911.
- [44] SÉRONIE-VIVIEN S, DELANAYE P, PIÉRONI L, et al. Cystatin C: current position and future prospects[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(12): 1664-1686. DOI: 10.1515/CCLM.2008.336.
- [45] ANNALORO C, DELLA VOLPE A, USARDI P, et al. Caspofungin treatment of *Pneumocystis pneumonia* during conditioning for bone marrow transplantation[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(1): 52-54. DOI: 10.1007/s10096-005-0065-z.
- [46] UTILI R, DURANTE-MANGONI E, BASILICO C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2007, 84(6): 685-688. DOI: 10.1097/01.tp.0000280546.91617.6c.
- [47] KLEIN NC, DUNCANSON FP, LENOX TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii pneumonia* in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial[J]. *AIDS*, 1992, 6(3): 301-305. DOI: 10.1097/00002030-199203000-00007.
- [48] BENFIELD T, ATZORI C, MILLER RF, et al. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii pneumonia*: a case series and systematic review[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48(1): 63-67. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31816de84d.
- [49] GOTO N, FUTAMURA K, OKADA M, et al. Management of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in kidney transplantation to prevent further outbreak[J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9(Suppl 1): 81-90. DOI: 10.4137/CCRP.M.S23317.
- [50] ORLANDO G, TARICIOTTI L, MANZIA TM, et al. Ab initio calcineurin inhibitor-based monotherapy immunosuppression after liver transplantation reduces the risk for *Pneumocystis jirovecii pneumonia*[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(1): 11-15. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00449.x.
- [51] WIERUSZEWSKI PM, BARRETO JN, FRAZEE E, et al. Early corticosteroids for *Pneumocystis pneumonia* in adults without HIV are not associated with better outcome[J]. *Chest*, 2018, 154(3): 636-644. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.026.
- [52] LEMIALE V, DEBRUMETZ A, DELANNOY A, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 87. DOI: 10.1186/1465-9921-14-87.
- [53] FUJIKURA Y, MANABE T, KAWANA A, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in non-HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(2): 55-61. DOI: 10.1016/j.arbr.2016.08.002.
- [54] DING L, HUANG H, WANG H, et al. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV *Pneumocystis pneumonia* with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 34. DOI: 10.1186/s13613-020-00649-9.
- [55] GREEN H, PAUL M, VIDAL L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(9): 1052-1059. DOI: 10.4065/82.9.1052.
- [56] HOSSEINI-MOGHADDAM SM, SHOKOOHI M, SINGH G, et al. A multicenter case-control study of the effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(8): 1320-1326. DOI: 10.1093/cid/ciy682.
- [57] CERVERA C, YASKINA M, KABBANI D. Targeted prophylaxis to prevent late-onset *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in kidney transplantation: are we there yet?[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e1464-e1466. DOI: 10.1093/cid/ciaa1619.
- [58] KASISKE BL, ZEIER MG, CHAPMAN JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(4): 299-311. DOI: 10.1038/ki.2009.377.
- [59] RAMESH PRASAD GVR, BECKLEY J, MATHUR M, et al. Safety and efficacy of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii pneumonia* involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 311. DOI: 10.1186/s12879-019-3944-0.
- [60] HASEEB A, ABOUREHAB MAS, ALMALKI WA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (bactrim) dose optimization in *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP) management: a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5): 2833. DOI: 10.3390/ijerph19052833.
- [61] LIN D, LI WK, RIEDER MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): CD005646. DOI: 10.1002/14651858.CD005646.pub2.
- [62] 张小东. 肾移植临床用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.

(收稿日期: 2024-06-07)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)