

- Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1128.
- [13] Shadmanfar S, Masoumi M, Davatchi F, et al. Correlation of clinical signs and symptoms of Behçet's disease with platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) [J]. *Immunol Res*, 2021, 69(4): 363-371.
- [14] Wu Y, Chen Y, Yang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 94-99.
- [15] Karadağ S, Çakmak F, Çil B, et al. The relevance of practical laboratory markers in predicting gastrointestinal and renal involvement in children with Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(3): 272-277.
- [16] Damman J, Mooyaart AL, Bosch TPPVD, et al. Lectin and alternative complement pathway activation in cutaneous manifestations of IgA-vasculitis; A new target for therapy? [J]. *Mol Immunol*, 2022, 143: 114-121.
- [17] Purevdorj N, Mu Y, Gu Y, et al. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. *Clin Biochem*, 2018, 52: 167-170.
- [18] Ye Q, Shang SQ, Liu AM, et al. 24h Urinary Protein Levels and Urine Protein/Creatinine Ratios Could Probably Forecast the Pathological Classification of HSPN [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127767.
- [19] Tian M, Liu C. Heparin calcium treated Henoch-Schönlein purpura nephritis in children through inhibiting hyperfibrinolysis [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(7): 1100-1104.
- [20] D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 809-825.
- [21] Yang XQ, Huang YJ, Zhai WS, et al. Correlation between endocapillary proliferative and nephrotic-range proteinuria in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4): 663-670.
- [22] Tofik R, Aziz R, Reda A, et al. The value of IgG-uria in predicting renal failure in idiopathic glomerular diseases. A long-term follow-up study [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(2): 123-128.

(收稿日期:2022-09-17)

利妥昔单抗联合 CDOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤致间质性肺炎 1 例

汪慧芳 汪琳 栾家杰

【摘要】目的 探讨利妥昔单抗致间质性肺炎的诊治方法,保障患者用药安全。**方法** 回顾性分析 1 例 46 岁淋巴瘤男性患者,采用利妥昔单抗联合化疗 6 个周期后诊断间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP),查阅文献对利妥昔单抗所致 IP 的临床诊断、临床表现、防治方法等进行分析。**结果** 患者因诊断“弥漫大 B 细胞淋巴瘤”给予利妥昔单抗(600 mg)联合环磷酰胺、长春地辛、多柔比星脂质体、泼尼松方案治疗,用药 6 个周期后患者出现胸闷咳嗽,结合病史及胸部 CT,考虑间质性肺炎,予以甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg q12h 治疗 3 天,同时辅以护胃、化痰对症处理,患者胸闷明显改善,将甲泼尼龙琥珀酸钠减量至 40 mg qd 治疗 3 天,患者无明显不适,予以出院,继续口服甲泼尼龙片 16mg bid,门诊随访 1 个月,患者病情控制稳定,停用甲泼尼龙片。**结论** 利妥昔单抗所致呼吸系统不良反应如变应性肺炎、间质性肺炎等较为常见,应结合既往用药史、患者临床表现和胸部 CT 及时明确诊断,停用该药,给予患者糖皮质激素治疗并调整化疗方案,保障患者用药安全。

【关键词】 利妥昔单抗; 间质性肺炎; 糖皮质激素; 用药安全

[中图分类号] R733.1 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.013

A cases of interstitial pneumonia induced during the treatment of diffuse large B-cell lymphoma by using Rituximab combined with CDOP regimen Wang Hui Fang, Wang Lin, Luan Jiajie. Yijishan hospital, the first affiliated hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China.
Corresponding author: Luan Jiajie, Email: 1049717027@qq.com.

【Abstract】Objective To explore the diagnosis and treatment of interstitial pneumonia caused by rituximab, in order to ensure the safety of medication.**Methods** A 46 year old male patient with lymphoma was diagnosed as interstitial pneumonia (IP) after 6 cycles of treatment with rituximab combined chemotherapy was retrospectively analyzed. The clinical diagnosis, clinical manifestations, prevention and treatment method of IP caused by rituximab were analyzed by consulting the literature. **Results** Because of the diagnosis of “diffuse large B-cell lymphoma”, the patient was treated with rituximab (600mg) combined with cyclophosphamide, vindesine, doxorubicin liposome and prednisone. After 6 cycles of medication, the patient developed chest tightness and cough. In combination with the medical history and chest CT, considering interstitial pneumonia, the patient was treated with methylprednisolone sodium succinate 40mg q12h for 3 days. At the same time, the patient's chest tightness was significantly improved with symptomatic treatment of stomach protection and expectoration. After reducing the dosage of methylprednisolone sodium succinate to 40mg qd for 3 days, the patient had no

obvious discomfort and was discharged from the hospital. He continued to take methylprednisolone tablets of 16mg bid orally. The patient was followed up in outpatient for 1 month. The patient's condition was stable and he stopped taking methylprednisolone tablets. **Conclusions** Adverse reactions of respiratory system such as allergic pneumonia and interstitial pneumonia caused by rituximab are common. The diagnosis should be made in a timely manner in combination with the previous medication history, the patient's clinical manifestations and chest CT. The drug should be stopped, the patient should be given glucocorticoid treatment and the chemotherapy scheme should be adjusted to ensure the drug safety of the patient.

【Keywords】 Rituximab; Interstitial pneumonia; Glucocorticoid; Medication safety

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤的主要亚型, 利妥昔单抗为 DLBCL 的一线治疗药物。随着利妥昔单抗的广泛应用, 呼吸系统相关不良反应如呼吸困难、变应性肺炎、间质性肺炎 (interstitial pneumonia, IP) 等被更多报道^[1], 其中 IP 发生率约在 10% 左右^[2]。部分利妥昔单抗相关 IP 临床症状不典型, 可迅速进展至呼吸衰竭危及患者生命^[3-4]。本研究回顾性分析利妥昔单抗致间质性肺炎病例 1 例, 探讨利妥昔单抗致间质性肺炎的诊治方法, 保障患者用药安全。

一、病例资料

患者, 男, 46 岁, 因“弥漫大 B 细胞淋巴瘤 4 月余, 胸闷 4 天”入院。患者 2020 年 3 月起无明显诱因下出现体重下降 20 kg, 未重视, 2020 年 7 月起出现反酸暖气, 无恶心呕吐, 无畏寒发热, 无血便黑便。2020 年 9 月至江苏省人民医院就诊, 2020 年 9 月 4 日江苏省人民医院免疫组化病理 (胃体、胃角黏膜活检), 免疫组化标记示: CD20+, pax-5+, CD3 (背景+), CD5 (背景+), CD21 (瘤细胞+), CD10-, Bcl-6+, CD30 (>60%, +), MUM-1+, Bcl-2 (<50%, +), Cyclin D1-, PD1 (背景+), tdt-, Ki-67 (>65%, +), 原位杂交 EBER (背景散在+); 结合 HE 切片及免疫球蛋白 (ig) 基因检测示单克隆性重排, 弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤 (DLBCL), 非生发中心细胞样细胞亚型 (DLBCL, non GCB) 免疫表型改变; 另外合并 EBV 感染。2020 年 9 月 15 日 PET-CT: 胃底-体部胃壁广泛增厚伴 FDG 代谢增高, 符合淋巴瘤表现。2020 年 9 月 18 日骨髓细胞学检查: 骨髓象增生低下, 淋巴细胞比例占 13%。2020 年 9 月 6 日起行 R-CDOP 方案 (利妥昔单抗 600 mg, d0+环磷酰胺 0.6 g, d1-2+长春地辛 2 mg, d1-2+脂质体多柔比星 20 mg, d1-2+泼尼松 100 mg, d1-5) 进行化疗 6 个周期。最后一次化疗为 2021 年 1 月 11 日, 化疗结束后患者无不适后出院。患者出院后 3 天无明显诱因下出现咳嗽, 咳少量白痰, 爬 6 层楼梯后出现胸闷气喘, 随后患者自行购买感冒药物 (具体不详) 及止咳糖浆口服, 咳嗽咳痰症状好转。4 天前患者胸闷及咳嗽症状无明显诱因下加重, 夜间睡眠时呼吸困难, 坐起及晨起较轻,

咳嗽为干咳, 无咳痰, 深吸气时可诱发干咳。患者遂于今日来我院就诊, 急诊拟“弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤”收住院。

入院查体: 体温 37.5 °C, 脉搏 80 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 91/63 mmHg。神清, 精神可, 全身皮肤粘膜未见黄染, 浅表淋巴结未及肿大, 无新发皮疹, 颈软, 气管居中, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音; 心律齐, 未闻及明显病理性杂音; 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未及, 移动性浊音 (-); 双下肢无浮肿, NS (-)。

既往无高血压、糖尿病等慢性疾病史, 无药物及食物过敏史。

诊断: 间质性肺炎; 胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤 AnnArbor 分期 IV 期 B 组, IPI 1 分, aaIPI 1 分, NCCN-IPI 2 分, 中低危。

2021 年 1 月 31 日入院第 1 天, 完善检查, 血气分析: CO₂ 分压 33.6 mmHg 降低, 氧分压 37.5 mmHg 降低, 氧饱和度 70.4% 降低, 氧合 Hb 69.8% 降低, 血氧含量 14.5Vol% 降低。血常规: 白细胞 9.1×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 80.8% 升高, 淋巴细胞百分比 10.0% 降低, 红细胞 5.00×10¹²/L, 血红蛋白 134 g/L, 血小板 376×10⁹/L, 超敏 C 反应蛋白 59.86 mg/L 升高, 白介素 6: 67.200 pg/ml 升高。胸部 HRCT 平扫提示两肺散在斑片状磨玻璃影, 考虑间质性炎症可能。查阅患者既往病历资料, 2020 年 9 月 11 日胸部 HRCT 平扫提示两侧肺野清晰, 肺纹理分布、走行正常, 肺野内未见明显异常密度影。结合患者胸闷气喘的症状, 入院动脉血气分析氧饱和度 70.4% 明显降低, 既往 6 个周期利妥昔单抗化疗史, 胸部 HRCT 对比结果, 考虑为利妥昔单抗药物不良反应所致。予以糖皮质激素甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg q12 h 静脉滴注治疗, 辅以吸氧、乙酰半胱氨酸片 0.6 g bid 口服化痰、护胃等对症处理, 吸氧状态下血氧饱和度 94%, 病情继观。

2021 年 2 月 1 日入院第 2 天, 患者胸闷咳嗽较前好转, 吸氧状态下血氧饱和度 98%。2021 年 2 月 2 日入院第 3 天, 患者胸闷咳嗽明显好转, 复查血气分析: CO₂ 分压 35.9 mmHg, 氧分压 94.1 mmHg, 氧饱和度 96.9%, 氧合 Hb 96.1%, 血氧含量 18.5Vol%, 上述

值均恢复正常。2021 年 2 月 3 日入院第 4 天,患者无明显胸闷咳嗽,血氧饱和度 99%,将甲泼尼龙琥珀酸钠减量至 40 mg qd,继续观察。2021 年 2 月 5 日入院第 6 天,患者经治疗后无明显胸闷咳嗽,血氧饱和度在未吸氧状态下 99%,复查胸部 HRCT:双肺散在间质性炎症,较前(2021-01-31)稍有吸收。患者病情稳定,予以办理出院,出院带药甲泼尼龙片 16 mg bid 口服,嘱患者血液内科门诊随诊(每周 1 次调整激素用量),复查血常规、血气分析和胸部 HRCT,如遇胸闷、发热、呼吸困难等病情变化,及时就诊。

2021 年 2 月 15 日患者门诊复诊,一般情况可,有少许干咳,无胸闷,未吸氧状态下血氧饱和度 95%,甲泼尼龙片减量至 8 mg bid 继续口服。门诊随诊 1 个月,复查 HRCT 两肺散在少许斑片状影,较前片(2021.01.31)明显吸收,患者基本无不适,停用甲泼尼龙片。

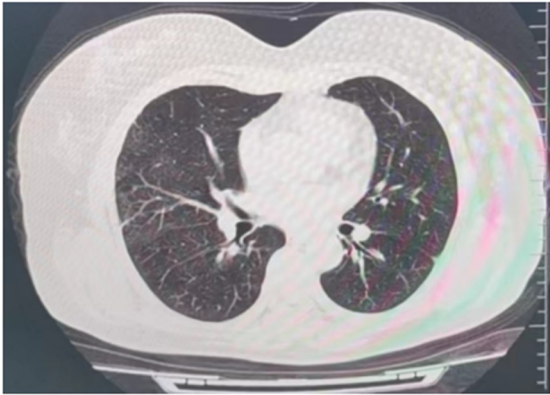


图 1 患者使用利妥昔单抗前胸部 HRCT



图 2 患者使用利妥昔单抗 6 个周期后胸部 HRCT

讨论 间质性肺炎临床特征和诊断:间质性肺炎是多种原因引起的肺间质炎性和纤维化疾病,病变主要侵犯肺泡腔和肺间质,包括肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞、基底膜以及血管、淋巴管周围组织,最终引起肺间质纤维化^[5]。间质性肺炎主要的临床表现为胸闷气短,呼吸困难,活动后加重,其次

是咳嗽,多为持续性干咳,合并感染可有发热、咳脓痰。肺部听诊可听到爆裂音、velcro 啰音、哮鸣音等,也有部分患者听诊正常。胸部 X 线或胸部高分辨率 CT 可有助于帮助诊断,典型的间质性肺炎影像学改变为双肺磨玻璃样渗出影,或呈网格状、蜂窝状、斑片状阴影。肺功能检查主要为限制性通气功能障碍、气体交换功能障碍和低氧血症^[6-8]。引起间质性肺炎的原因有多种,药源性间质性肺炎近年来常被报道,引起间质性肺炎的药物常见的有抗肿瘤药物如利妥昔单抗、吉非替尼、博来霉素等,免疫系统药物如来氟米特等,心血管药物如胺碘酮等^[9-10]。



图 3 患者停用利妥昔单抗 1 月后胸部 HRCT

该患者用药前胸部 HRCT 未见异常,无药物食物过敏史以及可能引起间质性肺炎的环境接触史和病毒性感染,使用利妥昔单抗化疗 6 个周期后患者无明显诱因下出现咳嗽,以干咳为主,有少量白色痰,且无明显诱因下胸闷咳嗽加重,伴有呼吸困难,血气分析提示低氧血症,胸部 HRCT 提示双肺散在斑片状磨玻璃样密度影,诊断间质性肺炎。采用 WHO-UMC 推荐的“药品-事件关联性评价方法”,按照其中因果关系评价准则:(1)用药与不良反应出现的时间顺序是否合理;(2)既往是否有该药不良反应的报道;(3)发生不良反应后停药的结果;(4)不良反应症状消除后再次用药出现的情况;(5)有无其他原因或混杂因素进行分析。综合该患者病史和文献资料,符合(1)、(2)、(3)、(5),诊断利妥昔单抗导致的间质性肺炎,结论为“很可能”。参考《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》^[11]推荐的诊断标准,该患者有利妥昔单抗注射液用药史,肺部新出现磨玻璃样密度影,可以排除肺部感染、肺部肿瘤及其他原因引起的肺间质性疾病,利妥昔单抗相关间质性肺炎诊断成立。根据临床症状分级和影像学分级标准,该患者为中度免疫检查点抑制剂相关性肺炎。

利妥昔单抗引起间质性肺炎机制及治疗:利妥

昔单抗是第一个针对 B 细胞淋巴瘤表面 CD20 抗原研发的人鼠嵌合行单克隆抗体,通过与 B 细胞上的 CD20 抗原特异性结合,启动介导 B 细胞溶解的免疫反应。利妥昔单抗 1997 年上市以后,淋巴瘤的治疗取得了长足的进展,该药目前为治疗 CD20+B 细胞非霍奇金淋巴瘤的一线治疗药物之一^[12]。作为一种生物制剂,利妥昔单抗常见的不良反应包括胃肠道不适,过敏反应,血液毒性,心血管毒性等。近年来与该药相关的间质性肺炎、肺纤维化等多见报道,部分患者发病隐匿,前期可无明显不适,后期可因合并发热、咳嗽以抗感染治疗为主,导致治疗不及时,患者很快出现呼吸衰竭,严重情况下可危及生命,要引起重视^[4,13]。吕慧娟等^[14]报道,135 例非霍奇金淋巴瘤患者使用包含利妥昔单抗方案化疗后,13 例患者发生间质性肺炎,发生率为 9.6%,明显高于不含利妥昔单抗方案化疗的 2.5%。胡晓婧等^[15]研究发现 221 例老年 DLBCL 患者经伊布替尼联合利妥昔单抗挽救性治疗后,有 26 例患者出现间质性肺炎,IP 的发生率为 11.8%。提示利妥昔单抗所致间质性肺炎为常见不良反应,用药过程中应注意监测。邹外龙等^[12]研究显示 50 例利妥昔单抗相关间质性肺炎发病中位时间为治疗 4 个周期后,本例患者治疗 6 个周期后出现间质性肺炎,与文献报道一致。

利妥昔单抗所致间质性肺炎的发生机制尚不明确,可能与细胞毒性 T 淋巴细胞的激活、细胞因子的释放和补体的活化有一定关系^[16]。利妥昔单抗药物终末半衰期中值约为 22 日,半衰期较长,其对 B 淋巴瘤细胞产生持续杀伤作用的同时可能对正常体液免疫产生抑制和损伤作用,通过干扰淋巴细胞之间的信号传导,使机体免疫失衡,也可能是导致间质性肺炎发生的原因之一^[17]。

根据相关文献和指南,利妥昔单抗相关间质性肺炎的治疗包括支持治疗和药物治疗。治疗药物主要为抗炎和抗纤维化药物,抗炎治疗药物主要以早期大剂量糖皮质激素冲击治疗为主,可以有效减轻肺间质炎性病变,部分病例可酌情联合免疫抑制剂治疗^[8,12]。本例患者先给予甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg q12 h 静脉滴注同时联合化痰和吸氧对症支持治疗,3 天后患者胸闷咳嗽明显缓解,动脉血氧饱和度恢复正常,将药物减量至 40 mg qd。维持治疗 3 天后患者基本无胸闷等不适,血氧饱和度正常,复查胸部 HRCT 肺部磨玻璃样渗出较前吸收,改为甲泼尼龙片 16 mg bid 口服门诊随诊,并将甲泼尼龙逐渐减量至停药,患者未再有不适主诉,整体治疗效果较好。

小结 本病例研究提示,对于接受利妥昔单抗联合化疗的淋巴瘤患者,用药之前应完善胸部 HRCT,用药过程中评估治疗效果的同时还应监测不良反应。如患者出现不明原因胸闷咳嗽,血氧饱和度下降,应及时完善胸部 HRCT 检查,如出现新发的磨玻璃样渗出等间质性肺炎典型影像学改变,应高度怀疑利妥昔单抗相关间质性肺炎的可能性,应及时停用该药,并及时给予糖皮质激素进行治疗,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- [1] 蒙延娜,王硕,施晴,等.RCHOP 和 RCDOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤后间质性肺炎发生率的研究[J].中华血液学杂志,2019,40(12):1015-1020.
- [2] Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review [J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4):653-662.
- [3] Park SY, Kim MY, Chol WJ, et al. Pneumocystis pneumonia versus rituximab-induced interstitial lung disease in lymphoma patients receiving rituximab-containing chemotherapy [J]. Med Mycol, 2017, 55(4):349-357.
- [4] Cha SI, Choi KJ, Shin KM, et al. Risk factors for rituximab-induced interstitial lung diseases in patients with malignant lymphoma [J]. Respiration, 2013, 85(2):175.
- [5] 葛均波,徐永健,王辰.《内科学》第 9 版[M].北京:人民卫生出版社,2018:87-97.
- [6] 晏远智,马开利.利妥昔单抗致间质性肺炎 1 例[J].医药导报, 2020, 39(5):713-714.
- [7] 胡美绘,孙安修.53 例药源性间质性肺炎的文献分析[J].中国药物警戒,2014,11(4):347-350.
- [8] 杨锡光,陈卫松,徐继林,等.结缔组织疾病相关性间质性肺疾病 186 例临床特点分析[J].中华全科医师杂志,2019,18(3):250-255.
- [9] 孙雪林,朱翊,封宇飞,等.靶向肿瘤药物致肺损伤分析[J].中国药理学杂志,2018,53(16):1425-1430.
- [10] 赵美,王晓旋.免疫抑制剂患者间质性肺炎的药学监护[J].医药导报,2018,37(3):322-324.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组.免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(11):820-825.
- [12] 邹外龙,宋玉琴,任维,等.利妥昔单抗相关间质性肺炎 50 例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(1):80-82.
- [13] 陈小琴,李鹏,熊丽娇,等.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗淋巴瘤导致间质性肺炎的 1 例报告[J].赣南医学院学报,2019, 39(4):382-384.
- [14] 吕慧娟,董玲,李维,等.利妥昔单抗相关间质性肺炎的临床分析[J].中华肿瘤临床,2016,43(7):291-297.
- [15] 胡晓婧,姜义荣,赖应昌,等.伊布替尼联合利妥昔单抗挽救治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤致间质性肺炎的临床分析[J].临床肿瘤学杂志,2022,27(7):628-632.
- [16] Naqibullah M, Shaker SB, Bach KS, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: five cases reports [J]. Eur Clin Respir J, 2015, 21:2.
- [17] Huang Y, Liu C, Liu C, et al. Low absolute lymphocyte count and addition of rituximab confer high risk for interstitial pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Ann Hemmatol, 2011, 90(10):1145-1151.

(收稿日期:2022-10-10)