论著

文章编号:1000-5404(2009)10-0906-04

24-亚甲基-胆甾-3β,5α,6β-三醇的合成

张 琪,徐长荣,周向东 (第三军医大学医学检验系暨药学院药物化学教研室,重庆 400038)

摘 要:目的 高效合成海洋天然产物24-亚甲基-胆甾烷-3β,5α,6β-三醇。**方法** 以猪去氧胆酸为原料,$\triangle^5$-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步反应合成目标分子。**结果** 以53%的总收率合成目标分子,其结构为MS、^{1}HNMR、^{13}CNMR、IR所证实。**结论** 以本法合成24-亚甲基-胆甾烷-3β,5α,6β-三醇,原料廉价易得、路线简短、收率高、符合原子经济性。

关键词: 猪去氧胆酸;24-亚甲基-胆甾烷-3β,5α,6β-三醇;异丙基化

中图法分类号: R914.5;R962 **文献标识码:** A

Synthesis of 24-methylenecholestan-3β,5α,6β-triol

ZHANG Qi, XU Chang-rong, ZHOU Xiang-dong (Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To synthesize 24-methylenecholestan-3β,5α,6β-triol, a compound same as a marine natural product,. Methods The target molecule was synthesized in 7 steps using hyodeoxycholic acid as the starting material, 3β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cholest-5-ene-24-ketone as the key intermediate and isopropylation in Grignard reagents as the key step. Results The target molecule was synthesized in a total yield of 53% and confirmed by mass spectrometry (MS), proton magnetic resonance spectroscopy (^{1}HNMR), carbon magnetic resonance spectroscopy, (^{13}CNMR) and infrared spectroscopy (IR). Conclusion Our method to synthesize 24-methylene-cholestan-3β,5α,6β-triol is characterized by easily available and cheap starting material, short synthetic route, high yield and atom-economic.

Key words: hyodeoxycholic acid; 24-methylenecholestan-3β,5α,6β-triol; isopropylation

海洋独特的生态环境使得海洋生物的许多次级代谢产物具有特殊的结构和生物活性。目前从海洋生物中提取获得结构新颖、生物活性独特的化合物已成为天然产物研究的热点。海洋来源的多羟基甾族化合物就是其中之一,它们具有抗肿瘤、治疗心脑血管疾病、抗菌等多方面的生物活性。1976年,Bortolotto等[1]首次从软珊瑚 *Sinularia dissecia* 中分离得到24-亚甲基-胆甾-3β,5α,6β-三醇(化合物1)。2003年,张广文等[2]也从扁窦形短指软珊瑚中分离得到了化合物1。它可以作为防污剂的添加物,不仅具有非常好的抗污性能,而且在自然界中很容易被生物降解,不污染环境,且对人体无害[3]。2002年,陆伟刚等[4]报道了化合物1的合成,以大豆甾醇为原料,经$\triangle^{22(23)}$-双键臭氧化,降解侧链成22-醛,再经砷叶立德反应、催化氢化、Wittig反应重新组合成胆甾醇侧链,经4步反应构成24-亚甲基胆甾醇侧链结构,但该方法没有完整的利用原料大豆甾醇的侧链原子,不具有原子经济性。本研究旨在以猪去氧胆酸为原料,异丙基化格氏反应为关键步骤,以$\triangle^5$-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮为关键中间体,完整的利用猪去氧胆酸侧链,通过胆烷酸甲酯的异丙基化和Wittig反应2步构建24-亚甲基化胆甾醇侧链结构,再经AB环的改造,高效合成目标化合物1。

1 材料与方法

1.1 试剂及器材

所有反应以薄层层析跟踪,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

基金项目: 重庆市自然科学基金(2007BB5053)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing(2007BB5053)

作者简介: 张 琪,女,广西壮族自治区桂林市人,硕士研究生,主要从事海洋甾醇类化合物合成方面的研究。E-mail: hupo19772003@163.com

通信作者: 周向东,电话:(023)68753701,E-mail:zhouxd88@126.com

收稿日期: 2009-01-18;**修回日期:** 2009-02-25

显色。快速柱层析用同厂生产的薄层层析硅胶 H(10 ~ 40 μm),层析用石油醚均为 AR(60 ~ 90 ℃)。四氢呋喃在氮气保护下以钠和二苯甲酮回流至蓝色蒸出待用;苯在氮气保护下以钠回流数小时蒸出待用;二氯甲烷、三乙胺以氢化钙回流数小时后蒸出待用。化合物熔点用上海精密科学仪器有限公司生产的 WRR 熔点仪测定,所有熔点未校正。[1] H-核磁共振谱(proton magnetic resonance, PMR)和[13] C-核磁共振谱(carbon magnetic resonance, CMR)由美国 Varian 公司生产的 Mercury Plus-400 核磁共振谱仪测定,四甲基硅(tetramethyl-silane, TMS)作内标,未经特别说明,均用氘代氯仿($CDCl_3$)作溶剂,化学位移 δ 用 ppm 表示。质谱由岛津 QP5050A 型质谱仪测定,红外光谱由傅立叶红外分光光度计 FTIR-8700 测定,溴化钾(KBr)压片。比旋光度$[\alpha]_D^{20}$由 Perkin Elmer Model 341 测定,Na 光 D 线:λ_D = 589 nm。

1.2　合成方法

具体合成方法见图 1。

1.2.1　△^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯 4 的合成　　按照文献[5]报道的方法,以猪去氧胆酸为原料,经甲酯化、对甲苯磺酰化、亲核取代-消除反应合成化合物 4。

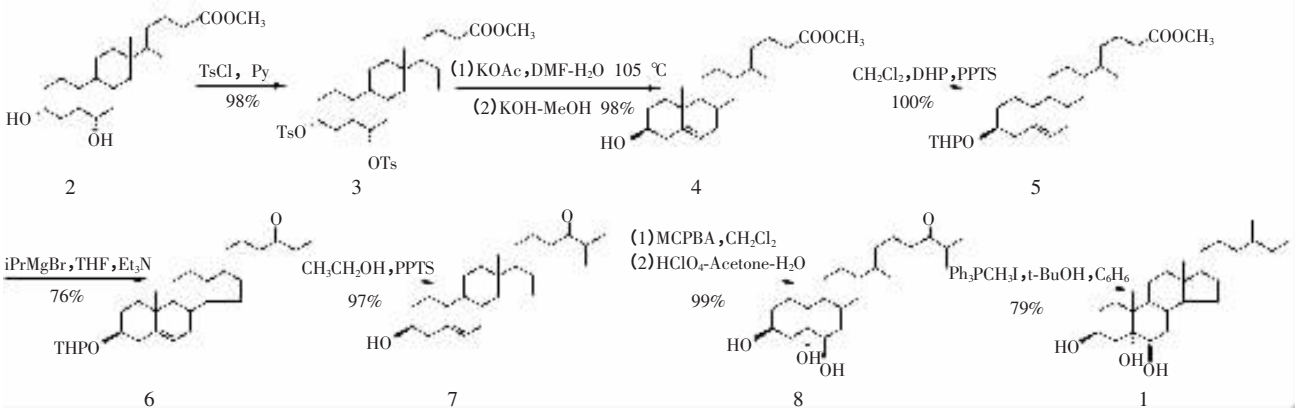
1.2.2　△^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆烷酸甲酯 5 的合成　　在 50 ml 茄型瓶中,加入搅拌子,真空火焰干燥,冷至室温,通氮气。快速加入 1.066 g (2.747 mmol) △^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯 4,新蒸二氯甲烷 30 ml 溶解,快速加入 0.151 g (0.549 mmol)对甲苯磺酸吡啶嗡盐(Pyridinium P-toluenesul-fonate, PPTS)和 2.60 ml (27.47 mmol)二氢吡喃(Dihydro-Pyran, DHP),在氮气保护下,室温搅拌 5 h。减压除去二氯甲烷,3 × 40 ml 乙酸乙酯提取,3 × 100 ml 饱和碳酸氢钠,3 × 100 ml 饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得淡黄色固体 1.690 g。快速柱层析(Pet: EtOAc/49: 1)后得白色固体 1.296 g。

1.2.3　△^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮 6 的合成　　在 100 ml 三颈烧瓶中,加入搅拌子和 498 mg(20.736 mmol)镁屑,装上滴液漏斗和干燥的直型冷凝管,真空火焰干燥,冷至室温,通氮气,快速加入 7 ml 新蒸四氢呋喃和小粒碘。搅拌下,加入 10 ~ 15 滴异丙基溴,待反应引发后,继续滴加剩余异丙基溴保持微沸,60 ~ 70 ℃回流 1 h,镁屑基本消失。冷至室温,滴加 12 ml (82.944 mmol)三乙胺,于 0 ~ 2 ℃滴加 18 ml 含 2.447 g(5.184 mmol) △^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆烷酸甲酯 5 的四氢呋喃溶液,自然升至室温,搅拌 48 h。冰浴下滴加 1% ~ 2% 盐酸溶液,布氏漏斗抽滤,乙酸乙酯洗涤,减压除去大部分溶剂后,3 × 100 ml 乙酸乙酯提取,3 × 100 ml 饱和碳酸氢钠,3 × 100 ml 饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得橘红色固体 2.955 g。快速柱层析(Pet: EtOAc/49: 1)后得无色针状晶体 1.903 g。

1.2.4　△^{5}-3β 羟基胆甾-24-酮 7 的合成　　在 25 ml 茄型瓶中,加入含 0.102 g(0.218 mmol)化合物△^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮 6 的乙醇溶液 2 ml 和 1.50 ml 乙酸乙酯,加热溶解,升温至 55 ℃,加入 6 mg(0.021 8 mmol) 对甲苯磺酸吡啶嗡盐,搅拌 5 h,薄层层析显示原料消失。减压除去乙醇,用 3 × 20 ml 乙酸乙酯提取,2 × 30 ml 饱和碳酸氢钠,2 × 30 ml 饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得无色片状晶体 0.090 g。快速柱层析(Pet: EtOAc/6: 1)后得白色片状固体 0.085 g。

1.2.5　3β,5α,6β-三羟基胆甾-24-酮 8 的合成　　在 25 ml 茄型瓶中,加入搅拌子、0.063 g(0.158 mmol) △^{5}-3β 羟基胆甾-24-酮 7、2.5 ml 二氯甲烷、0.056 g (0.221 mmol)间氯过氧苯甲酸(mCPBA),室温搅拌 1 h,薄层层析显示原料消失,加入 0.4 ml 5% 亚硫酸钠溶液,搅拌 30 min,冰浴下先加入 0.80 ml 丙酮,再加入 0.25 ml 高氯酸和 0.5 ml 水配成的溶液,冰浴搅拌1 h,乙酸乙酯提取;3 × 15 ml 饱和氯化钠,10 × 15 ml 10% 碳酸钠溶液,2 × 15 ml 水,3 × 15 ml 饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,除去溶剂后得白色固体 0.076 g。快速柱层析(Pet: Acetone/6: 1 ~ 5: 1 ~ 1: 1)后得无色针状晶体 0.068 g。

1.2.6　24-亚甲基胆甾烷-3β,5α,6β-三醇 1 的合成　　在 50 ml 茄型瓶中,加入搅拌子,真空火焰干燥,冷至室温,通氮气,加入 0.319 g(0.760 mmol) $Ph_3P^+CH_3I^-$, 0.085 g (0.76 mmol) t-BuOK 和 4 ml 干燥苯,搅拌 1 h 后,加入 0.033 g (0.076 mmol) 3β,5α,6β-三羟基胆甾-24-酮 8 的干苯液 5 ml,50 ~ 60 ℃下搅拌 4 h。用 3 × 30 ml 乙酸乙酯提取,3 × 30 ml 饱和氯化胺,3 × 30 ml 饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得白色固体 1.009 g。快速柱层析(Pet: EtOAc/5: 1 ~ 4: 1)后得无色针状晶体 0.026 g。



1:24-亚甲基胆甾烷-3β,5α,6β-三醇;2:猪去氧胆酸甲酯;3:3α, 6α-二对甲苯磺酸酯胆烷酸甲酯;4:△^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯;5:△^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆烷酸甲酯;6:△^{5}-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮;7:△^{5}-3β-羟基胆甾-24-酮;8:3β,5α,6β-三羟基胆甾-24-酮

图 1　24-亚甲基胆甾烷-3β,5α,6β-三醇的合成路线　(总收率为 53%)

2 结果

2.1 $\triangle^5$-3β-羟基胆烷酸甲酯 4

收率 94%。熔点:142.8 ~ 143.7 ℃; ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ_{ppm}: 0.679(s, 3H, 18-H_3), 0.925(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 1.005(s, 3H, 19-H_3), 3.526(m, 1H, 3α-H), 3.664(s, 3H, $COOCH_3$), 5.359(d, 1H, J = 3.6 Hz ,6-H)。

2.2 $\triangle^5$-3β-四氢吡喃氧基胆烷酸甲酯 5

收率定量。熔点: 145.7 ~ 146.9 ℃; ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ_{ppm}: 0.674(s, 3H, 18-H_3), 0.924(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 1.005(s, 3H, 19-H_3), 3.498(m, 2H, 6′-H_2, THP), 3.664(s, 3H, $COOCH_3$), 3.925(dd, 1H, J_1 = 7.2 Hz and J_2 = 5.6 Hz, 3α-H), 4.715(m, 1H, 2′-H, THP), 5.346(t, 1H, J_1 = 7 Hz and J_2 = 5.6 Hz, 6-H)。

2.3 $\triangle^5$-3β-四氢吡喃氧基胆甾-24-酮 6

收率 76%。熔点: 130.8 ~ 131.9 ℃; ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ_{ppm}: 0.677(s, 3H, 18-CH_3), 0.938(s, 3H, 19-CH_3), 1.008(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-CH_3), 1.030(d, 3H, J = 6.4 Hz, 26-CH_3 or 27-CH_3), 3.496(m, 2H, 6′-H_2, THP), 3.921(dd, 1H, J_1 = 6 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 3α-H), 4.654(s, 1H, 2′-H, THP), 4.710(m, 1H, 25-H_1), 5.354(d, 1H, J = 5.6 Hz, 6-H)。

2.4 $\triangle^5$-3β 羟基胆甾-24-酮 7

收率 97%。熔点 127.5 ~ 129.4 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ = −39.21°(c, 0.505, $CHCl_3$); EI-MS(m/z): 400(M^+); IR(KBr 压片)cm^{-1}: 3 396.4, 2 868.0, 1 706.9(C = O), 1 641.3, 1 465.8, 1 377.1, 1 242.1, 1 107.1, 1 055.0, 1 024.1, 987.5; ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ_{ppm}: 0.666(s, 3H, 18-CH_3), 0.899(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-CH_3), 0.998(s, 3H, 19-CH_3), 1.076(d, 6H, 26-CH_3 and 27-CH_3), 2.607(m, 1H, 25-H), 3.511(m, 1H, 3α-H), 5.341(m, 1H, 6-H); ^{13}CNMR(400 MHz, $CDC1_3$)δ_{ppm}: 214.944(24-C), 140.995(5-C), 121.878(6-C), 72.028(3-C), 56.990(14-C), 56.186(17-C), 50.379(9-C), 42.613(4-C), 42.556(13-C), 41.047(12-C), 37.503(1-C), 37.472(10-C), 36.737(20-C), 35.620(23-C), 32.153(25-C), 32.111(7-C), 31.913(8-C), 30.285(2-C), 30.114(22-C), 28.338(16-C), 24.482(15-C), 21.311(27-C), 19.589(26-C), 18.728(11-C), 18.568(19-C), 18.503(21-C), 12.090(18-C)。

2.5 3β,5α,6β-三羟基胆甾-24-酮 8

收率 99%。熔点: 202 ~ 204 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ = −1.142°(c, 0.525, MeOH); EI-MS(m/z): 434(M^+); IR(KBr 压片)cm^{-1}: 3 417.6, 2 937.4, 2 868.0, 1 708.8(C = O), 1 467.7, 1 380.9, 1 041.5, 962.4; ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO)δ_{ppm}: 0.606(s, 3H, 18-CH_3), 0.845(d, 3H, J = 6.0Hz, 21-CH_3), 1.010(s, 3H, 19-CH_3), 0.970(d, 6H, Hz, 26-CH_3 and 27-CH_3), 2.601(m,1H, 25-H), 3.283(brd, 1H, 6-H), 3.778(m,1H, 3α-H); ^{13}CNMR(400 MHz, DMSO)δ_{ppm}: 214.944(24-C), 74.931(3-C), 74.702(6-C), 66.334(5-C), 56.495(14-C), 56.305(17-C), 45.238(9-C), 43.002(4-C), 41.437(13-C), 39.580(12-C), 39.641(1-C), 38.479(10-C), 37.170(20-C), 35.556(23-C), 35.129(25-C), 32.694(7-C), 31.707(8-C), 30.709(2-C), 30.111(22-C), 28.358(16-C), 24.581(15-C), 21.441(27-C), 19.033(26-C), 18.816(11-C), 18.755(19-C), 16.956(21-C), 12.046(18-C)。

2.6 24-亚甲基胆甾烷-3β,5α,6β-三醇 1

收率 79%。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)]; EI-MS(m/z): 432(M^+); IR(KBr 压片)cm^{-1}: 3 408.0, 3 078.2, 2 950.9, 2 864.1, 1 641.3, 1 461.9, 1 433.0, 1 340.4, 1 301.9, 1 087.8, 1 039.6, 1 014.5, 952.8, 866.0; ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO)δ_{ppm}: 0.619(s, 3H, 18-CH_3), 0.988(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-CH_3), 1.015(s, 3H, 19-CH_3), 1.076(dd, J_1 = J_2 = 6.8 Hz, 6H, 26-CH_3 and 27-CH_3), 3.283(br, 1H, 6-H), 3.750(m, 1H, 3α-H), 4.631 and 4.692(br, each 1H, 28-H_2); ^{13}CNMR(400 MHz, DMSO)δ_{ppm}: 156.914(24-C), 107.153(28-C), 74.931(3-C), 74.702(6-C), 66.334(5-C), 6.514(14-C), 56.343(17-C), 45.238(9-C), 43.002(4-C), 41.437(13-C), 39.637(12-C), 38.482(1-C), 35.845(10-C), 35.133(20-C), 34.946(23-C), 33.781(25-C), 32.691(7-C), 30.701(8-C), 31.211(2-C), 30.714(22-C), 28.460(16-C), 24.587(15-C), 22.465(27-C), 22.324(26-C), 21.461(11-C), 19.230(19-C), 16.911(21-C), 12.640(18-C)。

3 讨论

陆伟刚等[4]报道以大豆甾醇为原料,其侧链结构为$\triangle^{22(23)}$-24-乙基,经$\triangle^{22(23)}$双键臭氧化,降解侧链成22-醛,再用砷叶立德与22-甾醛制得 α,β-不饱和酮:$\triangle^{22(23)}$-24-酮,然后经过催化氢化还原$\triangle^{22(23)}$-烯,总共经过5步反应获得化合物7,3β-羟基乙酰基保护后,$\triangle^{5(6)}$-双键经过氧甲酸环氧化形成5α,6α-环氧,然后在酸性条件下开环成5α,6β-双羟基化合物8,最后8通过 Wittig 反应生成目标分子1,总收率为31.3%。此路线没有完整利用大豆甾醇的侧链,而是先将大豆甾醇侧链降解,再重新组合成胆甾醇侧链,增加了合成步骤,经7步反应,得到24-亚甲基化的目标化合物1,总收率仅为31.3%。

本合成路线即以猪去氧胆酸甲酯为原料,按照文献[5]的方法以94%的收率得合成化合物4,3-羟基经四氢吡喃基(THP)保护后以100%的收率得化合物5;参照我们建立的方法[6],化合物5通过三乙胺配位下的异丙基化格氏反应以76%的收率由胆烷酸-24-甲酯一步生成胆甾-24-酮6;化合物6用文献[7]的方法进

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)