

· 病例报道 · 病案分析 ·

甲巯咪唑致味觉障碍 合并白细胞减少 1 例

巩桂丽¹ 邱彦龙² 葛凤³ 厉东亚³

(平邑县人民医院 1. 不良事件管理办公室; 2. 药剂科;
3. 内分泌科 山东平邑 273300)

关键词 甲巯咪唑; 味觉障碍; 白细胞减少; 药品不良反应

中图分类号: R977. 1⁺4 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2022)04-0285-02

DOI: 10. 19960/j. cnki. issn1005-0698. 2022. 04. 011

1 病例资料

患者,女,43岁,因“多汗、乏力、3个月体重减轻3kg伴有、脾气暴躁”于2021年5月7日就诊于我院内科门诊,既往无食物及药物过敏史,家族遗传史、个人史无特殊,月经正常。体检:T 36.5℃,P 112次/min,BP 120/80 mmHg;双眼稍突,甲状腺Ⅱ°肿大,质软无压痛,未触及结节,甲状腺未闻及明显血管杂音。辅助检查:血常规正常;甲状腺功能:血清总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)4.08 μmol·L⁻¹↑,血清总甲状腺素(TT₄)215.44 μmol·L⁻¹↑,游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)15.51 pmol·L⁻¹↑,游离甲状腺素(FT₄)36.68 pmol·L⁻¹↑,促甲状腺激素(TSH)0.01 mIU·L⁻¹↓,抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)>905 IU·ml⁻¹↑,抗促甲状腺素受体抗体(TRAb)16.13 IU·L⁻¹↑(表1);甲状腺彩超:双侧颈部淋巴结肿大,甲状腺异常回声改变。诊断:①甲状腺功能亢进症(Graves病);②桥本甲状腺炎。给予甲巯咪唑片(商品名:赛治,德国默克公司,批号:C10002463,规格:10 mg/

片)10 mg,po,tid,患者自行调整为10 mg bid。

5月24日,患者因自觉口苦、冰糖甜味减退3d复诊。血常规:WBC 2.80×10⁹·L⁻¹↓,N 1.31×10⁹·L⁻¹↓;甲状腺功能指标结果与5月7日相比好转(表1)。考虑甲功好转,且白细胞减少,予甲巯咪唑片10 mg,po,qd。6月23日复诊,医师怀疑患者口苦是由口腔炎导致,给予口服维生素C片、复合维生素B片及谷维素片。6月24日复查血常规:WBC 2.70×10⁹·L⁻¹↓,N 1.50×10⁹·L⁻¹↓;甲状腺功能:TSH 7.33 mIU·L⁻¹明显回升,TT₄ 26.64 μmol·L⁻¹↓,FT₃ 3.68 pmol·L⁻¹,FT₄ 2.70 μmol·L⁻¹↑(表1),医师给予利可君片20 mg,po,tid和地榆生白片0.3 g,po,tid;同时继续减量服用甲巯咪唑片。7月7日患者各指标较前变化不明显,7月28日复查,血常规:WBC 2.54×10⁹·L⁻¹↓,N 1.20×10⁹·L⁻¹↓进一步下降;甲状腺功能各指标较前明显变化,TT₄ 191.63 μmol·L⁻¹↑,FT₃ 11.36 pmol·L⁻¹↑,FT₄ 27.67 μmol·L⁻¹↑(表1)。期间患者口苦、咽干、味觉完全消失。8月12日,患者因味觉异常未见改善住院治疗。体检:T 36.7℃,P 88次/min,BP 127/80 mmHg;双眼稍突,甲状腺Ⅱ°肿大,无压痛,未触及结节,甲状腺未闻及明显血管杂音,双手细颤、皮肤略湿润。血常规及甲状腺功能指标较7月28日结果未见明显变化(表1);血糖、肝肾功能生化未见异常;症状未见明显改善。医师建议转上级医院¹³¹I治疗,患者要求口服药物观察,遂将甲巯咪唑片改为丙硫氧嘧啶片100 mg,po,tid合并盐酸普萘洛尔片10 mg,po,tid治疗。8月17日,患者诉味觉未见明显改善,血糖、肝肾功能生化未见异常,N 0.98×10⁹·L⁻¹明显下降,甲状腺功能各指标较前未见明显变化(表1)。医师请临床药师会诊,药师建议停丙硫氧嘧啶片、利可君片和地榆生白片,给予人粒细胞刺激因子注射液0.1 mg皮下注射连续2d,并转上级医院¹³¹I治疗,医师采纳。患者出院15d后电话随访,患者诉在上级医院行¹³¹I治疗,两次复查血常规均在正常范围,味觉逐渐恢复。

表1 患者甲状腺功能、血常规等指标变化情况

日期	TT ₃ (nmol·L ⁻¹)	TT ₄ (nmol·L ⁻¹)	FT ₃ (pmol·L ⁻¹)	FT ₄ (pmol·L ⁻¹)	TSH (mIU·L ⁻¹)	TPOAb (IU·ml ⁻¹)	TRAb (IU·L ⁻¹)	WBC (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	N (×10 ⁹ ·L ⁻¹)
5月7日	4.08	215.44	15.51	36.68	0.01	>905	16.13	4.10	3.20
5月24日	2.56	121.49	6.79	11.32	0.01	>947	15.39	2.80	1.31
6月24日	1.26	26.64	3.68	2.70	7.33	>947		2.70	1.50
7月7日	1.75	37.32	4.45	4.12	6.15	>947	14.67	2.80	1.40
7月28日	4.70	191.63	11.36	27.67	0.02	>947	11.91	2.54	1.24
8月12日	3.72	133.84	7.52	13.38	0.01	>947	12.19	2.30	1.51
8月17日	3.72	146.58	7.22	16.85	0.01	>947	11.87	2.40	0.98

注:各指标参考值:TT₃ 1.01~2.24 nmol·L⁻¹,TT₄ 73.36~155.08 nmol·L⁻¹,FT₃ 3.81~6.91 pmol·L⁻¹,FT₄ 8.36~15.32 pmol·L⁻¹,TSH 0.56~5.91 mIU·L⁻¹,TPOAb 0~9 IU·ml⁻¹,TRAb 1.75 IU·L⁻¹;WBC(3.5~9.5)×10⁹·L⁻¹,N(1.8~6.3)×10⁹·L⁻¹。

2 讨论

患者为中年女性,无神经系统疾病史,无遗传家族史及药物过敏史且血常规、血糖、肝肾功能在确诊为甲亢服用甲巯咪唑片前正常,未服用其他药物,口服甲巯咪唑片 2 周后出现味觉障碍合并白细胞减少,排除内源性风险因素^[1],采用 Naranjo's 评估量表^[2]对不良反应与可疑药物进行关联性评分,得分为 7 分,提示甲巯咪唑与味觉障碍关联性为“很可能有关”。参照《药品不良反应报告和监测管理办法》中五项判定标准^[3]进行关联性评价,结果亦为“很可能”。甲巯咪唑说明书指出味觉障碍属于“罕见”不良反应,检索国内外文献,未见味觉障碍合并白细胞减少的相关文献报道。

味觉异常从程度上可分为完全性味觉丧失、味觉功能减退和味觉敏感,从性质上可分为味觉障碍和味幻觉。味觉障碍易导致食欲不振、营养不良等症状发生,伴有消极情绪,生活质量降低,严重者还会伴发抑郁症;因无法感知味觉,患者会摄入过多的盐、糖等,进而诱发或加重一系列全身系统性疾病^[4]。甲巯咪唑引起的味觉障碍最早于 1952 年被文献报道^[5];药源性味觉障碍由 Henkin 等^[6]于 1967 年正式提出。目前已知的可能导致味觉异常的药物共有 300 余种,心血管药物、抗甲状腺药物、类风湿性关节炎治疗药物、抗菌药物、阿片类止痛药是常见的发生味觉障碍的药物^[7]。

药物引起的味觉障碍可能涉及 3 种不同的机制^[7],首先与唾液质量或数量的紊乱有关,这是抗胆碱能药物引起的;其次是舌上皮的损伤和(或)破坏上皮细胞更新导致的,一些抗菌药物和抗癌药就是这种情况;最后可能的机制是改变锌、铜和维生素 A 的水平,锌对味觉素合成必不可少。甲巯咪唑导致味觉障碍可能是药物与铜、锌结合成不溶性螯合物或增加尿中锌的排泄,导致体内锌不足,引起味觉障碍^[8]。文献报道味觉障碍和药物使用剂量和治疗持续时间关联程度存在很大差异,张士洋^[9]指出药源性味觉障碍与性别无关,药物引起的味觉障碍多为可逆性和暂时性,在及时发现时采取停药或调换药物等措施,一般情况下可使患者的味觉得以恢复。

白细胞减少症是指外周血液中 WBC 持续 $<4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[10],血液系统损害如粒细胞减少、白细胞下降等出现在服用抗甲状腺药物 3 个月以内,而抗甲状腺药物服用疗程长,提示患者 3 个月内要定期复查血清学指标,同时严密观察,必要时停药处理。WBC $<2.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $N < 1.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时应停用甲巯咪唑,可给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗^[11]。文献报道使用抗甲状腺药出现白细胞减少严重药品不良反应时,不建议换用同类抗甲状腺药治疗,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶可能存在交叉反应^[12],所以该例患者停用甲巯咪唑改为丙硫氧嘧啶,可能由于交叉反应且换药治疗时间短等导致患者味觉障碍症状和实验室检查值未见明显改

善,当出现此类严重药品不良反应的患者需采取其他治疗措施如¹³¹I 治疗。同样对用¹³¹I 治疗的患者早期关注一过性甲亢加重,监测患者血常规、肝肾功能,根据结果对症处理,且需及早发现甲状腺功能减退并加强辐射防护,确保药品使用的安全性。

为预防味觉障碍这一特殊药品不良反应,应充分了解药物和患者的个体因素,根据味觉障碍固有的特点,告知患者需遵医嘱,按时按量服药,不可擅自盲目增加或减少药物的剂量和疗程,当出现该不良反应时可适当补充一些如铜、锌等金属离子,并在饮食上加以注意,在用药过程中密切观察此类不良反应的发生,帮助患者合理应用药物,把这一特殊不良反应降到最低,提高药物治疗的安全性。

参 考 文 献

- 1 易晓玲,舒德忠. 药源性神经毒特有反应-味觉障碍[J]. 河北医药,2011,33(7):1063-1064
- 2 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志,2012,47(8):89-91
- 3 原国家食品药品监督管理局药品安全监督司. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2005:46
- 4 田国莉,江璐,陈谦明,等. 味觉异常的病因和治疗研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2020,47(3):356-361
- 5 Hallman BL, Hurst JW. Loss of taste as toxic effect of methimazole (Tapazole) therapy: report of three cases [J]. J Ammed Assoc,1953,152(4):322-322
- 6 Henkin R, Keiser H, Jaffe I, et al. Decreased taste sensitivity after D-penicillamine reversed by copper administration [J]. Lancet,1967,16(2):1268-1271
- 7 Cousty S, Laurencin-Dalicieux S. Drug-induced oral complications [M]. Switzerland:Springer,2021:75-79
- 8 翟杰,仇新华. 药物与味觉障碍[J]. 中华内科杂志,2002,41(11):65-67
- 9 张士洋. 药源性味觉障碍 54 例分析[J]. 淮海医药,2014,32(4):387-388
- 10 Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three dutch examples[J]. Drug Saf, 2002, 25(6):453-458
- 11 秦剑. 药物性粒细胞减少及其治疗[J]. 中国医药导报,2009,6(28):154-155
- 12 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(12):1118-1128

(2021-09-08 收稿 2021-12-30 修回)