

羟苯磺酸钙治疗慢性肾脏病致粒细胞缺乏一例

钱一苇¹, 刘雷^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

Email: *liuleishennei@163.com

收稿日期: 2021年7月2日; 录用日期: 2021年7月28日; 发布日期: 2021年8月5日

摘要

本文报道一例服用羟苯磺酸钙后出现粒细胞缺乏(agranulocytosis)的案例。患者,女,37岁,临床表现为慢性肾脏病和粒细胞缺乏,完善相关检查排除其他诱因,考虑粒缺与服用羟苯磺酸钙有关。给予升白细胞、抗感染等治疗后,粒细胞恢复至正常。

关键词

羟苯磺酸钙, 粒细胞缺乏, 慢性肾脏病

A Case of Agranulocytosis Induced by Chronic Renal Disease Treated with Calcium Dobesilate

Yiwei Qian¹, Lei Liu^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Email: *liuleishennei@163.com

Received: Jul. 2nd, 2021; accepted: Jul. 28th, 2021; published: Aug. 5th, 2021

Abstract

We report a case of granulocytosis after taking calcium hydroxybenzosulfonate. The patient, a 37-year-old female, presented with chronic nephropathy and granulocytosis, perform relevant

*通讯作者。

tests to exclude other causes, and consider that the agranulocytosis is related to the use of calcium hydroxybenzosulfonate. After treated with leukocyte increase and anti-infection, the patient's granulocytes returned to normal.

Keywords

Calcium Dobesilate, Agranulocytosis, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2021 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. 病历介绍

患者, 女, 37岁, 因“泡沫尿3年余, 肾功能异常1月余, 发热3天”入院。患者3年前无明显诱因出现小便中泡沫增多, 后于2020年12月10日就诊于我院, 以“慢性肾衰竭”收入院, 给予利尿消肿、羟苯磺酸钙胶囊改善循环、促进造血等治疗, 考虑患者肾功能已经进展至尿毒症期, 于12月13日行动静脉内瘘术。于12月15日出院, 出院主要诊断为“慢性肾衰竭(尿毒症期) 肾性贫血 肾性高血压 肺动脉高压”等。院外于12月27日门诊查白细胞 $6.05 \times 10^9/L$ 。

本次入院查体 T 36.9°C, P 98次/min, R 21次/min, BP 173/102 mmHg。贫血貌, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 左前臂动静脉内瘘处可触及震颤, 双下肢无水肿。血常规: 红细胞 $3.42 \times 10^{15}/L$, 血红蛋白 89 g/L, 血小板 $155 \times 10^9/L$, 白细胞 $0.92 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 13%, 中性粒细胞计数 $0.12 \times 10^9/L$; 肾功能: Cr 932.5 $\mu\text{mol}/L$, 尿素 39.4 mmol/L; D-二聚体: 12.8 mg/L; BNP 442 pg/ml; 血沉 101 mm/H; 降钙素原 0.956 ng/ml; 合胞病毒、腺病毒抗体阳性; 肺炎支原体 IgM 弱阳性; 肺炎衣原体-IgM 阳性。既往“高血压病”病史多年, 平素控制血压欠佳; 曾行“剖宫产术”。否认药物、食物过敏史。入院后给予硝苯地平缓释片、碳酸氢钠、促红素、重组人粒细胞刺激因子注射因子(200 ug, 后从01.12~01.24给予G-CSF 300 ug qd)等治疗, 第二天患者体温 37°C, 伴四肢乏力、纳差, 偶有恶心、呕吐。考虑患者粒细胞缺乏, 抵抗力差, 升级抗生素为美罗培南 0.5 g q8h。1月12日胸部CT: 1) 双侧胸腔积液 2) 双肺炎 3) 腹腔积液, 1月15日骨髓穿刺结果回示: 粒细胞浆明显增多粗大, 铁染色示内铁减少。1月17日根据抗感染疗程, 完成今日治疗后停用美罗培南。1月20日, 复查胸部CT: 1) 双侧多发高密度, 符合肺水肿CT表现; 2) 双侧胸腔积液, 结合会诊结果, 考虑患者粒细胞缺乏未能有效缓解, 需继续加强抗感染治疗, 予以美罗培南 0.5 g q8 抗感染治疗。1月23日, 患者晚间突发憋喘、大汗, 难以平卧, 查体: 血压 181/113 mmHg, 憋喘貌, 端坐位, 可闻及湿罗音, 考虑急性左心衰, 给予强心、平喘、扩冠、降压等治疗, 好转。1月24日, 患者持续粒细胞缺乏与血液科会诊商议后, 转入血液科进一步治疗。1月25日患者重度粒细胞缺乏, 免疫力差, 胸部CT提示, 侵袭性肺曲霉病, 经过药剂科会诊评估后, 加用卡泊芬净 50 mg qd 盖念珠菌、替加环素首剂 100 mg 维持 50 mg q12 加强抗感染治疗, 1月28日骨髓形态学: 粒细胞缺乏, 巨核细胞产板不良, 红系增生显著, 骨髓内外铁缺乏, 考虑缺铁性贫血, 浆细胞偏高。流式抗原: 未见可疑异常幼稚细胞。胸部CT: 1) 双侧少许高密度影(考虑肺水肿) 2) 双侧胸腔积液, 考虑感染、胸腔积液好转, 暂停用替加环素。1月30日白细胞 $62.78 \times 10^9/L$, 考虑与升白药物有关, 停用相关药物, 胸 + 全腹CT: 1) 双侧少许高密度影; 2) 双侧胸腔积液等。未提示恶性病变。住院期间, 间断发热, 2月1日后体温持续保持正常, 未再发热。2月3日白细胞 $61.45 \times 10^9/L$,

患者要求出院, 目前无明显不适, 肺水肿、胸腔积液明显好转, 白细胞高考虑长效升白作用, 随办理出院。后续院外三次门诊复查, 均处于正常范围内。2月19日白细胞 $3.96 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $2.82 \times 10^9/L$; 3月21日, 白细胞 $5.27 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $3.36 \times 10^9/L$; 4月14日白细胞 $4.27 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $2.29 \times 10^9/L$ (入院以来粒细胞数值变化见图 1)。

	白细胞	中性粒细胞
1月10日	0.92	0.12
1月12日	1.26	0.79
1月14日	2.4	1.14
1月16日	2.52	1.2
1月18日	1.24	0.57
1月20日	0.8	0.09
1月21日	0.54	0.04
1月22日	0.84	0.04
1月23日	0.88	0.04
1月24日	0.4	0.01
1月25日	0.27	0.01
1月26日	0.74	0.03
1月28日	6.12	2.76
1月30日	62.78	47.81
1月31日	93.73	77.75
2月2日	61.45	49.35
2月19日	3.96	2.82
3月21日	5.27	3.36
4月14日	4.27	2.29

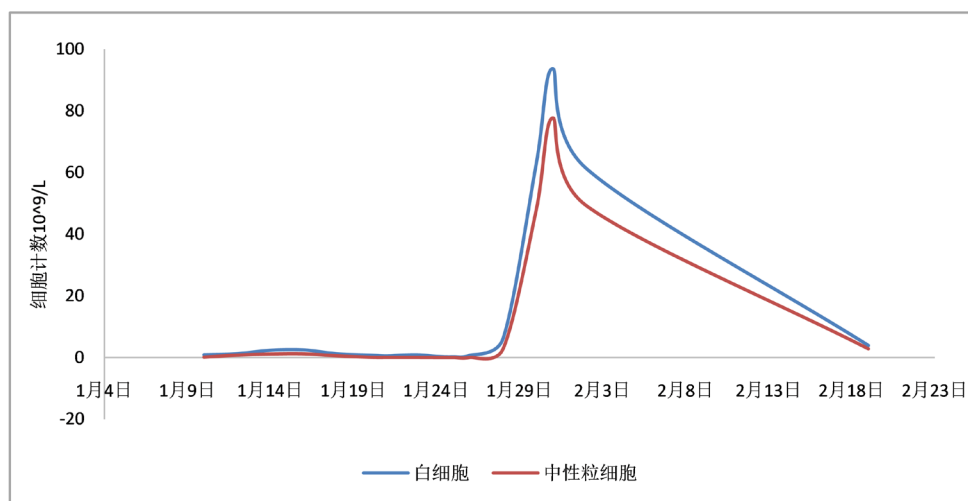


Figure 1. Changes in leukocyte and granulocyte data after treatment for agranulocytosis

图 1. 粒细胞缺乏治疗后的白细胞和粒细胞数据的变化

2. 讨论

中性粒细胞是人体血液中含量最丰富的白细胞, 它作为一种天然的免疫细胞, 在人的先天性免疫应答中起着必不可少的作用。当中性粒细胞的绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时候, 称之为粒细胞缺乏症, 这个

概念于 1922 年首次被提出。在疾病的初期, 病人可能缺乏典型的表现, 随着病情不断加重, 典型的症状表现为发烧、寒颤、咽喉疼痛、肌肉关节疼痛等, 如果缺乏及时的治疗, 可能会出现重症感染、败血症, 甚至感染性休克[1], 老年患者临床表现往往更重, 预后往往更差。患病率随着患者年龄的增长而增加, 可能与老年人服用过多的药物及肾功能的下降有关[2]。G-CSF 治疗可促进中性粒细胞的恢复。相比遗传因素引起的粒细胞缺乏, 后天获得性所致的更为常见。按照粒细胞缺乏发病的机制, 可以分为生成不足、破坏增加和分布异常三大类。这里主要讨论由非化疗药物所致的粒细胞缺乏。导致粒细胞缺乏风险较高的药物包括部分抗生素(β -内酰胺类、磺胺类)、柳氮磺吡啶、抗甲状腺药物、精神类药物(氯氮平)、抗血小板药物(噻氯匹定)、非甾体类抗炎药(安乃近)等[3]。不同药物所致的粒细胞缺乏机制不甚相同, 大致有以下两种: 1) 针对中性粒细胞的自身免疫反应; 2) 药物对粒系前体细胞的直接或间接毒性作用[4]。前种机制发病较为突然, 且症状较为明显; 后者症状相对隐匿。在临床工作中, 确诊患者存在粒细胞缺乏时, 应该立即停用可能相关的药物, 并给予升白药物治疗, 对于老年患者, 更应按时间顺序仔细询问患者用药史, 以便更好地排除可疑药物, 后续患者出现重症感染、败血症时, 应尽早给予高级广谱抗生素治疗, 如果发热持续不缓解, 可经验性地给予抗真菌药物[5]。我院在此例患者的治疗过程中, 给予了美罗培南、替加环素等治疗, 并在长期发热怀疑合并真菌感染后, 加用了卡泊芬净。

羟苯磺酸钙是一种人工合成的具有抗氧化、抗炎、降低毛细血管通透性、抗血小板[6]等功能的血管保护药物, 化学名称为 2,5-二羟基苯磺酸钙 - 水合物。临床上广泛用于治疗微血管病变, 特别是糖尿病视网膜病变、慢性肾脏病、慢性静脉曲张、痔疮等。其药物不良反应有药物疹、胃肠道反应、药物热、粒缺等。

随着我国慢性肾脏病患者逐渐增加, 羟苯磺酸钙也广泛用于治疗 CKD。肾功能不全的进展与肾脏纤维化以及肾小管周围的毛细血管损伤密切相关, 肾脏微血管的损伤能够引起局部肾组织缺血、缺氧, 从而导致氧化应激, 继而加重肾脏损伤。有效地维持肾微血管的数量与功能可改善肾脏的病理变化, 延缓慢性肾脏病的进展[7] [8]。而羟苯磺酸钙具有改善微循环, 从而延缓肾脏纤维化进展的作用[9]。刘晓城[10]等给患者在常规治疗的基础上加用羟苯磺酸钙可降低 ckd 患者的血肌酐、尿素氮、尿酸; 国内也有报道指出羟苯磺酸钙对马兜铃酸肾病、高血压肾病患者有一定的治疗效果[11] [12]。

近些年来, 国内有关于羟苯磺酸钙所致粒细胞缺乏的相关报道较少, 最近的报道是一名糖尿病视网膜病变患者服用羟苯磺酸钙后出现粒细胞缺乏的案例, 该患者两次出现因使用羟苯磺酸钙后出现粒细胞缺乏, 均给予抗感染、G-CSF 升白治疗后恢复正常[13]。一个年份较远的, 在西班牙进行的 RCT 实验, 其结果证实了使用羟苯磺酸钙发生粒细胞缺乏的风险是未使用的 25 倍, 后续升白治疗起效, 至少需要 7 天的疗程, 多则数年, 期间并无患者死亡, 且 2 名再次因服用羟苯磺酸钙所致粒缺的患者, 潜伏期为 30 和 55 天, 该试验认为羟苯磺酸钙的作用机制来自于骨髓的直接毒性作用[14], 患病风险与年龄及暴露时间有关: 随着患者年龄增加, 患病率风险越高; 当规律服用药物达 30 天或以上时, 患病率的风险越高[15]。

本案例的患者(12 月 10)服用羟苯磺酸钙(上海朝晖药业有限公司, 国药准字 H200300088) 0.5 g tid 后 32 天后出现粒细胞缺乏伴发热, 停用羟苯磺酸钙, 同时第二天给予 G-CSF 升白治疗。在给予 G-CSF 治疗 17 天, 粒细胞水平恢复正常。查阅药物说明书中不良反应包括粒细胞缺乏, 符合该药物已知不良反应。该患者患病期间特点如下: 1) 服用羟苯磺酸钙所致粒缺的潜伏期为 32 天。2) 停用羟苯磺酸钙且给予 G-CSF 后, 粒细胞计数先是小幅上升, 随后持续降低, 直到使用 16 天后粒细胞计数才逐渐上升。3) 患者治疗期间由于粒缺, 出现重症肺炎, 甚至脓毒血症, 且伴有心功能不全表现。尽管羟苯磺酸钙在症状明显前已经停用, 患者仍出现了严重感染及心功能不全的症状。

粒细胞缺乏对病人产生的严重后果, 在临床中不容小觑。患者首要病因为慢性肾衰竭, 为了改善肾脏微循环, 延缓肾衰竭进展, 给予了羟苯磺酸钙胶囊, 用药后续出现了粒细胞缺乏, 给病人带来了不可

预知的风险, 需要引起临床医师的重视。因此, 今后对服用羟苯磺酸钙的患者, 临床医师在住院期间应告知患者出现粒细胞缺乏的风险, 并且嘱托患者院外定期复查血常规, 及早发现并确诊, 一旦明确, 立刻停止使用该药物, 并尽早给予 G-CSF 升白治疗。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Curtis, B.R. (2014) Drug-Induced Immune Neutropenia/Agranulocytosis. *Immunohematology*, **30**, 95-101. <https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-103>
- [2] Andres, E. and Maloysel, F. (2008) Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis or Acute Neutropenia. *Current Opinion in Hematology*, **15**, 15-21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
- [3] Andres, E. and Mourot-Cottet, R. (2017) Non-Chemotherapy Drug-Induced Neutropenia—An Update. *Expert Opinion on Drug Safety*, **16**, 1235-1242. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1376645>
- [4] Lorenzo-Villalba, N., et al. (2020) Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 1808. <https://doi.org/10.3390/jcm9061808>
- [5] Keller, O. and Mourot, R. (2014) Drug-Induced Agranulocytosis in Elderly Patients: Diagnosis and Management of Life-Threatening Infections and Septic Shock. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*, **2**, 191. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000191>
- [6] 张成珍, 张玉侠. 羟苯磺酸钙的应用进展[J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1181-1184.
- [7] Liu, J., Li, S. and Sun, D. (2019) Calcium Dobesilate and Micro-Vascular Diseases. *Life Sciences*, **221**, 348-353. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.023>
- [8] Wang, Y., Zuo, B., Wang, N., Li, S., Liu, C. and Sun, D. (2020) Calcium Dobesilate Mediates Renal Interstitial Fibrosis and Delay Renal Peritubular Capillary Loss through Sirt1/p53 Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110798. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110798>
- [9] 赵霞, 张玉侠. 改善肾脏微循环延缓肾纤维化的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(11): 1031-1033.
- [10] 刘晓城, 吕永蔓, 金晓冰, 曾红兵, 高虹宇. 羟苯磺酸钙治疗慢性肾功能不全的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(22): 48-49.
- [11] 郭伟, 冯江敏, 李小妹. 羟苯磺酸钙治疗慢性马兜铃酸肾病实验研究和临床观察[J]. 当代医学, 2009, 15(6): 114-115.
- [12] 王雪春, 刘先英, 刘玲. 羟苯磺酸钙对高血压早期肾损害的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 1126-129.
- [13] 叶小珍, 卢斌, 彭丽, 杜宏, 邵加庆. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变患者致粒细胞缺乏一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 145-146.
- [14] Ibañez, L., Ballarin, E., Vidal, X. and Laporte, J.R. (2000) Agranulocytosis Associated with Calcium Dobesilate Clinical Course and Risk Estimation with the Case-Control and the Case-Population Approaches. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 763-767. <https://doi.org/10.1007/s00228000190>
- [15] Zapater, P., Horga, J.F. and Garcia, A. (2003) Risk of Drug-Induced Agranulocytosis: The Case of Calcium Dobesilate. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **58**, 767-772. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0550-6>