

~100mg/(kg/d), 分3~4次服用。疗程3~4周, 首次加倍。

2.2.3 阿奇霉素 每日口服一次, 每次0.5~0.75g, 首日加倍, 连服2~3周。

2.2.4 氟林可霉素 每次口服0.5g, 每日3~4次, 连服3~4周。儿童30~60mg/(kg/d), 分3~4次服用。静点成人每次0.6g, 溶于200mL液体, 滴注1~2h, 每8~12h一次。儿童10~20mg/(kg/d), 分2~3次给药。

2.3 用药时需遵循以下原则: ①以上药物的疗程次数视病情而定; ②病情较轻者可单独用药, 但用药剂量宜偏大, 且这些药物可相继单独应用; ③病情重笃或免疫功能极低者(如艾滋病患者)需联合用药, 疗程宜长, 且需多疗程治疗。

还必须指出: 上述抗弓形虫药物只能杀灭弓形虫滋养体, 对包囊无效, 故均不能达到根治效果, 存在着复发的可能。

### 3 抗隐孢子虫药物

#### 3.1 螺旋霉素

每次1g, 每日3~4次, 连续服用2~4周。

#### 3.2 巴龙霉素

25~35mg/(kg/d), 分3次服用, 连服10~14d。

#### 3.3 大蒜素胶囊

成人每次40mg, 儿童每次10~20mg, 每日3次, 连服10~14d。

文章编号: 1672-3384(2005)-05-0026-04

## 结缔组织病并发肺孢子菌肺炎7例分析

【作者】 曹彬 王澎 王辉

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R519

【文献标识码】 B

肺孢子菌肺炎 (Pneumocystis pneumonia, PCP) 2年前被称为卡氏肺孢子虫肺炎 (Pneumocystis carinii pneumonia, PCP), 其病原菌过去一直被认为是一种原虫, 在发现其DNA结构与真菌非常接近后, 目前已经将PCP归类于真菌感染, 它是免疫缺陷患者严重并且致死性的感染, 它是艾滋病患者最重要的机会性感染之一<sup>[1]</sup>。另外, PCP还可以在接受免疫抑制剂治疗的其他免疫缺陷患者中出现(如: 恶性肿瘤, 器官移植)<sup>[2,3]</sup>。结缔组织病也是肺孢子菌感染的危险因素<sup>[4]</sup>, 但是其并发PCP的发病率较艾滋病低, 目前还没有大宗病例报道。本文介绍本院在2004年诊断的7例结缔组织病并发的PCP, 并对PCP发病前免疫抑制剂治疗情况、病人的临床表现、治疗和转归进行探讨。

### 1 研究方法和诊断标准

#### 1.1 研究方法

回顾性临床研究。

#### 1.2 研究时间

2004年2~11月。

#### 1.3 病例来源

皮肤科、免疫科、呼吸科、外科ICU、呼吸监护病房、普通内科、感染科。

#### 1.4 观察内容

年龄、性别、基础疾病、接受糖皮质激素和免疫抑制剂情况、临床表现、体格检查、血常规、淋巴细胞亚群、血气分析、胸X线、胸CT、肝肾功能、酶联免疫吸附法(ELISA)监测HIV抗体, 病人的治疗和预后。

### 1.5 结缔组织病的定义

系统性红斑狼疮 (SLE)、 皮炎、 ANCA 相关性血管炎参照美国风湿病协会的标准。

### 1.6 PCP 的诊断

取病人的气道分泌物(痰或支气管灌洗液), 经过消化, 六胺银染色, 在显微镜下观察(油镜, 放大 1 000 倍), 看到典型的卡氏肺孢子虫可以确诊。如果病人无痰, 则通过高渗(10%)盐水诱导排痰。

## 2 结果

### 2.1 病人一般情况

本组 7 例病人, 1 例男性, 6 例女性, 年龄 28 ~ 78 岁。基础疾病包括: SLE 2 例, 皮炎 2 例, 寻常天疱疮 1 例, ANCA 相关性血管炎 1 例, 非分化结缔组织病 1 例。在发生 PCP 前 1 ~ 3 个月均接受糖皮质激素治疗, 如果换算成强的松, 剂量均不小于 40mg/d; 除 1 例(例 4)病人外, 其他患者同时还接受一种或两种免疫抑制剂的治疗(见表 1)。

### 2.2 病人临床表现、实验室检查和影像学

发热是病人普遍存在的症状, 体温均在 38℃ 以上, 胸闷憋气症状在 7 例患者中也很突出。血气分析显示, 7 例患者均存在不同程度的低氧血症。相反, 咳嗽、咯痰症状不明显, 有 3 例患者无痰, 其他患者也仅有少量白痰。外周血白细胞计数可以正常, 也可以升高或减低, 但是, 淋巴细胞减低, 特别是 CD<sub>4</sub> 淋巴细胞减低是一个普遍现象。血清乳酸脱氢酶 (LDH) 异常升高是 PCP 感染者的一个重要特点。胸部 X 线、CT 检查显示: 所有患者均表现为双肺弥漫性间质、实质浸润影。所有患者均进行 HIV 病毒抗体检测, 结果阴性(见表 2)。

### 2.3 治疗和转归

7 例 PCP 中 5 例是院内感染, 这 5 例均收入 ICU 进行抢救和治疗, 均接受了气管插管和有创机械通气的治疗。5 例病人中 4 例死亡, 1 例痊愈。另 2 例 PCP 是社区感染, 这 2 例确诊后经过积极治疗均痊愈。确诊后的治疗方案为甲氧苄啶 (TMP) 640 ~ 1 280mg/磺胺甲噁唑 (SMZ) 3 200 ~ 6 400mg, 每天分 3 ~ 4 次口服。例 5 由于生前未确诊, 例 4 对磺胺类药物过敏, 所以这 2 例均未接受 TMP/SMZ 治

疗, 结果 2 例均死亡(见表 3)。

## 3 讨论

艾滋病患者并发肺部感染容易想到 PCP, 但是结缔组织病并发 PCP 的病例国内外报道不多, 内科医生对这种疾病的诊断、治疗和预后也了解不多<sup>[5]</sup>。我们在 2004 年 2 月成功救治了一位患寻常性天疱疮的病人, 其在住院期间并发严重肺部感染, 虽然接受了广谱抗生素联合治疗(头孢他啶 + 氟康唑 + 万古霉素), 但是病情没有好转, 反而很快出现呼吸衰竭, 行气管插管、机械通气治疗。当时我们考虑该患者不是一般的细菌感染, 想到了 PCP 的可能, 加用 TMP/SMZ 后, 病情很快得到控制, 最后成功脱机, 痊愈出院。

艾滋病是免疫缺陷病, 结缔组织病也是一类免疫功能异常的疾病。在结缔组织病的治疗过程中, 往往要使用糖皮质激素和免疫抑制剂。在这种情况下, 就容易发生机会性感染, 其中也包括 PCP。我们这组病人在 PCP 前 1 ~ 3 个月都接受了糖皮质激素治疗, 如果剂量换算成强的松, 均不小于 40mg/d; 除 1 例(例 4)病人外, 其他患者同时还接受一种或两种免疫抑制剂的治疗。我们认为这是造成 PCP 感染的可能原因。

PCP 的临床表现没有特异性, 从这组病人可以看出, 所有病人都有发热, 体温往往大于 39℃。呼吸道症状主要有干咳和呼吸困难, 气道分泌物很少, 但是气短、憋气的症状很重, 而且呼吸困难进行性加重, 均很快出现呼吸衰竭。7 例病人中 5 例需要有创机械通气治疗。PCP 早期临床症状不典型, 而且临床症状和体征不平行, 所以容易延误诊断。PCP 的胸部影像学有一定的特征, 典型的表现为双肺弥漫性间质浸润影, 部分可以有实变<sup>[6]</sup>。但是应该意识到早期 PCP 胸片甚至 CT 表现都可能正常, 影像学表现可以落后于临床症状。因此, 如果普通胸片检查无异常发现, 建议作胸部 CT, 特别是高分辨 CT, 以便发现早期 PCP。

PCP 的及时诊断和及时治疗是预后的关键。这组病人 3 例治疗成功(寻常天疱疮、未分化结缔组织病、SLE 各 1 例), 4 例死亡(ANCA 相关性血管炎 1 例,

表1 结缔组织病并发肺孢子菌肺炎7例病人一般情况

病例	年龄	性别	基础疾病	发生PCP前基础疾病患病时间	糖皮质激素治疗情况	免疫抑制剂治疗情况
1	50	女	寻常天疱疮	5个月	强的松龙 120mg/d, 1个月; 80~40mg/d, 1个月	硫唑嘌呤 100mg/d 2个月
2	78	男	ANCA 相关血管炎	2个月	强的松 60mg/d, 1个月	环磷酰胺 200mg qod, 1个月
3	36	女	皮炎炎	3个月	强的松 60mg/d, 1个月; 强的松龙 50mg/d, 1个月	硫唑嘌呤 100mg/d, 1个月; 环磷酰胺 200mg qod, 1个月
4	45	女	皮炎炎	2个月	强的松 20mg/d, 半个月; 氢化考的松 200mg/d, 半个月	无
5	74	女	SLE	2年	甲基强的松 40mg/d, 3个月	环磷酰胺 400mg/周, 3个月
6	37	女	非分化结缔组织病	4年	强的松 50mg/d, 3个月	环磷酰胺 400mg/周 + 硫唑嘌呤 100mg/d, 3个月
7	28	女	SLE	10年	强的松 40mg/d, 3个月	环磷酰胺 100mg/d + MTX 15mg/周, 3个月

表2 结缔组织病并发肺孢子菌肺炎7例病人临床表现、实验室检查和影像学

病例	体温 (°C)	咯痰	胸闷、憋气	动脉血氧分压 (mmHg)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	CD <sub>4</sub> 淋巴细胞 ( $/mm^3$ )	LDH (u/L)	HIV 抗体	胸片、胸部 CT
1	39	无痰	重	72.3( 储氧面罩 10L/min )	6.0	600( 恢复后 )	908	阴性	双肺弥漫性间质、实质浸润影
2	39.5	少量白痰	重	68.2( 鼻导管 10L/min )	10.8	15( 急性期 )	596	阴性	双肺弥漫性间质浸润
3	39.1	白稀痰, 量多	明显	58.8( 鼻导管 5L/min )	5.87	215( 急性期 )	829	阴性	双肺弥漫性斑片影, 部分实变
4	39	少量黄、白痰	重	48( 鼻导管 3L/min )	14.5	413	787	阴性	双肺弥漫性间质浸润, 右下肺实质浸润
5	39.3	无痰	明显	65( 鼻导管 5L/min )	14.2	未查	359	阴性	双肺弥漫性斑片影
6	38.3	少量白痰	明显	82( 鼻导管 2L/min )	2.6	未查	298	阴性	双肺弥漫性斑片影
7	39	无痰	明显	63( 鼻导管 2L/min )	4.73	45	251	阴性	双肺弥漫性间质、实质浸润影

表3 结缔组织病并发肺孢子菌肺炎7例病人的治疗和转归

病例	发病时间	院内感染/社区感染	确诊前抗生素治疗情况	确诊时间	是否收入ICU	是否有创机械通气	确诊后治疗	转归
1	2004.2.12	院内感染	头孢他啶 + 氟康唑 + 万古霉素	2004.2.20	是	是	TMP/SMZ 4片 qid 3周, 停硫唑嘌呤, 继续强的松 40mg/d	痊愈
2	2004.3.18	院内感染	美罗培南 + 氟康唑 + 万古霉素	2004.4.13	是	是	TMP/SMZ 4片 bid 2周, 停CTX, 继续甲基强的松龙 40mg/d	死亡
3	2004.3.24	院内感染	亚胺培南 + 氟康唑 + 万古霉素	2004.4.8	是	是	TMP/SMZ 3片 qid 2周, 氢化考的松 300mg/d	死亡
4	2004.5.20	院内感染 (外院)	美罗培南 + 氟康唑 + 丁胺卡那	2004.6.15	是	是	克林霉素 + 美罗培南, 甲强龙 40mg q8h	死亡
5	2004.6.2	院内感染 (出院后1天)	亚胺培南 + 克林霉素 + 万古霉素	2004.6.16	是	是	生前未确诊	死亡
6	2004.7.15	社区感染	左氧氟沙星 + 头孢曲松 + 阿奇霉素	2004.8.11	否	否	TMP/SMZ 4片 bid 2周, 强的松 40mg/d	痊愈
7	2004.10.21	社区感染	亚胺培南 + 氟康唑 + 万古霉素	2004.10.26	否	否	TMP/SMZ 4片 bid 2周, 强的松 80~60mg/d	痊愈

皮炎2例, SLE 1例)。除了基础疾病不同外, 延误诊断是死亡的主要原因。

对肺孢子菌有效的药物有 TMP/SMZ、克林霉素和氨苯砞、伯氨喹、喷他脒<sup>[1]</sup>。其中 TMP/SMZ 的效果最好, 应用也最广。这组病人中 3 例痊愈患者均接受了 TMP/SMZ 治疗, 剂量为 TMP 640 ~ 1 280mg/SMZ 3 200 ~ 6 400mg, 每天分 3 ~ 4 次口服, 总疗程 3 周。另 1 例病人因为对磺胺药物过敏, 选择了克林霉素, 但是治疗无效死亡。因为治疗 PCP 时, TMP/SMZ 用量大, 要警惕药物副反应, 主要有皮疹、肾损害和肝损害。用药时要嘱咐病人多饮水, 加强支持治疗, 监测肝、肾功能。对于有明显低氧血症的 PCP 患者 (吸气时动脉氧分压 < 60mmHg), 在积极治疗肺孢子的同时加用糖皮质激素 (相当于强的松 60mg/d), 可以改善病人的预后<sup>[7]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. NEJM 2004, 350 (24) 2487 ~ 2498
- [2] Le Clair RA. Descriptive epidemiology of interstitial pneumocystis pneumonia. AM Rev Respir Dis, 1968, 99: 137 ~ 145
- [3] Walzer PD, Perl DP, Krogsta DJ, et al. Neumocystis carinii pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic and clinical features. Ann Intern Med, 1974, 80: 83 ~ 89
- [4] Godeau B, Coutant - perronne V, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease report of 34 cases. J Rheumatol, 1994, 21: 246 ~ 251
- [5] 陈国强, 张红卫, 等. 系统性红斑狼疮并发卡氏肺孢子虫肺炎二例并文献复习. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(3): 153
- [6] DeLorenzo JG, Huang CT, Maguire GP, et al. Roentgenographic patterns of pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest, 1987, 91: 323 ~ 327
- [7] Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non - HIV pneumocystis carinii pneumonia. Chest, 1998, 113: 1215 ~ 1224

文章编号: 1672 - 3384(2005) - 05 - 0029 - 07

## 器官移植患者用药的药物相互作用

【作者】 赵彩芸 肖永红

北京大学临床药理研究所 (北京 100083)

【中图分类号】 R969.2

【文献标识码】 B

由于器官移植技术、移植免疫基础以及各种免疫抑制剂的研究进展, 器官移植已成为临床治疗器官功能衰竭的有效治疗手段。在器官移植中, 不可避免地要将免疫抑制剂、抗感染药物以及其他维持移植器官功能的药物合并使用, 以致发生药物间的相互作用。本文就器官移植患者临床主要用药 (免疫抑制剂与抗感染药物) 间的相互作用加以阐述。

### 1 药物相互作用机制

药物的相互作用包括药物在体内与体外的相互作用。

#### 1.1 药物在体外的相互作用

是指药剂学方面的相互作用, 通过药物间直接

的化学或物理性相互作用而使药物的性质或作用发生改变, 即“药物配伍禁忌”, 这种体外的药物相互作用可以通过改变给药方式加以避免。

#### 1.2 药物在体内的相互作用

是指药物进入体内后药物间所产生的药物动力学和药效动力学的相互影响, 从而使药物在体内的药理作用出现增强、减弱或改变的现象。主要包括:

##### 1.2.1 药代动力学方面的相互作用 ①影响药物的

吸收, 包括离子的作用、pH 的影响、食物的影响、吸附作用、胃肠运动的影响等。如制酸药、抗胆碱药、H<sub>2</sub>受体阻滞剂及奥美拉唑等, 可减少胃酸分泌, 使胃内 pH 升高, 而影响某些同用口服抗菌药物