

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.008

甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶对照治疗甲亢对血液系统影响的系统评价*

刘敏^{1,2}, 苏娜¹, 秦舟¹, 徐珽^{1△}

(1. 四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲亢患者血液系统的影响。方法 检索 PubMed, Cochrane Library, Embase, Medline 等英文数据库和中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库等中文数据库, 纳入随机对照试验、队列研究和病例对照研究, 检索时间为自建库起至 2017 年 10 月, 对纳入文献进行数据提取和质量评价, 采用 Revman 5.3.5 软件进行 Meta 分析。结果 纳入文献 23 篇, 涉及患者共 33 255 例。Meta 分析结果显示, 两组患者发生粒细胞缺乏症和粒细胞减少的差异无统计学意义 [$RR=0.92, 95\% CI(0.56, 1.51), P=0.74$; $RR=1.54, 95\% CI(0.82, 2.90), P=0.18$]; 甲巯咪唑组患者的白细胞减少、红细胞减少和血小板减少的发生率均高于丙硫氧嘧啶组 [$RR=2.10, 95\% CI(1.40, 3.13), P=0.0003$; $RR=6.00, 95\% CI(2.14, 16.84), P=0.0007$; $RR=5.29, 95\% CI(1.72, 16.27), P=0.004$]。结论 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢均可引起血液系统异常, 导致粒细胞缺乏症、粒细胞减少、白细胞减少、红细胞减少和血小板减少等不良反应发生, 且服用甲巯咪唑的患者更易发生白细胞减少、红细胞减少和血小板减少。

关键词: 甲亢; 甲巯咪唑; 丙硫氧嘧啶; 粒细胞缺乏症; 粒细胞减少; 白细胞减少; 系统评价

中图分类号: R969.4; R977.1+4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)19-0022-06

Effects Between Methimazole and Propylthiouracil on the Hematologic System in Patients with Hyperthyroidism: a Systematic Review

Liu Min^{1,2}, Su Na¹, Qin Zhou¹, Xu Ting¹

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects between methimazole and propylthiouracil on the hematologic system in the patients with hyperthyroidism. **Methods** RCTs, cohort and case-control studies concerning methimazole and propylthiouracil for hyperthyroidism on hematologic system were searched in English databases such as Pubmed, Cochrane library, Embase, Medline and Chinese databases such as CNKI, VIP, Wanfang and China Biomedical Literature Database. The retrieval time was from the inception of the databases to October 2017, the data of each included literature was extracted, and the quality of each included literature was evaluated. Meta-analysis was performed by Revman 5.3.5 software. **Results** Totally 23 studies were enrolled and 33 255 patients with hyperthyroidism were included. Meta-analysis results showed that there were no significant differences between the two groups in the incidence of agranulocytosis and neutropenia [$RR=0.92, 95\% CI(0.56, 1.51), P=0.74$, $RR=1.54, 95\% CI(0.82, 2.90), P=0.18$], the incidence rates of leukopenia, erythrocyte reduction and thrombocytopenia in methimazole group were higher than those in propylthiouracil group [$RR=2.10, 95\% CI(1.40, 3.13), P=0.0003$, $RR=6.00, 95\% CI(2.14, 16.84), P=0.0007$, $RR=5.29, 95\% CI(1.72, 16.27), P=0.004$]. **Conclusion** Both methimazole and propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism can cause hematologic disorder, lead to adverse reactions such as agranulocytosis, neutropenia, leukopenia, erythrocytopenia and thrombocytopenia. Patients taking methimazole can lead to a high propensity to leukopenia, erythropenia and thrombocytopenia.

Key words: hyperthyroidism; methimazole; propylthiouracil; agranulocytosis; neutropenia; leukopenia; systematic review

抗甲状腺药物分为咪唑类和硫氧嘧啶类, 代表药物分别为甲巯咪唑(methimazole, MMI)和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU), 因其疗效确切、方便经济、不会引起永久性甲状腺功能减退症, 而在临床广泛使用。大量研究表明, 抗甲状腺药物可导致甲亢患者的血液系统出现异常^[1], 其中常见不良反应为白细胞减少, 罕见的为粒细胞缺乏症、粒细胞减少、红细胞减少和血小板减少等, 而已有系统评价仅对粒细胞减少进行了分析^[2]。本研究中采用 Meta 分析方法就甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治

疗甲亢对血液系统的影响进行全面评价, 为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: 研究对象为诊断为甲状腺功能亢进症或 Graves 病的患者; 干预措施为试验组患者服用 MMI, 对照组服用 PTU, 剂量和疗程不限; 结局指标为粒细胞缺乏症、粒细胞减少、白细胞减少、红细胞减少和血小板减少; 文献类型为国内外公开发表的随机对照试验

*基金项目: 成都药学会正大天晴医院药学科科研基金 [HX-H1712158]。

第一作者: 刘敏, 硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电话)028-85422965 (电子信箱)liumini10@163.com。

△通信作者: 徐珽, 硕士研究生导师, 教授, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)028-85422965。

(RCT)、队列研究或病例对照研究。

排除标准:非临床试验类型的文献及重复发表的文献。

1.2 检索方法

检索 PubMed, Cochrane Library, Embase, Medline 等英文数据库和中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库等中文数据库中 MMI 和 PTU 治疗甲亢对血液系统影响的 RCT。以“甲状腺功能亢进”“甲亢”“Graves 病”“甲巯咪唑”“丙硫氧嘧啶”“粒细胞”“白细胞”“血小板”“血液系统”等为中文检索词,以“Hyperthyroidism”“Graves Disease”“Methimazole”“Propylthiouracil”“Agranulocytosis”“Granulocytopenia”“Neutropenia”“leukopenia”“Platelet count”等为英文检索词进行检索,检索时间为自建库起至 2017 年 10 月。

1.3 文献资料提取和质量评价

2 位研究人员独立进行文献筛选,有争议的文献交由第 3 位研究人员裁定。对纳入文献的资料进行提取:基本信息,如作者姓名、发表年份、患者例数;干预措施,如药物的用法用量、治疗周期;结局指标,如粒细胞缺乏症、粒细胞减少、白细胞减少、红细胞减少、血小板减少。采用 Cochrane Handbook 5.1.0 软件评价 RCT 的偏倚风险:随机序列的产生方式;分配隐藏;对实施者和患者施盲;对结局测量者施盲;资料完整性;选择性报道;其他偏倚^[3]。同时采用 Newcastle-Ottawa 质量评价量表(NOS)评价非 RCT 的偏倚风险,包括研究对象选择、组间可比性、结果测量^[4]。

1.4 统计学处理

应用 Revman 5.3.5 软件进行统计学处理。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析纳入文献的异质性,若各研究间异质性无统计学差异($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析;若各研究间异质性有统计学差异($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型分析。分类变量用相对危险度(RR)表示效应量,区间估计用 95% 的可信区间表示。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息与质量评价

初检出 1 067 篇文献,去除重复文献 332 篇,按拟定纳入、排除标准筛选,最终纳入 23 篇文献,涉及患者 33 255 例,其中试验组 27 942 例,对照组 5 313 例。纳入文献信息见表 1。纳入 RCT 的文献质量评价结果见表 2,纳入文献^[5-23],分配隐藏不清楚,盲患者和实施者不清楚,盲结局测量者不清楚,数据均完整,选择性报告不清楚,其他偏倚不清楚;随机序列的产生方式,1 项研究^[8]为入院顺序随机,4 项研究^[9,13-14,17]均为随机数字表法,其余均提及随机。其中,文献^[24-26]

为队列研究,文献^[27]为病例对照研究,其余均为 RCT。

2.2 Meta 分析结果

粒细胞缺乏症:有 2 项 RCT 研究^[7,23]和 3 项非 RCT 研究^[24-25,27]比较,由于各研究间异质性无统计学差异($P = 0.97$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组患者发生粒细胞缺乏症的差异无统计学意义 [$RR = 0.92$, 95% $CI(0.56, 1.51)$, $P = 0.74$]。详见图 1。

粒细胞减少:有 5 项 RCT 研究^[8,17-18,21,23]和 2 项非 RCT 研究^[25-26]比较,由于各研究间异质性无统计学差异($P = 0.33$, $I^2 = 13\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组患者发生粒细胞减少的差异无统计学意义 [$RR = 1.54$, 95% $CI(0.82, 2.90)$, $P = 0.18$]。详见图 2。

白细胞减少:有 13 项 RCT 研究^[5-6,9-16,19-20,22]比较,由于各研究间异质性无统计学差异($P = 0.05$, $I^2 = 43\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组发生白细胞减少的差异有统计学意义,表明服用 MMI 的患者比服用 PTU 的患者更易发生白细胞减少 [$RR = 2.10$, 95% $CI(1.40, 3.13)$, $P = 0.0003$]。详见图 3。

红细胞减少:有 7 项 RCT 研究^[6,10-12,15,19-20]比较,由于各研究间异质性无统计学差异($P = 1.00$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组发生红细胞减少的差异有统计学意义,表明服用 MMI 的患者比服用 PTU 的患者更易发生红细胞减少 [$RR = 6.00$, 95% $CI(2.14, 16.84)$, $P = 0.0007$]。详见图 4。

血小板减少:有 7 项 RCT 研究^[6,10-12,15,19-20]比较,由于各研究间异质性无统计学差异($P = 1.00$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型分析。结果显示,两组发生血小板减少的差异有统计学意义,表明服用 MMI 的患者比服用 PTU 的患者更易发生血小板减少 [$RR = 5.29$, 95% $CI(1.72, 16.27)$, $P = 0.004$]。详见图 5。

3 讨论

抗甲状腺药物的作用机制为抑制甲状腺过氧化物酶的活性,现已报道的不良反应有皮疹、关节疼痛、肝损伤、粒细胞缺乏症和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎等。本研究结果显示,两组患者发生粒细胞缺乏症和粒细胞减少的差异无统计学意义,但甲巯咪唑组患者的白细胞减少、红细胞减少和血小板减少的发生率均高于丙硫氧嘧啶组。严重的粒细胞缺乏症若干不及时可能发展为全血细胞减少症,甚至出现死亡。

Nakamura 等^[28]报道了 754 例抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症患者,其中 725 例服用 MMI,28 例服用 PTU,1 例 2 种药物均服用过,30 例死亡。日本另一项抗甲状腺药物致血液系统损害的回顾性队列研究^[11]显示,50 385 例甲亢患者中有 55 例发生了粒细胞缺乏症,其中 51 例服用 MMI,4 例服用 PTU,1 例死亡。Andersen

表 1 纳入文献基本信息

文献	MMI 组	PTU 组	例数		年龄(岁)		疗程	结局指标
			MMI 组	PTU 组	MMI 组	PTU 组		
白小岗等 ^[5]	起始剂量每次 10 mg, 3 次/日, 3 周后 每次 10 mg, 2 次/日, 连续 2 周后, 每次 10 mg, 1 次/日	初治期每次 100 mg, 3 次/日, 3 周后 100 mg/次, 2 次/日, 连续 2 周后, 每 次 50 mg, 1 次/日	45	45	37.3 ± 6.42	36.7 ± 8.14	3 个月	③
陈海燕等 ^[6]	起始剂量每次 10 mg, 3 次/日, 临床症 状明显改善后开始减量, 每次 10 mg, 1~2 次/日	初治期每次 100 mg, 3 次/日, 临床症状 明显改善后开始减量, 每次 100 mg, 1~2 次/日	30	30	33.4 ± 12.3		5 个月	③④⑤
陈敏等 ^[7]	起始剂量 30 mg/d, 逐渐减量至 5~10 mg/d 维持	起始剂量 300 mg/d, 逐渐减量至 50~100 mg/d 维持	50	50	34.4 ± 11.2		6 个月	①
陈曦等 ^[8]	起始剂量 30~45 mg/d, 3 次/日, 逐渐 减量至 5~10 mg/d 维持	起始剂量 300~450 mg/d, 3 次/日, 逐 渐减量至 50~100 mg/d 维持	30	30	-			②
符宝林等 ^[9]	起始剂量 30 mg/d, 逐渐减量至 5~10 mg/d 维持	起始剂量 300 mg/d, 逐渐减量至 50~150 mg/d 维持	41	39	44.5 ± 7.2	46.1 ± 8.6	12 个月	③
高雪珍 ^[10]	起始剂量为 10 mg/d, 3 次/日	起始剂量 100 mg/d, 3 次/日	44	44	37.5 ± 10.5	36.8 ± 11.5	4 个月	③④⑤
郭昌贵 ^[11]	起始剂量 30 mg, 3 次/日, 症状改善后 20 mg, 2 次/日	起始剂量 100 mg, 3 次/日, 患者症状改 善后 100 mg, 2 次/日	24	24	32.2 ± 14.6		4 个月	③④⑤
江苗 ^[12]	起始剂量每次 10 mg, 3 次/日, 症状改 善后每次 10 mg, 1~2 次/日	起始剂量每次 100 mg, 3 次/日, 症状改 善后每次 100 mg, 1~2 次/日	42	42	33.5 ± 13.5		20 周	③④⑤
黎涛 ^[13]	每次 10 mg, 3 次/日	每次 100 mg, 3 次/日	50	50	37.6 ± 11.4	38.5 ± 12.8	3 个月	③
林丽萍 ^[14]	每次 10 mg, 3 次/日	每次 100 mg, 3 次/日	50	50			12 周	③
潘春雷 ^[15]	起始剂量每次 10 mg, 3 次/日, 症状改 善后每次 10 mg, 1~2 次/日	起始剂量每次 100 mg, 3 次/日, 症状改 善后每次 100 mg, 1~2 次/日	15	15	36.1 ± 11.0		4 个月	③④⑤
苏木珍 ^[16]	根据患者心率情况 120 次/分以下者 每次 5~10 mg, 2 次/日; 120 次/分 以上者每次 10 mg, 3 次/日	起始剂量每次 100 mg, 3 次/日, 可根据患 者病情轻重用药, 最大量 600 mg/d, 病 情改善后维持剂量 100 mg/d	38	37	38.7 ± 2.5	38.2 ± 2.1	2 个月	③
袁景 ^[17]	起始剂量 30~45 mg/d, 3 次/日, 症状 好转后 5~10 mg/d 维持	起始剂量 300~450 mg/d, 3 次/日, 症状 好转后 50~100 mg/d 维持	37	37	38.4 ± 3.8		12 个月	②
张晶 ^[18]	起始剂量 10~20 mg/d, 1 次/日	起始剂量 300~400 mg/d, 3 次/日	26	26	36~53		6 个月	②
张玉英 ^[19]	起始剂量每次 10 mg, 3 次/日, 症状显 著改善 1~2 次/日	起始剂量每次 100 mg, 3 次/日, 症状显著 改善 1~2 次/日	18	18	37.4 ± 11.3		4 个月	③④⑤
周晓红 ^[20]	起始剂量 10 mg, 3 次/日, 症状显著改 善后 1~2 次/日	起始剂量 100 mg, 3 次/日, 症状显著改善 后 1~2 次/日	15	15	24~52	22~56	6 个月	③④⑤
周晓佳 ^[21]	起始剂量 30~45 mg/d, 3 次/日, 逐渐 减量至 5~10 mg/d 维持	起始剂量 300~450 mg/d, 3 次/日, 逐渐 减量至 50~100 mg/d 维持	20	20	-			②
Nakamura ^[22]	15 mg/d, 30 mg/d	300 mg/d	282	114	40.2	40.2	12 周	③
Otsuka ^[23]	15 mg/d, 30 mg/d	300 mg/d	271	120	40	34.5	12 周	①
Irwin ^[24]	平均日剂量 38.8 mg	平均日剂量 355.4 mg	45	54	46.2	48.7	-	①
Mohlin ^[25]	平均起始日剂量(23.5 ± 7.2)mg	平均起始日剂量(127.3 ± 74.6)mg	280	11	46		-	①②
Sato ^[26]	每天按体质量 0.5~1.0 mg/kg, 2~3 次/日	每天按体质量 5~10 mg/kg(3 次/日)	64	69	11.8 ± 2.5	12.2 ± 2.7	-	②
Tajiri ^[27]	-	-	26 425	4 373	-		-	①

注:①为粒细胞缺乏症;②为粒细胞减少;③为白细胞减少;④为红细胞减少;⑤为血小板减少。

等^[29]报道了服用 MMI 卡比马唑的 27 181 例患者中有 29 例发生了粒细胞缺乏症,而服用 PTU 的 5 895 例患者中有 16 例发生了粒细胞缺乏症。来自中国的 2 项单中心回顾性病例研究同样对抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症进行了报道, Yang 等^[30]的报道中服用 MMI 的 6 849 例患者中有 29 例发生了粒细胞缺乏症,而服用

PTU 的 2 841 例患者中有 14 例; He 等^[31]的报道中 MMI 致粒细胞缺乏症有 62 例, PTU 致粒细胞缺乏症有 2 例, 4 例死亡。女性发生粒细胞缺乏症的人数远远高于男性, 可能与甲亢好发于女性患者相关, 同时低剂量 MMI 治疗患者发生粒细胞缺乏症的风险较低^[32]。抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症的机制尚不明确, 可能与药物的直

表 2 纳入非 RCT 的文献质量评价(分)

纳入文献	研究对象选择				组间可比性	结果测量(分)			总评分
	暴露组的代 表性(1分)	非暴露组的 代表性(1分)	暴露因素 确定(1分)	肯定研究起始时尚无要 观察的结局指标(1分)		结局指标的 评价(1分)	随访时间 足够长(1分)	暴露组和未暴露组 随访的完整性(1分)	
Irwin ^[24]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Mohlin ^[25]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sato ^[26]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Tajiri ^[27]	1	1	1	0	1	1	1	1	7

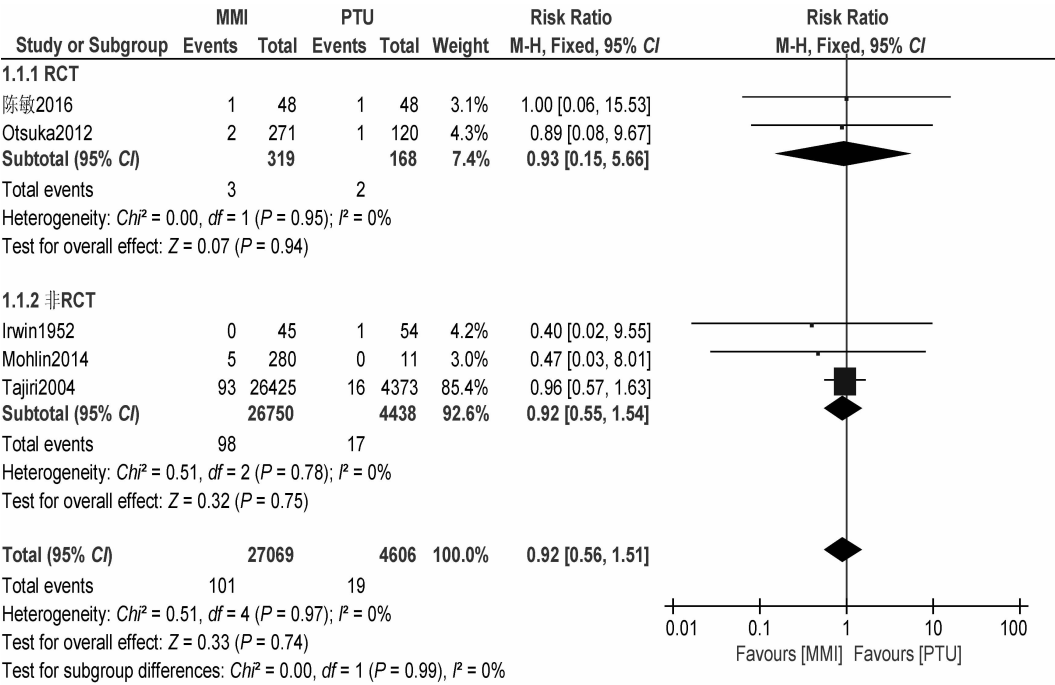


图 1 两组发生粒细胞缺乏症的 Meta 分析

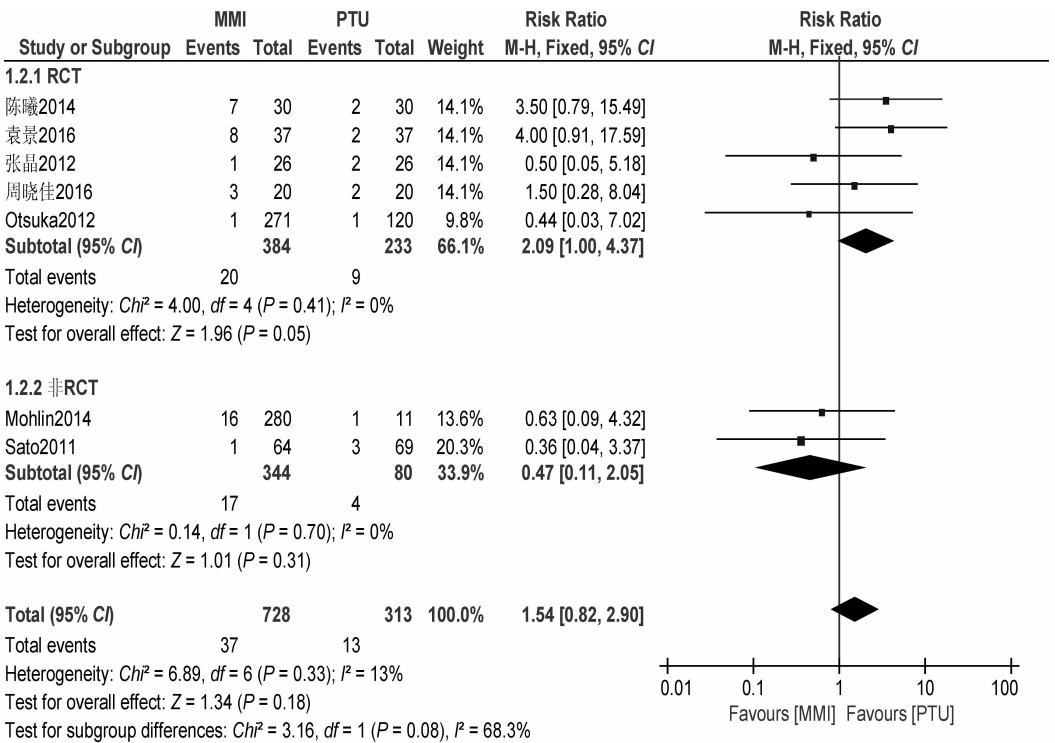


图 2 两组发生粒细胞减少的 Meta 分析

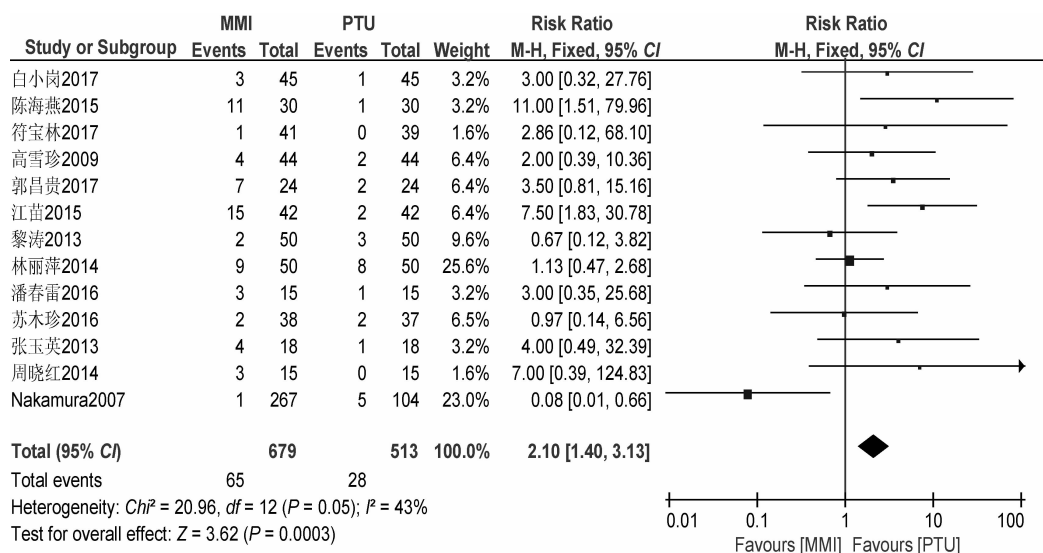


图3 两组发生白细胞减少的 Meta 分析

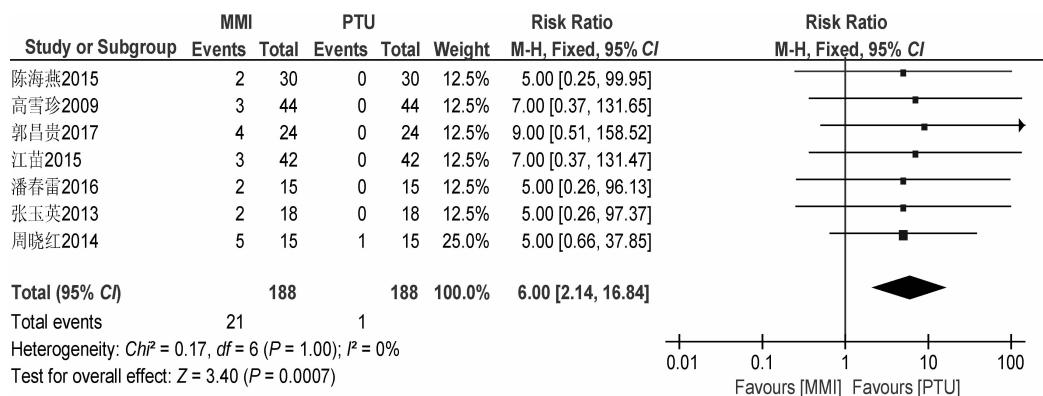


图4 两组发生红细胞减少的 Meta 分析

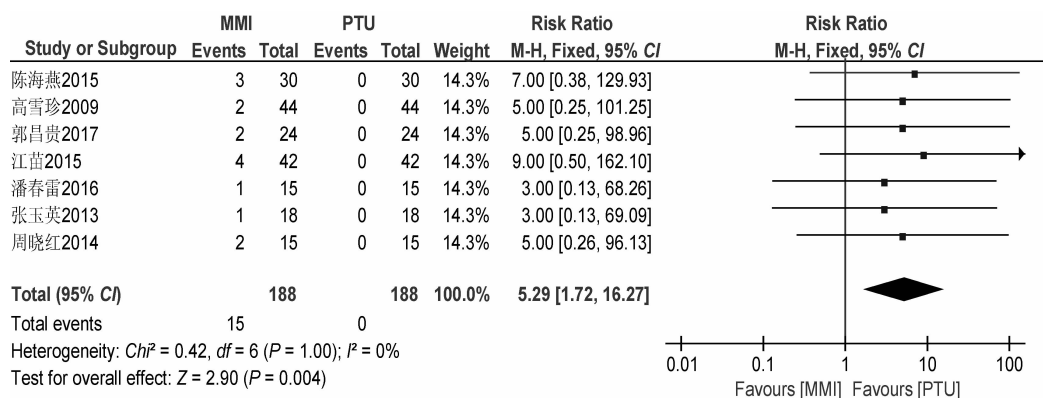


图5 两组发生血小板减少的 Meta 分析

接毒性作用、免疫机制及遗传因素等有关。

本研究对纳入的 RCT、队列研究和病例对照研究进行了 Meta 分析,且对不能行 Meta 分析的大样本的队列研究和病例报告进行了描述性分析。本研究的局限性在于部分纳入文献的质量较低,发表语种多为中文,可能存在着一定的发表偏倚,且本次纳入研究的疗程为 12 周至 24 个月,并未对 5 年以上或 10 年以上的长期安全性进行评估。

综上所述,当患者出现发热、咽痛或乏力等症状时

应考虑血常规检查,一旦发现粒细胞缺乏症或粒细胞减少,应酌情减少抗甲状腺药物的用量或停药。有研究表明,在抗甲状腺药物治疗开始后前 3 个月常规监测白细胞计数可能有助于无症状粒细胞缺乏症患者的诊断^[31]。若出现严重的粒细胞缺乏症时可以使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗^[1],因可能同时合并有严重感染,故也可对患者经验性使用广谱抗生素。对于抗甲状腺药物引起的血液系统损害应积极对症治疗原发病,如发生白细胞减少时可以使用升白细胞药物,如利可君、地榆

升白片等,出现贫血症状及血小板减少时可与抗贫血药如多糖铁复合物胶囊(力蜚能)、升血小板药如升血小板胶囊等联合使用。

参考文献:

- [1] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug - induced hematopoietic damage: A retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50 385 patients with Graves' disease[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, 97(1): E49 - E53.
- [2] 魏安华, 周道年, 李娟. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢安全性的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15): 1417 - 1419.
- [3] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[J]. Naunyn - Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 2011, 5(2): S38.
- [4] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle - Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta - analyses[J]. European Journal of Epidemiology, 2010, 25(9): 603 - 605.
- [5] 白小岗, 庞静, 呼双琴, 等. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶治疗甲亢的临床疗效和安全性对比研究[J]. 贵州医药, 2017, 41(9): 945 - 946.
- [6] 陈海燕. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢副作用临床观察[J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 143 - 144.
- [7] 陈敏, 谢乃强, 伍华. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢的临床疗效对比分析[J]. 北方药学, 2016, 13(11): 6 - 7.
- [8] 陈曦, 陈杨, 凌婉彬. 丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑对于甲亢治疗临床疗效与安全性对比[J]. 医学信息, 2014, 27(12): 319 - 320.
- [9] 符宝林, 符星. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能影响的临床对照研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 545 - 548.
- [10] 高雪珍. 他巴唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢副作用的比较[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(6): 24 - 27.
- [11] 郭昌贵. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢安全性的回顾性分析[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(3): 340 - 341.
- [12] 江苗. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢不良反应临床对比研究[J]. 现代养生, 2015(18): 45.
- [13] 黎涛. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶治疗 Graves' 甲状腺机能亢进症疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(27): 5608 - 5609.
- [14] 林丽萍. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶治疗甲状腺机能亢进症 Graves 病临床对比研究[J]. 中国医学工程, 2014, 22(9): 25.
- [15] 潘春雷. 对比甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢的不良反映及临床安全性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(74): 100 - 101.
- [16] 苏木珍. 甲亢应用两种不同抗甲状腺药物治疗的临床观察[J]. 临床医学工程, 2016, 23(12): 1641 - 1642.
- [17] 袁景. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲状腺机能亢进的临床分析[J]. 世界临床医学, 2016, 10(4): 90.
- [18] 张晶. 他巴唑(MMI)与丙基硫氧嘧啶(PTU)治疗甲亢的比较和选择[J]. 中国实用医药, 2012, 7(15): 56 - 57.
- [19] 张玉英. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢不良反应临床对比[J]. 中国医学创新, 2013, 10(16): 132 - 133.
- [20] 周晓红. 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢不良反应临床思路刍议[J]. 特别健康(下), 2014(6): 15.
- [21] 周晓佳, 刘秀娟. 探讨丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑治疗甲亢的临床疗效与安全性[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(7): 79 - 80.
- [22] Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2157 - 2162.
- [23] Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(2): 310 - 315.
- [24] Irwin GW, van Vactor HD, Norris MS. Propylthiouracil and thimazole therapy comparative experiences[J]. JAMA, 1952, 149(18): 1637 - 1640.
- [25] Mohlin E, Nystrom HF, Eliasson M. Long - term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000 - 2010[J]. European Journal of Endocrinology, 2014, 170(3): 419 - 427.
- [26] Sato H, Minagawa M, Sasaki N, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long - term outcome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(5 - 6): 257 - 263.
- [27] Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug - induced agranulocytosis: Special reference to normal white blood cell count agranulocytosis[J]. Thyroid, 2004, 14(6): 459 - 462.
- [28] Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug - induced agranulocytosis over 30 years in Japan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4776 - 4783.
- [29] Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2016, 101(4): 1606 - 1614.
- [30] Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, et al. Characteristics of Antithyroid Drug - Induced Agranulocytosis in Patients with Hyperthyroidism: A Retrospective Analysis of 114 Cases in a Single Institution in China Involving 9 690 Patients Referred for Radioiodine Treatment Over 15 Years[J]. Thyroid, 2016, 26(5): 627 - 633.
- [31] He Y, Li J, Zheng J, et al. Emphasis on the early diagnosis of antithyroid drug - induced agranulocytosis: retrospective analysis over 16 years at one Chinese center[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2017, 40(7): 733 - 740.
- [32] Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole - induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association, 2009, 19(6): 559 - 563.

(收稿日期: 2018 - 01 - 10; 修回日期: 2018 - 04 - 28)