

• 病例报告 •

利福平致血小板减少及消化道出血一例

莫炳东 莫胜林 张鹏 蒋忠胜

【关键词】 利福平; 血小板减少; 胃肠出血

【中图分类号】 R521; R5582; R573.2

免疫性血小板减少是血小板自身抗原免疫耐受性丢失,导致体液和细胞免疫异常激活,共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足^[1]。药物诱导的免疫性血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)是由药物依赖的血小板抗体对血小板产生破坏,可造成严重的血小板减少,甚至产生致命性的出血风险^[2]。利福平是重要的抗结核治疗主药,其治疗过程中常可引发肝肾功能异常,但其诱导的免疫性血小板减少症的发生还比较少见。由于其发病时病情重、进展快、死亡率高,临床医生应高度重视。因此,笔者报道 1 例利福平致严重血小板减少及消化道出血的成功救治案例,以期提供警示及临床参考。

临床资料

患者,男性,48 岁。以“肺结核治疗 2 个月,黑便 7 d”于 2021 年 12 月 24 日入住柳州市人民医院。患者 2 个月前因咳嗽咳痰就诊于外院,完善相关检查后诊断为继发性肺结核,于 2021 年 10 月 23 日开始 2H-R-E-Z/4H-R 方案抗结核治疗(H:异烟肼;R:利福平;E:乙胺丁醇;Z:吡嗪酰胺),期间定期门诊复诊血常规、肝肾功能,末次复诊时间为 2021 年 12 月 1 日,均未见异常,且血小板计数为 $231 \times 10^9/L$ [正常值 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$]。7 d 前出现解黑色糊状便,每次量约 100~200 g,每日 3~5 次,伴倦怠乏力,病情逐渐加重。1 d 前出现发热,体温 38.4°C ,伴畏寒寒颤,无明显咳嗽咳痰,再次于外院就诊,血常规显示血红蛋白为 39 g/L (正常值 $130 \sim 175\text{ g/L}$),血小板计数为 $1.0 \times 10^9/L$,因病情严重遂转至我院。患者既往体健,无特殊病史。

患者入院时体温 37.8°C ,脉搏 130 次/min,呼吸频率

20 次/min,血压 72/36 mm Hg ($1\text{ mm Hg} = 0.133\text{ kPa}$),呈休克昏迷状态,面色苍白,肢端冰冷,皮肤黏膜未见出血点。双肺呼吸音粗,双下肺可闻及少许湿性啰音,未闻及心脏杂音,腹软,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院后血常规示:白细胞计数为 $18.81 \times 10^9/L$ [正常值 $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9/L$]、血红蛋白为 27 g/L 、血小板计数为 $1 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白为 50.7 mg/L (正常值 $0 \sim 6\text{ mg/L}$);胸部 CT 扫描示:双肺感染,考虑继发性肺结核可能,纵隔及肺门淋巴结钙化,双侧胸膜增厚粘连。入院后患者反复发热、解黑色糊状便,考虑消化道出血合并肺部及腹腔感染可能,予美罗培南抗感染、艾司奥美拉唑加强抑酸护胃、生长抑素抑制消化液分泌等治疗,同时输注红细胞(入院当日输注 7 U,次日输注 5 U)及血小板(1 个治疗量,1 次/d)治疗。考虑患者在 H-R-E-Z 方案抗结核治疗后出现血小板降低和白细胞升高,可能为继发感染或利福平致免疫性血小板减少,故在加强抗感染的同时予以静脉滴注人免疫球蛋白 20 g (1 次/d) 冲击治疗,但因患者反复解黑色糊状便,考虑急性上消化道出血,暂未使用糖皮质激素治疗。

12 月 25 日,患者仍为嗜睡状态,血压稍有好转,为 84/52 mm Hg;血常规示:白细胞计数为 $34.43 \times 10^9/L$ 、血红蛋白为 30 g/L 、血小板计数为 $1 \times 10^9/L$,遂转入感染科重症监护病房。转入后行急诊胃镜可见胃体大弯 3 处明显糜烂,胃体下部糜烂伴出血。予 7 枚钛夹夹闭出血灶,退镜时未再发现渗血。骨髓细胞形态学结果报告:涂片以成熟中性粒细胞为主,有核细胞少,血小板减少,建议观察。12 月 26 日,患者神志恢复清醒,生命体征转好,体温 36.8°C 、脉搏 102 次/min、呼吸频率 20 次/min、血压 88/54 mm Hg,复查血红蛋白为 51 g/L ,患者大便次数较前减少,考虑患者已行胃镜下止血,遂加用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg (1 次/d) 治疗。继续输注红细胞(入院第 3 天输注 5 U,第 5 天输注 1.5 U)及血小板(1 个治疗量,1 次/d)。12 月 31 日,复查血红蛋白为 80 g/L ,血小板计数为 $2 \times 10^9/L$ 。

2022 年 1 月 1 日,患者病情进一步平稳,体温 36.5°C ,脉搏 80 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 124/84 mm Hg,转入普通病房。考虑患者已进入抗结核治疗巩固期,遂调整治疗方案为异烟肼+乙胺丁醇+阿米卡星,剂量同前,因人免疫球蛋白已使用 1 周而血小板无任何上升趋势遂停用,继续甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg (1 次/d)。患者体温恢复正常,



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220130

基金项目:柳州市科学技术研究与发展计划项目(2019BJ20601);广西壮族自治区自筹经费课题(Z20190014)

作者单位:柳州市人民医院感染病科,柳州 545026

通信作者:蒋忠胜,Email:jiangzs1111@126.com

复查血常规示:白细胞计数由最高值 $34.43 \times 10^9/L$ 降至 $6.08 \times 10^9/L$, C-反应蛋白由 50.7 mg/L 降至 22.45 mg/L , 遂以头孢曲松替换美罗培南抗感染。1 月 4 日复查血小板计数为 $1 \times 10^9/L$, 显示患者血小板无上升反而较前下降, 经科内讨论后仍考虑为利福平致免疫性血小板减少, 可能是前期治疗中未能完全清除患者血浆中的利福平依赖性抗体, 故重新静脉滴注人免疫球蛋白 10 g (1 次/d) 治疗。1 月 6 日, 复查血红蛋白为 81 g/L , 血小板计数上升为 $17 \times 10^9/L$, 考虑治疗有效, 继续静脉滴注人免疫球蛋白, 剂量调整为 15 g (1 次/d)。1 月 9 日, 复查血红蛋白为 87 g/L , 血小板计数上升为 $64 \times 10^9/L$, 停用免疫球蛋白治疗。患者血红蛋白、血小板计数稳步上升, 1 月 12 日复查血红蛋白为 97 g/L , 血小板计数为 $87 \times 10^9/L$, 甲泼尼龙琥珀酸钠减量为 20 mg (1 次/d) 静脉滴注维持治疗。1 月 15 日复查血红蛋白为 98 g/L , 血小板计数为 $167 \times 10^9/L$, 患者病情稳定, 予异烟肼、阿米卡星、乙胺丁醇、醋酸泼尼松 (20 mg , 1 次/d) 带药出院。

1 月 24 日, 复诊血红蛋白为 125 g/L 、血小板计数为 $266 \times 10^9/L$, 停用醋酸泼尼松片, 继续抗结核药物治疗, 方案同前。2 月 23 日, 复诊血红蛋白为 131 g/L 、血小板计数为 $262 \times 10^9/L$, 继续抗结核治疗, 血小板稳定。治疗过程中血小板计数变化趋势见图 1。

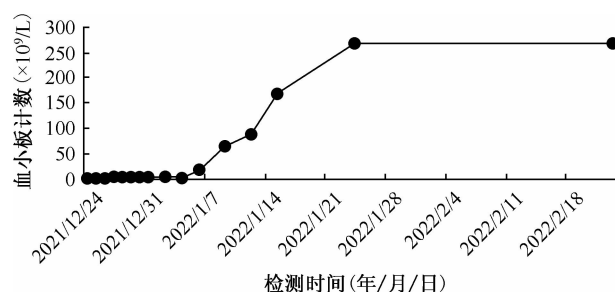


图 1 治疗过程中血小板计数变化情况

讨 论

免疫性血小板减少是一种获得性自身免疫性出血性疾病, 以孤立性外周血血小板计数减少为特点, 临床表现可为无症状性血小板减少、皮肤黏膜出血、致命性内脏出血。国外报道的成人免疫性血小板减少的年发病率为 (2~10)/万, 60 岁以上老年人是高发群体^[1]。药物诱导的免疫性血小板减少症通常发生在初始药物暴露后 5~10 d 内, 血小板计数通常低于 $20 \times 10^9/L$ 。药物诱导的免疫性血小板减少症的诊断要点基本包含以下 5 点^[3]: (1) 暴露于该药前血小板计数正常; (2) 停止使用该药后血小板计数能持续恢复在正常状态; (3) 该药是发生血小板减少前唯一使用的影响血小板的药物, 或停用该药后重新使用其他药物, 血小板计数能持续维持在正常水平; (4) 排除其他原因引起的血小板减少; (5) 再次暴露于该药时血小板计数再次减少。

既往研究显示, 利福平是药物诱导的免疫性血小板减少

最常见的药物之一, 利福平作为利福霉素类半合成的广谱抗菌药物, 对多种病原菌有抗菌活性^[4-5], 其作用机制为利福平作为半抗原, 结合蛋白质或附着在细胞膜上刺激机体产生抗体, 利福平在体内与抗体结合形成抗原抗体复合物, 并与血小板表面表达的 MHC I 类抗原结合, 在补体参与下导致血小板损伤破坏^[6]。利福平还可以结合血小板膜上 GP II b/III a 的钙依赖性抗原决定簇, 使血小板功能降低, 进而导致出血^[7]。本例患者在使用 H-R-E-Z 方案抗结核治疗近 2 个月时突然发现血小板严重减少, 同时伴有消化道出血, 考虑抗结核药物中异烟肼或利福平可能引起血小板减少^[8], 且以利福平引起免疫介导的血小板减少最为常见, 因此该例患者最先考虑血小板减少为利福平导致, 考虑患者已进入抗结核治疗巩固期, 又及吡嗪酰胺常见高尿酸血症、胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应, 遂停用利福平和吡嗪酰胺, 在患者病情稳定后调整抗结核治疗方案为异烟肼、乙胺丁醇及阿米卡星, 患者未再出现血小板减少。综合患者治疗过程, 该例患者血小板严重降低可归因于利福平诱导的免疫性血小板减少。提示在抗结核治疗过程中应积极监测血常规, 一旦发现血小板减少, 应高度怀疑利福平相关, 积极停用利福平, 观察病情发展。

既往研究表明, 药物诱导的免疫性血小板严重减少且伴出血, 在无禁忌证的情况下, 高剂量的免疫球蛋白和糖皮质激素的使用是治疗的关键, 必要时配合输血治疗, 但对于具体剂量及疗程尚未有统一共识^[9]。Thaler 等^[10]报道了 1 例药物诱发的免疫性血小板减少伴皮下出血的成功治疗, 早期使用大剂量的人免疫球蛋白 (1 g/kg) 及泼尼松龙 (0.75 mg/kg) 治疗, 患者皮下出血逐渐停止, 在住院 4 d 后血小板计数恢复接近正常水平, 之后人免疫球蛋白及泼尼松龙逐渐减量, 患者血小板计数仍保持正常, 未再出现出血现象。这可能与早期大剂量静脉滴注人免疫球蛋白有效阻止了血小板抗体的激活有关^[11]。Chen 和 He^[12]报道了 1 例使用 H-R-E-Z 方案抗结核治疗 1 周后出现鼻出血、血便及血尿的病例, 血常规检查显示血小板低至 $0.4 \times 10^9/L$, 在连续静脉滴注 4 d 新鲜冰冻血浆及血小板治疗无效后, 于第 5 天时予大剂量静脉滴注人免疫球蛋白治疗, 在使用 5 d 后患者出血停止, 8 d 后血小板逐渐回升。另有研究表明, 间歇不规则用药更容易触发利福平作为抗原附着在血小板表面形成抗原抗体免疫复合物, 继而激活补体造成血小板内皮损伤这一超敏反应^[13]。Hamad 等^[14]报道了 1 例使用利福平抗结核治疗 3 周后出现严重血小板减少, 予甲泼尼龙琥珀酸钠 1000 mg 静脉滴注冲击治疗 1 次, 之后以 80 mg 1 次/d 口服序贯治疗, 血小板计数在第 4 天时缓慢回升。在既往的报道中多数病例在停药及治疗后 1 周内血小板计数即可恢复^[3, 10, 12], 然而, 也有少数利福平诱导免疫性血小板减少的报道, 发现即使经过高剂量的免疫球蛋白和糖皮质激素、输血等治疗, 患者病情仍旧会进展出现脑出血而死亡^[4, 6]。故本例患者在使用人免疫球蛋白静脉滴注 1 周时停用, 再次复查时患者血小板无任何上升反而下降, 经科内讨论后继续予以人免疫球蛋白治疗

5 d, 患者血小板得以回升, 避免了颅内出血风险。

消化内镜检查通常要求血小板计数在 $50 \times 10^9/L$ 以上才是相对安全的, 即使患者血小板计数未达到 $50 \times 10^9/L$, 至少也必须在 $20 \times 10^9/L$ 以上且在输注血小板后才可进行内镜检查, 这样才可避免内镜操作过程中的出血风险^[15]。但是本例患者由于入院前已反复解黑便 1 周, 出血时间较长, 出血量较大, 入院时血常规提示极重度贫血, 存在失血严重致失血性休克、危及生命的危险, 在药物治疗无效、病情危急、患者家属同意的情况下冒险行胃镜下止血治疗, 手术顺利, 止血成功。患者经反复输血、加强抗感染、其他止血治疗, 以及使用人免疫球蛋白和糖皮质激素治疗 2 周后血小板计数缓慢上升, 病情稳定, 好转出院。

综上, 利福平诱导的免疫性血小板减少症发生率不高, 但发病时病情重、进展快、死亡率高, 抗结核药物治疗过程中应定期监测血常规, 做到早发现、早治疗; 在无禁忌证的情况下早日使用免疫球蛋白及糖皮质激素治疗, 并配合输血治疗以提高救治成功率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 莫炳东: 文章撰写和修改, 资料整理; 莫胜林和张鹏: 资料收集和整理; 蒋忠胜: 知识性把关

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版). 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2020. 08. 001.
- [2] Vayne C, Guéry EA, Rollin J, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. J Clin Med, 2020, 9(7): 2212. doi: 10. 3390/jcm9072212.
- [3] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 576-583. doi: 10. 1182/asheducation-2018. 1. 576.
- [4] 卢志军, 杨瑾. 1 例利福平致严重血小板减少并脑出血死亡的分析. 今日药学, 2019, 29(5): 350-352. doi: 10. 12048/j. issn. 1674-229X. 2019. 05. 14.
- [5] Mauricio J, Flor-de-Lima B, Pacheco P. Severe rifampicin-induced thrombocytopenia in a patient with miliary tuberculosis. Pulmonology, 2020, 26(4): 247-249. doi: 10. 1016/j. pulmoe. 2019. 09. 005.
- [6] 徐燕, 傅胜, 李琴, 等. 药源性血小板减少症导致 1 例死亡病例分析. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(42): 239, 246. doi: 10. 19613/j. cnki. 1671-3141. 2019. 42. 138.
- [7] 孙平, 吴广胜, 梁迅. RITP 患者血浆中利福平依赖性抗血小板抗体的特性及其作用机制. 解放军医学杂志, 2017, 42(5): 413-419. doi: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2017. 05. 10.
- [8] Lugito NPH, Lorens JO, Kwenandar J, et al. The dilemma in a case of immune thrombocytopenia in a patient with human immunodeficiency virus on antituberculosis treatment for miliary pulmonary tuberculosis. Oxf Med Case Reports, 2019, 2019(11): 486-489. doi: 10. 1093/omcr/omz119.
- [9] MacDougall KN, Parylo S, Sokoloff AA. Case of Vancomycin-Induced Immune Thrombocytopenia. Cureus, 2020, 12(5): e7940. doi: 10. 7759/cureus. 7940.
- [10] Thaler J, Ay C, Gleixner KV, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). J Thromb Haemost, 2021, 19(7): 1819-1822. doi: 10. 1111/jth. 15346.
- [11] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med, 2019, 381(10): 945-955. doi: 10. 1056/NEJMc1810479.
- [12] Chen G, He JQ. Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation in pulmonary tuberculosis treatment: A case report and literature review. Medicine, 2017, 96(7): e6135. doi: 10. 1097/MD. 0000000000006135.
- [13] Havey TC, Cserti-Gazdewich C, Sholzberg M, et al. Recurrent disseminated intravascular coagulation caused by intermittent dosing of rifampin. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(2): 264-267. doi: 10. 4269/ajtmh. 2012. 11-0598.
- [14] Hamad H, Sahu KK, Dunn S, et al. Rifampin Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Indian J Hematol Blood Transfus, 2020, 36(3): 575-577. doi: 10. 1007/s12288-019-01249-9.
- [15] Abu-Sbeih H, Ali FS, Coronel E, et al. Safety of endoscopy in cancer patients with thrombocytopenia and neutropenia. Gastrointest Endosc, 2019, 89(5): 937-949. e932. doi: 10. 1016/j. gie. 2018. 12. 004.

(收稿日期: 2022-04-14)

(本文编辑: 孟莉)