

免疫抑制剂导致非恶性血液病感染的防治策略

任悦,刘晨晨,吴玉红 综述,邵宗鸿 审校

(天津医科大学总医院血液内科,天津 300052)

摘要 免疫介导的非恶性血液病(NMHDs)需要联合强效免疫抑制剂治疗,这些药物会降低宿主的防御功能,常常伴随感染的发生。NMHDs患者自身有细胞免疫或体液免疫的缺陷,并常需要联合强效免疫抑制剂治疗,导致治疗相关的机会感染风险增加。感染的出现很大程度上影响患者的预后。因此,及时的传染病筛查、适当的抗菌预防治疗和免疫接种等预防策略,对于降低感染风险以及改善患者预后非常重要。

关键词 免疫抑制剂;重型再生障碍性贫血;免疫介导;感染

中图分类号 R55

文献标志码 A

免疫介导的非恶性血液病(NMHDs)是指重型再生障碍性贫血(SAA)、免疫性血小板减少症(ITP)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、抗磷脂综合征(APS)、获得性凝血因子缺陷等非恶性免疫介导的血液系统疾病^[1]。免疫抑制剂常用于NMHDs的一线或二线治疗,如抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)、糖皮质激素、抗代谢药物(影响核酸生物合成的药物)、环磷酰胺(CTX)、环孢素A(CsA)、利妥昔单抗等,感染是这些治疗过程中最常见的并发症。本文将回顾常用的免疫抑制剂与感染的危险因素、预防及治疗策略。

1 ATG

ATG用于治疗T细胞功能异常的SAA患者,常与CsA联合强化免疫抑制治疗(IST)。SAA患者本身有细胞免疫功能缺陷,辅助性T细胞(Th)1、Th2细胞功能亢进^[2],Th1细胞主要参与细胞免疫和迟发性超敏性炎症反应,Th2细胞作用在B淋巴细胞产生自身抗体。SAA患者体内也存在CD4⁺T/CD8⁺T细胞异常。早期研究证实,使用ATG并不增加患者感染风险,但ATG治疗后中性粒细胞长期缺乏,粒细胞缺乏性发热(FN)是常见并发症,加之骨髓造血功能衰竭,增加了机会致病菌感染的风险。

SAA患者中性粒细胞绝对值和中性粒细胞缺乏的时间是影响感染的主要因素,而T淋巴细胞亚群异常与感染不相关。ATG常与激素及CsA联合使用,易引起B淋巴细胞功能缺陷,增加感染风险,在使用ATG治疗的SAA患者中,严重的免疫抑制增加患者对致病菌的易感性,主要是机会性细菌、侵

袭性真菌感染和病毒再激活。目前有较多关于巨细胞病毒(CMV)和EB病毒(EBV)重新激活的报道^[3],但对结核分枝杆菌^[4]感染的报道比较罕见。

SAA患者进行ATG治疗时应在有安全防护措施的层流病房,不必常规使用喹诺酮类药物预防细菌感染,但粒细胞缺乏时间长的患者应常规应用预防真菌感染治疗。陈苗等^[5]报道,在SAA/超重型再生障碍性贫血(VSAA)的强化IST中,使用泊沙康唑初级预防真菌感染有效且安全。

2 糖皮质激素

糖皮质激素是治疗NMHDs的一线药物。然而,长期使用糖皮质激素治疗在减量或停药后的高复发率可增加患者感染的风险。糖皮质激素具有免疫抑制作用,导致机体免疫缺陷,从而增加宿主对各种机会性病原体的易感性。感染是患者发病、治疗中断和(或)停止的主要原因。临床用药过程中必须考虑内源性和外源性风险因素的相互作用导致感染发生,根据患者是否高龄(>65岁)、有无慢性肺部疾病、免疫抑制剂治疗依从性及剂量调整情况、激素治疗和维持剂量及时间,区分患者是否为感染的高危人群。

Minderhoud等^[6]研究报道,长期使用糖皮质激素可抑制机体的免疫功能,增加机会性感染的风险或加重感染,可使体内潜在的感染灶扩散或处于静止期感染灶复燃,如耶氏肺孢子虫肺炎(PJP)^[7]、曲霉菌、隐球菌、水痘-带状疱疹病毒(VZV)^[8]、结核杆菌(TB)复燃^[9]以及类圆线虫(SS)感染等。表1总结了这些病原体感染并发症的危险因素和预防策略。由于应用糖皮质激素时患者常自我感觉良好,掩盖感染症状,故在高危人群预计需要长期应用糖皮质激素治疗前应先检查身体,排除潜在的感染灶,必要时进行预防性抗真菌治疗。

基金项目 国家自然科学基金(8190011175)

作者简介 任悦(1982-),女,主治医师,博士,研究方向:血液内科学;
通信作者:邵宗鸿,E-mail: shaozonghong@sina.com。

3 硫唑嘌呤/霉酚酸酯

常用于治疗 NMHDs 的抗代谢类药物有硫唑嘌呤(AZA)和霉酚酸酯(MMF),二者分别通过阻断细胞内嘌呤和鸟苷核苷酸合成,从而抑制细胞介导的免疫应答和抗体形成^[14],且在体外研究中发现,AZA可抑制 T、B 淋巴细胞表面受体 CD2 的表达,CD2 主要作用于处于增殖阶段的 T、B 淋巴细胞,抑制细胞免疫和体液免疫,尤其对 T 淋巴细胞的细胞免疫抑制更明显,使得患者更易发生感染。

长期应用 AZA 和 MMF 可能引起感染的病原体有病毒如 JC 病毒、CMV、VZV,细菌如李斯特菌^[15]、分枝杆菌,真菌如隐球菌、曲霉菌、PJP 等,还有寄生虫如弓形虫等^[16]。越来越多的报道发现,抗代谢类药物的使用增加了进行性多灶性脑白质病(PML)发生的风险^[17]。PML 是一种严重的中枢神经系统疾病,死亡率极高,它是由 JC 病毒(JCV)引起的^[18]。PML 的发生通常是机会性的,特别是在后天免疫缺陷综合征中,常会影响到患有严重免疫缺陷的患者。

长期应用 AZA 和 MMF 后患者细胞及体液免疫功能下降,可出现多系统多病原菌感染,泌尿系统感染及霉菌感染最常见,肺部感染后果最严重。对于 AZA 和 MMF 引起感染的预防应密切监测患者的生命体征及感染症状,如出现感染症状需及时完善血常规、胸部 CT 等检查,定期复查尿常规。如明确感染原或感染部位则应尽早开始抗感染治疗,不推荐预防性抗生素的使用。如果患者出现新的神经系统症状,如偏瘫、冷漠、意识模糊、认知缺陷、共济失调、视力模糊或丧失、严重耳痛或听力丧失等,则需要明确嗜神经感染病原体(如 PML、VZV 激活、弓形虫病、隐球菌病等),建议进行脑部成像检查和神经病学会诊。推荐大于 50 岁的 NMHDs 患者都应在除外禁忌证后接种带状疱疹疫苗,如表 1 所示。

4 CTX

CTX 作为主要的烷基化药物,可影响 DNA 的正常结构和功能,发挥抑制肿瘤细胞生长、增殖的作用;同时也会抑制淋巴细胞增殖,进一步抑制体液和细胞免疫,诱发感染^[19]。在 AIHA、ITP、TTP 等免疫性疾病治疗中常使用 CTX,目前公认感染与中性粒细胞减少相关。

CTX 的应用增加了机会性感染,尤其在与糖皮质激素等其他免疫抑制剂联合使用时,可能出现更加严重的感染。其原因一方面与曲霉菌、PJP 等侵袭性真菌感染增加有关,另一方面与革兰阴性细菌感染增加有关^[20],其他如 TB 等细胞内病原体的机会

性感染,VZV、CMV 等病毒性感染,以及 SS 感染有关。CTX 治疗的 NMHDs 患者出现严重感染并发症并不多见。

在开始 CTX 治疗前,应对患者进行免疫评估,除外免疫缺陷性疾病,筛查 HBV、TB 等。在 FN 的情况下,特别是在中性粒细胞减少、并发症风险增加的患者(如老年患者),应当使用抗感染治疗,以及考虑使用粒细胞集落刺激因子。对与中等剂量糖皮质激素联合治疗的患者应当采用相应的 PJP 预防(TMP-SMX 960 mg 3 次/周,如表 1 所示),直到 PEQ ≤ 5 mg/d。

5 CsA

CsA 是一种具有高度特异性的 T 淋巴细胞功能抑制剂,主要通过抑制细胞因子特别是白细胞介素(IL)-2 的产生来抑制 T 淋巴细胞的活化,从而抑制免疫系统的活性^[21],并可抑制 IL-2、IL-3、IL-4、干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子的表达。CsA 这些特点增加患者感染的风险。

临床试验中,在感染风险低于 1%的患者中,病毒再激活的概率极低。低剂量 CsA[1~2 mg/(kg·d)]治疗 AIHA 时,最常见的感染并发症是细菌性肺炎。此外,在联合使用 ATG 和 CsA 强化 IST 的再生障碍性贫血(AA)患者中,可发现 CMV 和 EBV 的再激活^[3]。

尚缺乏在 NMHDs 患者中使用 CsA 引发感染风险的相关资料,没有证据表明在移植环境之外使用预防策略会减少机会性感染,对于患者出现的机会性感染没有一致的预防和治疗建议。一般建议在感染发作期间停用任何免疫抑制剂。

6 利妥昔单抗和依库珠单抗

利妥昔单抗结合 B 淋巴细胞膜上表达的 CD20 抗原,通过补体依赖的细胞溶解或抗体依赖的细胞毒性,诱导细胞凋亡,导致 B 淋巴细胞的破坏^[22],可作为单药或联合化疗用于治疗 NMHDs。接受利妥昔单抗治疗可增加感染风险,这可能与它的 B 淋巴细胞和免疫球蛋白消耗有关^[23]。接受利妥昔单抗治疗的患者出现中性粒细胞减少比较轻微,即便在 FN 患者中也能迅速缓解,严重的感染并发症并不常见^[24],因此治疗并不困难。目前也没有证据支持接受利妥昔单抗治疗期间出现中性粒细胞减少时常规使用粒细胞集落刺激因子或预防性使用抗生素。利妥昔单抗作为单药治疗时是安全的,但当联合化疗时,感染概率上升^[25-26]。

在已有的病例报告中,最常见的感染是肺 TB、乙型肝炎病毒再活化和耶氏肺孢子虫感染^[27]。利妥昔单抗治疗与其他病毒再激活有关,包括 HBV^[28]、单

表 1 常见机会性感染并发症危险因素和防治策略

病原体	危险因素	筛查	防治策略
HBV	中到大剂量糖皮质激素(PEQ 10~20 mg/d)	HBsAg、HBsAb、HBeAg、 HBeAb、HBcAb;HBV-DNA	血清(-)患者乙肝疫苗接种;恩替卡韦、替诺福韦预防治疗 ^[10] (EASL/AGA 指南)
带状疱疹	高龄>60 岁; 糖皮质激素、免疫抑制剂; 复发性带状疱疹免疫史	临床表现 血清学检查 Tzanck 涂片	免疫接种: RZV 优于 ZVL ^[11] ;PEQ≥10 mg/d 或 3 个月内累计剂量超过 700 mg 的患者禁忌使用减毒活疫苗;有复发带状疱疹病史/大量使用免疫抑制剂治疗,考虑抗病毒预防(阿昔洛韦) ^[12]
TB	长期类固醇(PEQ 15 mg/d,持续 2 至 4 周)	TST 或 IGRAs, 胸部 X 光片	潜在性结核用异烟肼(或利福平),活动性结核用标准治疗
PJP	PEQ≥30 mg/d,和其他危险因素(年龄≥65 岁和肺部疾病并存,或与环磷酰胺或利妥昔单抗联合治疗)	目前没有筛查	首选 TMP-SMX (如不耐受/禁忌证,如肾小球滤过率<15 mL/min 时,阿托伐醌、氨苯砜、喷他脒等替代治疗) ^[13]
播散性类圆线虫(SS)过度感染综合征	流行病学史; 糖皮质激素治疗风险的剂量和持续时间没 有明确的数据	粪便样本的寄生虫和血清 IgG 抗 SS	依维菌素

注:HBV:乙型肝炎病毒;PEQ:泼尼松剂量;HBsAg:乙肝病毒表面抗原;HBsAb:乙肝病毒表面抗体;HBeAb:乙肝病毒 e 抗体;HBeAg:乙肝病毒 e 抗原;HBcAb:乙肝病毒核心抗体;RZV:重组带状疱疹疫苗;ZVL:减毒活疫苗;TB:结核杆菌;TST:结核菌素皮肤试验;IGRAs:血清干扰素 γ 释放试验;TMP-SMX:甲氧苄啶/磺胺甲恶唑

纯疱疹病毒(HSV)和 VZV^[9],最重要的是 HBV 的再激活。HBV 在免疫抑制过程中重新激活可导致严重急性肝炎、暴发性肝功能衰竭甚至死亡。因此,所有计划应用利妥昔单抗治疗的患者,在治疗前都应筛查有无 HBV 感染,对 HBV 阳性患者应用抗药性屏障高的抗乙型肝炎病毒药物预防治疗,如恩替卡韦、替诺福韦等^[29]。除了 HBV 感染外,无证据支持预防性使用阿昔洛韦或泛昔洛韦来防止 HSV 或 VZV 再次激活。在回顾性研究中可见与利妥昔单抗相关的其他罕见病毒感染,如 CMV、JCV、细小病毒 B19 等^[30]。利妥昔单抗和 PML 发生存在明确的联系,其死亡率很高^[31-32]。

依库珠单抗为重组人抗补体 C5 单克隆抗体,通过与补体 C5 结合,阻止补体复合体 C5b-9 激活,治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿患者。接受依库珠单抗治疗增加感染脑膜炎球菌的风险^[33]。因此,建议患者治疗前进行脑膜炎球菌疫苗的接种^[1],并在治疗过程中首选预防性抗生素^[34]。持续阻断补体 C5 会损害 IgG 介导的补体激活,即使患者接受了脑膜炎奈瑟菌疫苗接种,也可能不会对疫苗产生足够的抗体反应,从而得不到充分的保护。在开始使用依库珠单抗之前,有必要仔细评估感染风险,以确定哪些患者可能受益于抗感染预防,从而确定最合适的抗感染预防策略。

综上所述,免疫抑制剂的应用增加了 NMHDs 患者感染发生的风险,是治疗相关死亡的一个危险因素。免疫介导的 NMHDs 患者自身有细胞免疫或体

液免疫的缺陷,这些疾病的治疗需要联合较强的免疫抑制剂,因此增加了感染风险。大剂量和长期使用糖皮质激素时,易引起广泛的感染。使用经典免疫抑制剂,特别是 CTX 的治疗,会带来相关的感染风险,通常以非典型和机会性病原体感染为特征。利妥昔单抗通常是安全的,联合治疗时应注意感染风险。除了 HBV 重新激活^[35]的疫苗接种外,其他感染源的预防策略仍然是 NMHDs 中待解决的问题。目前在评估感染并发症的风险方面存在挑战,可以采用抗菌预防、疫苗接种或具体的临床监测。总之,在目前免疫抑制药物应用的临床背景下,亟须丰富临床经验,在诊断任何感染性并发症时都要保持高度警惕。

参考文献:

- [1] MALPICA-CASTILLO L E, PALMER S, ZHU A, et al. Adherence to infectious disease screening and immunization guidelines when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders[J]. Am J Hematol, 2020, 95(3): e72-e75.
- [2] LIU C, SUN Y, SHAO Z. Current concepts of the pathogenesis of aplastic anemia[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(3): 236-241.
- [3] PARK S S, CHO S Y, HAN E, et al. Reactivation and dynamics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus after rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia[J]. Eur J Haematol, 2019, 103(4): 433-441.
- [4] 黄振东, 李星鑫, 葛美丽, 等. 重型再生障碍性贫血抗胸腺细胞球蛋白治疗后早期合并结核分枝杆菌感染二例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(7): 593-595.
- [5] 陈苗, 庄俊玲, 段明辉, 等. 泊沙康唑在重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗初级预防真菌感染中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(2): 128-131.

- [6] MINDERHOUD T C, VAN MEER M P A, VAN THIEL R J, et al. Infections during glucocorticoid use[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2018, 162.
- [7] BRAGABP, PRIETO-GONZÁLEZ S, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases[J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 152(12):502–507.
- [8] TRAN C T, DUCANCELLE A, MASSON C, et al. Herpes zoster: risk and prevention during immunomodulating therapy [J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(1):21–27.
- [9] MALPICA L, VAN DUIN D, MOLL S. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(12):1396–1412.
- [10] SMALLS D J, KIGER R E, NORRIS L B, et al. Hepatitis B virus re-activation: risk factors and current management strategies[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12):1190–1203.
- [11] KIM J H, DIAZ-DECARO J, JIANG N, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults ≥ 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7):2050–2057.
- [12] ZAHID M F, GHUFRAN M, MANSOOR A E, et al. Herpes zoster during immunosuppressive therapy for autoimmune diseases [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2017, 29(3):481–485.
- [13] KABIR V, MAERTENS J, KUYPERS D. Fungal infections in solid organ transplantation: an update on diagnosis and treatment [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(2):77–86.
- [14] HASHEM H E, IBRAHIM Z H. Atypical Presentation of Pediatric systemic lupus erythematosus complicated by cryptococcal meningitis[J]. *Case Rep Med*, 2021, 2021:6692767.
- [15] TRACHUK P, MARIN SAQUICELA T, LEVI M, et al. *Listeria* brain abscess in a patient with autoimmune hepatitis[J]. *IDCases*, 2019, 17:e00569.
- [16] MALPICA L, MOLL S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in non-malignant hematologic diseases[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020, (1):319–327.
- [17] HADJADJ J, GUFFROY A, DELAVALD C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in primary immunodeficiencies[J]. *J Clin Immunol*, 2019, 39(1):55–64.
- [18] SNOPOKOVÁ S, ŠTOURAČ P, FAŠANEKOVÁ L, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy –epidemiology, immune response, clinical differences, treatment[J]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2019, 68(1):24–31.
- [19] GUO Y, WU X, LIU L, et al. Efficacy of leflunomide combined with prednisone for the treatment of PLA2R-associated primary membranous nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):122–130.
- [20] LORENZ H M, KNEITZ C. Infections[J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(3):236–242.
- [21] ARCHER T M, MULLIGAN C, NARAYANAN L, et al. Effects of oral administration of 5 immunosuppressive agents on activated T-cell cytokine expression in healthy dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2020, 34(3):1206–1213.
- [22] HOUSHMAND M, GARELLO F, CIRCOSTA P, et al. Nanocarriers as magic bullets in the treatment of leukemia [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(2):276doi:10.3390/nano10020276.
- [23] KIM H K, KANG W, SINN D H, et al. Real world data on follicular lymphoma patients treated by rituximab-containing immunochemotherapy and rituximab maintenance[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(1):194–204.
- [24] MALPICA CASTILLO L E, PALMER S, ZHU A, et al. Incidence and time course of neutropenia in patients treated with rituximab-based therapy for non-malignant immune-mediated hematologic diseases[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5):e117–e120.
- [25] GIANNOTTA J A, FATTIZZO B, CAVALLARO F, et al. Infectious complications in autoimmune hemolytic anemia[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(1):164 doi.org/10.3390/jcm10010164.
- [26] FATTIZZO B, ZANINONI A, PETTINE L, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after[J]. *Blood*, 2019, 133(9):996–998.
- [27] LUSSANA F, CATTANEO M, RAMBALDI A, et al. ruxolitinib-associated infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):339–347.
- [28] SHIMAZU Y, NOHGAWA M. DLBCL developed into fatal liver failure during rituximab-containing chemotherapy[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2019, 59(2):93–95.
- [29] JÄGER U, BARCELLINI W, BROOME C M, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting[J]. *Blood Rev*, 2020, 41:100648.
- [30] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4):747–761.
- [31] BOHRA C, SOKOL L, DALIA S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and monoclonal Antibodies: a review[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(4):1073274817729901.
- [32] FOCOSI D, TUCCORI M, MAGGI F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: what do we know after 20 years of rituximab?[J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(6):e2077.
- [33] SOCIÉ G, CABY-TOSI M P, MARANTZ J L, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2):297–310.
- [34] LANGEREIS J D, VAN DEN BROEK B, FRANSSEN S, et al. Eculizumab impairs *Neisseria meningitidis* serogroup B killing in whole blood despite 4CMenB vaccination of PNH patients[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(15):3615–3620.
- [35] LOOMBA R, LIANG T J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1297–1309.

(2021-06-11 收稿)