

292例克罗恩病患者服用硫唑嘌呤药物致骨髓抑制分析报告

杨黄欢 叶玲娜 曹倩

[摘要] **目的** 分析克罗恩病患者服用硫唑嘌呤产生骨髓抑制不良反应的现状,处理措施及预后。**方法** 对1994年12月至2015年9月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院接受硫唑嘌呤治疗的292例克罗恩病患者的病历资料进行回顾性分析,统计分析硫唑嘌呤发生骨髓抑制的发生率、危险因素、临床特征及处理预后等。**结果** 61例(20.89%)患者出现骨髓抑制,包括:白细胞减少57例、粒细胞缺乏2例、贫血2例。其中发生在用药1个月内的骨髓抑制占42.62%(26/61)。因骨髓毒性停药的患者占8.22%(24/292),其中41.67%(10/24)发生在用药1月内。联用5-氨基水杨酸组患者白细胞降低发生率较未联用患者组高($\chi^2=4.96, P<0.05$),硫唑嘌呤剂量增加 $\geq 1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组的患者白细胞降低发生率较剂量增加 $\leq 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者高($\chi^2=5.81, P<0.05$)。所有不良反应或自行好转或相应处理后恢复,未出现不可逆的严重不良反应。**结论** 硫唑嘌呤治疗克罗恩病骨髓抑制发生率及停药率较高,但程度较轻,需重视用药早期骨髓毒性的监测。硫唑嘌呤联合5-氨基水杨酸治疗且药物剂量 $\geq 1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 会增加白细胞减少的发生风险。

[关键词] 克罗恩病; 硫唑嘌呤; 骨髓抑制; 白细胞减少; 5-氨基水杨酸

Analysis of myelosuppression caused by azathioprine in 292 patients with Crohn's disease YANG Huanghuan, YE Lingna, CAO Qian. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou 313000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the current situation, dealing methods and prognosis of myelosuppression caused by azathioprine (AZA) in patients with Crohn's disease (CD). **Methods** The data of 292 CD patients who were treated with AZA from December, 1994 to September, 2015 in Sir Run Run Shaw hospital were retrospectively analyzed. The occurrence rate, risk factors, clinical characteristics, and prognosis of myelosuppression caused by AZA were analyzed. **Results** Among the 292 patients with Crohn's disease, a total of 61 cases occurred myelosuppression (20.89%), including 57 cases of leukopenia, 2 cases of agranulocytosis, 2 cases of anemia. 42.62% (26/61) of myelosuppression occurred within the one month after therapy. 8.22% patients (24/292) were discontinued because of myelosuppression, of which 41.67% (10/24) occurred within one month after therapy. The incidence of leukopenia in patients who received AZA combined with 5-ASA was higher than that in patients treating with single AZA ($\chi^2=4.96, P<0.05$). The incidence of leukopenia in patients who treated with AZA that dosage increasing more than 1.5 mg/kg per day was higher than that in patients who treated with AZA that dosage increasing less than 1 mg/kg per day ($\chi^2=5.81, P<0.05$). All adverse reactions could be self-recovered or recovered under proper treatment. No irreversible and fatal cases were found. **Conclusions** The incidence of myelosuppression and drug-withdraw in CD patients treated by AZA are rather high, but to a lesser degree, attention should be paid to the monitoring of early myelotoxicity. AZA combined with 5-ASA treatment and drug dosage greater than 1.5 mg/kg per day will increase the risk of leukocyte reduction.

[Key words] Crohn's disease; azathioprine; myelotoxicity; leukopenia; 5-ASA

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.04.007

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY092)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州师范学院附属第一医院消化内科(杨黄欢);浙江大学医学院附属邵逸夫医院炎症性肠病中心(叶玲娜、曹倩)

通讯作者:曹倩, Email: caoq@srrsh.com

克罗恩病是一种病因不十分明确的非特异性慢性炎症性肠病,硫唑嘌呤是目前国内外克罗恩病的主要治疗药物之一^[1]。国外对于硫唑嘌呤药物的不良反应。发生率及可能的机制等研究已较成熟,但国内关于克罗恩病患者使用硫唑嘌呤的现状尚缺乏研究。因此,本次研究收集浙江大学医学院附属邵逸夫医院1994年至2015年所有使用硫唑嘌呤的克罗恩病住院患者骨髓抑制的发生情况、类型、预后等,旨在探讨中国人群硫唑嘌呤使用的情况,为临床更安全有效地应用硫唑嘌呤药物,避免骨髓毒性不良反应的发生提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择1994年12月至2015年9月于浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科住院接受硫唑嘌呤治疗过的克罗恩病患者。临床资料回顾至2017年6月。纳入标准:①明确诊断为克罗恩病,克罗恩病的诊断标准参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州)》^[2];②曾接受硫唑嘌呤治疗;③临床资料完整。排除:硫唑嘌呤用药不规范、依从性差的患者,临床资料不完整或已经死亡病例。共纳入292例克罗恩病患者,其中男性154例、女性138例;平均年龄(35.72 ± 12.41)岁;单纯小肠型85例、单纯结肠型69例、小肠结肠型109例、上消化道累及29例;其中合并肛瘘者105例。

1.2 方法 收集和记录入选患者的年龄、性别、体重、诊断,硫唑嘌呤用药时间、用药量、合并用药情况及不良反应发生时间、类型、表现、停药时间等住院及随访资料(随访资料通过复诊或电话随访收集)。

1.3 判断标准 药品不良反应的判断标准参照国家食品药品监督管理局制定的原则。其中定义白细胞减少为成人外周血白细胞计数持续 $<4 \times 10^9/L$;定义粒细胞缺乏为外周血中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$ 。

1.4 统计学方法 使用SPSS 15.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行分析;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者用药情况

2.1.1 硫唑嘌呤使用剂量 292例克罗恩病患者的硫唑嘌呤起始剂量25~75 mg/d,平均(48.15 ± 10.12)mg/d。维持剂量:11例患者25 mg/d维持口

服,136例患者50 mg/d维持口服,41例从原始剂量50 mg/d增加至75 mg/d,83例从原始剂量50 mg/d增加至100 mg/d,11例从原始剂量50 mg/d增加至125 mg/d,10例从原始剂量50 mg/d增加至150 mg/d。

2.1.2 硫唑嘌呤使用时间:用药时间5 d~96月,平均(9.43 ± 2.71)月。

2.1.3 合并用药情况:126例(43.15%)早期单独联用激素,78例(26.71%)早期单独联用生物制剂,31例(10.62%)单独联用5-氨基水杨酸,20例(6.85%)同时联用激素和5-氨基水杨酸,26例(8.90%)同时联用生物制剂和5-氨基水杨酸,11例(3.76%)单用硫唑嘌呤。

2.2 骨髓抑制分析 有61例患者用药后出现骨髓抑制,发生率20.89%,主要临床表现在外周血白细胞计数减少,有57例;粒细胞缺乏及贫血少见,各有2例。骨髓抑制的各因素分布见表1。

表1 骨髓抑制的各因素分布/例(%)

因素		骨髓抑制
性别	男	33(21.43)
	女	28(20.29)
年龄	≤ 20 岁	15(17.05)
	21~40岁	21(19.81)
	41~60岁	12(20.34)
	> 60 岁	13(33.33)
硫唑嘌呤使用时间	< 1 月	26(42.62)
	2~3月	14(22.95)
	4~6月	9(14.75)
	7~12月	7(11.48)
硫唑嘌呤联用	≥ 12 月	5(8.19)
	是	20(25.97)
5-氨基水杨酸	否	41(19.07)
硫唑嘌呤用药剂量	增加 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	38(25.68)
	增加 $\leq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	23(15.97)

由表1可见,男女性别在骨髓抑制发生中无明显差异($\chi^2=0.06, P>0.05$);年龄大于60岁患者的骨髓抑制发生比例较其余各年龄段高,差异有统计学意义(χ^2 分别=5.97、5.64、5.21, P 均 <0.05);骨髓抑制多发生在用药早期,特别是第1个月内,迟发性骨髓抑制(发病时间 >1 年)也不少见。联用5-氨基水杨酸组患者骨髓抑制发生率较未联用5-氨基水杨酸组患者明显增加,差异有统计学意义($\chi^2=4.96, P$

<0.05);剂量增加 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组的患者骨髓抑制的发生率较剂量增加 $\leq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者组高,差异有统计学意义($\chi^2=5.81, P<0.05$)。

2.3 骨髓抑制致停药原因及时间分布 因骨髓抑制停药的患者达24例(8.22%),占总的发生骨髓抑制患者比例为39.34%,其中因白细胞减少停药20例,因粒细胞缺乏停药2例,因贫血停药2例,分别占83.33%、8.33%、8.33%。停药者平均用药时间为 (3.52 ± 0.71) 个月。发生在用药1个月内停药的患者达41.67%,72.15%发生在半年内,9.26%发生在用药1年后。其中1例粒细胞缺乏发生在用药1个月内。

2.4 骨髓抑制不良反应的预后 发生骨髓抑制不良反应的克罗恩病人预后总体良好,无死亡病例。57例出现白细胞减少(不包括粒细胞缺乏)的骨髓抑制的患者中,少部分患者在血象监测下继续治疗,其余均在硫唑嘌呤减量、停药或加用升白细胞药物后,血白细胞计数升至正常范围。2例粒细胞缺乏患者在使用粒细胞集落刺激因子后粒细胞恢复正常。2例贫血患者经停药及口服补铁药物治疗后血红蛋白恢复正常。

3 讨论

硫唑嘌呤作为免疫抑制剂,主要用于激素依赖或抵抗的克罗恩病患者的诱导缓解,以及缓解后的维持治疗,但该药物的不良反应也渐渐被大家所认识。本次研究是目前国内最大样本量的硫唑嘌呤治疗克罗恩病致骨髓抑制不良反应的分析报告,结果显示其骨髓抑制发生率为20.89%,主要包括白细胞减少、粒细胞缺乏、贫血。骨髓抑制在用药过程中的任何时间均可能出现,但更容易发生在早期,因骨髓抑制停药的患者占8.22%。同时发现联用5-氨基水杨酸患者及剂量增加 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者更容易出现骨髓抑制表现。

硫唑嘌呤是治疗克罗恩病的一线用药,国外报道其总不良反应发生率可达67.0%^[3],其中骨髓抑制是其最常见且最严重的不良反应^[4]。国外文献显示,硫唑嘌呤致骨髓抑制的累计发病率为8%,病死率1%,发生在用药13天~28年,但在开始数月内发生率较高^[5]。本次研究显示骨髓毒性发生率20.89%,高于文献报告,其发生时间于用药后1周~18月,42.62%发生在用药后1月内,8.19%发生在1年后,说明骨髓毒性大多早发,但也可迟发^[7],需临床医生引起重视。早期发生的骨髓抑制可能与硫唑嘌呤甲基转移酶基因多态性可能有关^[6]。根据基因多态性检测结果个体化用药,可以减少骨髓抑制不良反应的发生。

本次研究中部分患者在血象监测下继续治疗,部分患者加用升白细胞药物或减量后继续服用,有24例因不能耐受而停药,但停药后给予相应治疗后均能恢复正常,无致死病例,说明治疗量硫唑嘌呤致骨髓抑制大多为可逆性,且程度较轻,经停药或相应处理后可恢复^[8]。但小剂量硫唑嘌呤治疗同样可引起严重骨髓抑制,需引起重视。

本次研究统计显示联用5-氨基水杨酸和增加用药剂量者白细胞降低的风险增加,年龄大于60岁患者硫唑嘌呤致骨髓抑制风险增加,故对于硫唑嘌呤联合5-氨基水杨酸治疗且药物剂量 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者以及老年患者,更应该注意其白细胞减少的情况,防止严重骨髓抑制的发生。

参考文献

- 1 Loftusgg, Loftusev, Tremaine WJ, et al. The safety profile of azathioprine/6 mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease: A population-based study in Olmsted County Minnesota [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(9): S242.
- 2 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]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813.
- 3 Herfarth H, Tjaden C, Lukas M, et al. Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease [J]. Gut, 2006, 55(10): 1525-1526.
- 4 Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(7): 1783-1800.
- 5 Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(2): 331-342.
- 6 陶利萍, 曹倩, 刘健敏. 药物代谢遗传学检测在硫唑嘌呤治疗炎症性肠病中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(6): 517-519.
- 7 Von Ahsen N, Armstrong VW, Behrens C, et al. Association of inosine triphosphatase 94CA and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study [J]. Clin Chem, 2005, 51(12): 2282-2288.
- 8 刘硕, 秦颖. 硫唑嘌呤的不良反应及合理用药 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(7): 390.

(收稿日期 2018-02-23)

(本文编辑 蔡华波)