

效率低,且 NHL 治疗后易复发及产生耐药。临床研究发现,化疗药物联合使用利妥昔单抗可以协同增强疗效^[2]。利妥昔单抗(Rituximab,美罗华)是全球第一个被 FDA 批准用于治疗 NHL 的人鼠嵌合型的单克隆抗体^[3],能与 B 细胞表面 CD20 抗原特异性结合,从而杀伤肿瘤细胞,由于 90% 以上的 B 细胞 NHL 表达 CD20,因此利妥昔单抗被用于 B 细胞 NHL 的治疗^[4]。近几年,利妥昔单抗联合 CHOP 方案已成为 B 细胞 NHL 的标准治疗方案^[5]。本文旨在比较利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗与单用 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床效果和毒性反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月~2015 年 1 月本院收治的 96 例初治 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤患者,所有的患者在入院后都通过淋巴结病理学及免疫组化检查确诊,CD20 均为阳性。采用利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗的 49 例患者设为 CHOP 联合组,其中男性 35 例,女性 14 例,年龄 20~83 岁,平均 46.5 ± 10.3 岁,按 Ann Arbor 临床分期: I~II 期 21 例, III~IV 期 28 例。弥漫性大 B 细胞 NHL 37 例,滤泡性 NHL 8 例,套细胞 NHL 4 例。IPI 评分<中高危 39 例, $\geq$ 中高危 10 例。采用 CHOP 化疗方案治疗的 47 例患者设为 CHOP 组,其中男性 30 例,女性 17 例,年龄 19~84 岁,平均 49.2 ± 9.7 岁。临床分期: I~II 期 22 例, III~IV 期 25 例。弥漫性大 B NHL 33 例,滤泡性 NHL 10 例,套细胞 NHL 4 例。IPI 评分<中高危 30 例, $\geq$ 中高危 17 例。两组患者的年龄、性别、临床分期、IPI 评分等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 CHOP 组: 环磷酰胺 (CTX) 750 mg/m^2 静脉注射, 第 1 天; 多柔比星 (ADM) 50 mg/m^2 , 静脉注射, 第 1 天; 长春新碱 (VCR) 1.4 mg/m^2 , 静脉注射, 第 1 天; 泼尼松 (PDN) 100 mg/天 , 口服, 第 1~5 天。化疗间歇期 3 周, 持续 4 个疗程后评估疗效。

CHOP 联合组: CHOP 方案同上, 化疗前一天使用利妥昔单抗 (375 mg/m^2), 化疗间歇期 3 周, 持续 4 个疗程后评估疗效。利妥昔单抗使用生理盐水稀释至 1 mg/mL 静脉滴注, 开始缓慢滴注, 速度控制在 50 mg/h , 观察未出现不良反应时可每 30 min 增加 50 mg/h 滴速至 400 mg/h , 用药前 30 min 静脉注

射 5 mg 地塞米松, 肌肉注射 40 mg 苯海拉明防止出现过敏反应。在输注过程中, 密切观察。监测两组前后的肝肾功能, 血常规。

1.3 疗效评定 根据 1999 年 Journal of Clinical Oncology 上发表的《非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准》^[6], 分为完全缓解 (CR): 所有临床上、影像学上可检测的病灶消失, 淋巴结肿块必须缩小至规定的正常大小, 直径 $\leq 1.5 \text{ cm}$ 。可触及的淋巴结或活检或细针穿刺阴性, 骨髓形态学或组织学检查正常。部分缓解 (PR): 全部可测的病灶较原先缩小 50% 以上, 无新病灶。稳定 (SD): 病灶缩小不超过 50% 或者增大不超过 25%。进展 (PD): 全部可测量病灶较原先增大 25% 以上或治疗期间或治疗结束出现新的病灶。总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总数} \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件对各变量进行正态性检验和描述性分析, 计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 CHOP 联合组完全缓解 32 例, 部分缓解 12 例, 疾病稳定 3 例, 进展 2 例, 治疗有效率为 90%; CHOP 组完全缓解 21 例, 部分缓解 13 例, 疾病稳定 8 例, 进展 5 例, 治疗有效率为 72.4%; 两组治疗有效率差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率 (%)
CHOP 联合组	32(65.3)	12(24.5)	3(6.1)	2(4.1)	90.0%
CHOP 组	21(44.7)	13(27.7)	8(17.0)	5(10.6)	72.4% ^a

与 CHOP 联合组相比较, a: $P<0.05$

2.2 两组患者随访生存率比较 两组患者随访 12~84 个月, CHOP 联合组 1 年无进展生存率 (PFS) 为 81.6%, 总生存率 (OS) 为 89.8%, 明显高于 CHOP 组 (59.6%、74.5%), 3 年 PFS 为 61.2%, OS 为 65.3%, 明显高于 CHOP 组 (31.9%、38.3%), 5 年 PFS 为 26.5%, OS 为 30.6% 也明显高于 CHOP 组 (17.0%、21.3%), 两组 1 年、3 年、5 年的 PFS 和 OS 比较差异有显著性 ($P<0.05$)。

2.3 不良反应 CHOP 联合组 1 例患者在第 1 次静滴利妥昔单抗 1h 后出现寒战、发热症状, 体温达

表 2 两组患者随访生存情况的比较

组别	1 年 (%)		3 年 (%)		5 年 (%)	
	PFS	OS	PFS	OS	PFS	OS
CHOP 联合组	40(81.6)	44(89.8)	30(61.2)	32(65.3)	13(26.5)	15(30.6)
CHOP 组	28(59.6) ^a	35(74.5) ^a	15(31.9) ^a	18(38.3) ^a	8(17.0) ^a	10(21.3) ^a

与 CHOP 联合组相比较, a: $P < 0.05$

38.9℃, 轻度气喘, 予立即停药, 吸氧、静脉推注地塞米松后症状消失。CHOP 联合组出现白细胞下降(67.3%)、脱发(53.1%)、恶心、呕吐(22.4%)、便秘(22.4%)、血小板减少(18.4%)、贫血(18.4%)、肺

部感染(4.1%)等不良反应, 与 CHOP 组比较(68%、51%、19.1%、25.5%、21.3%、14.9%、10.6%), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗后主要的不良反应[n(%)]

组别	白细胞下降	血小板减少	恶心呕吐	贫血	肺部感染	脱发	便秘
CHOP 联合组	33(67.3)	9(18.4)	11(22.4)	9(18.4)	2(4.1)	26(53.1)	11(22.4)
CHOP 组	32(68.0)	10(21.3)	9(19.1)	7(14.9)	5(10.6)	24(51.0)	12(25.5)

3 讨 论

恶性淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma, HL)和 NHL^[7]。NHL 中最常见的类型是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(FL), 在所有 NHL 患者中占的比例 > 50%, NHL 中的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的亚型, 侵袭性高, 约 30% 的患者仍然无法治愈^[8]。化疗仍是当前治疗 NHL 的主要方法, CHOP 方案是其中应用疗效较好的方法。但 CHOP 治疗方案中, 环磷酰胺除了对肿瘤细胞具有较强的杀伤作用, 对正常细胞也存在杀伤作用, 进而损害机体的免疫系统。另外, 多柔比星的心脏毒性作用也可造成严重不良反应, 而且还存在容易复发和耐药性等问题^[9-11]。

由于 90% 以上 B 细胞型 NHL 表达 CD20 抗原, 而利妥昔单抗是人/鼠嵌合型的单克隆抗体, 可以特异性地结合淋巴细胞上的 CD20 抗原从而杀伤肿瘤细胞, 从而可用于 B 细胞型 NHL 的治疗^[12-13]。CD20 抗原在 B 淋巴细胞的表面稳定表达, 两者结合后不易发生脱落、内化, 可以更加高效杀伤 B 淋巴细胞。利妥昔单抗的抗肿瘤机制有以下几方面: (1) 通过直接与 CD20 抗原结合对细胞发挥作用, 如诱导肿瘤细胞的凋亡; (2) 抗体依赖的细胞毒作用; (3) 介导补体依赖的细胞毒作用; (4) 使肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增加^[14-16]。目前利妥昔单抗和 CHOP 方案两者联用已逐渐成为治疗非霍奇金淋巴瘤的标准方案^[17]。在临床实践中已经可以观察到,

引入利妥昔单抗后 B 细胞型 NHL 患者的死亡率有下降的趋势^[18]。

本研究结果显示, CHOP 联合组总有效率明显高于 CHOP 组, 两组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明利妥昔单抗与 CHOP 化疗方案联合应用治疗 NHL 明显比单用化疗的疗效显著。而 CHOP 联合组和 CHOP 组 1 年 PFS、OS, 3 年 PFS、OS, 5 年 PFS、OS 均高于显著优于 CHOP 组, 与文献报道类似, 国内外很多研究也证实了这一点。Habermann 等^[19]选择未经治疗的 60 岁以上 DLBCL 的老年患者作为观察对象, 结果表明利妥昔单抗联合 CHOP 方案可以明显提高侵袭性淋巴瘤的治疗效果, 且远期生存比单纯化疗的 CHOP 组也要好。

另外, 在本研究中, 除了 CHOP 联合组 1 例患者在第 1 次静滴利妥昔单抗 1h 后出现寒战、发热等不良反应, 经处理后缓解。两组患者在骨髓抑制、消化道反应及继发感染等方面的不良反应也无统计学差异($P > 0.05$), 表明在 CHOP 方案的基础上联用利妥昔单抗并未增加患者的不良反应。

综上所述, 利妥昔单抗是一有效治疗 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的药物, 与 CHOP 合用可增加疗效且不增加患者的不良反应发生率, 可作为 CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤患者首选治疗方案。当然, 对利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗 NHL 的作用机制还需要更深入研究, 在临床实践中如何结合患者的身体因素、经济情况等因素, 合理选择利妥昔单抗维持治疗^[20], 为患者带来最大获益也是今后研究者需

关注的问题。

参考文献:

- [1] 包维莺,胡喜梅,周水阳,等.非霍奇金淋巴瘤免疫功能的变化及临床意义[J].广西医学,2014,36(12):1703-1705.
- [2] 路晓辉.美罗华联合 CHOP 方案治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤[J].数理医药学杂志,2015,28(8):1183-1184.
- [3] 汪淑英.利妥昔单抗联合 CHOP 方案对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者长期生存率的影响[J].中国药业,2015,24(15):12-14.
- [4] 王莹.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J].中国医药指南,2015,13(1):73-74.
- [5] 武春莲.美罗华联合 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤效果观察[J].中国临床新医学,2014,7(10):944-946.
- [6] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(4):1244-1253.
- [7] 李敏,高子芬.淋巴瘤的病理诊断[J].临床内科杂志,2015,32(3):152-154.
- [8] Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The Genetic Landscape of Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. Semin Hematol, 2015, 52(2):67-76.
- [9] 方杰,王琼,江瑞,等.加用利妥昔单抗对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者免疫系统的影响[J].中国药业,2015,24(14):61-62.
- [10] 汤虎成,曾慧.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的效果观察[J].中国当代医药,2014,21(26):101-105.
- [11] Ha H, Keam B, Kim TM, et al. Reduced dose intensities of doxorubicin in elderly patients with DLBCL in rituximab era [J]. Cancer Res Treat, 2015, 10(41):339-342.
- [12] 杨光华.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床分析[J].肿瘤基础与临床,2011,24(2):123-124.
- [13] 黄晓春,谭毅.美罗华的临床应用进展[J].中国临床新医学,2012,5(7):659-663.
- [14] Tsai PC, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Bangia N, et al. Regulation of CD20 in rituximab-resistant cell lines and b-cell non-hodgkin lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(4):1039-1050.
- [15] 张静,徐敬根.美罗华联合 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤疗效观察[J].当代医学,2012,17(10):144-145.
- [16] Ulrich W, Riccardo AA. Diffuse large B-cell Non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL-NHL) [M]. London: Springer, 2015:185-202.
- [17] Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma [J]. Annu Rev Med, 2008, 59(12):237-250.
- [18] 王晓雪,高然,于锦香,等.美罗华联合 CHOP 方案与单用 CHOP 方案治疗 III、IV 期弥漫大 B 细胞性淋巴瘤的临床对比研究[J].中国医科大学学报,2012,41(4):373-376.
- [19] Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19):103.
- [20] 毕锡文,陈廷超.利妥昔单抗在淋巴瘤维持治疗中的新进展[J].中国肿瘤临床,2014,41(24):1612-1615.

(本文编辑:秦旭平)

CD3⁺, CD3⁺/CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ all increased, the change of the observation group was more obvious ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups in the treatment as gastrointestinal tract reaction, skin rash, headache, and so on ($P > 0.05$). **Conclusions** Methylprednisolone combined with antibiotics in the treatment of children with refractory Mycoplasma pneumonia has better therapeutic effect, which may due to it reduce the level of inflammatory cytokines and regulate the immune system and it has little side effect, which is worth popularizing in clinical application.

Key words: hormone; azithromycin; RMPP; immune system

支原体肺炎 (methylprednisolone, MP) 又称原发性非典型肺炎、冷凝集阳性肺炎, 是由支原体 (MP) 感染引起的、呈间质性肺炎及毛细支气管炎样改变, 临床表现为顽固性剧烈咳嗽的肺部炎症。MP 是儿童时期肺炎和其他呼吸道感染的重要病原之一。一般认为 MP 为自限性疾病, 经过止咳、祛痰以及退热等对症处理后 MP 多可自愈。近年来由于医院获得性感染几率的增加, 难治性支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumonia, RMPP) 的发生率占 MP 的 15% 以上^[1-2], 临床上对于 RMPP 的治疗主要以大环内酯类药物如红霉素、罗红霉素或者阿奇霉素等抗生素治疗为主, 然而迄今为止对于小儿 RMPP 的临床治疗是否需要联合糖皮质激素仍然存在争议。本次研究重在观察甲泼尼龙联合阿奇霉素对儿童 RMPP 的治疗效果, 并初步探讨其对于小儿体内相关炎症因子以及免疫状态的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 3 月~2015 年 6 月在我院接受治疗的难治性支原体肺炎患儿为研究对象。纳入标准: ①符合 RMPP 的诊断标准; ②无其他病原感染; ③无自身免疫性疾病者。排除标准: ①不符合纳入标准者; ②合并其他系统严重疾病者; ③近期服用过激素抑制剂者。根据纳入排除标准, 共纳入研究对象 80 例, 对照组 40 例, 男 23 例, 女 17 例, 年龄 6 个月~12 岁, 平均 4.86 ± 1.35 岁, 观察组 40 例, 男 21 例, 女 19 例, 年龄 7 个月~12 岁半, 平均 5.10 ± 1.86 岁。两组患儿在年龄、性别等一般资料方面无明显差别, 具有可比性。本项研究经医院伦理委员会评审通过, 且所有患儿家属均知情同意。

1.2 治疗方法 对照组给与常规低流量吸氧 (1.5 L/min)、静脉补液治疗, 静脉给与阿奇霉素 (批准文号 国药准字 H20020342, 生产企业: 江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂) 10 mg/天·kg, 每日一次, 连续治疗三日, 后改为口服阿奇霉素 (国

准字 H10960167, 生产企业: 辉瑞制药有限公司, 规格: 0.25 g/片) 5 mg/kg, 每天 3 次, 连续服用三日停药四日, 静脉给与丙种球蛋白 10 mg/天·kg, 每日一次, 每次 4h; 观察组在对照组的基础上给与甲泼尼龙 (批准文号: 进口药品注册证号 H20110064, 企业名称: Pfizer Italia Srl, 规格: 4 mg/片) 2 mg/天·kg, 连续使用 4 日后改为 1 mg/天·kg。

1.3 评价指标 观察两组患儿的治疗效果和不良反应发生率; 比较两组患儿治疗前后炎症相关实验室指标 (IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 和 CRP) 及免疫指标 (IgG、IgM、CD3⁺、CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺) 的差异。其中治疗效果的评定: 显效: 体温恢复正常, 咳嗽症状基本消失, 肺部喘鸣因及湿啰音消失, 胸部或 CT 显示阴影消失; 有效: 体温基本恢复正常, 咳嗽症状有所缓解, 肺部喘鸣因及湿啰音明显减少, 胸部或 CT 显示阴影消失; 无效: 体温、咳嗽症状、肺部喘鸣因及湿啰音无明显改善或加重, 胸部或 CT 显示阴影无明显改善或加重, 总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数。

1.4 指标检测 一次性真空采血管 (血液凝固实验专用) 内有 3.1% 柠檬酸钠, 日本株氏会社生产, 严格按标准采集标本, IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 和 CRP 检测采用 Sysmex 系列 CA-1500 全自动血凝仪检测, 试剂由 DadeBehring 公司配套生产。

采集患者清晨空腹血 5 mL, 置于肝素钠抗凝管中, 采用流式细胞仪双标法进行 CD4⁺CD8⁺ 调节性 T 细胞以及 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 的表达检测。相关标记操作于 5 mL 抗凝管中进行, 100 μ L 全血与 CD4-FITC/CD8-PE 抗体室温反应 25 min, 采用红细胞裂解液 optiLYse C 溶血素溶解红细胞, PBS 液体洗涤三遍, 每次 5 min, 生理盐水重新悬浮细胞, 上机检测。 (FACS calibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司)。

1.5 统计学处理 所有数据结果均采用 SPSS 11.5 统计软件进行处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数和百分率表示, 并采用 t 检验、 χ^2