

丙基硫氧嘧啶致相关性小血管炎 118 例文献分析^Δ

田晓江^{1,2*}, 唐学文^{1,2}, 季欢欢², 贾运涛^{2#}(1.重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2.重庆医科大学附属儿童医院/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4644-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.10

摘要 目的:探讨丙基硫氧嘧啶(PTU)诱发相关性小血管炎(ASV)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索1990—2016年发表的PTU诱发ASV不良反应/不良事件的个案报告,并就收集到的118例ADR相关信息进行统计和分析。结果:PTU诱发ASV女性发生率较高,且以18~59岁最高;87例患者用药剂量在600 mg/d内,用药后1~5年发生率较高;临床表现以肾、肺系统损害较多;所有患者停药后59例行激素治疗,30例行激素联合免疫抑制剂治疗;115例患者预后良好,3例死亡。结论:对使用PTU的患者除定期筛查抗中性粒细胞胞浆抗体外,还应定期评估其不良反应症状,以减少或避免严重不良反应的发生。

关键词 丙基硫氧嘧啶;相关性小血管炎;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 118 Cases of Propylthiouracil-associated Small Vasculitis

TIAN Xiaojiang^{1,2}, TANG Xuewen^{1,2}, JI Huanhuan², JIA Yuntao²(1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Children's Hospital of Chongqing Medical University/ Key Lab of Child Development and Disorders, Ministry of Education/China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders/Chongqing Key Lab of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the general regularity and characteristics of propylthiouracil (PTU)-associated small vasculitis (ASV), and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR/ADE case reports of PTU-ASV published during 1990-2016 were retrieved. The data of 118 ADR cases were analyzed statistically. RESULTS: The incidence of PTU-ASV was higher in female and was highest in 18-59 age group. Drug dose of 87 patients were within 600 mg/d, and the incidence of PTU-ASV was the highest within 1-5 years after medication. Main clinical manifestations were renal and lung function injury. After drug withdrawal, 59 patients received hormone therapy, and 30 patients received hormone combined immunosuppressive agent. Finally, 115 patients were recovered and 3 patients died. CONCLUSIONS: In order to reduce or avoid the occurrence of ADR, it is necessary to regularly check antineutrophil cytoplasmic antibody related indexes and evaluate the symptoms of ADR.

KEYWORDS Propylthiouracil; Associated small vasculitis; ADR; Literature analysis

丙基硫氧嘧啶(PTU)是一种硫代酰胺类药物,通过抑制甲状腺过氧化物酶,来阻止甲状腺内酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的缩合,而抑制甲状腺素的合成,该药主要用于甲状腺功能亢进的治疗。PTU常见的不良反应(ADR)有药疹、粒细胞缺乏、肝细胞坏死、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性小血管炎(ASV)等。ASV是一种以中小血管炎症和坏死为标志的疾病,该病起病隐匿,可累及全身多个器官和系统,如肾、肺和关节等。ASV是一种与遗传、环境、药物、感染等多种因素相关的自身免疫性疾病,目前已发现许多药物可能会诱导ASV的发生,包括PTU、甲硫咪唑、青霉胺、胍苯哒嗪、环

丙沙星、米诺环素等,其中以PTU最为常见^[1]。在本研究中,笔者通过对国内外PTU临床应用后诱发ASV的文献报道进行分析,以总结其发生的规律和特征,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准——(1)均符合相关诊断标准^[2]:有小血管炎临床表现,且与应用PTU有明确的时间关系,即症状在使用PTU后出现,停用PTU后症状减轻;血清ANCA呈阳性或滴度升高;组织活检显示小血管有炎性反应与坏死,肾穿刺活检多为局灶节段纤维素样坏死和/或新月体性肾小球肾炎;除其他可能引起小血管炎的疾病,如感染和肿瘤。(2)在满足以上条件下,再根据法国Naranjo^[3]的不良反应评分量表评分(Adverse drug reaction Probability Scale, APS),纳入肯定相关和很可能相关的报告。排除基础研究、综述、病例系列报道、重复

Δ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(No.2016ZDXM017);重庆市社会民生科技创新专项(No. cstc2016shmszx130048)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学、数据挖掘。电话:023-63619303。E-mail:640990876@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、数据挖掘、主动监测。电话:023-63625666。E-mail:32233125@qq.com

发表及内容相似的文献。

1.2 文献检索与筛选

收集 1990 年 1 月—2016 年 10 月发表的 PTU 诱发 ASV 的文献报告。检索数据库包括 PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,中文关键词为“丙基硫氧嘧啶”“PTU”“ANCA 相关性小血管炎”“抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎”“药物不良反应”;英文关键词为“Propylthiouracil”“PTU”“Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis”“ANCA-associated small vessel vasculitis”“Drug related side effects”。通过阅读文题及摘要排除不符合纳入标准的文献,部分有疑问的文献通过阅读全文后确定取舍。

1.3 数据提取

通过阅读全文后收集患者的年龄、性别、ASV 发生时间、ASV 累及器官或系统及临床表现、干预措施及预后等信息,采用 Microsoft Excel 2016 进行统计、分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

经检索,共获得 963 篇文献,其中英文文献 372 篇,中文文献 591 篇。阅读文题及摘要后,排除基础研究、病例系列报道、综述、重复检出及内容相似的文献,最终纳入 115 篇文献,其中英文文献 37 篇,中文文献 78 篇,共计 118 例患者,详见图 1。

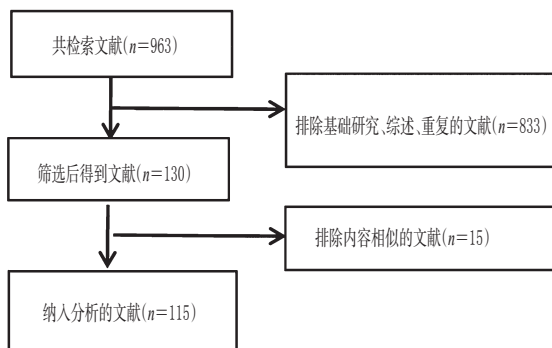


图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Flow and results for literature screening

表 2 用药剂量及联合用药情况

Tab 2 Drug dose and drug combination

联合用药	用药剂量										构成比,%
	50 mg,qd	50 mg,tid	100 mg,qd	100 mg,bid	100 mg,tid	150 mg,qd	200 mg,qd	300 mg,qd	450 mg,qd	不详	
甲硫咪唑	1	2	0	1	2	3	2	0	0	6	14.4
左甲状腺素钠	1	0	0	0	0	0	1	0	0	4	5.9
甲亢灵	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0.8
无	11	3	25	3	4	5	6	12	3	21	78.8
合计	13	5	25	4	6	8	6	13	4	31	100

尿、发热、咳嗽、咯血、呼吸困难等。ASV 累及器官或系统及主要临床表现见表 4。

2.7 干预措施及预后

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 115 篇文献发表于 72 种期刊,其中国内 40 种,国外 32 种;国外最早报道于 1993 年,国内最早报道于 1994 年。不同年份报道的文献数量见图 2。

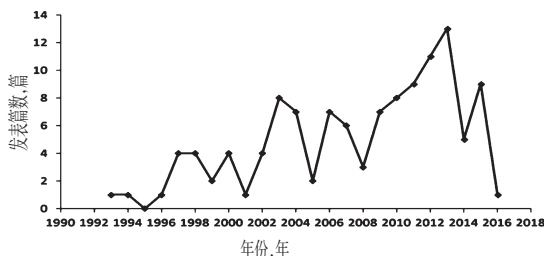


图 2 不同年份报道的文献数量

Fig 2 Number of literatures reported in different years

2.3 患者性别与年龄分布

118 例患者中,男性 15 例(12.7%),女性 103 例(87.3%);平均年龄(36.0±17.5)岁,最大 76 岁,最小 8 岁,其中以 18~59 岁发生率较高。患者性别与年龄分布见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄	男性	女性	构成比,%
<18 岁	3	19	18.6
18~59 岁	12	73	72.1
≥60 岁	0	11	9.3
合计	15	103	100

2.4 用法用量及联合用药情况

118 例患者中,87 例患者(73.7%)用药剂量在说明书规定的 600 mg/d 内,31 例患者(26.3%)用法用量不详。93 例(78.8%)患者用药期间无联合用药,25 例(21.20%)联合甲硫咪唑、左甲状腺素钠、甲亢灵等。用药剂量及联合用药情况见表 2。

2.5 ASV 发生时间

118 例患者中,有 76.3% 的患者发生在用药后 1~5 年,最长发生在用药后 30 年,最短发生在用药后的 1 个月。ASV 发生时间见表 3。

2.6 ASV 累及器官或系统及主要临床表现

ASV 主要累及肾和肺损害,临床表现为血尿、蛋白

表3 ASV 发生时间

Tab 3 Occurrence time of ASV

发生时间	例数	构成比, %
<1年	11	9.3
1~5年	90	76.3
6~10年	10	8.5
≥10年	5	4.2
不祥	2	1.7
合计	118	100

表4 ASV 累及器官或系统及主要临床表现

Tab 4 Organs/systems involved in ASV and main clinical manifestations

累及器官	临床表现(例次)	构成比, %
肺脏损害	发热(38)、咳嗽(24)、咯血(20)、呼吸困难(10)	40.71
肾脏损害	血尿(24)、蛋白尿(39)	27.88
关节、肌肉损害	肌肉疼痛(2)、关节疼痛(32)、乏力(8)	18.58
皮肤损害	皮疹(14)、皮肤溃疡(2)	7.08
眼睛损害	视力模糊(2)、巩膜炎(3)、眼睛充血(1)	2.65
其他损害	左踝红肿(3)、耳垂溃烂(1)、脱发(3)	3.10
合计		100

好转时间最短为停药后3 d,最长为3年。19例(16.1%)患者到目前为止仍处于随访状态,其中3例透析,1例肾脏移植,15例状况良好。115例(97.5%)患者预后良好,3例(2.5%)死亡。干预措施及预后见表5。

表5 干预措施及预后

Tab 5 Intervention measures and prognosis

干预措施	好转时间(月)				其他预后			构成比, %
	≤1	1~6	6~12	>12	不详	随访中	死亡	
停药	1	4	1	0	6	2	0	11.9
停药+激素	11	22	7	3	7	9	0	50.0
停药+激素+免疫抑制剂	7	9	3	2	5	4	0	25.4
停药+激素+免疫抑制剂+血浆置换	1	1	0	1	2	0	2	5.9
停药+血液透析	0	0	1	1	1	3	1	5.9
肾脏移植	0	0	0	0	0	1	0	0.9
小计	20	36	12	7	21	19	3	100

3 讨论

3.1 年龄与性别

本研究结果显示,女性不良反应的发生率显著高于男性,且以18~59岁较高。近年来,甲状腺功能亢进流行病学调查显示,甲状腺功能亢进发病人群以20~40岁女性为主^[4]。疾病主要发生于成年女性,可能是造成本研究结果出现的主要原因。日本一项大型研究数据表明,应用PTU治疗甲状腺功能亢进的患儿中ANCA的阳性检出率高达64%^[5],且美国FDA也报道了在1968~2008年应用PTU诱发ASV的人群中,儿童的发生风险比成年人高达50倍^[6]。本研究中有22例患儿发生ASV,其中11例以血尿、蛋白尿发病,1例死亡,5例随访,其余好转,提示儿童发生ASV多以肾脏侵犯为主,且药物在吸收、代谢方面的差异性,导致儿童更易出现ASV,警示

临床医师在应用PTU治疗儿童甲状腺功能亢进时,应密切监测患儿ANCA情况以及小血管炎的发生。

3.2 用法用量、联合用药及ASV发生时间

本研究结果显示,ASV的发生与用药时间有较强的时间关联性,PTU诱发ASV大多发生在用药后的1~5年,且有相关研究表明,用药持续时间超过15个月后,ANCA阳性的发生率大大增加^[7-10]。因此,应用PTU超过1年的患者,建议医师给药剂量以及给药疗程参照具体指南,且尽量减少与其他易诱发ASV的药物联用,定期随访ANCA指标以及小血管炎相关症状。在本研究中,73.7%的患者用药剂量在说明书规定的600 mg/d内,未出现超剂量用药的现象,但患者院外依从性数据跟踪不祥,故不能完全判定给药剂量与ASV的发生无关。现阶段关于给药剂量及联合用药的研究较少,尚未有相关的数据证明用药剂量以及联合用药是否会增加ASV的发生率。

3.3 ASV累及器官或系统及主要临床表现

在本研究中,PTU诱发ASV临床表现极其多样,多以慢性起病为主,首发多为发热或皮肤症状,最常见为肺脏损害和肾脏损害,累及肺脏表现为咳嗽、咯血、呼吸困难,其中4例胸片呈不规则散在斑片状和/或斑点状、条索状,致密影、多发性结节影、胸腔积液,亦可有大片状实变影和磨玻璃样改变,但缺乏特异性;累及肾脏表现为血尿、蛋白尿,病理活检大多以新月体肾小球肾炎为主,其他还表现为肾小球纤维化、硬化,间质性肾炎,肾小球基底膜有节段纤维素样坏死等。由于临床表现和影像学检查都缺乏特异性,误诊率极高,建议对疑似病例多次行ANCA检测,必要时行肾脏、肺脏穿刺以明确。有研究表明,ANCA阳性的患者中仅有3%出现小血管炎的相关症状^[11],且与原发性血管炎相比,药物诱发的小血管炎在关节痛、皮疹等症状方面无显著性差异,但表现在神经和心脏方面,药物诱导的小血管炎更为少见^[12],这也为药物诱发ASV的诊断提供了依据。

3.4 干预措施及预后

目前,糖皮质激素联合免疫抑制剂已成为治疗ASV的首选方法,可显著改善患者预后^[13]。本研究结果显示,大多数情况下患者停药或者加用糖皮质激素和免疫抑制剂1~6个月后症状可有所好转;虽然预后良好,但在国外文献报道中发现,PTU诱发ASV的患者中,累及肾脏后发生死亡的风险较高^[14]。本研究报道了3例累及肾脏系统后出现死亡的病例,其中2例肾脏活检为新月

体肾小球肾炎,后均进展为急性肾衰竭,肾功能严重受损,1例经甲强龙联合环磷酰胺冲击治疗好转后又恶化,最终发展为急性肾衰竭而死亡。Mavrakanas TA等^[5]的研究中有6.25%的患者发生了晚期肾脏衰竭需透析维持,而本研究中有7例患者需透析维持治疗,提示PTU诱发ASV后及时处理对患者预后以及改善生活质量至关重要。

4 结论

自1946年PTU上市以来,因其耐受性较好,一直受到临床广泛的使用,是甲状腺功能亢进的基础治疗,但其严重的不良反应也限制了其应用。PTU诱发ASV有危及生命的风险,临床应该予以重视,尤其对儿童以及使用时间达12个月的患者应定期筛查ANCA,且定期评估ADR症状,做好预防措施。FDA说明书已添加PTU诱发ASV的条目,建议临床医师或者临床药师在临床实践过程中高度关注此类患者,如怀疑出现ADR应及时上报国家药品不良反应监测系统,以便于国家食品药品监督管理局统计相关信息及做出合理的药品评价,保证患者的用药安全。

参考文献

[1] 王科文,赵明利,赵换牢.丙基硫氧嘧啶诱发ANCA相关性小血管炎1例及文献复习[J].山西医科大学学报,2015,46(3):271-273.

[2] Merkel PA. Drug-induced vasculitis[J].*Rheum Dis Clin North Am*,2001,27(4):849-862.

[3] Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, et al. Evaluation of the reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score in published case reports[J].*Pharmacotherapy*,2014,34(11):1159-1166.

[4] 彭力科.甲状腺功能亢进症流行病学特征研究进展[J].中国校医,2015,29(11):867-870.

[5] Sato H, Hattori M, Fujieda M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil [J].*J Clin Endocrinol Metab*,2000,85(11):4270-4273.

[6] Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children[J].*J Clin Endocrinol Metab*,2010,95(7):3260-3267.

[7] 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.

[8] Harper L, Chin L, Daykin J, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease[J].*Clin Endocrinol*,2004,60(6):671-675.

[9] Yazisiz V, Ongüt G, Terzioğlu E, et al. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment[J].*Int J Clin Pract*,2010,64(1):19-24.

[10] Sghiri R, Ouertani M, Ben Hsine H, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies during treatment with benzylthiouracil[J].*Pathol Biol*,2009,57(5):410-414.

[11] Slot MC, Links TP, Stegeman CA, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with anti-thyroid drugs: a long-term followup study[J].*Arthritis Rheum*,2005,53(1):108-113.

[12] Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty five patients[J].*Arthritis Rheum*,1999,42(3):421-430.

[13] Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis[J].*Chest*,2006,129(2):452-465.

[14] Chen YX, Yu HJ, Ni LY, et al. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases[J].*J Rheumatol*,2007,34(12):2451-2456.

[15] Mavrakanas TA, Bouatou Y, Samer C, et al. Carbimazole-induced, ANCA-associated, crescentic glomerulonephritis: case report and literature review[J].*Ren Fail*,2013,35(3):414-417.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-09-25)

(编辑:陈宏)