论著

文章编号:1000-5404(2007)22-2124-04

苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的合成

覃容欣,罗圣霖,周向东 (第三军医大学医学检验系药学院药物化学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 高效合成目标分子苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯。**方法** 以1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料,经过保护、硝化、巯代、环合和脱保护5步反应,合成目标分子。**结果** 以45.8%的总收率合成目标分子。**结论** 高效合成了苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯。本方法具有合成路线短、选择性好和合成效率高等特点。

关键词: 苔藓蒽噻吩;苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯;1,8-二羟基-9,10-蒽醌;区域选择性硝化

中图法分类号: R914 **文献标识码:** A

Highly efficient synthesis of methyl bryoanthrathiophene-1-carboxylate

QIN Rong-xin, LUO Sheng-lin, ZHOU Xiang-dong (Department of Medicinal Chemistry, College of Medical Laboratory, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the synthesis of methyl bryoanthrathiophene-1-carboxylate with high efficiency. Methods Target compounds were synthesized from 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone *via* 5 steps including protecting, nitration, methyl mercaptoacetate substitution, intramolecular Aldol reaction and deprotecting. Results Target molecule was synthesized in the total yield of 45.8%. Conclusion Our synthesis of methyl bryoanthrathiophene-1-carboxylate is characterized by short synthetic route, high selectivity and high efficiency.

Key words: bryoanthrathiophene; methyl bryoanthrathiophene-1-carboxylate; 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone; regioselective nitration

1993年,Shindo等[1]第1次在海洋天然产物中发现具有6H-蒽[1,9-bc]噻吩环系结构的化合物:苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1(5,7-二羟基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)和苔藓蒽噻吩-1-甲醇(5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩),经波谱分析和X-ray单晶衍射确定其结构。2002年,Jeong等[2]以生物活性为导向,从苔藓虫(*Watersipora subtorquata*)中又分离得到苔藓蒽噻吩(5,7-二羟基-1-甲基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)和苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1,发现苔藓蒽噻吩具有很好的血管生成抑制作用,其活性是苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1的44倍。因此,苔藓蒽噻吩有望成为新的抗肿瘤药物。由于苔藓蒽噻吩类化合物的天然来源极为有限,化学合成也少见报道,因此,苔藓蒽噻吩类化合物的合成成为新型抗肿瘤药物研究的基础。而苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1的合成是苔藓蒽噻吩类化合物合成的关键。

本研究以廉价易得的1,8-二羟基-9,10-蒽醌2为原料,高效合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1,旨在为设计合成苔藓蒽噻吩一类化合物打下基础。

1 实验步骤

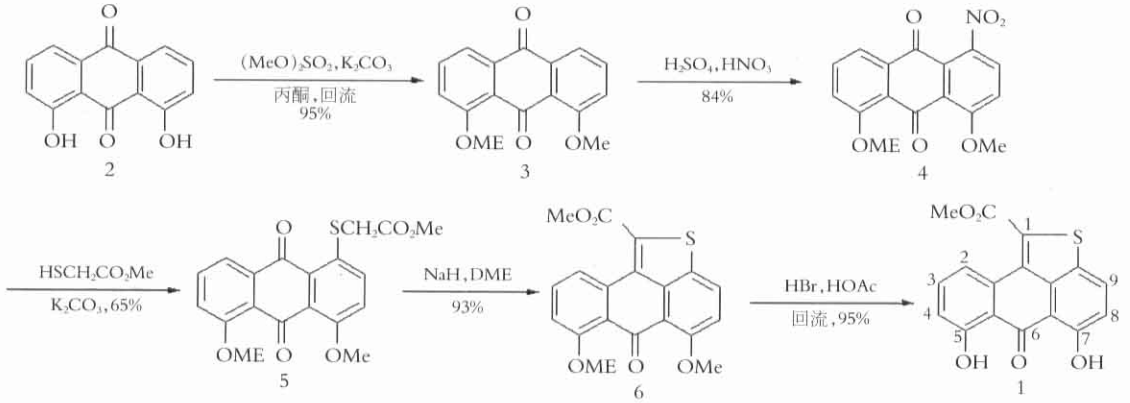
所有反应均以薄层层析跟踪,使用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂所生产的高效薄层层析硅胶板(型号CF-254),磷钼酸、钼酸铵、高锰酸钾或碘显色。快速层析用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂生产的层析硅胶(10~40 μm),层析用石油醚均为分析纯(60~90 ℃)。四氢呋喃使用前用钠丝预处理,用时均在氮气保护下以钠和二苯甲酮回流至蓝色蒸出待用。二氯甲烷以氢化钙回流数小时后蒸出待用。熔点用上海精密科学仪器有限公司生产的WRR熔点仪测定,所有熔点均未校正。所有化合物^{1}HNMR和^{13}CNMR由美国Varian公司生产的Mercury Plus-400核磁共振谱仪测定,四甲基硅烷(TMS)作内标。质谱(MS)由HP5989A型质谱仪测定。红外光谱(IR)由Testscan Schimadzu FTIR 8000 series测定。合成路线见图1。

基金项目:国家自然科学基金(30472078)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30472078)

作者简介:覃容欣(1982-),女,重庆市人,壮族,硕士,助教,主要从事苔藓蒽噻吩及其类似物的合成方面的研究,现在本校药学院药理学教研室。电话:(023)68753833, E-mail: michel_0415@163.com

通讯作者:周向东,电话:(023)68753701,E-mail:zhxd@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2007-05-16;修回日期:2007-09-11



1：苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯；2：1,8-二羟基-9,10-蒽醌；3：1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌；4：1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌；5：1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌；6：5,7-二甲氧基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩

图 1　苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的合成路线　（总收率为 45.8%）

1.1　1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌 3 的合成

在 1 000 ml 三颈瓶中加入 58 g 碳酸钾（420 mmol），10 g 1,8-二羟基-9,10-蒽醌 2（42 mmol），500 ml 丙酮，搅拌加热至 58 ℃，滴入 20 ml 硫酸二甲酯（211 mmol），回流 20 h。薄层层析监测，反应完毕后，趁热过滤，滤饼倒入大量 5% 稀酸液中，有黄色沉淀析出，过滤，滤饼用清水洗涤，合并滤饼和有机滤液经减压除去溶剂所得黄色针状晶体共 10.62 g（39.63 mmol），收率 95%。熔点：223.8 ~ 224.8 ℃；^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：4.013（s, 6H, 1,8-OCH_3），7.316（d, 2H, J = 8Hz, 2,7-H），7.641（t, 2H, J = 8 Hz, 3,6-H），7.848（d, 2H, J = 8 Hz, 4,5-H）；^{13}CNMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：56.518（1, 8-OCH_3），118.018（2,7-C），118.902（4,5-C），124.012（1a, 8a-C），133.877（3,6-C），134.746（4a,5a-C），159.431（1,8-C），184.002（9, 10-C）；EI-MS（m/z）：269（M + 1）；IR（cm^{-1}）：1 662.5, 1 587.3；UV（EtOAc）：λ_{max} 378.0 nm。

1.2　1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌 4 的合成

在 250 ml 圆底烧瓶中加入 120 ml 98% 浓硫酸和 5.312 g 1,8-二甲氧基-9,10 蒽醌 3（19.82 mmol），滴入 6.1 ml 混合酸（体积比：98% H_2SO_4∶68% HNO_3 = 4∶1），0 ~ 5 ℃反应。薄层层析监测，反应结束后，将反应液滴入大量冰水中，有大量黄色沉淀析出，用二氯甲烷萃取至水相无颜色，饱和氯化钠洗涤，减压除去溶剂，干燥，得黄色固体 5.600 g，丙酮重结晶，得黄色针状晶体 5.21 g（16.65 mmol），收率 84%。熔点：238.0 ~ 238.9 ℃；^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：4.023（s, 3H, 1-OCH_3），4.071（s, 3H, 8-OCH_3），7.311（d, 1H, J = 8.4 Hz, 7-H），7.344（dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 3-H），7.676（t, 1H, J = 8 Hz, 6-H），7.727（d, 1H, J = 8.8 Hz, 5-H），7.739（dd, 1H, J = 8 Hz, 0.8 Hz, 2-H）；^{13}CNMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：56.537（8-OCH_3），57.051（1-OCH_3），116.863（7-C），118.284（2-C），119.027（5-C），123.021（8a-C），123.875（1a-C），127.982（5a-C），128.314（6-C），134.582（4a-C），134.651（3-C），141.872（4-C），159.222（8-C），160.769（1-C），180.588（9-C），181.388（10-C）；ESI-MS（m/z）：314（M + H）；IR（cm^{-1}）：1 678.0, 1 587.3；UV（EtOAc）：λ_{max} 379.0 nm。

1.3　1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌 5 的合成

在 250 ml 三颈瓶中加入 4 g 碳酸钾（29.0 mmol）后，真空火焰干燥，冷却至室温，氮气保护下加入 20 ml 新蒸四氢呋喃和 3.05 ml 巯基乙酸甲酯（33.5 mmol），室温搅拌 5 ~ 8 min 后，滴入用 200 ml 四氢呋喃溶解的 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌 4（9.58 mmol）3 g，滴加完毕后，于 55 ℃反应。薄层层析监测，反应结束，过滤，减压除去溶剂，油状物用乙酸乙酯重结晶，得橙黄色颗粒状晶体 2.33 g（6.25 mmol），收率 65%。熔点：181.1 ~ 182.2 ℃；^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：3.745（s, 3H, CO_2Me-H），3.749（s, 2H, SCH_2-H），3.990（s, 3H, 1-OCH_3），3.998（s, 3H, 8-OCH_3），7.251（dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 3-H），7.304（d, 1H, J = 9.2 Hz, 7-H），7.612（t, 1H, J = 8 Hz, 6-H），7.642（d, 1H, J = 8 Hz, 5-H），7.808（dd, 1H, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2-H）；^{13}CNMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：34.725（SCH_2-C），52.635（Me-C），56.392（1-OMe），56.674（8-OMe），117.320（7-C），118.867（2-C），118.913（5-C），123.109（8a-C），125.563（1a-C），130.082（5a-C），130.132（6-C），132.608（4a-C），133.946（3-C），134.872（4-C），156.737（8-C），158.795（1-C），169.987（CO_2Me-C），182.665（9-C），184.124（10-C）；EI-MS（m/z）：372（M^+），325, 299, 284；IR（cm^{-1}）：1 732.0, 1 670.2, 2 980.0；UV（EtOAc）：λ_{max} 446.0 nm。

1.4　5,7-二甲氧基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 6 的合成

在 250 ml 圆底烧瓶中加入 500 mg 1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌 5（1.34 mmol）和 100 ml 二甲氧基乙烷，升温至回流，待其溶解后加入 65 mg 70% NaH（2.708 mmol），搅拌反应，薄层层析监测，反应结束后，冷却至室温，冰浴搅拌下加入冰水，黄色沉淀析出，二氯甲烷提取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得黄色固体 0.441 g，乙酸乙酯重结晶，得橙黄色针状晶体 430 mg（1.125 mmol），收率 93%。熔点：207.3 ~ 208.1 ℃；^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ_{ppm}：4.012（s, 3H, CO_2Me-H），4.044（s, 3H, 7-OCH_3），4.100（s, 3H, 5-OCH_3），7.141（d, 1H, J = 8.4 Hz, 4-H），7.371（d, 1H, J =

8.4 Hz, 8-H), 7.583(t, 1H, J=8.4 Hz, 3-H), 7.997(d, 1H, J=8.8 Hz, 2-H), 8.492(dd, 1H, J_1=7.6 Hz, J_2=0.4 Hz, 9-H); ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 53.165 (CO_2Me-C), 56.484(7-OMe), 56.888(5-OMe), 113.445(8-C), 114.409(2-C), 118.631(6a-C), 120.033(4-C), 122.415(5a-C), 127.586(9-C), 129.293(1-C), 131.351(9a-C), 131.930(1b-C), 132.818(3-C), 133.077(9b-C), 138.953(1a-C), 159.287(7-C), 160.921(5-C), 163.848(CO_2Me-C), 182.554(6-C); ESI-MS(m/z): 355(M+1); UV(EtOAc): λ_{max} 407.0、336.9 nm。

1.5 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1的合成

在50 ml圆底烧瓶中加入500 mg 5,7-二甲氧基-1-甲氧羰酰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩6(1.41 mmol),30 ml乙酸,升温至回流,溶解后滴加4 ml 40%氢溴酸(4.23 mmol),回流反应,薄层层析监测反应结束后,冷却至室温,有大量红色固体析出,抽滤,滤饼用清水洗涤,烘干,得红色固体437 mg(1.34 mmol)。收率95%。熔点:227.5 ~ 231.1 ℃; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 4.05(s, 3H, CO_2Me-H), 7.121(dd, 1H, J_1=7.6 Hz, J_2=1.2 Hz, 4-H), 7.262(d, 1H, J=7.6 Hz, 8-H), 7.674(t, 1H, J=8 Hz, 3-H), 8.020(d, 1H, J=8.8 Hz, 2-H), 8.859(dd, 1H, J_1=7.6Hz, J_2=0.8Hz, 9-H), 12.362(s, 1H, 7-OH), 13.131(s, 1H, 5-OH); ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 53.279(1-Me-C), 111.238(6a-C), 115.137(5a-C), 118.753(8-C), 119.420(2-C), 120.094(4-C), 128.668(1-C), 129.937(9a-C), 131.008(9-C), 132.746(1b-C), 134.030(9b-C), 136.518(3-C), 137.151(1a-C), 163.181(7-C), 163.269(5-C), 163.905(1-CO_2-C), 190.732(6-C); EI-MS: 326(M^+), 295, 268; IR(cm^{-1}): 1 716.5, 1 606.6; UV(EtOAc): λ_{max} 450 nm。

2 结果

本合成方法以1,8-二羟基-9,10-蒽醌2为原料,通过对1,8-二羟基-9,10-蒽醌2中的羟基保护,以提高硝化反应的区域选择性和收率,最终以45.8%的高收率合成目标分子苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1。

3 讨论

2000年,Kelly等[3]报道了化合物苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1(5,7-二羟基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)的合成,以5,8-二羟基萘-1,4-二酮为原料,通过甲磺酰氯对两个羟基进行选择性单一保护后,Diels-Alder反应成环构建蒽醌骨架的关键中间体,再通过与巯基乙酸甲酯作用,进行芳环上的亲核取代反应,分子内Aldol缩合反应合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1,由于原料不易获得,Diels-Alder反应收率较低,其合成路线总收率仅为6.63%,不易大量合成。

我们设计新的合成路线中,由于1,8-二羟基-9,10-蒽醌2直接硝化,4-单硝化产物选择性差,收率低,文献[3,4]中报道仅为15% ~31%。这可能是因为1,8-二羟基-9,10-蒽醌2的溶解性极差,不溶于有机溶剂,又不溶于水,呈非均相反应,羟基为邻、对位定位基团,硝化反应既有羟基邻位硝化产物,又有羟基邻对位双硝化产物的生成,导致硝化反应的区域选择性差。为提高硝化反应的区域选择性和收率,拟通过对1,8-二羟基-9,10-蒽醌2的两个羟基进行甲基保护,利用1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌3中两个甲氧基对邻位的位阻效应和对位的供电效应协同作用,以提高4-单硝化反应的区域选择性,进而提高收率。因此,以1,8-二羟基-9,10-蒽醌2为原料,以丙酮作为溶剂,在碳酸钾碱性条件下,与硫酸二甲酯作用,反应回流72 h,以95%的收率得到1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌3[5]。

1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌3溶于浓硫酸,在冰水浴下(0 ~5 ℃),滴加混合酸(98%硫酸和68%硝酸体积比为4∶1),反应1 h,以84%的收率高选择性的获得4-单硝化产物1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌4,其选择性和收率比未保护的1,8-二羟基-9,10-蒽醌2有明显提高,大大高于文献报道的收率[3,4]。

按文献[3,6,7]的方法,以四氢呋喃为溶剂,碳酸钾作碱,巯基乙酸甲酯为亲核试剂对1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌4进行芳环上的亲核取代反应,于室温至55 ℃,搅拌24 h,以65%的收率获得化合物1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5,高于文献报道的收率55%[3]。

按文献[3,6,7]的方法,以1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5为底物,拟利用甲醇钠作碱夺巯基乙酸甲酯的α-质子以后,形成碳负离子,对10-羰基进行分子内的Aldol缩合反应,形成环合产物6。将金属钠加入甲醇中,生成甲醇钠,再将1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5加入该体系中,升温至回流,反应2 h,仅以7%的收率得到环合产物6,而以86%的收率获得1-甲氧酰羰基发生水解的产物,5,7-二甲氧基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩。这可能是因为当1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5的两个羟基被甲基保护以后,甲醇钠作碱,尽管可以夺取巯基乙酸甲酯中的α-H,同时也使1-甲氧酰羰基水解成酸。为防止水解,提高环合产物6的收率,将碱换成水解能力弱的氢化钠,溶剂改为二甲氧基乙烷,增加其溶解性,以提高环合反应的收率。结果,1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5以氢化钠作碱,二甲氧基乙烷作溶剂,回流反应4 h,以93%收率获得环合产物6,即5,7-二甲氧基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩6,熔点:207.3 ~ 208.1 ℃,其结构为^{1}HNMR、^{13}CNMR、MS、IR、UV等证实。

最后,我们以环合产物6为原料,以醋酸为溶剂,40%的氢溴酸为去甲基化试剂,回流反应3 h,以95%

的收率得到目标分子苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1，熔点：227.5～231.1 ℃。文献[3]报道，其熔点为230～235 ℃。其结构为^{1}HNMR、^{13}CNMR、MS、IR、UV等证实。

综上所述，本研究以1,8-二羟基-9,10-蒽醌2为原料，以区域选择性的硝化反应为关键步骤，经5步反应，以45.8%的总收率合成目标分子。其中1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌4和1,8-二甲氧基-4-巯基乙酸甲酯-9,10-蒽醌5及5,7-二甲氧基-1-甲氧羰酰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩6为新化合物。这条路线具有选择性高、收率高、条件温和、易于放大生产的特点，为设计合成苔藓蒽噻吩类化合物，进一步开展其生物活性研究打下了基础。

（致谢：感谢本教研室蒋文、陈双全老师提供核磁共振氢谱和碳谱的测定，徐长荣老师对实验的指导和帮助！）

参考文献：

[1] Shindo T, Sato A, Kasanuki N, *et al*. 6H-anthra[1,9-bc]thiophene derivatives from a bryozoan, Dakaira subovoidea[J]. Experientia, 1993, 49: 177－178.

[2] Jeong S J, Higuchi R, Miyamoto T, *et al*. Bryoanthrathiophene, a New Antiangiogenic Constituent from the Bryozoan Watersipora subtorquata (d' Orbigny, 1852)[J]. J Nat Prod, 2002, 65(9): 1344－1345.

[3] Kelly T R, Fu Y, Sieglen J T, Jr., *et al*. Synthesis of an orange anthrathiophene pigment isolated from a Japanese bryozoan[J]. Org Lett, 2000, 2(15): 2351－2352.

[4] Antonello C, Uriarte E, Palumbo M. Diethylaminopropionamido-hydroxy-anthraquinones as potential anticancer agents: synthesis and characterization[J]. Arch Pharm (Weinheim), 1989, 322 (9): 541－544.

[5] Sereda G A, Akhvlediani D G. Methylation of 1,8-dihydroxy-9, 10-anthraquinone with and without use of solvent-free technique[J]. Tetrahedron Letters, 2003, 44(15): 9125－9126.

[6] Krollpfeiffer F, Schneider K L, Wibner A. über Sulfoniumsalze als Zwischenprodukte bei Synthesen von Thionaphthen-derivaten (Ⅱ. Mitt.)[J]. Justus liebigs Ann Chem, 1950, 566(2): 139－150.

[7] Fries K, Schurmann G. über Anthrachinonyl-schwefelchloride[J]. Chemische Berichte, 1919, 52(11): 2170－2181.

（编辑 王 红）

文章编号：1000-5404(2007)22-2127-01

个案与短篇

组织胞浆菌病1例

罗 静，孔佩艳，彭贤贵 （第三军医大学新桥医院血液科，重庆 400037）

1 临床资料

患者，男性，28岁，因“不规则发热、全血细胞进行性下降2个月”，于2006-11-09入院。查体：体温38.8 ℃，脉搏98次/min，呼吸25次/min，血压140/86 mmHg，中度贫血貌，皮肤巩膜轻度黄染，双颈部、腹股沟可扪及数个黄豆大小的淋巴结，质韧，无触痛。心肺无异常。腹平软，肝脾肋下可及，肾区无扣痛，双下肢凹陷性水肿。辅助检查，血常规：白细胞1.41×10^9/L，血红蛋白74 g/L，PLT 30×10^9/L；肝功：总蛋白50.5 g/L，白蛋白25 g/L，总胆红素23.1 μmol/L，直接胆红素16.6 μmol/L；腹部B超提示：肝大，脾大，腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大。诊断：发热待查。院外经抗生素治疗无效，体温在38～40 ℃范围内波动。病程中进行性消瘦，全血细胞进行性下降。11月10日在本院行骨髓穿刺涂片，瑞氏染色，结果显示：骨髓增生活跃，粒系占54.5%，红系占24%，粒红巨三系细胞形态正常，全片观察组织细胞明显增多，占7.5%，泡沫样、单核样组织细胞及巨噬细胞易见，吞噬细胞可见吞噬颗粒、血小板现象。部分吞噬细胞内吞噬有细胞体，大小约3 μm，细胞质丰富，呈橘红色、紫红色的小核多偏向一侧，呈3～10个分布的物质，考虑为“黑热病”。随后其骨髓经本校病原生物学教研室鉴定，原查出的利杜体实为荚膜组织胞浆菌。

确诊后给予氟康唑400 mg/d静脉滴注，大蒜素40 mg/d口服，同时加强升白细胞、止血、纠正水的电解质紊乱及低蛋白血症等对症支持治疗。治疗5 d后，患者的肝、脾缩小，但脾脏仍能触及；10 d后体温下降，14 d后肝功好转，胆红素下降，血常规恢复正常。20 d后改为口服三维康200 mg/d，共2个月。2个月后患者于本院门诊随访，肝功、血象正常，腹部B超提示脾脏轻度增大。

2 讨论

组织胞浆菌病是由荚膜组织胞浆菌所引起的一种深部真菌感染，主要经呼吸道传播，引起肺部感染，严重者侵犯单核吞噬细胞系统致播散型组织胞浆菌病[1]。该病的主要传染源为禽类动物，主要表现为持续发热及多器官受累，如肝、脾、淋巴结等。

组织胞浆菌病临床少见，主要散布于温带地区，多见于北美，近年国内也偶有报道[2]。大多数患者的症状主要表现为肺部感染，少数表现为肺外。确诊依据主要是骨髓或血片中查到组织胞浆菌。患者无流行病学史，主要以肺外症状为主要表现，骨髓涂片见大量组织胞浆菌，且已累及肝、脾等器官，故诊断为播散型组织胞浆菌病。本病与黑热病的临床表现极为相

（下转2130页）

作者简介：罗 静（1981－），女，四川省武胜县人，医师，主要从事血液学方面的研究。电话：(023)68774309
通讯作者：孔佩艳，电话：(023)68774609
收稿日期：2007-03-10；修回日期：2007-05-31