

子,特别是在上述指标发生异常的高发时间段。在临床工作上,一旦发现使用头孢吡肟患者出现中性粒细胞减少、溶血及出血时,除考虑基础疾病演变外,需警惕头孢吡肟的血液学不良反应。如疑似头孢吡肟所致,需立即停药,同时予以对应处理(中性粒细胞减少症停用头孢吡肟后血细胞计数多数可自行恢复正常;溶血发生时可输注洗涤红细胞,必要时考虑使用激素和丙种球蛋白;出血时予以止血,同时输注血浆和补充维生素 K1)。(3)病因学家认为头孢吡肟致中性粒细胞减少最可能的机制是细胞免疫介导的杀伤作用,当然也不排除药物对骨髓细胞的毒性抑制作用。免疫性溶血的发生主要是因为药物的吸附作用、药物依赖性抗体的产生及自身免疫诱导作用的综合性结果^[6]。2013 年刘冬梅等^[5]在个案报道中提及头孢吡肟致凝血功能异常与患者年龄大、肾功能减退及维生素 K 合成障碍有关,但本例报道为年轻女性患者,肾功能及尿常规均未见明显异常,考虑与维生素 K 合成障碍关系大,且患者凝血因子 II、VII、IX、X 减少亦是有力的佐证,而抑制肠道菌群合成维生素 K2 和干扰凝血因子在肝脏内羧化可能是其致凝血因子活性降低的主要原因^[7]。至于其确切的机制仍有待更多的临床报道和深入的基础研究。

综上所述,头孢吡肟在个体中的不良反应存在差异性,但只要严格控制使用,正确选择适应证和用药人群,同时加强用药监测和积极应对用药中出现的不良反应,其仍是安全、有效

• 案例分析 •

甲硫咪唑致多关节炎 1 例报道

戴 敏¹, 霍 锐², 张 莹^{1△}

(1. 重庆市中医院风湿病科 400021; 2. 重庆市中医院重症医学科 400021)

关键词:甲硫咪唑; 甲亢; 多关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.068 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2016)13-18903-02

1 临床资料

患者,男,67岁,因“间断多关节肿痛 10 d”于 2015 年 7 月 2 日入院。入院前 10 d 患者无明显诱因出现右手第 3 远端指间关节肿痛伴局部皮肤轻度发红、皮温稍高,未治疗,3 d 后自行缓解。后关节症状逐渐累及双肘关节、右腕关节、右手第 2 远端指间、左膝关节、右足第 2、5 趾跖关节,症状均能 1~3 d 后自行缓解,关节痛呈游走性。既往有阵发性心房颤动病史 9 余年,曾行两次心脏射频消融手术均失败,长期服用胺碘酮治疗,1 月余前因心率增快,查甲功提示 FT₃ 39.13 pmol/L、FT₄>100 pmol/L、TSH 0.017 mIU/L,甲状腺核素扫描提示:甲状腺两叶摄碘及摄碘功能显著降低,考虑桥本氏甲状腺? 胺碘酮所致甲状腺炎? 甲状腺彩超示:甲状腺增大,回声欠均匀。诊断药物性甲亢,遂停药胺碘酮,加服甲硫咪唑 10 mg,3 次/日治疗甲亢。有磺胺过敏史。查体:心肺及腹部查体未见明显异常,右腕关节、右手第 2 远端指间关节、右足第 5 趾跖关节压痛、肿胀、活动受限,无畸形关节。辅助检查:C 反应蛋白 12.5 mg/L,血沉 23 mm/H,抗甲状腺球蛋白抗体大于 500 IU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体大于 1 300 IU/mL,核周型 ANCA

的抗菌药物。

参考文献

- [1] Bauer KA, West JE, O'Brien JM, et al. Extended-Infusion cefepime reduces mortality in patients with pseudomonas aeruginosa infections [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(7):2907-2912.
- [2] 黄享贞. 288 例盐酸头孢吡肟不良反应的临床分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(2):246-248.
- [3] 胡扬, 刘水, 王兰, 等. 北京地区 2003~2013 年头孢吡肟不良反应分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(6):20-26.
- [4] 李庆, 徐国华, 雷招宝, 等. 头孢吡的不良不良反应与合理应用[J]. *海峡药学*, 2011, 23(1):144-147.
- [5] 刘冬梅, 刘彦, 王翠英, 等. 头孢吡肟致凝血功能异常一例[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(2):903.
- [6] 耿文锦, 霍习敏, 田利远. 头孢吡肟引起免疫性溶血性贫血一例[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(1):61.
- [7] 徐兵. 101 例头孢吡肟不良反应中外文献分析[J]. *中国药业*, 2014, 23(7):49-50.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-03-15)

(+), 抗髓过氧化物酶 ANCA(+); 三大常规、肝肾功能、甲状腺功能、免疫球蛋白、补体均正常, 类风湿因子、抗溶血性链球菌 O 抗原、抗环瓜氨酸肽抗体、自身抗体谱均阴性。甲状腺彩超: 甲状腺实质回声欠均质。入院后服用非甾体抗炎药洛索洛芬钠片 60 mg, 3 次/日, 关节仍持续游走性肿痛, 遂调整甲硫咪唑 10 mg, 2 次/日, 多关节肿痛逐渐好转, 无新发肿痛关节。10 d 后复查 C-反应蛋白 1.6 mg/L、血沉 10 mm/H, 甲状腺功能提示总三碘甲状腺原氨酸 0.77 nmol/L、促甲状腺素 7.87 mIU/L。半月后调整甲硫咪唑 15 mg, 1 次/日, 关节症状完全缓解, 停药非甾体抗炎药。后患者逐渐停药甲硫咪唑, 随访甲功尚可, 未再出现关节肿痛。

2 总 结

本例患者急性多关节游走性肿痛, 不伴发热、咽痛、咳嗽、尿频、尿急, 有药物过敏史, ESR、CRP 轻度升高, MPO-ANCA (+), RF(-), ANA(-), ASO(-), 尿酸正常范围, 近期服用甲硫咪唑。据症状需考虑以下疾病: 风湿热, 是一种易反复发作的全身性疾病, 典型的临床表现有关节游走性疼痛、心脏炎、边缘性红斑(环形红斑)、发热、毒血症等。该例患者仅有游走

性关节炎,无心脏、皮肤等表现,ASO阴性,故风湿热依据不足;类风湿关节炎,是以对称性、慢性、进行性多关节炎为特征,可导致关节畸形和功能丧失。该例患者发病时间短,关节受累无明显对称性,且类风湿相关实验室指标均阴性,故暂不支持;痛风,是人体嘌呤代谢紊乱致尿酸升高,尿酸盐结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中引起的反复发作性炎性疾病。患者无尿酸升高,既往无关节肿痛病史,痛风证据也不足。考虑患者有磺胺过敏史,近期因药物性甲亢服用甲巯咪唑,故需考虑药物性关节炎。能引起关节炎的药物较多,较常见如利尿剂、抗结核药物、抗菌药物等已被临床认识,而抗甲状腺药物所致关节炎报道较少。目前一线抗甲状腺药物有甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶,不良反应有荨麻疹、关节痛、胃肠道反应、抗甲状腺药物关节炎综合征、粒细胞缺乏症、ANCA相关性血管炎、肝毒性等。甲巯咪唑不良反应的发生与剂量相关,而丙硫氧嘧啶不太明确^[1]。安艳华等^[2]归纳有关节痛表现的抗甲状腺药物不良反应有单纯关节痛、抗甲状腺药物关节炎综合征、ANCA相关性血管炎、药物性狼疮。

患者多关节游走性疼痛,MPO-ANCA(+),需注意 ANCA相关性血管炎。在抗甲状腺药物治疗中,除粒细胞缺乏症及肝毒性外,ANCA相关性血管炎为第三大严重的不良反应^[1]。丙硫氧嘧啶比甲巯咪唑更易引起抗髓过氧化物酶 ANCA相关性血管炎^[3-4]。Noh等^[5]报道丙硫氧嘧啶引起的 ANCA相关性血管炎是甲巯咪唑的39.2倍。尽管已证实甲巯咪唑与 ANCA及血管炎发生没有相关性^[6],但仍有极少数甲巯咪唑引起 ANCA相关性血管炎的个案报道^[7-8]。Gao等^[6]发现大多数 ANCA阳性的患者并没有发生血管炎。本例患者既往无关节炎病史,在服用甲巯咪唑抗甲亢治疗后出现多关节游走性疼痛,伴 ESR、CRP 轻度升高,MPO-ANCA 阳性,但无皮肤、肺、肾、血液系统等损害,ANCA相关性血管证据不足。故该例考虑抗甲状腺药物关节炎综合征。

抗甲状腺药物关节炎综合征通常发生在抗甲状腺药物治疗开始的两个月内,多关节炎为游走性,大、中、小关节均可累及,停药几周后症状消失^[9]。国内外均有一些报道,较为常见^[10-11]。也有发生在治疗数月之后,类似于血清阴性类风湿关节炎表现,可有关节的红肿、疼痛和变形,仅国外有所报道^[12]。抗甲状腺药物关节炎综合征的确切发病机制目前尚不清楚。关于抗甲状腺药物关节炎综合征的治疗,首先应停用抗甲状腺药物,即便是较轻的关节痛。虽然关节痛归于轻微不良反应,但也许预示严重的抗甲状腺药物关节炎综合征,一旦出现需停药^[1],症状可较快缓解,同时可予非甾体抗炎药缓解疼痛,病情较重者可考虑激素治疗。

在甲状腺药物治疗中,抗甲状腺药物关节炎综合征的不良反应该一直未被临床重视。关节痛可能为系统性血管炎的首要症状,所以临床医生需警惕这潜在风湿病不良反应。作为风湿科的大夫,一定要详细追问病史,与常见的自身免疫性疾病做好鉴别,重视药物性关节炎,避免出现误诊。

参考文献

[1] Cooper DS. Antithyroid Drugs[J]. N Engl J Med, 2005,

352(9):905-917.

- [2] 安艳华,王旭东,曹秋梅. 甲巯咪唑致多关节炎综合征 1 例[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(6):60-62.
- [3] Gumà M, Salinas I, Reverter JL, et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves, disease patients treated with methimazole [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(5):2141-2146.
- [4] Wada N, Mukai M, Kohno M, et al. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves, disease treated with propylthiouracil and thiamazole [J]. Endocr J, 2002, 49(3):329-334.
- [5] Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(8):2806-2811.
- [6] Gao Y, Zhao MH, Guo XH, et al. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism [J]. Endocr Res, 2004, 30(2):205-213.
- [7] Shikha D, Harris J, Resta C, et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis associated with methimazole use [J]. Case Rep Endocrinol, 2015, 2015:530319.
- [8] Yasude T, Kishida D, Tazawa K, et al. ANCA-associated vasculitis with central retinal artery occlusion developing during treatment with methimazole [J]. Intern Med, 2012, 51(22):3177-3180.
- [9] Ploegstra WM, Boontje RP, Kamps AW. Arthritis associated with antithyroid therapy in a 15-year-old girl [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2011, 16(2):98-101.
- [10] Nihei H, Tada H, Naruse Y, et al. Polyarthritis caused by methimazole in two Japanese patients with graves disease [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, 5(4):270-272.
- [11] 石伟峰, 李晓玲, 刘泉林. 甲巯咪唑致关节炎综合征 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(3):176-177.
- [12] Mancano MA. Methimazole-induced chronic arthritis; bilateral gynecomastia associated with the combination of methylphenidate and paroxetine; adrenal suppression and cushingoid features with inhaled fluticasone; pulmonary thromboembolism due to paliperidone [J]. Hosp Pharm, 2014, 49(9):800-803.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-03-22)