

短篇论著

小剂量复方磺胺甲噁唑对肉芽肿性多血管炎肺孢子菌肺炎的预防作用

柳玉佳¹, 赵玉荣², 廖思敏², 王一雯², 周博², 万月华², 邓小虎², 朱剑^{2*}

¹湖南中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 湖南长沙 410007; ²解放军总医院第一医学中心风湿免疫科, 北京 100853

[中图分类号] R593.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.09.0954

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 柳玉佳, 赵玉荣, 廖思敏, 等. 小剂量复方磺胺甲噁唑对肉芽肿性多血管炎肺孢子菌肺炎的预防作用[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(9): 954-956.

[收稿日期] 2021-08-02 [录用日期] 2022-03-25 [上线日期] 2022-06-17

[关键词] 复方磺胺甲噁唑; 肉芽肿性多血管炎; 肺孢子菌肺炎; 预防作用

肉芽肿性多血管炎(*granulomatosis with polyangiitis*, GPA)是一种原发性、坏死性、肉芽肿性小血管炎, 大多数患者出现血清学抗蛋白酶3 (RR3) 及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性^[1], 其临床表现多样, 通常可影响耳、鼻、眼、呼吸道、肾脏等器官, 并可累及神经系统、皮肤等。GPA的治疗包括诱导缓解和维持治疗, 其中诱导缓解时主要以糖皮质激素联合环磷酰胺(CTX)或利妥昔单抗(RTX)为主。虽然大多数GPA患者经过正规有效的治疗可得到有效缓解, 但机会感染的风险明显增加^[2], 尤其是肺孢子菌肺炎(*pneumocystis pneumonia*, PCP)最为凶险致命, 且常出现在诱导缓解及初始治疗的前12个月^[3]。因此, 及早对GPA患者开展有效的PCP预防极为重要。复方磺胺甲噁唑(TMP-SMX)是预防和治疗PCP的一线用药, 其地位毋庸置疑。本研究对既往GPA规范治疗及加用小剂量TMP-SMX预防PCP发病的患者资料进行总结整理, 并分析其临床指导意义, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2005年11月—2020年4月解放军总医院第一医学中心风湿免疫科收治的明确诊断为GPA的住院患者病例资料进行回顾性分析。GPA的诊断符合2012年Chapel Hill共识会议(CHCC)提出的GPA分类标准^[4]; PCP诊断标准参照参考文献^[5]

进行制定。纳入标准: (1)GPA、PCP诊断明确; (2)治疗方案为糖皮质激素联合CTX或RTX。排除标准: (1)合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病; (2)合并乙肝、肺结核等感染; (3)合并恶性肿瘤或严重脏器功能不全; (4)临床资料不完整。共纳入患者247例, 筛选后收集符合标准的患者61例, 按照治疗方案中是否联合小剂量TMP-SMX分为治疗组($n=38$)与对照组($n=23$)。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会审批(S2016-060-01)。

1.2 治疗方案 对照组给予糖皮质激素联合CTX(静脉使用)或RTX(375 mg/m^2 , 第0天、第14天各一次; 随后每3~6个月复查, 根据病情用药)进行治疗。治疗组在此基础上加用小剂量TMP-SMX(480 mg , 每日1次; 或 960 mg , 每周2次)进行PCP预防。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料 病例资料采集自解放军总医院第一医学中心住院病历管理系统。收集两组患者的临床资料, 包括性别、年龄、病程、炎症指标[红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)]、疾病活动指标[伯明翰系统性血管炎活动评分(BVAS)2003]、器官损伤指标[血管炎损伤指数(VDI)]、免疫抑制剂用药及器官受累等情况, 并进行组间比较。

1.3.2 PCP发病情况比较 对两组患者进行12个月的追踪随访, 记录各组患者的PCP发病情况。

[作者简介] 柳玉佳, 医学硕士, 主治医师, 主要从事风湿病的中西医结合治疗

[通信作者] 朱剑, E-mail: jian_jzhu@126.com

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布且方差齐者以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 不符合则采用Mann-Whitney检验; 计数资料以频数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。PCP的发病情况比较采用Kaplan-Meier法及Log-Rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者性别、年龄、病程、CRP、ESR、BVAS、VDI、免疫抑制剂用药、器官受累等临床资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

表1 两组肉芽肿性多血管炎患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the two groups of granulomatosis with polyangiitis patients

指标	对照组(n=23)	治疗组(n=38)	P
一般特征			
性别(男/女, 例)	11/12	17/21	0.815
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	50.2 ± 9.9	52.4 ± 10.9	0.424
病程(月, $\bar{x}\pm s$)	11.04 ± 7.74	12.55 ± 7.10	0.440
炎症指标			
CRP(ml/dl, $\bar{x}\pm s$)	3.87 ± 3.06	3.26 ± 2.84	0.434
ESR(mm/h, $\bar{x}\pm s$)	54.04 ± 27.68	51.61 ± 26.52	0.733
活动度及器官损伤($\bar{x}\pm s$)			
BVAS	10.04 ± 2.67	10.47 ± 3.08	0.581
VDI	3.04 ± 1.66	3.24 ± 2.24	0.702
用药情况[n(%)]			
CTX	14(60.9)	23(60.5)	0.975
RTX	9(39.1)	15(39.5)	
器官受累[n(%)]			
肺	19(82.6)	30(78.9)	0.727
耳鼻喉	17(73.9)	23(60.5)	0.286
眼	11(47.8)	17(44.7)	0.815
肾脏	7(30.4)	11(28.9)	0.903
神经	6(26.1)	5(13.2)	0.203
皮肤	4(17.4)	9(23.7)	0.561
胃肠道	3(13.0)	4(10.5)	0.765

CRP. C反应蛋白; ESR. 红细胞沉降率; BVAS. 伯明翰系统性血管炎活动评分; VDI. 血管炎损伤指数; CTX. 环磷酰胺; RTX. 利妥昔单抗

2.2 两组患者PCP发病情况 对两组患者追踪随访12个月, 对照组有4例患者发生PCP(3例使用CTX, 1例使用RTX), 包括治疗第2个月2例(使用CTX和RTX者各1例), 及治疗第3、6个月各1例(均为使用CTX者), 累积发病率约为17.39%; 治疗组无发生PCP者。治疗组PCP发病率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(图1)。

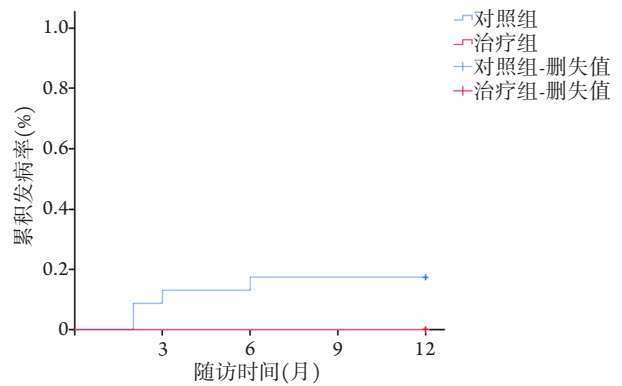


图1 两组肉芽肿性多血管炎患者肺孢子菌肺炎累积发病率比较

Fig.1 Comparison of cumulative incidence of pneumocystis pneumonia between two groups of granulomatosis with polyangiitis patients

3 讨论

随着免疫抑制剂及生物制剂的使用, GPA患者的长期生存率明显提高, 生活质量得到极大改善^[6]。但糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂的使用不可避免地会导致感染风险增加^[2]。PCP是一种潜在的威胁生命的机会性真菌感染, 主要发生在免疫功能低下的患者中^[7-8]。美国的一项ANCA相关性血管炎机会感染队列研究发现, PCP在所有机会感染中最为常见^[9]; 另一项法国的GPA队列研究也发现PCP居所有感染首位, 且10例死亡患者中有8例与PCP相关^[10]。另外, 相关研究发现, 大多数GPA患者的死亡发生在治疗后的第1年内, 且主要是因为感染(20%~60%)而非血管炎的疾病活动^[11]。因此, 如何在诱导缓解的同时避免机会感染的发生, 尤其是具有致命风险的PCP的发生, 是当前风湿科医师需要关注的问题。

TMP-SMX是目前治疗PCP的一线用药和首选用药^[12], 具有疗效确切、价格低廉等特点。TMP和SMX分别作用于虫体的二氢叶酸还原酶和合成酶, 双重阻断其叶酸合成, 干扰虫体蛋白质合成, 从而起到杀菌作用^[13]。既往研究发现, TMP-SMX可抑制与金黄色葡萄球菌感染相关的促炎信号及免疫系统的激活, 从而降低GPA的复发风险^[14]。因此, 在GPA治疗阶段联合使用小剂量TMP-SMX, 在有效预防PCP发生的同时, 还可减少GPA的复发。早在2016年, 欧洲抗风湿联盟(EULAR)即推荐在GPA治疗过程中联合使用TMP-SMX以预防PCP的发生^[15]。但TMP-SMX对GPA患者PCP的预防效应究竟如何, 目前国内尚未见报道, 且对于何时加用TMP-SMX尚存争议。本研究发现, PCP在疾病治疗的前6个月最为常见, 未加用TMP-SMX预防的对照组中发病率约

为17.39%，而加用TMP-SMX预防的治疗组中无发生PCP者，两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示在GPA规范治疗的同时加用TMP-SMX可有效预防PCP的发生，延长患者的生存时间。

综上所述，虽然GPA的治疗理念和治疗策略正在不断完善，但治疗过程中机会感染的风险仍然是影响其复发和死亡的重要因素^[11]。本研究结果显示，在GPA诱导缓解时加用小剂量TMP-SMX(480 mg，每日1次；或960 mg，每周2次)进行PCP预防，并在后期的维持治疗中长期服用，可在控制疾病的同时有效预防PCP的发生。因本研究采用的是回顾性分析，样本量小，结果存在一定的局限性，后续可开展多中心、大样本的临床研究，以进一步明确PCP发病的危险因素。

【参考文献】

- [1] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, *et al.* ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 71.
- [2] Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, *et al.* ANCA-associated vasculitis: an update[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1446.
- [3] Flossmann O, Berden A, de Groot K, *et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3): 488-494.
- [4] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1-11.
- [5] Tasaka S. Recent advances in the diagnosis and management of pneumocystis pneumonia[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2020, 83(2): 132-140.
- [6] Li SS, Wang SL, Zhang HJ, *et al.* The pathogenesis and treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4094-4107.
- [7] Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, *et al.* Risk factors and prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Chest*, 2020, 158(6): 2323-2332.
- [8] Liao SM, Zhao YR, Zhu J, *et al.* Breast involvement in granulomatous polyangiitis: A case report and literature review[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(8): 802-807. [廖思敏, 赵玉荣, 朱剑, 等. 肉芽肿性多血管炎乳腺受累1例并文献复习[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(8): 802-807.]
- [9] Palsson R, Choi HK, Niles JL. Opportunistic infections are preceded by a rapid fall in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titer in patients with ANCA associated vasculitis[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(3): 505-510.
- [10] Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, *et al.* Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(1): 83-91.
- [11] Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 346-368.
- [12] Fishman JA. *Pneumocystis jirovecii*[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1): 141-157.
- [13] Creemers-Schild D, Kroon FP, Kuijper EJ, *et al.* Treatment of pneumocystis pneumonia with intermediate-dose and step-down to low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole: lessons from an observational cohort study[J]. *Infection*, 2016, 44(3): 291-299.
- [14] Monti S, Delvino P, Riboli M, *et al.* The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8): 3553-3564.
- [15] Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1583-1594.

(责任编辑: 张小利)