

中图分类号: R95; R977.1⁺4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0130-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.025



甲巯咪唑致1例儿童关节炎综合征回顾性分析*

刘佳, 赵珊, 张宝, 陈婷婷, 杨红, 李悦[△]

(贵州省贵阳市妇幼保健院, 贵州 贵阳 550003)

摘要:目的 为儿童患者安全使用甲巯咪唑提供参考。方法 回顾性分析1例甲巯咪唑致甲状腺功能亢进症儿童患者关节炎综合征的临床资料与治疗过程, 总结其临床特征, 进行关联性评价, 并提出针对性的处理策略。结果 甲巯咪唑致关节炎综合征的临床特征为多发于女性患儿, 一般在用药后2个月内发病, 且常呈剂量依赖性, 大剂量更易诱发。诺氏(Naranjo's)评估量表评分为6分, 关联性评价结果为“很可能”。其防治措施主要有关注女性患儿使用甲巯咪唑期间的关节疼痛症状; 一旦确诊, 应尝试减量或停用, 并采用非甾体抗炎药或小剂量激素对症治疗。结论 甲巯咪唑致儿童关节炎综合征少见, 用药期间应加强用药监护及风险识别, 并及时予针对性处理, 保证临床用药的安全性和有效性。

关键词: 甲巯咪唑; 关节炎综合征; 儿童; 回顾性分析; 临床特征; 处理策略

Retrospective Analysis of Methimazole - Induced Arthritis Syndrome in a Child: A Case Report

LIU Jia, ZHAO Shan, ZHANG Bao, CHEN Tingting, YANG Hong, LI Yue[△]

(Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of methimazole in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data and treatment process of methimazole - induced arthritis syndrome in a child with hyperthyroidism. The clinical characteristics were summarized, and a correlation evaluation was conducted to propose targeted treatment strategies. **Results** The clinical characteristics of methimazole - induced arthritis syndrome were more common in female children, usually onset within 2 months after medication, and often dose - dependent, with high doses more likely to induce. The Naranjo's Rating Scale score was six points, and the association evaluation result was "probable likely". The prevention and treatment measures mainly focused on joint pain symptoms during the use of methimazole in the female child. Once diagnosed, attempts should be made to reduce or discontinue methimazole, and symptomatic treatment with nonsteroidal anti - inflammatory drugs or low - dose steroids should be used. **Conclusion** The incidence of methimazole - induced arthritis syndrome in children is rare. During the medication, medication monitoring and risk identification should be strengthened, and targeted treatment should be given in time to ensure the safety and effectiveness of clinical medication.

Key words: methimazole; arthritis syndrome; children; retrospective analysis; clinical characteristics; treatment strategy

甲巯咪唑(MMI)属咪唑类抗甲状腺药物(ATD), 是治疗甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的一线药物^[1], 通过

*基金项目: 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目[gzwbkj2023-084]。

第一作者: 刘佳, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学与药代动力学, (电子信箱)352735456@qq.com。

[△]通信作者: 李悦, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)948703579@qq.com。

- [67] AGHAKHANI K, SOLTANI S, FARHIDNIA N, et al. Successful suicide in a child: depression - related or paroxetine induced? [J]. Int J Med Toxicol Forensic Med, 2016, 6(4): 242 - 246.
- [68] MERCHANT H, KHAR PB. Depression: Unraveling the gender differences [J]. Ann Indian Psychiatry, 2021, 5(1): 93 - 95.
- [69] KWON M, KIM SA. Factors influencing depression in stressed adults by age [J]. J Digit Conv, 2022, 20(4): 747 - 758.
- [70] CALEY CF. Extrapyramidal reactions from concurrent SSRI and atypical antipsychotic use [J]. Canad J Psychiatry, 1998, 43(3): 307 - 308.
- [71] MULA M, SANDER JW. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(1): 41 - 45.
- [72] LI K, ZHOU GB, XIAO Y, et al. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: a meta - analysis of observational studies [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 880496.
- [73] BREGGIN PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis [J]. Int J Risk Saf Med, 2003, 16(1): 31 - 49.
- [74] SAJI ST, VASANTHA PV. Assessment of medication adherence and adverse drug reactions in depressive patients taking selective serotonin reuptake inhibitors in tertiary care hospitals in Kerala [J]. Int J Pharm Invest, 2024, 14(1): 232 - 238.

(收稿日期: 2024-06-24; 修回日期: 2025-11-03)

抑制甲状腺内过氧化物酶而阻止吸聚到甲状腺内的碘化物的氧化及酪氨酸的偶联,从而阻碍甲状腺素(T_4)和三碘甲状腺原氨酸(T_3)的合成。同时,MMI还有较好的免疫抑制作用^[2]。尽管MMI在临床使用广泛,总体安全性较高,但药品不良反应(ADR)也较多,如常见的过敏性皮肤反应、胃肠道反应、白细胞减少、肝功能异常等,还有关节炎综合征等严重ADR。关节炎综合征的潜伏期一般大于2周,发病机制尚不明确,且无相关指南参考,临床往往易忽视,特别缺乏儿童的用药监护^[3-5]。故本研究中回顾性分析了1例甲亢儿童患者使用MMI致关节炎综合征的诊疗经过,并结合文献开展用药分析,引发医师和药师对MMI相关ADR的思考,在早期积极评估,以提高儿童用药的安全性和有效性。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患儿,女,8岁3个月,体质量29.5 kg,2023年9月23日因“双踝关节痛2周”就诊于我院风湿免疫科门诊,未住院治疗;2023年9月26日因“右踝关节痛2周,左踝关节痛1天”于我院风湿免疫科住院治疗。1年多前因“双小腿疼痛”于我院骨科门诊就诊,否认药物、食物过敏史或家族遗传病史,考虑为“生长痛”,嘱其补钙,未予其他特殊治疗,之后未诉疼痛。2023年8月17日因“多食易饥,体重下降,眼突”于我院儿童内分泌科门诊就诊,诊断为“甲状腺功能亢进症”,予MMI口服,每日2次,每次10 mg。

入院体格检查示:体温36.8℃,脉搏88次/分,呼吸频率19次/分;神清,精神状态和反应可,可见突眼,甲状腺Ⅱ度肿大,全身肌肉无压痛,皮下未扪及包块及结节,肌力、肌张力正常,四肢肢端温暖,全身浅表淋巴结未扪及肿大,右足足背可见约1.5 cm×2.0 cm皮肤青紫,伴轻压痛,局部皮温不高,无肿胀,皮肤弹性可,见卡疤;双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,咽稍红,扁桃腺无肿大;双肺呼吸音粗,未闻及干湿罗音;腹部柔软,未扪及包块,全腹无压痛及反跳痛。专科体格检查示:右踝关节轻压痛,活动稍受限,无肿胀及皮温升高,余各关节无压痛、活动时疼痛、肿胀及皮温升高,4字试验、托马斯试验及双侧浮髌试验结果均为阴性。

入院诊断:关节炎综合征(?);支气管肺炎;甲亢。

1.2 治疗经过

9月26日,辅助检查示:免疫球蛋白A(IgA)2.35 g/L,免疫球蛋白G(IgG)22.37 g/L,免疫球蛋白M(IgM)2.44 g/L,血常规、红细胞沉降率、抗链球菌溶血素O、类风湿因子、补体C3、补体C4、人类白细胞抗原B27均未见异常。双踝关节磁共振成像(MRI)示:双侧胫腓骨、远端骨骺、诸跗骨、跖骨及趾骨广泛多发异常信号影,

考虑炎症;双侧踝关节腔少许积液;双侧跟骨后及上方、右侧距骨周围软组织肿胀,可能累及双侧趾短伸肌、足底方肌;双侧肱骨和尺桡骨正侧位片、双下肢平片未见明显异常。胸部电子计算机断层扫描(CT)示:双肺感染,肝、脾增大。予抗炎镇痛及抗甲亢治疗,予口服MMI,每日2次,每次10 mg,踝关节疼痛处予适量双氯芬酸钠凝胶,每日3次,并继续完善相关检查,进一步明确关节炎的产生原因。

9月27日,辅助检查示:抗核抗体可疑,其余抗体未见异常;血管炎相关抗体检测、感染4项、EB病毒系列、25-羟基维生素D检测结果均未见异常。双侧髌关节和双侧髋关节MRI示:双侧髌关节外周滑膜稍厚,必要时行增强MRI进一步观察;双侧髋关节MRI平扫未见明显异常;双侧腹股沟区多发淋巴结;少量盆腔积液。

9月28日,右踝关节仍疼痛,程度不严重,能忍,以活动后明显,休息约10 min后可自行缓解。辅助检查示:血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3)1.61 nmol/L,总甲状腺素(TT4)67.94 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)4.60 pmol/L,游离甲状腺素(FT4)6.99 pmol/L,促甲状腺激素(TSH)0.001 mIU/L;抗中性粒细胞抗体、巨细胞病毒抗体、结核菌素试验、 γ 干扰素释放试验结果均未见异常。肿瘤相关检查示:癌胚抗原、甲胎蛋白、神经元特异性烯醇化酶均未见异常。骨髓细胞学检查示:成熟红细胞可见轻度低色素,淋巴细胞比例增高,细胞内外均不缺铁。内分泌专科医师会诊后建议调整MMI剂量为每日2次,早10 mg,晚5 mg。

10月3日,患者诉活动后左踝关节轻微疼痛,右踝关节无疼痛。辅助检查示:肺炎支原体抗体阳性;血常规、C反应蛋白均未见异常。腹部CT示:脾脏明显增大。

10月9日,患者诉仍有有关节压痛。基于上述辅助检查结果提示,患者目前存在多系统(内分泌系统、骨骼肌肉系统、呼吸系统、消化系统)受累表现,关节炎的产生原因尚未明确。为进一步制订后续治疗方案,组织多学科专家会诊。结合患者的病史和用药情况,临床药师分析认为,患者的踝关节疼痛与MMI用药存在时间相关性,且减少MMI剂量后疼痛症状好转,故其关节炎的产生原因不排除MMI所致ADR,建议关注ADR的可能性,内分泌专科医师建议,甲亢治疗方案调整为予MMI每日1次,每次10 mg,医师均采纳。同时观察患者的病情变化,严密监测甲状腺功能,必要时加用小剂量激素药。

10月12日,患者未再诉明显踝关节疼痛,当日出院。

1.3 MMI与关节炎综合征的关联性评价

患者使用MMI约3周后出现关节痛,程度不严重,活动时加重,呈游走性,入院诊断为“关节炎综合征

(?)”,考虑为MMI致ADR。通过减少MMI剂量,并予非甾体抗炎药(NSAIDs)对症治疗,关节疼痛症状好转。结合检查结果,关节疼痛无其他并用药物、病情进展等影响,结合相关文献,临床药师高度怀疑MMI致关节炎综合征,提醒医师警惕关节疼痛继发为严重关节炎综合征^[6]。采用ADR关联性评价标准和诺氏(Naranjo's)评估量表^[7-8]评价MMI与关节炎综合征的关联性。Naranjo's评估量表评分为6分,评价结果为“很可能”。详见表1。根据ADR关联性评价方法,对本例患者与MMI的关联性评价如下:1)患者使用MMI后出现关节痛,用药与ADR发生时间具有相关性;2)关节痛是MMI已知的ADR,符合已知类型;3)减少MMI剂量后,关节疼痛缓解;4)未再次进行药物激发;5)患者情况无法用其他原因解释。故MMI和关节痛的关联性评价为“很可能”。综合2种评估结果,考虑为MMI致关节炎综合征,建议加强用药监护。

表1 诺氏(Naranjo's)评估量表评分标准与评分(分)

Tab. 1 Scoring criteria and scores of the Naranjo's Rating Scale (point)

相关问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
1. 之前是否有发生此类药品不良反应(ADR)的报道	1	0	0	1
2. ADR的发生是否与可疑药物有时间相关性	2	-1	0	2
3. 停药或使用特异性拮抗剂后病情是否改善	1	0	0	0
4. 再次用药后是否再次发生阳性反应	2	-1	0	0
5. 此ADR是否可用其他原因解释	-1	2	0	2
6. 使用安慰剂是否同样发生ADR	-1	1	0	0
7. 药物浓度监测是否已达中毒浓度	1	0	0	0
8. ADR是否有剂量相关性	1	0	0	1
9. 之前使用此药物是否出现同样的反应	1	0	0	0
10. ADR是否有其他客观证据	1	0	0	0

2 讨论

2.1 MMI致关节炎综合征的临床特征与处理策略

目前,国内外对于ATD致关节炎综合征尚无标准治疗方案。为全面了解ATD致关节炎综合征的临床特征与处理策略,临床药师系统检索了PubMed、Web of Science、WanFang、中国知网(CNKI)、维普(VIP)等数据库,检索时限为自建库起至2024年4月18日,并回溯纳入文献的参考文献。结果显示,目前共报道了10例MMI致儿童甲亢患者关节炎综合征的病例,均为女性,均发生在2个月内,主要处理措施为停用MMI并予NSAIDs或激素对症治疗^[9-16]。有3例患者停用MMI后换用丙硫氧嘧啶(PTU)继续抗甲亢治疗,其中1例出现交叉过敏反应。详见表2。ATD致关节炎综合征的发生率常呈剂量依赖性,大剂量ATD(如MMI > 30 mg/d)更易诱发。值得注意的是,本例患者初始MMI剂量为每日

20 mg,仍出现了关节炎综合征。此外,MMI和PTU间存在交叉过敏反应,若使用其中一种药物出现关节炎综合征,换用另一种后再次发生的概率可达50%^[17]。

基于以上分析,MMI致儿童关节炎综合征可能的防治措施包括重视儿童甲亢患者尤其是女性患者的关节疼痛症状,做到早发现、早处理,防止进展为严重关节炎,一旦确诊,应停用MMI,必要时可根据病情尝试减量药物,并采用NSAIDs或小剂量激素对症治疗,密切监测甲亢病情变化,科学制订后续抗甲亢治疗方案。

2.2 MMI致关节炎综合征的发生机制

MMI和PTU均为临床常用ATD,均可致关节炎综合征,属少见的ADR,多发生在用药后2个月内,表现为阵发性、游走性多关节疼痛,可累及大、小关节,常不伴关节肿胀,可同时出现发热、皮疹,停药后症状多可缓解^[18]。ATD致关节炎综合征的发生机制目前尚不明确,可能为以下两方面^[5,19-20]。1)免疫性毒性反应。ATD的嘧啶基团可能引起DNA结构改变,其巯基作为半抗原激活机体自身免疫反应。2)炎性反应。ATD可降低细胞结合铜离子的能力,使游离铜离子增多,游离铜离子与ATD结合形成复合物,进而影响谷胱甘肽的代谢,增加白细胞介素的释放,最终导致关节滑膜炎。

2.3 小结

MMI是治疗甲亢的常用药物,其临床效果良好,使用广泛,需根据甲亢严重程度确定起始剂量,并定期监测甲状腺功能进行个体化剂量调整。同时,需制订监护计划,监测患者的肝功能、血常规等指标,以及临床症状和体征,关注可能发生的ADR。对于长期服用MMI的儿童患者,临床药师在开展用药教育时应提醒家长严格遵循医师的用药指导,切勿擅自更改用药方案,并仔细阅读药品说明书。当出现关节疼痛时需及时就诊,争取早发现、早治疗。同时,对于出现关节疼痛的儿童患者,医师应警惕病情进展,必要时采取多学科会诊,进一步明确病因,提高儿童用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会核医学分会,等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2022,38(8):700-748.
- [2] 魏宪丰. 甲硫咪唑治疗甲亢的综述[J]. 中国医药指南,2020,18(14):29-30.
- [3] 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.
- [4] 郑雨馨. 甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进过程中不良反应研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(9):19-20.

表2 MMI致关节炎综合征研究文献病例基本情况

Tab. 2 Basic information of patients with arthritis syndrome induced by methimazole in the included studies

病例	第一作者及发表年份	性别	年龄	国家	MMI剂量 (mg/d)	用药时间 (d)	受累关节	处理策略	NSAIDs使用时间(d)	激素使用时间(d)	关节炎缓解时间(d)	是否发生ATD交叉反应	甲亢后续治疗
1	刘立民2019 ^[9]	女	10岁	中国	20	18	膝、腕、肘、髌、膝、踝	停用MMI	未使用	未使用	3	未使用其他ATD	不详
2	刘立民2019 ^[9]	女	13岁	中国	20	20	髌、膝、足、上肢、手	MMI减量(20 mg/d → 10 mg/d → 5 mg/d) 5 d后, 停用MMI	未使用	未使用	4	否	PTU
3	余丽梅2018 ^[10]	女	12岁	中国	30	39	肩、膝、肘、腕	停用MMI, 同时予双氯芬酸钠 + 甲泼尼龙9 d后, 将MMI换为PTU	9	7	5	是	停用PTU, 予 ¹³¹ I治疗
4	肖彦革2017 ^[11]	女	13岁	中国	30 → 15	28(9 d, 30 mg → 19 d, 15 mg)	肩、髌、膝、踝、指间	停用MMI 7 d后, 予氯雷他定 + 布洛芬13 d	13	未使用	20	未使用其他ATD	不详
5	JANSON 2015 ^[12]	女	13岁	荷兰	30	16	踝、膝、肩、腕	停用MMI, 同时予双氯芬酸 + 波尼松龙	不详	不详	14	未使用其他ATD	予 ¹³¹ I治疗
6	NIHEI 2013 ^[13]	女	15岁	日本	30	24	髌、膝、肩、腕、手指、下巴	予抗组胺药 + 对乙酰氨基酚5 d后, 停用MMI	不详	未使用	10	未使用其他ATD	予 ¹³¹ I治疗
7	NIHEI 2013 ^[13]	女	11岁	日本	20 → 50	28(27 d, 20 mg → 1 d, 50 mg)	肩、髌、膝、踝、腕、指间	停用MMI	未使用	未使用	不详	未使用其他ATD	甲状腺切除术
8	朱丽丽2013 ^[14]	女	10岁	中国	20	21	下肢	停用MMI, 同时予地塞米松5 d后, 继用泼尼松	未使用	不详	1	未使用其他ATD	不详
9	龚燕平2010 ^[15]	女	15岁	中国	30	26(间断服用)	髌、膝、肩、腕、掌指、指间	停用MMI 8 d后, 继用泼尼松	未使用	不详	9	未使用其他ATD	双侧甲状腺次全切除术
10	陈淑丽2003 ^[16]	女	6岁	中国	15	18	全身各个关节	停用MMI, 同时予布洛芬 + 马来酸氯苯那敏 + 异丙嗪2 d后, 加用泼尼松继用1个月, 将MMI换为PTU	不详	不详	2	否	PTU

注: MMI为甲巯咪唑, NSAIDs为非甾体抗炎药, ATD为抗甲状腺药, PTU为丙硫氧嘧啶。

Note: MMI refers to methimazole, NSAIDs refer to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ATD refers to antithyroid drugs, and PTU refers to propylthiouracil.

[5] 李菁, 房德敏, 张金红. 甲巯咪唑致关节炎综合征系统文献分析[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(17): 1426 - 1431.

[6] 思永婷, 薛元明. 抗甲状腺药物发生不良反应的对策[J]. 药品评价, 2013, 10(23): 18 - 22.

[7] 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告(2018年第131号)[A/OL]. (2018-12-19)[2024-04-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypgtggtg/20181221172901438.html>.

[8] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239 - 245.

[9] 刘立民, 李海亮, 庞露, 等. 甲巯咪唑致甲状腺功能亢进症患者关节炎综合征2例[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(4): 309 - 310.

[10] 余丽梅, 吴秀芝, 袁芳, 等. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶相继致关节炎综合征1例[J]. 西南国防医药, 2018, 28(7): 701 - 702.

[11] 肖彦革, 张倩影, 汤智慧. 甲巯咪唑致皮疹及关节炎综合征[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 220 - 221.

[12] JANSON JA, DE LAAT P, DRAAISMA JM. Migratory polyarthritis as an adverse effect of thiamazole use in a 13-year-old girl with Graves' disease [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(9/10): 1169 - 1171.

[13] NIHEI H, TADA H, NARUSE Y, et al. Polyarthritis caused by methimazole in two Japanese patients with graves' disease [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, 5(4): 270 - 272.

[14] 朱丽丽, 于健, 苏珂. 甲巯咪唑片致关节疼痛1例[J]. 医药导报, 2013, 32(6): 825.

[15] 龚燕平, 毋义明, 郭清华, 等. 甲巯咪唑所致严重多关节损伤2例报告并文献复习[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(5): 467 - 468.

[16] 陈淑丽, 孙平, 李若馨, 等. 他巴唑引起严重弥漫性关节炎1例[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(11): 699.

[17] 翁煊. 抗甲状腺药物致关节炎综合征的临床特征及治疗对策分析[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 242 - 244.

[18] 张倩影, 靳玉倩, 李慧颖, 等. 1例抗甲状腺药物致妊娠合并甲亢患者关节炎综合征的案例分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 274 - 276.

[19] 吴和, 夏治纲. 抗甲状腺药物引发关节炎综合征4例报道[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 993 - 994.

[20] 李征寒, 徐滨华, 王立平. 抗甲状腺药物诱发的风湿性疾病[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(4): 332 - 336.

(收稿日期: 2024-04-23; 修回日期: 2025-11-07)