

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.025

# 硫唑嘌呤致克罗恩病患者白细胞减少药学监护实践\*

樊莉, 顾鹏, 杨丽, 张蓉<sup>△</sup>

(陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨临床药师在硫唑嘌呤致药源性白细胞减少症个体化治疗和用药监护中的作用。方法 临床药师参与1例克罗恩病患者服用硫唑嘌呤后致白细胞减少的药学监护实践,判断可疑药物与该不良反应间的关系,协助临床医师调整药物治疗方案。结果 临床药师及时评估与处理药品不良反应,并根据基因多态性检测和病情变化协助医师调整用药方案,提供个体化药学服务,提高治疗依从性和临床疗效。结论 临床药师实施恰当的药学监护,有助于建立个体化治疗方案,促进临床用药的有效性及安全性。

**关键词:**硫唑嘌呤;克罗恩病;白细胞减少;临床药师;药学监护;个体化治疗方案

中图分类号:R969.3;R971\*.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)01-0093-03

## Pharmaceutical Care of Azathioprine-Induced Leukopenia in a Patient with Crohn's Disease

FAN Li, GU Peng, YANG Li, ZHANG Rong

(The Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing, China 400037)

**Abstract: Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in individualized treatment and pharmaceutical care of azathioprine-induced leukopenia (AIL). **Methods** The clinical pharmacist participated in the pharmaceutical care of AIL in a patient with Crohn's disease, judged the correlation between the suspicious drug and the adverse reaction, and assisted the clinician to adjust the medication plan. **Results** Clinical pharmacists could evaluate and deal with adverse drug reactions in time, and assist clinician to adjust the medication plan according to the detection of gene polymorphism and the changes of disease condition, provide individualized pharmaceutical care, and improve treatment compliance and clinical efficacy. **Conclusion** The implementation of appropriate pharmaceutical care by clinical pharmacists is helpful to establish an individualized treatment plan and promote the effectiveness and safety of the clinical medication.

**Key words:** azathioprine; Crohn's disease; leukopenia; clinical pharmacist; pharmaceutical care; individualized treatment plan

克罗恩病(CD)属于一种炎性肠病(IBD),近年来发病率上升较快,其发病机制尚不明确。目前,CD的治疗存在较大困难,药物治疗通常分为诱导缓解和维持治疗2个阶段。免疫抑制剂特别是硫唑嘌呤(AZA)虽可实现激素减停及维持疾病长期缓解,在CD的临床治疗中占有重要地位,但硫唑嘌呤常出现难以耐受的不良反应,若处置不当会限制其临床应用,甚至导致不良后果。本研究中报道了临床药师参与1例CD患者使用硫唑嘌呤致白细胞减少的典型病例药学监护。现报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,33岁,身高159 cm,体质量46 kg。2年前无明显诱因出现脐周间歇性隐痛,伴发肛周包块,长期口服美沙拉嗪治疗,疗效不佳,后因症状加重入院治疗,行肠镜、病理及影像学检查并排除肠结核等疾病,诊断为“克罗恩病”。入院体格检查示,血常规C反应蛋白(CRP)33.3 mg/L,白细胞计数(WBC)6.58 × 10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞计数(NEUT)4.66 × 10<sup>9</sup>/L,血红蛋白(HGB)116 g/L,血小板计数(PLT)317 × 10<sup>9</sup>/L,红细胞沉降率(ESR)34.00 mm/h,予“泼尼松片40 mg, po, qd; 硫唑嘌呤片50 mg, po, qd”治疗,症状缓解后出院。出院12 d,复查血常规示,CRP 5.1 mg/L, WBC 4.02 × 10<sup>9</sup>/L, NEUT

2.5 × 10<sup>9</sup>/L, HGB 111 g/L, PLT 280 × 10<sup>9</sup>/L; 出院19 d,复查血常规示,CRP 5.0 mg/L, WBC 3.4 × 10<sup>9</sup>/L, NEUT 2.24 × 10<sup>9</sup>/L, HGB 108 g/L, PLT 186 × 10<sup>9</sup>/L。临床药师建议行NUDT15基因多态性检测,结果为NUDT15\*1\*3突变杂合型,遂调整硫唑嘌呤剂量为“15 mg, po, qd”,并予“利可君片20 mg, po, tid, 鲨肝醇片40 mg, po, tid”升白细胞治疗,继续监测血常规。出院27 d,患者再次入院复查血常规示,CRP 9.0 mg/L, WBC 2.5 × 10<sup>9</sup>/L, NEUT 1.1 × 10<sup>9</sup>/L, HGB 112 g/L, PLT 183 × 10<sup>9</sup>/L, ESR 22.00 mm/h。小肠CT示,回盲部、结肠、直肠肠壁增厚情况较前好转,肠系膜内淋巴结较前缩小,其余变化不大。患者WBC严重降低,予“重组人粒细胞刺激因子,300 μg,皮下注射;利可君片20 mg, po, tid”升WBC治疗,临床药师建议停用硫唑嘌呤;停药12 d后复查血常规示“WBC 9.51 × 10<sup>9</sup>/L, NEUT 7.6 × 10<sup>9</sup>/L, HGB 100 g/L, PLT 135 × 10<sup>9</sup>/L”,换用沙利度胺继续治疗3 d后病情平稳,好转出院。

### 2 治疗过程分析与干预

#### 2.1 药品不良反应相关性分析

WBC减少症可能导致严重感染等不良后果,发生原因包括免疫因素、理化因素、变态反应或感染、血液病

\*基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目[cstc2019jcsx-msxmX0257]。

第一作者:樊莉,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fanli1977411@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:张蓉,女,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理,(电子信箱)zrcq73@163.com。

表1 基于NUDT15基因型对硫唑嘌呤药物剂量建议  
Tab 1 Recommended dosing of thiopurines based on NUDT15 phenotype

代谢型	基因型	给药建议
正常代谢型	*1/*1	药品说明书推荐剂量给药
中间代谢型	*1/*2, *1/*3	按推荐剂量的30%~80%给药,根据患者耐受调整药物剂量,剂量调整后2~4周达稳态
慢代谢型	*2/*2, *2/*3, *3/*3	使用替换药物;按推荐剂量的10%给药并基于患者耐受调整药物剂量,剂量调整后4~6周达稳态

和晚期恶性肿瘤等疾病,而药物诱导的NEUT减少是临床最常见的病因<sup>[1]</sup>。

本例为33岁年轻女性,无其他基础病史,此前长期使用美沙拉嗪治疗,定期来院复查,无特殊药品不良反应(ADR),排除免疫缺陷家族史及感染、骨髓增生异常疾病,此次入院换用“泼尼松片+硫唑嘌呤片”治疗后2周即出现WBC及NEUT降低,不伴HGB及PLT减少。泼尼松为糖皮质激素类药物,血液系统效应主要与WBC增多相关。嘌呤类药物对于增殖迅速的细胞抑制及杀伤作用较强,而骨髓增生活跃,细胞代谢旺盛。使用硫唑嘌呤治疗时,可不同程度影响其造血系统,导致以WBC减少为主的骨髓抑制。接受硫唑嘌呤治疗的患者中,多达27%的患者出现WBC减少,5%的患者出现PLT减少<sup>[2]</sup>,一般在用药6~10d后出现<sup>[3]</sup>,且最多发生在患者用药后的4~10周内<sup>[4]</sup>。

临床药师根据国家药品监督管理局《药品不良反应报告和监测管理办法》的ADR因果关系判断标准对可疑药物进行评估。该患者平素体健,生活饮食如常,入院前WBC正常,换用“泼尼松片+硫唑嘌呤片”治疗后2周即出现WBC及NEUT降低,可排除疾病进展相关且具备时间相关;硫唑嘌呤药品说明书明确提出常见WBC减少症的ADR,呈剂量相关性,通常可逆,如血液系统效应主要与WBC增多相关,故符合硫唑嘌呤已知ADR类型,并可排除合并用药相关;患者停用硫唑嘌呤并给予升WBC治疗后,WBC恢复正常。临床药师结合硫唑嘌呤药理特点和国内外报道,该反应符合ADR评价标准中“用药与不良反应有无合理的时间关系;反应是否符合该药已知的不良反应类型;停药或减量后,反应是否消失或减轻;反应是否排除可合并用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响。”判断硫唑嘌呤致本例患者WBC减少症的因果关系为很可能相关。

## 2.2 个体化用药分析与建议

硫唑嘌呤药物基因多态性靶点确定:硫唑嘌呤为无活性的前体药物,在肝脏首先代谢为6-巯基嘌呤(6-MP)后经竞争性酶代谢途径转化为6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGN)及6-甲基硫嘌呤(6-MMP)等代谢产物,而其骨髓毒性可能与6-TGN水平升高相关<sup>[2]</sup>。其中,硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)被认为是关键酶,其活性受基因多态性显著影响<sup>[5]</sup>,TPMT基因突变可致酶活性降低,

使6-MP优先代谢为6-TGN而导致WBC下降的发生率增加<sup>[2]</sup>,美国食品药品监督管理局(FDA)早已推荐服药前进行硫嘌呤类药物代谢相关的TPMT基因型检测,以评估WBC减少相关ADR的发生<sup>[6]</sup>。但TPMT的检测无法很好地预防亚洲人群中WBC减少的发生<sup>[7]</sup>。近期研究发现,NUDT15基因位点与亚洲人群的WBC减少更密切,亚洲人群中NUDT15突变基因携带者的WBC减少发生率远高于野生型患者<sup>[8]</sup>,NUDT15突变而TPMT基因未突变的患者发生了严重的骨髓抑制,其与6-TGN升高有关<sup>[9]</sup>。NUDT15基因多态性检测开始受到重视并作为硫嘌呤类药物致WBC减少的预测指标。《中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见》中对于NUDT15检测的推荐级别也高于TPMT<sup>[10]</sup>,故临床药师建议对该患者行NUDT15基因型检测并调整药物剂量。

NUDT15基因多态性检测及剂量建议:检测结果显示,该患者为NUDT15\*1\*3突变杂合型,根据临床药物基因组学实施联盟(CPIC)提出的硫唑嘌呤用药方案建议<sup>[11]</sup>(见表1),结合患者已经出现WBC减少,临床药师建议暂调整硫唑嘌呤给药剂量为目前剂量的30%,并继续监测血细胞计数。

药物治疗方案建议:该患者调整药物剂量后继续监测血常规,其WBC及NEUT仍持续降低。临床药师结合基因检测与临床情况并基于安全性考虑,建议终止该患者硫唑嘌呤的药物治疗,并给予替代方案。1)换用生物制剂如英夫利昔单抗治疗;2)换用其他免疫调节药物如氨甲蝶呤或沙利度胺继续治疗。该患者家庭经济能力有限,英夫利昔单抗价格昂贵,氨甲蝶呤可引起骨髓抑制不良反应,考虑其暂无再次妊娠打算,临床医师接受建议选择沙利度胺继续治疗,入院15d后好转出院,病情稳定。

## 3 讨论

### 3.1 密切关注硫唑嘌呤骨髓抑制不良反应

硫唑嘌呤是诱导和维持IBD疾病缓解的重要药物,但其骨髓抑制ADR的频繁发生限制了该药的临床应用。9%~28%IBD患者在治疗过程中发生了骨髓抑制等严重毒副作用<sup>[12]</sup>。汉族人群中其发生率甚至高达35.1%<sup>[13]</sup>,故如何更好地结合实际情况进行个体化治疗以达到药物最佳治疗效果和最小毒副作用已成为临床医师和临床药师必须面对的常见问题。有条件的单位可结合基因检测及血药浓度监测手段进行个体化方案制

订,但在现有技术不够成熟的条件下,临床药师需做好以下工作:实施从低剂量开始使用并逐步加大剂量的经验性用药方式;用药后密切监测血常规、肝功能等实验室指标;关注5-氨基水杨酸、黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇等药物与硫唑嘌呤的相互作用等。

### 3.2 硫唑嘌呤不良反应发生判断

6-TGN水平和血细胞计数的降低呈正相关<sup>[14]</sup>,有条件的医院可进行6-TGN血药浓度监测,有助于预测ADR的发生。常规情况下,定期进行常规的血细胞计数检测,出现WBC减少时,临床药师可依据患者情况和检查结果,分析患者用药方案判断其是否与药物相关,进一步调整给药剂量。

### 3.3 亚洲人群建议首选 NUDT15 基因位点进行药物基因组学检测

基因多态性是决定硫唑嘌呤代谢的主要因素之一,也是决定6-TGN水平的重要因素。美国胃肠病学会(AGA)药物治疗监测共识意见推荐在使用硫唑嘌呤前检测TPMT基因型<sup>[15]</sup>,但其主要依据多来源于白种人的研究<sup>[9,16]</sup>。新近研究发现,亚洲人群中NUDT15基因型与嘌呤诱导的早期WBC减少显著相关,其预测嘌呤诱导的早期WBC减少灵敏度和特异度分别高达89.4%和93.2%,而相应的TPMT检测特异度达97.6%,但灵敏度仅为12.1%。提示TPMT检测在亚裔人群中的预测价值低<sup>[17]</sup>。因此,建议有条件的医院优先选择NUDT15基因多态性检测作为指导剂量调整的指标。

综上所述,硫唑嘌呤是CD治疗的主要药物之一,但其骨髓抑制、肝脏毒性等严重副作用限制了临床使用或足量使用硫唑嘌呤。目前,硫唑嘌呤类药物的个体化治疗可能还需更多探索及技术支持,如药物相关代谢酶基因多态性与治疗的关系,其代谢产物血药浓度监测的开展等。临床药师应根据相关研究进展,实施科学、恰当的药学监护,建立优化的个体化治疗方案,促进该类药物的临床合理使用。

### 参考文献

[1] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学(第14版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:2458.  
[2] GUNNASDOTTIR S, ELFARRA AA. Distinct tissue distribution of metabolites of the novel glutathione activated thiopurine prodrugs - 6 - (2 - acetylvinylthio) purine and trans - 6 - (2 - acetylvinylthio) guanine and 6 - thioguanine in the mouse [J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(6): 718 - 726.  
[3] 张亚同,范芸,赵楠. TPMT基因无变异的患者发生硫唑嘌呤相关全血细胞减少症1例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 634 - 636.  
[4] 杨程德,郭强,李挺,等. 硫唑嘌呤致SLE骨髓抑制者的TPMT酶基因多态性[J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(21): 67 - 69.

[5] DUBINSKY MC, REYES E, OFMAN J, et al. A cost - effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6 - mercaptopurine[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(10): 2239 - 2247.  
[6] WEINSHILBOUM R. Thiopurine Pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase [J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(4 Pt 2): 601 - 605.  
[7] KIM JH, CHEON JH, HONG SS, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine - induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study [J]. Clin Gastroenterol, 2010, 44(10): e242 - e248.  
[8] D'HALLUIN PN, TRBUTO, BRANGER B, et al. RBC 6 - TGN and hematological parameters in patients with Crohn's disease treated with azathioprine[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29(12): 1264 - 1269.  
[9] ZHANG AI, YANG J, LI JL, et al. Further evidence that a variant of the gene NUDT15 may be an important predictor of azathioprine - induced toxicity in Chinese subjects: a case report[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(5): 572 - 574.  
[10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11): 721 - 727.  
[11] RELING MV, SCHWAB M, WHIRL - CARRIJO M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2018, 105(5): 1095 - 1105.  
[12] GEARRY RB, BARCLAY ML, BURT MJ, et al. Thiopurine drug adverse effects in a population of new zealand patients with inflammatory bowel disease[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2004, 13(8): 563 - 567.  
[13] 汪燕燕,苏涌,杨春兰,等. 应用硫唑嘌呤治疗炎症性肠病致白细胞减少症的相关因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2348 - 2351.  
[14] 费祥,束庆,葛卫红,等. NUDT15基因多态性与硫唑嘌呤类药物所致白细胞减少的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22): 2307 - 2311.  
[15] FEUERSTEIN JD, NGUYEN GC, KUPFER SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3): 827 - 834.  
[16] LENNARD L, LOON JAV, WEINSHILBOUM RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism[J]. Clin Pharmacol Ther, 1989, 46(2): 149 - 154.  
[17] YANG SK, HONG M, BAEK J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine - induced leukopenia[J]. Nat Genet, 2014, 46(9): 1017 - 1020.

(收稿日期:2020-05-07;修回日期:2020-10-15)