

## 警惕抗结核药物引起血液系统的异常

朱 敏<sup>1</sup>, 刘亚东<sup>2</sup>, 赵 茜<sup>1</sup>, 俞 洁<sup>1</sup>

**摘要:**目的 观察抗结核药物对血液系统的影响。方法 回顾性分析 1996 年 1 月—2004 年 1 月抗结核治疗中发生血液系统异常改变的 115 例的临床资料。结果 4 812 例结核病人抗结核治疗中发生血液系统异常改变 115 例(2.4%),以白细胞减少最常见(44.4%),其次是全血细胞减少(22.6%)及白细胞合并血小板减少(10.4%)。罕见有再生障碍性贫血、溶血性贫血、继发性骨髓纤维化。结论 几乎所有抗结核药物均可引起血液系统异常,以利福霉素类引起最常见,其次为吡嗪酰胺、异烟肼。既可引起血液系统中的一种有形成分改变,又可引起全血系统的异常,严重者引起死亡,应引起警惕。

**关键词:**抗结核药物;血液系统;异常

On guard against antituberculosis drugs cause the abnormality of hematological system

Zhu Min, Liu Yadong, Zhao Qian, et al.

Zhejiang Combining Traditional Chinese Medicine and West Medicine Hospital, Hangzhou 310003

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effects of antituberculosis drugs in hematological system. **Methods** The clinical data of 115 pulmonary patients with the abnormality in hematological system from Jan. 1996 to Jun. 2004, were reviewed retrospectively. **Results** In 4 812 tuberculosis cases, the abnormality in hematological system were 115 (2.4%), aleucocytosis were most common existed (44.4%), the second were pancytopenia (22.6%) and thrombocytopenia with hypolekocytosis (10.4%). aplastic anemia, HA and SMF were seldom seen. **Conclusion** Almost all the antituberculosis drugs can cause abnormality of hematological system. Rifomycins were most common next were aldinamide and isoniazide. It can cause a formed elements to change in blood. And cause the abnormality of whole blood, and death in serious patients cause. So it should be on guard against.

**Key words:** Antituberculosis drugs; Hematological system; Abnormality

在抗结核治疗中,由抗结核药物引起血液系统的异常改变并不少见,既可引起血液系统中的某些有形成分改变,又可引起全血系统异常,严重者引起死亡。几乎所有抗结核药物都可发生,其发生机理较为复杂,回顾分析 1996 年 1 月—2004 年 1 月我院收治的 4 812 例结核病人的临床资料,其中发生血液系统异常改变的 115 例,现报告如下。

### 临床资料

1. 一般资料:本文 115 例均系我院(原杭州市结核病防治院,现浙江省中西医结合医院结核病治疗中心)住院及门诊病人,其中男性 67 例,女性 48 例,年龄 15~89 岁,平均年龄 43 岁。全部病例既往均无血液系统疾病史,37 例有咯血史外,其余病例均无外伤及出血性疾病史。治疗前血常规均正常。治疗过程中每半月查血常规 1 次。

2. 诊断标准:本组结核病例的诊断经病史、痰菌检查及 X 线胸片、胸部 CT 片诊断明确(部分经纤维支气管镜检查)。其中痰菌阳性 52 例,菌阴 63 例;初治 112 例,复治 3 例。

3. 治疗:104 例采用 2HRZE/4HRE 方案,8 例采用 9~12HD<sub>L</sub>E 方案,3 例采用 2HRZES/6HRE 方案。药物剂量:H 0.3/d,R 0.45~0.6/d,Z 1.5/d,E 0.75/d,D<sub>L</sub> 0.6/2 次/周,S 0.75/d。(H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇;D<sub>L</sub>:利福喷丁;S:链霉素)。

4. 出现血液系统异常时间见表 1。

表 1 115 例使用抗结核药物出现血液系统异常时间(月)

	<1/2	1/2	1	2	3	4	5	6
例数	15	21	38	29	9	3	0	0
%	13.0	18.3	33.0	25.2	7.8	2.6	0	0

5. 血液系统异常表现:铁粒幼红细胞性贫血 2 例(1.7%),巨幼红细胞性贫血 3 例(2.6%),溶血性贫血 1 例(0.9%),再生障碍性贫血 2 例(1.7%),白细胞减少 51 例(44.4%),粒细胞缺乏 5 例(4.4%),嗜酸性细胞增多 4 例(3.5%),血小板减少 7 例(6.1%),全血细胞减少 26 例(22.6%),继发性骨髓纤维化 2 例(1.7%),白细胞减少合并血小板减少 12 例(10.4%)。

6. 处理:根据所引起血液系统异常的性质和特征,补充有关缺乏物质,单纯贫血者根据贫血性质加用铁剂、叶酸、VitB<sub>6</sub>,对白细胞 < 2.0 × 10<sup>9</sup>/L,粒细胞 < 0.5 × 10<sup>9</sup>/L,血小板 < 60 × 10<sup>9</sup>/L,血红蛋白 < 6g/L 者停用所有抗结核药,给予相应成分输血,必要时使用激素及丙种球蛋白(甲基强的松龙注射液 40mg iv Qd~Bid、丙种球蛋白注射液 10g ivgtt Qd × 5 d)。

结 果

115 例中 2 例死亡,1 例死于再生障碍性贫血,1 例死于骨髓纤维化。其余血液系统异常经处理后逐渐恢复正常。考虑 RFP、D<sub>L</sub> 引起的可能性较大,82 例先试用 INH、EMB、PZA 后无上述症状,23 例试用 PZA 后再次出现异常,10 例试用 INH 后出现异常。对出现血液系统异常者停用相应的抗结核药物。

讨 论

几乎所有抗结核药物均可引起血液系统异常<sup>[1]</sup>抗结核药物致血液系统异常发生率,占药物不良反

应的 3.3%~10.0%<sup>[2~4]</sup>。有关利福平、异烟肼不良反应的报道较多,血液系统损害既可以红细胞、白细胞或血小板单系改变,也可以两系或多系统受到损害。本组病例以白细胞减少最常见,其次是全血细胞减少及白细胞合并血小板减少,发生时间以服药后 1~2 月最多见,引起机理较复杂,目前尚不完全清楚,综合文献分析认为有以下几个方面:

1. 免疫损害所致。本组病例以利福霉素引起血液系统异常为著,文献报道<sup>[5]</sup>服用 RFP 引起的白细胞改变与 RFP 的免疫反应有关,当 RFP 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,非特异性吸附在血小板膜上,造成血小板损伤。此复合物如吸附在白细胞、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,从而造成溶血性贫血及血小板减少<sup>[6]</sup>。在正常情况下药物血浆蛋白复合物很快被清除,存在炎症等病理情况下该复合物未能及时清除,并激活免疫系统造成免疫损伤。多在用药后数日至数月后发生,大剂量间歇应用时更能引起血小板减少,改为常规剂量每日服用可以使血小板逐渐恢复正常<sup>[7]</sup>。一般剂量每日服用很少发生。接受大剂量 RFP 治疗的患者中,约 6%发生了血小板减少,每周接受 2 次治疗者,30%可以产生 RFP 依赖性抗体<sup>[8]</sup>。本组中 1 例在使用抗结核药物后第 3 d 出现全身皮肤紫癜及多系统出血,急查血常规血小板降低至 1.0 × 10<sup>9</sup>/L,立即停用抗结核药物,大剂量静滴丙种球蛋白及激素,同时输浓缩血小板,5 d 后血小板基本恢复正常,提示免疫损伤所致血液系统的异常及时处理预后较好。

2. 对骨髓造血系统的直接毒性抑制作用<sup>[9]</sup>。常见于年龄较大的患者,与老年人骨髓造血处于减退有很大的关系。本组病例均有不同程度营养不良、低蛋白血症,当药物白蛋白含量下降,药物清除率下降,游离浓度增加,从而增加了药敏和毒性。已报道 RFP 引起的中性粒细胞减少,其骨髓细胞增生不良<sup>[10]</sup>。

3. 影响造血物质的吸收和代谢。如抗结核药物可引起严重胃肠道反应,造成恶心呕吐,食欲不振,因而影响 VitB<sub>6</sub>、叶酸、铁的吸收,这些物质缺乏可引起相应的贫血。另外,INH、PZA 有对抗 VitB<sub>6</sub> 作用,从而导致血细胞的合成所需的 VitB<sub>6</sub> 缺乏,INH 口服可以引起血清磷酸吡哆醛(PL-P)降低,降低红细胞吡哆辛激酶的活性,并促进吡哆辛的排泄,INH 与 PL-P 作用形成苯肼衍生物,后者无 Vit B<sub>6</sub> 作用却是吡哆醛激酶的强抑制剂,可以抑制血红素生成及幼红细胞的成熟,导致铁粒幼红细胞性贫血,

尤其是短程化疗 INH 与 PZA 强化期合用时发生率相对高。加服 VitB<sub>6</sub> 贫血恢复较快,而补铁因铁不能被利用,反可使病情加重,应予注意。

随着 RFP、D<sub>L</sub> 在临床上的广泛应用,故建议用抗结核药物前应详细了解病史,检查血常规,结合病情及年龄决定是短程化疗还是标准化疗。临床医师应高度重视血液系统方面的检查,定期复查血常规,发现异常,及时停药,并进行积极治疗。药物性血液系统不良反应一般不应行脱敏治疗。绝大多数血液系统异常的患者经正确处理后能逐渐恢复正常,但当发生再生障碍性贫血、骨髓纤维化时预后差,可导致死亡,应警惕。

#### 参考文献:

- 1 张敦容,主编.现代结核病学[M].北京:人民军医出版社,2000, 604~607.
- 2 于维琴,李瑜芳.抗结核药物引起的血液学异常文献复习并三例报告[J].中国防痨杂志,1983,5(1):24~28.
- 3 Mack R. Holdiness. A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs [J]. Tubercle, 1987, 68: 301~309.
- 4 袁慧,谢丽娟.抗结核药物引起的副作用 640 例临床分析[J].中国防痨杂志,2000,22(3):154~156.
- 5 赵晓哲,李志惠.利福平致血细胞减少 22 例报告[J].中国防痨杂志,2000,22(4):236.
- 6 De Vriese A S, Robbrecht D L, Vanholder R C, et al. Rifampicin associated acute renal failure pathophysiologic immunologic and clinical feature [J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31: 108~115.
- 7 Cheng H L, Ching J L. Thrombocytopenia A rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin [J]. Chest, 1989, 96(1): 202~203.
- 8 单渊东,张之南.药物引起的几种血液学异常[J].中华内科杂志,1986,25(2):115~117.
- 9 David Schlossberg M D, FACP. tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections [M]. Fourth American: Edition USA copyright by W. B. Saunders company, 1999, 299~330.
- 10 Van Assendelft A H W. Leukopenia in rifampicin chemotherapy [J]. J Antimicrob Ther, 1985, 16: 407~408.