

中图分类号: R969.3; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0116-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.029



224例精神科常用药物致白细胞减少临床特点分析*

庄红艳^{1,2}, 陈小萍³, 刘珊珊^{1,2}, 刘宇^{1,2}, 牛松^{1,2}, 张怡^{1,2}, 果伟^{1,2,Δ}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院药事部·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, 北京 100069; 3. 北京中医药大学管理学院, 北京 100029)

摘要:目的 探讨精神科常用药所致白细胞减少的临床特点。方法 收集医院药物警戒数据平台 2004 年 1 月至 2021 年 6 月使用精神科常用药物后出现白细胞减少并上报国家药品不良反应监测中心的病例 224 例。分析患者的人口学特征、转归情况、原患疾病、用药种类、具体药物数量占比,以及白细胞减少发生时的用药剂量、潜伏期及白细胞计数(WBC)。结果 患者以女性(137 例、61.16%)及青年(18~44 岁、129 例、57.59%)居多,体质量以 60~69 kg 居多(80 例、35.71%);转归多为好转(137 例、61.16%),其次为痊愈(81 例、36.16%)。原患疾病以双相情感障碍(78 例、34.82%),精神分裂症(74 例、33.04%)为主;主要致病药物为抗精神病药(17 种、132 例、58.93%)、心境稳定剂(8 种、38 例、16.96%),抗抑郁药(13 种、29 例、12.95%),具体药物分别以富马酸喹硫平片(41 例、18.30%),丙戊酸钠缓释片(27 例、12.05%),奥氮平片(19 例、8.48%)为主。以抗精神病药物为例,患者多在用药后 15 d 内(最多 32 d)出现白细胞减少,出现时药物剂量均符合药品说明书要求,WBC 均值多为 $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/L$ 。结论 精神科疾病患者白细胞减少与该科多种药物(尤其是抗精神病药、心境稳定剂和抗抑郁药)的使用有关。服药后 32 d 内,应密切监测患者的临床体征、症状和相关实验室指标。

关键词:精神科;白细胞减少;药品不良反应;药学监护;合理用药

Clinical Characteristics of 224 Case Reports of Leukopenia Induced by Commonly Used Drugs in the Psychiatry Department

ZHUANG Hongyan^{1,2}, CHEN Xiaoping³, LIU Shanshan^{1,2}, LIU Yu^{1,2}, NIU Song^{1,2}, ZHANG Yi^{1,2}, GUO Wei^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University · National Medical Research Center for Mental Disorders · Beijing Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing, China 100088; 2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing, China 100069; 3. School of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100029)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of leukopenia induced by commonly used drugs in the psychiatry department. **Methods** A total of 224 case reports of leukopenia induced by commonly used drugs in the psychiatry department and reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring Center were collected from the hospital pharmacovigilance data platform from January 2004 to June 2021. The patients' demographic characteristics, outcome and original disease, the type of medication and proportion of specific drug quantity, the dose, incubation period and white blood cell count (WBC) at the occurrence time leukopenia were analyzed. **Results** Most of the patients were female (137 cases, 61.16%) and young patients (18-44 years old, 129 cases, 57.59%), with the body mass of 60-69 kg (80 cases, 35.71%). The main outcome was the improvement (137 cases, 61.16%), followed by recovery (81 cases, 36.16%). The main primary diseases were bipolar disorder (78 cases, 34.82%) and schizophrenia (74 cases, 33.04%). The main pathogenic drugs were antipsychotics (17 kinds, 132 cases, 58.93%), mood stabilizers (8 kinds, 38 cases, 16.96%), antidepressants (13 kinds, 29 cases, 12.95%), and the specific drugs were mainly Quetiapine Fumarate Tablets (41 cases, 18.30%), Sodium Valproate Sustained-Release Tablets (27 cases, 12.05%), and Olanzapine Tablets (19 cases, 8.48%). Taking antipsychotic drugs as an example, most of the patients had leukopenia within 15 d (up to 32 d) after treatment, and the dose of drugs at the time of occurrence was in line with the requirements of the drug instructions, and the average WBC was mostly $(3.0-3.9) \times 10^9/L$. **Conclusion** Psychotropic drug-induced leukopenia in patients with psychiatric diseases is associated with a variety of drugs (especially antipsychotics, mood stabilizers and antidepressants) in the psychiatry department. The clinical signs, symptoms and relevant laboratory indicators of patients should be closely monitored within 32 d after administration.

Key words: psychiatry department; leukopenia; adverse drug reactions; pharmaceutical care; rational drug use

精神专科医院患者的药物治疗中常使用抗精神病药物。但精神科常用药物在临床可引起多种药品不良反应(ADR),如锥体外系综合征、肝功能异常、催乳素水

*基金项目:国家自然科学基金[81873398];首都卫生发展科研专项[首发2020-1-2031];北京市属医院科研培育计划[PZ2020031, PX2019069]。

第一作者:庄红艳,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床中药学,(电子信箱)zhuanghongyan@ccmu.edu.cn。

Δ通信作者:果伟,男,硕士,副主任药师,研究方向为精神科药学管理,(电子信箱)guowe@ccmu.edu.cn。

平升高等^[1],其中外周血白细胞计数(WBC)减少虽不常见,但多数用药后出现的白细胞减少发生突然,难以预测^[2],如不干预,后果较严重,甚至威胁患者生命。本研究中探讨了精神专科医院常用药物所致白细胞减少的特点,为精神科合理用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

收集医院药物警戒数据平台2004年1月1日至2021年6月30日我院用药后出现的白细胞减少(临床诊断依据第6版《内科学》^[3],外周血WBC持续低于 $4.0 \times 10^9/L$ 并排除用药前已减少及其他因素所致),以及经审核确定相关性,并上报国家药品不良反应监测中心的报告224份,涉及患者224例。回顾性分析患者的人口学特征(性别、年龄、体质量)、ADR转归情况、原患疾病、用药种类(参照第36版《马丁代尔药物大典》及2020年版《中国药典》分类)、给药途径、各类药物不同亚类药物数量占比及ADR发生时的药物剂量,相应药物ADR潜伏期及ADR出现时的WBC。

2 结果

2.1 人口学特征及 ADR 转归

224例患者中,女性多于男性;年龄12.8~78.9岁,平均 (38.56 ± 16.21) 岁;体质量30~83 kg,平均 (59.8 ± 10.5) kg。ADR转归以好转为主。详见表1。

表1 患者的人口学特征和药品不良反应转归(n=224)

Tab. 1 Demographic characteristics of patients and outcome of adverse drug reaction (n = 224)			
项目		分布[例(%)]	95%CI
性别	男	87(38.84)	(32.65,45.42)
	女	137(61.16)	(54.58,67.35)
年龄段	少年(<18岁)	23(10.27)	(6.90,15.01)
	青年(18~44岁)	129(57.59)	(50.99,63.93)
	中年(45~59岁)	43(19.20)	(14.53,24.92)
	老年(≥ 60 岁)	29(12.95)	(9.13,18.04)
体质量	<50 kg	33(14.73)	(10.64,20.03)
	50~59 kg	66(29.46)	(23.83,35.80)
	60~69 kg	80(35.71)	(29.68,42.23)
	70~79 kg	30(13.39)	(9.51,18.54)
	≥ 80 kg	15(6.70)	(4.07,10.84)
ADR 转归	好转	137(61.16)	(54.58,67.35)
	痊愈	81(36.16)	(30.10,42.69)
	其他(未好转,有后遗症,不详)	6(2.68)	(1.20,5.86)

2.2 原患疾病分布

原患疾病(第一诊断)以双相情感障碍居多,其次为精神分裂症。详见表2。

2.3 药物种类

共发现12大类(224种)药物致白细胞减少,发生率

表2 原患疾病分布(n=224)

Tab. 2 Distribution of primary diseases (n = 224)

原患疾病	分布[例(%)]	95%CI
双相情感障碍	78(34.82)	(28.84,41.33)
精神分裂症	74(33.04)	(27.16,39.49)
复发性抑郁障碍	16(7.14)	(4.41,11.37)
抑郁症	16(7.14)	(4.41,11.37)
躁狂发作	8(3.57)	(1.79,7.00)
伴精神病性症状的重度抑郁发作	5(2.23)	(0.93,5.27)
急性而短暂的精神病性障碍	4(1.79)	(0.67,4.68)
伴有躯体症状的中度抑郁发作	3(1.34)	(0.43,4.09)
不伴有精神病性症状的中度抑郁发作	3(1.34)	(0.43,4.09)
未特指的精神发育迟滞	2(0.89)	(0.22,3.52)
精神障碍	2(0.89)	(0.22,3.52)
阿尔茨海默病性痴呆	2(0.89)	(0.22,3.52)
累及情绪状态的其他症状和体征	2(0.89)	(0.22,3.52)
偏执性精神病	2(0.89)	(0.22,3.52)
妄想状态	1(0.45)	(0.06,3.13)
幻觉	1(0.45)	(0.06,3.13)
注意缺陷与多动障碍	1(0.45)	(0.06,3.13)
由于使用酒精引起的精神和行为障碍	1(0.45)	(0.06,3.13)
分裂情感性障碍	1(0.45)	(0.06,3.13)
精神障碍;焦虑状态	1(0.45)	(0.06,3.13)
不伴有精神病性症状的重度抑郁发作	1(0.45)	(0.06,3.13)

排前3的分别为抗精神病药、心境稳定剂和抗抑郁药。详见表3。共发现17种抗精神病药,占比排前3的类型依次为苯二氮䓬类、苯丙异噻唑类和苯甲酰胺类,详见表4。共发现8种心境稳定剂,分3个药物亚类,详见表5。共发现13种抗抑郁药,占比较高的有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂及5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,详见表6。

表3 致白细胞减少药物分布(n=224)

Tab. 3 Distribution of drugs inducing leukopenia (n = 224)

药物类型	分布[例(%)]	95%CI
抗精神病药	132(58.93)	(52.33,65.22)
心境稳定剂	38(16.96)	(12.58,22.49)
抗抑郁药	29(12.95)	(9.13,18.04)
镇静催眠抗焦虑药	13(5.80)	(3.39,9.76)
抗感染药	4(1.79)	(0.67,4.68)
抗高血压药	2(0.89)	(0.22,3.52)
抗痴呆药	1(0.45)	(0.06,3.13)
抗帕金森病药及治疗其他运动障碍性疾病药	1(0.45)	(0.06,3.13)
促胃肠动力药	1(0.45)	(0.06,3.13)
注意缺陷和多动障碍用药	1(0.45)	(0.06,3.13)
甲状腺疾病用药	1(0.45)	(0.06,3.13)
中成药(牛黄宁宫片)	1(0.45)	(0.06,3.13)

表 4 致白细胞减少抗精神病药物亚类分布 (n = 224)

药物亚类	分布[例(%)]	95%CI
苯二氮革类	65(29.02)	(23.42, 35.33)
氯氮平片	3(1.34)	(0.43, 4.09)
奥氮平片	19(8.48)	(5.46, 12.94)
奥氮平口崩片	2(0.89)	(0.22, 3.52)
富马酸喹硫平片	41(18.30)	(13.75, 23.95)
苯丙异噻唑类	40(17.86)	(13.36, 23.46)
利培酮分散片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
利培酮片	17(7.59)	(4.76, 11.90)
利培酮口服液	14(6.25)	(3.73, 10.30)
帕利哌酮缓释片	8(3.57)	(1.79, 7.00)
苯甲酰胺类	9(4.02)	(2.10, 7.57)
氯磺必利片	9(4.02)	(2.10, 7.57)
丁酰苯类	8(3.57)	(1.79, 7.00)
氟哌啶醇片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
氟哌啶醇注射液	7(3.12)	(1.49, 6.43)
吩噻嗪类	3(1.34)	(0.43, 4.09)
盐酸氯丙嗪片	2(0.89)	(0.22, 3.52)
奋乃静片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
长效抗精神病药	3(1.34)	(0.43, 4.09)
棕榈酸帕利哌酮注射液	2(0.89)	(0.22, 3.52)
癸酸氟哌啶醇注射液	1(0.45)	(0.06, 3.13)
其他类	4(1.79)	(0.67, 4.68)
阿立哌唑片	3(1.34)	(0.43, 4.09)
阿立哌唑口腔崩解片	1(0.45)	(0.06, 3.13)

表 5 致白细胞减少心境稳定剂亚类分布 (n = 224)

药物亚类	分布[例(%)]	95%CI
丙戊酸盐	32(14.29)	(10.27, 19.54)
丙戊酸钠片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
丙戊酸钠缓释片	27(12.05)	(8.38, 17.04)
双丙戊酸钠缓释片	3(1.34)	(0.43, 4.09)
丙戊酸镁片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
锂盐	3(1.34)	(0.43, 4.09)
碳酸锂片	3(1.34)	(0.43, 4.09)
其他抗癫痫药	3(1.34)	(0.43, 4.09)
托吡酯片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
卡马西平片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
拉莫三嗪片	1(0.45)	(0.06, 3.13)

2.4 给药途径

多数为口服(209 例, 93.30%); 其次为肌肉注射(11 例, 4.91%), 其中氟哌啶醇注射液 7 例, 棕榈酸帕利哌酮注射液 2 例, 癸酸氟哌啶醇注射液、氢溴酸东莨菪

表 6 致白细胞减少抗抑郁药亚类分布 (n = 224)

药物亚类	分布[例(%)]	95%CI
三环和四环抗抑郁药	1(0.45)	(0.06, 3.13)
盐酸多塞平片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	17(7.59)	(4.76, 11.90)
草酸艾司西酞普兰片	8(3.57)	(1.79, 7.00)
盐酸舍曲林片	4(1.79)	(0.67, 4.68)
马来酸氟伏沙明片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
氢溴酸西酞普兰片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
盐酸帕罗西汀片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
盐酸舍曲林分散片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
盐酸氟西汀分散片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂	6(2.68)	(1.20, 5.86)
盐酸文拉法辛缓释胶囊	3(1.34)	(0.43, 4.09)
盐酸度洛西汀肠溶片	2(0.89)	(0.22, 3.52)
度洛西汀肠溶胶囊	1(0.45)	(0.06, 3.13)
其他新型抗抑郁药	5(2.23)	(0.93, 5.27)
盐酸曲唑酮片	1(0.45)	(0.06, 3.13)
米氮平片	4(1.79)	(0.67, 4.68)

莨碱注射液各 1 例; 再次为静脉滴注(4 例, 1.79%), 包括甲磺酸左氧氟沙星注射液、阿奇霉素注射液、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢曲松钠各 1 例。

2.5 ADR 出现时情况

以本研究中最常见的抗精神病药为例, ADR 出现时药物使用剂量均符合药品说明书规定, 但某些患者在服用小剂量抗精神病药时, 仍出现白细胞减少; 17 种药物中有 10 种的平均潜伏期在 15 d 内; ADR 出现时 WBC 均值多为 $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9 / L$ 。详见表 7。

3 讨论

3.1 药品种类

常用抗精神病药中, 除典型抗精神病药外, 非典型抗精神病药也可能引起 WBC 减少。精神科药物引起白细胞减少的 ADR 虽相对不常见, 但对患者危害较大, 甚至可带来潜在的致命风险。除氯氮平可引起白细胞减少外, 许多其他非典型抗精神病药物(如奥氮平、利培酮、帕利哌酮、喹硫平、阿立哌唑)也与白细胞减少有关^[4]。

本研究中发现, 抗精神病药所致白细胞减少占比最高, 其中除氟哌啶醇制剂、氯丙嗪和奋乃静外, 均为新型抗精神病药。在 224 例患者中, 服用新型抗精神病药物的患者比例也高于传统抗精神病药。

吩噻嗪类抗精神病药使用后易出现白细胞减少。本研究中该类药物所致白细胞减少例数较少, 可能和我院该类药物总体用量较少有关。多数患者需长期使用抗精神病药, 故在用药及合用精神科药物期间, 尤其

表7 ADR出现时用药剂量、潜伏期及WBC
Tab.7 Dose,incubation period and WBC at the occurrence time
of ADR

药物亚类	具体药物	用药剂量 (mg)	平均潜伏 期(d)	WBC均值 ($\times 10^9/L$)
苯二氮革类	氯氮平片	183.33 $\pm$ 76.38	32.0	3.2
	奥氮平片	15.66 $\pm$ 5.06	14.9	3.3
	奥氮平口服片	12.50 $\pm$ 10.61	3.0	3.4
	富马酸喹硫平片	357.01 $\pm$ 230.18	14.3	3.2
苯丙异噻唑类	利培酮分散片	5	17.0	3.0
	利培酮片	3.76 $\pm$ 1.39	14.1	3.2
	利培酮口服液	3.11 $\pm$ 1.53	15.5	3.5
	帕利哌酮缓释片	8.25 $\pm$ 2.66	18.4	3.5
苯甲酰胺类	氨磺必利片	155.94 $\pm$ 312.48	18.8	2.8
丁酰苯类	氟哌啶醇片	28	19	2.6
	氟哌啶醇注射液	7.14 $\pm$ 2.67	11.9	3.3
吩噻嗪类	盐酸氯丙嗪片	200.00 $\pm$ 141.42	16.5	3.0
	奋乃静片	6	2	2.9
长效抗精神病药	棕榈酸帕利哌酮注射液	100.00	9	2.5
	癸酸氟哌啶醇注射液	50	13	2.3
其他类	阿立哌唑片	13.33 $\pm$ 2.89	10	3.4
	阿立哌唑口腔崩解片	15	3	3.9

应注意监测WBC。

新型抗精神病药中,苯二氮革类占比最大,主要为喹硫平制剂,其次为奥氮平的各种制剂。国内外对于新型抗精神病药喹硫平、奥氮平、利培酮等致白细胞减少的报道较多,主要为病例报告研究。关于典型抗精神病药(如氟哌啶醇、氯丙嗪和奋乃静等)的相关报道较少。

喹硫平常见ADR包括嗜睡、头晕等,如FAN等^[5]报道了1例喹硫平相关的白细胞减少症和血小板减少症病例,1例双相障碍患者,在服用400 mg/d喹硫平和1 000 mg/d的丙戊酸3.5个月后出现白细胞减少症和血小板减少症,停用喹硫平后WBC恢复正常。

奥氮平属非典型抗精神病药,可有效改善精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状、情感症状等,在精神科临床广泛使用。柴燕琼等^[6]报道了1例患者小剂量服用奥氮平后,WBC持续减少至低于参考值下限,停用奥氮平(余治疗方案未改变),1周后复测,WBC回升至接近治疗前水平,考虑为奥氮平所致WBC减少。WOON等^[4]报告了1例未使用抗精神病药的精神分裂症患者,在单剂使用奥氮平后出现白细胞减少症,并在随后的利培酮治疗中出现WBC水平恶化,但在利培酮停药后24 h内恢复正常。奥氮平与利培酮均可致白细胞减少,该病例中二者协同导致了白细胞减少症。GROVER等^[7]介绍了1例服用氯氮平后出现白细胞减少症的男性患者,且后来服用奥氮平后又出现。此外,奥氮平治

疗期间出现的白细胞减少症可伴有血小板减少症。

MANFREDI等^[8]报道了1例复发性躁狂抑郁症伴自杀意念男性患者,其接受锂盐类和奥氮平口服治疗过程中WBC正常,加用利培酮(4 mg/d,改善精神病性症状)后虽症状有所改善,但出现了白细胞减少症及中性粒细胞减少症。停用利培酮后,WBC在1周内恢复到参考值。

PICKARD等^[9]报告了1例60岁男性患者,用氨磺必利治疗精神分裂症后出现粒细胞缺乏症。该患者曾接受过第1、第2代抗精神病药治疗,且已接触过许多抗精神病药物,并无ADR发生迹象。但在使用氨磺必利3 d后出现快速的粒细胞减少。停药后,WBC恢复正常。该研究强调了氨磺必利诱发粒细胞缺乏症的风险。因此,在使用抗精神病药之前和治疗期间必须检查血细胞计数。庄红艳等^[10]报道了1例患者在氨磺必利缓慢加量的过程中WBC和绝对中性粒细胞计数(ANC)迅速减少,氨磺必利减量并对症给予升白细胞药物后,患者WBC回升至正常水平。

张敬军等^[11]的研究表明,给予不同类型的癫痫患者(61例)丙戊酸钠后,其WBC均减少,即WBC的减少与癫痫的发作类型无明显相关性。唐静等^[12]对134例丙戊酸致血液系统ADR开展研究,其中37.31%白细胞减少。

3.2 用药剂量

精神科常用药物的剂量对WBC影响的研究较少。MALIK等^[13]的病例对照研究多变量分析中,同时使用丙戊酸钠与中性粒细胞减少症相关。同时,白细胞减少症与丙戊酸钠存在剂量反应效应,该ADR与更高剂量的丙戊酸钠相关性更大。MCGUIRE等^[14]报道了1例18岁黑人精神分裂症女性患者,入院时患者ANC为1.88/ μ L。入院后睡前服用0.5 mg利培酮(常用剂量)治疗精神症状,第2天,利培酮用量增至1 mg/d,ANC降至0.98/ μ L。其后2 d,该趋势继续,之后利培酮用量增至3 mg/d,ANC分别为0.68/ μ L和0.62/ μ L。此时,因ANC水平过低停用利培酮,患者换用奥氮平,2 d后ANC升为1.45/ μ L。患者症状改善后出院并继续服用奥氮平,此后未再出现ANC降低。国内报道中,庄红艳等^[15]报道了利培酮导致白细胞减少的21例病例中,患者的用药剂量在药品说明书推荐的范围内,有些患者用药剂量偏小时仍可出现WBC降低,与崔拥军等^[16]的研究结果一致。因此,服用利培酮的过程中,应密切监测患者的血常规。

MATSUURA等^[17]报道了1例分裂情感障碍女性患者服用帕利哌酮缓释制剂和丙戊酸诱发的白细胞减少症和中性粒细胞减少症,其以碳酸锂治疗并减少丙戊酸的剂量后症状好转。

精神科药物致白细胞减少与用药剂量之间存在一定的关联性,如丙戊酸钠缓释片,可能与白细胞减少存在剂量反应效应。随着精神科用药剂量的减少及联用其他可能

升高白细胞数的药物(简称升白药),患者白细胞水平可改善。而服用常用剂量的精神科药物,也会导致白细胞减少。

本研究中,某些抗精神病药物引发白细胞减少的剂量与药品说明书推荐剂量上限的比值偏小。氯氮平致白细胞减少的平均剂量为183.33 mg,不同剂型的利培酮平均剂量为3.11~5 mg,氨磺必利的平均剂量为155.94 mg,此外,喹硫平、氟哌啶醇注射液、不同剂型的阿立哌唑、氯丙嗪和癸酸氟哌啶醇注射液致不良反应的剂量与日剂量上限的比值均小于0.5。即患者在使用剂量较小的情况下也可能出现ADR。另一些精神科药物,如不同剂型的奥氮平、帕利哌酮、氟哌啶醇片及棕榈酸帕利哌酮制剂致ADR的剂量与日最大剂量比值大于0.5,在使用剂量较大的情况下更易出现ADR。

3.3 药物潜伏期

喹硫平所致白细胞及中性粒细胞减少一般在治疗开始的几周内出现,出现药物诱导性白细胞减少及中性粒细胞减少的危险因素包括,已存在的WBC偏低和曾有药物诱导性白细胞及中性粒细胞减少的病史^[18]。

本研究中,大多数抗精神病药致白细胞减少的平均潜伏期多在15 d以内,包括不同剂型的奥氮平制剂、喹硫平、利培酮片、氟哌啶醇注射液、阿立哌唑、奋乃静、棕榈酸帕利哌酮和癸酸氟哌啶醇注射液,这些药在用药初期出现ADR的可能性更大。氯氮平片、利培酮分散片、利培酮口服液、帕利哌酮缓释片、氨磺必利片、氟哌啶醇片、盐酸氯丙嗪片出现ADR的潜伏期均值偏大,但均在32 d之内。可见,患者服用抗精神病药的过程中,应密切关注用药后前几周的ADR情况,应定期开展血常规和血生化水平检查,测定WBC和中性粒细胞计数,避免ADR发生。

本研究结果还提示,精神科住院患者在每周1次的实验室检查过程中,使用抗精神病药物出现白细胞减少时,WBC多高于 $3.0 \times 10^9/L$,患者服用少数药物出现白细胞减少时,WBC为 $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$,如氨磺必利、氟哌啶醇片、奋乃静、棕榈酸帕利哌酮注射液及癸酸氟哌啶醇注射液。患者在使用氟哌啶醇、氯丙嗪、奋乃静等典型抗精神病药时,更应定期监测实验室检查指标,如有WBC异常应及时处理。

3.4 发生率及转归

国内外关于抗精神病药致白细胞减少的报道偏多,其他精神科用药所致白细胞减少报道较少。精神科药物所致白细胞减少总体发生率较低。裴树景等^[19]的研究结果表明,3 141例使用抗精神病药治疗的住院患者中,299例(9.52%)发生白细胞减少。非典型抗精神病药致白细胞减少的发生率低。汪莉^[20]对1 345例住院精神科患者的分析显示,药物致白细胞减少者占15.24%,

且典型抗精神病药显著高于非典型抗精神病药。表明联合用药及使用典型抗精神病药更易导致白细胞减少。

精神科药物所致白细胞减少大多为可逆反应并可完全恢复。本研究中纳入患者的ADR绝大多数转归为好转或痊愈。出现不良反应后,采取停药或减少剂量者约占2/3,其中同时合并升白药的有84例(合并2种48例,3种14例),患者白细胞减少的症状均大幅减轻。未停药或未减量患者中,合并使用升白药45例(合并2种15例,3种3例)。所用升白药的品种包括利可君片、阿胶补血颗粒、沙肝醇片、硫酸腺嘌呤片、盐酸小檗胺等。可见,对于精神科药物所致白细胞减少,临床以停药或减量,并以升白药治疗为主。本研究的224例患者中,出现白细胞减少至出院期间,共207例进行了血常规复查。其中复查1次、2次、3次、4次的分别有146例、36例、16例、9例。建议精神科患者在使用各类精神科药物治疗的过程中,定期进行血常规检查,及时发现WBC及中性粒细胞计数变化情况并及时对症处理,确保用药安全。

目前,精神科药物引起白细胞减少的机制和原因还不明确,可能与药物直接杀伤及抑制和干扰白细胞的代谢和分裂有关。此外,还可能与白细胞成熟障碍及其他混合因素有关^[21]。有的药物是随着用药量增大或用药时间延长而发生白细胞减少的,无个体差异。有的药使用后仅在少数人中出现白细胞减少,发生突然,难以预测。因此,在使用精神科药物时,应密切关注患者的临床表现。不同患者白细胞减少程度和病因不同,临床表现不同,甚至可出现严重感染。部分可有低热、咽痛、支气管炎等表现。因此,应密切关注患者的实验室检查情况,及时处理不良反应。

参考文献

- [1] 周天勃,黄立芳. 抗精神病药物致白细胞减少研究进展[J]. 中国保健营养,2019,29(8):43.
- [2] 肖宇. 单用或联用多种抗精神病药致白细胞减少1例[J]. 汕头大学医学院学报,2019,32(4):245-246.
- [3] 叶任高,陆再英,吴德沛,等. 内科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2004:593.
- [4] WOON LS, TEE CK, GAN LLY, et al. Olanzapine - induced and Risperidone - induced Leukopenia: A Case of Synergistic Adverse Reaction?[J]. J Psychiatr Pract,2018,24(2):121-124.
- [5] FAN KY, CHEN WY, HUANG MC. Quetiapine - associated leucopenia and thrombocytopenia: a case report [J]. BMC Psychiatry,2015,15:110.
- [6] 柴燕琼,黄明金. 低剂量奥氮平治疗神经性厌食致白细胞减少1例[J]. 四川精神卫生,2017,30(5):479-480.
- [7] GROVER S, HEGDE A, AGARWAL M, et al. Olanzapine - associated leukopenia and thrombocytopenia managed with lithium in a patient who developed leukopenia with clozapine in the past: a case report[J]. Prim Care Companion CNS Disord,