

## 一例硫唑嘌呤导致的骨髓抑制

李慧博  
北京大学第三医院  
2016.5.25

### 病例介绍

- 患者男，54岁，身高170cm，体重52kg。
- 主诉和现病史：间断腹痛伴低热16年，腹泻9年，高热1月，于2013年10月12日收入院。
- 患者3月前就诊于我院，肠镜提示结肠多发溃疡、狭窄、肛周病变，小肠造影未见异常，诊断为克罗恩病-结肠型，于2013年7月12日予以美沙拉嗪 1g qid+甲泼尼龙 40mg qd 治疗，症状缓解后激素规律减量。
- 考虑患者有长期维持治疗指征，于2013年8月22日加用硫唑嘌呤50mg qd，2日后加量至100mg qd。后患者腹痛、腹泻症状有所缓解。

### 病例介绍

- 1月前患者无明显诱因出现发热，体温最高39℃，上午体温38-39℃，下午可降至37-37.5℃，伴乏力、纳差、头晕、头痛，伴下腹部隐痛，程度轻，排便后缓解，大便每日3-4次，为黄色稀便，无黏液脓血，无咳嗽、咳痰，无恶心、呕吐，无尿频、尿急、尿痛，无关节痛、皮疹。
- 自发病以来，患者精神、食欲、睡眠欠佳，大便如前述，小便无异常，体重近3月无明显变化。
- 既往史：银屑病病史20余年，未治疗。
- 查体：体温37.6℃，脉搏98次/分，呼吸16次/分，血压96/68mmHg，神清，营养不良，贫血貌，双肺音清，未闻及干湿罗音。心率98次/分。腹软，下腹部压痛，无反跳痛，脾脏未触及，肠鸣音5次/分，无移动性浊音，双下肢不肿。

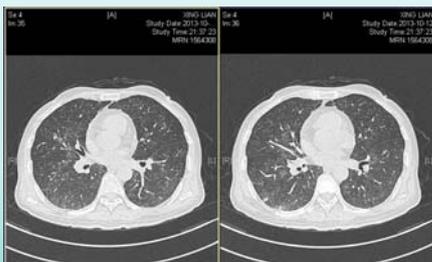
### 病例介绍

2013年8月22日加用硫唑嘌呤  
50mg qd，2日后加量至  
100mg qd；激素逐渐减量，10  
月12日甲泼尼龙减量至12mg

- 辅助检查
- 2013年8月26日 WBC:  $7.6 \times 10^9/L$
- 2013年9月17日 血常规: WBC  $2.64 \times 10^9/L \downarrow$ , N 44.2%, RBC  $3.08 \times 10^{12}/L \downarrow$ , HGB 89 g/L  $\downarrow$ , PLT  $144 \times 10^9/L$ ;
- 2013年10月4日 血常规: WBC  $3.18 \times 10^9/L \downarrow$ , N 62.6%, RBC  $2.44 \times 10^{12}/L \downarrow$ , HGB 74 g/L  $\downarrow$ , PLT  $228 \times 10^9/L$
- 2013年10月12日
- 血常规 WBC  $1.80 \times 10^9/L \downarrow \downarrow$ , N 70.3%, N#  $1.27 \times 10^9/L \downarrow$ , RBC  $2.03 \times 10^{12}/L \downarrow$ , HGB 65 g/L  $\downarrow$ , PLT  $203 \times 10^9/L$ ;
- 血生化 丙氨酸氨基转移酶 92U/L  $\uparrow$ 、总胆红素 15.4 $\mu$ mol/L、碱性磷酸酶 236U/L  $\uparrow$ 、尿素氮 4.8mmol/L、肌酐 53 $\mu$ mol/L、钾 3.8mmol/L、钠  $\downarrow$  124.2mmol/L、氯 89.3mmol/L  $\downarrow$ ；PCT 0.101ng/ml  $\uparrow$ ，ESR >140mm/h  $\uparrow$

### 病例介绍

- 2013年10月12日 胸片：弥漫性片状渗出影，可见数个小结。双肺纹理增多，间质性病变不排除。



### 病例介绍

- 初步诊断：

  - 克罗恩病
    - 狭窄型
    - 结肠型，活动期，中度
  - 发热待查
    - 感染？
  - 粒细胞减少
  - 贫血，中度
  - 银屑病

## 粒细胞减少

- 患者克罗恩病诊断明确，应用硫唑嘌呤+甲泼尼龙治疗



## 硫唑嘌呤的骨髓抑制

TRUVEN HEALTH ANALYTICS  
MICROMEDEX SOLUTIONS

- 可能与骨髓功能抑制作用有关，此作用呈剂量相关性，且通常可逆。
- 最常见的是白细胞减少症，有时为贫血和血小板减少症，罕见粒细胞缺乏症，全血细胞减少和再生障碍性贫血的发生。
- Hematologic:** Leukopenia (renal transplant, more than 50%; rheumatoid arthritis, 28%), Leukopenia (Severe), Less than 2500 cells/mm (renal transplant, 16%; rheumatoid arthritis, 5.3%)
- IBD患者使用硫唑嘌呤 2mg/kg/d平均使用12.5个月发生骨髓抑制的概率为 5%

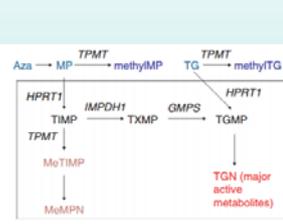
Connell WR et al. *Gut* 1993; 34:1081-1085.  
Product Information: IMURAN(R) oral tablets, azathioprine oral tablets. Prometheus Laboratories Inc. (per FDA), San Diego, CA, 2014.

## 硫唑嘌呤导致的骨髓抑制

- 常规剂量下严重的骨髓抑制通常与硫代嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 活性的低下或缺失等特异质有关。
- TPMT\*2, TPMT\*3A and TMPT\*3C, TMPT\*4**非功能等位基因与降低TPMT活性相关，纯合子低活性。
- TPMT基因型预测骨髓抑制特异性很高，但敏感性低 (尤其是汉族人群)
- 输血患者表型不准确
- 对于硫唑嘌呤引起的快速和持续的白细胞降低，应停药与减量。
- 白细胞低时不能增加剂量，并且白细胞降低和疗效不相关。

Connell WR et al. *Gut* 1993; 34:1081-1085.  
Product Information: IMURAN(R) oral tablets, azathioprine oral tablets. Prometheus Laboratories Inc. (per FDA), San Diego, CA, 2014.

## 硫唑嘌呤/6-MP基因检测



Aza: 硫唑嘌呤  
MP: 巯基嘌呤  
TG: 硫鸟嘌呤  
TIMP: 硫次黄嘌呤核苷一磷酸  
MeTAMP: 甲基硫次黄嘌呤核苷一磷酸  
MeMPN: 甲基硫嘌呤核苷酸  
TXMP: 硫黄嘌呤核苷一磷酸  
TGMP: 硫鸟嘌呤核苷一磷酸  
TGN: 硫鸟嘌呤核苷酸

酶:  
TPMT: 硫嘌呤甲基转移酶  
HPRT: 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶  
IMPDH: 次黄嘌呤核苷一磷酸脱氢酶  
GMPS: 鸟嘌呤一磷酸合成酶

MV Relling et al. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. 2011 Mar;89(3):387-91

## 硫唑嘌呤/6-MP基因检测

- 检测位点:
  - TPMT\*2
  - TPMT\*3C
- 机制: TPMT\*2/\*3C造成TPMT酶活性下降，硫唑嘌呤类药物灭活过程被抑制，活性代谢物增加，进而导致骨髓抑制风险增加。
- 检测指征: 初次用药前(Genetic testing recommended)
- 结果解读: 根据基因型制定起始剂量，根据药物反应调整维持剂量

## 硫唑嘌呤剂量调整

Table 1: Recommended dosing of azathioprine by TPMT phenotype

Adapted from Tables 1 and 2 of the 2011 guideline manuscript

Phenotype (Genotype)	Examples of azathioprine diplotypes	Implications for azathioprine pharmacologic measures	Dosing recommendations for azathioprine	Classification of recommendations
Homozygous wild-type or normal, high activity (two functional T alleles)	*1/*1	Lower concentrations of TGN metabolites, higher methylTAMP; this is the "normal" pattern	Start with normal starting dose (e.g., 2-3 mg/kg/d) and adjust doses of azathioprine based on disease-specific guidelines. Allow 2 weeks to reach steady state after each dose adjustment.	Strong
Heterozygote or intermediate activity (one functional allele - *1, plus one nonfunctional allele - *2, *3A, *3C, or *4)	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Moderate to high concentrations of TGN metabolites, low concentrations of methylTAMP	If disease treatment normally starts at the "full dose", consider starting at 50-70% of target dose (e.g., 1-1.5 mg/kg/d), and titrate based on tolerance. Allow 2-4 weeks to reach steady state after each dose adjustment.	Strong
Homozygous variant, mutant, low or deficient activity (two nonfunctional alleles - *2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *2/*3A, *3B, *3C, or *4	Extremely high concentrations of TGN metabolites; total toxicity possible without dose decrease; no methylTAMP metabolites	Consider alternative agents. If using azathioprine start with drastically reduced doses (reduce daily dose by 10-fold and dose thrice weekly instead of daily) and adjust doses of azathioprine based on degree of myelosuppression and disease-specific guidelines. Allow 4-6 weeks to reach steady state after each dose adjustment. Azathioprine is the likely cause of myelosuppression.	Strong

### 检测结果

项目	检测基因	检测位点	检测结果
基因检测-硫唑嘌呤	TPMT	*2C>G	CC
	TPMT	*3C>T>C	TC

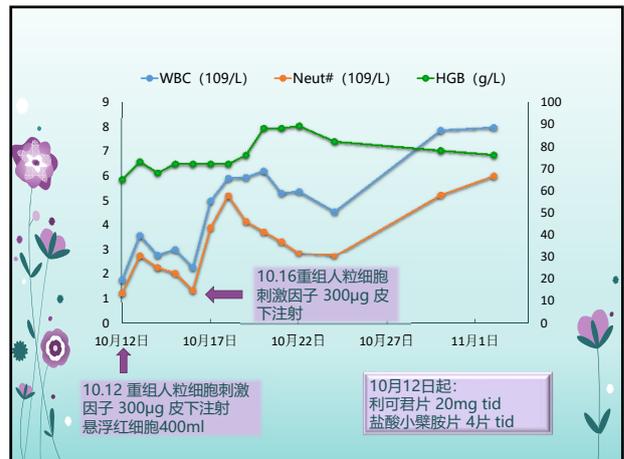
### 个体化给药建议

1. 硫唑嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 是硫唑嘌呤代谢为非活性代谢物的关键酶。根据基因检测结果，预测患者主要表现为中间代谢型，TPMT 酶活性减弱，硫唑嘌呤代谢为非活性代谢物减少，进而使硫唑嘌呤活性代谢物增加。
2. 基于基因检测结果，其骨髓抑制风险增加，硫唑嘌呤起始剂量应为目标剂量的 50%。
3. 监测患者血常规评估骨髓抑制程度，并根据患者耐受程度及病情进展，逐步调整硫唑嘌呤剂量至可耐受的治疗剂量；硫唑嘌呤剂量调整达稳态一般需要 2-4 周。
4. 用药期间注意监测患者肝功、血常规。

### 备注

1. 本检测报告基于本次受检者所检测的基因信息及现有循证医学证据，为临床药物治疗提供参考，具体的药物治疗方案需综合考虑患者生理、病理情况进行制定。
2. 受检者应谨慎服药，不可据此报告擅自更改药物治疗方案。

检测人: \_\_\_\_\_ 审核人: \_\_\_\_\_ 报告日期: \_\_\_\_\_



### 不良反应关联性评价

	时间顺序	既往报道	停药后消失	再次用药出现	其他混杂因素
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	-	±?	?	±?
可能无关	-	-	±?	?	±?
待评价	缺乏必须信息，需要补充材料才能评价				
无法评价	缺乏必需信息并无法获得补充资料				

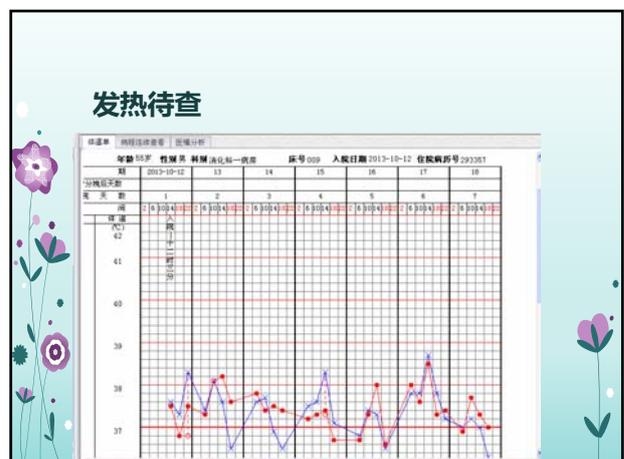
### 硫唑嘌呤导致的肝损伤

- 血生化 丙氨酸氨基转移酶 92U/L ↑、总胆红素15.4µmol/L、碱性磷酸酶236U/L ↑
- RUCAM 因果关系评估量表，胆汁淤积型，极可能，轻度
- 发生率<1%，通常发生在使用6个月内，并且可逆。常出现在开始使用2~3周
- 剂量减少症状可改善
- 对于怀疑有肝静脉闭塞的患者一旦出现肝毒性，不能再使用硫唑嘌呤。

Romagnuolo J et al. *Clin Gastroenterol* 1998; 12(7):479-483.  
Product Information: (IMU)AZA(R) oral tablets, azathioprine oral tablets. Prometheus Laboratories Inc. (per FDA), San Diego, CA, 2014.  
2015年药物性肝损伤诊治指南, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组

### 保肝治疗

用药目的	药物及用法用量	起止时间
保肝	还原型谷胱甘肽 1200mg qd ivgtt	10.12~10.18
	葡萄糖氯化钠注射液500ml qd ivgtt	
	浓氯化钠注射液30ml	
	葡萄糖酸钠注射液 399mg	
	维生素C注射液 2g	



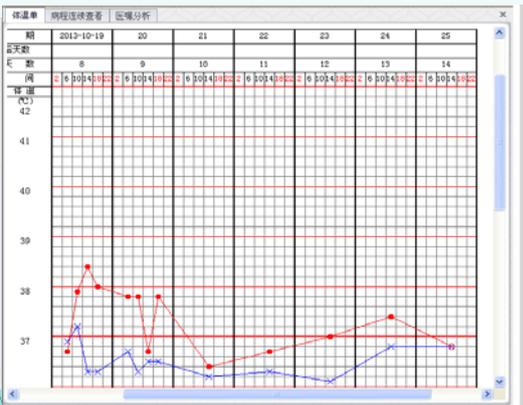
## 发热原因

- 克罗恩病活动表现
  - 便潜血(+), ESR、CRP明显升高; 规律服药, 无腹痛腹泻加重
- 免疫受损宿主
  - 长期激素+硫唑嘌呤, 粒细胞减少, 考虑药物导致骨髓抑制
- 除细菌感染外, 还需考虑真菌、病毒、支原体、衣原体等非典型病原菌感染
  - 肺炎衣原体抗体(-), 病毒八项检测(-), IgM 8AU/mL, IgG 22IU/mL
- 胃肠道 便病原学未见异常
- 呼吸道
  - 伴咳嗽, 咳少量白痰BALF肺孢子菌PCR(+), 镜检未见包裹, 考虑卡氏肺孢子菌肺炎

机会致病菌,  
免疫低下宿主

## 抗感染治疗

- 厄他培南 1g + 0.9%氯化钠100ml 10.12-10.15
- 复方磺胺甲噁唑片 3片 qid 10.17-11.4
- 碳酸氢钠片 0.5g tid 10.17-11.4
- 监测血象、肾功能



## 药物治疗日志

患者昨日腹泻4次, 为红色稀水便

便常规: 潜血阳性、未见红白细胞; 双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音; 胸片较前好转; WBC:  $9.62 \times 10^9/L$ , N 72.4%, CRP 0.9mg/dl, ESR 71mm/hr

10.28

考虑CD病情活动可能

## 下一步治疗方案

Therapeutic Pyramid for CD: The "Step-Up Paradigm"



Current "therapeutic pyramids" (S.B. Hanauer, Chicago)

## 逐步升级与逐步降级疗法



Hommes D et al. Presented at Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California. Abstract 749.

## 皮质类固醇

- 轻者用氨基水杨酸盐 无效
- 中度以上患者
- 开始时泼尼松龙40~60mg/天，直至症状完全消失递减剂量，每周减5mg
- 减到20mg/天时，每周减2.5mg，直至完全撤药。
- 减药中如症状复发，迅速恢复前一次用量，控制症状后，以更慢速度递减。

Crohn's disease—Management in adults, children and young people .2012.NCCN

## When to use immunomodulators?

- **激素无效**
  - 经相当于泼尼松0.75 mg/(kg·d)。治疗超过4周，疾病仍处于活动期 (CDAI>150)。
- **激素依赖**
  - (1)虽能保持缓解，但激素治疗3个月后，泼尼松仍不能减量至10mg/d；
  - (2)在停用激素3个月内复发。

Table 2 | Drugs used for induction and maintenance of remission in Crohn's disease<sup>11,12,20,28</sup>

Treatment	Indications and contraindications	Pretest initiation and monitoring	Common side effects	Long term risk	Monitoring	Pregnancy	Numbers needed to treat
<b>Induction of remission:</b>							
Steroids	Induction of remission—luminal disease; contraindicated in glaucoma, fractures, infection.	None	Easy bruising; cushingoid faces; weight gain; myopathy; cataracts	Osteoporosis; hypertension; adrenal insufficiency; steroid induced diabetes	Blood glucose where appropriate	Can be used under specialist supervision	2-3
Biologics (infliximab, adalimumab)	Induction of remission—luminal and perianal disease; contraindicated in cancers, active sepsis, tuberculosis, demyelinating disease, congestive heart failure	Live vaccinations before start of treatment <sup>†</sup> ; up to date and inactivated vaccines <sup>†</sup>	Anaphylaxis; myalgia; malaise; rash; infections; early neutropenia	Rare: lymphoproliferative disorders; malignancy; reactivation of tuberculosis; opportunistic infections	Full blood count, liver function tests, urea and electrolytes before every infusion	Available data suggest safe in pregnancy, but no long term data available	3-4
Exclusive nutritional therapy	Induction of remission, especially in children; no contraindications	Ensure any electrolyte abnormalities corrected to prevent refeeding syndrome	Poorly tolerated	Steatohepatitis	Urea and electrolytes, magnesium, bone profile testing during initiation of treatment (to monitor for refeeding syndrome)	No contraindications	Not known

Kalla R et al. *BMJ*. 2014 Nov 19;349:g6670

Treatment	Indications and contraindications	Pretest initiation and monitoring	Common side effects	Long term risk	Monitoring	Pregnancy	Numbers needed to treat
<b>Maintenance of remission:</b>							
Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine)	Maintains remission; principally in luminal disease; contraindicated in cancers, active sepsis, tuberculosis	Thiopurines-methyltransferase before initiation; live vaccinations before initiation <sup>†</sup> ; up to date inactivated vaccines <sup>†</sup> ; thiopurine metabolites to guide dosing	Nausea and vomiting; hair loss; myalgia; rash; pancreatitis; neutropenia; deranged liver function test results	Rare: non-melanoma skin cancer and lymphoma	Full blood count, liver function tests; every 2 weeks on initiation followed by every 2-3 months once dosing regimen is stable	Can be used under specialist supervision if benefits outweigh harms	4-6
Methotrexate	Maintains remission; contraindicated in pregnancy, liver disease, blood dyscrasias, active sepsis, tuberculosis	Full blood count, liver function tests, urea and electrolytes before initiation <sup>†</sup> ; up to date inactivated vaccines <sup>†</sup>	Nausea and vomiting; diarrhoea; stomatitis; neutropenia; deranged liver function test results	Hepatotoxicity; pneumonitis	Full blood count, liver function tests; in pregnancy: every 2 weeks on initiation followed by every 2-3 months once dosing regimen stable	Contraindicated in pregnancy; months before conception	4-5

<sup>†</sup>Varicella zoster; BCG (tuberculosis); yellow fever; measles, mumps, and rubella; rotavirus; oral polio; and live attenuated influenza. <sup>†</sup>Hepatitis B; pneumococcus; influenza (except intranasal); polio (inactivated poliovirus vaccine); tetanus-diphtheria (combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine); rabies; and human papillomavirus.

## AGA

### American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF-α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease

JONATHAN P. TERDIMAN,<sup>1</sup> CLAUDIA B. GRUSS,<sup>2</sup> JOEL J. HEIDELBAUGH,<sup>3</sup> SHAHINAZ SULTAN,<sup>4</sup> YNGVE T. FALCK-YTTER,<sup>5</sup> and the AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee

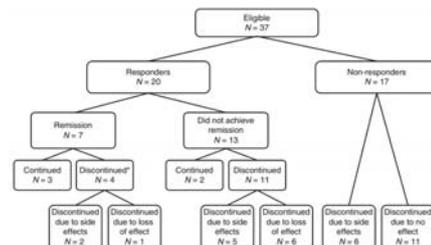
- 对于肾上腺皮质激素治疗诱导疾病缓解的 CD 患者，相比不包含免疫调节剂的治疗方案，我们更推荐采用甲氨蝶呤治疗以维持其疾病的缓解状态（推荐强度弱，证据等级低等）。
- 对于肾上腺皮质激素治疗诱导疾病缓解的 CD 患者，相比不包含免疫调节剂的治疗方案，我们更推荐采用硫嘌呤类药物以维持其疾病的缓解状态（推荐强度高，证据等级中等）。
- 对于肾上腺皮质激素或抗 TNF-α 药物治疗诱导疾病缓解的 CD 患者，相比不包含抗 TNF-α 药物的治疗方案，我们更推荐采用抗 TNF-α 药物治疗以维持其疾病的缓解状态（推荐强度高，证据等级高等）。

## APLT Alimentary Pharmacology and Therapeutics

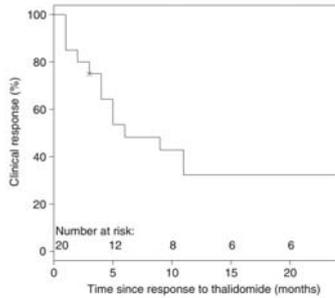
### Long-term outcomes of thalidomide in refractory Crohn's disease

M. E. Gerich<sup>1</sup>, J. L. Yoon<sup>2</sup>, S. R. Targan, A. F. Ippoliti<sup>3</sup> & E. A. Vasiliukas

中位治疗时间是4.4个月，中位随访时间58个月。  
临床应答和缓解率分别为54%和19%。  
大约40%的患者能够停药类固醇。



治疗剂量超过50mg/d (85%) 患者的应答率, 比治疗最大剂量为50mg/d (40%; P=0.01) 的应答率要高。不良事件发生在68%的患者中。约三分之一的患者 (38%) 出现神经病变。



## 药物治疗日志

患者昨日腹泻4次, 为红色稀水便

便常规: 潜血阳性、未见红白细胞; 双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音; 胸片较前好转; WBC:  $9.62 \times 10^9/L$ , N 72.4%, CRP 0.9mg/dl, ESR 71mm/hr

10.28

考虑CD病情活动可能  
患者因经济原因拒绝应用英夫利昔单抗

加用沙利度胺, 50mg qd  
每2周加量25mg, 直到100mg/d维持; 监测周围神经炎、皮疹等ADR

## 药物治疗日志

患者昨日排稀水便1次, 今晨无排便

双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音; WBC:  $9.71 \times 10^9/L$ , N 81.2%, HGB 80g/L, ALT 58U/L, AST 24 58U/L

11.4

考虑CD病情活动, 患者ALT较前升高, 考虑与药物所致肝损伤有关; 等待沙利度胺其小剂量激素再逐渐减量

沙利度胺75mg qd+甲泼尼龙12mg+美沙拉嗪缓释颗粒1g qid, 予以葡萄糖酸钠、还原性谷胱甘肽保肝治疗

## 药物治疗日志

患者近2日每日排1次黄色软便, 便中无黏液、脓血

双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音; WBC:  $4.34 \times 10^9/L$ , N 64.4%, HGB 73g/L

11.1

患者输血后血红蛋白升至 >70g/L, 未在下降, 考虑CD病情稳定

沙利度胺100mg qd+甲泼尼龙12mg+美沙拉嗪缓释颗粒1g qid, 应用复方磺胺甲噁唑片 3片 qid 至2个月

## 出院诊断

1. 克罗恩病
  - 狭窄型
  - 结肠型, 活动期, 中度
2. 肺包子肺炎
3. 粒细胞减少
4. 贫血, 中度
5. 银屑病

## 主要用药分析

用药目的	药物及用法用量	起止时间
升中性粒细胞	重组人粒细胞刺激因子 300μg 皮下注射	10.12, 10.16
升白细胞	利可君片 20mg tid	10.12-10.23
	盐酸小檗胺片 4片 tid	10.12-10.23
抗炎	甲泼尼龙片 12mg qd	10.12-11.4
预防溃疡	法莫替丁片 20mg bid	10.12-11.4
胃肠道解痉	匹维溴铵片 50mg tid	10.12-11.4
补钙	碳酸钙片 750mg tid	10.12-11.4
抗炎	美沙拉嗪缓释颗粒 1g qid	10.12-11.4
抗感染	厄他培南 1g +0.9%氯化钠100ml	10.12-10.15
低白蛋白	人血白蛋白 10g	10.14
卡肺	复方磺胺甲噁唑片 3片 qid	10.17-11.4
碱化尿液	碳酸氢钠片 0.5g tid	10.17-11.4
助消化	乳酸菌素片 2.4g tid	10.20-11.4
免疫抑制	沙利度胺片 50mg qd	10.26-11.4

## 药学监护

- 免疫抑制剂导致的骨髓抑制
  - 全血细胞计数
  - 第1月，每周1次
  - 第2~3月，每2周复查一次，之后每月一次
- 药物性肝损伤
  - 肝功 前3个月每月复查
- 免疫收缩宿主预防感染
  - 血象、血沉、C-RP
- 饮食管理
  - 蛋白质，铁，VitD，VitB12，锌，叶酸，钙，镁

## Q&A

欢迎大家批评指正