参考文献：

[1] Deisingh A K, Thompson M. Strategies for the detection of *Escherichia coli* O157: H7 in foods[J]. J Appl Microbiol, 2004, 96(3): 419 – 429.

[2] Jing G, Polaczyk A, Oerther D B, *et al*. Development of a microfluidic biosensor for detection of environmental mycobacteria[J]. Sens Actuators B Chem, 2007, 123(1): 614 – 621.

[3] Chen Z, Mauk M G, Wang J, *et al*. A microfluidic system for saliva-based detection of infectious diseases[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1098: 429 – 436.

[4] Ikeda M, Yamaguchi N, Tani K, *et al*. Rapid and simple detection of food poisoning bacteria by bead assay with a microfluidic chip-based system[J]. J Microbiol Methods, 2006, 67(2): 241 – 247.

[5] Beyor N, Seo T S, Liu P, *et al*. Immunomagnetic bead-based cell concentration microdevice for dilute pathogen detection[J]. Biomed Microdevices, 2008, 10(6): 909 – 917.

[6] Lee W C, Lien K Y, Lee G B, *et al*. An integrated microfluidic system using magnetic beads for virus detection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 60(1): 51 – 58.

[7] Lee S J, Park J S, Im H T, *et al*. A microfluidic ATP-bioluminescence sensor for the detection of airborne microbes[J]. Sens Actuators B Chem, 2008, 132(2): 443 – 448.

[8] 刘长春，崔大付，王 利. 聚二甲基硅氧烷微流体芯片的制作技术[J]. 传感器技术，2004，23(7)：77 – 80.

[9] 孟 斐，陈恒武，方 群，等. 聚二甲基硅氧烷微流控芯片的紫外光照射表面处理研究[J]. 高等学校化学学报，2002，23(7)：1264 – 1268.

[10] Yang L, Banada P P, Chatni M R, *et al*. A multifunctional micro-fluidic system for dielectrophoretic concentration coupled with immunocapture of low numbers of Listeria monocytogenes[J]. Lab Chip, 2006, 6(7): 896 – 905.

[11] 黄 辉，郑小林，蒲晓允. 微流控芯片技术在生物学中的应用[J]. 重庆医学，2006，35(10)：950 – 952.

[12] Xia N, Hunt T P, Mayers B T, *et al*. Combined microfluidic-micromagnetic separation of living cells in continuous flow[J]. Biomed Microdevices, 2006, 8(4): 299 – 308.

（编辑 汪勤俭）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2009)10-0890-01

类风湿性关节炎肺损伤合并侵袭性肺曲霉病1例

席学莉[1]，卢冰冰[2]，高占成[2]（[1]贵阳医学院附属医院呼吸内科，贵阳 550004；[2]北京大学人民医院呼吸内科，北京 100044）

患者，男性，68岁。因间断咳嗽30 d，发热14 d于2007年3月7日入院。患者8年前被我院确诊为“类风湿关节炎”，半年前曾服“来氟米特、甲氨碟呤”等免疫抑制剂治疗。查体：双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音，双侧尾指和无名指第1指间关节压痛，关节无明显肿胀，左侧手腕屈伸活动减弱，余各系统检查无异常。辅助检查：血常规示白细胞 16.61×10^9/L，中性粒细胞77.11%，血沉81 mm/h，结核菌素试验阳性。免疫学检查：抗环瓜氨酸肽抗体阳性，抗角蛋白抗体可疑阳性，类风湿因子175 IU/ml（正常值0～30 IU/ml），中性粒细胞细胞质抗体（ANCA）阴性，C反应蛋白151 mg/L（正常值<7.90 mg/L）。多次痰查结核杆菌阴性，支气管镜示左上叶支气管黏膜炎症改变，未见其他异常。

入院胸部CT示双肺上叶感染，左上肺坏死性肺炎，考虑感染性发热，予亚胺培南治疗5 d，仍发热、咳嗽、咳痰，复查胸部CT示左上肺大片实变，左上肺空洞形成。患者逐渐出现明显喘憋，胸片左肺呈“白肺”，右肺病变也明显加重，动脉血气分析（FiO_2 50%）示pH 7.49，$p(CO_2)$ 31 mmHg，$p(O_2)$ 47 mmHg，HCO_3^- 23.6 mmol/L，SaO_2 86%，氧合指数96 mmHg，病情进展为“急性呼吸窘迫综合征（ARDS）”，给予有创机械通气，抽血送检北大医院做半乳甘露聚糖抗原（GM）试验阳性，诊断侵袭性肺曲霉病，给予两性霉素B脂质体抗真菌治疗（150 mg/d），体温逐渐降为正常，呼吸窘迫改善，血气分析示氧合指数明显改善。机械通气中，多次支气管镜检查均可吸出大量脓痰，痰培养示金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌，痰真菌培养阴性，诊断为“呼吸机相关性肺炎”，根据药敏选用抗生素治疗。经抗真菌、抗细菌治疗，患者一般状态明显改善，氧合指数360 mmHg，肺内病灶明显吸收，遂脱机。撤机1周后，患者再次出现发热、咳嗽、喘弊加重，复查胸部CT示双肺弥漫渗出性改变，结合患者出现多关节疼痛，考虑风湿免疫肺损伤。给予激素治疗，上述症状明显改善。由于患者合并真菌性肺炎，激素剂量宜小，甲泼尼龙24 mg/d，加用环磷酰胺（CTX）200 mg/d，静脉滴注隔日治疗，继续两性霉素B治疗，上述症状好转，序贯口服甲泼尼龙、CTX和伏立康唑联合治疗，随访病情稳定，胸部CT仅左上肺残留空洞，双肺的渗出性病变基本吸收。

讨论

自从1935年Hamman和Rich 2位学者首次描述弥漫性特发性肺间质纤维化以来，目前已发现有200多种与间质性肺病相关的病因，其中主要有结缔组织病，如类风湿关节炎、系统性硬化症、原发干燥综合征等。由于长期或大剂量使用糖皮质激素、免疫抑制剂和细胞毒药物，免疫功能低下，很容易发生肺部感染。研究表明肺间质病变有免疫功能低下者，感染因素占第

（下转909页）

作者简介：席学莉，女，河南省洛宁县人，副主任医师，主要从事呼吸系统疾病方面的研究。E-mail：xixueli2664@sina.com

通信作者：高占成，E-mail：gaozhancheng5446@163.com

收稿日期：2009-02-02；修回日期：2009-03-01

行环氧开环,反应较为复杂。分析文献[4],化合物 7 的 3-OH 用乙酰基(Ac-)保护时,能够顺利进行环氧开环反应,说明 24-酮在环氧开环反应条件下是稳定的,推测可能是 THP 保护基在环氧化反应的过氧酸条件下不稳定。于是,用 PPTS 脱掉 THP 保护基,以 97% 的收率得到化合物 7;化合物 7 在室温下,经 MCPBA 环氧化后,水冰浴下用丙酮 - 高氯酸 - 水直接进行环氧、开环,两步一锅,以 94% 的收率得化合物 8;化合物 8 再经 Wittig 试剂亚甲基化以 79% 的收率得目标化合物 1, 熔点: 235 ~ 237 ℃(文献[4]熔点: 237 ~ 239 ℃); $[\alpha]_D^{20} = -3.6°$(c, 0.8, Pyridine) [文献[4] $[\alpha]_D^{20} = -4.5°$(c, 0.2, Pyridine)]。MS(m/z)峰 432 为化合物 1 的分子离子峰(M^+);^{1}HNMR 的吸收峰 δ_{ppm} 为 4.631 和 4.692(br, each 1H, 28-H_2),表明末端双键特征吸收峰,^{13}CNMR 的吸收峰 δ_{ppm} 为 156.914(24-C, =C=)和 107.153(28-C, =C=CH_2)分别表明四取代和末端双键的存在,IR 显示羰基吸收峰(C=O)波数为 1 708.8 cm^{-1} 消失,出现双键特征吸收峰波数为 1 641.3 cm^{-1} 和末端双键特征吸收峰波数为 3 078.2 cm^{-1},应证了 $\triangle^{24(28)}$ 末端双键的存在。

至此,我们以猪去氧胆酸甲酯为原料,$\triangle^5$-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮为关键中间体,格氏试剂异丙基化为关键步骤,经 7 步反应以 53% 的总收率得到了目标分子 1,优于文献收率(31.3%)[4]。

本合成路线原料廉价易得,合成路线短,总收率高,各步反应条件温和,反应产物均为固体,易于放大,且完整地利用了猪去氧胆酸的侧链,符合原子经济性。

(致谢:感谢重庆邮电学院衡林森老师在比旋光度测定,重庆市中药研究院罗维早教授、王海军老师在质谱、红外等波谱测定方面给予的帮助!)

参考文献:

[1] Bortolotto M, Braekman J C, Daloze D, *et al*. Chemical studies of marine invertebrates Ⅹ Ⅷ. Four novel polyhydroxylated steroids from Sinularia dissecta [J]. Bull Soc Chim Belg, 1976, 85(1): 27 - 34.
[2] 张广文, 马祥全, 苏镜娱, 等. 扁窦形短指软珊瑚中的多羟基甾醇[J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2003, 42(5): 51 - 53.
[3] Mizobuchi S, Miki W. Antifouling Agent: Japanese, Patent 05310515 [P]. 1993.
[4] 陆伟刚, 苏镜娱, 曾陇梅. 24-亚甲基-胆甾烷-3β,5α,6β-三醇的合成[J]. 应用化学, 2002, 19(5): 471 - 473.
[5] 郑　辉, 徐长荣, 周向东. 新型 LXRs 配体——环氧胆烷酸甲酯一类物的化学合成[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(9): 1091 - 1093.
[6] 岳娟娟, 周向东. 海洋天然产物 24-亚甲基胆固醇的高效合成[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(7): 621 - 624.
[7] Romero-Avila M, de-Dios-Bravo G, Mendez-Stivalet J M, *et al*. Synthesis and biological activity of furostanic analogues of brassinosteroids bearing the 5α-hydroxy-6-oxo moiety[J]. Steroids, 2007, 72(14): 955 - 959.

(编辑　汪勤俭)

(上接 890 页)

1 位,非感染因素占第 2 位,故对于免疫功能低下者,首先要考虑或排除感染因素;在感染因素中,呼吸道真菌感染的发病率逐年增高,尤其是有免疫缺陷的患者,呼吸道真菌感染的及时诊断和治疗是非常困难的,相对应的与这些感染相关的病死率也非常高[1,2]。侵袭性肺真菌病的诊断比较困难,由于其临床体征缺乏特异性,而影像学表现亦复杂多样,不易与普通炎症、结核、肿瘤相鉴别,导致误诊误治,因此,侵袭性肺真菌病的早期诊断具有比较现实的意义。

本例患者入院时临床表现为发热、咳嗽,胸片示左上肺渗出性阴影,结合血象高,首先感染性因素是明确的,临床很容易误诊为细菌性肺炎,但广谱抗生素治疗无效,且在治疗的同时肺部阴影进展性扩大,细菌性肺炎不支持,肺结核感染也不支持。故需调整临床诊断思路,对于抗生素治疗无效,病变进展迅速的患者,要高度考虑侵袭性肺真菌病。临床工作中,真菌培养困难,病情危重不能做肺活检,此时临床策略是及早经验性选用抗真菌谱广的药物。还要考虑是否同时合并非感染性因素,如风湿免疫性肺损伤。患者入院以来多关节肿痛,类风湿因子、血沉、C 反应蛋白是增高的,说明类风湿关节炎活动是存在的。尽管入院时胸部影像肺内病灶仅局限于左上肺,边界清楚,未见肺间质性改变的表现,不支持风湿免疫性肺损伤。但在后期发展为 ARDS 后再给予抗感染治疗的同时,也给予了甲基泼尼松龙,因此,不排除由于真菌感染激发机体出现免疫性肺损伤的可能。

本例患者通过上述治疗后好转,成功脱机,但再次出现发热、咳嗽、呼吸困难,肺内出现弥漫性间质性病变,通过胸部 CT 动态观察,发现原发肺内病变在吸收,但双肺内出现新发多片状影,部分成磨玻璃影,遂通过临床-影像学改变诊断为风湿免疫性肺损伤,给予甲基泼尼松龙治疗,临床症状明显缓解。考虑合并真菌性肺炎,减少激素量,加用免疫抑制剂,治疗反应好。由此可见,类风湿关节炎肺间质病变(RA-ILD)临床活动性及治疗在临床上是一个很大挑战。高分辨 CT 的应用可使 RA-ILD 病变及时发现,有助于把握治疗时机。以渗出病变为主的 RA-ILD 在治疗上推荐糖皮质激素和/或免疫抑制剂联合治疗,必要时可考虑较大剂量激素冲击治疗。

关键词: 侵袭性肺曲霉病;类风湿性关节炎
中图法分类号: R563　　**文献标识码**: B

参考文献:

[1] Pfaller M A, Diekema D J. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(10): 4419 - 4431.
[2] Hajjeh R A, Sofair A N, Harrison L H, *et al*. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population - based active surveillance program[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(4): 1519 - 1527.

(编辑　张　维)