

· 论著 ·

# 卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗 艾滋病合并肺孢子菌肺炎

江雪艳<sup>1</sup> 张仁芳<sup>1</sup> 郑毓芳<sup>1</sup> 刘莉<sup>1</sup> 沈银忠<sup>1</sup> 卢洪洲<sup>1,2</sup>

(1. 上海市公共卫生临床中心感染一科, 上海 201508; 2. 上海市华山医院传染科, 上海 200040)

**【摘要】** 目的 探讨卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑 (TMP-SMX) 治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎 (PCP) 的疗效。方法 回顾性总结分析 9 例艾滋病合并肺孢子菌肺炎的临床资料, 包括临床特点及诊疗经过。结果 9 例患者临床诊断 PCP 成立, 经卡泊芬净联合 TMP-SMX 抗 PCP 治疗后, 除 1 例死亡 (老年患者合并慢性支气管炎病史) 外, 其余 8 例均得到满意疗效。结论 卡泊芬净联合 TMP-SMX 治疗艾滋病合并 PCP, 可达到良好的治疗效果。

**【关键词】** 卡泊芬净; 复方磺胺甲噁唑; 艾滋病; 肺孢子菌肺炎

**【中图分类号】** R 563.19 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2010)03-0141-03

## Combined caspofungin and TMP-SMX treatment for PCP in AIDS patients

JIANG Xue-yan<sup>1</sup>, ZHANG Ren-fang<sup>1</sup>, ZHENG Yu-fang<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, SHEN Yin-zhong<sup>1</sup>, LU Hong-zhou<sup>1,2</sup>

(1. Department of Infectious Disease, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; 2. Department of Infectious Disease, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy of caspofungin combined with trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of pneumocystis pneumonia (PCP) in AIDS patients. **Methods** Clinical feature, diagnosis and treatment procedure of nine PCP with AIDS patients were analyzed retrospectively. **Results** All of nine patients clinically diagnosed as PCP were administered with caspofungin and TMP-SMX. Eight patients acquired satisfied effects except one old with chronic obstructive pulmonary disease died. **Conclusions** Combined therapy of caspofungin and TMP-SMX has good efficacy for the treatment of PCP in AIDS patients.

**【Key words】** caspofungin; trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMX); acquired immune deficiency syndrome; pneumocystis pneumonia (PCP)

[Chin J Mycol, 2010, 5(3):141-143]

肺孢子菌肺炎 (Pneumocystis pneumonia, PCP) 是由耶氏肺孢菌引起的一种间质性肺炎。在 PCP 预防用药及 HAART (Highly active antiretroviral therapy, 高效抗反转录病毒治疗) 治疗前, 艾滋病患者中 70% ~ 80% 会发生 PCP, 在严重免疫抑制的患者中, PCP 病死率为 20% ~ 40%<sup>[1]</sup>。艾滋病患者易反复发生 PCP, 常伴有机体多系统损害, 导致呼吸衰竭, 为艾滋病患者主要死亡原因。

PCP 典型临床表现为干咳、低热及逐渐加重的呼吸困难。实验室检查可有低氧血症, 胸片典型表现为弥漫性、两侧对称的间质浸润影。治疗首选

TMP-SMX, 但是临床有些患者表现对磺胺类药物耐药 (目前已有 TMP-SMX 耐药株的报道)、年老体弱者有使用禁忌、重症 PCP 感染疗效不佳等。因此探寻新的抗 PCP 药物是目前临床有待解决的重要问题。卡泊芬净-棘白菌素类抗真菌药, 用于治疗重型 PCP 感染国外已有报道<sup>[2]</sup>, 国内也已逐步开始使用。我们目前已有 9 例艾滋病合并 PCP 患者进行了卡泊芬净联合 TMP-SMX 治疗, 现对这些病例进行总结分析以观察卡泊芬净联合 TMP-SMX 治疗艾滋病合并 PCP 的疗效。

## 1 临床资料

### 1.1 一般情况

2007 年 1 月 ~ 2009 年 7 月, 有 9 例艾滋病合

作者简介: 江雪艳, 女 (汉族), 硕士, 住院医师. E-mail: xy\_jiang2008@yahoo.com.cn  
通讯作者: 卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

并 PCP 患者接受卡泊芬净联合 TMP-SMX 抗 PCP 治疗;患者均为男性,年龄在 25 ~ 65 岁之间,平均年龄 42.0 岁;HIV 感染经上海市疾病预防控制中心确诊。

1.2 临床表现

9 例患者均在入院前出现了长期咳嗽、咳痰症状(病程在 3 周 ~ 3 个月以上),多数咳白色黏痰,少数干咳;曾有发热,体温在 38.0 ~ 39.5℃ 之间,多在咳嗽和咳痰出现前;同时伴有进行性加重的呼吸急促、胸闷。大部分患者肺部体征不明显,查体仅有呼吸音粗或闻及少量干、湿啰音。

9 例患者均经过一般抗感染治疗(氟喹诺酮类、头孢类等),效果均不佳。7 例患者外院进行过间质性肺炎相关治疗(TMP-SMX + 阿奇霉素/单用阿奇霉素);5 例进行过糖皮质激素(甲强龙 40 ~ 80 mg/d)治疗,其中 3 人症状有所缓解。

1.3 实验室检查

9 例患者入院后完善了各项相关检查,包括血气分析、血常规、生化、细胞免疫、痰涂片及培养、肺部 CT 等。血气分析提示 9 例患者均存在不同程度低氧血症(见表 1);肺部 CT 均提示两肺弥漫性间质性病变,呈毛玻璃样(见图 1);9 例患者的 CD4 细胞计数均小于 50 cell/μL,平均值仅 20.4 cell/μL;完善痰涂片检查后 9 例患者均排除了结核感染;余相关检查存在异常者给予相关处理。

1.4 诊断

9 例患者临床诊断 PCP 依据<sup>[3]</sup>:艾滋病诊断明确,存在严重免疫缺陷;有发热,反复咳嗽、咳痰,进行性加重的呼吸急促、胸闷等症状;血气分析提示存在低氧血症;肺部 CT 支持间质性病变;一般抗感染治疗效果不佳。

1.5 治疗和预后

入院后立即给予了卡泊芬净(商品名科赛斯,首剂 70 mg,以后 50 mg/d,使用 7 ~ 10 d,经济条件允许者使用 2 ~ 3 周)联合 TMP-SMX (20 mg/kg,分 3 次静脉使用)抗 PCP 治疗,同时给予了甲强龙(40 mg/d 或 80 mg/d,静脉使用,疗程 3 ~ 5 d)抗炎治疗;其中 5 例患者因低氧状态纠正不佳曾使用无创呼吸机辅助呼吸;治疗过程中辅助了吸氧、一般抗感染及其他对症支持治疗。

经治疗后,9 例患者中仅 1 例治疗效果不佳,最终死于呼吸衰竭(65 岁,慢支病史 30 余年);其余 8 例经治疗后,呼吸急促、胸闷症状均明显改善,

体温恢复正常,尤其是治疗第 1 周改善最明显(5 例使用无创呼吸机辅助呼吸者均在 1 周内脱机)。

8 例患者中(除死亡病例),有 5 例患者治疗 3 周(卡泊芬净 + TMP-SMX 联合治疗 1 周,后 TMP-SMX 单用 2 周)后复查肺部 CT 显示病灶基本吸收(见图 1),余 3 例 TMP-SMX (或克林霉素)单用延长至 5 ~ 6 周;9 例患者中有 3 例因过敏、白细胞下降或贫血将 TMP-SMX 改为克林霉素(0.6 mg,3 次/d)继续治疗。除死亡病例,余 8 人均在抗 PCP 治疗 2 ~ 3 周后开始 HAART 治疗。



图 1 治疗前后肺部 CT 比较 (a. 治疗前, b. 治疗 3 周)

Fig. 1 Comparison of the CT scans before and after treatment

2 讨论

PCP 是由耶氏肺孢菌引起的呼吸系统机会性感染,主要发生于免疫缺陷患者,是艾滋病患者最常见和最严重的机会性感染之一,也是艾滋病患者的主要致死原因之一。此病原体早先被归为原虫,后来根据基因序列及基因表达产物等分析,将其归类为真菌,但在某些生物学特征上与原虫相近<sup>[4,5]</sup>。目前随着 HAART 药物的使用,PCP 的发病率呈现明显下降趋势。

无论是否接受 HAART 治疗,CD4 细胞计数 < 200 cell/μL 是 PCP 发病的主要独立危险因素,本文中 9 例患者 CD4 细胞计数均 < 50 cell/μL,处于严重免疫抑制状况,且均为初次发现 HIV 感染并未进行正规治疗者。此外,有报道显示发病年龄、种族及 HIV 感染途径等均与 PCP 易感性有关,临

床中亦多见男性青壮年,尤其是重度 PCP 感染<sup>[1]</sup>。本文 9 例患者亦为青壮年男性,但是不排除本身男性青壮年 HIV 高感染率的因素。

PCP 起病隐匿或呈亚急性,本文中 9 例患者入院前有平均 3 周~3 个月的咳嗽或低热期;伴有进行性加重的呼吸困难,此为 PCP 患者最主要的临床特征;9 例患者均具有肺部体征较少、体征与疾病症状的严重程度不成比例的特征。目前确诊 PCP 的金标准仍以检出包囊或滋养体来确诊,但是痰检阳性率小于 30%,经纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗,同时支气管镜刷检、肺活检,检出率可提高至 94%~100%<sup>[1,6]</sup>。我们这 9 例患者中有 2 例痰培养念珠菌阳性,余痰涂片及培养均无阳性发现,而且患者入院时病情均较重,无法取支气管肺泡灌洗液(BALF)和各种肺活检标本进行 PCP 病原学诊断;因此只有依靠患者的病史、临床表现及现有的检查结果进行临床诊断。最终卡泊芬净与 TMP-SMX 治疗有效也支持了此诊断。

PCP 的治疗常规首选 TMP-SMX,但是临床有些患者因耐药、使用禁忌(如骨髓抑制)或疗效不佳等导致无法使用。目前国外已有不少文献报道使用卡泊芬净联合 TMP-SMX 用于 PCP 的治疗,文献报道联合治疗的效果良好,本文中这几例重症患者情况与文献吻合,尤其是治疗前 1 周改善十分明显(外院治疗效果不佳或稍有改善)。卡泊芬净是获准上市的第一个棘白菌素类新型抗真菌药物,是一种  $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖合成抑制剂,可特异性抑制真菌细胞壁的组成成分  $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖的合成,从而破坏真菌结构,使之溶解,可用于治疗念珠菌病、对标准疗法无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病<sup>[7]</sup>。卡泊芬净与 TMP-SMZ(作用于菌体二氢叶酸还原酶和合成酶)合用,两者间不同的作用机制,可产生协同作用,尤其值得推荐作为单用 TMP-SMX 不能控制的 PCP 的治疗选择。

此外,艾滋病患者多数合并口腔、皮肤或肺部真菌混合感染(除隐球菌外),应用卡泊芬净可同时起到抗真菌治疗作用;而且这些患者往往同时存在骨髓抑制(白细胞下降、贫血等)、肝功能异常、严重的消化道反应等,导致一些常见药物无法使用(TMP-SMX、喷他咪会导致粒细胞缺乏、皮疹、肝损伤、消化道反应等不良反应,喷他咪还会导致胰腺炎),此时卡泊芬净不失为一种安全有效的治疗方法。

由于哺乳动物细胞不产生  $\beta(1,3)$ -D-葡聚

糖,因此卡泊芬净不产生类似两性霉素 B 样的细胞毒性<sup>[8]</sup>。此外,卡泊芬净不是 CYP450 酶抑制剂,因此不会与经 CYP3A4 途径代谢的药物产生相互作用,而且临床研究已证实卡泊芬净不会诱导改变其他药物经 CYP3A4 代谢。本文中 9 例患者使用卡泊芬净过程中均未出现明显药物不良反应(有 3 例出现过白细胞下降、贫血或过敏,停用 TMP-SMX 后好转)。由于目前缺乏单用卡泊芬净治疗 PCP 疗效的临床资料,其单用效果有待进一步研究。

总之,对于艾滋病合并 PCP,卡泊芬净不失为一种安全有效的治疗药物,特别是 TMP-SMZ 耐药或不能耐受者,它在临床的使用值得进一步探讨和推广。

#### 参考文献

- [1] Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV medicine association of the infectious diseases society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4):1-207.
- [2] Behz K, Kramm CM, Laws HJ, et al. Combined trimethoprim and caspofungin treatment for severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a five year old boy with cute lymphoblastic leukemia[J]. Kiln Padiatr, 2006, 218(3):177-179.
- [3] Tsunemi Y, Takahashi T, Tamaki T. *Penicillium marneffeii* infection diagnosed by polymerase chain reaction from the skin specimen[J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(2):344-346.
- [4] Tuncer S, ErgnVen S, Unal S, et al. Comparison of cytochemical staining, immunofluorescence and PCR for diagnosis of pneumocystis carinii on sputum samples[J]. Scand J Infect Dis, 1998, 30(2):125-128.
- [5] Flori P, Bellele B, Sung RT, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens[J]. J Med Microbiol, 2004, 53(Pt 7):603-607.
- [6] Alvarez Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of *Pneumocystis jirovecii* in clinical specimens[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 56(2):153-160.
- [7] Letscher Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3):513-521.
- [8] Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(1):90-98.

[收稿日期] 2009-09-25

[本文编辑] 施慧