

本文引文格式:徐钰源,徐旭雯,梁广宇,等.通过宏基因组二代测序技术辅助诊断非 HIV 相关耶氏肺孢子菌合并巨细胞病毒肺炎 1 例并文献复习[J].右江民族医学院学报,2020,42(5):635-639,649.

【个案报道】

通过宏基因组二代测序技术辅助诊断非 HIV 相关耶氏肺孢子菌合并巨细胞病毒肺炎 1 例并文献复习

徐钰源,徐旭雯,梁广宇,李文飞,彭劼

(南方医科大学南方医院,广东 广州 510515)

摘要:目的 通过对该病例及文献资料复习,以提高临床医生对非 HIV 患者肺部耶氏肺孢子菌(PJ)和巨细胞病毒共感染的诊治经验。方法 回顾成功救治的 1 例非 HIV 相关 PJ 合并巨细胞病毒(CMV)肺炎患者的临床资料,并结合相关文献进行分析。结果 该患者为 23 岁男性,长期服用包括糖皮质激素在内的多种免疫抑制剂,因咳嗽、咳痰、发热、气促入院,诊断为重症肺炎、I 型呼吸衰竭,予美罗培南、复方磺胺甲噁唑及卡泊芬净联合抗感染治疗后呼吸窘迫仍进展,予经口气管插管及机械通气支持治疗;后经宏基因组二代测序(mNGS)在血液和支气管肺泡灌洗液中同时检测到 PJ 和 CMV 序列,加用更昔洛韦联合治疗后病情逐渐好转并治愈出院。结论 该病例提示在免疫功能不全的重症肺炎患者中,通过 mNGS 进行病原体检测可及时指导临床医生选择正确的抗感染治疗方案,改善患者预后。

关键词:耶氏肺孢子菌肺炎;巨细胞病毒肺炎;免疫功能不全;宏基因组二代测序

中图分类号:R563.1

文献标识码:C

文章编号:1001-5817(2020)05-0635-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.022

耶氏肺孢子菌(PJ)和巨细胞病毒(CMV)都是引起免疫功能缺陷患者肺部机会性感染的常见病原体。PJ 和 CMV 共感染是 HIV 相关免疫缺陷患者最常见的机会性感染之一,也容易引起临床医生的关注^[1]。而在非 HIV 相关的免疫缺陷患者中,二者共感染所导致的临床症状往往不特异且进展迅速,病死率高,应当引起临床医生的重视。本文报道 1 例通过宏基因组新一代测序技术(mNGS)诊断的非 HIV 相关 PJ 合并 CMV 肺炎患者的诊疗经过,并复习文献以提高对该病的认识,为非 HIV 相关免疫缺陷重症肺炎患者的诊断、治疗及预后评估提供参考。

1 病例资料

1.1 入院情况 患者杨某,男性,23 岁。因“咳嗽、咳痰 1 月余,发热、气促 5 d”于 2019 年 5 月 18 日入院。患者 2019 年 4 月初开始出现咳嗽、咳痰,咳少量白痰,当地诊所予药物治疗(具体不详)后症状可缓解,但反复发作。2019 年 5 月 13 日开始出现发热,体温最高 38.0℃,自觉气促明显,伴胸闷,咳嗽、咳痰较前加重,咳白色粘痰,难咳出。2019 年 5 月 15 日佛山市某医院

查血常规示白细胞 $11.29 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 98.0%,血红蛋白 100 g/L;C 反应蛋白 85.8 mg/L,降钙素原 0.27 ng/ml,血沉 71.00 mm/h,胸部 CT 示两肺多发异常密度影,右肺中叶节段性肺不张并感染,予多西环素联合哌拉西林舒巴坦抗感染、营养支持等治疗,患者仍反复发热,血氧饱和度下降,最低血氧饱和度约 80%,予中流量给氧、雾化平喘治疗,并调整抗生素为头孢美唑联合莫西沙星后仍未见明显好转。2019 年 5 月 18 日转入我院急诊,以“重症肺炎”收入感染内科 ICU 病房。患者既往于 2007 年在当地医院诊断为“多发性肌炎”,行气管切开并予大量糖皮质激素冲击治疗后好转,半年后停用激素。2016 年 10 月再次出现四肢近端乏力,查肌酸激酶升高,开始长期口服“强的松 65 mg 每天 1 次,甲氨蝶呤 15 mg 每周 1 次,羟氯喹 0.2g 每天 2 次”治疗,2017 年 3 月左右强的松减量至 40 mg 每天 1 次。2017 年 4 月再次因气促入住当地医院,查肌肉活检示:(右肱二头肌)横纹肌间穿插较多淋巴细胞浸润,灶性中性粒细胞聚集,可见小灶性肌纤维坏死,肌浆淡染,未见血管内皮增生,未见再生肌

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304016)

第一作者简介:徐钰源(1990—),男,博士,住院医师,研究方向:感染性疾病的诊断和治疗研究,E-mail:413969972@qq.com

通讯作者简介:徐旭雯(1978—),女,博士,主治医师,研究方向:重症感染和不明原因发热的诊断和治疗研究,E-mail:xuxuwen95@126.com

纤维,考虑炎性肌病,再次予气管切开、大剂量激素治疗后好转,出院后继续予“甲泼尼龙 40 mg 每天1次,甲氨蝶呤 15 mg 每周1次,羟氯喹 0.2 g 每天2次”治疗,后甲泼尼龙逐渐减量。此次发病前口服“甲泼尼龙 24 mg 每天1次,吗替麦考酚酯 0.5 g 每天2次,甲氨蝶呤 15 mg 每周1次”治疗。2012年行右侧甲状腺次全切+右侧甲状旁腺瘤切除术。2019年3月患带状疱疹。入院查体:体温 37.0℃,脉搏 122次/分,呼吸 32次/分,血压 17.42/10.77 kPa;神志清楚,满月脸,面部可见痤疮,全身散在皮肤紫纹,右胸背部见陈旧性瘢痕及色素沉着分布。颈部可见一长约 5 cm 气管切开后瘢痕,双肺呼吸音粗,右肺及左上肺呼吸音减弱,双肺可闻及干湿性啰音,无胸膜摩擦音。心率 122次/分,律齐,无杂音。腹平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及。四肢肌张力正常,双上肢肌力 4级,双下肢肌力 3级,病理反射未引出。

1.2 诊疗经过 入院后查血常规示白细胞 $6.14 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.12 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $5.88 \times 10^9/L$,血红蛋白 89 g/L,血小板计数 $148 \times 10^9/L$;C反应蛋白 162.09 mg/L;降钙素原 0.194 ng/ml;淋巴细胞亚群 NK 4.40%, $CD3^+ CD4^+/CD3^+ CD8^+$ 比值 0.67;心肌酶谱示 CK 16 U/L, HBDH 360 U/L, LDH 428 U/L。糖化血红蛋白 5.6%。血气分析示 pH 7.414, PCO_2 5.84 kPa, PO_2 8.47 kPa, HCO_3^- 27.1 mmol/L, BE 3.5 mmol/L, FiO_2 51%。胸部 CT:①双肺多发炎症伴实变;②心包少量积液,心腔密度减低,提示贫血可能;③双侧少量胸腔积液,邻近肺组织略受压膨胀不全;④甲状腺右侧叶未见显示;⑤胸椎骨质密度减低;⑥肝 S7 小钙化灶。入院诊断:①重症肺炎;②2型呼吸衰竭;③多发性肌炎。入院后即予呼吸湿化治疗仪辅助通气,由于患者长期使用糖皮质激素及细胞毒性药物,免疫力低下,外周血淋巴细胞计数仅 $0.12 \times 10^9/L$, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 < 50 个/微升(患者治疗过程中外周血白细胞、淋巴细胞计数变化分别见图 1、图 2),予美罗培南、复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX),联合卡泊芬净针对细菌、真菌及耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)抗感染治疗及雾化解痉、化痰、制酸护胃、补钙、补充人血白蛋白、纠正电解质紊乱、营养支持等治疗,并加用人免疫球蛋白 20 g 每天静滴 1次。由于患者 $PO_2 < 9.31$ kPa,肺部病变严重,参考 HIV 感染合并 PJP 时皮质类固醇的治疗方案给予甲泼尼龙口服(首先每天 32 mg 2次,共 5 d;然后每天 32 mg 1次,共 5 d;再每天 20 mg 1次,治疗 11 d),并参考神经内科及风湿免疫科会诊意见停用甲氨蝶呤,继续予吗替麦考酚酯 0.5 g(每天 2次)治疗多发性肌炎。患者呼吸窘迫症状加重,复查血气氧合指数仍 < 13.30

kPa,5月19日行床旁经口气管插管、改用有创呼吸机辅助通气,并行床边纤维支气管镜取肺泡灌洗液送检细菌真菌培养,G试验,GM试验,mNGS检测,5月21日肺泡灌洗液和血液标本 mNGS 结果回报均检测到 PJ 和 CMV 序列,遂停用美罗培南,加用更昔洛韦 0.3 g 每 12 h 1次抗病毒治疗,患者氧合指数逐渐好转,6月5日停用卡泊芬净。由于患者肌力减低,考虑患者短期内难以脱机,5月31日行经皮气管切开,6月5日支气管肺泡灌洗液(BALF)及痰培养均回报为多重耐药鲍曼不动杆菌,结合患者 CT 病灶吸收不佳,停用哌拉西林他唑巴坦,改用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗,监测患者氧合指数进一步改善,间断脱机训练并于 6月10日脱机,6月11日停用更昔洛韦,6月14日复查 CT 提示肺部感染明显吸收,停用 TMP/SMX(患者 3次胸部 CT 变化见图 3)。后患者堵管困难,请耳鼻喉科会诊,完善喉镜、颈部 CT 检查,声带未见明显息肉,考虑气道局部狭窄,予地塞米松雾化、逐步更换小号气管套管,于 7月1日顺利封管,停用所有抗生素并予功能锻炼,7月12日病情好转出院。出院 3个月后及半年随访,患者无发热气促等不适,生活完全自理。

2 讨论

2.1 概述 PJ 可在健康人的肺泡中寄生,当宿主免疫功能受损时易发病,既往多见于艾滋病患者,被认为是艾滋病患者的标志性疾病。而近年来随着抗逆转录病毒药物的广泛应用及 PJP 预防用药的实施,HIV 相关的 PJP 发病率有所下降^[1],同时随着糖皮质激素、细胞毒性药物的广泛应用以及肿瘤放化疗、实体器官和造血干细胞移植的广泛开展,非 HIV 相关 PJP 发病率明显升高^[2]。由于糖皮质激素可同时抑制细胞免疫和改变肺泡表面活性物质,使患者易于发生 PJP,因此在非 HIV 感染者中使用糖皮质激素是发生 PJP 的最重要危险因素,同时接受糖皮质激素和细胞毒性药物治疗的患者发生 PJP 的风险尤其高,而这类患者往往也是发生 CMV 感染或再激活的高危人群。一项来自土耳其的研究发现,65.1%的非 HIV 相关 PJP 患者同时合并 CMV 感染^[3],而 Qing Y 等^[4]研究结果显示非 HIV 相关 PJP 患者中有 54%的患者同时合并肺部 CMV 感染,姜辉等^[5]的回顾性研究发现非 HIV 相关 PJP 患者中,合并 CMV 血症者比例达 44.1%,多因素 Logistic 回归分析结果提示 PJP 合并 CMV 血症的独立危险因素分别为女性、合并真菌感染、进行有创机械通气。另一方面,多项关于实体器官移植受体的研究表明 CMV 感染是该类患者发生 PJP 的独立危险因素^[6-7],Meta 分析的研究结果显示 CMV 感染可将器官移植术后患者发生 PJP 的风险增加 3 倍^[8],这可能



图 1 患者治疗过程中外周血白细胞计数动态变化

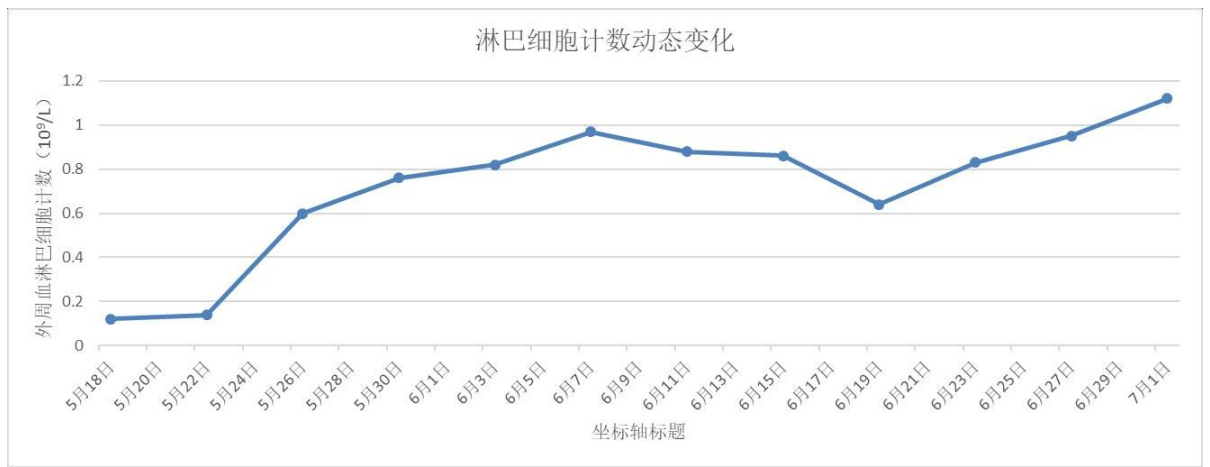
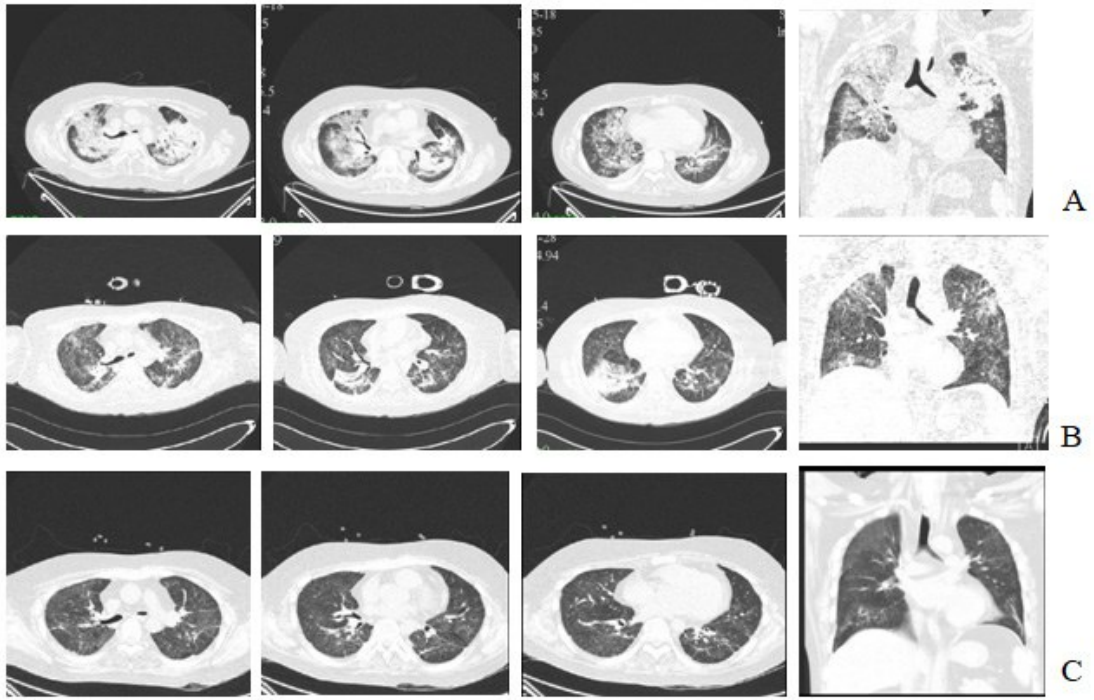


图 2 患者治疗过程中外周血淋巴细胞计数动态变化

与 CMV 感染可进一步抑制宿主辅助 T 细胞和抗原呈递细胞的功能,影响宿主对 PJ 的清除有关。

2.2 诊断 由于 PJP 和 CMV 肺炎在临床上都以发热、咳嗽、气促和呼吸困难为主要表现,肺部影像学都可以磨玻璃样改变和间质性肺炎为主,临床医生往往容易忽视二者的混合感染。因此,对免疫功能不全患者而言,病原学诊断尤为重要。长久以来 PJP 诊断的金标准是通过多种染色技术直接在肺组织或下呼吸道分泌物中发现 PJ 的包囊或滋养体,具有很高的特异性。常用的检测方法有吉姆萨染色、甲苯胺蓝染色、六胺银染色(GMS)和免疫荧光染色,其中 GMS 最为常用。但 GMS 法受操作者染色技术及读片经验的影响较大,阳性率偏低。PCR 方法因敏感性高和操作简便等优势在 PJ 检测中具有广阔的应用前景,检测的标本可为 BALF、呼吸道分泌物、外周血单个核细胞、血清等。刘文静等^[9]比较了实时荧光 PCR 和 GMS 法对 PJP 的诊断价值,发现荧光 PCR 法的敏感性显著高于

GMS 法(13.97% vs 72.07%, $P < 0.01$),但 PCR 法受引物设计、反应条件、人员操作等环节的影响,易造成假阳性。一些血清标志物包括 1,3-β-D-葡聚糖(1,3-β-D-glucan, BG)、II 型肺泡细胞表面抗原(Krebs Von den Lungen-6, KL-6)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)等也可辅助诊断 PJP,其中, BG/KL-6 联合检测是诊断准确率最高的血清学方法,其敏感性为 94.3%,特异性为 89.6%^[10]。CMV 肺炎诊断的金标准是肺组织中检测到典型的 CMV 包涵体,当前正逐渐被无创检测方法所取代,常用的是血液和 BALF 中的 CMV 核酸定量扩增检测(quantitative nucleic acid amplification testing, QNAT)。血中 CMV DNA 载量的动态监测不仅可以预测移植后发生 CMV 相关疾病的风险,还可以指导临床抢先抗病毒治疗的启动和终止,评估抗病毒疗效及预测发生 CMV 耐药的风险^[11-12]。



A:5月18日患者双肺大面积密度增高影伴实变,可见充气支气管征;
B:5月28日患者左肺实变较前明显吸收,但右肺仍可见较大片实变影;
C:6月14日患者双肺实变病灶较前进一步缩小,提示感染明显好转。

图3 患者不同治疗时期的肺部CT结果

近年来随着 mNGS 技术的不断成熟及普及,为重症肺炎患者的病原学诊断提供了一种新的有力手段。对于免疫功能受损患者而言,肺部多种病原体混合感染的发生概率明显增高,利用 mNGS 技术对此类患者的 BALF 进行病原微生物的检测可明显提高诊断的敏感性和时效。Wang J 等^[13]进行的一项回顾性的研究分析了 mNGS 在肺部混合感染病原学检测中的应用价值,发现 mNGS 对于肺部混合感染病原学诊断的敏感性要显著高于传统检测方法(97.2% vs 13.9%, $P < 0.01$),该研究中总共纳入 55 例患者,22 例患者的肺组织或 BALF 中检测出 CMV,13 例患者检测出 PJ,而其中 7 例(12.7%)为 CMV 和 PJP 共感染,是最常见的混合感染病原体组合。Li Y 等^[14]为了评估 BALF 的 mNGS 在严重呼吸道疾病病原诊断中的价值,对 32 例患者的 35 个 BALF 样本进行了 mNGS 检测,其中 9 例免疫缺陷患者的 mNGS 检测阳性率达到 100%,与普通培养法比较,mNGS 诊断的敏感性为 88.89%,特异性为 74.07%,两种方法的符合率为 77.78%,mNGS 的结果在 11 例(34.4%)患者中导致了治疗策略的改变。而在该研究所检测到的真菌当中,PJ 所占比例最高,占 57%。本例患者在入院时我们根据其临床表现和影像学特点考虑 PJP 可能性大,使用 TMP/SMX 联合卡泊芬净抗感染治疗,因通过常规的 PCR 法检测血 CMVDNA 阴性,故一开始未加用

更昔洛韦抗病毒治疗,患者病情仍进展,至 5 月 21 日 mNGS 结果回报外周血和 BALF 中均同时检测到 PJ 和 CMV 序列,我们据此调整了抗感染治疗方案,同时兼顾 PJ 和 CMV 的治疗后患者病情显著好转并最终治愈。

2.3 治疗 尽管没有关于非 HIV 相关 PJP 抗感染治疗的前瞻性的临床研究证据,目前 TMP/SMX 仍是治疗 PJP 患者的一线首选药物^[15-17],TMP 的剂量为每天 15~20 mg/kg,SMX 的剂量为每天 75~100 mg/kg,分 4 次口服。当患者存在使用 TMP/SMX 的禁忌或出现严重不良反应时可选择二线用药,包括克林霉素联合伯氨喹、喷他脒、阿托伐醌、氨苯砞等。其中克林霉素联合伯氨喹方案疗效与 TMP/SMX 相似,但伯氨喹肝肾毒性较大,易发生血液系统损害,且在使用伯氨喹前需明确患者有无葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。静脉单用喷他脒疗效逊于 TMP/SMX,且会发生严重的肾功能损害、胰腺炎、心律失常、低血糖、高血糖、骨髓抑制等。阿托伐醌仅适用于轻-中度患者,氨苯砞效果不佳,仅适用于磺胺过敏者。由于非 HIV 相关 PJP 患者往往病情进展迅速,迅速发展为呼吸衰竭,且常常伴有包括肾功能不全在内的多器官功能受损,导致该类患者无法使用足够剂量的 TMP/SMX,因此近年来许多小样本的临床研究报告了卡泊芬净联合 TMP/SMX 治疗在该类患者中取得良好的疗效。国内一项 Meta

分析结果也显示卡泊芬净联合 TMP/SMX 可以提高 PJP 治疗的有效率 ($RR = 1.25, 95\% CI 1.11 \sim 1.42, P = 0.0003$); 与单用 TMP/SMX 治疗比较, 联合治疗不会增加药物不良反应的发生率 ($RR = 0.97, 95\% CI 0.53 \sim 1.77, P = 0.91$)^[18]。2016 年欧洲非 HIV 感染血液病患者的 PJP 治疗指南和 2019 年美国移植协会指南中均推荐卡泊芬净联合 TMP/SMX 为二线治疗方案^[16-17]。

由于该例患者免疫功能严重受损, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 < 50 个/微升, 是 PJ 合并 CMV 共感染的高危人群, 在此类免疫缺陷患者中如发生二者的混合感染, 加用更昔洛韦抗病毒治疗是十分必要的。更昔洛韦治疗的起始剂量为每次 5 mg/kg, 每日 2 次静脉滴注, 持续治疗 2~4 周, 或持续至血液中 CMV-PCR 检测连续 2 次均为阴性后, 才考虑改为口服, 其副作用为骨髓抑制和肾功能损害, 故用药过程中需检测患者的血常规和肾功能。此外, 缙更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦也可以用于 CMV 肺炎的治疗。乐特莫韦是一种具有新型作用机制的抗巨细胞病毒药物, 能抑制 UL56 编码的病毒末端转移酶, 防止病毒 DNA 多联体的分裂和成熟病毒体的形成, 对巨细胞病毒具有高度特异性, 有口服和静脉两种剂型且与更昔洛韦无交叉耐药, 在造血干细胞移植(HSCT)患者中的疗效及安全性均已得到证实^[19], 而在其他器官移植受体的临床研究正在进行中。

关于是否使用糖皮质激素, 虽然在非 HIV 相关 PJP 患者中的临床研究得出的结果并不一致, 但是由于激素能阻止淋巴细胞和肺泡巨噬细胞介导的肺组织损伤, 抑制中性粒细胞游走和多种炎性介质的释放, 保护肺泡细胞, 促进肺表面活性物质的释放, 许多学者仍认为对于低氧血症 (PaO_2) 在室内空气中 < 9.31 kPa 的患者, 应在抗感染治疗的同时使用糖皮质激素。为了获得最大的临床益处, 应该尽早考虑使用糖皮质激素治疗, 最好是在开始使用抗感染药物治疗的 72 h 内。糖皮质激素的最佳剂量尚未确定, 我们参照 HIV 合并 PJP 患者的治疗剂量, 给予甲泼尼龙 21 日疗法 (首先每天 32 mg 2 次 \times 5 日, 然后每天 32mg 1 次 \times 5 日, 最后每天 20 mg 1 次 \times 11 日) 后序贯到小剂量 (每天 8mg 1 次) 用于维持多发性肌炎的治疗, 取得了较为满意的疗效。

2.4 预后 最后, 关于合并 CMV 感染是否影响非 HIV 相关 PJP 患者的预后, 临床研究的结果也并不一致。一项来自韩国的研究发现 BALF 中高 CMV 病毒载量 ($> 2.52 \log$ 拷贝/毫升) 的患者死亡率显著高于低 CMV 病毒载量的患者, 但是具有低 CMV 特异性 T 细胞应答的患者的死亡率显著高于具有高 CMV 特异

性 T 细胞应答的患者^[20]。而 Qing Y 等^[4]的研究发现尽管在非 HIV 相关 PJP 患者中是否合并肺部 CMV 感染对死亡率无明显影响, 但 BALF 中更高的 CMV-DNA 载量与死亡率呈正相关。姜辉等^[5]的研究发现, 非 HIV-PJP 患者合并 CMV 血症者 28 d 死亡风险明显增高。一项来自台湾的回顾性研究也发现死亡组与存活组患者相比, 有更高比例的患者同时合并 CMV 感染, 其原因除了 CMV 可抑制抗原呈递细胞和辅助性 T 淋巴细胞的功能导致 PJ 在肺组织中更不易清除, 造成更为严重的肺组织损伤之外, 也与 CMV 的再激活往往发生在免疫功能受损更为严重的患者中有关, 而这类患者也往往容易发生更多的机会性感染, 预后更差^[21]。

综上所述, 在长期服用糖皮质激素和其他免疫抑制剂的患者中, 一旦淋巴细胞计数低于 50 个/微升, 是发生 PJP 合并 CMV 肺炎的高危人群, 这类患者病情进展迅速, 病死率高。而使用 mNGS 进行病原学的检测可指导临床医生及早制定合理的抗感染抗病毒治疗方案, 改善患者的预后。

参考文献:

- [1] 刘琼霞, 孙雪皎, 杨朝生. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎与肺结核 1 例及文献复习[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(6): 853-854.
- [2] 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.
- [3] Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Nahid P. 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.
- [4] Yu Q, Jia P, Su L, et al. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and pulmonary CMV co-infection: a retrospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 392.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, et al. A multi-center case-control study of the effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on pneumocystis pneumonia (PCP) in solid organ transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(8): 1320-1326.

(下转第 649 页)

- [19] Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5):532-543.
- [20] 刘梦伊, 周乔丹, 胡迎春, 等. Schlafen2 基因在细胞中的表达及其生物学特性研究[J]. *军事医学科学院院刊*, 2008, 32(3):228-231.
- [21] Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons[J]. *Ann Rev Biochem*, 1998, 67:227-264.
- [22] Parmar S, Platanius LC. Interferons; mechanisms of action and clinical applications[J]. *Curr Opin Oncol*, 2003, 15(6):431-439.
- [23] Pestka S, Langer JA, Zoon KC, et al. Interferons and their actions[J]. *Ann Rev Biochem*, 1987, 56:727-777.
- [24] Platanius LC, Fish EN. Signaling pathways activated by interferons[J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(11):1583-1592.
- [25] Fischietti M, Arslan AD, Sassano A, et al. Slfn2 Regulates Type I Interferon Responses by Modulating the NF- κ B Pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(16):e00053-18.
- [26] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1):379-400.
- [27] Sarkar FH, Li Y, Wang Z, et al. NF-kappaB signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases[J]. *Int Rev Immunol*, 2008, 27(5):293-319.
- [28] Mavrommatis E, Arslan AD, Sassano A, et al. Expression and regulatory effects of murine Schlafen (Slfn) genes in malignant melanoma and renal cell carcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46):33006-33015.
- [29] 胡迎春, 方玲, 周乔丹, 等. 白细胞介素-1 通过 JNK 信号通路调控 Schlafen2 基因的表达 [J]. *生物技术通讯*, 2008, 19(6):803-806.
- [30] Warsi S, Dahl M, Rorby E, et al. Schlafen2 is a critical regulator of adult hematopoietic stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(9):S49.

收稿日期:2020-02-18;修回日期:2020-08-21

(上接第 639 页)

- [8] Hosseini-Moghaddam SM, Krishnan RJ, Guo H, et al. Cytomegalovirus infection and graft rejection as risk factors for pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(8):e13339.
- [9] 刘文静, 伊洁, 窦亚玲等. 实时荧光 PCR 和六胺银染色对肺孢子菌肺炎诊断价值的分析评价 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(5):28-31.
- [10] 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.
- [11] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation [J]. *Transplantation*, 2018, 102(6):900-931.
- [12] Navarro D, San-Juan R, Manuel O, et al. Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(6):doi:10.1111/tid.e12733.
- [13] Wang JH, Han YL, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):252.
- [14] Li Y, Sun B, Tang X, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing for bronchoalveolar lavage diagnostics in critically ill patients [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(2):369-374.
- [15] Fishman JA. Pneumocystis jiroveci [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1):141-157.
- [16] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9):2405-13.
- [17] Fishman JA, Gans H. AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9):e13587.
- [18] 宋贤, 普琳梅, 马翠莲. 复方磺胺甲噁联合卡泊芬净治疗卡氏肺孢子菌肺炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *医药导报*, 2017, 36(12):1415-1418.
- [19] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letemovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2433-2444.
- [20] Kim T, Park SY, Lee HJ, et al. Assessment of cytomegalovirus and cell-mediated immunity for predicting outcomes in non-HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30):e7243.
- [21] Lee HY, Lu CY, Lee PI, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in Taiwan from 2014 to 2017: Clinical manifestations and outcomes between pediatric and adult patients [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(6):983-990.

收稿日期:2020-06-09;修回日期:2020-07-02