

## 卡泊芬净治疗非 HIV 感染患者肺孢子菌肺炎所致重症急性呼吸窘迫综合征效果探讨

钟雪锋, 居阳, 李毅, 陈静, 李燕明\*

(北京医院 国家老年医学研究中心 国家呼吸临床研究中心 呼吸与危重医学科, 北京 100730)

**【摘要】目的:**探讨卡泊芬净治疗非 HIV 感染宿主肺孢子菌肺炎所致重症急性呼吸窘迫综合征时的价值。**方法:**通过分析 2 例卡泊芬净成功治疗非 HIV 感染宿主因重症肺孢子菌肺炎所致重症急性呼吸窘迫综合征的疗效, 总结非 HIV 感染宿主肺孢子菌肺炎的临床特点, 并结合相关文献进行讨论。**结果:**2 例患者临床表现为干咳、发热、呼吸困难, 临床呈重度急性呼吸窘迫综合征进程, 需要呼吸机辅助呼吸, 影像学表现为双肺弥漫分布膜玻璃影, 小叶间隔增厚, G 试验高滴度阳性, 根据这些特点给予卡泊芬净抢先治疗, 患者临床症状改善很快, 最终康复出院。**结论:**卡泊芬净可以作为非 HIV 感染宿主肺孢子菌肺炎所致重症急性呼吸窘迫综合征的抢先治疗方案。

**【关键词】**卡泊芬净; 非 HIV 感染; 抢先治疗; 急性呼吸窘迫综合征

**【中图分类号】**R978.19; R563.8

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)01-0069-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.016

### Caspofungin as a preemptive therapy for severe acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumocystis pneumonia in non-HIV infected patients

ZHONG Xue-feng, JU Yang, LI Yi, CHEN Jing, LI Yan-ming\*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the value of caspofungin as preemptive therapy in the treatment of severe acute respiratory distress syndrome caused by pneumocystis pneumonia in non-HIV infected patients. **Methods:** The clinical features of two cases of severe acute respiratory distress syndrome in non-HIV infection patients caused by severe pneumocystis pneumonia which were successfully treated with caspofungin were analyzed and related literature was reviewed. **Results:** The clinical manifestations of the patients included cough, high fever, and dyspnea, and the clinical process was severe acute respiratory distress syndrome. They both needed mechanical ventilation and the imaging showed diffused distribution of ground-glass shadow and interlobular septa thickening. The G titer was high. According to the characteristics, preemptive therapy with caspofungin was given. The clinical symptoms of the patients improved quickly and the patients were eventually discharged. **Conclusion:** Caspofungin can be used as a preemptive therapy for severe acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumocystis pneumoniae in patients of non-HIV infection.

**【Key words】** caspofungin; non-HIV; preemptive therapy; acute respiratory distress syndrome

肺孢子菌肺炎 (pneumocystis pneumonia, PCP) 是 HIV (human immunodeficiency virus) 感染患者最常见的感染病原菌之一<sup>[1]</sup>。而在非 HIV 人群中, 随着使用免疫抑制剂、糖皮质激素及放化疗等人群

的增加, 肺孢子菌在这类人群中的感染也越来越多。PCP 起病急, 肺部炎症反应重, 常常引起急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 需要机械通气治疗, 并且病死率也较

[收稿日期] 2017-12-18

[作者简介] 钟雪锋, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 呼吸危重症, 机械通气, 感染; Tel: (010)85136242; E-mail: snowwinding@aliyun.com

[通讯作者] \* 李燕明, 女, 硕士, 主任医师; 研究方向: 呼吸危重症, 感染, 变态反应; Tel: (010)85136242; E-mail: lymyl@263.net

HIV 感染更高 (34%~39% vs 6%~7%)<sup>[2-4]</sup>。PCP 也成为非 HIV 相关的免疫功能受抑制患者需要关注的焦点。在实际临床工作中,由于检测标本取材困难、检测条件不足、医师认识水平等主客观因素,PCP 的诊断并不容易,从而导致治疗延误,严重影响患者的预后。针对重症 PCP,特别是引起重症 ARDS 的患者,如果能做到早期干预,对该类患者的预后具有重要影响。近年来,国内外均有文献报道卡泊芬净用于治疗肺孢子菌肺炎具有良好的效果<sup>[5-6]</sup>。本文通过分析 2 例肺孢子菌肺炎所致重症急性呼吸窘迫综合征的典型病例,探讨卡泊芬净在此类疾病治疗时如何把握时机,为患者转归赢得先机。

## 1 病例介绍

病例 1: 患者,女,56 岁,因呼吸困难 2 周,加重伴发热 1 周于 2016 年 11 月 30 日由北京医院(以下简称我院)血管外科转入呼吸监护室。患者起病前 3 个月因恶心、呕吐伴黄疸、贫血、脾大于当地医院诊断溶血性贫血,口服强的松、环孢素治疗(入我院时口服强的松 32.5 mg qd+环孢素 100 mg bid)。2 周前因下肢深静脉血栓入我院血管外科拟行取栓术,入院后即出现间断气短,活动后加重;肺动脉螺旋 CT 未发现肺栓塞,但可见肺内多发斑片影及实变影;未予特殊处理。1 周前患者发热, $T_{\max}$  为 39℃,呼吸困难进行性加重,伴刺激性干咳,5 d 前,患者外周氧饱和度在不吸氧时在 75% 左右,呼吸频率多在 40 次 $\cdot\text{min}^{-1}$ ,予储氧面罩吸氧(理论上吸氧浓度可达 100%)时查动脉血气分析:动脉血氧分压  $PO_2$  57.8 mmHg,计算氧和指数 ( $PaO_2/FiO_2$ ) 57.8,给予无创机械通气(无创呼吸机:美国飞利浦伟康 V60),模式 S/T,吸气压 (IPAP) 14 cm  $H_2O$ ,呼气末正压 (PEEP) 6 cm  $H_2O$ ,最高吸氧浓度 80%,外周氧饱和度和在 95% 左右(患者外科就诊时未复查血气)。查血 WBC (5.63~8.06)  $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比例 35.6%~50.1%,淋巴细胞比例 26.8%~54.2%,C 反应蛋白 3.0~5.0 mg $\cdot dL^{-1}$ ,降钙素原 (PCT) 0.09 ng $\cdot mL^{-1}$ ,甲型流感抗原阴性,T-SPOT 阴性,G 试验 513.1 pg $\cdot mL^{-1}$ (正常 <50),GM 试验阴性,隐球菌荚膜抗原阴性;胸部 CT 报告:双肺广泛磨玻璃密度影及局部碎石路征,双肺多发小斑片及右肺下叶片状实变影较前进展,考虑肺真菌感染。治疗

上给予伏立康唑+亚胺培南/西司他丁钠联合抗感染治疗,患者体温仍高,呼吸困难无明显减轻,持续依赖无创呼吸机通气。11 月 27 日呼吸内科会诊后考虑不排除 PCP,给予卡泊芬净静脉点滴治疗(首剂 70 mg,之后 50 mg qd)。卡泊芬净首剂之后患者体温即下降至 37.8℃,自觉呼吸困难缓解,11 月 30 日查血气 ( $FIO_2$  0.45):  $PO_2$  118.6 mmHg,氧和指数 257。因之后检测血巨细胞病毒 (CMV) 抗体 IgG 阳性,IgM 阴性,DNA 阴性,12 月 1 日调整抗感染方案为左氧氟沙星+卡泊芬净+更昔洛韦联合抗感染治疗,停用环孢素,强的松逐渐减量(每 2 周减量 5 mg)。调整治疗后患者体温正常,呼吸困难迅速改善,12 月 4 日脱离无创呼吸机,鼻导管吸氧 2 L $\cdot\text{min}^{-1}$  情况下,外周氧饱和度维持在 98%~100%;12 月 5 日不吸氧时查动脉血气  $PO_2$  62.1 mmHg,氧合指数达 295,呼吸衰竭基本纠正,停用左氧氟沙星。12 月 8 日患者转入普通病房。因患者无痰,查诱导痰肺孢子菌阴性。由于未找到明确阳性病原菌,组织呼吸与危重症科全科讨论:结合患者有长期应用激素及免疫抑制剂病史,首先考虑条件致病菌感染,患者高热、急进性呼吸困难、肺部磨玻璃影及 G 试验高滴度阳性,而使用卡泊芬净后呼吸困难迅速缓解、体温下降、氧和好转,符合 PCP 特点,患者痰肺孢子菌检测阴性可能因标本留取不合格及检测时间偏晚有关;另外,免疫抑制宿主常见 PCP 和巨细胞病毒 (CMV) 双重感染,而该患者抗 CMV-IgG 阳性,但 CMV-DNA 和抗 CMV-IgM 阴性,巨细胞病毒肺炎证据不足。综合查房意见,12 月 9 加复方磺胺甲噁唑(每片含磺胺甲噁唑 0.4 g 和甲氧苄啶 80 mg) 2 片 tid,12 月 11 日停用卡泊芬净;12 月 13 日患者低氧血症纠正,未再出现呼吸困难,能正常活动,复查胸部 CT 提示肺部磨玻璃影、斑片影明显吸收、G 试验正常。在原发病的诊断上,结合患者有溶血性贫血、脾大病史、外周血常规及血涂片均可见淋巴细胞增多、淋巴细胞亚群分析 B 淋巴细胞 43.41% (正常 5%~22%)、B 淋巴细胞计数 1 502.36 个 $\cdot\mu L^{-1}$  (正常 180~616)、 $CD_4^+$ T 淋巴细胞 754.82 个 $\cdot\mu L^{-1}$ 、CT 可见纵膈、腋窝多发淋巴结肿大、血  $\beta_2$  微球蛋白增高等特点,考虑淋巴瘤可能性大。12 月 6 日骨髓免疫分型可见恶性单克隆成熟 B 细胞,细胞小,占有核细胞 14.07%,诊断小 B 细胞淋巴瘤,不除

外边缘带淋巴瘤。患者磺胺甲恶唑服用3周后减停,查胸CT恢复正常,随访病情稳定。

病例2:患者,女,45岁,因咳嗽、呼吸困难2周、高热10 d于2017年2月3日入院。每日最高体温达40℃,病程中有干咳,但主要表现为呼吸困难进行性加重,外院CT:双肺多发膜玻璃影、斑片影,考虑间质性病变,入院后查胸片提示双侧弥漫性病变,迅速进展,考虑ARDS,最低氧合指数88,急诊予以气管插管上有创呼吸机,治疗:美罗培南+氟康唑+万古霉素+阿奇霉素/莫西沙星治疗3 d无效,改为头孢哌酮/舒巴坦+伏立康唑+米诺环素+依替米星治疗,同时给予丙种球蛋白20 g静脉滴注 qd×5d;甲强龙80 mg静脉滴注 qd×5 d。入院时气管插管第6天,呼吸机模式辅助/控制, FIO<sub>2</sub> 1.0,外周氧饱和度90%左右,体温每日仍达40℃。既往:因特发性血小板减少(ITP)给予糖皮质激素(用法不详)及中药(具体不详)治疗2月。查体:昏迷,体温40℃,心率150次·min<sup>-1</sup>,双肺可闻及细湿罗音,检验:WBC 4.05×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, N 86.4%, Hb107 g·L<sup>-1</sup>, PLT 检测不出;甲型流感抗原(-);PCT(-);CRP 9.23 mg·dL<sup>-1</sup>;G试验335.5 pg·mL<sup>-1</sup>;痰培养:耐碳青霉烯肺炎克雷白杆菌。入院后当天病情分析:结合患者有长期应用激素病史、高热、急进性呼吸困难、双肺弥漫磨玻璃影及快速进展的肺间质性炎症改变、G试验阳性、多种抗菌药治疗无效等特点,考虑PCP可能性大,患者影像学及炎症指标特点不符合典型细菌感染特征,治疗上调整为卡泊芬净静点(首剂70 mg,之后50 mg qd)+万古霉素+哌拉西林/舒巴坦治疗,调整呼吸机参数(呼吸机:德国Drager C500):模式:双水平正压通气(BIPAP),并给与手法肺复张,调整PEEP至13 cm H<sub>2</sub>O,复查血气(FIO<sub>2</sub> 0.8):pH 7.47, PCO<sub>2</sub> 34.4 mmHg, PO<sub>2</sub> 59.1 mmHg, 氧合指数73。调整治疗后至第2天9:00,患者体温正常,血气(FIO<sub>2</sub> 0.65):pH 7.45, PCO<sub>2</sub> 33.5 mmHg, PO<sub>2</sub> 69.8 mmHg, 氧和指数107。随即加用复方磺胺甲恶唑片2片(每片含磺胺甲恶唑0.4 g和甲氧苄啶80 mg) q8h口服,停用万古霉素。第2天最高体温38.5℃,体温峰值明显下降,患者清醒,吸氧浓度下调到50%。入院第5天,患者肺灌洗液找肺孢子菌,PCP确诊。入院后第6天,查血气(FIO<sub>2</sub> 0.45):pH 7.47, PCO<sub>2</sub>

38.6 mmHg, PO<sub>2</sub> 69.5 mmHg, 氧合指数154,体温正常,胸片提示肺部阴影吸收40%~50%,予拔除气管插管,序贯无创呼吸机通气。入院第14天,查胸片肺部阴影进一步吸收,氧和状态好转,患者可以间断脱离无创呼吸机,停用卡泊芬净。入院第17天患者体温升至38℃,胸部CT提示:双肺多发膜玻璃影,小叶间隔增厚,纤维索条影及支气管牵拉和扭曲征,调整复方磺胺甲恶唑为2片 q6h,之后体温正常,逐渐脱离无创呼吸机,恢复自主饮食,下床活动。入院第35天复查胸CT肺内膜玻璃影消失,左舌叶及右中叶纤维索条影并肺叶膨胀不全,准许患者出院。出院后复方磺胺甲恶唑1月内逐渐减量至1片 qd,持续预防性使用(因患者后续针对特发性血小板减少性紫癜治疗),目前继续随访,患者病情稳定。

## 2 讨论

PCP是耶氏肺孢子菌(*pneumocystis jirovecii*, PJ)入侵肺部引起的机会性感染。肺孢子菌滋养体粘附在肺泡上皮细胞上,由肺泡巨噬细胞介导清除,而大量存在于肺孢子菌细胞壁的β-葡聚糖分子启动炎症反应,引起肺损伤<sup>[7]</sup>。PCP一度被认为是HIV感染的标志。但是,HIV感染者的肺泡巨噬细胞吞噬作用、呼吸暴发和炎症激活等功能均受损,肺孢子菌引起的炎症反应大大减弱,并且随着对PCP的认识增加和抗HIV治疗疗效增加,PCP在HIV感染患者中的病死率反而比非HIV感染者低得多<sup>[8]</sup>。肺孢子菌几乎不感染正常人,一些非HIV感染患者,使用了免疫抑制治疗,PCP的感染风险增加,并且这类患者往往能激发强烈的炎症反应,导致患者出现快速进展的呼吸衰竭,引起急性呼吸窘迫综合征,如果不及时发现和及时治疗,需要气管插管机械通气的风险和死亡风险都将增高<sup>[4]</sup>。黄絮等<sup>[9]</sup>回顾性分析92例非HIV感染PCP患者的临床特征时发现,有创机械通气患者比例为90%(83/92),住院病死率为76.1%(70/92)。因此,非HIV感染的PCP患者(特别是引起重症ARDS的患者),早期诊断和干预对改善患者的预后是至关重要的。

但对非HIV患者来说,PCP早期诊断是困难的:由于肺孢子菌几乎只在肺泡中生长,而PCP患者气道分泌物很少;肺孢子菌普通革兰染色方法



不着色,不能在真菌培养基上生长,确诊需做六胺银染色找到肺孢子的包囊或滋养体<sup>[10]</sup>,而聚合酶链反应(PCR)法找肺孢子菌DNA假阳性率很高<sup>[11]</sup>;临床表现、影像表现、检验不具特异性。那我们该如何去早期识别重症PCP呢?首先,从危险因素去评估。梅奥诊所的一项病例系列研究(116例连续的、PCP初发的非HIV感染者)发现,91%的患者在确诊前1个月内使用过糖皮质激素(换算成强的松)中位剂量 $30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (部分仅 $16\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ),PCP发生前,糖皮质激素治疗的中位持续时间12周(但25%患者 $\leq 8$ 周)<sup>[2]</sup>;使用细胞毒药物如环孢素、麦考酚酯等<sup>[2,12]</sup>;也有文献报道某些针对淋巴细胞的单克隆抗体如利妥昔单抗等<sup>[13]</sup>;其次根据临床特点去判断:非HIV患者PCP经常呈爆发性,常有高热,而呼吸道分泌物不多,往往只有干咳,呼吸困难明显,早期出现低氧血症,快速进展到呼吸衰竭<sup>[3,9]</sup>;再次,从影像学上来讲,多表现为双侧弥漫膜玻璃影,小叶间隔增厚等间质性肺炎的表现,而空洞、晕征、反晕征、结节、空气新月征等真菌感染较典型的特征很少见<sup>[14]</sup>;最后,从检测指标来看,血清G试验[检测血清(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖]阳性,而且往往呈高滴度阳性。G试验诊断PCP的敏感性为92%,特异性为65%~86%,据报道非HIV感染的重症PCP患者平均G试验可达 $924(5\sim 18\,366)\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ <sup>[9,15]</sup>。

鉴于很多非HIV感染的PCP患者表现为急重症,有很高的病死率,故经验性治疗是被允许和广泛接受的。可以根据上述总结的PCP的特点,有针对性进行抢先治疗。对于确诊的PCP病例,磺胺类药物是首选。但磺胺药引起的过敏较多,而且容易引起肾小管结晶导致急性肾功能不全,在脏器功能本来就脆弱的危重患者中作为经验性用药,会受到限制<sup>[16]</sup>。卡泊芬净作为新型广谱抗真菌药物,主要通过抑真菌细胞壁(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖合成而杀菌,具有广谱抗真菌效力,对念珠菌、曲霉菌都有良好效果,同样对肺孢子菌有很好的疗效<sup>[5]</sup>。许多研究证明,卡泊芬净单药做为补救性治疗非HIV感染的PCP是有效的<sup>[5-6,9,17]</sup>;卡泊芬净也可以联合小剂量磺胺药物治疗PCP,这不仅可以减少磺胺类药物的不良反应,而且起效快<sup>[9,17-18]</sup>。另外卡泊芬净安全性好,不经过肾脏代谢,对肾功能无影响,不影响肝脏P450酶活性,药物相互作

用很少<sup>[19-20]</sup>。

我们诊治的第1例病例使用过糖皮质激素和环孢素,临床表现为干咳、发热、呼吸困难,最低氧和指数只有57.8,临床呈重度ARDS进程,需要无创呼吸机辅助呼吸,影像学表现为双肺弥漫分布膜玻璃影,小叶间隔增厚,G试验高滴度阳性。综合上述特点,临床考虑PCP,给予卡泊芬净单药治疗,首剂治疗之后患者自觉呼吸困难缓解,避免了气管插管,7d后可以脱离无创呼吸机,9d后呼吸衰竭纠正,同时G试验滴度下降,影像学缓解。因患者无痰,故未找到PCP的确诊证据,但患者临床表现、影像学表现和G试验高滴度阳性、卡泊芬净治疗有效都支持PCP诊断,后续治疗更换为磺胺类药物后,患者的影像学仍在持续缓解,进一步证实PCP的诊断。第2例病例同样存在上述总结的PCP特点,在使用糖皮质激素和多种抗细菌和真菌药物无效后,使用卡泊芬净首剂即见到临床效果,更加证实了临床判断。早期联合磺胺药后患者临床症状迅速缓解,最后病原学确诊PCP,并最终成功拔除气管插管,肺内炎症吸收,康复出院。此2例患者最后康复,得益于早期针对PCP使用卡泊芬净抢先治疗。

当然,上述提出的早期识别重症PCP的特点不是诊断PCP的金标准,实际临床工作中还需要与很多疾病做鉴别,特别是病毒性肺炎,而且巨细胞病毒和PCP同时感染免疫抑制宿主的概率很高,所以还得积极寻找病原来确诊,并且卡泊芬净费用很高,临床指南也尚未将其纳入PCP治疗的一线方案,所以针对PCP确诊病例,只要患者无磺胺药物的禁忌,还是尽早启用磺胺药物治疗。但是对危重病患者,如重症ARDS,临床诊治很艰难,任何有利的治疗措施都可能是决定患者预后的重要因素,并且治疗时机更加紧要,所以对有PCP感染特征的重症ARDS患者,抢先给予卡泊芬净治疗,不失为一种有效的手段。虽然本文病例偏少,其有效性待更多的临床研究来验证,但本文2例病例是诊治成功的病例,相信能给临床医师决策带来帮助。

#### 【参考文献】

[1] Eddens T, Kolls J K. Pathological and protective immunity to

(下转 88 页)

(上接 72 页)

- Pneumocystis infection[J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(2):153-62.
- [2] Yale S H, Limper A H. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy[J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71(1):5-13.
- [3] Bienvenu A L, Traore K, Plekhanova I, et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients[J]. Int J Infect Dis, 2016(46):11-17.
- [4] Li M C, Lee N Y, Lee C C, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(1):42-47.
- [5] 付雪莹, 王超, 齐文杰, 等. 卡泊芬净在肺孢子菌肺炎治疗中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(6):613-615.
- [6] Armstrong-James D, Stebbing J, John L, et al. A trial of caspofungin salvage treatment in PCP pneumonia[J]. Thorax, 2011, 66(6):537-538.
- [7] Kutty G, Davis A S, Ferreyra G A, et al.  $\beta$ -Glucans are masked but contribute to pulmonary inflammation during pneumocystis pneumonia[J]. J Infect Dis, 2016, 214(5):782-791.
- [8] Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(1):107-138.
- [9] 黄絮, 翁利, 易丽, 等. 非 HIV 免疫抑制患者肺孢子菌肺炎合并急性呼吸衰竭的临床特征[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38):3057-3061.
- [10] 鲁怀伟, 胡晓文, 徐傲, 等. 不同染色方法对肺孢子菌的诊断作用比较[J]. 临床输血与检, 2012, 14(2):147-148.
- [11] Moodley B, Tempia S, Frean J A. Comparison of quantitative real-time PCR and direct immunofluorescence for the detection of pneumocystis jirovecii[J]. PLoS One, 2017, 12(7):180589.
- [12] 曹彬, 王澎, 王辉. 结缔组织病并发肺孢子菌肺炎 7 例分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(5):26-29.
- [13] Jiang X Q, Fang L, Mei X D, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab-containing regimen: two cases of report and literature review[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4):162-66.
- [14] 杨诚, 蒋瑾, 路涛. 卡氏肺孢子菌肺炎的高分辨 CT 表现[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1):44-45.
- [15] Son H J, Sung H, Park S Y, et al. Diagnostic performance of the (1-3)- $\beta$ -D-glucan assay in patients with pneumocystis jirovecii compared with those with candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and tuberculosis, and healthy volunteers[J]. PLoS One, 2017, 12(11):188860.
- [16] Kaplan J E, Benson C, Holmes K K, 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(4):1-207.
- [17] 张进川, 戴建业, 樊谨等. 卡泊芬净治疗老年卡氏肺孢子菌肺炎一例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(7):463-465.
- [18] Lobo M L, Esteves F, de Sousa B, et al. Therapeutic potential of caspofungin combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia: a pilot study in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(8):70619.
- [19] 侯韬, 徐燕平. 卡泊芬净治疗白血病化疗患者合并肺部侵袭性真菌感染的临床疗效及安全性分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2):71-74.
- [20] Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014[J]. Intern Med J, 2014, 44(12b):1350-1363.