

## 复方磺胺甲噁唑治疗获得性免疫缺陷综合征合并肺孢子菌肺炎现状及其肝功能损伤机制

王彤彤<sup>1</sup> 朱春雨<sup>1</sup> 刘颖楚<sup>1</sup> 郜桂菊<sup>2</sup>

**【摘要】** 肺孢子菌肺炎(PCP)是好发于免疫功能低下及CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数低的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的一种危及生命的肺部感染,是AIDS患者最为常见的机会性感染(OIs)之一。复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)为治疗PCP的一线用药,主要通过干扰叶酸合成以达到杀伤肺孢子菌的作用。但其不良反应较多,如皮疹、药物热、转氨酶升高和血小板减少等,严重时需停药,影响临床治疗和患者预后。我国AIDS患者使用TMP-SMZ引起的肝功能损伤并不罕见,可表现为转氨酶升高和黄疸,甚至急性肝坏死。本文就AIDS合并PCP的流行病学、治疗及TMP-SMZ引起肝功能损伤的机制进行探讨,为临床治疗相关疾病提供诊疗思路。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征;肺孢子菌肺炎;复方磺胺甲噁唑;药物性肝功能损伤

**Current situation and mechanism of liver function injury in patients with acquired immunodeficiency syndrome combined with pneumocystis pneumonia treated by Trimethoprim sulfamethoxazole** Wang Tongtong<sup>1</sup>, Zhu Chunyu<sup>1</sup>, Liu Yingchu<sup>1</sup>, Gao Guiju<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>2</sup>Clinical and Research Center of AIDS, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: Gao Guiju, Email: guiju.gao@163.com

**【Abstract】** Pneumocystis pneumonia (PCP) is a life-threatening pulmonary infection that commonly occurs in immunocompromised patients and human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with low CD4<sup>+</sup> T cell counts, which is one of the most common opportunistic infections (OIs) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). For a long time, Trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMZ) remains the first-line recommended treatment for PCP. It kills pneumocystis by blocking folic acid synthesis. But it has many adverse reactions such as rash, fever, hepatotoxicity, thrombocytopenia and sometimes has to be discontinued, which affects clinical treatment outcome and patient's prognosis. Hepatotoxicity caused by TMP-SMZ in patients with AIDS in our country is not rare. It can be manifested as elevated hepatic transaminases, jaundice and even acute liver injury. This review describes the epidemiology and treatment of HIV-associated PCP and the pathogenesis of hepatotoxicity caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, in order to provide diagnosis and treatment ideas for clinical treatment of related diseases.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Pneumocystis pneumonia; Trimethoprim, Sulfamethoxazole drug combination; Chemical and drug induced liver injury

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)侵犯、破坏CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞导致机体免疫系统缺陷的传染性疾病。肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)是由耶氏肺孢子菌引起

的真菌感染性肺炎,尽管高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)已广泛应用,但仍是晚期AIDS患者最常见的机会性感染之一,占我国AIDS住院患者的4.36%~35.4%<sup>[1]</sup>。预防和治疗PCP的一线用药为复方新诺明(cotrimoxazole, CTX),又称复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMZ),TMP和SMZ分别通过抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)和二氢蝶酸合酶(dihydropteroate synthase, DHPS)的合成,以干扰叶酸的合成,从而达到杀伤肺孢子菌的作用。TMP-SMZ会导致一系列不良反应,如皮疹、药物热、白细胞减少、血小板减少、呕吐、电解

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.02.002

基金项目:“十三五”重大专项课题(No.2017ZX10202101004);北京市科委首都特色课题(No.Z171100001017053);首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金“育苗计划”项目(No.DTYM-202115)

作者单位:100069北京,首都医科大学<sup>1</sup>;100015北京,首都医科大学附属北京地坛医院艾滋病中心<sup>2</sup>

通信作者:郜桂菊,Email: guiju.gao@163.com

质紊乱、肾功能不全和肝功能损伤等,其中肝功能损伤比较常见,发生率为16.4%~29.4%<sup>[2, 33]</sup>。本综述旨在探讨AIDS合并PCP的治疗及TMP-SMZ引起肝功能损伤的机制,为临床治疗相关疾病提供诊疗思路。

### 一、HAART前后AIDS合并PCP的流行病学

引起人类PCP的致病菌为耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jirovecii*, PJ),是为纪念寄生虫学家奥托·吉罗维奇(Otto Jirovec)而命名,是一种类似酵母菌的单细胞真菌,属于肺孢子菌属。耶氏肺孢子菌广泛存在,可寄生于健康人的肺泡中,有包囊和滋养体两种生命形式,环境中广泛存在且造成传播的主要为包囊形式,感染肺组织的主要为滋养体形式。活化的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和肺泡巨噬细胞是在免疫功能正常宿主中有效清除这两种生命形式的关键<sup>[3-4]</sup>。最早PCP病例报告见于二战期间欧洲孤儿院,当时称为“浆细胞肺炎”,多见于营养不良的儿童<sup>[5]</sup>。在AIDS流行之前,治疗PCP的常用药物为喷他咪[化学名为1,5-二-(4-甲氧基苯氧基)戊烷]。20世纪80年代AIDS广泛流行,使PCP从一种罕见疾病成为AIDS指征性疾病,当时占AIDS指征性疾病的2/3<sup>[6]</sup>。HAART和TMP-SMZ出现后,发达国家PCP病例有所减少。但因未及时诊断出AIDS、诊断为AIDS后未规律治疗、未行PCP的预防或HAART治疗后免疫重建不良等原因,PCP在AIDS患者中发生率仍较高<sup>[6]</sup>。同时,随着HAART推广以及对AIDS患者PCP的常规预防,在一些国家中,PCP发生在非HIV感染免疫功能缺陷患者中较HIV感染者中流行率高<sup>[7]</sup>。与HIV感染者相比,非HIV感染者诊断PCP更为困难、临床症状更严重、住院时间更长、机械通气和重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院率更高。HIV感染者和非HIV感染者PCP病死率差异有统计学意义,分别为10%~20%和30%~60%<sup>[7]</sup>。我国一项1 001例感染PCP的AIDS患者回顾性研究显示总体住院病死率为17.3%<sup>[8]</sup>。

### 二、TMP-SMZ对于AIDS合并PCP的治疗现状

TMP-SMZ价格低廉、毒性小,是临床上治疗PCP的首选用药。磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)是磺胺类药物,与细菌生长繁殖所需的原料对氨基苯甲酸(para-aminobenzoic acid, PABA)结构相似,可与之竞争二氢蝶酸合酶(dihydropteroate synthase, DHPS),从而影响二氢叶酸的合成。甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim, TMP)可以直接抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR),减少四氢叶酸的合成,从而阻断细菌DNA和蛋白质的合成。TMP和SMZ均为弱杀菌剂,当二者联用时可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断,对多种细菌都有很强的杀伤作用。TMP-SMZ片剂组合按照TMP:SMZ剂量比为1:5制备;由于TMP分布更广,当进入体内时在整个血液和组织中浓度为1:20,此比值是两种药物联合使用的最佳

协同效应比,对大多数易感细菌的抑制作用最大<sup>[9-10]</sup>。

TMP-SMZ治疗PCP疗效可靠。在我国AIDS合并中重度PCP患者的治疗中,以干咳、呼吸困难、胸痛和低热等临床症状改善或消失、胸部影像学检查提示炎症较前吸收或完全好转等为有效或显效标准,单独使用TMP-SMZ的临床总有效率为77.78%~82.69%<sup>[11-13]</sup>。国外一项研究发现AIDS合并PCP患者在无呼吸支持条件下接受TMP-SMZ治疗存活率为86%<sup>[14]</sup>。二氢蝶酸合酶(dihydropteroate synthase, DHPS)突变率范围广(3.7%~81%)<sup>[15]</sup>,一些研究发现DHPS突变与合并PCP的HIV/AIDS患者的预后不良有关,如3个月病死率增加<sup>[16]</sup>、TMP-SMZ治疗失败<sup>[17]</sup>、对磺胺类药物产生耐药性和病死率增加<sup>[18]</sup>等。而泰国一项小样本报道了在PCP诊断队列中,2例DHPS突变的受试者预后良好<sup>[19]</sup>。这表明PCP的治疗结果似乎不受DHPS突变的影响;但因数据非常有限,需要进一步深入研究。二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)突变范围为1%~55%<sup>[19]</sup>,目前尚不清楚DHFR基因突变是否与TMP-SMZ耐药性及PCP发病率、病死率或导致治疗失败的增加有关<sup>[15]</sup>。一些学者提出TMP-SMZ联合卡泊芬净、克林霉素和糖皮质激素等药物可提高治疗有效率、减少不良反应发生率<sup>[11-13, 20]</sup>。卡泊芬净是棘白菌素类抗真菌药物,作用于真菌细胞壁的组成成分β(1,3)-D-葡萄糖,破坏真菌结构,联合TMP-SMZ可作用肺孢子菌感染的整个周期,治疗有效率及不良反应率优于单用TMP-SMZ<sup>[11]</sup>。克林霉素是林可霉素的半合成衍生物,抗菌作用极强,与TMP-SMZ合用的有效率及不良反应发生率均优于单用TMP-SMZ,且可改善合并PCP的HIV/AIDS患者的血氧饱和度和动脉血氧分压<sup>[12-13]</sup>。而糖皮质激素起效快、抗炎作用强,早期与TMP-SMZ联用对中重度缺氧的AIDS患者伴PCP疗效突出<sup>[20]</sup>。

### 三、TMP-SMZ治疗AIDS合并PCP的不良反应

非HIV感染者对TMP-SMZ的耐受性一般较好,6%~8%患者会发生不良反应。而HIV感染者不良反应发生率高达25%~50%,且多为严重不良反应<sup>[21]</sup>。TMP-SMZ最常见的不良反应为皮疹(44%)<sup>[14]</sup>,还可能引起严重的皮肤疾病如Stevens Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)。此外还有药物热、低血压、骨髓抑制如血小板减少、白细胞减少、上消化道不适如恶心呕吐(3.4%~24.9%)<sup>[2, 22]</sup>、药物性肝功能损伤(16.4%)<sup>[2]</sup>、电解质紊乱如高钾血症(21%~28%)<sup>[23]</sup>、急性肾损伤(11%)<sup>[24]</sup>以及神经或精神性疾病等。近年来Miller等<sup>[25]</sup>报道了暴发呼吸衰竭是复方新诺明的一种罕见的不良反应,且具有独特的病理模式,即弥漫性肺泡损伤伴延迟上皮化(diffuse alveolar injury with delayed epithelialization, DAIDE)。

### 四、TMP-SMZ治疗AIDS合并PCP时肝功能损伤的发生

有文献报道,使用TMP-SMZ治疗PCP患者发生肝功能损伤较为罕见(发生率低于10%),大多数发生在治疗第2~12 d,且肝功能损伤类型以胆汁淤积型多见<sup>[26]</sup>。TMP-SMZ引起肝功能损伤患者通常表现为由于胆汁淤积引起的易疲劳、恶心和黄疸,甚至还表现为急性肝功能衰竭。此外,国外还报道1例使用TMP-SMZ导致长期胆汁淤积引起严重肝功能损伤,后短期使用氨苯砜出现胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)的病例<sup>[27]</sup>。

Yang等<sup>[26]</sup>一项多中心研究结果显示,在接受TMP-SMZ治疗AIDS合并PCP的患者中,TMP-SMZ相关肝功能损伤发生率为16.4%。其中89.4%患者为肝细胞型,2.1%患者为胆汁淤积型,8.5%患者为混合型。其中42.6%患者为3~4级肝功能损伤,6.4%患者发展为黄疸。开始TMP-SMZ治疗与肝功能损伤发生的时间间隔为2~24 d(中位数为11 d)。与对照组相比,肝功能损伤患者组身体质量指数(body mass index, BMI)更高,之前未接受ART治疗者更易患糖尿病,在TMP-SMZ治疗开始时CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数更高,且住院期间更易发生呼吸功能衰竭、急性精神病、高钾血症和低钠血症等。合并应用氟康唑时,氟康唑剂量在低于4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>时,TMP-SMZ相关肝毒性的发生率随着氟康唑每日剂量的增加而降低,大于4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>后则会加重肝功能损伤<sup>[15]</sup>。刘维等<sup>[28]</sup>一项回顾性研究发现,使用TMP-SMZ治疗PCP的AIDS患者中,肝功能损伤发生率为13.6%,合用氟康唑和合并CMV病毒血症会增加TMP-SMZ引起肝功能损伤的可能性。

美国药物肝病网络(drug induced liver injury network, DILIN)一项前瞻性研究发现,非洲裔美国人和白种人相比,特质药物诱导的肝功能损伤与更高的发病率和病死率相关,TMP-SMZ是非洲裔美国人引起药物性肝功能损伤的最常见因素(7.6%),显著高于白种人(3.6%, $P=0.04$ )。且非洲裔美国人肝功能损伤的主要病因可能与急性、严重的超敏反应或典型的肝细胞胆汁淤积混合型损伤有关<sup>[29]</sup>。

五、TMP-SMZ治疗AIDS合并PCP时发生肝功能损伤的机制

TMP-SMZ引起肝功能损伤的机制尚未明确,目前有学者提出超敏反应和代谢物相关毒性两种机制。此外,近年来有关基因遗传方面的因素也被提出。谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase, GCL)是谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl + glycine, GSH)合成的限速酶,由1个催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLC)和1个修饰亚基(glutamate-cysteine ligase, modifier subunit, GCLM)组成。Wang等<sup>[30]</sup>发现GCLC中的SNP rs761142 G等位基因与降低GCLC mRNA表达有关,这与SMZ诱导的HIV/AIDS患者的超敏反应有关。一些学者认为SMZ的代谢物可能会引起肝细胞损伤或

胆汁淤积。大部分SMZ经N-乙酰转移酶代谢转化为无毒代谢物。因此,乙酰化速率可能和TMP-SMZ引起的肝毒性有关。Smith等<sup>[31]</sup>一项研究表明,在使用大剂量TMP-SMZ治疗PCP后发生不良反应的AIDS患者中,慢乙酰化表型患病率增加。即乙酰化表型缓慢的AIDS患者TMP-SMZ的不良反应发生率更高。TMP-SMZ代谢的替代途径是通过细胞色素P450(CYP2C9)系统,其中SMZ经过CYP2C9被代谢为羟胺衍生物。体外研究表明,在对磺胺类药物过敏的患者中,羟胺衍生物的淋巴细胞毒性较不过敏的患者更高,可能具有直接细胞毒性作用。羟胺衍生物属于亲电子化合物,具有结合巨球蛋白的能力,生成半抗原,刺激免疫反应。但目前尚未有明确检测出该代谢物的报道<sup>[21]</sup>。谷胱甘肽是主要的细胞抗氧化剂,可以清除活性代谢物,防止组织损伤。而AIDS患者体内谷胱甘肽水平较低,导致清除羟胺衍生物能力降低,在使用TMP-SMZ时不良反应发生率较健康人高。而目前AIDS患者谷胱甘肽缺乏的机制尚未明确。Yang等<sup>[26]</sup>研究提出华人CYP2C9代谢不良发生率显著低于白种人,这可能会导致TMP-SMZ更易代谢为羟胺衍生物也解释了接受TMP-SMZ治疗PCP的华人AIDS患者中,TMP-SMZ相关肝功能损伤发生率较白种人高的原因,但因该研究的局限性,结果可能不适用于其他种族人群。至于氟康唑与TMP-SMZ联用时可减轻肝毒性,可能是因氟康唑是CYP2C9活性的潜在抑制剂,可减少羟胺衍生物的形成。

此外,TMP-SMZ引起的肝功能损伤可能与基因遗传因素有关。在Li等<sup>[32]</sup>研究中,欧洲裔美国人中,HLA-B\*14:01与TMP-SMZ相关的药物诱导肝功能损伤相关,携带等位基因的个体发生肝功能损伤的风险比没有等位基因的个体高9.2倍。对于非洲裔美国人,HLA-B\*35:01可能是TMP-SMZ诱导肝功能损伤的潜在遗传危险因素。

六、发生肝功能损伤后AIDS合并PCP患者的治疗与转归

TMP-SMZ引起的肝功能损伤通常在停药后2~4周内症状会迅速消失,少数会发生肝功能衰竭甚至死亡。对于轻度肝功能损伤患者,可在予以保肝药物如谷胱甘肽、水飞蓟、双环醇和多烯磷脂酰胆碱等保肝同时继续治疗。Huang等<sup>[33]</sup>和Tian等<sup>[34]</sup>回顾性研究发现在使用TMP-SMZ出现过敏及肝毒性后可应用棘白菌素如卡泊芬净作为替代治疗。接受卡泊芬净和TMP-SMZ联合治疗的患者有更好的阳性反应率和较低的全因住院病死率。对于胆汁淤积性肝功能损伤使用促进胆汁排泄的熊脱氧胆酸等药物可能有所改善,但尚未接受随机对照试验<sup>[27]</sup>。在发生暴发性肝功能衰竭时,利用分子吸附再循环体外肝透析可缓解症状<sup>[35]</sup>。对于进行性肝功能衰竭的患者,应考虑肝移植。

七、小结与展望

尽管HAART后AIDS患者PCP发病率较前下降,但仍处

于较高水平。TMP-SMZ作为一线用药,有着价格低廉、效率高的优点,但其导致的不良反应不容忽视。TMP-SMZ引起的肝功能损伤与更高的发病率和病死率相关,临床在应用过程中要密切监测患者肝功能,尤其在合并应用氟康唑等药物时,及时发现肝功能损伤,依据肝功能损伤的程度予以积极治疗,避免发生严重肝功能损伤,必要时在权衡利弊的前提下停药或换用替代治疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版),2020,42(7):49-60.
- [2] Yang JJ, Huang CH, Liu CE, et al. Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity: incidence and associated factors among HIV-infected patients treated for pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. PLoS One,2014,9(9):e106141.
- [3] Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia[J]. N Engl J Med,2004,350(24):2487-2498.
- [4] Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*pneumocystis jirovecii*) for pneumocystis from humans[J]. Emerg Infect Dis,2002,8(9):891-896.
- [5] Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of pneumocystis pneumonia[J]. Emerg Infect Dis,2004,10(10):1713-1720.
- [6] Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing pneumocystis jirovecii pneumonia: a review of current methods and novel approaches[J]. Med Mycol,2020,58(8):1015-1028.
- [7] Dunbar A, Schauwvlieghe A, Algoe S, et al. Epidemiology of pneumocystis jirovecii pneumonia and (non-)use of prophylaxis[J]. Front Cell Infect Mi,2020,10(224):1-7.
- [8] Wu L, Zhang Z, Wang Y, et al. A model to predict in-hospital mortality in HIV/AIDS patients with pneumocystis pneumonia in China: the clinical practice in real world[J]. Biomed Res Int,2019(2019):1-11.
- [9] Castro JG, Morrison-Bryant M. Management of pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV infected patients: current options, challenges and future directions[J]. HIV/AIDS (Auckland, N.Z.),2010(2):123-134.
- [10] Huang YS, Yang JJ, Lee NY, et al. Treatment of *pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review[J]. Expert Rev Anti-Infe,2017,15(9):873-892.
- [11] 唐伯莹. 卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗艾滋病合并重症肺孢子菌肺炎的临床观察[J]. 中国实用医药,2021,16(36):164-167.
- [12] 段江宏. 克林霉素联合复方磺胺甲噁唑分散片治疗艾滋病伴肺孢子菌肺炎患者的效果[J]. 中国民康医学,2022,34(7):18-21.
- [13] 王黑豆, 许优, 加丽丽, 等. 克林霉素联合复方磺胺甲噁唑分散片治疗艾滋病并肺孢子菌肺炎的临床疗效及安全性观察[J]. 贵州医药,2021,45(1):29-30.
- [14] Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study[J]. Ann Intern Med,1988,109(4):280-287.
- [15] Huang L, Cattamanchi A, Davies JL, et al. International HIV-associated opportunistic pneumonias (IHOP) study, lung HIV study; HIV-associated pneumocystis pneumonia[J]. PLoS Pathog,2011,8(3):294-300.
- [16] Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, et al. Effects of mutations in pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated *p. carinii* pneumonia[J]. Lancet, 1999,354(9187):1347-1351.
- [17] Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. Pneumocystis carinii mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients[J]. J Infect Dis,2000,182(2):551-557.
- [18] Singh Y, Mirdha BR, Guleria R, et al. Novel dihydropteroate synthase gene mutation in *Pneumocystis jirovecii* among HIV-infected patients in India: putative association with drug resistance and mortality[J]. J Glob Antimicrob Re,2019,6(17):236-239.
- [19] Jitmuang A, Nititammaluk A, Boonsong T, et al. A novel droplet digital polymerase chain reaction for diagnosis of pneumocystis pneumonia (PCP)-a clinical performance study and survey of sulfamethoxazole-trimethoprim resistant mutations[J]. J Infection,2021,83(6):701-708.
- [20] 李丽, 李辉, 杨松, 等. 50例获得性免疫缺陷综合征合并耶氏肺孢子菌肺炎患者急诊处置分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):73-77.
- [21] 曹明雪, 赵庆国. 复方磺胺甲噁唑在人类免疫缺陷病毒感染患者中不良反应的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(10):1309-1311.
- [22] Lawson DH, Paice BJ. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. Rev Infect Dis,1982,4(2):429-433.
- [23] Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia[J]. Ann Intern Med,1993,119(4):291-295.
- [24] Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, et al. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole[J]. J Antimicrob Chemother,2012,67(5):1271-1277.
- [25] Miller JO, Shih AR, Mino-Kenudson M, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated fulminant respiratory failure in children and young adults[J]. Am J Resp Crit Care,2021,203(7):918-921.
- [26] Yang JJ, Huang CH, Liu CE, et al. Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity: incidence and associated factors among HIV-infected patients treated for *pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. PLoS One,2014,9(9):e106141.
- [27] Kathi PR, Tama M, Ehrinpreis M, et al. Vanishing bile duct syndrome arising in a patient with HIV infection sequentially treated with trimethoprim/sulfamethoxazole and dapsone[J]. Clin J Gastroenterol, 2020,13(2):276-280.
- [28] 刘维, 张雯, 赵红心. 复方新诺明在AIDS/PCP患者中引起肝损伤的相关因素分析[J]. 中国处方药,2020,18(9):77-78.
- [29] Chalasani N, Reddy KRK, Fontana RJ, et al. Idiosyncratic drug induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to caucasians[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(9):1382-1388.
- [30] Wang D, Curtis A, Papp AC, et al. Polymorphism in glutamate

- cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) is associated with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity in HIV/AIDS patients[J]. *BMC Med Genomics*,2012,5(32):1-9.
- [31] Smith CL, Brown I, Torraca BM. Acetylator status and tolerance of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole therapy among patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Clin Infect Dis*,1997,25(6):1477-1478.
- [32] Li YJ, Phillips EJ, Dellinger A, et al. Drug-induced liver injury network; human leukocyte antigen B\*14:01 and B\*35:01 are associated with trimethoprim-sulfamethoxazole induced liver injury[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*,2021,73(1):268-281.
- [33] HuangYS, Liu CE, Lin SP, et al, Taiwan HIV study group; echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with pneumocystis pneumonia[J]. *AIDS*,2019,33(8):1345-1351.
- [34] Tian Q, Si J, Jiang F, et al. Caspofungin combined with TMP/SMZ as a first-line therapy for moderate-to-severe PCP in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *HIV Med*,2021,22(4):307-313.
- [35] Ng CT, Tan CK, Oh CC, et al. Successful extracorporeal liver dialysis for the treatment of trimethoprim-sulfamethoxazole-induced fulminant hepatic failure[J]. *Singap Med J*,2013,54(5):113-116.
- (收稿日期: 2022-09-07)  
(本文编辑: 孙荣华)

王彤彤, 朱春雨, 刘颖楚, 等. 复方磺胺甲噁唑治疗获得性免疫缺陷综合征合并肺孢子菌肺炎现状及其肝功能损伤机制 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2023,17(2):79-83.