

• 病例报告 •

利福霉素类药物致血小板减少性紫癜一例

吴欣俐 张云玲 贺思勋 王华 洪健 程秀琴

利福霉素类药物作为一类重要的抗生素,在肺结核治疗上发挥着重要作用,目前在临床上常用的有利福平、利福喷丁及利福布汀。药源性血小板减少症是由某些药物所致周围血液中血小板(PLT)计数减少($PLT < 100 \times 10^9/L$),从而导致的出血性疾病^[1]。文献[2]对 62 例由抗结核药物引起的不良反应进行分析,严重不良反应大多数由利福霉素类药物引起,其中血小板减少性紫癜均由其引起。笔者结合 1 例利福霉素类抗生素致血小板减少性紫癜患者的临床资料,分析报告如下。

临床资料

患者,女,17 岁,学生。因“无明显诱因剧烈咳嗽,咯黄脓色痰,偶有胸闷、胸痛 3 周”,于 2015 年 10 月 30 日入住安徽省胸科医院结核八科。患者 6 个月前诊断为强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)并治疗,现每日口服曲马多缓释片 50 mg/次,1 次/晚;艾瑞昔布 0.1 g/次,2 次/d。以控制强直性脊柱炎疼痛,余未予特殊治疗。患者 3 周前出现上述临床表现,但一直未就医诊治。患者既往体健,无结核病及其他疾病史,无结核病患者密切接触史。

入院后体格检查:体温 37.2°C ,脉搏 80 次/min,呼吸频率 20 次/min,血压 103/67 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);双肺呼吸音粗,两肺未闻及干湿啰音,余未见明显阳性体征。血常规检查:血红蛋白沉降率 30 mm/1 h(女性正常值 $< 20\text{ mm/1 h}$),余均未见异常;肝肾功能检查未见异常;胸部 CT 检查显示:右上肺可见斑片状、条索状密度增高影,纵隔内见钙化淋巴结;血清结核抗体显示:38 kDa 抗体(相对分子质量 38 000 抗体)阳性、脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)抗体阳性;结核菌素试验(PPD 试验)结果为强阳性,硬结平均直径 $\geq 15\text{ mm}$;纤维支气管镜刷检涂片镜检未检出抗酸杆菌。虽无痰涂片抗酸杆菌检查结果支持,但结合患者疾病史、入院症状及体征、胸部 CT 表现及 PPD 试验等相关检查,初步诊断为初治继发性涂阴肺结核,且患者经抗结核药物治疗 27 d 后胸部 CT 复查显示病灶吸收明显,证实该诊断。依据外院检查人白细胞 B 抗原(HLA-B27)阳性;骶髂关节 CT 平扫显示双侧骶髂关节诸骨骨皮质连续,

关节面毛糙,髂骨缘关节面下骨质可见多发小囊状骨质破坏,周边可见轻度骨质硬化改变,关节间隙略狭窄,周围软组织未见明显异常,认可外院强直性脊柱炎的诊断。

入院后治疗:对患者按照 H-R-Z-E 方案行常规抗结核药物治疗,治疗时间据相关检查及患者病情而定。其中 H:0.4 g/次,1 次/d,静脉滴注;R:0.45 g/次 1 次/d,静脉滴注;E:0.5 g/次,1 次/d,口服;Z:0.5 g/次,2 次/d,口服。27 d 后病情稳定出院。出院后继续口服 H:0.3 g/次,1 次/d;R:0.45 g/次,1 次/d;E:0.75 g/次,1 次/d;Z:0.5 g/次,2 次/d。出院服药治疗超过 1 个月,患者仍咯白色黏痰,于 2015 年 12 月 28 日再次入住我院。

再次入院后体格检查:体温 37°C ,脉搏 81 次/min,呼吸频率 18 次/min,血压 103/67 mm Hg;双肺呼吸音粗,两肺未闻及干湿性啰音,余未见明显异常。血常规显示:白细胞(WBC) $4.66 \times 10^9/L$ [正常值 $(4.00 \sim 10.00) \times 10^9/L$],红细胞(RBC) $4.23 \times 10^{12}/L$ [成年女性正常值 $(3.5 \sim 5.5) \times 10^{12}/L$],PLT $84 \times 10^9/L$ [正常值 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$]。患者 PLT 偏低,并无发热、寒颤现象,且查体肝脾无肿大。肝肾功能检查未见异常。胸部 CT 扫描显示:两肺可见斑点、斑片、条索状密度增高影,部分病灶内可见钙化影。初步诊断为初治继发性肺结核。患者入院后,考虑患者已进行抗结核药物治疗 2 个月,可以采用治疗方案 H-R,但因患者血小板较低,考虑为抗结核药物的不良反应,故先使用 H-E 抗结核治疗,同时继续监测血常规,2015 年 12 月 30 日血常规检查结果显示,PLT 计数未见继续减少,决定加用小剂量利福平。具体治疗如下:入院时采用静脉滴注 H(0.4 g/次,1 次/d)和口服 E(0.5 g/次,1 次/d)抗结核药物治疗,同时给予口服血美安(1.62 g/次,1 次/d)对症治疗;于 2015 年 12 月 30 日加用小剂量利福平(0.3 g/次,1 次/d)静脉滴注,滴注结束 0.5 h 后患者四肢、腹部见散在出血点,腹痛,解暗红色大便;急查血常规:显示血小板重度减少($4 \times 10^9/L$),余未见异常。立即停用所有抗结核药物,并分别静脉推注地塞米松 10 mg、血凝酶 1 IU 进行对症处理;并给予静脉滴注酚磺乙胺(3 g/次,1 次/12 h)、氨甲苯酸(0.3 g/次,1 次/12 h)、维生素 K1(30 mg/次,1 次/12 h)进行抗出血治疗;同时使用奥美拉唑(40 mg/次,1 次/12 h,口服)预防应激性溃疡。继续复查血常规:显示 PLT 计数进一步降低($3 \times 10^9/L$),凝血功能及肝肾功能检查正常,未行其他检查,立即给予血小板(1 个治疗量,静脉滴注)、重组人白介素-11(1.5 mg,皮下注射)、甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg/次,1 次/d,静脉滴注)对症治疗。1 月 4 日复查血常规,PLT 计数($107 \times 10^9/L$)显示恢复,但

次日复查血常规,PLT 计数($34 \times 10^9/L$)较前一天又明显降低,故重组人白介素-11 改为 2 次/d 皮下注射,甲泼尼龙琥珀酸钠减量(40 mg/次,1 次/d,静脉滴注)。1 月 6 日再次复查血常规:显示 PLT 计数为 $60 \times 10^9/L$,建议患者转外院血液科就诊。外院进行骨髓穿刺术检查,提示“巨核细胞成熟障碍,血小板减少”,治疗方案不详。医嘱予出院带药,口服左氧氟沙星(0.4 g/次,1 次/d)、对氨基水杨酸异烟肼(0.3 g/次,3 次/d)继续进行抗结核治疗。

2016 年 1 月 11 日患者 PLT 计数检查结果稳定后再次入院继续进行抗结核药物治疗,复查血常规:显示 PLT ($287 \times 10^9/L$)及其他指标均正常,未进行其他检查。因患者曾出现抗结核药物治疗期间血小板重度减少,考虑与使用利福平有关,故此次入院未考虑使用利福平,抗结核治疗方案暂试用 H-Z-E,具体为 H:0.4 g/次,1 次/d,静脉滴注;E:0.5 g/次,1 次/d,口服;Z:0.5 g/次,2 次/d,口服。1 月 23 日患者复查肝肾功能及血常规,未见明显异常,因患者家属强烈要求,在患者监护人签署药物治疗风险告知书、患者知情同意书后,于次日加用利福喷丁(0.45 g/次,2 次/周,口服)进行抗结核药物治疗。1 日后患者四肢再次出现散在针尖样出血点,急查血常规及凝血功能检查:显示 PLT 计数($52 \times 10^9/L$)降低,其他指标及凝血功能检查未见异常。立即停用利福喷丁,口服血美安(1.62 g/次,3 次/d),皮下注射重组人白细胞介素-11(1.5 mg/次,1 次/d)对症治疗。治疗 9 d 后(2 月 3 日)检查血常规,PLT 计数($138 \times 10^9/L$)达正常水平,抗结核药物治疗过程中未再使用利福霉素类抗生素。在后期的抗结核药物治疗期间多次复查血常规,PLT 计数均未见异常。目前患者病情稳定,已出院。

讨 论

本患者并发强直性脊柱炎,该病是一种慢性炎性疾病,相关药物治疗可缓解疼痛,控制或减轻炎症,但目前仍无法根治。越来越多的研究及临床实践证实肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂对 AS 有很好的疗效,但 TNF 拮抗剂Ⅲ期临床试验中结核病的高发生率提示:TNF 拮抗剂治疗可能会增加新发结核病或隐性结核病发作的风险^[3]。TNF 主要由活化的巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)及 T 淋巴细胞产生的一种小分子蛋白,参与炎症与免疫应答。适量的 TNF- α 可以调节适应性免疫、杀伤靶细胞、诱导靶细胞凋亡来保护机体,过量表达则会损伤机体^[4]。所以对于 AS 患者,若考虑使用 TNF 拮抗剂治疗 AS,一定要严格筛查患者是否存在慢性感染性疾病,对于潜伏性结核感染或 PPD 阴性但不排除结核感染的患者要积极行 γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)检测。

本例患者因使用利福平、利福喷丁致血小板减少,判断为利福霉素类药物致血小板减少性紫癜。药源性血小板减少症较常见的机制是免疫介导的血小板破坏^[5]。关于利福霉素类药物致血小板减少性紫癜,临床有许多病例报道^[6-8],

其机制普遍认为是抗原抗体介导的体液免疫^[9-10]。利福平或利福喷丁具有抗原性,作为半抗原进入体内后,与血浆中的大分子蛋白相结合形成完全抗原,刺激机体,使机体产生相应的抗体 IgM,并与其形成抗原抗体复合物吸附在血小板表面,在补体的作用下破坏药物血小板复合物,而不破坏正常血小板,从而导致血小板的减少^[11-12]。相关文献报道^[5,13]利福平间断给药时更易出现血小板减少症,而本例患者为间断性使用利福平后出现该病症。本例患者第二次入院查血常规提示血小板偏低,考虑为抗结核药物不良反应所致。在治疗过程中,该患者服用利福平后出现血小板减少,且在极短时间内骤降,除结核病本身发热外,出现血小板减少时并无发热加重、寒颤现象,且查体无肝脾肿大等感染表现,从另一方面佐证该患者出现血小板减少考虑为药源性,不排除利福平所致;最后一次治疗时考虑到利福喷丁与利福平同是利福霉素类药物,未考虑使用。因有文献显示,利福喷丁与利福平结构相似,可发生交叉过敏反应,患者服用利福喷丁后与抗利福平抗体结合产生免疫性反应,致血小板免疫性降低^[14]。但临床研究也发现,已发生利福平过敏反应的患者改用利福喷丁后发生过敏反应的发生率仅 4.8%^[1],所以在患者家属强烈要求并签署了药物治疗风险告知书、患者知情同意书的情况下,于 1 月 23 日的治疗中谨慎加用利福喷丁,但再次出现药物不良反应,虽然经积极治疗后患者血小板恢复正常,但仍给患者带来极大危险。建议当药物存在交叉过敏反应时,尽管发生率不高,也应尽量避免使用。而且对于发生过药物不良反应的患者,医护人员应充分警觉,做好充分准备,一旦发生严重药物不良反应时应立即处理,否则可能产生严重后果甚至导致患者死亡。

规范化抗结核治疗是控制疾病的关键,肺结核患者服药时间越长越易发生药物不良反应。其中血小板减少较少见,用药前应仔细询问患者的用药史、药物过敏史,并应详细告知抗结核药物的不良反应。对于间断使用利福霉素类药物的患者,应定期检查血常规、肝肾功能,发现异常及时停药治疗,最大限度地减少对患者的伤害。

参 考 文 献

- [1] 杨九一,顾健.药源性血小板减少症机制研究进展.中国医院药学杂志,2013,33(22):1874-1877.
- [2] 中华结核和呼吸杂志编委会.抗结核药物引起的副作用综合报告.中华结核和呼吸杂志,1998,21(1):40-43.
- [3] 王莉莎,黄烽,张江林,等.肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎发生结核的风险.中华风湿病学杂志,2006,10(10):607-610.
- [4] 张璐,邹红云,余伍忠,等.强直性脊柱炎患者 TNF- α 表达水平测定分析.中国实验诊断学,2014,18(4):589-592.
- [5] Verma AK, Singh A, Chandra A, et al. Rifampicin-induced thrombocytopenia. Indian J Pharmacol, 2010,42(4):240-242.
- [6] 陈裕华.3 例利福平致血小板减少性紫癜临床特点及诊治分析.临床医学工程,2011,18(10):1642-1643.
- [7] 王义长.利福喷丁引起血小板减少性紫癜 1 例.中国中医药咨讯,2010,2(36):353.
- [8] 任晓蕾,崔璐璐,张海英.1 例利福平致血小板减少的分析.临床药物治疗杂志,2012,10(3):61-62.
- [9] 林茵,伍俊妍,李剑芳,等.利福平诱发药源性血小板减少症分

析. 今日药学, 2013, 23(8): 547-549.

[10] 刘永迨, 曲志娜. 利福喷丁所致血小板减少. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20(1): 43, 45.

[11] 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治. 药物不良反应杂志, 2007, 9(6): 414-419.

[12] 史琬明, 张万平. 利福平致血小板减少性紫癜 1 例. 中国防痨杂志, 2011, 33(3): 192-193.

[13] Agrawal A, Gutch M, Jain N, et al. Do not miss rifampicin-in-

duced thrombocytopenic purpura. BMJ Case Rep, 2012, pii: bcr1220115282.

[14] 刘正久, 熊利. 利福喷丁致血小板减少性紫癜 1 例. 检验医学与临床, 2008, 5(1): 50-51.

(收稿日期: 2016-03-09)

(本文编辑: 孟莉 范永德)

《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》征订启事

2015 年 8 月, 中国防痨协会选举产生了第十一届理事会, 刘剑君理事长担任《中国防痨杂志》期刊社总负责人, 成诗明秘书长担任《中国防痨杂志》期刊社副社长; 随后于 12 月, 《中国防痨杂志》第九届编辑委员会和《结核病与肺部健康杂志》第二届编辑委员会正式成立。中国防痨协会聘任肖和平教授为《中国防痨杂志》第九届编辑委员会主编; 聘任唐神结教授为《结核病与肺部健康杂志》第二届编辑委员会主编; 聘任薛爱华编审为两刊常务副主编, 兼两刊编辑部主任; 聘任范永德副编审为两刊编委会委员, 兼《结核病与肺部健康杂志》编辑部副主任; 聘任李敬文编辑为两刊编委会委员, 兼《中国防痨杂志》编辑部副主任。

《中国防痨杂志》(月刊, 主编: 肖和平) 为中国科协主管、中国防痨协会主办、《中国防痨杂志》期刊社出版的国内外公开发行的 高级学术 期刊, 是我国惟一的 结核病防治专业的 中央性高级科技核心期刊, 2015 年中国科学技术信息研究所公布的核心影响因子达 1.659, 在近 3000 种科技核心期刊

中排名第 48 位。《结核病与肺部健康杂志》(季刊, 主编: 唐神结) 是中国科协主管、中国防痨协会主办、《中国防痨杂志》期刊社出版的 中央性高级学术 期刊, 被《中国核心 期刊(遴选) 数据库》收录, 2015 年中国科学技术信息研究所公布的扩展影响因子为 1.795, 是我国新兴的以报道结核病和肺部疾病预防与控制、诊断与治疗、基础研究、健康教育为主的 中央性高级学术 期刊。

自 2016 年始, 中国防痨协会决定不再大批量为团体会员和个人会员赠送《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》, 希望相关单位及专家积极订阅两刊。同时, 为方便广大读者、作者能够更好地浏览和收藏杂志, 现推出《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》合订本, 合订本均采用精装本, 烫金题字, 装订精美。订购者请速与编辑部联系, 数量有限, 订完为止。征订单可在中国防痨杂志网站下载, 网址为 <http://www.zgflzz.cn>。订购电话: 010-62257587, Email: zgflzz@163.com, 联系人: 杨颖。

订阅期刊				
刊 名	期数/年	每期(元)	全年(元)	订数(套)
2016 年《中国防痨杂志》	12 期	18	216	
2016 年《结核病与肺部健康杂志》	4 期	12	48	
2015 年《中国防痨杂志》合订本	12 期		226	
2015 年《结核病与肺部健康杂志》合订本	4 期		58	
付款金额: ¥				
付款方式: <input type="checkbox"/> 邮局 <input type="checkbox"/> 银行				
备注说明: (只订购某期请在此行说明)				
特别提醒: 以上价格含挂号邮寄费。				
收刊信息				
收 件 人	邮 箱		手 机	
邮寄地址			邮 编	
发票信息				
发票抬头			收 件 人	
邮寄地址			手机号码	
邮局汇款		银行汇款		
收款人: 中国防痨杂志编辑部		收款人: 《中国防痨杂志》期刊社		
地 址: 北京市西城区东光胡同 5 号		开户行: 工商银行永定门分理处		
邮 编: 100035		账 号: 0200001519217904993		