

氨磺必利致白细胞减少 1 例

庄红艳^{1,2} 刘珊珊^{1,2} 果伟^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 北京 100088; 2. 首都医科大学, 人脑保护高精尖创新中心)

关键词 氨磺必利; 白细胞减少; 药品不良反应

中图分类号: R971. +41 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2019)12-0839-02

1 病例资料

患者, 女, 26 岁。因“孤僻话少, 敏感多疑, 害怕见人 10 年, 复犯半年”于 2018 年 10 月 23 日首次入院。患者 15~16 岁开始不愿出门, 诉有人说自己坏话, 高中时学校有人“学自己”, 不敢正面看人。曾服用奋乃静、利培酮、奥氮平等药物治疗。2013 年起一直服用奥氮平 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 疗效可。2018 年下半年因出现皮疹不良反应, 将奥氮平减至 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 并逐渐停用。2018 年 9~10 月病情不稳定, “觉得身上一股力量往上冲”, 疑心大, 认为“别人说她坏话”, 门诊以“妄想状态”于 2018 年 10 月 23 日首次非自愿收入院。

患者自幼体健, 既往史无特殊, 无明显药物及食物过敏史。无吸烟、饮酒史, 无精神异常者家族史。入院体检: T 36.5°C , P 89 次/min, R 19 次/min, BP 115/75 mmHg。实验室检查: 白细胞计数(WBC) $5.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞计数(N) $3.10 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (62.00%), 嗜酸性粒细胞计数(E) $0.04 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (0.80%), 淋巴细胞计数(L) $1.53 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (30.60%), 红细胞计数(RBC) $4.45 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, 红细胞平均

通讯作者: 果伟 Tel: (010)58300250 E-mail: gggw@126.com

容量 89.4 fL, 血小板计数 $183 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

患者入院后予无抽搐电痉挛治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT), 同时予氨磺必利片(赛诺非制药有限公司, 批号: D2342) $0.2 g \cdot d^{-1}$ 对症治疗, 并逐渐加量。给予盐酸苯海索片(江苏天士力帝益药业有限公司, 批号: 201806292) $2 mg tid$ 预防锥体外系症状。10月30日氨磺必利加量至 $0.3 g \cdot d^{-1}$, 患者无不适主诉, 但仍不敢见人, 觉得自己的想法别人都知道了。11月2日氨磺必利加至 $0.4 g \cdot d^{-1}$, 当日 WBC $5.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $3.37 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者自觉有所好转, “往上冲的力量”消失, 自知力部分存在。11月9日氨磺必利剂量仍为 $0.4 g \cdot d^{-1}$, 复测 WBC $5.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $3.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者情感反应协调, 自知力部分存在。11月12日氨磺必利继续加量至 $0.6 g \cdot d^{-1}$ 。11月15日血常规危机值报告: WBC $2.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 均降至正常参考范围以下, 且数值较低。当日起给予利可君片 $20 mg tid$, 维生素 B₄ 片 $20 mg tid$ 及盐酸小檗胺片 $112 mg tid$ 。11月16日氨磺必利减量至 $0.5 g \cdot d^{-1}$ 。患者仍认为自己的想法别人都知道, 但较前稍有好转, 未见冲动躁闹行为。11月18日血常规: WBC $3.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 有所回升。患者接触好, 情绪尚平稳, 仍不敢见人, 但精神症状好转。11月22日继续给予氨磺必利 $0.5 g \cdot d^{-1}$, 同时对症服用前述升白药物, 11月22日血常规: WBC $7.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $5.39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 均回升至正常值范围内。患者情绪较前好转, 病情稳定。患者在院期间一直服用盐酸苯海索预防锥体外系症状, 控制良好。11月23日患者确诊为偏执性精神障碍, 并好转出院。

2 讨论

本例患者既往无药品不良反应史, 入院后给予氨磺必利治疗精神症状, 在缓慢加量的过程中, 患者 WBC 及 N 水平逐渐降至正常值以下。对症给予升白药物并将氨磺必利减量, WBC 及 N 水平逐步恢复正常。氨磺必利片说明书提示白细胞减少为该药已知的不良反应, 患者仅服用此一种药物对症治疗精神症状, 同时服用的盐酸苯海索片无白细胞减少相关不良反应。可排除原患疾病及混杂因素的影响。因此, 考虑该例氨磺必利所致白细胞减少的关联性评价为很可能。

氨磺必利为非典型抗精神病药物, 属于苯甲酰胺类衍生物, 可选择性地与边缘系统的多巴胺 D₂、D₃ 受体结合, 缓解精神分裂症阳性和阴性症状; 低剂量时, 主要阻断突触前多巴胺 D₂、D₃ 受体, 具有缓解阴性症状的作用^[1]。此外, 氨磺必利还具有改善患者情感障碍、认知功能的作用^[2,3]。氨磺必利口服消除半衰期约为 12 h, 常见的不良反应包括锥体外系反应、催乳素水平升高、体重增加等。该药说明书提示的血液系统不良反应中, 白细胞减少症发生率未知。国内文献报道 1 例氨磺必利引起白细胞减少^[4], 停用氨磺必利 1 周, 患者白细胞恢复正常。Pickard 等^[5]报道 1 例氨磺必利诱导粒细胞缺乏症, 1 例 47 岁女性患者因严重喉咙痛、吞咽困难及发热入院治疗, 当时唯一服用的药物是氨磺必利(已服用

2 年)。该患者 WBC $0.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 尽管给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 仍然存在中性粒细胞减少症。该患者的病毒血清学和自身免疫筛查均为阴性, 怀疑可能因氨磺必利导致粒细胞缺乏。停用氨磺必利, 每天给予 G-CSF, N 值回升为 $11.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者换用氟哌噻吨, 3 个月后随访, 全血细胞计数正常。

查阅大量国内外文献, 尚未见到氨磺必利引起白细胞减少相关的机制探讨。药源性白细胞减少的机制可能与药物抑制骨髓造血/损伤定向干细胞、抑制 DNA 合成等, 使生成粒细胞的环节受抑制, 从而使中性粒细胞减少^[6]。本例患者氨磺必利剂量加至 $0.6 g \cdot d^{-1}$ 时出现了白细胞减少, 考虑不良反应可能与药物剂量有关, 氨磺必利可能通过抑制蛋白质合成等途径影响细胞代谢及分裂, 即药物对骨髓造血细胞的直接毒性作用所致^[7]。

本例患者在氨磺必利剂量增加至 $0.6 g \cdot d^{-1}$ 时, WBC 与 N 值迅速下降, 虽然患者未出现头晕、疲倦、乏力等症状, 但仍应引起注意, 应及时监测患者血常规, 对症处理并减停相关药物。临床上, 对于首次服用氨磺必利的患者, 尤其需要谨慎, 药品说明书提示, 出现白细胞减少症等血液病征象, 需要立即进行血液学检查, 监测 WBC 与 N 值, 密切关注相关临床症状, 避免出现更严重的不良反应, 如粒细胞缺乏。如果出现药物诱导的粒细胞缺乏症的情况, 最重要的干预是停止致病药物^[8], 积极给予对症治疗, 最大限度降低感染的风险等。临床上应严格把握患者用药指征, 尽量减少抗精神病药物的联合使用, 密切监测实验室检查情况, 保证患者安全用药。

参 考 文 献

- 1 李国胜, 严明. 精神科常用药物手册[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2009: 127
- 2 王有斌. 氯氮平联合氨磺必利治疗难治性精神分裂症对照研究[J]. 临床心身医学杂志, 2016, 22(4): 71-73
- 3 吕小平, 邵婷, 周芳珍, 等. 氨磺必利联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症患者临床疗效观察[J]. 内科. 2019, 14(2): 211-214
- 4 梁瑞华, 段妮. 氨磺必利致白细胞减少 1 例[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(1): 22
- 5 Pickard L, Fordham N, Koh M. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report[J]. Ann Hematol, 2016, 95(7): 1193-1195
- 6 王秋艳, 庄红艳, 果伟, 等. 富马酸喹硫平片致白细胞减少症 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(6): 419-420
- 7 庄红艳, 刘珊珊, 果伟, 等. 我院 21 例利培酮致白细胞减少的不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1052-1055
- 8 Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, et al. Post-graduate haematology [M]. 6th ed. London: Wiley-Blackwell, 2011: 313-318