维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第4期

他巴唑致粒细胞缺乏症7例临床分析

第二医院内科 李国群 苏韵华

中图分类号 R557

他巴唑系治疗甲状腺机能亢进的常用而有效的药物，但该药可引起粒细胞缺乏症(粒缺)并可危及病人生命。他巴唑致粒缺国内仅见少数病例报导[1~5]。本文将我院1971～1992年20余年中收治的7例他巴唑所致的粒缺的临床资料加以分析，结合文献加以讨论，以加深对本症的认识及更好地救治。

临床资料

1. 他巴唑致粒缺诊断标准[2,6]

（1） 粒细胞≤0.5×10^9/L。

（2） 有他巴唑服药史并能除外其它原因所致粒缺。

2. 临床表现

7例患者均为女性，年龄21～61岁，其中>40岁者4例，7例均确诊为甲亢。5例从开始服他巴唑到发生粒缺时间为23～90天。另2例曾间断服他巴唑分别为2年与16年，未见副作用，本次连续服用83天和76天时发生粒缺。7例发生粒缺时他巴唑剂量为30～40mg/d，总剂量为600～2700mg。7例中5例发生粒缺前服药近3个月未查血象。另2例在1个月前查血象正常。

7例患者均以发热，咽痛入院，体温高达39.5～41℃。2例有咳嗽，1例有尿频、尿急、尿痛。多数伴畏寒、头痛及全身酸痛。体检：扁桃体肿大伴分泌物5例，另2例仅有咽部充血。肺部湿罗音2例。口腔粘膜坏死性溃疡伴面部蜂窝炎1例。诊断为扁桃体炎5例，败血症，肺炎及急性咽炎各2例，尿路感染和口腔溃疡伴面部蜂窝织炎各1例(部分病例有多种感染)。

3. 实验室检查

（1） 血常规 7例患者入院时白细胞$0.35\sim2.5\times10^9$/L，粒细胞$0\sim0.25\times10^9$/L。3例入院后白细胞曾一度继续下降，入院时血红蛋白在80～125g/L，3例<100g/L，血小板$32\sim298\times10^9$/L，其中2例<100×10^9/L，1例为全血细胞减少。

（2） 骨髓检查 6例作了骨髓检查，粒系成熟障碍4例，粒系再生障碍2例。

（3） 细菌培养 7例均作了血培养，其中2例为阳性，金黄色葡萄球菌和四联球菌各1例。咽拭子培养2例阳性，表皮葡萄球菌和绿脓杆菌各1例。尿培养1例为大肠杆菌。

4. 治疗及预后

除及时停药，注意病室消毒隔离，口腔及皮肤清洁护理外，全部病例均及时应用了抗生素治疗，静脉滴注氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、头孢菌素、庆大及丁胺卡那霉素等（单用或联合用药）。1例口腔溃疡伴面部蜂窝织炎患者疑伴有厌氧菌感染加用了灭滴灵治疗。7例静脉滴注地塞米松，剂量为5～10mg/d。输新鲜血及白细胞悬液者5例。7例均服用$VitB_4$及肌苷等药物。体温降至正常的时间为5～15天。白细胞及分类恢复至正常时间为10～21天。

本组7例患者均痊愈出院。出院前白细胞4.8×10^9/L，中性$0.7\sim0.73\times10^9$/L。出院后3例曾来院复诊，其中2例患者未再服用抗甲亢药物，病情稳定，1例患者作了甲状腺部分切除。

讨 论

1. 他巴唑引起粒缺的发生率为0.3～0.6%[6]。大多伴白细胞总数明显减少[1,6]。个别病例白细胞正常，但粒细胞可减少到

维普资讯 http://www.cqvip.com

0[7]。一般仅影响到粒细胞系统，少数全血细胞减少[2]。本组7例白细胞0.35～2.5×10⁹/L，仅1例入院时白细胞2.5×10⁹/L，其余6例白细胞均<2.0×10⁹/L，全血细胞减少1例。

他巴唑引起粒缺的机理尚未完全阐明。有作者认为与其对骨髓的直接毒性作用和/或通过免疫机制导致白细胞抗体产生有关[1,2,4,6,8]。不论系初治或复治的甲亢患者，粒缺发生时间多于用药后3个月内[1~3,6,8,9]，少数发生在服药3个月之后[4,8,9]。有作者报告发生粒缺与每日用量较大有关[9]，亦有作者认为与每日量大小及总剂量无关[2,6]。本组7例均在连续服药3个月内发生粒缺，与文献报告相同。发生粒缺时他巴唑每日用量均较大（30～40mg/d）。其所致粒缺以女性多见。文献报告89例患者中，女性84例，男性仅5例[1,2,4,6,9]。本组7例亦全为女性。文献报告>40岁者多见[6,9]，本组年龄>40岁者4例。与文献报告基本一致。

2. 对粒缺的救治措施包括及时停药，隔离病人，抗感染，输新鲜血和白细胞悬液及激素应用等[1,6]。

粒缺时，机体防御机能降低，极易发生感染，且易导致死亡[1~3,10]。粒缺时口腔及咽部感染最常见，亦易发生肺部感染及败血症；肛周及肠道感染亦多见[1,2,4,10,11]。由于粒细胞缺乏局部炎症反应可不明显，仅表现为发热而无感染病灶发现[11]。粒缺时感染的病原菌复杂，大肠杆菌，绿脓杆菌和葡萄球菌等均常见[1,10,11]。本组7例均以感染为首发症状，经检查发现粒缺。发热及咽痛常提示本病。本组细菌培养有金黄色葡萄球菌，表皮葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌及四联球菌。

药物所致粒缺，只要能及时控制住感染，血液学家常可望在15～30天内恢复正常[2,4,12]。有效控制感染是治疗成败的关键。在取得培养后，即可按经验及时选用抗生素。一般选用杀菌剂，静脉给药。常选用对G⁻杆菌（包括绿脓杆菌）有效的广谱青霉素或头孢菌素，加氨基甙类抗生素联合用药。为减轻耳、肾毒性也可用广谱青霉素加头孢菌素[13]。待细菌培养及药敏试验结果然后调整用药。本组病例均及时选用抗生素治疗。7例均痊愈出院。

除适当应用抗生素外，输新鲜全血及白细胞悬液可增加患者抵抗力，有利于感染的控制[1,14]。输注白细胞悬液，补充患者所缺乏的有吞噬能力的白细胞，使感染更易控制，渡过危险阶段，本组5例患者输注了白细胞悬液。

人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）用于他巴唑所致粒缺的治疗国外亦有报告[7,15]，应用后可升高患者粒细胞，缩短粒缺时间，有利于预防及控制感染。

在粒缺的救治中不少作者应用了糖皮质激素治疗[1,2,6]。目的是为了减轻异常免疫反应，减轻中毒症状，提高机体对有害刺激的耐受性。当有效抗生素应用的同时短期应用糖皮质激素是有益的。本组病例均静脉用地塞米松5～10mg/d，连用3～5天。

3. 定期复查血象也很重要。Lajiri报告[6]，甲亢患者服药过程中，定期作白细胞计数，大多数粒缺患者可在感染发生之前检出并及时停用他巴唑，除少数停药后粒细胞继续减少而发生感染外，大多数患者经适当治疗在整个粒缺阶段不发生感染而恢复。预后良好。本组病例中5例在发生粒缺前3个月没作血象检查，其中1例系医务人员，均以感染入院，经抢救才脱险。对服他巴唑患者讲明该药副作用及可能导致的严重后果，使其能定期检查血象甚为重要。鉴于他巴唑致粒缺多发生在用药的最初3个月内，定期复查白细胞及分类至少3个月是必要的。

（下转308页）