

B细胞非霍奇金淋巴瘤患者应用 R-CHOP方案化疗后发生间质性肺炎 的危险因素和临床特征

王倩 朱玉芬 贾荣飞 姜玲 杨晓燕

徐汇区中心医院肿瘤科, 上海 200031;

[摘要] **背景与目的:** 由于利妥昔单抗(rituximab)在B细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中的广泛应用, 与其相关的间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)陆续报道, 后者诊断和治疗的特殊性越来越受到重视。本研究探讨B细胞NHL患者在应用利妥昔单抗联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)方案化疗后发生IP的危险因素和临床特征, 以期分析早期诊断的方法和有效治疗手段。**方法:** 回顾性分析徐汇区中心医院肿瘤科103例初治的B细胞NHL的临床资料, 其中61例接受R-CHOP方案化疗, 42例接受CHOP方案化疗。**结果:** 初治接受R-CHOP方案化疗后IP的发生率显著高于单用CHOP方案化疗(14.8% vs 2.4%, $P < 0.05$)。R-CHOP方案组男性吸烟(38.1% vs 2.5%)、有B症状(发热、盗汗、6个月内体重减轻10%, 33.3% vs 7.0%)的患者发生IP的发生率明显增高($P < 0.05$)。IP的主要症状是发热、胸闷和干咳, 胸部CT检查目前是主要诊断依据。10例IP患者全部使用激素联合抗菌药物治疗, 9例患者症状和肺部体征明显改善, 1例患者因出现严重的并发症和混合性感染治疗无效而死亡。R-CHOP组发生IP患者与未发生IP患者比较化疗前T淋巴细胞亚群各项指标无明显差异; 化疗后CD4、CD4/CD8值呈现下降趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), CD8值(化疗前 37.11 ± 8.87 , 化疗后 42.44 ± 6.52)则明显增高($P < 0.05$)。**结论:** B细胞NHL患者在应用R-CHOP方案化疗后应警惕IP的发生, 尤其是吸烟、有B症状的患者。早期诊断和激素治疗可明显改善患者症状。化疗前、后监测T细胞亚群有一定临床指导意义。

[关键词] B细胞非霍奇金淋巴瘤; 间质性肺炎; 利妥昔单抗; T淋巴细胞亚群

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.12.010

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)12-0936-08

The risk factors and clinical features of interstitial pneumonia in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients who were treated with rituximab-CHOP regimen WANG Qian, ZHU Yu-fen, JIA Rong-fei, JIANG Ling, YANG Xiao-yan (Department of Oncology, Central Hospital of Xuhui District, Shanghai 200031, China)

Correspondence to: YANG Xiao-yan E-mail: yang_xiaoyan73@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** As rituximab was widely applied in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL), rituximab-induced interstitial pneumonia (IP) attracted more and more attention for its diagnostic and therapeutic particularity. We aimed to identify the risk factors and clinical features of interstitial pneumonia (IP) in B-cell lymphoma patients who were treated with "rituximab+cyclophosphamide+adriamycin+vincristine+prednisone (R-CHOP)" regimen, in order to analysis method of early diagnosis and effective treatment. **Methods:** Retrospective analysis was done on 103 newly diagnosed B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients in our department. Among them, 61 patients were treated with R-CHOP regimen and the other 42 patients were treated with CHOP regimen. **Results:** Interstitial pneumonia tended to occur more frequently in R-CHOP group than CHOP alone group (14.8% vs 2.4%, $P < 0.05$). Patients with smoking (38.1% vs 2.5%) and B symptoms (33.3% vs 7.0%) were at greater risk of IP treated with R-CHOP regimen ($P < 0.05$). The most common symptoms were fever, dyspnoea and dry cough. Chest CT is the primary diagnostic basis. All the IP patients were treated with corticosteroids combined with antibiotics. The symptoms of 9 cases improved, while 1 case died with severe pulmonary mixed infections and complication. There

was no significant difference of T lymphocyte subsets between the groups of patients with IP and without IP treated by R-CHOP chemotherapy program. Among the patients with IP, the level of CD4 cells and the ratio of CD4 cells to CD8 cells didn't decrease significantly ($P>0.05$), while that of CD8 cells increased significantly (before chemotherapy 37.11 ± 8.87 , after chemotherapy 42.44 ± 6.52 , $P<0.05$) after chemotherapy. **Conclusion:** Beware of interstitial pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP regimen, especially those with smoking and B symptoms. Early diagnosis and corticosteroids therapy can effectively relieve the patient's symptoms. Detection of peripheral blood T-cell subsets during chemotherapy might have certain clinical significance.

[Key words] B cell non-Hodgkin's lymphoma; Interstitial pneumonia; Rituximab; T lymphocyte subsets

利妥昔单抗(rituximab)是一种人鼠嵌合型单克隆抗体,可特异性地与B淋巴细胞表面CD20抗原结合,R-CHOP化疗方案已成为CD20⁺的B细胞性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的一线治疗标准,能显著提高疾病缓解率、无疾病进展生存期和总生存期^[1]。

随着利妥昔单抗应用的日益广泛,与其应用相关的间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)的报道也逐步增多^[2-7],并越来越引起临床医师的重视。如何提高对这类疾病的早期诊断率和采用及时有效的治疗改善患者症状和病情,并研究与其发生相关的高危因素和临床筛查方法值得进一步探讨。我们总结了徐汇区中心医院2008—2013年收治的103例初治的B细胞NHL患者,根据接受化疗方案的不同分为R-CHOP组和CHOP组,分析发生IP的危险因素和临床特征。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2008年1月—2013年10月在徐汇区中心医院住院治疗的B细胞NHL患者103例,经病理组织学活检确诊,按2001年和2008年WHO淋巴瘤分类标准进行病理分型。所有患者均无免疫系统疾病或使用过免疫抑制剂,根据初治化疗方案不同分为R-CHOP组和CHOP组,R-CHOP组化疗疗程为1~8个周期,中位为4个周期。CHOP组化疗疗程为3~6个周期,中位为4个周期。2组患者按照病理类型、年龄、性别、KPS评分、临床分期、有无B症状(发热、盗汗、6个月内体重减轻10%)、有无吸烟史及基础病史进行分类。吸烟大于400支/年,即认为吸烟史阳性。

基础疾病主要包括糖尿病、高血压等慢性全身性疾病或慢性支气管炎等呼吸系统疾病。

1.2 治疗方案

利妥昔单抗剂量为 375 mg/m^2 ,使用前给予吲哚美辛栓 50 mg 纳肛、异丙嗪 25 mg 肌注、地塞米松 5 mg 静推,预防过敏反应,全程心电监护监测。CHOP方案组成:环磷酰胺 750 mg/m^2 、阿霉素 50 mg/m^2 、长春新碱 1.4 mg/m^2 (最大剂量 2.0 mg)、泼尼松 50 mg ,每天2次,第1~5天。化疗过程中出现中性粒细胞减少可以遵医嘱给予G-CSF。如果中性粒细胞减少时间持续至下1个疗程,则疗程可延期。

1.3 疗效评估及诊断标准

每2个疗程按淋巴瘤IWC标准评估疗效。IP的诊断标准主要依靠胸部CT影像学表现。胸部CT示两肺磨玻璃影、网格状、蜂窝状、斑片状影,可伴或不伴有牵拉性支气管扩张、胸膜增厚征及肺气肿和肺大泡。结合临床表现(发热、咳嗽、气急)可诊断为IP^[5]。

1.4 试剂和仪器

单克隆抗体抗CD3FITC、抗CD4PE、抗CD8PE,以及FACSCan流式细胞仪均为美国Becton Dickinson公司产品。红细胞裂解液由BD公司生产。

1.5 监测指标

记录所有患者治疗前血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 $\beta 2$ 微球蛋白(beta2-microglobulin, $\beta 2\text{-MG}$)值。检测R-CHOP组患者治疗前以及发生IP的患者化疗后发病时T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)。

1.6 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,所有临床资料均按计数资料进行统计,行 χ^2 检

验, T细胞亚群检测数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者临床特征比较

RCHOP组和CHOP组患者按年龄、性别、

KPS评分等临床特征进行比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。R-CHOP组患者IP发生率明显高于CHOP组, 差异有统计学意义(14.8% vs 2.4%, $P<0.05$, 表1)。

表1 R-CHOP组和CHOP组各临床特征比较分析

Tab. 1 Comparative analysis of clinicopathologic variables between R-CHOP and CHOP group

Characteristics	R-CHOP group (n=61)	CHOP group (n=42)	P value	[n(%)]
Age				
< 60	36(59.0)	25(59.5)	0.959	
≥60	25(41.0)	17(40.5)		
Gender				
Female	29(47.5)	16(38.1)	0.342	
Male	32(52.5)	26(61.9)		
Histology				
Non-DLBCL	17(27.9)	18(42.9)	0.115	
DLBCL	44(72.1)	24(57.1)		
Performance status				
> 2	2(3.3)	2(4.8)	1	
≤2	59(96.7)	40(95.2)		
Clinical stage				
I - II	30(49.2)	19(45.2)	0.694	
III-IV	31(50.8)	23(54.8)		
B symptoms				
No	43(70.5)	29(69.0)	0.875	
Yes	18(29.5)	13(31.0)		
LDH				
Normal	30(49.2)	19(45.2)	0.578	
Elevated	31(50.8)	23(54.8)		
β2-MG				
Normal	22(36.1)	15(35.7)	0.971	
Elevated	39(63.9)	27(64.3)		
Smoke status				
Never	40(65.6)	30(71.4)	0.531	
Ever	21(34.4)	12(28.6)		
Existing diseases				
No	31(50.8)	26(61.9)	0.266	
Yes	30(49.2)	16(38.1)		
Interstitial pneumonia				
No	52(85.2)	41(97.6)	0.045*	
Yes	9(14.8)	1(2.4)		

DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; R: Rituximab; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; *: $P<0.05$.

2.2 IP患者的临床特征

R-CHOP组有9例患者发生IP, 其中男性8例, 女性1例, 中位年龄66岁, 病理类型均为弥漫性大B细胞淋巴瘤, 感染时平均化疗疗程为2次。CHOP组1例64岁男性滤泡性淋巴瘤Ⅲ级患者在CHOP方案化疗4个周期后发生IP。所有IP

患者的临床特征详细总结见表2。初始症状有发热(60%)、干咳(40%)、胸闷憋气(40%), 咳痰较少, 多为白黏痰。所有患者在入院后均行胸部CT检查, 主要表现为双肺局部或弥漫性的毛玻璃样、蜂窝状或网格状改变, 局部条索灶或斑片影, 合并感染时局部有渗出性改变。

表 2 10例发生间质性肺炎患者的临床特征

Tab. 2 Clinical features of 10 cases with interstitial pneumonia

Case	Gender	Age	Histology	Stage	Smoke status	B symptoms	Efficacy evaluation	Chemotherapy regimen and cycles	Clinical symptoms	Bacterial cultivation	Agranulocytosis	DLCO	Hypoxemia	CT findings	Treatment	Outcome	Retreatment
1	Male	51	DLBCL	IV	Yes	Yes	PR	R-CHOP×5	Fever, dyspnea	Neg	II	Decrease	No	Diffuse interstitial thickening	DXM, azithromycin, diflucan	Improved	R-CHOP
2	Male	53	DLBCL	IV	Yes	Yes	PR	R-CHOP×2	Dyspnea, dry cough	Neg	II	NA	No	Diffuse fibrotic and patchy density	azithromycin, SMZ-Co, ganciclovir, diflucan	Improved	CHOP
3	Female	68	DLBCL	II E	No	Yes	CR	R-CHOP×4	Fever	Neg	No	NA	NA	Ground-glass opacity, interstitial thickening	M-PDN, cefuroxime	Improved	R-CHOP
4	Male	73	DLBCL	II	Yes	No	PR	R-CHOP×2	Dyspnea, dry cough	Neg	No	NA	No	Diffuse ground-glass opacity	DXM, ceftazidime, diflucan	Improved	CHOP
5	Male	64	DLBCL	IV	Yes	Yes	CR	R-CHOP×2	Fever, dry cough	Neg	I	NA	No	Interstitial thickening, infiltration in low lobes of lungs	M-PDN, ceftazidime, azithromycin, SMZ-Co	Improved	R-CHO
6	Male	70	DLBCL	I E	Yes	Yes	No recurrence after surgery	R-CHOP×2	dyspnea	Neg	No	NA	No	Diffuse interstitial thickening	M-PDN, ceftriaxone, vidarabine	Improved	CHOP
7	Male	66	DLBCL	IV	Yes	No	CR	R-CHOP×1	Fever	Neg	No	NA	No	Interstitial thickening	M-PDN, ceftazidime, azithromycin, SMZ-Co	Improved	CHOP
8	Male	35	DLBCL	IV	Yes	Yes	No recurrence after surgery	R-CHOP×5	Fever, dyspnea	Blood cultures were negative, sputum cultures were positive for MP, pharyngo swab cultures were positive for CA	IV	NA	Yes	Diffuse ground-glass opacity, infiltration in low lobes of right lung	M-PDN, biapenem, vancomycin, diflucan	Expired	No
9	Male	66	DLBCL	II A	Yes	No	CR	R-CHOP×5	Fever	Neg	No	NA	Yes	Diffuse ground-glass opacity	M-PDN, tienam, moxifloxacin, SMZ-Co, ganciclovir	Improved	CHOP
10	Male	64	FL	IV B	No	Yes	PR	CHOP×4	Dry cough	Neg	No	NA	No	Interstitial thickening	M-PDN, azithromycin, SMZ-Co, ganciclovir	Improved	CHOP

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; FL: Follicular lymphoma; R: rituximab; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; PR: Partial remission; CR: Complete remission; DXM: Dexamethasone; DLCO: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; MP: Mycoplasma pneumoniae; CA: Candida albicans; M-PDN: Methyl-prednisolone; SMZ-Co: Compound sulfamethoxazole; Neg: Negative; NA: Not available; CT: Computed tomography.

所有患者均采用激素联合抗菌药物治疗, 3例因早期症状较轻采用地塞米松静滴(每日总量为5~10 mg), 其余7例均采用甲强龙静滴(每日总量为80~240 mg)。抗菌药物主要为阿奇霉素联合广谱青霉素类或头孢类, 4例患者联合大扶康抗真菌治疗, 5例使用复方磺胺甲基异恶唑(SMZ-Co)预防性治疗肺孢子虫, 3例联合更昔洛韦抗病毒治疗。发热几乎均在48 h之内得到控制, 咳嗽、胸闷也均在3 d内得到改善, 9例患者在治疗后2周肺部CT复查提示肺部阴影较前明显吸收, 病情好转后恢复化疗也未再复发。

1例患者因延误治疗2 d入院提示IV度粒细胞缺乏, 同时痰培养提示肺炎支原体阳性, 咽拭子培养白色念珠菌阳性。肺部CT提示双肺弥漫性毛玻璃样改变, 左肺局部大量渗出性改变, 考虑为严重的IP合并混合性肺部感染。在大剂

量甲强龙冲击治疗联合亚胺培南、万古霉素及大扶康抗感染治疗3 d后, 体温消退, 症状明显改善。但在治疗1周时出现严重的酮症酸中毒被迫停用激素及调整抗菌药物后出现病情急速恶化, 家属因经济状况要求放弃治疗而死亡。

2.3 R-CHOP组发生IP的危险因素分析

男性、吸烟患者IP的发生率明显高于女性、无吸烟病史者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 9例IP患者中有8例均为男性患者, 均有吸烟史。有B症状的NHL患者IP的发病率较无B症状患者高($P<0.05$)。年龄 >60 岁和 ≤ 60 岁的NHL患者IP发生率分别为24.0%和8.3%, 有无基础疾病的NHL患者IP发生率分别为20.0%和9.7%, $\beta 2$ -MG值异常和正常的患者IP发生率分别为20.5%和4.5%, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

表3 R-CHOP组间质性肺炎患者危险因素比较分析

Tab. 3 Concordance analysis between the occurrence of IP and clinic-pathological variables in R-CHOP

Characteristics	Interstitial pneumonia		P value
	Yes (n=9)	No (n=52)	
Age			
<60	3(8.3)	33(91.7)	0.184
≥ 60	6(24.0)	19(76.0)	
Gender			
Female	1(3.4)	28(96.6)	0.028*
Male	8(25.0)	24(75.0)	
Performance status			
>2	0	2(100)	1
≤ 2	9(15.3)	50(84.7)	
Clinical stage			
I - II	4(13.3)	26(86.7)	1
III - IV	5(16.1)	26(83.9)	
B symptom			
No	3(7.0)	40(93.0)	0.015*
Yes	6(33.3)	12(66.7)	
LDH			
Normal	4(13.3)	26(86.7)	1
Elevated	5(16.1)	26(83.9)	
$\beta 2$ -MG			
Normal	1(4.5)	21(95.5)	0.138
Elevated	8(20.5)	31(79.5)	
Smoke status			
Never	1(2.5)	39(97.5)	0.001*
Ever	8(38.1)	13(61.9)	
Existing disease			
No	3(9.7)	28(90.3)	0.301
Yes	6(20.0)	24(80.0)	

*: $P<0.05$.

2.4 发生IP患者T细胞亚群水平的检测

R-CHOP组IP患者在化疗前CD4和CD4/CD8比值较未发生IP的患者略低, 差异无统计学意义($P>0.05$), CD8、CD3值无明显差异

(表4)。发生IP患者在化疗后发生感染时较化疗前比较CD4、CD3和CD4/CD8比值略降低, 差异无统计学意义($P>0.05$), CD8则明显增高($P<0.05$, 表5)。

表4 间质性肺炎患者和未发生患者2组之间的化疗前T细胞亚群表达水平的比较

Tab. 4 Comparison of the T lymphocyte subsets between patients with IP and without IP before chemotherapy

Group	Number	($\bar{x}\pm s$)			
		CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	CD3 (%)
Interstitial pneumonia					
Yes	9	31.56±11.09	37.11±8.87	0.93±0.48	69.78±4.76
No	38	36.34±8.78	34.24±9.65	1.20±0.57	70.68±11.10
<i>P</i> value		0.169	0.42	0.196	0.708

表5 间质性肺炎患者化疗前后T细胞亚群表达水平的比较

Tab. 5 Comparison of the T lymphocyte subsets among IP patients before and after chemotherapy in R-CHOP group

Parameter	($\bar{x}\pm s$)			
	Before chemotherapy	After chemotherapy	<i>t</i> value	<i>P</i> value
CD4	31.56±11.09	28.00±6.18	1.047	0.326
CD8	37.11±8.87	42.44±6.52	-2.714	0.026*
CD4/CD8	0.93±0.48	0.68±0.24	1.781	0.113
CD3	69.78±4.76	68.56±4.03	0.523	0.615

*: $P<0.05$.

3 讨 论

利妥昔单抗自1997年首先在美国被批准用于CD20⁺的B细胞淋巴瘤, 经过多年的临床论证其安全性及耐受性良好, 可用于治疗侵袭性、惰性和复发耐药B细胞淋巴瘤, 国内、外大型临床试验均证实其联合CHOP方案的疗效较单用化疗显著提高^[1,8-9]。利妥昔单抗相关的IP作为近年来常有报道的一种不良反应, 因其诊断和治疗的特殊性越来越受到重视。目前国内、外文献报道利妥昔单抗应用相关的IP发生率在3.7%~16.7%^[3,6,10], 但Hadjinicolaou等^[6]认为实际发生率远比这些要高, 因为某些亚临床症状未引起重视或者因误诊为感染性呼吸道疾病而被忽略。本研究发现利妥昔单抗联合CHOP化疗导致IP的发生率约14.8%, 较单用CHOP方案化疗(2.4%)明显增高。

增加肿瘤科医师对IP的重视和对高危因素的筛查可有效提高此类疾病的早期诊断率和治愈率。有文献报道高龄的患者使用利妥昔单抗

后IP的发生率会有所增加, 而化疗周期的长短及利妥昔单抗的累积剂量与此无关^[6]。本研究发现, 男性吸烟患者、有B症状的患者使用R-CHOP后IP的发生率增加。长期吸烟患者因存在慢性潜在的支气管和肺黏膜损伤和炎症, 呼吸系统防卫能力下降, 在药物使用后发生严重肺损伤的可能性更大。而B症状常提示疾病预后不良, 因长期发热、盗汗增加了机体的消耗, 而消瘦明显降低了机体的免疫力和化疗的耐受性, 因而增加了IP等药物相关不良反应的易感性。因此, 临床对有长期吸烟史、有B症状的这类患者在使用利妥昔单抗后更应警惕IP的发生。IP的发生与年龄、临床分期、有无基础疾病、LDH和 β 2-MG值均无显著相关, 但本研究病例数有限尚无法得出肯定的结论。

利妥昔单抗相关的IP的诊断主要包括临床症状、实验室、影像学 and 病理学检查。最常见的症状为呼吸困难、发热和干咳, 合并感染时可出现咳黄痰, 起病一般较缓慢, 偶尔也有急性超敏反应性肺炎或类似急性呼吸窘迫综合症的表现。病原学检查可为阴性, 如合并感染时

可检出阳性菌而易被误诊为单纯性的感染性呼吸道疾病, 此时单用抗菌药物治疗效果欠佳, 或者有效果但病情反复迁延不愈者, 则需警惕IP的可能。有条件者可行支气管镜肺泡灌洗液检查及肺活检, 但此项检查目前在国内尚无法广泛应用。确诊主要依靠肺CT检查, 常表现为两肺均匀、弥漫性磨玻璃影、网格状、蜂窝状、斑片状影, 可伴或不伴有牵拉性支气管扩张、胸膜增厚征及肺气肿和肺大泡。肺部病变的范围结合血气分析及肺功能检查可判断疾病的严重程度。如伴有肺弥漫功能减低和低氧血症, 则疾病属于中重度, 需及时有效地治疗干预。

由于病原菌检测的困难及辅助检查的局限, IP的治疗目前作者常根据患者的一般情况、白细胞计数、有无发热气急、结合肺CT及血气分析结果进行经验性治疗。对于无症状的或仅有轻度症状(干咳、低热)的肺部间质性改变, 以覆盖非典型菌(如阿奇霉素、喹诺酮类)抗炎治疗, 酌情加用低剂量激素(地塞米松5 mg或甲基强的松龙20~40 mg)。有文献报道早期加用小剂量激素治疗既可以退热, 减轻机体耗氧量, 同时可抑制炎症反应, 减少渗出, 缓解症状^[11]。对于中度发热伴胸闷或活动后气急, 肺CT提示肺间质性病变累及约1/3以内, 血气分析提示氧分压低于正常, 但未低于60 mmHg者, 要使用激素治疗(每日地塞米松总量为10~20 mg或甲基强的松龙总量为40~80 mg), 因药物性肺损伤极易合并肺部感染, 必要时联合使用广谱抗菌药物和抗真菌药物。重度肺间质性病变若合并I型呼吸衰竭者或高热及明显气急的患者需大剂量激素冲击(每日地塞米松总量为20~40 mg或甲基强的松龙总量为160~240 mg), 联合广谱抗菌药物和抗真菌药物^[12]。此外, 由于临床检验的局限及IP变化迅猛及疾病的凶险, 在淋巴瘤患者化疗后出现中重度IP时, 如无禁忌症, 可根据病史和病情酌情加用抗病毒及肺孢子虫病类药物。有粒细胞缺乏的患者抗菌药物的使用需要降阶梯治疗(使用最强的覆盖革兰阳性及阴性菌药

物), 氧疗不能纠正的低氧血症者需呼吸机辅助。有文献报道粒细胞缺乏伴发热、真菌感染是IP的不良预后因素, 有这两种因素的IP患者中死亡率分别高达69.23%和80.00%, 应当引起重视^[11]。发生轻度IP缓解以后的患者, 我们认为后续的治疗可以继续按原方案进行。而发生中重度IP缓解以后的患者, 后续的治疗一般考虑停用利妥昔单抗。

利妥昔单抗引起IP的发生机制目前尚不明确, 有文献报道利妥昔单抗的半衰期长, 会引起持续地B细胞凋亡, 使机体体液免疫受到抑制和失调, 尤其是细胞毒T淋巴细胞的激活, 进而引起肺损伤。此外, 肺循环白细胞瘀滞综合征、炎性细胞因子和细胞毒物质的释放、补体的活化、肿瘤急性溶解综合症都可能与IP的发生相关^[6,13]。另外, 由于利妥昔单抗的免疫抑制毒性, 增加了机会性致病微生物, 如病毒、肺孢子虫、非典型菌(支原体、衣原体、军团菌等)的易感性, 也会导致IP的发生^[7]。除利妥昔单抗外, 细胞毒性药物如环磷酰胺也具有免疫抑制性, 并可直接损伤内皮细胞膜, 引起弥漫性肺泡损害和进行性肺纤维化^[14]。

T淋巴细胞亚群在调控机体细胞免疫和抗肿瘤免疫应答中发挥着重要作用, CD3代表了总T淋巴细胞水平, 可分为CD4和CD8两大亚群, CD4细胞是免疫应答中主要的反应细胞, CD8细胞对靶细胞产生细胞介导的细胞毒作用, CD4/CD8比值可反映机体细胞免疫功能状态^[15]。当机体T细胞亚群的数量发生变化时, 提示机体细胞免疫功能失调, 目前已证实与多种疾病的发生和发展相关^[16]。我们发现与未发生IP的NHL患者相比, 使用利妥昔单抗后发生IP的患者化疗前的CD4、CD4/CD8值略低, 在使用R-CHOP方案化疗后这种趋势进一步明显, 但未达到显著性程度, CD8则显著增高, 提示利妥昔单抗相关性IP的发生可能与机体的细胞免疫功能的低下有关, 并且同时与机体的体液免疫缺陷有关, 还有待进一步的探索和研究。

随着利妥昔单抗的广泛应用, 我们认为在

应用R-CHOP方案化疗后应警惕IP的发生,尤其是吸烟、有B症状的患者。一旦出现发热、咳嗽、气急应尽早进行肺CT的检查以便及时诊断。我们观察到这些合并IP的患者绝大多数具有相同的特征,早期足量的激素治疗可明显改善患者症状及预后。同时化疗前、后监测T细胞亚群有一定临床指导意义。

【参 考 文 献】

- [1] COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 235-242.
- [2] HERISHANU Y, POLLIACK A, LEIDER-TREJO L, et al. Fatal interstitial pneumonitis related to rituximab-containing regimen [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 6(5): 407-409.
- [3] ENNISHI D, TERUI Y, YOKOYAMA M, et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(4): 393-397.
- [4] LIU X, HONG X N, GU Y J, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9): 1778-1783.
- [5] LIM K H, YOON H I, KANG Y A, et al. Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus rituximab [J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(1): 86-92.
- [6] HADJINICOLAOU A V, NISAR M K, PARFREY H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review [J]. *Rheumatology*, 2012, 51(4): 653-662.
- [7] KATSUYA H, SUZUMIYA J, SASAKI H, et al. Addition of rituximab to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy has a high risk of developing interstitial pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(11): 1818-1823.
- [8] MOUNIER N, HEUTTE N, THIEBLEMONT C, et al. Ten-year relative survival and causes of death in elderly patients treated with R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 trial [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(3): 151-154.
- [9] 程志祥, 邹善华, 李锋, 等. 评价R-CHOP方案对初治弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效、安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(4): 257-260.
- [10] 冯艺, 周宇红. 利妥昔单抗联合CHOP化疗方案治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤感染病例观察 [J]. *中国临床医学*, 2010, 17(6): 889-891.
- [11] 曾惠, 刘黎琼, 郭晓珺, 等. 恶性血液病化疗后并发间质性肺炎的临床分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(3): 175-177.
- [12] MEYER K C. Interstitial lung disease in the elderly: pathogenesis, diagnosis and management. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2011, 28(1): 3-17.
- [13] SUBRAMANIAN M, MANJUNATH R, KILARA N, et al. Rituximab-induced subacute interstitial pneumonitis: a case report and review of literature [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(3): 344-346.
- [14] BHAGAT R, SPORN T A, LONG G D, et al. Amiodarone and cyclophosphamide: potential for enhanced lung toxicity [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(10): 1109-1111.
- [15] MACON W R, SALHANY K E. T-cell subset analysis of peripheral T-cell lymphomas by paraffin section immunohistology and correlation of CD4/CD8 results with flow cytometry [J]. *Am J Clin Pathol*, 1998, 109(5): 610-617.
- [16] DIRKX AE, OUDE EGBRINK M G, KUIJPERS M J, et al. Tumor angiogenesis modulates leukocyte-vessel wall interactions in vivo by reducing endothelial adhesion molecule expression [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(9): 2322-2329.

(收稿日期: 2014-06-04 修回日期: 2014-08-14)