

·综述·

药物诱导的粒细胞缺乏症研究进展

卢翠翠^{1a}, 赵文博^{1b}, 沈姗², 张文^{1a}, 沈承武^{1a*}[1.山东第一医科大学附属省立医院, a.药学部, b.血液科, 济南 250021;
2.山东省立医院(集团)鲁东医院药剂科, 山东 烟台 246000]

摘要: 粒细胞缺乏症是一种罕见且潜在威胁生命的疾病, 70%~90%的粒细胞缺乏症是由药物引起的。药物诱导的粒细胞缺乏症(drug-induced agranulocytosis, DIAG)的特征是循环粒细胞显著减少或绝对缺乏, 中性粒细胞绝对值<0.5×10⁹·L⁻¹。DIAG几乎涉及所有品类的药品, 其中风险较高的药物包括抗甲状腺药物、抗精神病药物和抗感染药物。DIAG是由于个体特有的易感性而对药物产生的不良反应, 通常与给药剂量无关。DIAG的发病机制与直接细胞毒性、免疫反应以及遗传易感性密切相关。及时停止可疑药物、使用广谱抗菌药物以及考虑在高危患者中使用造血细胞生长因子对降低DIAG的死亡率至关重要。

关键词: 粒细胞缺乏症; 中性粒细胞; 药物不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)12-1524-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.021

引用本文: 卢翠翠, 赵文博, 沈姗, 等. 药物诱导的粒细胞缺乏症研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1524-1528.

Research Progress in Drug-induced Agranulocytosis

LU Cuicui^{1a}, ZHAO Wenbo^{1b}, SHEN Shan², ZHANG Wen^{1a}, SHEN Chengwu^{1a*}[1.Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Hematology, Jinan 250021, China;
2.Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital(Group) Ludong Hospital, Yantai 246000, China]

ABSTRACT: Agranulocytosis is a rare and potentially life-threatening disease, which is attributable to drugs in about 70%–90% of cases. Drug-induced agranulocytosis(DIAG) is characterized by a remarkable decrease or an absolute lack of circulating granulocytes, with a neutrophil count of<0.5×10⁹·L⁻¹ in blood circulation. Almost all classes of drugs have been implicated with DIAG, but the high risk is only associated with several kind of drugs, such as antithyroid drugs, psychotropic agents and antibiotics. DIAG is an adverse reaction to the drug due to individual-specific susceptibility, and is usually not associated with the administered dose. The pathological mechanism of DIAG is related to direct cytotoxicity, immune reaction and genetic susceptibility. Immediate discontinuation of the suspected drug, initiation of broad-spectrum antibiotics and consideration of the use of haematopoietic cell growth factors in high-risk patients are critical to reducing the mortality of DIAG

KEYWORDS: agranulocytosis; neutrophil; drug adverse reaction

粒细胞缺乏症是一种潜在的危及生命的血液疾病, 其特征是循环粒细胞显著减少或绝对缺乏, 中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count , ANC)<0.5×10⁹·L⁻¹^[1-3]。粒细胞缺乏症大多是由药物引起的, 这是一种特殊的药物不良反应, 与骨髓细胞生成减少、外周粒细胞破坏增多密切相关^[1]。20世纪90年代药物诱导的粒细胞缺乏症(drug-induced agranulocytosis, DIAG)在欧洲的死亡率约为10%~16%, 但这一比率最近下降到5%左右^[2-3]。重症监护治疗的改善、高效广谱抗菌药物的可获得性、医务人员认知诊疗水平的提升

可能均有助于降低DIAG的死亡率和改善预后^[2]。本文综述了DIAG的最新研究进展, 旨在为DIAG的早期识别和临床诊疗提供理论依据和技术支持。

1 DIAG 相关药物

DIAG几乎涉及所有品类的药品, 其中风险较高的药物包括抗甲状腺药物(如丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑)、抗精神病药物(如氯氮平、奥氮平)和抗感染药物(如β-内酰胺类、万古霉素)等^[1-3]。

1.1 抗甲状腺药物

粒细胞缺乏症是抗甲状腺药物最严重的不良

基金项目: 国家自然科学基金项目(81800161)

作者简介: 卢翠翠, 女, 博士 Tel: (0531)68776461 E-mail: cece2021@163.com *通信作者: 沈承武, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0531)68776449 E-mail: scw810@163.com

反应之一，尤其是丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑^[4-5]。日本一项研究共纳入 754 例抗甲状腺药物诱导的粒细胞缺乏症患者，其中 84.5% 患者在抗甲状腺药物治疗后 90 d 内出现粒细胞缺乏症。在 211 例发病前进行过 ANC 监测的患者中，131 例(62%)在发病前 2 周内 ANC 计数正常^[6]。英国的一项研究发现，抗甲状腺药物诱导的 ANC 降低的中位时间是 30 d，不同患者发病时间差距很大(7~875 d)。 <65 岁患者死亡率为 1.2%，而 >65 岁患者死亡率则高达 13.8%^[7]。在一项回顾性研究中，2 087 例患者接受高剂量甲巯咪唑($30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)，2 739 例患者接受低剂量甲巯咪唑($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组粒细胞缺乏症的发生率显著高于 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组(0.814% vs 0.219%， $P<0.01$)，该研究表明甲巯咪唑所致的粒细胞缺乏症可能呈剂量依赖性^[8]。

另外，抗甲状腺药物诱导的粒细胞缺乏症可能与性别密切相关。在一项日本大样本抗甲状腺药物诱导的粒细胞缺乏症中($n=754$)，患者的平均发病年龄为(43.4 ± 15.2)岁，女性发生率明显高于男性($6.3:1$)^[6]。国内一项研究表明，在抗甲状腺药物诱导的粒细胞缺乏症中($n=114$)，患者平均发病年龄为(41.7 ± 12.3)岁，女性发生率也明显高于男性($10.4:1$)^[9]。

1.2 抗精神病药物

氯氮平是一种非典型抗精神病药物，但由于毒性问题，尤其是存在粒细胞缺乏症的风险，其使用受到了限制^[10]。近 1% 的患者在氯氮平治疗的前 3 个月出现粒细胞减少症，老年人和女性风险更高^[11]。当患者 $\text{ANC}<1.5\times10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，建议其停用氯氮平^[12]。锂目前已经被用于患有氯氮平诱导的粒细胞减少症的儿童和成人精神分裂症患者。锂的不良反应之一是白细胞增多，从而使 ANC 正常化。然而，联用锂剂导致粒细胞缺乏症的风险比单纯应用氯氮平明显升高，所以应考虑添加锂剂的风险和获益^[13]。

有文献报道奥氮平安全性良好，与严重的血液学不良反应无关，因此有专家认为其有望成为氯氮平治疗精神病的安全替代品^[14]。然而，后期研究证实奥氮平也存在粒细胞缺乏症的风险。Tolosa-Vilella 等^[15]对 11 例与奥氮平有关的粒细胞缺乏症进行了回顾分析，发现其中 7 例发生在治疗后的 1 个月内，3 例发生在治疗后的 6 个月内，只有 1 例患者是在使用奥氮平的第 13 个月出现了

粒细胞缺乏症。由此可见奥氮平似乎也能通过类似氯氮平的途径导致粒细胞生成受损，尽管这种情况的发生率较低。

喹硫平是第 2 代抗精神病药物，研究发现喹硫平较氯氮平能更好地控制精神分裂症的症状，且不良反应较少^[16]。喹硫平诱发粒细胞缺乏症的报道比较罕见，Croarkin 等^[17]报道了 1 例精神分裂症患者在喹硫平治疗前血细胞计数正常，喹硫平给药 6 d 后，出现了中性粒细胞的减少。而停用喹硫平之后，ANC 逐渐恢复正常。目前也有帕利培酮引起中性粒细胞减少的病例报告，其发病机制尚不清楚^[18]。

1.3 抗感染药物

之前的一项前瞻性研究($n=215$)发现连续服用青霉素 G $\geq 10 \text{ d}$ 的患者中，14% 的病例发生了中性粒细胞减少，最早发生在第 18 天，平均出现在第 21 天，且青霉素 G 导致中性粒细胞减少的风险是氯唑西林的 6 倍^[19]。此外，目前共有 15 例关于头孢曲松诱发粒细胞缺乏症的相关报道，这些患者大多接受了常规剂量的头孢曲松治疗(每天 1~2 g)，粒细胞缺乏症平均发生时间是 23 d^[20]。一项纳入 114 例万古霉素患者的回顾性研究显示，3.5% 的病例患有粒细胞缺乏症，平均出现在治疗开始后的第 26 天，ANC 通常在万古霉素停用后的 1 周内恢复正常^[21]。万古霉素诱导的中性粒细胞减少似乎与剂量无关，大多数患者在万古霉素治疗至少 20 d 后才出现中性粒细胞减少症，这提示治疗持续时间可能与中性粒细胞减少有关。

2 DIAG 的发病机制

DIAG 是一种特异药物反应，与个体易感性相关，通常与给药剂量无关。然而，特异药物反应并非完全与给药剂量无关，高剂量比低剂量更有可能诱发特异药物反应。此外，低于特定给药剂量时，即使有特异药物反应史的个体也不会对该药物产生特异药物反应^[22]。

2.1 直接毒性介导的粒细胞缺乏症

一些药物能够被中性粒细胞氧化成活性代谢物，直接破坏中性粒细胞^[5,23]。中性粒细胞能够产生活性氧，导致次氯酸的产生^[6]。研究表明氨基比林能够被次氯酸迅速氧化成非常活泼的阳离子，氯氮平可以被次氯酸氧化成稳定的活性氮离子，这些活性代谢产物能够耗尽中性粒细胞的三磷酸腺苷供应，抑制谷胱甘肽生成，诱导细胞凋亡^[24-25]。因

此，可能是活性代谢产物导致了粒细胞的缺乏。另外，氧化反应也可以由肝脏细胞色素 P450 酶介导，这可能部分解释了一些致中性粒细胞缺乏症的药物同时也会导致肝脏损伤^[24]的问题。

2.2 免疫介导的粒细胞缺乏症

2.2.1 半抗原机制 很多小分子必须形成亲电活性代谢物，并与内源性蛋白质进行共价结合，从而生成足够大的分子来诱导免疫反应。修饰蛋白质并导致免疫反应的小分子称为半抗原。据报道氟卡尼、安乃近以及利福平能够通过半抗原机制，诱发粒细胞的裂解和凋亡^[1,26]。

2.2.2 免疫复合物机制 在某些情况下，抗体会与药物形成免疫复合物，调节免疫应答中的各种细胞功能，如吞噬作用、免疫球蛋白转运。例如，膜糖蛋白在奎宁和奎尼丁诱导的粒细胞缺乏症中起关键作用^[3]。

2.2.3 抗中性粒细胞抗体(antineutrophil cytoplasm antibodies, ANCA)机制 当中性粒细胞受到某些药物刺激后，胞浆中的 α -颗粒能够释放出蛋白酶-3、髓过氧化物酶等物质，刺激机体产生 ANCA。ANCA 可以激活中性粒细胞或单核细胞，使之释放溶酶体酶。据报道丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、左旋咪唑等药物能够通过 ANCA 机制，诱发中性粒细胞的凋亡^[18]。

2.3 遗传易感性

研究发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的单核苷酸基因多态性与 DIAG 的发生发展密切相关。最近的一项荟萃研究表明 HLA-B*27:05、HLA-B*38:02 和 HLA-DRB1*08:03 与抗甲状腺药物诱导的粒细胞缺乏症相关，尤其是甲巯咪唑^[27]。另有研究发现氯氮平相关的中性粒细胞减少症的遗传病因十分复杂，并且可能涉及几个基因的变异，包括 HLA-DQB1、HLA-B 和 SLCO1B3/SLCO1B7^[28]。对 36 例柳氮磺吡啶诱导的粒细胞缺乏症和 5 170 例对照人群进行全基因组关联研究发现 HLA-B*08:01 和 HLA-A*31:01 携带者使用柳氮磺吡啶发生粒细胞缺乏症的风险明显升高^[29]。

3 DIAG 的诊断依据、临床表现和诊治管理

3.1 DIAG 的诊断依据

当反复暴露于可疑药物后不久或首次暴露后的 2~60 d，中性粒细胞突然急剧下降($ANC < 500 \cdot \mu L^{-1}$)，血红蛋白和血小板计数基本正常，通

常怀疑是 DIAG^[1,3]。粒细胞缺乏症与可疑药物之间的因果关系十分重要，通常应包括以下几个方面：①在中性粒细胞减少症之前暴露于可疑药物，停药后中性粒细胞数目逐渐恢复；②再次接触可疑药物粒细胞缺乏症复发(少见，因为死亡率高)；③排除中性粒细胞减少的其他因素^[1]。成人中性粒细胞减少症的其他主要原因包括：良性种族中性粒细胞减少症、营养缺乏(维生素或叶酸摄入不足)、严重的细菌感染、胶原血管疾病、血液系统疾病等^[30-31]。

3.2 DIAG 的临床表现

DIAG 可能完全没有症状，特别是那些在治疗过程中定期监测血细胞计数的患者^[32]。“典型”患者的早期临床表现包括：发热、非特异性咽喉痛、肌痛或关节痛。如果未能及时进行有效干预，很多患者可能会发展为严重的感染、败血症和脓毒性休克，感染的发生取决于中性粒细胞减少的程度和持续时间^[1]。老年患者的临床表现通常更为严重，一项纳入 61 例 >75 岁 DIAG 患者的回顾性研究表明，老年患者住院期间的主要临床特征包括孤立性发热(27.6%)、败血症或脓毒性休克(24.1%)和肺炎(20.7%)^[33]。DIAG 患者骨髓穿刺可发现粒细胞缺乏、髓细胞过少、中性粒细胞成熟停滞等。一般来说，骨髓细胞数量与 ANC 恢复的时间成反比^[34]。

3.3 DIAG 的诊治管理

到目前为止，还没有关于 DIAG 的诊治指南，而癌症化疗后中性粒细胞减少的相关指南可能对 DIAG 的管理有一定的价值。DIAG 的管理应从及早发现并停用可疑药物开始^[1-2]。患者的用药史必需仔细询问并按时间顺序获得，以便将注意力集中在可疑药物上。影响患者预后的因素主要包括：①年龄 >65 岁；② $ANC < 0.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；③严重感染、菌血症或脓毒性休克；④严重基础疾病或严重共病如心力衰竭、呼吸衰竭等^[35]。

积极预防或治疗感染对于 DIAG 患者至关重要^[1-2]。由于抗菌药物耐药性日益严峻，故预防性使用抗菌药物并不作为常规推荐。患者应特别注意高危区域，如口腔、皮肤和会阴处的清洁，以最大限度地降低感染风险^[5]。若患者存在感染症状，经验性使用广谱抗菌药物通常是最佳选择，应根据患者状况、感染部位及严重程度、抗菌药物耐药性等进行方案调整。抗菌药物治疗应持续

至少7d或直到培养结果呈阴性且患者无明显感染症状和体征。如果患者对广谱抗菌药物无反应，应考虑给予伏立康唑或卡泊芬净等进行经验性抗真菌治疗^[1]。

粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)能够刺激骨髓中性粒细胞生长和发育，已被广泛用于DIAG的治疗^[36]。1项单中心研究共纳入91例DIAG患者，多变量分析发现粒细胞集落刺激因子是一个独立变量，对血液学参数的恢复具有积极影响^[35]。很多研究表明G-CSF和GM-CSF(平均剂量每天300mg)有助于缩短白细胞计数恢复时间，且安全性良好，无严重不良反应^[37-38]。另有研究发现G-CSF和GM-CSF能够缩短DIAG患者的抗菌药物应用时间和住院治疗时间^[39]。Pick等^[2]认为ANC<0.1×10⁹·L⁻¹的患者无论是否存在感染，均应该接受G-CSF的治疗，推荐剂量为300mg·d⁻¹。

4 讨论

在过去几十年中，药品目录已经发生了很大的改变，但DIAG的年发病率基本保持相对稳定，这表明宿主因素可能在这个特异质反应中发挥重要作用^[1]。DIAG的发病机制目前尚不十分清楚，直接毒性、免疫反应以及遗传易感性共同参与了DIAG的发生发展。DIAG的治疗应从及早发现并停用可疑药物开始，积极预防和治疗感染有助于降低患者死亡率和改善预后。G-CSF和GM-CSF能够缩短ANC恢复时间，且安全性良好，目前已被广泛用于DIAG的治疗。一些高风险药物，在治疗的最初几个月，需要对ANC计数进行常规监测，如氯氮平、甲巯咪唑等。但对于很多低风险药物，由于这种不良反应的罕见性和不可预测性，常规监测并不具有药物经济学效益。

REFERENCES

- [1] CURTIS B R. Drug-induced immune neutropenia and agranulocytosis[J]. Immunohematology, 2014, 30(2): 95-101.
- [2] PICK A M, NYSTROM K K. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: Could medications be the culprit?[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 447-452.
- [3] JOHNSTON A, UETRECHT J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(2): 243-257.
- [4] ANDRÈS E, LORENZO-VILLALBA N, MOUROT-COTTET R, et al. Severe neutropenia and agranulocytosis related to antithyroid drugs: A study of 30 cases managed in a single reference center[J]. Medicines, 2020, 7(3): 15. Doi: 10.3390/medicines7030015.
- [5] VICENTE N, CARDOSO L, BARROS L, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: State of the art on diagnosis and management[J]. Drugs R D, 2017, 17(1): 91-96.
- [6] NAKAMURA H, MIYAUCHI A, MIYAWAKI N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4776-4783.
- [7] PEARCE S H. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK[J]. Clin Endocrinol: Oxf, 2004, 61(5): 589-594.
- [8] TAKATA K, KUBOTA S, FUKATA S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. Thyroid, 2009, 19(6): 559-563.
- [9] YANG J, ZHU Y J, ZHONG J J, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: A retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years[J]. Thyroid, 2016, 26(5): 627-633.
- [10] LOBACH A R, UETRECHT J. Involvement of myeloperoxidase and NADPH oxidase in the covalent binding of amodiaquine and clozapine to neutrophils: Implications for drug-induced agranulocytosis[J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(4): 699-709.
- [11] TUNSIRIMAS N, PARIWATCHARAKUL P, CHOOVANICHVONG S, et al. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: Incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand[J]. Asian J Psychiatr, 2019(41): 13-16.
- [12] NIELSEN J, CORRELL C U, MANU P, et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: When is it warranted and how can it be avoided?[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(6): 603-613.
- [13] MARTINA A C, EE J S, LAMBERTI J S. A case of clozapine induced agranulocytosis 25 years after starting treatment: Effective use of lithium for augmentation in rechallenge[J]. Schizophr Res, 2019(210): 308-309.
- [14] URBAN A E, CUBALA W J. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics[J]. Psychiatr Pol, 2017, 51(6): 1059-1077.
- [15] TOLOSA-VILELLA C, RUIZ-RIPOLL A, MARI-ALFONSO B, et al. Olanzapine-induced agranulocytosis: A case report and review of the literature[J]. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2002, 26(2): 411-414.
- [16] GLOCKER C, GROHMANN R, SCHULZ H. Fatal agranulocytosis associated with quetiapine in monotherapy: A case report[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(5): 625-627.
- [17] CROARKIN P, RAYNER T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine[J]. Psychosomatics, 2001, 42(4): 368. Doi: 10.1176/appi.psy.42.4.368.
- [18] WAKUDA T, SUZUKI A, HASEGAWA M, et al. Acute

- agranulocytosis when switching from risperidone to paliperidone[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(6): 586-587.
- [19] OLAISON L, BELIN L, HOGEVIK H, et al. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(6): 607-615.
- [20] UY N, THIAGARAJAN P, MUSHER D M. Cephalosporin side chain idiosyncrasies: A case report of ceftriaxone-induced agranulocytosis and review of literature[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(1): ofv007. Doi: 10.1093/ofid/ofv007.
- [21] DI FONZO H, VILLEGAS GUTSCH M, CASTROAGUDIN A, et al. Agranulocytosis induced by vancomycin. case report and literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2018(19): 1053-1056.
- [22] UETRECHT J, NAISBTT D J. Idiosyncratic adverse drug reactions: Current concepts[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(2): 779-808.
- [23] KOBAYASHI S, NOH J Y, MUKASA K, et al. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment[J]. *Thyroid*, 2014, 24(5): 796-801.
- [24] ANDRÈS E, WEITTEEN T, MOUROT-COTTET R, et al. Antithyroid agents related agranulocytosis: Literature review[J]. *Rev Med Interne*, 2016, 37(8): 544-550.
- [25] HALLBERG P, ERIKSSON N, IBAÑEZ L, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A genome-wide association study in a European population[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6): 507-516.
- [26] WANG Y, CHEN R J. Pharmaceutical care of clinical pharmacists for one patient with granulocytopenia caused by rifampicin[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(4): 485-488.
- [27] CHEN W T, CHI C C. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(9): 1878-1887.
- [28] LEGGE S E, WALTERS J T. Genetics of clozapine-associated neutropenia: Recent advances, challenges and future perspective[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(4): 279-290.
- [29] WADELJUS M, ERIKSSON N, KREUTZ R, et al. Sulfasalazine-induced agranulocytosis is associated with the human leukocyte antigen locus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5): 843-853.
- [30] FASULLO S, DAVÌ S, COSENZA G, et al. Acute agranulocytosis after oral administration of dabigatran: A rare case report and a short review of literature[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45(4): 588-592.
- [31] HASHMI H R, JABBOUR R, SCHREIBER Z, et al. Benazepril-induced agranulocytosis: A case report and review of the literature[J]. *Am J Case Rep*, 2016(17): 425-428.
- [32] JOHNSTON A, UETRECHT J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(2): 243-257.
- [33] MOUROT-COTTET R, MALOISEL F, SÉVERAC F, et al. Idiosyncratic drug-induced severe neutropenia and agranulocytosis in elderly patients(≥ 75 years): A monocentric cohort study of 61 cases[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2016, 3(4): 393-399.
- [34] APINANTRIO B, LEKHAKULA A, RUJIROJINDAKUL P. Incidence, etiology and bone marrow characteristics of non-chemotherapy-induced agranulocytosis[J]. *Hematology*, 2011, 16(1): 50-53.
- [35] MALOISEL F, ANDRÈS E, KALTENBACH G, et al. Prognostic factors of hematological recovery in life-threatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: A study of 91 patients from a single center[J]. *La Press Médicale*, 2004, 33(17): 1164-1168.
- [36] DALE D C, BOLYARD A A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia[J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(1): 46-53.
- [37] CANDONI A, DE MARCHI F, VESCI尼尼 F, et al. Graves' disease thyrotoxicosis and propylthiouracil related agranulocytosis successfully treated with therapeutic plasma exchange and G-CSF followed by total thyroidectomy[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017058. Doi: 10.4084/MJHD.2017.058.
- [38] FREEMAN G M Jr, MARTIN B A, HU R J. G-CSF dosing to prevent recurrent clozapine-induced agranulocytosis[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(6): 643. Doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15101303.
- [39] LALLY J, MALIK S, WHISKEY E, et al. Clozapine-associated agranulocytosis treatment with granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: A systematic review[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(4): 441-446.

收稿日期：2020-08-05
(本文责编：陈怡心)