

30 例甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的文献分析

谢星星¹, 黄甫静¹, 吴肖肖¹, 胡姗姗², 范玲¹, 黄飞鸿³

1. 雅安市人民医院 药剂科, 四川 雅安 625000
2. 遵义医科大学附属医院 国家药物临床试验机构, 贵州 遵义 563000
3. 西南医科大学 药理学系, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 分析甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征 (IAS) 临床特点与发生规律, 为适宜人群筛查及合理用药提供参考。**方法** 检索 PubMed、EBSCO、中国知网 (CNKI)、万方医学网及维普中文期刊 (VIP) 等数据库中有关甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征 (IAS) 的个案报道, 并对相关指标进行统计分析和关联性评价。检索时间为建库至 2022 年 9 月。**结果** 共得到 27 篇个案报道, 中文 19 篇, 英文 8 篇, 文献质量评价均较高; 发生 IAS 共计 30 例, 其中女性风险高于男性 (80.00% vs 20.00%), 41~60 岁年龄层 (36.67%)、自由职业者 (42.10%) 发生占比最高, 其次患者有过治疗中断或停药史也会影响 IAS 的发生; 诱导期以 21~30 d 为主, 占比 37.04%, 且相较于联合用药, 单次给药差异有显著性 (63.33% vs 23.33%); 关联性评价肯定 4 例 (13.33%), 很可能 20 例 (66.67%), 可能 6 例 (20.00%)。**结论** 药学门诊或临床医生在对甲亢患者开具甲巯咪唑时, 开展必要的药物流行病学询问可有效降低患者服用甲巯咪唑致 IAS 的发生风险。

关键词: 甲巯咪唑; 胰岛素自身免疫综合征; 文献分析; 关联性评价

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2366-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.036

Literature review of 30 cases of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole

XIE Xing-xing¹, HUANG Fu-jing¹, WU Xiao-xiao¹, HU Shan-shan², FAN Ling¹, HUANG Fei-hong³

1. Department of Pharmacy, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, China
2. National Institute for Drug Clinical Trial, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China
3. Department of Pharmacology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics and occurrence regularity of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole, and to provide reference for suitable population screening and rational drug use. **Methods** Case reports of insulin autoimmune syndrome (IAS) caused by methimazole were retrieved from PubMed, EBSCO, CNKI, Wanfang Medical Network, VIP, and other databases, and the relevant indicators were statistically analyzed and the correlation was evaluated. The retrieval time is from the establishment of the database to September 2022. **Results** There were 27 case reports, 19 in Chinese and 8 in English. The literature quality evaluation was high. A total of 30 patients had IAS, among which female patients were at higher risk than male patients (80.00% vs 20.00%), aged 41 to 60 years old (36.67%), and freelancers (42.10%) accounted for the highest proportion. In addition, the occurrence of IAS was also affected by patients' history of treatment interruption or drug withdrawal. The induction period was mainly 21 to 30 d, accounting for 37.04%, and compared with the combination medication, the difference of single medication was significant (63.33% vs 23.33%). The association evaluation was positive in 4 cases (13.33%), probable in 20 cases (66.67%), and probable in 6 cases (20.00%). **Conclusion** When methimazole is administered to hyperthyroidism patients in pharmaceutical outpatient departments or clinicians, necessary pharmacoepidemiological inquiries can effectively reduce the risk of insulin autoimmune syndrome caused by methimazole administration in patients.

Key words: methimazole; insulin autoimmune syndrome; literature analysis; evaluation of relevance

收稿日期: 2022-07-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004073); 四川省科技厅科技计划苗子工程重点项目 (2022JDRC0146); 四川省医学会 (恒瑞) 科研基金专项科研课题 (2021HR26)

作者简介: 谢星星, 男, 主管药师, 主要从事个体化药物治疗与循证药学研究。E-mail: xiexingxing07@163.com

甲巯咪唑因其抑制甲状腺内过氧化物酶,阻碍碘化物的氧化及酪氨酸的偶联,阻碍甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)的合成而广泛应用于甲状腺功能亢进症的临床治疗^[1]。但近年来关于甲巯咪唑致严重粒细胞缺乏、胆汁淤积性肝损伤、胰岛素自身免疫综合征、再生障碍性贫血等药源性损害事件时有报道,其安全性受到广泛质疑^[2-3]。截止 2017 年国家药品不良反应监测中心数据显示^[4]:甲巯咪唑片不良反应/事件报告 7 530 例,其中一般报告 5 858 例,占 77.80%,严重报告 1 672 例(含死亡报告 9 例),占 22.20%。胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)为罕见不良反应,其发生机制尚不明确,基本特征为血糖失调,表现为反复发作和不可预测的高胰岛素血症,若诊断和救治不及时可危及生命。而甲巯咪唑致 IAS 的报道较多为遗传基因易感或巯基药物毒性层面^[5],有关甲巯咪唑致 IAS 患者的社会人口学特征、药物相互作用、发生诱导期及药物因果关联性评价等尚无系统性报道。鉴于目前治疗甲状腺功能亢进症药物品种数少、可选择面窄、国内需求量巨大的情况,甲巯咪唑的临床用量势必会继续大幅增涨,由此带来的用药风险也会随之上升,而受限于甲巯咪唑药物流行病学筛查证据不足以及对甲状腺功能亢进症患者开展大范围的易感基因筛查尚有诸多因素限制,对现有已发表的个案报道进行数据挖掘利用可有效降低因上述证据不足而带来的用药风险。本研究通过文献计量与相关数据整合的集成分析,旨在探讨与服用甲巯咪唑致 IAS 有关的相关影响因素与发生特点,为甲巯咪唑的合理使用与 IAS 有效预防提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:个案报道或回顾性病例对照研究,语种为中英文;(2)研究对象:临床诊断为甲状腺功能亢进症或 Graves 病患者;(3)干预措施:采用甲巯咪唑治疗,是否联合其他药物不限;(4)结局指标:①发生 IAS 患者社会人口学特征;②甲巯咪唑诱导期;③是否联用药物等其他单独因素;④药物与不良事件因果关系的关联性评价。

1.1.2 排除标准 (1)临床汇总性分析;(2)重复文献;(3)病例记录资料不全;(4)横断面研究。

1.1.3 文献来源 以“甲巯咪唑”“methimazole”“胰

岛素自身免疫综合征”“insulin autoimmune syndrome (IAS)”“胰岛素免疫缺陷症”“insulin immunodeficiency”“影响因素”“risk factors”“个案报道”“病例报告”“case reports”“回顾性病例对照研究”“retrospective cohort study”等为关键词或主题词在 PubMed、EBSCO、中国知网(CNKI)、万方医学网、维普中文期刊(VIP)等数据库中查找甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的个案报道或病例报告,时间为建库至 2022 年 9 月。采用主题词与自由词相结合,并默认扩展检索结果,再辅以手工检索。

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价标准 采用纽卡斯尔-渥太华文献质量评估量表^[6](Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)对纳入文献进行质量评价,其内容包括(1)选择性:暴露队列的代表性(1分)、非暴露队列的代表性(1分)、暴露因素的确定(1分)、研究开始前是否有研究对象发生结局事件(1分);(2)可比性:是否控制混杂因素(1分或2分);(3)结局:结局事件的评估(1分)、随访是否充分(1分)和随访的完整性(1分)。满分9分,总分>7分为高质量研究。运用诺氏(Naranjo's)评分量表^[7-8]对纳入分析的每篇个案报道进行药物与不良事件因果关系的定量判断,总分值≥9分,表明该不良反应肯定与药物有关,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,见表1。

1.2.2 统计方法 采用 Excel 2007 软件进行文献计量^[9]和显著性差异统计,对严格筛选后的文献进行仔细阅读、分类,并提取资料中患者年龄、性别、职业、治疗中断或停药史等影响因素进行分布统计分析。

2 结果

2.1 文献基本信息

根据纳入与排除标准,获 27 篇^[10-36]个案报道,其中中文 19 篇^[10-28],英文 8 篇^[29-36],纳入甲巯咪唑致 IAS 病例 30 例,包括亚洲人群 21 例(中国 20 例),南美洲 2 例,北美洲 7 例(美国 6 例),均以甲状腺功能亢进症收治,其中 18 例为 Graves 病,^[10-12, 16-17, 22, 24, 26-29, 31-32, 34-36]12 例^[13-15, 18-21, 23, 25, 30, 33]未提及相关病因。基础疾病方面:高血压 1 例^[10],子宫肌瘤 1 例^[12],白癜风病史 1 例^[28](未予治疗),不详 5 例^[15, 22, 23, 29, 31],30 例患者中均无糖尿病史或

表 1 药物与不良事件因果关系 Naranjo's 评分量表

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

代码	相关提问	评分值		
		是	否	未知
1	该不良反应之前是否有结论性报告?	+1	0	0
2	该不良反应是否为使用可疑药物后导致?	+2	-1	0
3	该不良反应是否在停药或使用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0
4	该不良反应的重复出现是否与可疑药物的再次使用有关?	+2	-1	0
5	该不良反应发生是否存在其他单独原因?	-1	+2	0
6	该不良反应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	该不良反应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

使用降糖药物史; 甲状腺功能亢进病史最短为 2 个月^[29], 最长 10 年^[22]。有效记录体质量指数 (BMI) 12 例^[10-14, 20, 22-23, 28, 34-36], 其中正常 (18.5~24.9 kg/m²) 9 例^[12-13, 20, 22, 28, 34-36], 占比 75.00%, 超重 (≥ 25 kg/m²) 3 例^[10-11, 23], 占比 25.00%。NOS 评分情况: ≥7 分有 21 篇^[10-12, 14-15, 17-21, 25-30, 32-36], 5~6 分有 6 篇^[13, 16, 22-24, 35], 高质量文献占比 77.78%。

2.2 社会人口学特征

分别对患者年龄、性别、职业、治疗中断或停药史等 4 个指标在发生占比中的构成分布特点进行构成比分析, 结果显示, 在 4 个年龄层中, 41~60 岁甲状腺功能亢进患者服用甲巯咪唑致 IAS 占比较高 (36.67%); 在性别构成分析中, 表现为女性发生高风险率较高 (80.00%); 在职业构成分析中, 自由职业者高风险占比较高 (42.10%); 在是否有过治疗中断或停药史的分析中, 有过治疗中断或停药史的患者明显高风险占比较高 (70.00%), 见表 2。

表 2 社会人口学特征分布

Table 2 Distribution of socio-demographic characteristics

特征类别	构成分布	n/例	构成比/%
年龄/岁	≤20	5	16.67
	21~40	10	33.33
	41~60	11	36.67
	>60	4	13.33
性别	男	6	20.00
	女	24	80.00
职业	学生	3	15.79
	事业人员	4	21.05
	自由职业	8	42.10
	离退休	2	10.53
	其他	2	10.53
治疗中断或停药 (次)	≥1	14	70.00
	无	6	30.00

2.3 用药情况

单次给予甲巯咪唑发生 IAS 19 例, 占比 63.33%, 其中 5 例^[12, 16, 28, 33, 35]甲巯咪唑用量为 10 mg, 3 次/d; 6 例^[15, 17, 19-20, 25]甲巯咪唑用量为 10 mg, 2 次/d; 2 例^[18, 22]甲巯咪唑用量为 10 mg, 1 次/d; 1 例^[14]甲巯咪唑用量为 5 mg, 1 次/d, 后逐渐减量至 5 mg, 1 次/d; 1 例^[23]甲巯咪唑用量为 25 mg, 3 次/d, 后逐渐减量至 10 mg, 3 次/d; 1 例^[21]甲巯咪唑用量为 15 mg, 1 次/d; 1 例^[24]初始采用丙硫氧嘧啶联合普萘洛尔 (用法用量不详) 治疗一段时间后换用甲巯咪唑, 用量为 20 mg, 1 次/d; 1 例^[32]甲巯咪唑用量为 30 mg, 1 次/d。1 例^[32]甲巯咪唑用量为 40 mg, 1 次/d; 联合其他药物治疗发生 IAS 7 例, 占比 23.33%, 其中 1 例^[10]甲巯咪唑用量为 10 mg, 1 次/d, 联合非洛地平 5 mg, 1 次/d; 1 例^[11]甲巯咪唑用量为 5 mg, 3 次/d, 联合护肝片 (规格不详) 3 片, 3 次/d; 1 例^[12]甲巯咪唑联合中药保肝 (用药用量不详); 3 例^[13, 26-27]甲巯咪唑用量 10 mg, 3 次/d, 联合普萘洛尔 (心得安) 10 mg, 3 次/d; 1 例^[34]甲巯咪唑用量为 20 mg, 3 次/d, 联合普萘洛尔 10 mg, 3 次/d。用药情况不详 4 例^[29-31, 36], 占比 13.34%。

2.4 诱导期

30 例甲状腺功能亢进症或 Graves 病患者中, 服用甲巯咪唑后导致 IAS 诱导时间不同, 最短时间为 9 d, 最长时间为 90 d。主要发生时间段为 21~30 d, 占比 37.04%, 其次为 11~20 d, 占比 25.93%, 见表 3。

2.5 临床表现、治疗与转归

27 篇^[10-36]甲巯咪唑致 IAS 的个案报道中, 30 例患者均在用药后不同时间段内出现不同程度的心悸、乏力、易饥、多汗、消瘦、怕热、意识模糊,

表 3 甲巯咪唑致 IAS 诱导时间分布

Table 3 Methimazole induced IAS induction time distribution

诱导期/d	n/例	构成比/%
≤10	3	11.11
11~20	7	25.93
21~30	10	37.04
31~40	1	3.70
41~50	0	0.00
51~60	3	11.11
61~70	1	3.70
>70	2	7.41
合计	27	100.00

偶见精神异常等临床症状,且上述症状反复出现。就医后均立即停用甲巯咪唑,4例^[13-14, 19, 25]未特殊处理症状自行好转,后转为 131I 治疗;14例^[10-12, 15-18, 21, 25-27, 35]对症处理和口服激素症状好转后转为 131I 治疗,其中 3 例同时加用丙硫氧嘧啶;其他 12 例^[20, 22-24, 28-34, 36]换用丙硫氧嘧啶或甲状腺片继续治疗。30 例患者均在停用甲巯咪唑更换治疗方案后,上述症状未在出现。

2.6 关联性评价

30 例甲状腺功能亢进症或 Graves 病患者中,与服用甲巯咪唑致 IAS 相关联肯定 4 例(13.33%),很可能 20 例(66.67%),可能 6 例(20.00%),见表 4。

表 4 Naranjo's 评分结果

Table 4 The result of Naranjo's assessment scale

文献	相关提问得分情况	Naranjo's 评分	结果
王祺等 ^[10]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	7	很可能
果彭鹏等 ^[11]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	8	很可能
李明泽等 ^[12]	Case 1: 1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1) Case 2: 1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	10 8	肯定 很可能
李影等 ^[13]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	8	很可能
王带媚等 ^[14]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	10	肯定
钱红霞等 ^[15]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	10	肯定
罗玮等 ^[16]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	8	很可能
李玲等 ^[17]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	10	肯定
张晓梅等 ^[18]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (0)	7	很可能
魏亚超等 ^[19]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	7	很可能
邓玉凤等 ^[20]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	7	很可能
宁帆等 ^[21]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	5	很可能
许愉等 ^[22]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	7	很可能
韩凤昭等 ^[23]	1 (+1)、2 (0)、3 (0)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	5	很可能
穆攀伟等 ^[24]	1 (+1)、2 (0)、3 (0)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	4	可能
朱新新等 ^[25]	Case 1: 1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1) Case 2: 1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	6 7	很可能 很可能
许巧红等 ^[26]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	6	很可能
宋俊丽等 ^[27]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (-1)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	4	可能
艾智华等 ^[28]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (-1)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	5	很可能
Zhao 等 ^[29]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	4	可能
Jain 等 ^[30]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (0)、5 (-1)、6 (0)、7 (0)、8 (+1)、9 (0)、10 (+1)	4	可能
Lee 等 ^[31]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	5	很可能
Roh 等 ^[32]	Case 1: 1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (0); Case 2: 1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (-1)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	3 4	可能 可能
Zhang 等 ^[33]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (+1)、9 (+1)、10 (+1)	9	很可能
Gomez 等 ^[34]	1 (+1)、2 (+2)、3 (0)、4 (+2)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	7	很可能
Han 等 ^[35]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (+2)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (0)、10 (+1)	7	很可能
Hakamata 等 ^[36]	1 (+1)、2 (+2)、3 (+1)、4 (0)、5 (0)、6 (0)、7 (0)、8 (0)、9 (+1)、10 (+1)	6	很可能

3 讨论

药品临床综合评价是促进药品回归临床价值的基础性工作，是健全药品供应保障制度的具体要求^[37]。甲巯咪唑自上市以来，其疗效已被逐渐证实，临床使用量也在逐年增长，已报道的不良反应用较多为皮疹、皮肤瘙痒、白细胞及粒细胞减少等^[38]，但因其具备良好的一致性和耐受性而被收载于 2012 年版国家基本药物目录，尽管如此，甲巯咪唑致 IAS 仍是近年来有关甲巯咪唑治疗女性甲状腺功能亢进症是否真正安全的较大争议的罕见不良事件之一^[39]，因此，持续加强甲巯咪唑的临床使用和综合评价以及药物流行病学研究愈加显得重要。本研究通过制定严格的纳入与排除标准，结合文献数据追踪和可及性分析，最终获 27 篇个案报道，NOS 评分 >9 分有 20 篇，高质量文献占 77.78%，共 30 例 IAS 患者，涉及中国、北美洲（美国）、南美洲等地。

本文研究结果显示，甲巯咪唑致 IAS 主要在服药 21~30 d 后发生占比较高，且以 41~60 年龄段的女性患者较为多见，其中在职业构成分布中，自由职业的甲状腺功能亢进症患者服用甲巯咪唑诱发 IAS 的发生风险占比较高。此外，研究还发现，无论患者甲状腺功能亢进症病史长短，若治疗中断或停药，症状复发后再次服用甲巯咪唑致 IAS 风险可能更高。因 IAS 为自限性疾病，一般预后良好^[39]。目前，甲巯咪唑致 IAS 处置的重点在于早期诊断、及时停药以及流行病学筛查，一般预后较为良好。但就本研究的用药情况、治疗与转归分析而言，对于重症或具有 1 种以上高危因素（高龄、高血压、有过药物治疗史等）患者，可给予短期激素治疗，待症状缓解渐次减量的方案。患者是否联合药物以及后期患者改用其他药物或行放射性碘（¹³¹I）治疗，对 IAS 的发生影响差异无统计学意义。这也提示在使用甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症时，应重视患者的药物流行病学筛查。

甲巯咪唑致 IAS 属罕见药物不良反应，其发生机制尚未明确，目前较为广泛认可的结论为遗传基因易感或自身免疫缺陷疾病所致^[40]。有关甲巯咪唑致 IAS 的报道较多为临床病例分析，尚未涉及到易感基因或免疫标志物，且患者数量少，可总结的用药经验仍不够系统，对于已发表的 IAS 是否确与服用甲巯咪唑有关更需要进行严格的客观评价，故本文结合国际通用的药物与不良事件因果关系 Naranjo's 评分量表，发现与服用甲巯咪唑致 IAS 相

关联肯定 4 例（13.33%），很可能 20 例（66.67%），可能 6 例（20.00%），可疑有关 0 例。本文为回顾性分析研究，所分析的各影响因素构成分布占比仅作为可收集的、实际发生的数据统计，构成比较高项仅说明在本次统计中有效入组例数占比较大。

综上，中年女性甲状腺功能亢进症患者为甲巯咪唑致 IAS 的高危人群，且有过甲状腺功能亢进症中断治疗或停药史的患者更宜多发，需进行 30 d 左右的中短期随访监护。药学门诊或临床医生在对甲亢患者开具甲巯咪唑时，开展必要的药物流行病学问询可有效降低患者服用甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的发生风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cobos-Puc L, Urbina-Ruiz P, Pacheco-Rosado J, et al. Cardiovascular responses to 5-hydroxytryptamine in methimazole-induced hypothyroid pithed rats [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(4): 310-316.
- [2] Ji H, Yue F, Song J, et al. A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of asian ethnicity with hyperthyroidism: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9093.
- [3] Wijaya N, Ong-Ramos C. Methimazole-Induced aplastic anemia with concomitant hepatitis in a young filipina with Graves' disease [J]. *J Asean Fed Endocr Soc*, 2019, 34(1): 99-102.
- [4] 李岚, 夏东胜, 田春华, 等. 甲巯咪唑片安全性风险的分析及思考 [J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(7): 393-397.
- [5] Wang Y L, Yao P W, Zhang X T, et al. Insulin autoimmune syndrome: 73 Cases of clinical analysis [J]. *Chin Med J (Eng J)*, 2015, 128(17): 2408-2409.
- [6] Feng M, Xu Y, Zhang X Y, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in China: A meta-analysis [J]. *Public Health Nurs*, 2019, 36(3): 257-269.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 王祺, 朱鹏里, 肖淳纯, 等. 1 例甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的病例分析 [J]. *中南药学*, 2020, 18(6): 1081-1083.

- [11] 果彭鹏, 冯丽, 陈青, 等. Graves 病伴胰岛素自身免疫综合征 1 例报告并文献复习 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(12): 1093-1095.
- [12] 李明泽, 邓凡曲, 王茜, 等. Graves 病伴胰岛素自身免疫综合征二例 [J]. 海南医学, 2019, 30(15): 2028-2030.
- [13] 李影, 张真稳, 刘彦, 等. 甲巯咪唑介导的胰岛素自身免疫综合征一例 [J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(5): 390-391.
- [14] 王带媚, 陈存仁, 钟敬波, 等. 甲巯咪唑介导的胰岛素自身免疫综合征诊治 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 58-60.
- [15] 钱红霞, 李新胜, 王荣荣, 等. 甲巯咪唑相关性胰岛素自身免疫综合征伴低血糖昏迷一例报告 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(1): 83-84.
- [16] 罗玮, 尹璐, 包艳秋. 甲巯咪唑引起胰岛素自身免疫综合征 1 例报告 [J]. 实用糖尿病杂志, 2014, 10(5): 43-44.
- [17] 李玲, 黄淑玉, 吴敏, 等. 甲巯咪唑诱发胰岛素自身免疫综合征一例报道 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(2): 149-151.
- [18] 张晓梅, 王玉楠, 祝立梅, 等. 甲巯咪唑致相关的高胰岛素血症并低血糖一例报告 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 761-762.
- [19] 魏亚超, 张洪峰, 郑宪玲, 等. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫性综合征 1 例 [J]. 中国执业药师, 2014, 11(9): 49-50.
- [20] 邓玉凤, 王贺元, 王海民, 等. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征 1 例 [J]. 重庆医学, 2018, 47(13): 1836-1837.
- [21] 宁帆, 陈叶, 骆建善, 等. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征 1 例 [J]. 中国乡村医药, 2017, 24(1): 42-43.
- [22] 许愉, 原海燕. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2416-2417.
- [23] 韩凤昭, 唐彦. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的用药分析 [J]. 医药导报, 2016, 35(9): 1004-1006.
- [24] 穆攀伟, 谭莺, 曾龙驿. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征的诊断学特征分析 [J]. 中华诊断学电子杂志, 2018, 6(3): 198-201.
- [25] 朱新新, 王敏, 杨芳, 等. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征二例并文献复习 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(10): 1101-1103.
- [26] 许巧红, 林亚静, 干晴. 甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征一例 [J]. 现代实用医学, 2016, 28(5): 695.
- [27] 宋俊丽, 尹冬红, 党雯, 等. 临床药师参与 1 例甲巯咪唑致胰岛素自身免疫综合征患者救治分析 [J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2324-2326.
- [28] 艾智华, 胡朝恩, 钟大鹏. 胰岛素自身免疫综合征 1 例的诊断和治疗 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(7): 713-715.
- [29] Zhao W C, Jin J, Zhang J Z. Insulin autoimmune syndrome induced by methimazole in a patient with Graves' disease [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(6): 450-451.
- [30] Jain N, Savani M, Agarwal M, Kadaria D. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(4): 178-181.
- [31] Lee S H, Oh S H, Chung W Y. Insulin autoimmune syndrome induced by methimazole in a Korean girl with Graves' disease [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18(1): 32-35.
- [32] Roh E, Kim Y A, Ku E J, *et al.* Two cases of methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2013, 28(1): 55-60.
- [33] Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1581-1584.
- [34] Gomez Cruz M J, Jabbar M, Saini N, *et al.* Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in a 16 year old African-American male [J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13(8): 652-655.
- [35] Han R, Jiang X. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease with hypokalemia: A case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 93.
- [36] Hakamata M, Itoh M, Sudo Y, *et al.* Insulin autoimmune syndrome after the third therapy with methimazole [J]. *Intern Med*, 1995, 34(5): 410-412.
- [37] 洪东升, 倪剑, 单文雅, 等. 基于监测数据的药物不良反应快速识别及 R 语言实现 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2020, 49(2): 253-259.
- [38] Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, *et al.* Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: Results of a randomized clinical trial [J]. *Thyroid*, 2019, 29(9): 1192-1200.
- [39] 王春江, 孙伟, 孙林丽. 甲巯咪唑致中国人群胰岛素自身免疫综合征的临床特点分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(2): 209-213.
- [40] Ismail A A. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: An update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1715-1724.

[责任编辑 高源]