

异烟肼致罕见血液系统异常3例及文献分析

刘丽娟^{1*}, 周学琴¹, 黄 华²(1.北京大学深圳医院, 广东深圳 518036; 2.深圳市第三人民医院, 广东深圳 518112)

中图分类号 R978.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2641-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.18

摘要 目的:为判定异烟肼所致血液系统异常提供参考。方法:对3例异烟肼致罕见血液系统异常病例的相关情况进行描述,并进行文献回顾性分析。结果:异烟肼致罕见血液系统异常包括铁粒幼细胞性贫血、血小板减少性紫癜、急性再生障碍性贫血等,与 δ 氨基酮戊酸盐合成酶2抑制作用、过敏反应等因素有关。结论:虽然异烟肼致不良反应多以过敏反应、肝损害为主,但也必须警惕其血液系统不良反应,在用药前后需对患者进行监测,发现异常及时给予处理。

关键词 异烟肼; 罕见; 血液系统异常; 文献回顾

3 Cases of Infrequent Hematologic Disorder Induced by Isoniazid and Literature Analysis

LIU Li-juan¹, ZHOU Xue-qin¹, HUANG Hua²(1.Shenzhen Hospital of Peking University, Guangdong Shenzhen 518036, China; 2.Shenzhen Third People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518112, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for hematologic disorder induced by isoniazid. METHODS: 3 cases of infrequent hematologic disorder induced by isoniazid were interpreted, and related literatures were analyzed retrospectively. RESULTS: The infrequent hematologic disorder induced by isoniazid included sideroblastic anemia, essential thrombopenia and acute aplastic anemia, etc., which were associated with inhibitory effect of δ aminolevulinic synthase 2 and allergic reaction, etc. CONCLUSIONS: ADR induced by isoniazid mainly are anaphylactic reaction and hepatic lesion. Great importance should be attached to ADR of hematologic system and ADR monitoring before and after the drug use so as to dispose timely.

KEYWORDS Isoniazid; Infrequent; Hematologic disorder; Literature review

并使其失去致病作用;此外对消化道黏膜还具有很强的覆盖保护能力,修复、提高黏膜屏障对攻击因子的防御功能,具有平衡正常菌群和局部止痛作用^[9-10]。

复方丁香罗勒混悬液为复方制剂,主要成分为丁香罗勒油、氢氧化铝、硅酸镁和碳酸钙。丁香罗勒油具有抗菌、抗病毒、抗炎及增加机体免疫力等作用;氢氧化铝、硅酸镁、碳酸钙可以形成螯合物,该螯合物的表面带有不同的电荷,不仅能吸附并固定肠道内的病原体,还可通过静电作用与消化道的黏液蛋白相互作用,增强黏膜屏障的保护作用,从而达到止泻的目的^[11]。复方丁香罗勒混悬液味甜、口感好,且能和其他药物同时服用,特别适合儿童服用。

本研究结果显示,观察组患儿总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。观察组患儿平均大便次数恢复正常时间、平均大便性状恢复正常时间、平均退热时间、平均住院时间、平均治疗费用均显著优于对照组,差异均有统计学意义。两组患儿治疗期间均未见明显不良反应发生。与相关文献研究结果一致^[12]。

综上所述,蒙脱石散与复方丁香罗勒混悬液治疗小儿秋季腹泻均具有显著疗效,但复方丁香罗勒混悬液疗效与安全性更好,且治疗费用相对较低。

参考文献

[1] 邓昌盛,彭经纬,王敏.秋季腹泻的治疗进展[J].海南医学,2013,24(9):1340.

- [2] 屈富玲,陈红敏,葛清莲.小儿秋季腹泻流行病学调查分析[J].医药论坛杂志,2013,34(3):78.
- [3] 崔宇红,喜炎平,利巴韦林联合蒙脱石散保留灌肠治疗小儿秋季腹泻临床疗效观察[J].山西医药杂志,2013,42(10):1150.
- [4] 邹亚群,李东,陈丽娜,等.复方丁香罗勒油的稳定性研究[J].中国药业,2005,14(11):27.
- [5] 胡亚美,江载芳,诸福棠.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:1286.
- [6] 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会.中国腹泻病诊断治疗方案[J].中国实用儿科杂志,1998,13(6):381.
- [7] 李萍.思密达联合炎琥宁治疗婴幼儿秋季腹泻疗效观察[J].中国社区医师,2010,12(34):90.
- [8] 曾春英.小儿秋季腹泻病轮状病毒感染情况分析[J].中国妇幼保健,2005,20(5):638.
- [9] 姜月芬.小儿复方氨基酸联合蒙脱石散治疗秋季腹泻疗效观察及护理[J].海峡药学,2012,24(8):194.
- [10] 董雷.蒙脱石散与口服双歧杆菌联合治疗小儿秋季腹泻的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(12):13.
- [11] 段武琼,周长怀,张娟.复方丁香罗勒口服液治疗轮状病毒性肠炎疗效探讨[J].吉林医学,2013,34(1):76.
- [12] 韩丽丽.复方丁香罗勒及蒙脱石散治疗小儿急性腹泻病疗效对比分析[J].陕西医学杂志,2012,41(10):1380.

(收稿日期:2014-05-12 修回日期:2014-05-22)

*副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:liuljshzh@163.com

异烟肼(又称为雷米封),其分子小、渗透力强,可以进入细胞与病变组织内,对细胞内、外的结核菌都有杀灭作用,是一个全效杀菌剂^[1-2]。异烟肼因杀菌能力强、临床疗效佳、使用剂量少、毒性较低、价格便宜,而且既可静脉注射也可口服使用,故在临床上深受青睐。但是,随着异烟肼在临床的广泛应用,其不良反应报道亦日益增加^[3-5]。本文中,笔者就3例异烟肼致罕见血液系统异常病例的相关情况进行报道,并结合文献进行回顾性分析。

1 病例概述

病例1:男性,35岁,因“椎旁脓肿与脊椎结核”就诊。每日使用吡嗪酰胺1.5 g、利福平0.6 g、异烟肼0.3 g治疗,3个月后患者的红细胞计数为 $1.6 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白下降为48 g/L,网织红细胞比例降低为0.2%,出现进行性加重的严重贫血,经骨髓检查发现有明显的环形铁粒幼红细胞增生。临床药师回顾患者用药史,以药学信息为基础,向临床医师提供了详尽的书面资料,并进行深入交流。经综合分析,予以暂停使用异烟肼,患者的贫血症状很快获得痊愈。吡嗪酰胺、利福平、异烟肼均可以诱发铁粒幼细胞性贫血,但本例患者停用异烟肼后,贫血症状痊愈,故确诊为异烟肼致不良反应。

病例2:女性,22岁,因“结核性脑膜炎”就诊。入院后给予异烟肼注射液0.6 g加入500 ml 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,qd。2周后患者的病情得到了显著好转,但出现鼻衄。医护人员遂及时给予止血,但出血持续时间达7 h,出血量约600 ml,经采用鼻腔填塞处理,1 h后方停止出血。经实验室检查为白细胞 $10.6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、红细胞 $0.68 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血小板水平显著降低;经体检显示左前额与左胫前皮肤各有一块 $1.6 \text{ cm} \times 1.6 \text{ cm}$ 的淤斑,确诊为血小板减少性紫癜。临床药师对患者给予药学监护,回顾其用药史,查阅异烟肼相关药物资料后,与医师、护理人员进行讨论与交流,认为需暂停使用异烟肼。经停用异烟肼3 d后复查,患者白细胞计数为 $4.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞计数为 $1.02 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血小板水平恢复正常,鼻衄症状消失。而患者以往并无血小板减少性紫癜病史,故确诊为静脉滴注异烟肼后致血小板减少性紫癜。

病例3:女性,25岁,因“继发性结核”就诊。入院后经摄胸片可见双上肺斑片样、结节样密度增高影,经血常规、肝肾功能检查均为正常。患者采用药物口服治疗,包括异烟肼0.3 g, qd+乙胺丁醇0.75 g, qd+利福平0.6 g, qd+吡嗪酰胺0.5 g, tid。治疗1周后、1个月后血常规和肝肾功能复查均为正常,但2个月后又出现咽痛、发热及吞咽困难,经体检显示体温为 $39.1 \text{ }^{\circ}\text{C}$,咽部充血明显,二度双侧扁桃体肿大。遂采用阿霉素0.5 g静脉滴注,但不良反应仍未消失。鉴于此,临床药师详细记录其不良反应各方面情况,回顾其用药史,同时查阅异烟肼致不良反应的相关文献资料,并提供给医师。经实验室检查患者白细胞计数为 $0.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数为 $0.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,淋巴细胞计数为 $0.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,单核细胞比例为1.2%,肝肾功能检查均为正常。经血液科会诊后,考虑为急性粒细胞缺乏症,然后转至血液科治疗。到血液科后进行骨髓穿刺,结果为粒细胞系统增生减弱,形态未见异常,各阶段的比值都较低;红细胞系统增生减弱,只见少数幼红细胞,未见巨核细胞,而血小板较少。故确认为急性再生障碍性贫血。随后采用血小板悬液、

激素、中药等对症治疗,以及乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺等继续抗结核治疗,1个月后复查骨髓穿刺可见急性再生障碍性贫血症状基本缓解,1.5个月后复查血常规显示血红蛋白为150 g/L,白细胞计数为 $4.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数为 $98 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数为 $2.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。患者治愈后出院继续采用利福平、吡嗪酰胺抗结核治疗10个月,多次经血常规复查后未见异常,经胸片复查显示病灶基本吸收后则停止给药。患者以往并无任何血液系统疾病史,该急性再生障碍性贫血症状出现在患者服用抗结核药物1个月后,说明不良反应与抗结核药有关,原本以为可能与利福平、异烟肼均有关,但是经转入血液科后根据医师经验认为与异烟肼的关系较大,遂停用异烟肼,继续给予利福平等抗结核药治疗,相关症状缓解,证明了该不良反应由异烟肼所致。

2 讨论

2.1 异烟肼致血液系统异常的判定

病例1停用异烟肼后贫血症状很快获得痊愈。而异烟肼所致的贫血主要有单纯性红细胞再生障碍性贫血和铁粒幼细胞性贫血,由病因分类可将铁粒幼细胞性贫血分为线粒体通路异常和血红蛋白合成通路异常两类。吡嗪酰胺、利福平、异烟肼均可以诱发铁粒幼细胞性贫血,但本例经停用异烟肼后贫血症状痊愈,说明为异烟肼所致的血液系统异常。

病例2以往并无血小板减少性紫癜病史,停用异烟肼3 d后复查血小板水平恢复正常、鼻衄症状消失,说明为静脉滴注异烟肼后致血小板减少性紫癜。

病例3以往并无任何血液系统疾病史,该急性再生障碍性贫血症状出现在患者服用异烟肼、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺几种抗结核药物1个月后,说明不良反应与抗结核药有关。原本以为可能与利福平、异烟肼均相关,但是血液科医师认为与异烟肼的关系较大,故停用异烟肼,继续给予利福平等抗结核药治疗后,证明了急性再生障碍性贫血症状由异烟肼所致。

2.2 异烟肼致血液系统异常的文献回顾

少部分患者使用异烟肼后会出现罕见的血液系统异常现象,表现为铁粒幼细胞性贫血、血小板减少性紫癜、急性再生障碍性贫血等。Rein JP等^[6]报道了1例45岁的高加索妇女因服用异烟肼而致铁粒幼细胞性贫血,异烟肼停用后则贫血症状消失。Lee EJ等^[7]报道了1例51岁男性患者使用异烟肼引起血小板减少症,患者应用免疫球蛋白G(IgG)治疗后,其不良反应症状明显缓解。黄丹青等^[8]报道了1例由异烟肼引起的急性再生障碍性贫血,停用异烟肼后经骨髓穿刺涂片显示急性再生障碍性贫血症状基本缓解。郭建奎^[9]报道了异烟肼致血小板减少性紫癜1例,诊断为药物性的血小板减少症(即单纯性巨核细胞再生障碍),当停用异烟肼后,患者采用止血、输血、激素等治疗后症状痊愈。

急性再生障碍性贫血为药源性再生障碍性贫血(Drug-induced aplastic anemia, DAA)中的一种,大部分患者的病情严重,约1/3至一半患者会在1年内由于出血或者感染而死亡^[10]。朱敏等^[11]回顾性分析了4 812例结核患者的用药情况,发现有118例出现血液系统异常,其中再生障碍性贫血2例、死亡1例,表明几乎全部抗结核药物都能导致血液系统异常,其中以利福霉素类最常见,其次为吡嗪酰胺和异烟肼。张敦容^[12]指

出,使用抗结核药物发生血液系统异常占全部不良反应的10%,占全部不良反应致死的40%。说明血液系统异常的发生率虽然不算高,但是如果处理不当,患者的预后则十分危险。

2.3 异烟肼致血液系统异常的原因分析及治疗

铁粒幼细胞性贫血:异烟肼所致的铁粒幼细胞性贫血机制,与 δ 氨基酮戊酸盐合成酶2被抑制,进而抑制血红素合成有着密切的关系。当出现铁粒幼细胞性贫血后,只要停用异烟肼,贫血症状会很快获得痊愈。

血小板减少性紫癜:异烟肼所致的血小板减少性紫癜,一般认为是通过过敏反应诱导而造成血小板的破坏。当具有过敏体质的患者服用异烟肼后,异烟肼与患者体内的血小板相结合而形成完全抗原。该反应无递质的释放,而在补体的参与下形成IgG抗体,与结合于细胞上的过敏原互相反应,进而破坏细胞。患者从服药到血小板减少性紫癜发生,时间跨度很长,往往是用药后几小时至几十天。因此,当患者服用异烟肼时医护人员应该对其病史进行了解,而且在治疗期间应该检查患者的血液生化学指标与肝肾功能指标。患者每日给予维生素B₆ 50~100 mg能够预防异烟肼诱发不良反应,原因是维生素B₆的结构与异烟肼类似,可竞争相同的酶系或结合成胺后经尿液排出。在服用异烟肼的时候,患者除了要定期地复查肾功能以外,还需进行血常规检查,一旦发现异常应准确、及时地治疗,避免产生严重的后果。

急性再生障碍性贫血:异烟肼所致急性再生障碍性贫血属于DAA中的一种,病情严重,急性型患者约有1/3在一年内因出血和感染死亡。研究认为,异烟肼的代谢产物或自身毒性影响了人体合成血红素,并最终抑制人体红细胞生成及延缓幼红细胞成熟,由此导致再生障碍性贫血的发生^[13]。

3 结语

临床实践表明:(1)异烟肼所致的不良反应发生率与其剂量有着密切的联系,因此掌握好异烟肼剂量十分重要;(2)由于异烟肼在临床上的使用十分广泛,且其毒副作用更为多元化,因此医护人员应该给予高度的关注;(3)虽然异烟肼所致的不良反应多以过敏反应、肝损害为主,但也必须警惕其血液系统不良反应,在用药前需对患者进行血常规检查,用药后应定期给予复查,一旦发现异常则及时地给予处理、调整治疗方案,避免发生严重的后果。

本次报道的3例为异烟肼所致的罕见血液系统异常,临床

药师协助医师在诊疗过程中查阅文献及对不良反应进行判定,为医师和患者提供了必要的药学服务。

参考文献

- [1] 李元芳,罗雪.鞘内注射异烟肼和地塞米松治疗结核性脑膜炎疗效观察[J].慢性病学杂志,2014,15(2):153.
- [2] 秦万,欧维正,骆科文,等.996例结核患者对利福平与异烟肼的耐药情况分析[J].贵州医药,2014,38(1):66.
- [3] Tan CD, Smith A, Rodriguez ER. Systemic necrotizing vasculitis induced by isoniazid[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014, 23(3):181.
- [4] Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4):678.
- [5] Metushi IG, Lee WM, Uetrecht J. IgG3 Is the Dominant Subtype of Anti-isoniazid Antibodies in Patients with Isoniazid-Induced Liver Failure[J]. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27(5):738.
- [6] Rein JP, Kveti K, Marie CD. Severe isoniazid related sideroblastic anemia[J]. *Hematol Rep*, 2011, 3(1):e2.
- [7] Lee EJ, Lee SH, Kim YE, et al. A case of isoniazid-induced thrombocytopenia: recovery with immunoglobulin therapy[J]. *International Medical Journal*, 2012, 51(7):745.
- [8] 黄丹青,张云志,王浩楠,等.异烟肼致急性再生障碍性贫血1例[J].药物流行病学杂志,2007,16(2):121.
- [9] 郭建奎.异烟肼致血小板减少性紫癜1例[J].临床血液学杂志,2000,13(5):200.
- [10] 常瑛.药源性血液病:2[J].药物不良反应杂志,2004(3):174.
- [11] 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,2004,26(6):338.
- [12] 张敦容.现代结核病学[M].北京:人民军医出版社,2000:484.
- [13] 杨光,程庆砾,张冬梅,等.进行性血红蛋白减少-继发性纯红细胞再生障碍性贫血1例报告[J].解放军医学院学报,2013,34(11):1192.

(收稿日期:2014-06-03 修回日期:2014-06-20)

国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟出席第二届中捷卫生论坛

本刊讯 2014年6月19日-20日,第二届中国-捷克卫生论坛在天津举行。国家卫生计生委副主任马晓伟与捷克卫生部部长涅麦切克(Svatopluk Němeček)共同出席论坛开幕式并致辞。

马晓伟表示,近年来,中捷两国在卫生领域的合作不断深化。2013年5月中捷双方签署了《中捷卫生合作2013-2016年度执行计划》。一年多来,两国在医院管理、疾病控制、人才培养和传统医药等领域开展了众多务实合作,成果丰硕。中捷卫生合作进入快速发展期。

涅麦切克表示,中捷卫生合作是中捷关系的重要组成部分,希望更多的中捷医疗卫生机构建立直接联系,在基础医

学、临床医学和公共卫生等领域开展交流与合作,不断增进两国传统友谊。

会议期间,马晓伟与涅麦切克共同见证了中捷双方三个卫生合作协议的签署,并出席了新闻发布会。

中捷卫生论坛是两国卫生领域级别最高、参与最广泛的交流机制。首届中捷卫生论坛于2013年6月在捷克首都布拉格举行。国家卫生计生委、部分省市卫生计生委、直属单位、医疗机构,天津市政府有关领导,捷克卫生部、议会、医学院校和医疗机构等约180余人出席了本次论坛。与会代表就卫生体制改革、公立医院管理、公共卫生发展及临床技术研发等专题进行了广泛而深入的讨论。