

· 短篇论著 ·

复方新诺明治疗肺孢子菌肺炎后血象变化一例

许珺 张尧 韩宁

磺胺类抗菌药物的抗菌谱广且价格低廉,在临床中应用广泛。AIDS 患者最常见的机会性感染,即耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP),复方新诺明(TMP-SMX)是其一线治疗和预防药物^[1]。然而,多种相关不良反应可能影响该药临床使用,而正确认识和处理这些相关不良反应的意义不可低估。

本文结合 1 例 AIDS 并发重度 PCP 患者,应用复方新诺明后导致血象指标(白细胞、红细胞和血小板水平)严重降低,经及时治疗血象恢复、PCP 痊愈的临床过程,现对复方新诺明相关的血液系统不良反应的诊治进行讨论。

一、临床资料

患者男性,44 岁,以咳嗽、活动后气短 2 月,加重 20 日为主诉入院。2 月前开始间断干咳并逐渐出现活动后气短,入院前 20 天憋气症状加重伴低热,胸部 CT 示双肺广泛磨玻璃样改变。予头孢曲松、阿奇霉素治疗,症状进一步恶化,静息状态下也感呼吸困难。入院查体:T 38.4℃,RR 31 次/min,HR 123 bpm,BP 134/74 mm Hg,自然状态下 SpO₂ 75%,储氧面罩 10 L/min 时,SpO₂ 95%;全身浅表淋巴结未及肿大,舌面多发表浅溃疡、上覆白膜;听诊双肺呼吸音粗,左下肺少许湿啰音;心脏、腹部及神经系统查体无明显异常。辅助检查结果如下:动脉血气(自然状态):pH 7.518、PCO₂ 25.5 mm Hg、PO₂ 53.2 mm Hg、SO₂ 89.0%、HCO₃⁻ 20.6 mmol/L、Lac 1.4 mmol/L;血常规:WBC 6.98 × 10⁹/L,NE 5.99 × 10⁹/L,LY 0.75 × 10⁹/L;生化指标检测:ALT 46 U/L,ALB 30 g/L,Cr 99 μmol/L,Na⁺ 127 mmol/L,抗-HIV 初筛(+)。复查胸部 HRCT:双肺多发磨玻璃样、小结节影,较前明显加重,纵隔淋巴结无明显肿大(图 1)。临床考虑 AIDS 合并肺孢子菌肺炎。既往史中,于 15 年前因“上呼吸道感染”服用“增效联磺片”后,出现皮疹、血象指标(白细胞、红细胞和血小板水平)降低(自述当时血小板最低降至 < 10,000/ml),停药后逐渐好转;否认冶游史、输血和吸毒史。入院后给予卡泊芬净(科赛斯)、克林霉素联合甲基强的松龙治疗 14 d,呼吸困难继续加重,开始无创辅助通气(吸气压 12 mm H₂O,呼气压 5 mm H₂O,氧浓度 100%)。HIV 确证试验回报阳性,CD4 细胞计数为 6/ml。

入院第 15 天停用卡泊芬净、克林霉素,开始复方新诺明(1 片剂量:SMZ 400 mg + TMP 80 mg)脱敏治疗,1/4 片→1/2 片→1 片→2 片→3 片(间隔 1 h 口服),患者无不适,遂予



图 1 肺部 HRCT

注:结果显示双肺广泛的间质受累,磨玻璃样改变

足量剂量治疗(3 片,4 次/d)。患者体温很快恢复正常,呼吸困难迅速改善,逐渐过渡为鼻导管吸氧(4 L/min),SpO₂ 维持于 98%~100%。开始复方新诺明治疗 1 周内,粒细胞、血小板、网织红细胞计数进行性下降,至入院第 20 天,中性粒细胞降至 1.8 × 10⁹/L(最低降至 1.24 × 10⁹/L),血小板降至 38 × 10⁹/L,网织红细胞降至 1.55 × 10¹⁰/L,遂停用复方新诺明,换用卡泊芬净和克林霉素治疗 PCP,同时加用叶酸 10 mg 口服,3 次/d,此后患者中性粒细胞逐渐升至 3.2 × 10⁹/L,血小板升至 110 × 10⁹/L,网织红细胞计数达 6.0 × 10¹⁰/L,但肺炎恢复明显减慢。于入院第 28 天将治疗方案重新调整为 SMX-TMP,从 2 片 3 次/d 开始逐渐加量至 3 片,4 次/d,并继续叶酸治疗。此后患者肺炎情况逐渐好转,同时血象稳定,于 4 周后出院。现于门诊进行高效抗逆转录治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)。

讨论 复方新诺明由磺胺甲基异噁唑(SMX)和甲氧苄氨嘧啶(TMP)组成,两者均通过叶酸相关的代谢途径抑制细菌生长。SMX 具有氨基磺酰胺结构,与细菌生长繁殖所必需的对氨基苯甲酸在化学结构上相似,因此能竞争性地与二氢叶酸合成酶结合,使细菌不能合成其生长繁殖必需的内源性叶酸。TMP 的作用机制是抑制二氢叶酸还原酶,减少四氢叶酸的产生,抑制细菌 DNA 合成。人类和其他哺乳动物主要通过小肠吸收而获取外源性叶酸,同时人体的二氢叶酸还原酶受 TMP 的影响比细菌小得多。

Heimpel 等^[2]在总结和分析了以往的研究结果后提出,TMP-SMX 导致的血液系统改变有两个独立的机制。第一,TMP 通过抑制四氢叶酸的产生,影响嘌呤和嘧啶代谢,导致“巨幼细胞性贫血”样改变,并具有剂量依赖性;第二,SMX 可能引起特异性免疫介导的反应,主要表现为白细胞和血小

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.016

作者单位:830013 乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区传染病医院(许珺);中国疾病预防控制中心性病艾滋病中心治疗与关怀室(张尧);首都医科大学附属北京地坛医院(韩宁)

通讯作者:韩宁,Email:hanning@126.com

板破坏增多和数量减少。上述理论的提出为人们理解和处理相关的问题提供了指导。与经典的巨幼细胞贫血相比,复方新诺明引起的“巨幼细胞性贫血”以粒细胞和血小板下降为主,而不是贫血。体外研究提示治疗浓度的 TMP 对粒系和红系祖细胞的增殖有 50% 的抑制,并且表现为剂量依赖性,同时亚叶酸可以完全逆转上述抑制作用。

对于复方新诺明导致的血液系统不良反应的发生率,各研究报道结果并不一致。TMP-SMX 导致严重的全血细胞减少的报道多为个案病例,且主要集中在有严重基础疾病的患者中,如血液系统恶性肿瘤^[3],遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症^[4],类风湿关节炎使用 MTX 治疗后^[5]以及骨髓移植或婴幼儿^[6]。Kocak 等^[3]报道 1 例患者在使用复方新诺明后出现巨细胞贫血导致死亡。1970~1976 年,澳大利亚卫生机构共记录了 31 例复方新诺明导致的严重血小板减少病例,其中 2 例死亡^[7]。然而,也有研究提示血象改变在复方新诺明治疗中可能并不少见。Safrin 等^[8]报道,60 例 AIDS 合并重度 PCP 患者给予标准治疗剂量的复方新诺明后,11% 出现Ⅲ~Ⅳ级的血液系统不良反应,其中 5% 发生贫血,6% 发生中性粒细胞减少,1 例患者出现血小板 $<5 \times 10^9/L$ 。亦有研究报道预防剂量的复方新诺明对血象无影响。伦新强^[9]回顾分析了 1975~2002 年国内文献报道的 267 例 SMX-TMP 相关不良反应病例,其中 7.49% 为血液系统不良反应(20 例),其中粒细胞明显下降 7 例,再生障碍性贫血 4 例和血小板减少性紫癜 3 例。

推测复方新诺明疗程延长或剂量增加均可能增加血液系统不良反应的风险,但严重的血象抑制相对少见。对于容易合并营养缺乏的人群,如 AIDS 患者、酗酒者、营养不良者以及孕妇,发生复方新诺明导致的严重血象改变的风险明显增加。复方新诺明是导致 HIV 感染者血细胞减少的主要药物之一,约 30% 患者出现白细胞减少,15% 出现血小板减少^[10]。虽然严重血象改变在 AIDS 患者尚少有报道,AIDS 患者容易合并营养不良和多种疾病且同时使用多种药物的特点仍然提示医者对相关不良反应时刻保持警惕。

对复方新诺明相关血液系统严重不良反应的治疗,目前的经验主要来自个案报道,包括停用 SMX-TMP 和补充叶酸或亚叶酸两个方面。血象恢复通常出现在停药后几天至几周内。如果发生或怀疑“巨幼细胞贫血”样的血液系统改变,多数学者推荐同时口服叶酸治疗(5~15 mg/d)^[11]。虽然也有学者认为亚叶酸更为有效,但由于其证据仅限于个案报道,并未被广泛接受。对于接受 SMX-TMP 治疗的 AIDS 患者,Bygbjerg 等^[12]推荐常规补充叶酸而非亚叶酸。预防性的叶酸补充也推荐用于其他高危人群中,如酗酒者、营养不良人群以及孕妇。虽然有学者提出亚叶酸或叶酸可能会降低复方新诺明的抗菌效果,但尚无证据支持^[13]。

本报道中,患者出现了血小板、中性粒细胞和网织红细胞的显著下降,在停用复方新诺明和补充叶酸后 1 周左右血象明显恢复。由于患者病情危重以及针对 PCP 的药物非常有限,在继续补充叶酸的基础上,再次使用复方新诺明,并逐

渐加至足量,血象一直保持稳定,而肺部感染明显好转。本研究患者的临床变化过程提示 SMX-TMP 导致的叶酸代谢障碍可能是既往和本次血液系统不良反应的病理生理机制,同时也证实了及时停药和补充叶酸的疗效。

参考文献

- 1 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58(RR-4):1-207.
- 2 Heimpel H, Raghavachar A. Hematological side effects of co-trimoxazole. *Infection*, 1987, 15(Suppl 5):S248-S253.
- 3 Kocak Z, Hatipoglu CA, Ertem G, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rash and fatal hematologic disorders. *J Infect*, 2006, 52(2):e49-e52.
- 4 Chisholm-Burns MA, Patanwala AE, Spivey CA. Aseptic meningitis, hemolytic anemia, hepatitis, and orthostatic hypotension in a patient treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(2):123-127.
- 5 Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 2010, 37(7):1416-1421.
- 6 Gupta S, Piefer CL, Fueger JT, et al. Trimethoprim-induced immune hemolytic anemia in a pediatric oncology patient presenting as an acute hemolytic transfusion reaction. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(6):1201-1203.
- 7 Dickson HG. Trimethoprim-sulphamethoxazole and thrombocytopenia. *Med J Aust*, 1978, 2(1):5-7.
- 8 Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *ACTG 108 Study Group. Ann Intern Med*, 1996, 124(9):792-802.
- 9 伦新强. 复方磺胺甲噁唑不良反应 267 例分析. *药物流行病学杂志*, 2004, 13(3):139-153.
- 10 Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5):609-611.
- 11 Tapp H, Savarirayan R. Megaloblastic anaemia and pancytopenia secondary to prophylactic cotrimoxazole therapy. *J Paediatr Child Health*, 1997, 33(2):166-167.
- 12 Bygbjerg IC, Lund JT, Hording M. Effect of folic and folinic acid on cytopenia occurring during co-trimoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Scand J Infect Dis*, 1988, 20(6):685-686.
- 13 Razavi B, Lund B, Allen BL, et al. Failure of trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia with concurrent leucovorin use. *Infection*, 2002, 30(1):41-42.

(收稿日期:2011-07-10)

(本文编辑:孙荣华)

许璐,张尧,韩宁.复方新诺明治疗肺孢子菌肺炎后血象变化一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(1):56-57.