

• 短篇论著 •

抗结核药品导致严重骨髓抑制一例并文献复习

刘鑫 郭乐 仵倩红

【摘要】 抗结核药品是引起骨髓抑制的危险因素,严重者可导致患者死亡。本文作者报道了 1 例与使用抗结核药品相关的骨髓抑制并导致死亡的患者。患者为女性,24 岁,以“发现双侧颈部包块 1 个月余,经外院穿刺病理诊断为颈部淋巴结结核”住院治疗,入院后颈部包块脓液经结核分枝杆菌药物敏感性试验(MTB-DST)证实为耐多药结核病,入院常规行血液检查未见异常后给予初治抗结核治疗(3H-R-Z-E/12H-R),全血细胞从最初的仅粒系细胞轻度降低,逐步发展至重度降低,最终红系、粒系、巨核系细胞均严重降低,从而继发感染性休克;患者被积极抢救后失败,最终死亡。作者通过复习相关文献,讨论了抗结核药品引起骨髓抑制的发病机制、临床表现、诊断及治疗方法,提醒临床医生了解抗结核药品引起的血液系统不良反应及其严重性,尽早明确原因并采取必要的干预措施。

【关键词】 抗结核药; 结核,抗多种药物性; 骨髓疾病; 死亡; 综述文献(主题)

A case of severe myelosuppression caused by anti-tuberculosis drugs and literature review on this issue LIU Xin, GUO Le, WU Qian-hong. Shaanxi Provincial Tuberculosis Prevention and Control Institute, Xi'an 710100, China
Corresponding author: WU Qian-hong, Email: 15902969531@126.com

【Abstract】 Anti-tuberculosis drug is a risk factor for causing bone marrow suppression, which can lead to death in severe cases. This article reported a patient who got bone marrow suppression caused by the use of anti-tuberculosis drugs and died. The authors also did a literature review regarding to this issue. The patient was female, 24 years old. She was found to have bilateral neck masses for more than 1 month and diagnosed as cervical lymph node tuberculosis by puncture biopsy in another hospital before she came to our hospital. After admission, she was confirmed as multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) by *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptible test (MTB-DST) using the pus obtained from her neck mass. The routine blood examinations were performed for her and the results were normal, and then the initial treatment regimen of anti-tuberculosis (3H-R-Z-E/12H-R) was given to this patient. After she received the treatment, the granulocyte cells were starting to drop slightly and gradually progressed to severe reduction, and then further progressed to severe reductions of the erythroid, granulocyte and megakaryocyte cells. The patient eventually died of infectious shock and failure to resuscitate. By reviewing the relevant publications, the authors did discussions on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of bone marrow suppression caused by anti-tuberculosis drugs in this article, aimed to remind clinicians to understand the adverse reactions in blood system caused by anti-tuberculosis drugs and their severity, and to emphasize that the causes of the abnormal blood test results should be identified as soon as possible and the effective intervention measures should be taken soon.

【Key words】 Antitubercular agents; Tuberculosis, multidrug-resistant; Bone marrow diseases; Death; Review literature as topic

骨髓抑制是抗结核药品治疗中经常发生的且严重的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),相关文献报道发生率在 3.3%~10%^[1-4]。轻度骨髓抑制通过及时停药及对

症治疗后骨髓造血功能可恢复正常,但少数重度骨髓抑制的患者极易因出血、感染等导致严重的并发症,甚至死亡。笔者通过对陕西省结核病防治院 2020 年收治的 1 例耐多药结核病(MDR-TB)患者抗结核治疗过程中产生的严重骨髓抑制导致死亡的临床资料进行回顾性分析,了解其发生、发展规律,以期在结核病患者治疗过程中能进行有针对性的预防,减轻骨髓抑制等严重不良反应的发生。

一、临床资料

患者,女性,24 岁,未婚。以“发现双侧颈部包块 1 个月余”为主诉,于 2020 年 1 月 19 日入住我院治疗,于入院前 1 个月(2019 年 12 月 18 日)无诱因发现双侧颈部数枚肿大包块,最大面积约 3 cm×3 cm,质韧,活动度差,轻压痛,无发



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:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.04.020

作者单位:710100 西安,陕西省结核病防治院

通信作者:仵倩红,Email:15902969531@126.com

热、盗汗、乏力,无咳嗽、咳痰、咯血,无胸闷、心慌等症状,在当地医院按“颈部淋巴结炎”给予抗感染(药品名及剂量不详)治疗 3 d,效果不佳,后包块逐渐增大,患者到空军军医大学附属西京医院行“右颈部包块穿刺”活检,病理报告为淋巴结结核(图 1,2)。患者为进一步治疗来我院,门诊以“双侧颈部淋巴结结核”诊断收治入院。发病以来,患者神志清楚,精神及食欲欠佳,二便正常,体质量未减轻。既往身体健康,否认结核病史及其接触史,有卡介苗接种史,否认输血史,无药物及食物过敏史,无工业毒物、粉尘、放射性物质接触史,无疫区、疫情、疫水接触史,无吸烟史,无饮酒史。

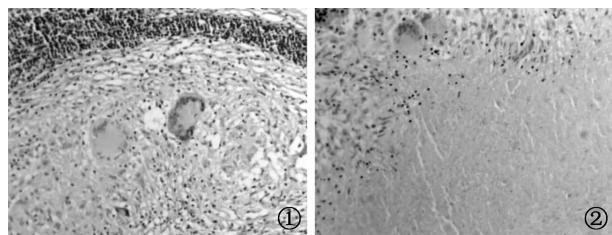


图 1,2 淋巴结活检显示慢性肉芽肿性炎症伴明显坏死,抗酸染色阳性(HE $\times 100$),提示为结核分枝杆菌感染

入院体格检查:体温 36.5 $^{\circ}\text{C}$,脉搏 94 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 110/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),体质量 42 kg,BMI 为 16.8。患者全身营养状况差,皮肤黏膜无皮疹及出血点,双侧颈部 II、III 区可见数枚肿大淋巴结,局部淋巴结融合成团,边界不清晰,大小约 5 cm $\times$ 5 cm,质韧,活动度差,表皮红肿,局部破溃,流少量脓液。

入院时实验室检查:病理报告为右颈部淋巴结结核(图 1,2)。胸部 CT:左肺下叶及右肺叶胸膜下结节灶。血常规:白细胞计数 $4.6 \times 10^9/\text{L}$ [正常参考值 $(4 \sim 10) \times 10^9/\text{L}$],中性粒细胞计数 $2.5 \times 10^9/\text{L}$ [正常参考值 $(2 \sim 7) \times 10^9/\text{L}$],嗜酸性粒细胞 0.01(正常参考值 0.005~0.01),红细胞计数 $3.71 \times 10^{12}/\text{L}$ [正常参考值 $(3.8 \sim 5.1) \times 10^{12}/\text{L}$],血红蛋白 112 g/L(正常参考值 115~150 g/L),血小板计数 $238 \times 10^9/\text{L}$ [正常参考值 $(109 \sim 361) \times 10^9/\text{L}$],总蛋白 59 g/L(正常参考值 60~82 g/L),白蛋白 30 g/L(正常参考值 34~50 g/L),白蛋白与球蛋白比值 1.03(正常参考值 1.2~2.3 g/L),尿素氮 2.18 mmol/L(正常参考值 2.5~6.5 mmol/L),血肌酐 40 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (正常参考值 58~96 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。结核抗体阴性,结

核蛋白芯片 LAM 抗体阳性,结核感染 T 细胞斑点试验阳性。

诊疗过程:患者入院后完善相关检查,给予抗结核、保肝、手术等治疗。各时间段治疗情况见表 1。

本例患者因外院淋巴穿刺病理确诊颈部淋巴结结核收住入院,入院后给予 3H-R-Z-E/12H-R 初治抗结核方案。前 4 周即出现白细胞减少($2.5 \times 10^9/\text{L} \sim 3.8 \times 10^9/\text{L}$),停用抗结核药品,经升白细胞治疗后恢复正常;第 5 周患者因感到关节疼痛及视力下降,调整抗结核治疗方案为异烟肼(0.3 g/次,1 次/d)和利福喷丁(0.6 g/次,2 次/周);第 6、7 周白细胞轻度减少,继续行抗结核治疗;第 8 周“粒系、巨核系细胞”突然下降近乎为 0,随后继发感染性休克,经治疗、抢救,患者最终死亡。血细胞下降的原因可能有:(1)抗结核药品引起的骨髓抑制;(2)骨髓结核;(3)自身血液系统疾病;(4)过敏反应。患者入院后血细胞正常,从开始行抗结核药品治疗后第 10 天出现粒系细胞降低,暂停抗结核药品后早期粒系细胞可恢复正常,随着治疗时间的增加,血细胞减少的程度及范围逐渐增大(由粒细胞系扩大至红细胞系及巨核系),且很难纠正,说明血细胞的减少与抗结核药品的使用剂量、疗程呈正相关。此外,骨髓穿刺病理未见肉芽肿、肉芽肿坏死、原始幼稚细胞,故可排除骨髓结核及白血病的可能,因抗结核治疗期间嗜酸性粒细胞未升高,且无过敏等现象,也排除过敏反应导致的骨髓抑制,综合分析考虑为抗结核药品引起的骨髓抑制是导致患者血细胞减少的主要原因。在抗结核治疗期间全程使用的药品为异烟肼、利福平或利福喷丁,而吡嗪酰胺及盐酸乙胺丁醇仅在入院前 3 周使用,故考虑异烟肼、利福平、利福喷丁可能为引起骨髓抑制的主要药品,不排除吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇的可能。患者的死因与骨髓重度抑制继发感染性休克有关,本例患者的骨髓穿刺病理已排除骨髓结核导致骨髓抑制的可能,感染性休克期间除新发肺部磨玻璃阴影外(图 3~6),全身未见结核表现,而痰涂片阴性基本也排除耐药肺结核的可能,故排除耐多药结核引起患者死亡的可能。

二、文献资料

笔者通过中国知网、万方数据库及 PubMed 数据库,以“抗结核药物”“骨髓抑制”“药物不良反应”“血液系统异常”为中文关键词,以“antitubercular agent”“rifampicin”“isoniazid”“myelosuppression”“leukopenia”“thrombocytopenia”为英文

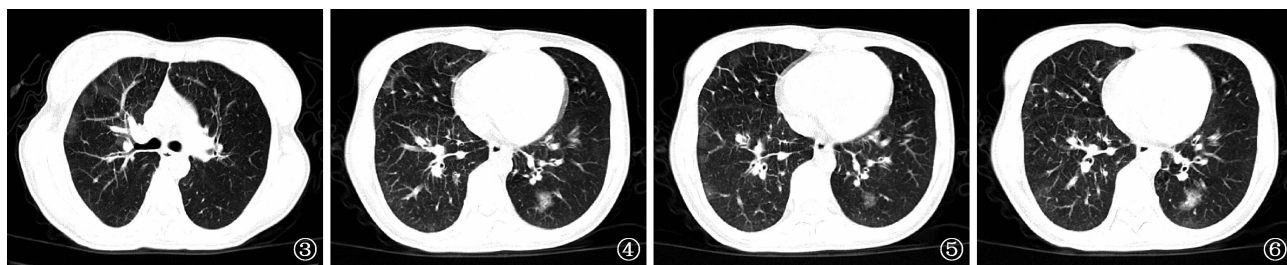


图 3~6 患者胸部 CT 片(2020-03-16),病灶部位呈新发磨玻璃状阴影。图 3 为右肺上叶前段;图 4 为左肺下叶背段及右肺中叶外侧段;图 5 为双肺下叶背段;图 6 为左肺下叶内基底段及右肺下叶背段

关键词进行检索。检索到国内相关文献 45 篇,国外相关文献 22 篇,选取资料完整的 9 篇病例报告中的 13 例患者进行总结,具体情况见表 2。其中男 8 例,女 5 例,年龄 6~66 岁,开始服用抗结核药品后于 3~103 d 内发生骨髓抑制,其中白细胞减少 5 例,血小板减少 5 例,全血细胞减少 3 例,7 例

由利福平引起,1 例由异烟肼和利福平引起,1 例由异烟肼、利福平及链霉素引起,另外 3 例报道中未具体明确导致血细胞减少的药品,11 例患者经抗感染、给予重组人粒细胞刺激因子注射液、重组人血小板生成素注射液,口服升白细胞药品、输血等对症治疗后治愈,2 例死亡。

表 1 患者住院期间血液系统异常时间点及相关诊疗过程

用药时间	生命体征	检查	临床表现	治疗
第 1 天 (2020-01-19)	体温 36.5℃,脉搏 82 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 115/75 mm Hg	白细胞计数 $4.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $2.5 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.71 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $238 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.008	颈部包块疼痛	异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福平 0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺 0.5 g/次,3 次/d,盐酸乙胺丁醇 0.75 g/次,1 次/d
第 10 天 (2020-01-28)	体温 36.8℃,脉搏 78 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 110/65 mm Hg	白细胞计数 $3.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.8 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.99 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $278 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.008	颈部包块疼痛	异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福平 0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺 0.5 g/次,3 次/d;盐酸乙胺丁醇 0.75 g/次,1 次/d
第 21 天 (2020-02-08)	体温 36.8℃,脉搏 80 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 118/68 mm Hg	白细胞计数 $2.65 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.12 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.76 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $80 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.01	颈部包块疼痛伴乏力	重组人粒细胞刺激因子注射液 $100 \mu g/次$,皮下注射,1 次/d;暂停异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、盐酸乙胺丁醇
第 22 天 (2020-02-09)	体温 36.8℃,脉搏 80 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 118/68 mm Hg	白细胞计数 $6.25 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $3.12 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.72 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $110 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.015	颈部包块疼痛,伴乏力	异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福平 0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺 0.5 g/次,3 次/d;盐酸乙胺丁醇 0.75 g/次,1 次/d
第 25 天 (2020-02-12)	体温 37.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸频率 24 次/min,血压 120/70 mm Hg	手术当天未做检查	术后伤口疼痛,低热	全麻下行双侧颈部淋巴结结核病灶清除术。异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福平 0.45 g/次,1 次/d;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 2.0 g/次,3 次/d;止血、补液治疗
第 27 天 (2020-02-14)	体温 36.8℃,脉搏 80 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 120/70 mm Hg	白细胞计数 $4.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $3.65 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.69 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $119 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.01,脓液结核分枝杆菌培养阳性	伤口疼痛,精神食纳差	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 2.0 g/次,3 次/d;异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福平 0.45 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺 0.5 g/次,3 次/d;盐酸乙胺丁醇 0.75 g/次,1 次/d
第 29 天 (2020-02-16)	体温 36.5℃,脉搏 85 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 118/76 mm Hg	白细胞计数 $2.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.4 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.72 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $208 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0	感到乏力、纳差	停用抗结核药品,拆线
第 33 天 (2020-02-20)	体温 36.8℃,脉搏 86 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 110/60 mm Hg	白细胞计数 $3.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.6 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.78 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $180 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.005	感到乏力、纳差	地榆升白片 0.4 g/次,3 次/d
第 37 天 (2020-02-24)	体温 37.2℃,脉搏 86 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 110/60 mm Hg	白细胞计数 $4.20 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $2.60 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.58 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $160 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.012,丙氨酸氨基转移酶 66 U/L,尿酸 $580 \mu mol/L$	乏力、食纳好转	异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;利福喷丁 0.6 g/次,2 次/周
第 42 天 (2020-03-01)	体温 36.5℃,脉搏 86 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 110/60 mm Hg	白细胞计数 $3.90 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $2.70 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.19 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $128 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 0.006	感到乏力、纳差	异烟肼、利福喷丁

续表 1

用药时间	生命体征	检查	临床表现	治疗
第 49 天 (2020-03-08)	体温 36.8℃, 脉搏 88 次/min, 呼吸频率 21 次/min, 血压 110/60 mm Hg	白细胞计数 3.90×10^9 /L, 中性粒细胞计数 2.70×10^9 /L, 红细胞计数 3.65×10^{12} /L, 血小板计数 59×10^9 /L, 嗜酸性粒细胞 0.008	感到乏力、纳差	异烟肼; 利福喷丁; 地榆升白片 0.4 g/次, 3 次/d
第 56 天 (2020-03-15)	体温 39℃, 脉搏 105 次/min, 呼吸频率 24 次/min, 血压 90/60 mm Hg, 血氧饱和度 95%	白细胞计数 0.66×10^9 /L, 中性粒细胞计数 0.01×10^9 /L, 红细胞计数 4.19×10^{12} /L, 血小板计数 128×10^9 /L, 嗜酸性粒细胞 0, 降钙素原 24.61 μ g/L; 结核分枝杆菌药物敏感性试验耐药: 异烟肼、利福平、利福喷丁、盐酸乙胺丁醇、对氨基水杨酸钠, 敏感: 利福布汀、莫西沙星、乳酸左氧氟沙星、丁胺卡那霉素、卷曲霉素、丙硫异烟胺; 骨髓穿刺术: 骨髓粒系细胞、红系细胞增生受抑制, 骨髓穿刺图片未见肉芽肿或肉芽肿坏死表现	全身皮肤黏膜弥漫性小出血点; 神志清, 精神差, 乏力、气短	停用抗结核药品, 单间隔离、空气消毒; 重组人粒细胞刺激因子注射液 200 μ g/次, 皮下注射, 1 次/d; 重组人血小板生成素注射液 15 000 IU/d, 皮下注射; 万古霉素, 0.5 g/次, 3 次/d; 吸氧 3~5 L/min; 解热、补液治疗
第 57 天 (2020-03-16)	体温 41℃, 脉搏 120 次/min, 呼吸频率 21 次/min, 血压 80/50 mm Hg, 血氧饱和度 80%~95%	白细胞计数 0.3×10^9 /L, 中性粒细胞计数 0.01×10^9 /L, 红细胞计数 2.87×10^{12} /L, 血红蛋白 83 g/L, 嗜酸性粒细胞 0, 血小板计数 23×10^9 /L, 国际标准化比值 2.62, 凝血酶时间 16.80 s, 凝血酶原时间 29.7 s, 部分凝血活酶时间 55.40 s, 血浆纤维蛋白原 1.51 g/L, D-二聚体 6610 μ g/L, pH 值=7.40, 氧分压 54 mm Hg, 二氧化碳分压 26.50 mm Hg, 碱剩余-8.30 mmol/L, 实际碳酸氢盐 17.70 mmol/L, 痰普通细菌培养: 未检测到念珠菌, 痰集菌阴性, 流行性出血热抗体 A/B 阴性, 甲/乙型流感病毒抗原阴性, 新型冠状病毒核酸检测阴性, 肺炎衣原体、支原体、Q 热立克次体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副病毒、嗜肺军团菌抗体均阴性	全身皮肤黏膜弥漫性出血点; 神志清, 精神差; 伴乏力、气短、心慌	重组人粒细胞刺激因子注射液 200 μ g/次, 皮下注射, 1 次/d; 重组人血小板生成素注射液 15 000 IU/次, 皮下注射, 1 次/d; 丙种球蛋白 10 g/次, 1 次/d; 输红细胞悬液 2 U, 血浆 400 ml; 吸氧 3~5 L/min; 抗感染、补液、解热; 5% 碳酸氢钠 125 ml/次, 1~2 次/d; 万古霉素, 0.5 g/次, 3 次/d; 伏立康唑 0.2 g/次, 2 次/d; 注射用亚胺培南西司他丁钠 0.5 g/次, 4 次/d
第 58 天 (2020-03-17)	体温 41℃, 脉搏 130 次/min, 呼吸频率 24 次/min, 血压 80/50 mm Hg, 血氧饱和度 70%~90%	白细胞计数 0.2×10^9 /L, 中性粒细胞计数 0.01×10^9 /L, 红细胞计数 2.78×10^{12} /L, 血红蛋白 83 g/L, 血小板计数 6×10^9 /L, 嗜酸性粒细胞 0, 粪便隐血试验阳性	意识障碍、全身皮肤黏膜弥漫性出血点较前增多, 感到气短、心慌; 感到腹痛, 间断腹泻, 有柏油样便	万古霉素, 0.5 g/次, 3 次/d; 伏立康唑 0.2 g/次, 2 次/d; 注射用亚胺培南西司他丁钠 0.5 g/次, 4 次/d; 重组人粒细胞刺激因子注射液 200 μ g/次, 皮下注射, 1 次/d; 重组人血小板生成素注射液 15 000 IU/次, 皮下注射, 1 次/d; 丙种球蛋白 10 g/次, 1 次/d; 人血白蛋白 10 g/次, 1 次/d; 输血浆、补液、解热治疗
第 59 天 (2020-03-18)	体温 41℃, 脉搏 34 次/min, 呼吸频率 21 次/min, 血压 40/20 mm Hg, 血氧饱和度 30%		出现深度昏迷, 叹息样呼吸, 最终因呼吸、循环衰竭死亡	气管插管, 胸外按压, 阿托品、肾上腺素、多巴胺、间羟胺、平衡盐、呋塞米

注 各指标正常范围: 白细胞计数 $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9$ /L, 红细胞计数 $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9$ /L, 血小板计数 $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9$ /L, 中性粒细胞计数 $(2.0 \sim 7.0) \times 10^9$ /L, 嗜酸性粒细胞百分比 0.005~0.05, 降钙素原 0~0.5, 丙氨酸氨基转移酶 0~40 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 0~40 U/L, 尿酸 200~460 μ mol/L, 氧分压 80~100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 二氧化碳分压 35~45 mm Hg, 碱剩余-3~+3, 标准碳酸氢盐 22~27 mmol/L, 凝血酶时间 10.30~16.60 s, 凝血酶原时间 11.5~14.8 s, 国际标准化比值 0.80~1.20, 部分凝血活酶时间 25.10~36.50 s, 血浆纤维蛋白原 2.33~4.98 g/L, D-二聚体 0~500 μ g/L; 部分药品规格: 重组人粒细胞刺激因子注射液 (0.6 ml: 100 μ g/支), 重组人血小板生成素注射液 (15 000 IU/支), 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (1:1, 1.0 g/支), 亚安培南西司他丁钠 (0.5 g/支)

表 2 相关文献中患者的临床资料

第一作者及参考文献	性别	年龄(岁)	疾病类型	血细胞减少类型	治疗方案	致病药品	药品使用时间(d)	并发症	治疗预后
卢志军 ^[2]	男	42	泌尿系结核	血小板	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	利福平	20	脑出血	死亡
汪毅 ^[3]	男	6	化脓性脑膜炎	白细胞	利福平、万古霉素、利奈唑胺	利福平	65	发热	治愈
Shishido ^[4]	女	51	肺结核	白细胞	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	利福平	26	咳嗽、咳痰、皮疹	治愈
Shishido ^[4]	男	66	肺结核	白细胞	异烟肼、利福平、乙胺丁醇	利福平	103	皮疹	治愈
Shishido ^[4]	女	60	肺结核	白细胞	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	吡嗪酰胺	38	皮疹、肝损伤	治愈
Shishido ^[4]	男	60	肺结核	红系、粒系、巨核系细胞	异烟肼、利福平、链霉素	异烟肼、利福平、链霉素	37	出血、发热、头痛	死亡
辜家莉 ^[5]	女	27	肺结核	白细胞	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素	未确定	45	发热	治愈
靳鸿建 ^[6]	女	40	肺结核	血小板	利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素	利福平	9	咯血	治愈
刘晓宁 ^[7]	男	34	肺结核	血小板	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	利福平	41	皮下瘀斑	治愈
陈光武 ^[8]	男	65	肺结核	红系、粒系、巨核系细胞	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	未确定	90	咯血	好转
陈光武 ^[8]	男	52	肺结核	红系、粒系、巨核系细胞	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	未确定	90	无	好转
Yakar ^[9]	女	18	肺结核	血小板	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素	异烟肼、利福平	3	皮下瘀斑	治愈
Dixit ^[10]	男	36	肺结核	血小板	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素	利福平	67	发热、四肢紫癜	治愈

三、讨论

本例患者红系、粒系、巨核系细胞下降趋势大体分为 3 个阶段,第一阶段(第 1~21 天),以红细胞、血小板下降为主;第二阶段(第 29~33 天),红细胞下降明显;第三阶段(第 49~58 天),红系、粒系、巨核系细胞严重下降,红细胞、血小板趋向于零。前 2 个阶段血细胞下降趋势尚平缓,经停用抗结核药品及给予升白细胞治疗后血细胞恢复正常,第三阶段血细胞下降趋势陡然加剧,直至骨髓造血功能衰竭,此阶段给予升白细胞、血小板治疗无效。故该例患者骨髓抑制的前 2 个阶段为急性骨髓抑制期,第三阶段为长期骨髓损伤期^[11]。该例患者因外院淋巴穿刺病理确诊为颈部淋巴结结核,入院后前 3 周给予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇治疗,因血细胞降低且出现关节疼痛、丙氨酸氨基转移酶轻度升高的表现,第 37 天后调整化疗方案为异烟肼、利福平,全部化疗期间异烟肼、利福平/利福喷丁均长期使用,故提示异烟肼、利福平/利福喷丁可能为引起骨髓抑制的主要药品,吡嗪酰胺及盐酸乙胺丁醇引起骨髓抑制可能性相对较小。

对于患者的死亡原因,因抗结核治疗后出现重度骨髓抑制,引起全血细胞减少,其中异烟肼、利福平/利福喷丁引起

骨髓抑制的可能性最大,因抗结核治疗期间嗜酸性粒细胞未升高,且无过敏等现象,故不考虑过敏反应导致的骨髓抑制。发病机制主要考虑:前期因异烟肼、利福平/利福喷丁对骨髓造血干细胞的直接细胞毒性作用引起骨髓损伤抑制,导致骨髓呈低分化形态,各系细胞分化、成熟及释放入血少,后因异烟肼、利福平/利福喷丁反复、长期使用引起药物介导的免疫反应导致白细胞、血小板及红细胞破坏。因白细胞、血小板、红细胞严重降低导致感染性休克并发弥漫性血管内凝血,进而又加重血小板减少,从而形成恶性循环,导致消化道甚至颅内出血,继而引起循环、呼吸衰竭死亡。此外,由于结核分枝杆菌药物敏感性试验周期长,患者在入院治疗的第 56 天前一直给予经验性一线抗结核治疗方案,第 56 天结核分枝杆菌药物敏感性试验回报提示为耐多药,因已出现严重骨髓抑制表现,无法进行有效抗结核治疗,加之患者体弱,以上均可导致结核播散、结核感染加重,甚至患者死亡。

通过查阅相关文献研究、总结不同患者的治疗情况,认为抗结核药品引起的骨髓抑制主要与相关药物免疫反应、对骨髓的直接毒性抑制作用有关。其不良反应的高发阶段为抗结核强化期(1~3 个月),因抗结核药品多为联合用药,几

乎所有的抗结核药品均可引起血液系统不良反应,通过病例讨论分析,认为异烟肼和(或)利福霉素类是引起骨髓抑制的主要抗结核药品。

抗结核药品引起的骨髓抑制机制主要与药物介导的免疫反应或直接骨髓细胞毒性作用相关。免疫方面:由利福平介导的免疫抑制反应的文献较多,主要为:(1)当利福平与血浆高分子蛋白结合时,能促进抗体产生,然后与之形成复合物,非特异性的吸附在血小板膜上,造成血小板损伤,此复合物吸附在白细胞、红细胞上,可致白细胞、红细胞裂解,激活补体造成靶细胞损伤,从而导致白细胞、红细胞、血小板减少。(2)RD-Ab(利福平依赖性抗体)与血小板膜糖蛋白 II b/III a 上的钙离子依赖性抗原决定簇结合,从而抑制血小板聚集^[1,3,9,11]。(3)利福平与膜糖蛋白非共价结合产生复合表位或诱导抗体特异性的构象变化,此外,RD-Ab 附着在血栓细胞上并导致更多的破坏从而引起血小板减少。在对骨髓细胞毒性方面,主要为:(1)抗结核药品对骨髓干细胞直接损伤抑制,使该阶段骨髓呈低分化形态,红系、粒系、巨核系细胞分化成熟少,释放入血少。(2)对末梢血粒细胞的破坏^[4,9]。

对于此例患者,由于之前对该疾病发病机制缺乏深刻了解,未使用糖皮质激素进行免疫干预治疗及抗细胞毒性治疗也是一个很大的遗憾,通过该病例提示,今后在抗结核治疗期间应尽可能根据药物敏感性试验结果选用敏感药物治疗,定期复查血常规、肝肾功能、凝血功能及骨髓化验等,如出现骨髓抑制时应立即停用抗结核药品,可给予糖皮质激素、静脉用丙种球蛋白、重组人粒细胞刺激因子注射液、重组人血小板生成素注射液等促白细胞、血小板释放药品,或通过抗感染、输成分血或输注同种异体脐血造血干细胞等措施积极治疗,确保患者生命的安全。

参 考 文 献

- [1] 朱敏,刘亚东,赵茜,等.警惕抗结核药物引起血液系统的异常.中国防痨杂志,2004,26(6):338-340.
- [2] 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.
- [3] 汪毅,陈瑞杰.临床药师参与1例利福平引起粒细胞减少患儿的药学监护.中国现代应用药学,2019,36(4):485-488.
- [4] Shishido Y, Nagayama N, Masuda K, et al. Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid (INH) and rifampicin (RFP)-a report of four cases and review of the literature. Kekkaku, 2003, 78(11): 683-689.
- [5] 辜家莉,陈明.抗结核药物引起白细胞减少至零1例.中国防痨杂志,2003,25(2):82.
- [6] 靳鸿建,何世德,刘元森,等.利福平致继发性白细胞增多、血小板减少及严重贫血1例.中国防痨杂志,2005,27(1):22.
- [7] 刘晓宁,高爱平,沈德培.利福平致药源性血小板减少症一例.结核病与肺部健康杂志,2015,4(4):265-266. doi:10.3969/j.issn.2095-3755.2015.04.015.
- [8] 陈光武,陈新梅.抗结核药物导致再生障碍性贫血2例.医学信息,2016,29(1):359-360. doi:10.3969/j.issn.1006-1959.2016.01.327.
- [9] Yakar F, Yildiz N, Yakar A, et al. Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia. Multidiscip Respir Med, 2013, 8(1):13. doi:10.1186/2049-6958-8-13.
- [10] Dixit R, George J, Sharma AK. Thrombocytopenia due to rifampicin. Lung India, 29(1): 90-92. doi:10.4103/0970-2113.92380.
- [11] 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.

(收稿日期:2020-12-24)

(本文编辑:郭萌)