

·药物与临床·

复方磺胺甲噁唑对急性淋巴细胞白血病化疗后肺孢子菌肺炎的预防作用

刘婕妤, 方智辉, 李文克, 易海峰

(天津港口医院血液科, 天津 300456)

摘要:目的 评价复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX)对急性淋巴细胞白血病患者肺孢子菌肺炎(PJP)的预防作用。方法 选取 2016 年 3 月~2019 年 9 月我院收治的 42 例急性淋巴细胞白血病患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 21 例。对照组采用常规化疗方案,试验组在对照组基础上给予复方磺胺甲噁唑预防治疗。比较两组疗效、生存分析、PJP 发病率、病死率及不良反应。结果 试验组化疗后完全缓解率为 66.67%,与对照组的 71.42%比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组疾病复发情况、3.5 年总生存率及无进展生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);试验组应用 TMP/SMX 预防治疗后未发生 PJP,对照组 PJP 发生率为 23.81%,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组无 PJP 死亡患者,对照组 PJP 病死率 40.00%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组在治疗期间毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对于急性淋巴细胞白血病患者,预防应用复方磺胺甲噁唑有助于降低 PJP 的发病率,且不会增加化疗的毒副反应。

关键词:肺孢子菌肺炎;复方磺胺甲噁唑;急性淋巴细胞白血病

中图分类号:R563.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.12.042

文章编号:1006-1959(2020)12-0135-04

Preventive Effect of Compound Sulfamethoxazole on Pneumocystis Pneumonia After Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia

LIU Jie-yu, FANG Zhi-hui, LI Wen-ke, YI Hai-feng

(Department of Hematology, Tianjin Port Hospital, Tianjin 300456, China)

Abstract: Objective To evaluate the preventive effect of compound sulfamethoxazole (TMP/SMX) on pneumocystis pneumonia (PJP) in patients with acute lymphoblastic leukemia. Methods 42 patients with acute lymphoblastic leukemia admitted to our hospital from March 2016 to September 2019 were selected as the research subjects. They were divided into a control group and a test group by random number table method, with 21 cases in each group. The control group used conventional chemotherapy regimen, and the test group was given compound sulfamethoxazole preventive treatment based on the control group. The efficacy, survival analysis, PJP morbidity, mortality and adverse reactions were compared between the two groups. Results The complete remission rate of the experimental group after chemotherapy was 66.67%, compared with 71.42% of the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the comparison of disease recurrence, the 3.5-year overall survival rate and progression-free survival rate between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$); PJP did not occur in the experimental group after TMP/SMX prophylaxis and treatment, the incidence of PJP in the control group was 23.81%, the difference was statistically significant ($P<0.05$); there were no PJP deaths in the experimental group, PJP in the control group The case fatality rate was 40.00%, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of side effects during treatment between the two groups ($P>0.05$). Conclusion For patients with acute lymphoblastic leukemia, the preventive application of compound sulfamethoxazole can help reduce the incidence of PJP, and will not increase the side effects of chemotherapy.

Key words: Pneumocystis pneumonia; Compound sulfamethoxazole; Acute lymphoblastic leukemia

成人急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种以原始及幼稚淋巴细胞恶性增殖为特点的血液系统恶性肿瘤。该病恶性程度高、侵袭性强、预后差,死亡主要原因为贫血、出血及感染^[1]。近年来,为了提高患者的生存率,临床上采用多药联合化疗方案进行诱导缓解治疗,虽然增加化疗强度可以提高缓解率,但由此引起的严重骨髓抑制常导致感染,尤其是真菌感染的发生率增加。肺孢子菌肺炎(PJP)是一种真菌感染,多发于严重免疫缺陷人群。ALL患者由于接受了大剂量化疗、糖皮质激素暴露以及疾病本身的免疫抑制作用,发生PJP的几率明显增高,而且一旦发生PJP,常危及患者生命。有研究报道^[2],正在接受治疗的ALL患者PJP患病率高达26%,死亡率高达

34%~39%。因此本病的预防十分重要。复方磺胺甲噁唑(TMP/SMX)是预防肺孢子菌肺炎的首选药物。本研究应用TMP/SMX对ALL患者进行一级预防,评价TMP/SMX对ALL患者进行一级预防的临床意义,并对其毒副反应进行观察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月~2019 年 9 月在天津港口医院血液科收治的 42 例急性淋巴细胞白血病患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 21 例。纳入标准:①符合急性淋巴细胞白血病 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子学)诊断模式,诊断分型采用 WHO 2016 标准^[3];②临床资料完整、规律复诊者;③同意化疗治疗。排除标准:①合并肝、肾功能不全;②合并精神疾病;③研究药物 TMP/SMX 过敏;④年龄>80 岁不能耐受化

作者简介:刘婕妤(1982.4-),女,黑龙江伊春人,硕士,主治医师,主要从事血液内科疾病的诊治工作

疗以及放弃治疗者。试验组男 13 例,女 8 例,年龄 19~64 岁,平均年龄(44.35±4.18)岁。对照组男性 12 例,女性 9 例;年龄 20~65 岁,平均年龄(43.37±3.86)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 PJP 诊断标准 ①临床症状,包括发热、干咳、气促、呼吸困难,合并低氧血症甚至呼吸衰竭,病情进展迅速;②影像学检查胸部 CT 提示累及肺泡及肺间质,早期为肺门周围斑片状磨玻璃阴影由肺门向外扩展,较少累及外带;部分患者出现斑片融合或大片实变;③实验室检查提示 1-3- β -D 葡聚糖(BDG)升高;④痰及支气管镜检肺泡灌洗液中六甲基四胺银(GMS)染色镜检检测到包囊或滋养体;⑤对于高度疑似但确诊困难的患者采用高通量测序明确诊断。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用 VDLD 方案诱导缓解,给予长春地辛(杭州民生药业有限公司,国药准字 H20057028,规格:1 mg/支)4 mg/次,静脉注射,第 1、8、15、22 天+柔红霉素(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20083726,规格:20 mg/瓶)40 mg/m²,静脉注射,第 1~3 天+左旋门冬酰胺酶(协和发酵麒麟株式会社,进口药品注册标准 JX20020349,规格:5000 KU/瓶)6000 U/m²,静脉滴注,第 11、14、17、20、23、26 天+地塞米松(国药集团,国药准字 H41020036,规格:1 ml:5 mg)9 mg/m² 预处理并逐步减量;CAM 方案巩固治疗,环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32026196,规格:0.5 g/瓶)750 mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天+阿糖胞苷(国药一心制药有限公司,国药准字 H20055127,规格:0.1 g/支)100 mg/m²,静脉滴注,第 1~3、8~10 天+6-巯基嘌呤(陕西兴邦药业有限公司,国药准字 H61021058,规格:50 mg×100 片)60 mg/m²,口服,第 1~7 天;HD-MTX 庇护所治疗,甲氨喋呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32026197,规格:1 g/支)3 g/m²,静脉滴注,第 1 天;以及 MP 维持治疗,具体为:6-巯基嘌呤 60 mg/(m²·d),口服+甲氨喋呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020854,规格 5 mg)10 mg/m²,静脉滴注,1 次/周。

1.3.2 试验组 在对照组基础上应用复方磺胺甲噁唑(广州白云山侨光制药有限公司,国药准字

H44021493,规格:磺胺甲噁唑 0.4 g,甲氧苄啶 80 mg 片剂)口服,0.8/0.16 g/次,2 次/d,每周服 3 d。从化疗开始服用,化疗结束后 3 个月停药。

1.4 观察指标 比较两组疗效、生存分析、PJP 发病率、病死率及不良反应。

1.4.1 ALL 疗效判定标准^[4] 完全缓解(CR):①外周血无幼稚细胞,无髓外白血病;②骨髓三系造血恢复,幼稚细胞<5%;③外周血中性粒细胞>1.0×10⁹/L;④外周血小板>100×10⁹/L。部分缓解(PR):外周血细胞计数符合 CR 标准,骨髓幼稚细胞比例为 5%~25%且较治疗前下降;疾病进展(PD):外周血或骨髓幼稚细胞绝对数增加 25%,或出现髓外白血病。疾病复发(relapse):已取得 CR 的患者外周血或骨髓再次出现幼稚细胞,比例>5%,或出现髓外白血病。3.5 年总生存期(overall survival,OS)率:生存期超过 3.5 年的患者比例;3.5 年无进展生存期(progression-free survival,PFS)率:疾病未进展超过 3.5 年的患者比例。

1.4.2 不良反应 ①消化道不良反应包括恶心、呕吐、纳差、腹胀等;②骨髓抑制:中性粒细胞<1.5×10⁹/L、血小板<100×10⁹/L、血色素低于 110 g/L;③药物性肝损害:谷丙转氨酶正常值 2 倍以上升高,结合胆红素升高至正常值以上;④药物性肾损害:血肌酐升高至正常值以上;⑤皮疹;⑥溶血性贫血。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效及 PJP 发病率比较 两组疗效、疾病复发、3.5 年 OS 及 PFS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 PJP 发病率高于试验组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 PJP 病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗后血常规及肝肾功能比较 两组化疗后外周血细胞计数、血尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶及总胆红素数水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、表 3。

2.3 两组药物不良反应发生情况比较 两组毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组疗效及 PJP 发病率、病死率比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	PD	疾病复发	3.5 年 OS	3.5 年 PFS	PJP 发病率	PJP 病死率
试验组	21	14(66.67)	4(19.05)	3(14.29)	6(28.57)	6(28.57)	5(23.80)	0	0
对照组	21	15(71.42)	3(14.29)	3(14.29)	7(33.33)	5(23.80)	4(19.04)	5(23.81)	2(40.00)
χ^2		0.111	0.171	0.000	0.111	0.123	0.141	5.676	2.100
P		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.048	0.488

表 2 两组治疗后外周血情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)
对照组	21	3.65 \pm 1.19	44.05 \pm 18.02	83.29 \pm 21.59
试验组	21	3.59 \pm 1.14	42.57 \pm 19.64	79.48 \pm 22.07
t		0.168	0.254	0.565
P		0.867	0.801	0.575

表 3 两组治疗后肾功能比较

组别	n	血尿素氮(mmol/L)	血肌酐(μ mol/L)	谷丙转氨酶(U/L)	总胆红素(μ mol/L)
对照组	21	10.03 \pm 2.87	82.24 \pm 22.28	83.24 \pm 30.53	16.68 \pm 4.39
试验组	21	10.76 \pm 2.32	85.43 \pm 18.93	84.71 \pm 28.81	17.53 \pm 4.52
t		0.872	0.500	0.161	0.620
P		0.389	0.620	0.873	0.539

表 4 两组毒副反应发生率比较[n(%)]

组别	n	消化道不良反应	骨髓抑制	肝损害	肾损害
对照组	21	18(85.71)	14(66.67)	4(19.05)	2(9.52)
试验组	21	17(80.95)	15(71.43)	5(23.81)	1(4.76)
χ^2		0.171	0.111	0.141	0.359
P		1.000	1.000	1.000	1.000

3 讨论

成人 ALL 预后较差。近年来,随着支持治疗的进步以及广谱抗感染药物的使用,对成人 ALL 提高化疗强度使 20%~40% 的患者能够长期生存^[6]。本研究两组患者均采用 VDLP 方案诱导缓解,试验组完全缓解率为 66.67%,对照组为 71.42%,两组患者完全缓解率相当。辅以庇护所治疗、再诱导治疗及维持治疗,试验组及对照组患者 3.5 年 OS 率分别为 28.57%、23.80%,3.5 年 PFS 率分别为 23.80%、19.04%,两组患者长期生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示在化疗的基础上加用复方磺胺甲噁唑预防治疗不会影响化疗治疗的疗效。此外,本研究采用强烈联合化疗获得了较高的完全缓解率,提示提高化疗强度可改善成人 ALL 的预后。然而强化疗不可避免的引起骨髓抑制及免疫低下,继发感染尤其是真菌感染的发生率增加。研究显示^[2,6],未经预防治疗的 ALL 患者,化疗后 PJP 的发病率高达 26%~36.7%。本研究中,未经预防治疗的对照组 PJP 发病率为 23.81%,可见 ALL 患者化疗后发生 PJP 感染并不少见,应引起足够的重视。

ALL 患者并发 PJP 多呈急性起病,病情进展迅速。最常见的症状有发热、干咳、胸闷、低氧血症和迅速出现呼吸困难,查体常无明显的阳性体征,症状重而体征轻也是 PJP 的特点之一。由于 PJP 临床表现无特异性、病原检出率低,常导致确诊和治疗延迟,一旦发生预后较差^[7]。研究显示^[8],血液肿瘤和造血干细胞移植患者的 PJP 死亡率高达 27%。Cooley L 等^[9]2014 年发布的血液及实体瘤患者 PJP 诊断、预防及治疗指南指出,血液病和实体瘤患者,PJP 死

亡率高达 34%~39%。在本研究中对对照组 5 例 PJP 患者 2 例因呼吸衰竭死亡,病死率高达 40.00%,与既往研究的高死亡率相符,说明 ALL 患者一旦发生 PJP,预后很差。虽然两组患者 PJP 病死率差异无统计学意义,可能与纳入病例数较少有关。因此,对于 PJP 高危人群,预防治疗至关重要。Cordonnier C 等^[10]的报道显示,在恶性肿瘤等高危人群中,1 年内 PJP 的发病率可高达 36%,但若进行预防治疗,则几乎不会出现 PJP。在本研究中试验组 21 例患者均接受了复方磺胺甲噁唑的预防治疗,在随访期间无患者发生 PJP,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明在成人 ALL 化疗过程中应用复方磺胺甲噁唑预防治疗可以减少 PJP 的发生、降低患者的 PJP 病死率,改善预后。

骨髓抑制及肾功能损伤是白血病强烈联合化疗常见的不良反应。本研究中两组患者化疗后外周血计数均出现粒细胞减少、血小板降低、血红蛋白浓度下降,但两组骨髓抑制程度、治疗后血尿素氮、肌酐、转氨酶及胆红素水平相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示在化疗的过程中使用 TMP/SMX 预防治疗并不会增加骨髓抑制程度以及肾功能损伤风险。TMP/SMX 常见的不良反应包括胃肠道反应(恶心、呕吐、纳差、腹泻)、皮疹、过敏、肝肾功能损害、血细胞减少及溶血性贫血等^[11]。本研究结果显示,两组毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组未有患者出现皮疹、溶血性贫血、过敏等,说明复方磺胺甲噁唑磺胺毒副反应轻微,具有良好的耐受性及安全性。

(下转第 140 页)

(上接第 137 页)

综上所述,对于接受化疗治疗的 ALL 患者应用 TMP/SMX 预防 PJP,可以降低 PJP 的发病率。ALL 患者口服 TMP/SMX 预防治疗,安全性高,患者能够耐受。本研究的不足之处在于样本数偏小,对于恶性血液病的研究,建议各治疗单位协作,以扩大样本量,通过大样本的随机对照试验进一步证实预防治疗的临床意义。

参考文献:

- [1]Advani A.Acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J].Baillière's Best Practice and Research in Clinical Haematology,2017,30(3): 173-174.
- [2]Maschmeyer G,Helweg-Larsen J,Pagano L,et al.ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J].J Antimicrob Chemother, 2016,71(9):2405-2413.
- [3]Wang S,He G.2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia[J].J Transl Int Med,2016,4(4):147-149.
- [4]中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37 (10):837-845.
- [5]Jabbour E,Short NJ,Ravandi F,et al.Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study[J].Lancet Haematol,2018,5(12):e618-e627.
- [6]Hitzenbichler F,Mohr A,Salzberger B.Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie - eine opportunistische Infektion im Wandel [Pneumocystis jirovecii pneumonia -an opportunistic infection undergoing change] [J].Internist (Berl),2019,60(7):669-677.
- [7]Cordonnier C,Alanio A,Cesaro S,et al.Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients - authors' response [J].J Antimicrob Chemother,2017,72(4):1266-1268.
- [8]Roux A,Canet E,Valade S,et al.Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS,France[J].Emerging Infectious Diseases,2014,20(9):1490-1497.
- [9]Cooley L,Dendle C,Wolf J,et al.Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies,2014[J].Intern Med J,2014,44(12b):1350-1363.
- [10]Cordonnier C,Cesaro S,Maschmeyer G,et al.Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [J].J Antimicrob Chemother,2016,71(9):2379-2385.
- [11]Nazir HF,Elshinawy M,Ai Rawas A,et al.Efficacy and Safety of Dapsone Versus Trimethoprim/Sulfamethoxazol for Pneumocystis Jirovecii Prophylaxis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia With a Background of Ethnic Neutropenia [J].J Pediatr Hematol Oncol,2017,39(3):203-208.

收稿日期:2020-03-02;修回日期:2020-04-25

编辑/肖婷婷