

# 精神分裂症合并周期性血小板减少症1例

易鹏程<sup>1</sup>, 夏夏怡<sup>2</sup>, 戴天刚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>象山县第三人民医院精神科, 浙江 宁波

<sup>2</sup>象山县第三人民医院检验科, 浙江 宁波

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月28日

## 摘要

周期性血小板减少症是一种以血小板数量周期性波动, 发作及间隔时间均有一定的规律性的疾病。在合并抗精神病药物使用的基础上, 容易被误诊为药物副作用导致血小板减少。本例报告一例精神分裂症合并周期性血小板减少症的病例, 并复习文献, 供临床参考。

## 关键词

周期性血小板减少症, 精神分裂症, 抗精神病药物

# Schizophrenia Complicated with Cyclic Thrombocytopenia: A Case Report

Pengcheng Yi<sup>1</sup>, Xiayi Xia<sup>2</sup>, Tiangang Dai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Xiangshan Country, Ningbo Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, The Third People's Hospital of Xiangshan Country, Ningbo Zhejiang

Received: May 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 19<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Cyclic thrombocytopenia is a disease with periodic fluctuations in the number of platelets and certain regularity in attack and interval. On the basis of combined use of antipsychotics, it is easy to be misdiagnosed as thrombocytopenia caused by drug side effects. This case reports a case of schizophrenia complicated with periodic thrombocytopenia, and reviews the literature for clinical

reference.

## Keywords

Periodic Thrombocytopenia, Schizophrenia, Antipsychotics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

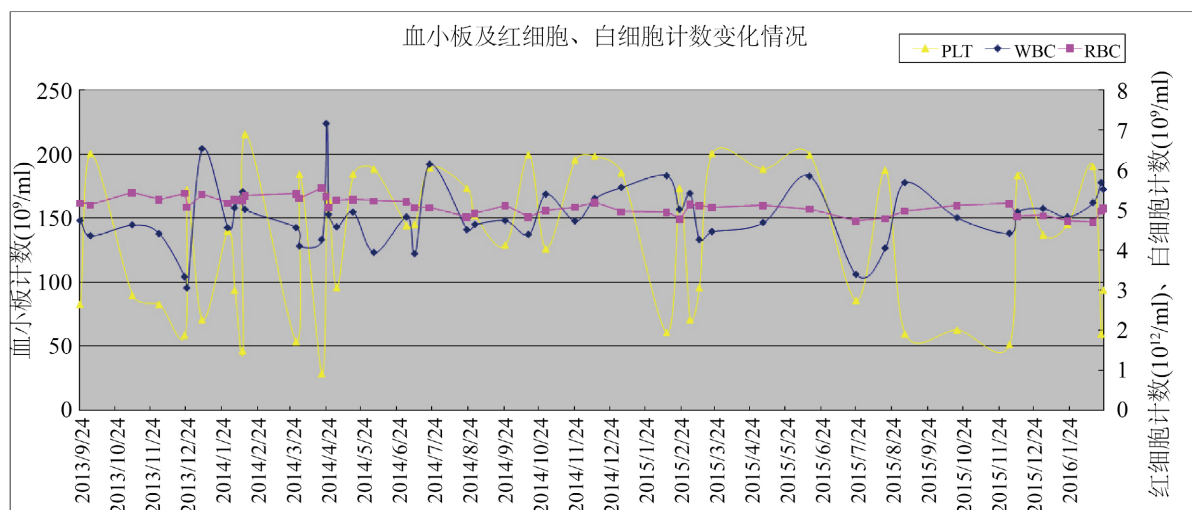
精神分裂症[1]是一类发病机制不明的疾病,服用抗精神病药物治疗时间长,部分药物会给患者身体造成较大的影响,定期监测血常规、肝肾功能十分有必要。常用抗精神病药物如氯氮平[2]、奥氮平[3]、利培酮[4]、喹硫平[5]等引起的血小板减少都有报道,并且抗精神病药物治疗往往时间较长,产生的药物副作用可能持续存在。周期性血小板减少症(Cyclic thrombocytopenia, CTP)是一种以血小板数量周期性波动,发作及间隔时间均有一定的规律性的疾病,临床较为少见[6]。当长期使用其他药物的时候合并周期性血小板减少,容易误诊为药物的副作用。

现报道一例精神分裂症合并周期性血小板减少资料,并进行文献复习,以提高对周期性血小板减少的病因、发病机制探讨,减少临床误诊。

## 2. 病例资料

陆某,男性,45岁,因“胡语、行为异常反复发作23年,再发1月”于2013年9月入院,入院时体格检查:BP:114/84 mmHg, P:76次/分, R:20次/分, T:36.5℃,神志清晰,皮肤黏膜无黄染,无皮肤及粘膜皮下出血点、瘀点瘀斑,心肺听诊无殊,腹部平软,肝脾肋下未触及,神经系统病理性阴性。精神检查:意识清晰,接触交谈合作,未引出幻觉及妄想症状,思维贫乏,主动言语量较少,情感反应平淡,面部表情变化少,对周围人及事物关心关注少,意志活动减退,行为怪异,经常莫名其妙笑、走路时对地指指点点,记忆智能基本正常,自知力无。辅助检查:头颅CT未见异常;肝胆胰脾双肾彩超未见异常;视频脑电图未见异常。入院诊断“精神分裂症”,给予利培酮片4 mg/d治疗。

2013-9-24入院时血常规示PLT:  $83 \times 10^9/L$ 、给予利可君片20 mg tid治疗,10-3PLT:  $200 \times 10^9/L$ 、11-8 PLT:  $90 \times 10^9/L$ 。当时考虑为药物副作用,停用利培酮片,改用阿立哌唑口腔崩解片30 mg/d治疗,12-1 PLT:  $83 \times 10^9/L$ ; 12-23 PLT:  $59 \times 10^9/L$ ;当时给予IL-11 3 mg IH qd治疗3天后恢复到  $131 \times 10^9/L$ ,但其后再次下降至  $58 \times 10^9/L$ ,继续给予利可君片20 mg tid治疗,其后回升至  $220 \times 10^9/L$ ;但14-3-15复查降至  $50 \times 10^9/L$ ,停用阿立哌唑口腔崩解片,改用齐拉西酮片160 mg/d治疗并给予IL-11 3 mg IH qd治疗3天后回升至  $180 \times 10^9/L$ ,4-24复查降至  $20 \times 10^9/L$ ;停用齐拉西酮片,给予IL-11 3 mg IH qd治疗3天,改用奥氮平片20 mg/d治疗,4-28血小板  $180 \times 10^9/L$ ;5-10降至  $99 \times 10^9/L$ ,未做处理,维持奥氮平片20 mg/d、利可君片20 mg tid治疗,以后基本维持在  $100 \sim 200 \times 10^9/L$ 之间。15-1-30突然下降至  $56 \times 10^9/L$ ,未作处理2-7复查恢复至  $158 \times 10^9/L$ ,2-13复查为  $60 \times 10^9/L$ ,2-20恢复为  $100 \times 10^9/L$ ;其后稳定在在  $180 \sim 200 \times 10^9/L$ ;15-7-24下降至  $78 \times 10^9/L$ ,无特殊处理后8-10后复查恢复至  $200 \times 10^9/L$ ;8-30有下降至  $55 \times 10^9/L$ ,无特殊处理,至15-11-28均维持在  $55 \sim 65 \times 10^9/L$ ;12-10恢复至  $180 \times 10^9/L$ ,至16-1-1均在  $140 \sim 180 \times 10^9/L$ 之间;2-2复查下降至  $56 \times 10^9/L$ 。3-3日复查恢复至  $120 \times 10^9/L$ 。



### 3. 讨论

CTP 是一种罕见的血液系统疾病, 临床特征为周期性血小板减少与血小板增多, 血小板数在一定范围内波动, 谷值与峰值间隔有一相对的规律性。可出现不同程度的出血倾向[7]。由于 CTP 有一些临床特征与 ITP 相似, CTP 患者常误诊为原发免疫性血小板减少症[8] (primary immunologic thrombocytopenic purpura, ITP), 不少患者被误诊为 ITP 并接受包括皮质类固醇、血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗和脾切除术的治疗, 随后血小板计数短暂增加, 不久后再次出现血小板减少, 这被错误地归因于不可避免的“复发”而再次治疗, 造成较大的疾病负担和痛苦, 因此, 当诊断 CTP 时需注意与 ITP 相鉴别。

CTP 可以通过频繁的血小板计数监测来诊断, 这揭示了周期性血小板循环的典型模式。有学者通过数学建模的方式来鉴别 CTP 和 ITP, 建议可以通过规律的监测血小板计数(如每周 3~4 次, 持续 2~3 周), 使用傅里叶分析或者 Lomb Scargle 周期图等数学方向确定血小板计数周期性的统计显著性[9]。

CTP 的出血表型通常是轻微的, 包括血小板计数处于最低点时的皮肤黏膜出血, 其他部位可能会发生严重出血, 但很少见。一些患者对环孢素 A 或达那唑有反应, 但大多数患者对任何治疗均无反应。CTP 可能与血液恶性肿瘤或甲状腺疾病有关。然而, 即使在多年之后, 也会发生自发缓解[10]。

在一项包括 55 例的 CTP 的临床症状的综述[8]中提出, CTP 更多见于女性, 发病的中位年龄为 35 岁, 大多数(85%)患者报告了轻微的皮肤黏膜症状, 如牙龈出血、鼻出血、皮疹、瘀斑或轻度血尿; 1 例发生了颅内出血。在这些病例中, 无论血小板减少程度如何, CTP 在就诊时均被忽略, 从 ITP 到 CTP 的诊断的中位时间为 24 个月(范围 1~420 个月); 而在其随访的过程中, 5 年随访以上的 13 人中, 病死 1 例, 带病存活 10 例, 无病存活 2 例。这也提示 CTP 的症状多数轻微, 但可能少数存在致命性出血, 缓解率相对较高, 自然预后相对较好。

而在另一项包括了 9 例 CTP 的观察性研究[11]中发现, 在其中的 8 例 CTP 患者均为女性, 且都有甲状腺疾病, 虽然考虑甲状腺疾病可能与 CTP 有关, 但是并没有通过相关的甲状腺功能指标进行相关性分析; 在评估血小板和血小板生成素的相关性时, 发现两者存在较强的负相关(Spearman 相关系数  $r = -0.92$ ), 这也提示将来可以通过对甲状腺疾病相关指标及血小板生成素来研究 CTP 的发病机制及影响因素。

在之前的所报告的 CTP 病例中, 这种血细胞的波动情况几乎只出现在血小板中, 而不出现在白细胞和红细胞中[12], 但最近也有个别的报告也有发现中性粒细胞和血小板计数同步变化的案例[13]。在本案例中, 也用图形的形式呈现了血小板、红细胞、白细胞的变化曲线图, 发现红细胞和白细胞计数变化不大, 只有血小板呈现周期性波动情况。有学者[14]研究认为, CTP 的发生原因主要是对血小板生成素受

体的干扰或破坏, 以及其他过程的继发性变化, 包括免疫介导的血小板破坏、巨核细胞缺乏和血小板生成失败。

本例病例在起初发病时因有合并使用抗精神病药物治疗, 考虑可能为药物副作用引起血小板减少, 但其后 3 年时间内换用多种抗精神病药物, 并使用升血小板药物的同时, 仍有间断出现周期性血小板下降。后考虑可能为 ITP, 但同时期的红细胞、白细胞及粒细胞均未见明显下降, 骨髓涂片也未见明显异常表现。换用奥氮平片后有一年的时间血小板计数相对保持稳定, 波动在参考范围内。2015 年后即再次出现不明原因血小板下降, 未予特殊处理后 1 个月后血小板自行恢复正常; 约 3 个月后血小板再次不明原因下降, 其后未经特殊处理可能基本维持在相对稳定的状态。在治疗期间, 药物的供应商、生产批次无变化, 但是血小板仍有周期性变化, 也提示 CTP 的诊断从发现到明确诊断时间较长, 仍需要排除众多可能的影响因素, 如身体健康状况、药物种类及工艺、生活环境甚至饮食因素等。

CTP 发病原因及病理机制仍然不清[8] [10] [15], 目前主要认为与周期性的血小板生成和/或破坏的变化有关。包括以下几种可能的病因及发病机制[15] [16]: ① 巨核细胞数的周期性变化。② 血清 TPO 水平变化。③ 巨核细胞在对 TPO 新陈代谢的调控中的重要的作用。④ 与自身免疫有关。⑤ 大颗粒淋巴细胞疾病导致周期性血小板减少。⑥ 随月经周期变化。

本例患者为男性精神分裂症患者, 不存在月经周期性失血等因素造成的血小板改变, 目前检查也未发现自身免疫性疾病依据, 甲状腺功能也未发现明显异常。限于本院条件, 无法进行流式细胞术、PCR 等检验方法。在其后的门诊随访中, 未能定期继续监测血小板变化情况, 甚为可惜。

#### 4. 结论

通过对本病例的研究, 也提示精神科医生在关注精神疾病治疗的同时也应注意对躯体疾病的监测, 打破精神疾病诊断“一元论”的惯性思维模式, 在考虑精神疾病的同时也关注躯体疾病的治疗。

#### 参考文献

- [1] Ren, J. and Zhang, C. (2021) Rethinking Olanzapine Therapy for Schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, **62**, Article ID: 102741. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102741>
- [2] Kate, N., Grover, S., Aggarwal, M., Malhotra, P. and Sachdeva, M.S. (2013) Clozapine Associated Thrombocytopenia. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **4**, 149-151. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.110913>
- [3] Cruz, M.D. and Danoff, R. (2017) Thrombocytopenia and Spontaneous Intracranial Hemorrhage after Olanzapine Therapy. *The Journal of the American Osteopathic Association*, **117**, 473-475. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.092>
- [4] Saxena, S.K., Dwivedi, A.K., Timothy, A., Mani, R., Sharma, S., Sharma, S. and Ratna, S. (2021) Risperidone-Induced Thrombocytopenia in a Case of Psychosis and Neuroendocrine Tumor: A Case Report. *Indian Journal of Psychiatry*, **63**, 311-312. <https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.488.20>
- [5] Shankar, B.R. (2007) Quetiapine-Induced Leucopenia and Thrombocytopenia. *Psychosomatics*, **48**, 530-531. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.6.530>
- [6] Kyrle, P.A. and Eichinger, S. (2021) How I Manage Cyclic Thrombocytopenia. *Blood*, **137**, 178-184. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008218>
- [7] Oyenuga, M., Onyechi, A., Sartaj, S., Patel, R. and Sinha, J. (2022) Cyclic Thrombocytopenia: A Rare Cause of Recurrent Thrombocytopenia. *Cureus*, **14**, e22525. <https://doi.org/10.7759/cureus.22525>
- [8] Go, R.S. (2005) Idiopathic Cyclic Thrombocytopenia. *Blood Reviews*, **19**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2004.05.001>
- [9] Langlois, G.P., Arnold, D.M., Potts, J., Leber, B., Dale, D.C. and Mackey, M.C. (2018) Cyclic Thrombocytopenia with Statistically Significant Neutrophil Oscillations. *Clinical Case Reports*, **6**, 1347-1352. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1611>
- [10] Reimann, H.A. (1971) Haemocytic Periodicity and Periodic Disorders: Periodic Neutropenia, Thrombocytopenia, Lymphocytosis and Anaemia. *Postgraduate Medical Journal*, **47**, 504-510. <https://doi.org/10.1136/pgmj.47.549.504>
- [11] Steinbrecher, O., Mitrovic, M., Eischer, L., Šinkovec, H., Eichinger, S. and Kyrle, P.A. (2020) Clinical and Laboratory

- 
- Characteristics of Cyclic Thrombocytopenia: An Observational Study. *Haematologica*, **105**, e198-e201. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.237909>
- [12] Apostu, R. and Mackey, M.C. (2008) Understanding Cyclical Thrombocytopenia: A Mathematical Modeling Approach. *Journal of Theoretical Biology*, **251**, 297-316. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.11.029>
- [13] Langlois, G.P., Arnold, D.M., Potts, J., Leber, B., Dale, D.C. and Mackey, M.C. (2018) Cyclic Thrombocytopenia with Statistically Significant Neutrophil Oscillations. *Clinical Case Reports*, **6**, 1347-1352. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1611>
- [14] Langlois, G.P., Craig, M., Humphries, A.R., Mackey, M.C., Mahaffy, J.M., Bélair, J., Moulin, T., Sinclair, S.R. and Wang, L. (2017) Normal and Pathological Dynamics of Platelets in Humans. *Journal of Mathematical Biology*, **75**, 1411-1462. <https://doi.org/10.1007/s00285-017-1125-6>
- [15] Kojima, K., Fujii, N., Omoto, E., Nose, S., Yoneyama, M., Sugii, Y., Hiramatsu, H., Chikatsune, M., Sato, M., Takata, S., Itoshima, T. and Tanimoto, M. (2003) Cyclic Thrombocytopenia and Polycythemia Vera. *Annals of Hematology*, **82**, 61-63. <https://doi.org/10.1007/s00277-002-0580-2>
- [16] 邓家栋. 临床血液学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1985: 945.