

· 药物不良反应与不良事件 ·

# 丙硫氧嘧啶引起肺部病变明显的 ANCA 相关性血管炎 5 例 \*

罗夏黎<sup>1</sup>, 宗秋<sup>2</sup>, 齐雪霏<sup>2</sup>, 牟永<sup>2</sup>, 王琪<sup>2</sup>, 熊维宁<sup>2</sup>, 赵建平<sup>2</sup>, 肖宏<sup>3</sup>, 周敏<sup>2</sup>

(1. 江汉大学医学院, 武汉 430056; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430030; 3. 武汉大学人民医院, 武汉 430060)

**摘要** 目的 分析丙硫氧嘧啶 (PTU) 诱导肺部病变明显的抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎患者的临床特征, 促进临床医师掌握药物的安全使用, 以及对不良反应的处理及治疗方法。方法 采用回顾性调查方法, 统计 5 例由 PTU 引起的, 肺部病变明显的 ANCA 相关性血管炎的临床特征及后续治疗和转归情况, 收集相关信息进行分析。ANCA 水平使用免疫荧光 (IFT) 和酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测。结果 共收集患者 5 例, 男 2 例, 女 3 例, 年龄 (52.7±5.4) 岁, 服用 PTU 时间 3~10 年。5 例患者血清 p-ANCA 均阳性, 其中 4 例 MPO-ANCA 升高, 1 例 MPO-ANCA 和 PR3-ANCA 两项均升高。5 例患者均出现发热、咳嗽, 2 例呼吸困难并出现呼吸衰竭, 肺脏受累明显。患者初次就诊均被误诊为肺部感染。5 例患者均累及肾脏。所有患者确诊后均立即停药, 并使用糖皮质激素治疗, 其中 2 例患者联用环磷酰胺治疗。治疗后 5 例患者均病情好转出院, 随访期间无复发。结论 临床医生须警惕和重视 PTU 诱导的 ANCA 相关性血管炎, 注意与原发性血管炎相鉴别, 尽早停药。对于出现严重脏器损伤时, 及时予以糖皮质激素及免疫抑制药治疗, 避免病情加重危及生命。

关键词 丙硫氧嘧啶; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 血管炎; ANCA 相关性; 甲状腺功能亢进

中图分类号 R977.14

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0803-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.027

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Clinical Features of 5 Patients with Propylthiouracil-associated ANCA Vasculitis with Serious Pulmonary Involvement

LUO Xiali<sup>1</sup>, ZONG Qiu<sup>2</sup>, QI Xuefei<sup>2</sup>, MOU Yong<sup>2</sup>, WANG Qi<sup>2</sup>, XIONG Weining<sup>2</sup>, ZHAO Jianping<sup>2</sup>, XIAO Hong<sup>3</sup>, ZHOU Min<sup>2</sup> (1. Medical College of Jiangnan University, Wuhan 430056, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 3. People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**ABSTRACT Objective** To retrospectively investigate the clinical features of patients with pulmonary involvement in propylthiouracil (PTU)-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis (AAV). The aim of our study was to summarize these data of the reasonable medication and the follow-up treatment for clinician physicians. **Methods** Clinical features and outcomes of 5 patients developed AAV with pulmonary involvement after treatment with PTU were collected and analyzed. ANCA was detected by both immunofluorescence (IFT) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results**

Five patients, male 2, female 3, average age (52.7±5.4) years, PTU for 3-10 years, received when PTU-AAV was diagnosed. All patients had positive serum p-ANCA, 4 of them were MPO-ANCA, 1 of them was MPO and PR3-ANCA double positive. All patients present with fever and cough. Two patients of them suffered from dyspnea and developed respiratory failure. Initial diagnosis of all patients was misdiagnosed as pulmonary infection. All patients got renal involvement presented with hematuria and/or proteinuria. All patients withdrew PTU and received steroid therapy, 2 of them were treated with cyclophosphamidesimultaneously. All patients got clinical remission with no recurrence during the follow-up period. **Conclusion**

It is important to comprehend PTU-induced AAV and distinguish it from primary vasculitis for clinicians. PTU should be discontinued immediately after diagnosis. Corticosteroids and immunosuppressive agents may be promptly used in patients with vital organ involvements.

**KEY WORDS** Propylthiouracil; Antineutrophil cytoplasmic autoantibody; ANCA-associated vasculitis; Hyperthyroidism

抗甲状腺药物是治疗甲状腺功能亢进症的基础治疗。我国常用的抗甲状腺药物包括丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和甲巯咪唑(methimazole)。丙

硫氧嘧啶属于硫脲类,其作用机制是抑制甲状腺内过氧化物酶,从而阻止甲状腺内酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的缩合,抑制甲状腺素的合成。同时,在外周组织中

抑制甲状腺素( $T_4$ )变为三碘甲腺原氨酸( $T_3$ ),使血清中活性较强  $T_3$  含量较快降低。

丙硫氧嘧啶常见不良反应包括头痛、眩晕、关节痛、唾液腺和淋巴结肿大、胃肠道反应,也有皮疹、药物变态反应等,最严重为粒细胞缺乏症。此外,丙硫氧嘧啶肝毒性较甲硫咪唑明显,个别患者出现黄疸和中毒性肝炎<sup>[1]</sup>。对于丙硫氧嘧啶的少见不良反应,如诱发抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)尚未被临床医师广泛熟知。随着丙硫氧嘧啶用药时间延长,诱导 AAV 发生率也随之增加,可引起肺部和肾脏病变,严重时危及患者生命。因此,需要引起临床医生尤其是呼吸内科和肾脏内科医生的重视。

本研究回顾性分析 2014 年 1 月—2018 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科确诊的 5 例由丙硫氧嘧啶引起,以明显肺部病变就诊 AAV 患者的临床资料,归纳其临床特征,结合复习相关文献,帮助临床医师提高对该病的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 回顾性分析 2014 年 1 月—2018 年 12 月华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科临床确诊的口服丙硫氧嘧啶引起,以明显肺部病变就诊 AAV 患者临床资料、实验室结果及肺部 CT 资料,治疗及转归情况。共收集病例 5 例,均为 Graves 病患者。所有患者使用丙硫氧嘧啶前无血管炎的临床证据。

**1.2 方法** 采用免疫荧光法(IFT)和酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 ANCA,采用德国欧蒙公司生产 ANCA 检测试剂盒,以及抗 PR3 和抗 MPO 的检测试剂。酶联免疫检测仪为 EUROIMMUN Analyzer I 全自动酶分析仪,荧光分析采用 EUROIMMUN IF Sprinter XL 全自动荧光操作仪、Nikon ECLIPSE 80i 荧光显微镜<sup>[2]</sup>。操作流程按照说明书进行。

## 2 结果

**2.1 基本资料** 共采集到患者 5 例,男 2 例,女 3 例,

收稿日期 2018-08-09 修回日期 2018-12-18

基金项目 \* 国家自然科学基金资助项目(81700032)

作者简介 罗夏黎(1991-),女,湖北人,硕士,研究方向:药理学与心血管疾病。ORCID: 0000-0001-9824-3948。E-mail: 1435148554@qq.com。

通信作者 肖宏(1975-),男,湖北人,硕士,研究方向:心血管药理学。E-mail: xhvv1@126.com。

通信作者 周敏(1978-),女,湖北人,副主任医师,博士,研究方向:慢性呼吸道疾病。E-mail: mzhoutj@163.com。

男:女=1:1.5,年龄 45~60 岁,平均年龄( $52.7 \pm 5.4$ )岁。5 例患者均为 Graves 病,病程 3~16 年。口服丙硫氧嘧啶时间 3~10 年。5 例患者临床资料见表 1。

**2.2 临床症状** 5 例患者的症状包括,①全身症状:反复发热、乏力、体质量降低;②呼吸道症状:不同程度的咳嗽、咯痰、咯血等;③其中 1 例伴有周围神经病症状(双下肢及足底烧灼感)。所有患者均有不同程度的血尿和(或)蛋白尿,血肌酐(Scr)为  $41 \sim 217 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (正常范围  $59 \sim 104 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。患者在入院前于当地医院均误诊为肺部感染,反复给予抗感染治疗无好转。其中 2 例患者呼吸困难症状逐渐加重,进展为 I 型呼吸衰竭(表 1)。

**2.3 ANCA 检测结果** 所有患者进行 ANCA 免疫荧光法和 ELISA 法检测,其中 4 例为 p-ANCA 阳性, MPO 抗体为  $150.9 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$  到  $\geq 200 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ (正常范围  $0 \sim 20 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),1 例患者为 p-ANCA 阳性、c-ANCA 弱阳性, MPO 抗体  $124.7 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ , PR3 抗体  $41.8 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ (正常范围  $0 \sim 20 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。

**2.4 肺部 CT 结果** 5 例患者均进行肺部 CT 扫描,表现为不同密度的斑片影或软组织影,范围从单侧肺散在病变至双肺广泛弥漫性病变,其中有 3 例伴有单侧或双侧少量胸腔积液。见图 1。

**2.5 治疗及转归** 5 例患者诊断丙硫氧嘧啶诱导 AAV(PTU-AAV)后均立即停药。患者均存在不同程度的肺肾器官受累,临床都使用糖皮质激素(换算成泼尼松剂量为  $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,后缓慢减量维持至停用)。病例 1 和病例 5 患者肺部间质性损害、肾脏功能损害明显,还联用环磷酰胺治疗。5 例患者预后均良好,复诊半年期间无复发。

## 3 讨论

ANCA 是以人中性粒细胞胞浆中嗜天青颗粒和单核细胞中溶酶体为靶抗原的一类自身抗体。嗜天青颗粒中含有丝氨酸蛋白酶 3(PR3)和髓过氧化物酶(MPO)。临床上使用血清学 ANCA 检查判断 AAV。AAV 是以坏死性炎症为特点的血管炎,主要影响小血管(即毛细血管、小静脉、小动脉),最常受累器官是肺和肾脏,主要包括坏死性肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、嗜酸粒细胞性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。

传统的 ANCA 检测方法是在固定的中性粒细胞上用 IFT 法检测,包括胞浆型(c-ANCA)和核周型(p-ANCA)两种。现代还应用 ELISA 定量检测 PR3-

表 1 丙硫氧嘧啶诱导肺部病变明显的 ANCA 相关性血管炎患者临床资料

Tab.1 Clinical features of the patients with propylthiouracil-associated ANCA vasculitis with serious pulmonary involvement

患者	性别	年龄/ 岁	PTU 治疗 时间/个月	肺部受 累时间	全身症状	肺部症状	肺肾外表现	p-ANCA	MPO-ANCA/ (RU·mL <sup>-1</sup> )
例 1	女	60	72	5 个月	发热、乏力	咳嗽、咯血、呼吸困难	无	阳性	197.3
例 2	女	55	36	1 个月	发热	咳嗽	无	阳性	150.9
例 3	男	54	96	20 余天	发热、纳差、乏力	咳嗽、咯痰	无	阳性	>200
例 4	男	45	60	1 个月	发热、关节痛、乏力	胸痛	鼻塞、右眼结膜炎	阳性	>200
例 5	女	51	120	6 个月	发热	咳嗽、呼吸困难	双下肢及足底烧灼感	阳性	124.7

患者	c-ANCA	PR3-ANCA/ (RU·mL <sup>-1</sup> )	尿常规	肾功能/ (μmol·L <sup>-1</sup> )	ESR/ (mm·h <sup>-1</sup> )	肺部 CT	动脉血气
例 1	阴性	<2	RBC 3+,Pro 3+	217	51	双肺片状密度影,部分呈软 组织影,右肺为甚,部分呈 网格状,双侧胸腔积液。	PaO <sub>2</sub> 6.65 kPa, I 型呼吸衰 竭
例 2	阴性	9.46	RBC 1+,Pro -	78	99	右肺见淡薄斑片影,右侧少 量胸腔积液	PaO <sub>2</sub> 10.64 kPa,PaCO <sub>2</sub> 4.655 kPa
例 3	阴性	<2	RBC 3+,Pro 2+	89	104	双肺散在斑片影	PaO <sub>2</sub> 11.97 kPa,PaCO <sub>2</sub> 4.256 kPa
例 4	阴性	5.4	RBC 3+,Pro -	41	97	左上叶、左舌叶见斑片状模 糊影	未查
例 5	弱阳性	41.3	RBC 2+,Pro -	191	51	双肺见多发斑片影,以左肺 为著,双肺下叶胸膜下小 叶间隔增厚呈网格状改 变,双侧胸腔积液。	PaO <sub>2</sub> 7.049 kPa。PaCO <sub>2</sub> 5.120 kPa, I 型呼吸衰 竭

患者	治疗激素用量	环磷酰胺	转归	随访
例 1	静脉滴注甲泼尼龙 40 mg·d <sup>-1</sup> ,逐渐减量	累积剂量 1.2 g	好转出院	口服泼尼松逐渐减量 5 mg·d <sup>-1</sup> 维持,6 个月后复诊无 复发,后失访。
例 2	口服泼尼松 20 mg·d <sup>-1</sup> ,然后逐渐减量	...	好转出院	1 个月后泼尼松减量至 5 mg·d <sup>-1</sup> 维持,2 个月后停用, 无复发。
例 3	静脉滴注地塞米松 3 mg·d <sup>-1</sup> ,后改为口服泼尼松 20 mg·d <sup>-1</sup> ,逐渐减量	...	好转出院	3 个月后泼尼松减量至停用,无复发,后失访。
例 4	口服甲泼尼龙 30 mg·d <sup>-1</sup> ,逐渐减量	...	好转出院	失访。
例 5	静脉滴注甲基泼尼松龙 40 mg·d <sup>-1</sup> ,逐渐减量	累积剂量 1.0 g	好转出院	口服泼尼松逐渐减量,12 个月后减至 2.5 mg·d <sup>-1</sup> 维 持,无复发,后失访。

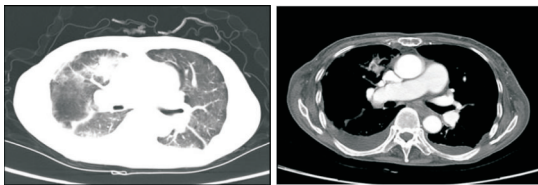


图 1 病例 1 肺部 CT 的典型影像

Fig.1 Typical CT image of lung of case one

ANCA 或 MPO-ANCA 水平。1994 第 1 次 Chapel Hill 会议 (CHCC) 推荐结合 IFT 法和 ELISA 法作为检测 ANCA 的理想方法,在 2017 年共识中对于 ANCA 的检测明确指出:怀疑 GPA 或 MPA 的患者,推荐使用高质量的检测系统直接检测抗 PR3 或抗 MPO 抗体,如果结果阴性,则使用 IFT 法检测 ANCA 作为补充<sup>[3]</sup>。IFT 检

测核周型 (p-ANCA) 对应于 ELISA 法中 MPO-ANCA,与 MPA、EGPA 相关;胞浆型 (c-ANCA) 对应于 ELISA 法中 PR3-ANCA,与 GPA 相关。

目前,还缺乏中国人 AAV 患病率的确切数据,已知 MPO-ANCA 阳性和 MPA 优势是中国 AAV 患者的流行病学特征<sup>[4]</sup>。有研究认为二氧化硅暴露是引起 MPA 的重要原因。肺巨噬细胞吞噬二氧化硅后,产生炎症因子吸引中性粒细胞,之后二氧化硅颗粒转运到淋巴结区域,导致 T 淋巴细胞的慢性活化,对易感患者触发自身免疫反应<sup>[5]</sup>。

深入研究发现,某些药物可以引起血 ANCA 阳性,甚至诱发血管炎,其中一个重要药物就是丙硫氧嘧啶<sup>[6]</sup>。PTU-AAV 最早在 1993 年由 DOLMAN 等<sup>[7]</sup>报



道,报道6例服用丙硫氧嘧啶治疗甲亢患者血清中检测到ANCA,并且患者有全身症状及肺肾损害等血管炎表现。停用丙硫氧嘧啶后ANCA浓度下降,临床症状完全消失。此后,越来越多的研究揭示PTU-AAV,这种血管炎不同于原发性血管炎,其机制可能是由于丙硫氧嘧啶在外周血中性粒细胞内积聚后,改变中性粒细胞内的MPO的构象,使细胞内酶成为靶抗原,被自身T细胞识别,活化B细胞产生自身抗体。除MPO外,丙硫氧嘧啶还引起人体免疫系统识别自身抗蛋白酶3(PR3)、人中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase)等,形成多种靶抗原,诱导人体的多克隆免疫反应,而原发性血管炎多为单克隆免疫反应,两者在免疫反应机制方面明显不同<sup>[7-8]</sup>。此外,同原发性AAV中MPO-ANCA相比,丙硫氧嘧啶诱导产生MPO-ANCA缺乏IgG3亚型,亲和力较低,并且只识别MPO分子某些限制性表位片段<sup>[9]</sup>。

BALAVOINE等<sup>[10]</sup>研究统计260例与抗甲状腺药物相关的AAV患者,其中75%与丙硫氧嘧啶相关,25%与甲巯咪唑相关。服用丙硫氧嘧啶的Graves病患者中20%可出现ANCA阳性,其中约15%可以出现血管炎相关临床表现,而临床表现又各有不同。根据日本的一项研究表明,92例PTU-AAV患者肾脏受累率38.2%,肺受累率为19%,皮肤和关节受累率分别为13.8%和13.1%<sup>[11]</sup>。本研究中虽然所有患者均存在不同程度肾脏受累,但患者多是以肺部病变或呼吸系统症状就诊,都伴发热全身症状,初诊均在当地医院误诊为肺部感染。因此,提示临床医师对正在使用抗甲状腺药物的患者以肺部病变就诊,伴有多器官受累表现时,应注意行ANCA检查,排查药物相关性AAV可能。

本研究中5例患者有3例为女性,年龄51~60岁。发病时间从服用丙硫氧嘧啶数年到十年,所有患者使用丙硫氧嘧啶时间超过24个月;推测丙硫氧嘧啶治疗时间较长可能是出现AAV的高危因素。

虽然丙硫氧嘧啶诱导血管炎临床表现与特发性血管炎相似,但器官受累程度相对较轻<sup>[12]</sup>。从本研究采集PTU-AAV病例中来看,患者可出现全身症状包括发烧、关节痛、外周神经病变,可有肺脏、肾脏等器官受累的器官,不过临床表现相对较轻,与文献报道一致。目前如何区分药物诱导的血管炎与其他血管炎,尚缺乏特异性病理或实验室检查方法<sup>[13]</sup>。

目前PTU-AAV无统一的治疗方案。对所有患者来说,首先必须停用丙硫氧嘧啶。虽然部分研究认为PTU-AAV具有自限性,停用丙硫氧嘧啶后患者症状可以缓解,但仍有患者停用5个月后出现血管炎进展表

现<sup>[14]</sup>。因而,对于已有重要器官受累PTU-AAV,主张进行适当免疫抑制治疗,包括糖皮质激素和免疫抑制药治疗<sup>[15]</sup>。本研究中5例患者停用丙硫氧嘧啶后均给予糖皮质激素治疗,3例病情缓解迅速。另2例患者由于肺部病变严重,进展为呼吸衰竭,伴有肾功能损害严重,使用糖皮质激素联合环磷酰胺治疗后病情控制。5例患者均好转出院。本研究结果支持对于有严重器官受损PTU-AAV患者,停用丙硫氧嘧啶后需给予免疫抑制药治疗。迄今为止,对于丙硫氧嘧啶诱导AAV患者免疫抑制治疗的最佳周期,是否需要长期维持没有定论。不过,多数研究认为PTU-AAV患者需要免疫抑制治疗的时间比原发性AAV患者短<sup>[13]</sup>,本研究也发现,患者在停止免疫抑制药治疗6个月没有出现血管炎复发。长期的免疫抑制药维持治疗对停用丙硫氧嘧啶的AAV患者并不必要,这与原发性AAV患者的治疗有很大不同。

由于丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑等结构相似,存在交叉反应,甲巯咪唑也可以诱导ANCA阳性血管炎,所以不主张替换治疗。对于PTU-AAV患者建议后续治疗考虑外科手术或者I<sup>131</sup>治疗。

另外,需要注意的是,ANCA的滴度并不能充分反映PTU-AAV的疾病活动情况。大多数患者停用丙硫氧嘧啶后5年内,血清MPO-ANCA仍然呈阳性,但无血管炎活动表现<sup>[8]</sup>。

综上所述,对需要口服丙硫氧嘧啶的甲状腺疾病患者,建议临床医生提高警惕,密切随访,定期监测ANCA、尿常规、肾功能、胸部CT等,及早发现PTU-AAV患者,及早停药,及时治疗,避免进展到呼吸衰竭、肾衰竭等危及生命情况。

#### 参考文献

- [1] TAYLOR P N, VAIDYA B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy [J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1(3): 176-185.
- [2] 殷波涛, 汪峰, 吴士及. 全自动流式点阵免疫发光法测定抗MPO和抗PR3抗体的性能评估[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(4): 455-459.
- [3] JENNETTE J C, NACHMAN P H. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(10): 1680-1691.
- [4] LI Z Y, MA T T, CHEN M, et al. The prevalence and management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 1(4): 216-223.
- [5] LAMPRECHT P, KERSTEIN A, KLAPA S, et al. Patho-

- genetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides [J]. *Front Immunol*, 2018,9:680.
- [6] GAO Y,ZHAO M H, GUO X H, 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] DOLMAN K M, GANS R O, VERVAAT T J, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy [J]. *Lancet*, 1993, 342(8872):651-652.
- [8] ISHII R, IMAIZUMI M, IDE A, et al. A long-term follow-up of serum myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves disease treated with propylthiouracil [J]. *Endocr J*, 2010, 57(1):73-79.
- [9] WANG C, GOU S J, XU P C, et al. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6):196.
- [10] BALAVOINE A S, GLINOER D, DUBUCQUOI S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? [J]. *Thyroid*, 2015, 25(12):1273-1281.
- [11] NOH J Y, 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.
- [12] CHEN M, GAO Y, GUO X H, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8):476-483.
- [13] GAO Y, CHEN M, YE H, et al. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(10):1515-1520.
- [14] HELFGOTT S M, SMITH R N. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. A 21-year-old man with arthritis during treatment for hyperthyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2):122-130.
- [15] CHEN Y, BAO H, LIU Z, et al. Clinico-pathological features and outcomes of patients with propylthiouracil-associated ANCA vasculitis with renal involvement [J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2):159-164.

## 替加环素不良反应分析

周峰, 吴小燕, 郭晓辉

(解放军总医院海南分院药剂科, 三亚 572013)

**摘要** 目的 探索替加环素不良反应发生规律, 促进替加环素临床合理应用。方法 检索国内外有关替加环素不良反应文献报道, 整理分析相关信息。结果 共检索到文献报道 38 例, 患者多为高龄, 不良反应主要是导致胰腺炎。结论 单用替加环素更易发生不良反应, 应用过程中要着重预防胰腺炎的发生。

**关键词** 替加环素; 不良反应; 药品; 胰腺炎

中图分类号 R978.4; R969.3

文献标识码 B

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.028

文章编号 1004-0781(2019)06-0807-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



替加环素(tigecycline)是新型甘氨酸四环素类广谱抗菌药物, 因其母环第 9 位点大型侧链产生的空间位阻, 抵抗四环素类药物的主要耐药机制, 导致其具

有更广泛的抗菌谱<sup>[1-3]</sup>。替加环素于 2005 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 2011 年 12 月在中国上市, 是首个被批准用于临床静脉内给药的甘氨酸四环素类抗菌药物, 在抑制泛耐药菌(主要是泛耐药鲍曼不动杆菌)方面发挥积极作用<sup>[4]</sup>。目前, 替加环素临床上主要用于治疗社区获得性肺炎、复杂的腹腔和皮肤感染等感染类型<sup>[5-7]</sup>, 应用范围越来越广, 笔者对近年来替加环素不良反应进行整理分析, 以期增强对其不良反应的认识, 提高合理应用水平。

收稿日期 2018-04-16 修回日期 2018-08-18

**作者简介** 周峰(1988-), 男, 山东平邑人, 药师, 硕士, 研究方向: 微生物与生化药学。ORCID: 0000-0002-3735-9709。电话: 0898-37330836, 15692537918, E-mail: 375797911@qq.com。

**通信作者** 郭晓辉(1981-), 女, 山西大同人, 主管药师, 学士, 研究方向: 药事管理。电话: 0898-37330836, E-mail: fe.2211@163.com。