

抗甲状腺药物治疗导致粒细胞缺乏症 36 例患者临床资料分析

柴晓峰 连小兰

摘要 **目的** 分析抗甲状腺药物(ATDs)导致的粒细胞缺乏症的临床特征。**方法** 对北京协和医院 14 年间 36 例患者的临床资料进行回顾性分析和总结。**结果** 发生粒细胞缺乏患者的年龄 16~62 岁。88.9% 的粒细胞缺乏发生在大剂量 ATD 治疗时。91.7% 是在治疗 3 个月内出现。最长 1 例患者为持续治疗 8 个月时发生粒细胞缺乏。99.4% 的患者继发感染。**结论** ATDs 诱导的粒细胞缺乏症,与年龄、性别无关。与药物种类无关,但存在剂量依赖性。

关键词 粒细胞缺乏 抗甲状腺药物 甲巯咪唑 丙硫氧嘧啶 粒细胞集落刺激因子

中图分类号 R581.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.022

Clinical Presentations of 36 Cases of Antithyroid Drug – induced Agranulocytosis. Chai Xiaofeng, Lian Xiaolan. Department of Endocrinology, Key Lab of Endocrine, National Health and Family Planning Commission, PUMCH Hospital, CAMS&PUMC, Beijing 100730, China

Abstract Objective In this article, we report and discuss the clinical presentation of antithyroid drug (ATD) – induced agranulocytosis. **Methods** We retrospectively studied 36 cases of ATD – induced agranulocytosis over the past 14 years in PUMC hospital. **Results** ATD – induced agranulocytosis patient's age ranged of 16 – 62 years old. 88.9% of ATD – induced agranulocytosis occurred with a large ATD treatment. 91.7% patients occurred in the first three month of drug therapy. A case occurred agranulocytosis when 8 months duration. 94.4% patients occurs secondary infections. **Conclusion** This study showed that ATD – induced agranulocytosis considered to be dose dependent, not irrelevant to sex, age and the drug.

Key words Agranulocytosis; Antithyroid drugs; Methimazole; Propylthiouracil; Granulocyte colony – stimulating factor

长期服用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATDs)治疗,是甲状腺功能亢进症(甲亢)的主要治疗方法。目前国内常用的药物为甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)。ATDs 治疗最严重的不良反应是粒细胞缺乏症,发生率 0.2%~0.3%^[1]。一旦发生感染,病死率高达 70%~90%^[2]。目前最有效的治疗方法是粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony – stimulating factor, G – CSF)治疗。本研究分析了 36 例 ATDs 导致的粒细胞缺乏症患者的临床资料,现报告如下。

材料与方法

1. 研究对象:1997 年 1 月~2011 年 12 月共 14 年期间北京协和医院收治的由于服用 ATDs 引发的粒细胞缺乏症患者共计 36 例。所有甲亢患者均符合 Graves 病甲亢(GDs)的诊断标准。粒细胞缺乏症的

诊断标准为血粒细胞水平 $<0.5 \times 10^9/L$ 。剔除了由于先天性免疫功能缺陷、血液系统疾病、脾功能亢进、其他自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)、放疗、化疗或其他药物所致粒细胞缺乏症。

2. 方法:采集 ATDs 引发粒细胞缺乏症患者临床诊治的信息,包括患者姓名、性别、住院时年龄;ATDs 使用的种类和名称,发生粒细胞缺乏时服用 ATDs 种类、药物剂量、服用方法、用药持续时间;以及粒细胞缺乏发生后合并感染或其他并发症发生情况的信息;及其结局转归。

3. 统计学方法:数据采用 SPSS 12.0 统计软件处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用百分比(%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 发生粒细胞缺乏时的患者特征:36 例患者中,其中男性 3 例,女性 33 例,女性:男性 = 11:1。年龄 16~62 岁,平均年龄 37.5 ± 12.8 岁(图 1)。28 例为甲亢初次药物治疗的患者,8 例为甲亢复发后再次药

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院、国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)内分泌重点实验室

通讯作者:连小兰,主任医师,教授,电子信箱:lianlanx@126.com

物治疗。

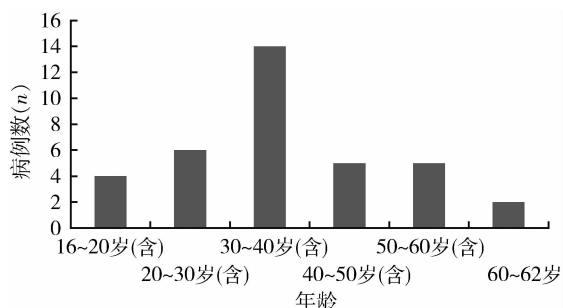


图1 粒细胞缺乏时的年龄分布

2. 发生粒细胞缺乏时 ATDs 用药情况: 用药种类: 4 例 (11.1%) 应用 PTU, 32 例 (88.9%) 应用他巴唑。服药剂量: 32 例 (88.9%) 的患者正在应用他巴唑 20 ~ 30mg/d (PTU 300mg/d), 最小应用剂量为 PTU 50mg 每日 1 次; 时间范围: 27 例 (75%) 患者在持续服用 ATDs 后 2 个月内出现粒细胞缺乏, 33 例 (91.7%) 是在治疗 3 个月内出现。1 例患者在药物持续应用 8 个月时出现粒细胞缺乏 (图 2)。

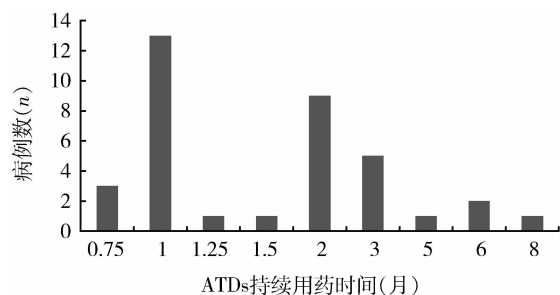


图2 粒细胞缺乏发生的时间分布

3. 伴随感染情况: 34 例 (94.4%) 患者粒细胞缺乏时临床上有感染征象。除 2 例患者分别为阑尾炎、下肢感染外, 其余 32 例 (94.1%) 均为呼吸道感染。其中 1 例患者合并感染中毒性休克及甲亢危象。

4. 治疗结果: 1 例患者因多种原因放弃治疗, 其他 35 例患者在经过广谱抗生素、G-CSF 等治疗后均病情缓解, 之后进行了放射碘治疗甲亢。

讨 论

粒细胞缺乏症在 ATDs 治疗过程中发生率较低, 多数报道都在 1% 以下, 不超过 0.6%^[3,4]。但一旦发生, 则可以合并重症感染, 甚至可以威胁生命的并发症。什么情况下, 容易出现这种并发症, 是临床医生非常关注的。在 ATDs 诱导的粒细胞缺乏症患者中, 儿童青少年少见。Mosyagin 等^[5]的研究认为 ATDs 等引起粒细胞缺乏与年龄有密切关系, 随着年龄的增

加而增加。儿童青少年少见的原因可能与儿童的骨髓增殖相对活跃, 对 ATDs 的耐受性较成人强有关。但之后日本研究者在一项涉及 50385 例 GDs 患者的回顾性队列研究发现, 发生粒细胞缺乏症年龄最小的患者年仅 12 岁, 研究结果未能显示年龄是 ATDs 所致粒细胞缺乏症的危险因素^[6]。本组患者显示, ATDs 诱导的粒细胞缺乏症患者年龄以 30 ~ 50 岁为主, 与甲亢的好发人群是一致的。而发生粒细胞缺乏的年龄最小的患者为 16 岁。儿童青少年 GDs 的发生率明显低于成年人, 这可能是临床少见到 ATDs 诱导的儿童青少年粒细胞缺乏患者的原因^[7]。ATDs 诱导的粒细胞缺乏症的发生, 经常见于女性患者, 与 GDs 本身在女性中发生率明显高于男性是一致的。大样本回顾性的研究结果未能提示 ATDs 诱发的粒细胞缺乏与性别有相关性^[6]。

ATDs 诱导的粒细胞缺乏症的发生, 目前证据表明, 与年龄及性别均无相关性。但 ATDs 诱导的粒细胞缺乏症发生率很低, 存在明显的个体差异, 药物基因组学认为此种情况大多源于基因差异^[8-10]。Tamai 等^[11]的研究报道 ATDs 引起粒细胞缺乏与组织相容性抗原 DRB1 * 08032 有关。台湾研究者通过对人类白细胞抗原表型和全基因组的关联研究发现了 2 个抗甲状腺药物引起粒细胞缺乏的基因位点 HLA-B * 38:02、HLA-DRB1 * 08:03^[12]。钟警等^[13]通过采用 EB 病毒转化淋巴细胞技术, SSH 法筛选 ATDs 介导 GDs 患者粒细胞缺乏高表达基因, 经分析共获得差异基因的 EST 片段 34 条, 试图从分子生物学水平探讨 ATDs 介导 GDs 患者粒细胞缺乏的发生、发展机制, 但距离真正的临床应用尚存在较大差距。目前临床尚不能清晰的明确 ATD 诱导的粒细胞缺乏的机制。但基因差异可能存在于 ATDs 诱导的粒细胞缺乏患者中。

甲硫咪唑和 PTU 的治疗中都可以导致粒细胞缺乏。临床所见, 发生粒细胞缺乏症时多数患者均是应用甲硫咪唑, 如本组中, 88.9% 的患者的粒细胞缺乏发生时, 是在应用甲硫咪唑治疗中。此种现象, 是由于甲硫咪唑半衰期长, 肝损害发生率相对较低, 而被临床作为首选药物, 应用较 PTU 广泛所致。Tajiri 等^[14]报道 PTU 导致粒细胞缺乏的发生率为 0.37%, 甲硫咪唑为 0.35%, 两者诱发粒细胞缺乏的比例基本一致。而且文献也报道, 甲硫咪唑与 PTU 二者在粒细胞缺乏症的诱导上存在交叉反应^[15,16]。本组中, 有 2 例患者, 在发生粒细胞缺乏症之前曾应用

过一种 ATDs 治疗,出现粒细胞减少,而改用另一种药物,但依然出现了粒细胞缺乏。因此,一种 ATDs 诱导发生了粒细胞缺乏症,不建议尝试另一种 ATDs 治疗。药物的种类与粒细胞缺乏的发生无相关性,但两者诱发粒细胞缺乏的特征并不完全相同。

ATDs 诱导的粒细胞缺乏,尤其是对于他巴唑来说,存在着明显的剂量相关性。Watanabe 等^[6]进行的回顾性的大样本的研究发现,在 ATDs 诱导的粒细胞缺乏出现时,当时应用的药物剂量为他巴唑 30mg/d,PTU 300mg/d,均为大剂量。Takata 等^[8]对 4826 名 Graves 病患者的研究表明他巴唑的起始剂量为 30mg/d 时发生粒细胞缺乏症的概率 > 15mg/d (0.81% vs 0.22%, $P < 0.01$)。本组中,83.3% 的粒细胞缺乏症,是发生在较大剂量的 ATDs 治疗期间(甲疏咪唑 20 ~ 30mg/d 或 PTU 300mg/d)。也支持 ATDs 诱导的粒细胞缺乏症确实与剂量相关。由于 ATDs 治疗的一般规律,通常大剂量 ATDs 应用,在治疗前 3 个月,此阶段粒细胞缺乏的出现更常见^[5,15~17]。

而 PTU 诱导的粒细胞缺乏,除了剂量之外,还存在着其他的机制,与免疫介导因素更加相关。有多个研究表明,抗中性粒细胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)是介导粒细胞缺乏的一个可能机制,也许是通过补体途径,选择性抑制骨髓粒细胞分化和成熟,但具体机制还不明确^[18,19]。由于 ANCA 的产生,更多的是与 PTU 治疗相关。因此,ANCA 的产生在 PTU 所致的粒细胞缺乏中起重要作用。而 ANCA 的产生,往往与 PTU 治疗的疗程而不是剂量相关。因此,在长期用药后,小剂量 PTU 治疗时也可以出现。Mutharasan 等^[19]报道 1 名 53 岁患者在使用小剂量 PTU 11 年后才出现粒细胞缺乏症。本组有 1 例患者在应用治疗 8 个月,应用 PTU 50mg/d 的剂量下,出现粒细胞缺乏症。提示 PTU 导致的粒细胞缺乏症,除剂量依赖性之外,还有其他机制,如免疫介导存在。粒细胞缺乏症一旦出现,最严重的威胁在于合并急性、重症、不易控制的感染。有文献报道,约 2/3 的住院患者可能出现败血症、感染中毒性休克。严重时威胁生命。ATDs 导致的粒细胞缺乏患者并发感染早期的症状以咽痛、咳嗽、发热等上呼吸道感染症状多见。此外常见感染部位还有胃肠道、泌尿系等常见感染部位。本组中 34 例(94.4%)患者粒细胞缺乏时临床上均有感染征象。除 2 例患者分

别为阑尾炎、下肢感染外,其余 32 例(94.1%)均为呼吸道感染。临床最常见的表现为发热、咽痛、咳嗽。均经验性的应用强效广谱抗生素治疗。

粒细胞缺乏是 ATDs 治疗过程中少见的不良反应,一旦发生则可能威胁生命。如果能够预计其发生,则可减少风险。但由于 ATDs 治疗疗程长,在治疗过程中,始终存在诱发粒细胞缺乏症的可能性。由于粒细胞缺乏的发生非常迅速,规律监测血常规很少能够及时发现 ATDs 诱导的粒细胞缺乏症。但粒细胞缺乏持续时间 > 10 天者,预后较差。因此,多数研究者同意在粒细胞缺乏最易出现的治疗前 3 个月,规律监测血常规。若出现中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 应停药,如果 $1.0 \times 10^9/L < \text{中性粒细胞计数} < 1.5 \times 10^9/L$ 可暂缓服药,密切观察血常规,使用效果可靠的升白细胞药物,在严密观察下继续药物治疗,经一段时间后若中性粒细胞回升可继续用药,或及时停药。此外在 PTU 治疗中,即使是小剂量应用,若持续时间长,也可能诱发粒细胞缺乏症,需警惕。而 ANCA 的监测有一定提示意义。由于粒细胞缺乏症合并急性感染,以咽痛、发热、腹泻为主要表现,教育患者,警惕以上症状,更有助于早期发现粒细胞缺乏症^[16]。目前进行的 ATDs 诱导的粒细胞缺乏的高表达基因的筛查,对于粒细胞缺乏的预防、早期特异性诊断有一定的意义,但临床应用局限。

ATDs 诱导的粒细胞缺乏症,与患者的性别、年龄无关,与基因差异有关。与 ATDs 的种类无关,但存在剂量依赖性。绝大多数发生在治疗的前 3 个月。PTU 治疗期间,由于存在免疫机制,长期应用时,即使是小剂量应用,也需要警惕粒细胞缺乏。在高危期间,规律监测血常规,警惕感染症状发生,有助于及时发现粒细胞缺乏症。

参考文献

- Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, *et al.* Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD) - induced agranulocytosis [J]. *Endocr J*, 2002, 49 (1): 29 - 33
- 杨俊超, 盖自宽, 王建英, 等. 急性粒细胞减少与缺乏症的首诊处理 [J]. *中国全科医学*, 2005, 8 (2): 122 - 123
- Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, *et al.* Population - based drug - induced agranulocytosis [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 164 (8): 869 - 874
- Pearce EN, Braverman LE. Hypenhyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy [J]. *Surg Clin North Am*, 2004, 84 (3): 833 - 847
- Mosyagin I, Cascorbi I, Schaub R, *et al.* Drug - induced agranulocytosis: impact of different fegamma receptor polymorphisms? [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25 (5): 435 - 440
- Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, *et al.* Antithyroid drug - induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis

- and pancytopenia involving 50385 patients with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E49 – 53
- 7 Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(3): 358 – 363
 - 8 Takata K, Kubota S, Fukam S, *et al*. Methimazole – induced agranulocytosis in patients with Graves' diseases is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. *Thyroid*, 2009, 19(6): 559 – 563
 - 9 Tavassoli N, Duchayne E, Sadaba B, *et al*. Detection and incidence of drug – induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(3): 221 – 228
 - 10 Lynch MJ, Woodford NW. Fatality complicating agranulocytosis in the setting of carbimazole therapy [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2008, 4(4): 246 – 249
 - 11 Tamai H, Sudo T, Kimura A, *et al*. Association between the DRB1 * 08032 histocompatibility antigen and methimazole – induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease[J]. *Amm Intern Med*, 1996, 124(5): 490 – 494
 - 12 Chen PL, Shih SR, Wang PW, *et al*. Genetic determinants of antithyroid drug – induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome – wide association study[J]. *Nat Commun*, 2015, 7

(上接第 81 页)

- 4 Sabio JM, Vargas – Hitos JA, Martinez – Bordonado J, *et al*. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66(10): 1528 – 1535
- 5 Karabacak E, Aydin E, Ozcan O, *et al*. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 697 – 702
- 6 Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders[J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2010, 43(1): 1 – 7
- 7 Oussalah A, Guéant JL, Peyrin – Biroulet L. Meta – analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(10): 1173 – 1184
- 8 Drzewoski J, Gqsirowska A, Małeczka – Panas E, *et al*. Plasma total homocysteine in the active stage of ulcerative colitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(4): 739 – 743
- 9 Kallel L, Feki M, Sekri W, *et al*. Prevalence and risk factors of hyperhomocysteinemia in Tunisian patients with Crohn's disease[J]. *J Crohn's Colitis*, 2011, 5(2): 110 – 114
- 10 Roblin X, Germain E, Phelip JM, *et al*. Factors associated with hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease: prospective study in 81 patients[J]. *Revue Med Interne*, 2006, 27(2): 106 – 110
- 11 Erzini Y, Uzun H, Celik AF, *et al*. Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: correlations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 481 – 486
- 12 Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, *et al*. Hyperhomocysteinaemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Scandinavian J Gastroenterol*, 2002, 37(1): 62 – 67
- 13 蒋益, 赵杰, 陈小燕, 等. 血浆同型半胱氨酸及其代谢酶基因多

(6): 7633

- 13 钟警, 杨靖, 周斌, 等. 抗甲状腺药物致 Graves 病患者粒细胞缺乏高表达基因的筛选与克隆研究 [J]. *Chinese General Practice*, 2010, 13(26): 2921 – 2924
 - 14 Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug – induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis [J]. *Thyroid*, 2004, 14(6): 459 – 462
 - 15 Perger L, Bürgi U, Fattinger K. Pharmacotherapy of hyperthyreosis – adverse drug reactions[J]. *Ther Umsch*, 2011, 68(6): 303 – 308
 - 16 Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug – induced agranulocytosis [J]. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(8): 438 – 441
 - 17 Tsuboi K, Ueshiba H, Shimajo M, *et al*. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole – induced agranulocytosis in patients with Graves' disease[J]. *Endocr J*, 2007, 54(1): 39 – 43
 - 18 Yip G, Ekinci E, Lee ST, *et al*. Carbimazole – induced agranulocytosis: dose antineutrophil cytoplasmic antibody have a role[J]. *Intern Med J*, 2010, 40(4): 300 – 303
 - 19 Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, *et al*. Delayed antithyroid drug – induced agranulocytosis[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(4): 69 – 72
- (收稿日期: 2016 – 08 – 24)
(修回日期: 2016 – 08 – 26)

态性与溃疡性结肠炎的相关性研究 [J]. *中华消化杂志*, 2010(5): 312 – 316

- 14 Jiang Y, Zhao J, Jiang T, *et al*. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase G1793A, hyperhomocysteinemia, and folate deficiency correlate with ulcerative colitis in central China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(6): 1157 – 1161
- 15 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年 · 广州) [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51: 818 – 831
- 16 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's – disease activity[J]. *Lancet*, 1980, 315(8167): 514
- 17 De Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies[J]. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(2): S238 – S244
- 18 Vagianos K, Bernstein CN. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: A one – year prospective follow – up study [J]. *Inflam Bowel Dis*, 2012, 18(4): 718 – 724
- 19 Casella G, Antonelli E, Di Bella C, *et al*. Hyperhomocysteinemia in patients with Crohn's disease[J]. *Tech Coloproctol*, 2013, 17(5): 497 – 500
- 20 Peyrin – Biroulet L, Guéant – Rodriguez RM, Chen M, *et al*. Association of MTRR 66A > G polymorphism with superoxide dismutase and disease activity in patients with Crohn's disease[J]. *Ame J Gastroenterol*, 2008, 103(2): 399 – 406
- 21 Das UN. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure[J]. *Nutrition*, 2015, 31(2): 283 – 291
- 22 Winchester L, Veeranki S, Givvimani S, *et al*. Exercise mitigates the adverse effects of hyperhomocysteinemia on macrophages, MMP – 9, skeletal muscle, and white adipocytes [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7): 575 – 582

(收稿日期: 2016 – 06 – 28)

(修回日期: 2016 – 07 – 01)