

论著·病例分析

学龄期肾病综合征男童咳嗽 1 月伴气促半月

邓小鹿¹ 赵春光² 马新华² 王霞¹

(中南大学湘雅医院 1. 儿科; 2. 重症医学科, 湖南 长沙 410008)

1 病例介绍

患儿, 男, 6岁11个月, 因诊断肾病综合征2年, 咳嗽1个月, 气促15d入院。患儿4岁11个月大时因“浮肿半月余”就诊中南大学湘雅医院, 诊断“肾病综合征”, 予甲泼尼龙治疗, 尿蛋白转阴后激素逐渐减停。停药10个月后因上呼吸道感染再次出现尿蛋白阳性, 肾穿刺活检光镜病理示肾小球轻度系膜增生, 电镜示肾小球节段轻度系膜增生; 3个月前予甲泼尼龙44 mg/d [1.8 mg/(kg·d)] 口服治疗, 治疗2周后尿蛋白转阴; 患儿库欣面容明显, 考虑为长时间使用激素的不良反应, 甲泼尼龙减量至36 mg/d [1.5 mg/(kg·d)], 加他克莫司口服。服用他克莫司40 d后即入院前1个月患儿出现咳嗽, 为非痉挛性连声咳, 无发热、气促, 外院予“阿奇霉素、阿莫西林克拉维酸钾”口服, 咳嗽无好转, 入院前15 d出现进行性加重的气促, 活动耐力下降, 未予特殊处理, 至我科急诊行胸部CT提示双肺可见弥漫性磨玻璃影, 考虑感染, 纵隔淋巴结肿大(图1 A~C); 患儿呼吸困难明显, 收入儿科重症监护室。

个人史、既往史及家族史: 患儿系第1胎第1产, 足月顺产, 出生情况无特殊, 生长发育与同龄儿童相仿, 既往身体健康。父母身体健康, 非近亲婚配。家族中无遗传疾病史。

入院体检: 体温36.5℃, 心率150次/min, 呼吸60次/min, 血压108/59 mm Hg。经皮血氧饱和度(SpO₂) 96% (3 L/min, 双鼻道), 急性危重面容, 精神差, 满月脸, 气促, 鼻翼扇动, 三凹征阳性, 全身皮肤无发绀。双肺呼吸音粗, 未

闻及干湿啰音。心前区无隆起, 心尖搏动在左锁骨中线第5肋间, 心音有力, 律齐。腹膨隆, 未触及包块, 肝脏肋下2 cm, 质软, 边锐, 脾肋下未扪及, 肠鸣音4~5次/min。双下肢无浮肿, 四肢肌力、肌张力正常。毛细血管再充盈时间2 s。

辅助检查: 血气分析(3 L/min, 双鼻道)示pH 7.473, PaCO₂ 36.1 mm Hg, PaO₂ 88.6 mm Hg, SaO₂ 95.6%, BE 3.1 mmol/L, HCO₃⁻ 26.1 mmol/L, PO₂ (A-a, T) 93.1 mm Hg, P/F 268。血常规示WBC 16.7×10⁹/L (参考值3.5×10⁹/L~9.5×10⁹/L), 中性粒细胞计数15.7×10⁹/L (参考值1.8×10⁹/L~6.3×10⁹/L), 淋巴细胞计数0.7×10⁹/L (参考值1.1×10⁹/L~3.2×10⁹/L)。乳酸脱氢酶671 U/L (参考值120~250 U/L); 红细胞沉降率66 mm/h (参考值0~26 mm/h); C-反应蛋白75.5 mg/L (参考值0~8 mg/L); 降钙素原0.55 ng/mL (参考值<0.05 ng/mL); 免疫全套示补体C3 704 mg/L (参考值790~1520 mg/L), 补体C4、IgA、IgM、IgG正常。TBNK示淋巴细胞0.4×10⁹/L (参考值1.1×10⁹/L~3.2×10⁹/L), CD3⁺CD4⁺ 24.7% (参考值26.3%~46.5%), Th/Ts 0.66 (参考值0.71~2.78), CD4⁺T淋巴细胞计数98/μL (参考值1461~3018/μL), CD3⁺、CD3⁺CD8⁺、B淋巴细胞、NK细胞正常。尿常规、肝功能、肾功能、电解质、B型钠尿肽前体正常。

2 诊断思维

患儿为学龄期男性, 基础疾病为肾病综合征, 有长期免疫抑制剂使用史(甲泼尼龙>20 mg/d 联

[收稿日期] 2020-08-25; [接受日期] 2020-09-22

[作者简介] 邓小鹿, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 王霞, 女, 副主任医师。Email: wangxiachen@163.com。

合免疫抑制剂他克莫司 >30 d), 以进行性加重的气促、呼吸困难为主要表现, 肺部 CT 提示弥漫性磨玻璃影, 间质受累。肺部病变原因可能是感染性的(病毒、细菌、真菌、肺囊虫等), 也可能是非感染性的(出血、心力衰竭)及药物相关的肺损伤。患儿双肺弥漫性改变并伴有炎症指标升高, 无咯血及心功能不全表现, 他克莫司引起肺损伤罕见, 考虑肺部病变为感染原因所致可能性大。分析可能的病原:(1)细菌、支原体感染: 患儿病程中无发热, 以肺间质受累为主, 降钙素原仅轻度增高, 入院前使用抗生素包括阿奇霉素治疗无效, 故细菌及肺炎支原体感染可能性小。

(2)机会性感染: 患儿 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显降低, 提示细胞免疫功能严重受损, 不能按照社区获得性肺炎行经验性病原学考虑。结合亚急性病程, 进展性病情, 高度怀疑巨细胞病毒(CMV)及真菌感染。入院后立即给予更昔洛韦、伏立康唑抗感染, 小剂量激素抗炎治疗。入院第4天检查(1-3)- β -D-葡聚糖试验(G试验)538.63 pg/mL(>95 pg/mL为阳性), 血 CMV-DNA 433.7 拷贝/mL, 血培养、2次痰培养、肺炎支原体抗体阴性, 支持 CMV 及真菌感染诊断。患儿呼吸困难一过性好转, 但入院1周后呼吸困难再次加重, 由双鼻道给氧改为面罩给氧, 床旁胸片对比入院时病灶增多。需重新评估患儿病原体, 患儿长期应用免疫抑制剂, 属于耶氏肺孢子菌(PJ)感染的高危人群, 未使用复方新诺明预防治疗, 乳酸脱氢酶和 G 试验均明显增高, 结合肺部 CT 需考虑 PJ 感染。为明确病因, 予支气管镜肺泡灌洗, 标本送检。

3 进一步检查

半乳甘露聚糖抗原检测(GM试验)0.21(≥ 0.8 为阳性); 呼吸道分泌物核酸 CMV-DNA 阳性; 支气管肺泡灌洗液六胺银染色发现 PJ; 支气管肺泡灌洗液痰培养阴性。

4 诊断及诊断依据

诊断:(1)重症肺炎(PJ、CMV感染), (2)急性呼吸窘迫综合征(ARDS), (3)肾病综合征。依据:(1)急性起病, 表现为气促、呼

吸困难, 肺部弥漫性病变, $P/F \leq 300$; (2)既往长期免疫抑制剂使用史, CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 μ L, 重度免疫功能低下, 呼吸道分泌物 CMV 核酸阳性, G 试验阳性, 肺泡灌洗液提示 PJ, 双肺弥漫性磨玻璃影; (3)肾病综合征既往诊断明确, 既往肾活检提示肾小球轻度系膜增生。

5 临床经过

入院后立即停用他克莫司, 先后予更昔洛韦抗病毒、伏立康唑抗真菌, 丙种球蛋白静脉滴注, 小剂量甲泼尼龙抗炎。入院第11天考虑 PJ 感染后停伏立康唑改为复方新诺明、卡泊芬净抗感染治疗, 泼尼松 2 mg/kg 抗炎。入院1个月后 G 试验复查阴性, 但呼吸困难进行性加重, 先后予面罩吸氧, 有创呼吸机辅助通气, 并辅以俯卧位通气改善通气血流比, 呼吸机高参数应用下 SpO₂ 仍不稳定, 上机第11天出现张力性气胸和纵隔气肿, 予胸腔闭式引流, 上机第13天呼吸困难加重, 氧合指数进行下降, 血气分析(双相气道正压通气: 氧浓度 100%, 气道峰压 32 cm H₂O, 呼气末正压 15 cm H₂O, 呼吸频率 42 次/min, 吸气时间 0.5 s)示 pH 7.391, PaCO₂ 62.1 mm Hg, PaO₂ 53.3 mm Hg, 血氧饱和度 86.3%, PO₂ (A-a, T) 578.3 mm Hg, 氧合指数 39; 在病房行静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)治疗。ECMO 初始参数(2300 r/min, 血流量 2.1 L/min, 空氧混合气 4 L/min, FiO₂ 60%, 肝素 1 mg/h 持续泵入), 转流成功后, 呼吸机参数下调, 复查胸部 CT(ECMO 第3天, 图 1 D~F)示双肺内可见大片状密度增高影较前增多, 密度增高, 双肺部分肺组织呈实变改变, 内可见含气支气管像。

ECMO 治疗后先后予利奈唑胺、亚胺培南西司他丁钠、复方磺胺甲噁唑、更昔洛韦抗感染, 美托洛尔降心率, 小剂量阿奇霉素, 孟鲁司特钠、甲泼尼龙(逐渐减量至 4 mg/d)抗炎, 血 CMV-DNA 转阴。患儿上 ECMO 后镇静困难, 先后联合使用多种镇静镇痛药物(瑞芬太尼、右美托咪定、咪达唑仑、丙泊酚), 患儿仍躁动不安, 影响胃肠蠕动, 肠内营养困难。与患儿充分沟通后, 按其要求, 给予观看动画片, 清醒状态下上 ECMO, 撤退大部分镇静镇痛药物, 仅小剂量咪达唑仑维持。ECMO 上机 60 d 呼吸机参数方能下调, 第 72 天停

止ECMO治疗。整个ECMO运转期间系统性能良好，未更换膜肺及管路，患儿也未发生出血、血栓等并发症。ECMO撤机后1d拔除气管插管，改经鼻高流量（氧浓度40%，氧流量40 L/min）。ECMO撤机后11d改双鼻导管给氧（4 L/min），ECMO撤机后14d复查胸部CT（图1 G~I）双肺感染较前明显好转，ECMO撤机后24d好转出院，住院时间共134d。出院时双鼻导管给氧（1 L/min），自备制氧机，SpO₂维持在96%以上。出院后随访8个月余，患儿意识清楚，血常规、肝肾功能、尿

常规正常。出院1个半月后开始间断吸氧，出院2个月后脱氧。考虑患儿上机时间长，肺损伤重，有发展为闭塞性细支气管炎可能。阿奇霉素可通过抑制中性粒细胞活性及减少白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子等炎性细胞因子分泌起到抗炎和抗肺纤维化的作用。出院后一直给予口服小剂量阿奇霉素、泼尼松（2.5 mg/d）、美托洛尔，出院后6个月肺部CT提示双肺感染较前吸收减少，双上肺支气管扩张（图1 J~L），除不能剧烈活动外，日常生活不受限制。

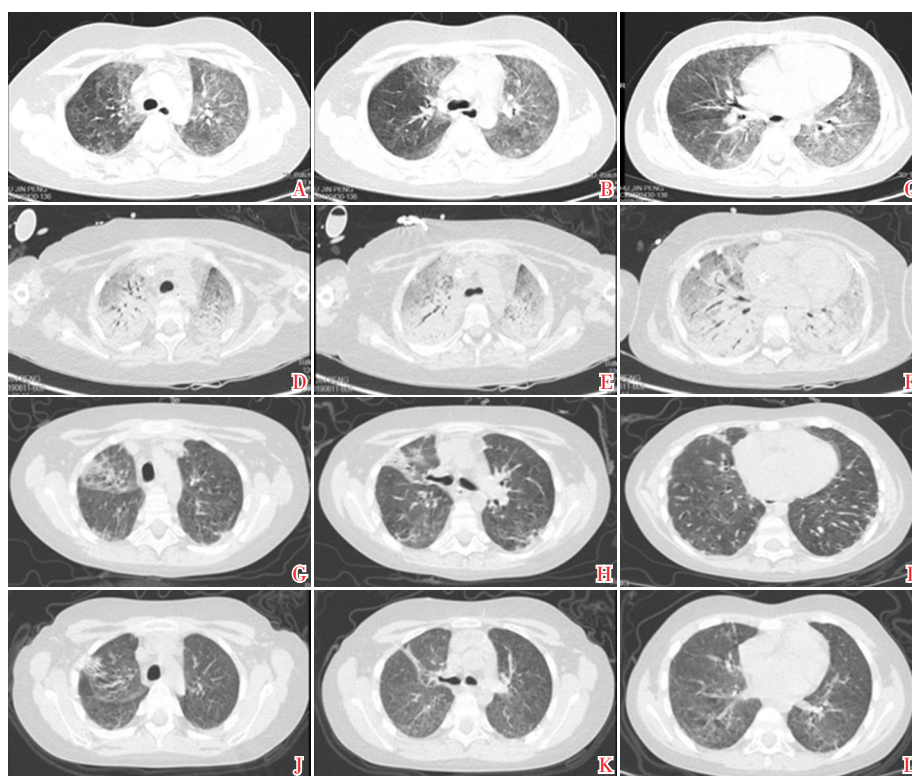


图1 ECMO前后胸部CT影响变化 A~C示入院当天，双肺可见弥漫性磨玻璃影；D~F示入院第42天（ECMO第3天），双肺内可见大片状密度增高影较前增多，密度增高，双肺部分肺组织呈实变改变，内可见含气支气管像；G~I示入院第124天，ECMO撤机后14d，双肺感染较前明显好转；J~L示出院后6个月，双肺感染较前吸收减少。

6 讨论

免疫功能低下患者罹患肺部感染常起病隐匿，症状及影像学不典型，早期诊断率低。病原体复杂，各种细菌、真菌、病毒及机会病原体常存在混合感染，病原学确诊困难。对于重症ARDS患者，由于缺少有效的治疗措施，其病死率非常高。最近一项来自27个国家的多中心研究显示，儿科重症监护病房中ARDS发病率为3.2%，病死率为

17%，重度ARDS病死率高达33%^[1]。因此，免疫功能低下患儿一旦发生呼吸衰竭或全身多器官功能衰竭，病死率高，救治成功率很低^[2]。

耶氏肺孢子菌肺炎（PJP）是各类继发性免疫功能低下人群（如AIDS、器官移植受者、抗肿瘤放/化疗和长期使用激素和/或免疫抑制剂等患者）中最常见的机会感染性疾病，对该类人群的生命和生存质量构成严重威胁。儿童风湿免疫类疾病及血管炎等疾病的发病率逐年增高，在其治

疗过程中长期大量应用糖皮质激素和细胞毒性药物无疑会损害免疫功能。接受糖皮质激素治疗（每日相当于泼尼松剂量 ≥ 20 mg）持续1个月或更久的风湿性疾病患者，属于重度免疫功能低下，应进行PJP预防治疗^[3-4]。但临床过程中，这一人群发生PJP的风险却常被忽视，少见针对PJP进行预防治疗。免疫功能低下患者双肺弥漫病变需鉴别PJP、CMV和真菌感染，痰液标本PJP检出率很低，因此临床上对PJP的诊断会延迟。PJP的诊断常通过对病原体的高度特异性染色（如六胺银染色）在肺组织或肺泡灌洗液中确定。PCR技术也逐渐应用于PJP的诊断。近年来，宏基因组二代测序对脓毒症、免疫抑制宿主并发严重感染、重症肺部感染等疾病的病原体诊断方面具有较高的临床应用价值。临床上可以采用宏基因组二代测序检测肺泡灌洗液协助诊断PJP^[5]。在实验室检查中，G试验阳性也可为PJP诊断提供帮助，同时应注意和其他真菌感染鉴别。非HIV感染的PJP患者有更严重的肺损伤、更高的机械通气必要性，重症PJP病死率高达67%（HIV型PJP 10%~20%）^[6-7]。本例患儿入院后虽及时诊断明确并给予有效治疗但呼吸窘迫仍进行性加重，并出现张力性气胸，如不能及时ECMO支持治疗则难免死亡。PJP治疗需尽早进行，磺胺甲噁唑/甲氧苄啶（TMP-SMZ）是治疗和预防PJP的首选药物，近年来有使用卡泊芬净联合TMP-SMZ作为挽救性治疗PJP的报道，其在治疗PJP中的价值尚待进一步研究。由于非HIV感染者具有更加暴发性的表现且结局更差，疗程建议21 d。值得注意的是，免疫抑制患者发生PJP感染时，常合并CMV再激活或感染^[8]。非HIV-PJP患者合并CMV血症者进展为ARDS和需要机械通气更常见，需要重症监护时间更长，28 d死亡风险明显增高^[6,9]。因此，对于PJP患者要警惕合并CMV感染，及时给予抗病毒治疗。

ECMO能部分或完全替代心肺功能，保证组织供氧，同时让病变心肺得到休息，为疾病恢复赢得时间。ARDS呼吸机辅助期间并发气漏综合征经调整呼吸机模式和胸腔闭式引流后仍存在低氧

血症， PaCO_2 进行性升高，是ECMO的绝对适应证。本例患儿在呼吸机治疗期间出现了气胸及纵隔气肿，氧合不能维持，心功能在正常范围内，因此给予VV-ECMO支持。ECMO在重症ARDS患儿的应用越来越多，但目前对儿童ARDS患者接受ECMO支持治疗时机存在一定争议，远期预后亦缺乏大样本数据。多器官功能障碍是ARDS患儿死亡最重要的危险因素，本例患儿除呼吸衰竭外，长时间ECMO治疗没有出现严重并发症，重要脏器功能均维持正常，这是成功救治的重要原因。儿童ECMO治疗成功撤机的时长一直被更新，最近报道1例严重吸入性肺损伤的7岁患儿经过20个月ECMO支持，肺功能恢复，成功撤机的案例^[10]。本例患儿整个ECMO上机过程未更换膜肺及管路，也是目前国内ECMO治疗时间最长并成功撤机的病例。在重度ARDS行ECMO早期，充分镇痛、镇静联合肌肉松弛剂治疗，能减轻氧耗，同时有助于顺利实施肺保护性通气、俯卧位等机械通气治疗策略^[11]。本例患儿镇静困难，予观看动画片进行安慰，家长每日定时陪同交流，有创呼吸机及ECMO治疗同时保持清醒，仅在俯卧位治疗时加强镇静。这对稳定患儿情绪、维持胃肠道功能、建立肠内营养及增加家长对治疗的信心很有帮助。撤机后患儿较快回归正常状态，未发生戒断症状。

7 结语

对于免疫功能低下人群发生PJP应保持高度警觉，力争早期诊断、早期治疗，对改善预后至关重要。免疫抑制患者发生PJP时，常常合并CMV再激活或感染。儿童ARDS接受ECMO的治疗时机、入选标准、排除标准在临床中有一定的弹性。儿童的肺组织修复能力通常强于成人，接受长时间ECMO支持的儿童ARDS患者将越来越多，本例患儿出院后胸部CT影像的明显改善也说明了这点，因此我们认为儿童ARDS患者应当制定不同于成人的ECMO治疗标准，这有赖于ECMO在儿科的推广及多中心病例研究的实施。

【摘要】 患儿，男，6岁11个月，因诊断肾病综合征2年，咳嗽1个月，气促15 d入院。患儿有长期使用激素和免疫抑制剂病史，出现咳嗽和气促后完善胸部CT提示双肺弥漫性磨玻璃影，G试验阳性，呼吸道分泌物检测结果示巨细胞病毒核酸阳性，给予抗真菌及抗病毒治疗后一过性好转，短期内再次加重，肺泡灌洗液六胺银染色发现肺孢子菌。该患儿诊断为（1）重症肺炎（耶氏肺孢子菌、巨细胞病毒感染），（2）急性呼

吸窘迫综合征, (3) 肾病综合征。予复方新诺明、更昔洛韦抗感染治疗和呼吸支持治疗, 呼吸困难仍进行性加重, 并出现张力性气胸, 有创呼吸机治疗第13天予体外膜肺氧合(ECMO)支持。ECMO期间经复方新诺明、更昔洛韦、利奈唑胺等抗感染、抗凝、镇静、营养和呼吸道综合管理, 于72d后成功撤离ECMO, 住院时间共134d。出院随访6个月肺部CT明显好转, 无脏器功能不全。耶氏肺孢子菌肺炎对免疫低下的患儿是一种潜在的威胁生命的感染, ECMO的应用能有效改善重度呼吸窘迫综合征患儿的预后。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(12): 1326-1330]

[关键词] 重症肺炎; 耶氏肺孢子菌; 急性呼吸窘迫综合征; 体外膜肺氧合; 儿童

A school-aged boy with nephrotic syndrome with cough for one month and shortness of breath for half a month

DENG Xiao-Lu, ZHAO Chun-Guang, MA Xin-Hua, WANG Xia. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Wang X, Email: wangxiachen@163.com)

Abstract: A boy, aged 6 years and 11 months, was admitted due to nephrotic syndrome for 2 years, cough for 1 month, and shortness of breath for 15 days. The boy had a history of treatment with hormone and immunosuppressant. Chest CT after the onset of cough and shortness of breath showed diffuse ground-glass opacities in both lungs. Serum (1,3)-beta-D glucan was tested positive, and the nucleic acid of cytomegalovirus was detected in respiratory secretions. After the anti-fungal and anti-viral treatment, the child improved temporarily but worsened again within a short period of time. *Pneumocystis jirovecii* was identified by Gomori's methenamine silver staining in bronchoalveolar lavage fluid. The child was diagnosed with severe pneumonia (*Pneumocystis jirovecii* and cytomegalovirus infection), acute respiratory distress syndrome, and nephrotic syndrome. After anti-infective therapy with sulfamethoxazole/trimethoprim and ganciclovir and respiratory support, the child still experienced progressive aggravation of dyspnea and tension pneumothorax, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was given on day 13 of invasive ventilation. Anti-infective therapy with sulfamethoxazole/trimethoprim, ganciclovir, and linezolid, anticoagulation therapy, sedation therapy, nutrition, and comprehensive management of the respiratory tract were given during ECMO. The child was successfully weaned from ECMO after 72 days, resulting in a length of hospital stay of 134 days. The child was followed up for 6 months after discharge, and there was a significant improvement on lung CT, without organ dysfunction. It is concluded that *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is a potential life-threatening infection for children with low immunity, and that ECMO can effectively improve the prognosis of children with severe respiratory distress syndrome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12): 1326-1330]

Key words: Severe pneumonia; *Pneumocystis jirovecii*; Acute respiratory distress syndrome; Extracorporeal membrane oxygenation; Child

[参考文献]

- [1] Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 115-128.
- [2] 陈扬, 陆国平. 影响急性呼吸窘迫综合征预后的危险因素[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(6): 406-411.
- [3] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(3): 309-318.
- [4] 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.
- [5] 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, 38(7): 422-425.
- [6] Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Nahid P, et al. The association between *Cytomegalovirus* co-infection with *Pneumocystis* pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients[J]. Clin Respir J, 2018, 12(11): 2590-2597.
- [7] Festic E, Gajic O, Limper AH, et al. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis* pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features[J]. Chest, 2005, 128(2): 573-579.
- [8] Salomon N, Perlman DC. *Cytomegalovirus* pneumonia[J]. Semin Respir Infect, 1999, 14(4): 353-358.
- [9] 姜辉, 张秋彬, 朱华栋. 非艾滋病耶氏肺孢子菌肺炎患者合并巨细胞病毒血症的危险因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(9): 1004-1009.
- [10] Nelson-McMillan K, Vricella LA, Stewart FD, et al. Recovery from total acute lung failure after 20 months of extracorporeal life support[J]. ASAIO J, 2020, 66(1): e11-e14.
- [11] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(9): 660-684.

(本文编辑: 王颖)