

药物致自身免疫性溶血性贫血 3 例分析

蒋利星(广西壮族自治区桂林中心血站 541001)

【摘要】 目的 了解药物相关性免疫性溶血性贫血。**方法** 对 2000~2009 年本市各医院送到本站的 3 例药物致自身免疫性溶血性贫血患者进行分析研究。**结果** 3 例患者经停用相应药物,激素治疗和输入配合性血液后病情好转出院。**结论** 药物致自身免疫性溶血性愈后良好,但应与其他自身免疫性溶血性贫血区别。

【关键词】 免疫性溶血性贫血; 激素; 药物不良反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.18.025

中图分类号:R556.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)18-1971-02

Analysis of three cases with auto immune hemorrhagic anemia caused by drug JIANG Li-Xing, Blood Transfusion Center in Guilin, Guangxi 541001, China

【Abstract】 Objective To understand the relation ship of immune hemolytic anemia and drug. **Methods** From 2000 to 2009, 3 cases of patients with autoimmune hemolytic anemia caused by drug were analyzed. **Results** After stopping the use of the drug, three patients were treated with hormone and transfused blood, and then they were discharged out of the hospital fully recovered. **Conclusion** The patients with autoimmune hemolytic caused by drug can heal well, but it should be distinguished from other kinds of autoimmune hemolytic anemia.

【Key words】 immune hemolytic anemia; hormone; drug adverse reaction

随着现代医学科学的发展,临床所用药物品种日益增多,药源性疾病亦增多,据报道氨苄青霉素^[1]及利福平引起免疫性溶血性贫血均有发生^[2]。药物引起的血液学改变约占全部药源性疾病的 10%^[3]。而药物性溶血性贫血占其中的 10.36%,病死率 6.6%^[4]。现将本站 2000~2009 年 3 例药物免疫性溶血性贫血(DIHA)病例分析报道如下。

1 临床资料

1.1 患者 1 HELLEN JAMISON,北爱尔兰人,女,25 岁,于 2002 年 10 月 10 到桂林阳朔旅游。因发热、乏力伴全身黄染 4 d 入院。患者 2002 年 5 月离家周游全球,到过非洲、泰国、老挝等地,为预防疟疾,自 9 月后开始每周服用一粒“甲氟喹”。入院 4 d 前出现乏力、发热,持续 20 min 后可自行消退,2 d 后全身皮肤出现黄染、头痛、食欲差,小便黄褐色,自服“布洛芬”症状未缓解,遂就诊入院。查体 T 37.8℃,R 21 次/分, BP 130/50 mm Hg,发育正常,贫血面貌,全身皮肤中度黄染,心肺正常,肝、肾功能未见异常,拟诊贫血待查。

实验室检查:血红蛋白(HB)398 g/L,白细胞(WBC)5.7×10⁹/L,降钙素原(PCT)187×10⁹/L,尿隐血试验(一),蛋白质(一),胆红素(一),尿胆原(±),血型 B 型, Rh D 型血阳性,表现型为 CcDEe,抗体筛选阴性,自身对照盐水介质阴性,抗人球蛋白阳性,直接抗人球蛋白试验(DAT)(++++),间接抗人球蛋白试验 Combe's Test(++++),抗-C₃(+),抗-IgG(++++).

1.2 患者 2 女,80 岁。主诉:咳嗽、咳痰,呼吸急促,既往曾有过青霉素过敏史。在当地医院诊为“肺部感染”,经青霉素皮试阴性后肌注 80 万 U,2 次/天,3 d 后症状未能缓解,且出现大量浓茶水样尿,于当日转入本市医院。入院查体:生命体征正常,双肺可闻及大量的湿啰音,心脏未闻及杂音,精神欠佳,食欲差,睡眠尚可,小便正常。既往史:有内痔、冠心病,否认肝

炎、结核病及伤寒等病史,无输血史,孕 5 产 5,孕产均顺利。查体,T:38.3℃,P:100 次/分,R:20 次/分,BP 114.5/75 mm Hg,神志恍惚,重度贫血貌,全身皮肤黏膜未见淤点、淤斑,巩膜轻度黄染,双肺底可闻及少许细湿啰音,心脏叩诊(一),腹平软,肝在右肋下扣及,质软无压痛,脾未扣及。

实验室检查:WBC 23.8×10⁹/L,分类 N 0.84,见晚幼红细胞及异形红细胞,Hb 35 g/L,RBC 1.01×10¹²/L,PLT 232×10⁹/L,网织红细胞 0.66~0.91,尿胆原(+),尿胆素(+),尿胆红素(一),尿隐血(一),血清总胆红素 56.9 μmol/L,1 min 胆红素 12.6 μmol/L,血清总蛋白 60 g/L,清蛋白 34 g/L,球蛋白 26 g/L,血清蛋白电泳正常,酸溶血试验(一),红细胞脆性试验,开始溶血 4.0 g/L,完全溶血 3.2 g/L,直接抗人球蛋白试验(一);骨髓细胞学检查:骨髓增生明显活跃,粒细胞、红细胞之比为 0.73:1,红细胞占 54.5%,以晚幼红细胞为主,成熟红细胞大小不等,有少数异形红细胞。申请输血治疗,交叉配血不合,送血样至本站血型室检查配血。

1.3 患者 3 女,70 岁。在当地医院诊为“肺结核”,当日转入本市传染病医院。X 线胸片示“右胸腔积液”,门诊以“结核性右胸腔积液”收住院。入院后予异烟肼(INH)、利福平(RFP,批号:广西南宁制药企业有限公司,批号:990401)、乙胺丁醇(EMB)抗结核治疗。

用药前实验室检查,RBC 2.98×10¹²/L,Hb 90 g/L。用药 1 周后患者面色苍白,气促加重,复查 RBC 2.49×10¹²/L,Hb 70 g/L,2 周后 RBC 2.03×10¹²/L,Hb 降至 45 g/L,骨髓穿刺检查示“骨髓细胞增生活跃”,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)活性正常,出、凝血时间正常。追问病史,无输血史,孕 5 产 5,孕产均顺利。患者原无血液系统疾病,入住本市医院前曾在当地医院治疗近 1 个月,曾经服用过 INH、RFP、EMB,用药 1 周后面色苍黄、乏力,出院后自行停药。当地医院的原始

检验单,发现患者入院未用术前 RBC $4.15 \times 10^{12}/L$, Hb 129 g/L,出院时 RBC $3.05 \times 10^{12}/L$, Hb 95 g/L。怀疑系 RFP 引起的贫血,予停药,继续服用 INH、EMB 两药。1 周后复查 RBC $3.02 \times 10^{12}/L$, Hb 71 g/L,患者贫血症状稍有缓解。2 周后 RBC $3.56 \times 10^{12}/L$, Hb 95 g/L。申请输血治疗,交叉配血不合,送血样至本站检查配血。

2 结 果

上述 3 病例经上述检查结合临床症状。经本站血型室检查结合临床症状分别诊断为:患者 1 为甲氟喹致自身免疫性溶血性贫血;患者 2 为青霉素致自身免疫性溶血性贫血;患者 3 为利福平致自身免疫性溶血性贫血。

3 讨 论

药物相关性免疫性溶血性贫血,又称药物诱发性免疫性溶血性贫血、药物免疫性溶血性贫血。药物引起的溶血性贫血较少见,最早于 1949 年由 Ackroyd 首次报道,1953 年 Snapper 及同事又报道 3 例因服美芬妥因而产生免疫性溶血性贫血伴全血细胞减少的病例,停药后也随即停止。以后又陆续发现许多药物可引起直接抗人球蛋白实验(DAT)阳性并加速红细胞破坏的药物。

根据研究,按照发病机制,药物性溶血性贫血可以归纳为 3 类:(1)药物性免疫导致抗体介导的溶血反应;(2)药物作用于遗传性酶缺陷的红细胞;(3)药物对异常血红蛋白所致的溶血反应^[5]。不同药物引起自身免疫性溶血性贫血的机制不同。按照免疫原理可以分为 4 类,即半抗原型、免疫复合物型、自身抗体型、非免疫型蛋白吸附型。还有研究表明 Th1/Th2 细胞间的平衡状态在自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的发生、发展过程中也起着明显的作用^[6]。国内近年的文献提出 AIHA 患者在免疫耐受、免疫调节、抗体后调节等环节均可发生异常^[7],并且红细胞上自身抗体的免疫分型与贫血的严重程度存在相关性^[8],故 AIHA 的临床表现多样,常导致误诊。

本文 3 例患者按张之南的《血液病诊断及疗效标准》^[9]第 3 版确诊为 AIHA,对于 AIHA 的治疗,基本原则为停用可疑药物并追踪观察^[10]。目前主要有糖皮质激素^[11]、静脉丙种球蛋白、脾切除、细胞毒性药物以及单克隆抗体 C2B8^[12]、重组人干扰素等^[13]进行治疗;国外将环磷酰胺与美罗华(利妥昔单抗注射液)合用治疗难治性 AIHA 取得了良好疗效^[14]。3 例患者经停用相应药物,激素治疗,输入配合性血液后好转出院。

参考文献

[1] 郭萍,杨通汉,姚富柱,等. 氨苄青霉素诱发自身免疫性溶血性贫血 1 例[J]. 中国输血杂志,2006,19(2):150.

[2] 黄申忠,黄平,孙洁,等. 氨苄青霉素诱发自身免疫性溶血性贫血 1 例[J]. 中国输血杂志,2006,19(2):149.

[3] 李妍. 药源性血液系统疾病(上)[J]. 中国临床医生,2009,37(4):54-58.

[4] 白雯,李亚红,高慧,等. 西北国防医学杂志[J]. Med J NDFNC,2009,30:1.

[5] 王晓寅,朱玉平,吴力娟,等. 药物性溶血性贫血的研究现状[J]. 当代医学,2009,15(21):66-67.

[6] 陈彦明,伍昌林,戴凤燕. 自身免疫性溶血性贫血患者外周血 T 细胞亚群的检测[J]. 临床输血与检验,2005,7(4):244-247.

[7] 邢莉民,邵宗鸿. 自身免疫性溶血性贫血发病机制的研究进展[J]. 国外医学输血及血液学分册,2005,282(2):114-117.

[8] 钟明华,马亮,廖军鲜,等. 自身免疫性溶血性贫血红细胞抗体免疫分型与溶血程度的关系[J]. 中日友好医院学报,2006,20(2):85-87.

[9] 张之南,沈梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007.

[10] 徐璐译,樊华校. 药物性贫血[J]. 日本医学介绍,2007,28(8):384.

[11] 王鸿利,王也飞. 自身免疫性溶血性贫血的实验室诊断和治疗进展[J]. 中国实用内科杂志,2000,20(1):46-48.

[12] Edward JL, Baltimore MD, Brinn K, et al. Rituxan in the treatment of cold ag2glutinin disease[J]. Blood,1998,92:3490-3492.

[13] Rordort R, Barth A, Nydegger U, et al. Treatment of severe idiopathic cold agglutination disease u2sing interferon alpha 2b[J]. Schweiz Med Wochenschr,1994,11:56-57.

[14] Borthakur G, OB'rien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludara-bine, cyclophosphamide and rituximab-incidence and predictors[J]. Br J Haematol, 2007, 136(6): 800-805.

(收稿日期:2010-03-08)

(上接第 1970 页)

[9] 麻宏伟,姜俊,吕峻峰,等. FGFR3 基因突变分析在产前诊断及短肢畸形胎儿中的应用[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(4):242-243.

[10] 陈彩艳. 用孕妇血中胎儿细胞行无创性产前诊断的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,14(5):5-6.

[11] 付先虎,陈汉平. 孕妇外周血中胎儿游离 DNA 及 RNA 在产前诊断中的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志

2006,14(12):7-9.

[12] 陈改霞,陈燕玉. 宁波市产前筛查产前诊断现状分析[J]. 现代实用医学,2007,19(5):379-381.

[13] 童月芬. 羊水细胞染色体检查在胎儿产前诊断中的临床应用[J]. 中国初级卫生保健,2007,21(2):43-44.

(收稿日期:2010-03-26)