

1例利福平致血小板减少的分析

【作者】任晓蕾 崔璐璐 张海英

北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

【摘要】1例29岁男性患者,因结核性胸腔积液入院,给予口服利福平450mg、异烟肼300mg、吡嗪酰胺500mg、乙胺丁醇750mg治疗。治疗后患者血小板急剧减少,考虑为利福平所致。停用利福平,给予输注血小板治疗,其他治疗维持不变,随后血小板恢复。

【关键词】利福平;不良反应;血小板减少

【中图分类号】R558.2

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2012)-03-0061-02

Thrombocytopenia caused by rifampicin (One case)

【Writers】Ren Xiao-lei Cui Lu-lu Zhang Hai-ying

【Abstract】A 29-year-old man was hospitalized with tuberculous hydrothorax. Tetra combined anti-tuberculosis drugs was given. After treatment, his platelet count decreased sharply. Rifampicin was withdrawn, and platelet transfusion was given. The other therapy remained unchanged. Then his platelet count recovered.

患者,男性,29岁。因发热伴胸痛13d、咳嗽3d于2011-06-15收入我院。入院后完善相关检查,诊断为结核性胸腔积液。2011-06-16血常规示:WBC $6.43 \times 10^9 L^{-1}$, N 0.6368, Hb $137.3 g \cdot L^{-1}$, PLT $339.8 \times 10^9 L^{-1}$ 。生化20示:ALT $60 U \cdot L^{-1}$, AST $29 U \cdot L^{-1}$ 。2011-06-17开始给予口服四联抗结核治疗,异烟肼300mg qd,利福平450mg qd,吡嗪酰胺500mg tid,乙胺丁醇750mg qd,同时给予葡醛内酯150mg tid保肝治疗。2011-06-22患者病情稳定出院。出院后继续上述抗结核治疗,患者仍有持续发热,体温最高可达 $39.6^{\circ}C$,偶有呕吐,呕吐物为胃内容物。2011-07-11患者于我院门诊就诊,复查胸片示左侧少量胸腔积液,较前无显著变化,考虑发热原因可能为类赫反应,加用醋酸泼尼松30mg qd,发热未缓解。2011-07-22醋酸泼尼松减量至20mg qd。2011-07-26为进一步治疗收入我院。2011-07-27血常规示:WBC $4.96 \times 10^9 L^{-1}$, N 0.6286, Hb $125.7 g \cdot L^{-1}$, PLT $31.1 \times 10^9 L^{-1}$ 。生化

20示:ALT $61 U \cdot L^{-1}$, AST $49 U \cdot L^{-1}$ 。患者血小板计数减少,考虑为利福平所致,停用利福平。2011-07-28血常规示:PLT $11.4 \times 10^9 L^{-1}$ 。患者血小板计数急剧减少,予输注B型血小板1U。患者自身抗体谱检测为阴性,一般状况较好,无肿瘤、自身免疫性疾病的相关表现,故肿瘤性、免疫性疾病可能性不大。骨髓象示骨髓增生Ⅲ级,血小板偏少,未见原始细胞,考虑发热原因为结核杆菌类赫反应可能性大,给予醋酸泼尼松40mg qd治疗。停用利福平、激素治疗后,患者一般状况好转,由持续发热转为间断发热,血小板计数逐渐增加。2011-08-03血常规示:WBC $5.29 \times 10^9 L^{-1}$, N 0.6203, Hb $127.7 g \cdot L^{-1}$, PLT $48.3 \times 10^9 L^{-1}$ 。2011-08-04患者出院,考虑其无法服用利福平,且存在结核耐药可能,转往结核病专科医院进一步治疗。

患者为青年男性,既往无血小板减少史。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇四联抗结核治疗40d后发现血小板计数大幅度减少,PLT

$31.1 \times 10^9 L^{-1}$, 最低达 $11.4 \times 10^9 L^{-1}$ 。患者在停用利福平后, 其他治疗维持不变, 并给予对症支持治疗, 血小板逐渐恢复, 出院时达 $48.3 \times 10^9 L^{-1}$, 说明为利福平引起的急性血小板减少。

对结核病患者的规范化抗痨治疗是控制结核病的关键, 在治疗中抗结核药物的不良反应时有发生, 其中对血液系统的影响不在少数, 过去关注较多的是抗结核药物对白细胞的影响, 且普遍认为抗结核药物中利福平对血液系统的影响较大。

利福平常见的不良反应为恶心、呕吐等胃肠道症状, 肝毒性为其主要不良反应, 发生率约 1%; 此外, 利福平还可致白细胞和血小板减少、脱发、心律失常、低血钙等, 并可引起多种过敏反应, 如药物热、皮疹、休克等, 严重者可发生溶血性贫血、急性肾衰竭、胰腺炎等^[1]。目前认为利福平引起血小板减少的机制为: 利福平为一半抗原, 可与血浆中的大分子物质结合形成复合抗原, 与 IgM 结合并吸附在血小板表面, 造成血小板的聚集和破坏, 或在脾脏及其他脏器内破坏^[2]。有试验表明, 血浆中的药物可以介导抗体分子与血小板膜表面 Ib/IX 分子结合, 造成血小板破坏^[3]。在正常情况下, 利福平与血浆蛋白复合物很快被

清除; 存在炎症等病理情况下, 该复合物未能及时被清除, 则可激活免疫系统造成相应损伤^[4]。这些损伤多在用药后数日至数月发生, 大剂量间歇应用时更能引起血小板减少^[4]。

患者用药 40d 后血常规检查发现血小板减少, 提示医生在应用抗结核药物时应定期监测血常规, 一旦发现血小板减少, 应高度重视, 及时停药是关键, 并给予相应的对症支持治疗。患者在停用利福平后, 输注血小板, 血小板计数逐渐增加, 预后较好。

【参考文献】

- [1] 李开鑫. 临床常用抗结核药物的不良反应及处理方法 [J]. 实用药物与临床, 2005, 8: 34.
- [2] 高峰, 贺伟, 盛银花. 利福平致严重血小板减少性紫癜 [J]. 临床误诊治疗, 2005, 18: 219.
- [3] Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, et al. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2000, 110: 907-910.
- [4] 朱敏, 刘亚东, 赵茜, 等. 警惕抗结核药物引起的血液系统异常 [J]. 中国防痨杂志, 2004, 28: 338-340.

(上接第 60 页)

外, 还有很多其他原因。咽峡炎、上呼吸道感染者 > 90%, 以及绝大多数的下呼吸道感染都是由病毒引起的, 只有少数情况会发生继发性细菌感染。抗菌药物用后常常导致病原微生物不易检出, 临床表现不典型, 影响正确诊治。因此, 决定用药前, 应明确发热是否为药源性, 这对避免盲目用药, 减少药物毒副作用很关键。

8 药源性发热的治疗

药源性发热的治疗主要是针对性治疗和支持治疗, 对于体温 < 41.5℃ 的非持续性发热患者, 用退热药降低体温的益处至今未被实践证实。专家建议: 应尽量避免使用对乙酰氨基酚和其他退热药^[4]。盲目退热, 短时间内身体会舒服一些, 但对身体复原没有益处。退热药的使用具有普遍

性, 这可能是临床医务人员及患者追求速效的想法在起作用。

【参考文献】

- [1] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30: 57-69.
- [2] 王秀兰, 张淑文. 临床药物治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 4-10.
- [3] Cyranoski D. China's deadly drug problem [J]. Nature, 2007, 446: 598-599.
- [4] 夏振华, 秦赟, 王明珊. 克林霉素磷酸酯的不良反应 [J]. 抗感染药学杂志, 2007, 4: 138-139.
- [5] 方宏忠, 曾宏辉, 张军. 抗菌治疗中药源性发热的处理分析 [J]. 医药导报, 2007, 26: 965-966.
- [6] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 601-609.
- [7] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project [J]. Nature, 2007, 449: 804-810.