

24例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤文献分析

谢星星^{1a}, 范玲^{1b}, 叶云^{1a,2}, 熊玉霞^{2*} (1.西南医科大学附属医院, a.药学部, b.药物临床试验机构, 四川 泸州 646000; 2.西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 分析甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤发生特点与规律, 为防治及临床安全用药提供参考。方法 检索国内外文献数据库中有关甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤(黄疸)的个案报道, 并进行计量学分析。结果 获 8 篇个案报道, 共计 24 例患者, 其中男性 1 例, 女性 23 例; 年龄 48~58 岁共 8 例, 均为女性, 占 33.33%; 其次为 37~47 岁共 7 例, 均为女性, 占 29.17%。合并用药与甲巯咪唑单次给药相比, 致胆汁淤积性肝损伤发生率未见差异(25.00% vs 25.00%, $P>0.05$); 诱导期以 21~35 d 为主, 占比 58.33%, 其次为 7~21 d, 占比 37.50%。药物与不良事件因果关系诺氏(Naranjo's)评分肯定 4 例(16.67%), 很可能 20 例(83.33%)。结论 中年女性甲亢患者为甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤的高危人群, 宜对其进行中短期用药监护, 权衡利弊, 尽量避免和减少药源性胆汁淤积性肝损伤发生。

关键词: 胆汁淤积性肝损伤; 甲巯咪唑; 药源性肝炎; 黄疸; 文献分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)12-1894-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.029

引用本文: 谢星星, 范玲, 叶云, 等. 24 例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤文献分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1894-1897.

Literature Review of 24 Cases with Methimazole-induced Cholestatic Liver Injury

XIE Xingxing^{1a}, FAN Ling^{1b}, YE Yun^{1a,2}, XIONG Yuxia^{2*} (1. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, a. Department of Pharmacy, b. Drug Clinical Trail Institution, Luzhou 646000, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the characteristics and general patterns of cholestatic liver injury by methimazole and provide a reference for clinical use. **METHODS** To retrieve the cases of the patients with cholestatic liver injury (jaundice) by methimazole in domestic and foreign literature database and analyze the cases. **RESULTS** A total of 24 patients in eight cases were reported. Among the patients, there were 1 male and 23 females, and 8 female(33.33%) were 48–58 years old, 7 female(29.17%) were 37–47 years old. There was no difference between the treatment of single dose of methimazole and combination which induced cholestatic liver injury incidence rate (25.00% vs 25.00%, $P>0.05$). The induction period was mainly from 21 to 35 days(58.33%), followed by 7–21 days(37.50%). According to Naranjo's score, there were 4 cases (16.67%) of cholestatic liver injury certainly induced by methimazole, and 20 cases probably induced by methimazole. **CONCLUSION** Middle-aged women with hyperthyroidism are the high risk group of liver injury caused by methimazole. It should be monitored in the medium and short term, and avoid or reduce the occurrence of drug-induced cholestasis liver injury.

KEYWORDS: cholestatic liver injury; methimazole; drug-induced hepatitis; icterus; literature review

甲巯咪唑为临床广泛应用于甲状腺功能亢进症(甲亢)的治疗药物, 其作用机制主要为抑制甲状腺内过氧化物酶, 阻碍甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的偶联, 从而阻碍甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)的合成^[1]。该药物不良反应主要为皮疹或皮肤瘙痒、轻度粒细胞减少, 胆汁淤积性肝损伤为罕见的药物不良反应, 患者临床特征为胆汁淤积性黄疸, 表现为皮肤及巩膜黄染、尿黄等症状^[2], 国内外目前均以个案的形式报道, 其发生特点及规律却未见系统性文献分析。本文采用文

献收集、整理、分类及计量统计分析的方法, 对 24 例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤患者个案报道进行分析, 以探讨该药物致胆汁淤积性肝损伤的发生特点及防治规律, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

以“甲巯咪唑”“methimazole”“胆汁淤积性肝损伤”“cholestatic liver injury”“药源性肝炎”“drug-induced hepatitis”及“黄疸”“icterus”“jaundice”等为关键词在中国生物医学数据库、

基金项目: 西南医科大学校级基金资助项目(2017-ZRQN-133)

作者简介: 谢星星, 男, 硕士, 药师 Tel: (0830)3165220
教授, 硕导 Tel: (0830)3165173 E-mail: xyx-cell@163.com

E-mail: xiexingxing07@163.com *通信作者: 熊玉霞, 女, 博士, 副教授

中国知网、万方医学网、维普网、PubMed、EBSCO 及 Embase 等数据库中查找甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤的相关临床个案报道, 时间为建库至 2017 年 11 月。采用主题词与自由词相结合, 并默认扩展检索语言模式。再辅以手工检索。

1.2 方法

采用文献计量学方法, 对严格筛选后的个案报道(纳入文献)进行仔细阅读、分类, 并提取文献中年龄、性别、基础疾病、入院体征、用药史、甲巯咪唑给药量、不良反应出现时间、症状、处理措施及预后情况等信息进行统计分析, 并对其一致性评价。采用诺氏(Naranjo's)评分量表^[3-4]对纳入分析的每篇文献的药物与不良事件因果关系进行定量判断。见表 1。

表 1 药物与不良事件因果关系诺氏评分量表

Tab. 1 Causal relationship between drugs and adverse effects of Naranjo's assessment scale

代码	相关提问	评分项分值		
		是	否	未知
1	该 ADR 之前是否有结论性报告?	+1	0	0
2	该 ADR 是否为使用可疑药物后导致?	+2	-1	0
3	该 ADR 是否在停药或使用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4	该 ADR 的重复出现是否与可疑药物的再次使用有关?	+2	-1	0
5	该 ADR 发生是否存在其他单独原因?	-1	+2	0
6	该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0
7	药物是否在血液或其他体液中达到毒性浓度?	+1	0	0
8	该 ADR 的严重与否是否与剂量的增减有关?	+1	0	0
9	患者是否有过类似反应?	+1	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0

注: 总分值 ≥ 9 分, 表明该 ADR 肯定与药物有关, 5~8 分为很可能有关, 1~4 分为可能有关, ≤ 0 分为可疑, 即属于偶然或基本无关联事件。

Note: The total score ≥ 9 indicates that the ADR must be related to drugs; 5~8 is probably to be relevant; 1~4 is likely to be relevant; ≤ 0 as suspicious, that is accidental or largely unrelated events.

2 结果

2.1 基本情况

获甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤个案报道 8 篇, 其中英文文献 2 篇^[5-6], 中文文献 6 篇^[7-12], 共计 24 例胆汁淤积性肝损伤(或胆汁淤积性黄疸)患者, 其均被确诊为甲状腺功能亢进(甲亢)患者, 19 例患者^[7, 10-12]提及甲亢病因为 Graves 病, 5 例^[5-6, 8-9]未提及, 且用药前患者肝功能均正常, 确诊用药后未同服其他已知肝毒性药物。1 例^[11]为甲亢合并乙型肝炎病毒携带者, 其他患者血常规、乙肝病

毒 2 项、免疫肝病 4 项等检测指标未见异常。

2.2 年龄与性别

24 例患者中, 男性 1 例(4.17%), 女性 23 例(95.83%), 年龄 15~65 岁。见表 2。

表 2 患者性别与年龄分布

Tab. 2 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男性/例	女/例	合计/例	构成比/%
15~25	1	1	2	8.33
26~36	0	4	4	16.67
37~47	0	7	7	29.17
48~58	0	8	8	33.33
59~69	0	3	3	12.50
合计	1	23	24	100.00

2.3 用药情况

7 例(29.17%)为甲巯咪唑单次给药: 包括 1 例^[5]为开始 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 后减至 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 4 例^[10]为 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 其中 1 例是从 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 增量至 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 1 例^[8]为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 1 例^[12]为 20 mg qd 。5 例(20.83%)涉及合并用药, 包括 2 例^[5-6]为甲巯咪唑 10 mg 联合普萘洛尔 20 mg tid ; 1 例^[9]为甲巯咪唑 10 mg bid , 琥珀酸美托洛尔片 25 mg bid ; 1 例^[11]为甲巯咪唑 10 mg tid , 肌苷片 0.2 mg tid , 利可君片 20 mg tid ; 1 例^[12]为甲巯咪唑 15 mg qd 及普萘洛尔 10 mg tid 。12 例^[7]仅介绍甲巯咪唑临床常规用法用量, 其他用药情况未提及。

2.4 诱导期

24 例患者服用甲巯咪唑后发生胆汁淤积性肝损伤的时间不一, 最短时间为 8 d (期间未合并用药), 最长时间为 45 d(未提及合并用药情况)。见表 3。

表 3 24 例患者发生胆汁淤积性肝损伤时间分布

Tab. 3 Time distribution of cholestatic liver injury occurred in 24 patients

诱导期/d	例数	构成比/%
7~21	9	37.50
21~42	14	58.33
42~49	1	4.17
≥ 49	0	0
合计	24	100.00

2.5 临床表现、治疗与转归

8 篇个案报道^[5-12]中涉及的 24 例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤患者均在用药不同时间后表现

出全身瘙痒、皮肤及巩膜黄染、尿黄，偶见恶心、呕吐、厌食及甲状腺弥漫性肿大Ⅲ度，就医后均予以停药处理，其中3篇^[5-6,11]中有3例患者被提及继续服用普萘洛尔以控制心率，6篇^[5,7,9-12]中有21例患者停用甲巯咪唑后加用保肝、退黄、降酶处理(S-腺苷蛋氨酸注射液、前列地尔注射液、熊去氧胆酸胶囊、多烯磷脂酰胆碱注射液、丙基硫氧嘧啶、异甘草酸镁、复方甘草酸苷或硫普罗宁

及中药)。1例^[8]未提及任何处理，停药后肝功能自行恢复。胆红素正常及肝功能恢复时间在14~42 d不等。治疗：甲亢治疗，全部采用放射性碘(¹³¹I)治疗，未见肝功能异常。

2.6 关联性评价

24例胆汁淤积性肝损伤患者中，肯定与服用甲巯咪唑有关4例(16.67%)，很可能有关20例(83.33%)，可能有关0例，可疑有关0例。见表4。

表4 诺氏(Naranjo's)评分结果

Tab.4 The result of Naranjo's assessment scale

病例	相关问题得分情况	诺氏总评分	结果
1 ^[5]	Case 1: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(+2)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(+1)、9(0)、10(+1)	10	肯定
	Case 1: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(+2)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(0)、10(+1)	9	肯定
2 ^[6]	1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(+2)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(+1)、9(0)、10(+1)	10	肯定
3 ^[7]	12例合并: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(0)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(0)、10(+1)	7	很可能
4 ^[8]	1(+1)、2(0)、3(+1)、4(+2)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(+1)、9(0)、10(+1)	8	很可能
5 ^[9]	1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(0)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(0)、10(+1)	7	很可能
6 ^[10]	4例合并: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(0)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(+1)、9(0)、10(+1)	8	很可能
7 ^[11]	1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(+2)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(+1)、10(+1)	10	肯定
8 ^[12]	Case 1: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(0)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(+1)、10(+1)	8	很可能
	Case 2: 1(+1)、2(+2)、3(+1)、4(0)、5(+2)、6(0)、7(0)、8(0)、9(+1)、10(+1)	8	很可能

注：相关问题得分情况结合表1。

Note: Associated question scores combined with table 1.

3 讨论

本文24例甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤患者大多数属初治 Graves 病甲亢，发生肝损伤(黄疸)时间主要为用药后7~42 d，多见于37~58岁中年女性，发生黄疸时服用甲巯咪唑剂量为10~30 mg·d⁻¹，是否与联合用药有关无绝对线性关系。目前，甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤(黄疸)重点在于及时停药，或同时加用保肝、降酶、退黄等药物预后较为良好，但就本研究结果而言，是否辅以保肝、退黄等药物并未影响患者预后，大多数患者停药或保肝处理14~42 d后胆红素及肝功能恢复正常，而改用放射性碘(¹³¹I)治疗，未见再次出现肝功能异常。这也提示临床医师在使用甲巯咪唑治疗甲亢时，应注意对高危人群的全面观察，定期复查肝功能，注意多系统不良反应的发生。

甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤属罕见药物不良反应，其甲巯咪唑致胆汁淤积发生机制尚未明确，目前较为广泛的假说性论证尚缺乏循证医学证据^[13-14]。有关甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤的个案报道较多为临床病例分析，且涉及患者数量较少，可总结用药之经验均不够充分，缺乏较为

权威的论证依据^[15]。然而，甲巯咪唑已是广泛应用于临床的抗甲亢类药物，是确诊为甲亢患者的首选药物，因此，合并分析国内外多篇文献报道，找到该药致胆汁淤积性肝损伤的发生特点及防治规律具有迫切的临床意义。有研究发现，甲巯咪唑较为突出的不良反应为皮疹、皮肤瘙痒、白细胞及粒细胞减少等，而其肝损伤事件发生率较低，主要的假说性结论集中于与机体免疫介导或变态反应^[16]及合并激素类、中药及抗菌药物有关^[17]。本研究采用国际通用的诺氏(Naranjo's)评估量表对纳入案例文献进行各条目下一一评分，最后获肯定与服用甲巯咪唑有关4例(≥9分)，很可能有关20例(7~8分)，可能有关0例(1~4分)，可疑有关0例(≤0分)，此结果较文献中关于结论性描述有差异，纳入8篇文献均有明确性语言描述胆汁淤积性肝损伤与服用甲巯咪唑有关。然而，受文献设计不严谨、阴性结果无法发表等原因，本文获肯定结论仅为4例，很可能20例，可能会影响本研究结论的判定，故仍需设计严格、更为规范的病例报道予以证实。

综上，中年女性甲亢患者为甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤的高危人群，甲巯咪唑致胆汁淤积

性肝损伤虽罕见,但对甲亢继续治疗的影响较为严重,原则上宜在治疗中、短期即随查患者肝功能状况,如有异常,应及时停用甲巯咪唑,或对肝损伤情况进行评估后予以保肝、降酶、退黄等医疗干预。

REFERENCES

- [1] HUN K, JONG D C, IN G J, et al. A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier [J]. *Korean J Intern Med*, 1990, 5(1): 69-73.
- [2] AKANDE T O, BALOGUN W O. A report of three cases of jaundice with thyrotoxicosis [J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13(3): 853-856.
- [3] NARANJO C A, SHEAR N H, LANCTOT K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904.
- [4] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] ZOU H, JIN L, WANG L R, et al. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 5088-5091.
- [6] MIKHAIL N E. Methimazole-induced cholestatic jaundice [J]. *South Med J*, 2004, 97(2): 178-82.
- [7] 朱黎, 钱方兴. 甲巯咪唑导致胆汁淤积性肝损害的临床观察[J]. *肝脏*, 2013, 18(5): 354-355.
- [8] WANG L, JI L W. Thiamazole-induced cholestatic liver injury [J]. *Adv Drug React J(药物不良反应杂志)*, 2013, 15(2): 96-97.
- [9] 孙耀丽. 甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损害 1 例[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(2): 255.
- [10] SHEN M Y, HE Y F, ZHANG J P, et al. Clinical analysis of 4 cases with methimazole-induced cholestatic liver injury [J]. *J China-Japan Friendship Hosp(中日友好医院学报)*, 2012, 26(4): 199-201.
- [11] 苏芬丽, 李力任. 甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(11): 1117-1118.
- [12] QIAN Y Y, YANG S W, WU X Y, et al. Methimazole induced jaundice due to intrahepatic cholestasis: two cases report and literature review [J]. *Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志)*, 2011, 27(1): 89-90.
- [13] KIM H J, BANG J I, KIM J Y, et al. Novel application of quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography to predict early response to methimazole in Graves' disease [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(3): 543-550.
- [14] RIVKEES S A, STEPHENSON K, DINAUER C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010: 176970. Doi: 10.1155/2010/176970.
- [15] SOYSAL D, TATAR E, SOLMAZ S, et al. A case of severe cholestatic jaundice associated with Graves' disease [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2008, 19(1): 77-79.
- [16] 钟晗, 倪晓, 刘晓琰, 等. 甲巯咪唑致肝功能损害 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(7): 663.
- [17] LIANG Y, LIU X, ZHANG H Y, et al. Analysis of 325 cases on drug-induced hepatic injury [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2010, 27(12): 1144-1148.

收稿日期: 2017-12-17
(本文责编: 曹粤锋)