

# 38例抗菌药物诱发黑毛舌文献病例分析

王琳<sup>#</sup>, 周帆<sup>#</sup>, 余梦辰, 周呈瑞, 余爱荣

中部战区总医院临床药学科 (武汉 430070)

**【摘要】目的** 分析抗菌药物致黑毛舌的发生特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 PubMed、Web of Science、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集抗菌药物致黑毛舌的文献病例, 对患者性别、年龄、基础疾病、感染部位、可疑抗菌药物、联用抗菌药物、药品不良反应症状、诱导时间、处理措施、转归时间、可能诱发的因素方面进行统计分析。**结果** 筛选出有效文献 26 篇, 包含病例 38 例, 其中男性 24 例, 患者最小年龄 5 岁, 最大年龄 83 岁; 有慢性基础疾病 22 例 (57.9%); 26 例 (68.4%) 出现黑毛舌, 12 例 (31.6%) 出现黑舌; 怀疑引发黑毛舌的抗菌药物中, 利奈唑胺 24 例 (63.2%), 甲硝唑 4 例 (10.5%); 2 周内发生的有 26 例 (68.4%), 利奈唑胺与甲硝唑在诱导时间上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 3 周内转归 28 例 (73.7%), 出现黑毛舌后立即停药与用足疗程后停药患者的转归时间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 黑毛舌多发于男性、50 岁以上、有恶性肿瘤或自身免疫疾病等基础疾病、长期、大量使用抗菌药物的患者, 抗菌药物中利奈唑胺与甲硝唑最易发生此类不良反应, 多为用药 2 周内出现, 停药 3 周内消失。临床医生和药师需加强用药监护与解释工作, 以消除患者焦虑心态。

**【关键词】** 黑毛舌; 黑舌; 抗菌药物; 药品不良反应; 利奈唑胺; 甲硝唑

## Analysis of 38 cases of antibacterial drugs induced black hairy tongue in the literature

Lin WANG<sup>#</sup>, Fan ZHOU<sup>#</sup>, Meng-Chen YU, Cheng-Rui ZHOU, Ai-Rong YU

Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Central Theatre Command, Wuhan 430070, China

<sup>#</sup>Co-first author: Lin WANG and Fan ZHOU

Corresponding author: Ai-Rong YU, Email: yarfwy@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the characteristics of black hairy tongue induced by antibacterial drugs and provide reference for rational drug use. **Methods** PubMed, Web of Science, WanFang Data and CNKI databases were searched to collect literatures on the occurrence of black hairy tongue associated with antibacterial drugs, and the following information of patients including the gender, age, underlying disease, site of infection, suspected antibacterial drugs, co-administration of antimicrobial drugs, adverse drug reaction symptoms, induction time, treatment measures, outcome time, and possible inducing factors were statistically analyzed. **Results** A total of 38 cases (from 26 articles) were collected, of which 24 were male, with the minimum age of the patients being 5 years and the maximum age being 83 years. 22 cases had chronic underlying diseases (57.9%); 26 cases (68.4%) had black hairy tongue, and 12 cases

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309012

<sup>#</sup> 共同第一作者

通信作者: 余爱荣, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: yarfwy@163.com;

(31.6%) had black tongue. Among the antibacterial drugs suspected of causing black hairy tongue, linezolid was present in 24 cases (63.2%) and metronidazole in 4 cases (10.5%); 26 cases (68.4%) were induced within 2 weeks, and there was no significant difference between linezolid and metronidazole in induction time ( $P>0.05$ ); 28 cases (73.7%) disappeared within 3 weeks, and no significant difference was found in the outcome time between immediate drug withdrawal and withdrawal after full course ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The study shows that black hairy tongue is more likely to occur in males older than 50 years old with underlying diseases such as malignant tumors and autoimmune diseases, and patients who have been using antibiotics extensively for a long time. Linezolid and metronidazole are more susceptible to adverse reactions in antibacterial drugs, and the black hairy tongue appears from the first two weeks of drug treatment and disappears within three weeks of drug withdrawal. Therefore, clinicians and pharmacists should strengthen pharmaceutical care and explanation to relieve patients' anxiety.

**【Keywords】** Black hairy tongue; Black tongue; Antibacterial drugs; Adverse drug reaction; Linezolid; Metronidazole

黑毛舌是一种少见的良性可逆性病变，因不同原因导致舌乳头角质层角蛋白产量增加、脱落减少、舌乳头角质化，使丝状乳头过度增生，舌背部出现黑色毛发样改变，也可以呈棕褐色、黄色、绿色，极少为白色舌背。黑舌与黑毛舌相比，前者仅舌部颜色改变，舌乳头没有延长<sup>[1]</sup>，黑舌的发生比例低于黑毛舌。为了叙述简便，本研究中黑毛舌的概念包含黑舌与黑毛舌，仅在对比黑舌与黑毛舌发生比例时除外。抗菌药物导致黑毛舌的病因和病理生理机制尚未完全阐明，可能的机制是抗菌药物改变了口腔正常菌群，使得产黑色素的厌氧菌增多，黑色素将丝状乳头染成黑色。也有研究<sup>[2]</sup>认为长期使用抗菌药物，继发了真菌感染，舌苔处感染念珠菌、曲霉菌等而呈现出颜色改变。但目前黑毛舌病例中舌苔培养出真菌的极少，无明确的证据证实存在口腔感染，不推荐临床常规使用抗真菌药物。黑毛舌存在一些诱发因素，如吸烟、饮酒、摄入咖啡因、口腔卫生差、免疫功能低下等。黑毛舌一般没有其他症状，但部分患者可出现担忧及焦虑，且有少数患者伴有口腔异味、舌背灼热、口臭、恶心、呕吐等症状<sup>[1]</sup>，造成住院时间延长，医疗费用增加。

抗菌药物导致黑毛舌的案例报道最早记录于 20 世纪 90 年代<sup>[3]</sup>，2020 年起我国才陆续有利奈唑胺导致黑毛舌的报道，而其他抗菌药物导致黑毛舌的文献则十分有限。检索国内外文献发现，除利奈唑胺外，阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦、甲硝唑、米诺环素、多西环素等抗菌

药物也可导致黑毛舌<sup>[2]</sup>。为总结抗菌药物导致黑毛舌的特点，本研究对常用抗菌药物导致黑毛舌的个案报道进行收集、分析、归纳和总结，以期临床安全使用抗菌药物提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

①在国内外期刊上公开发表的抗菌药物致黑舌或黑毛舌药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报道；②采用诺氏(Naranjo)评估量表<sup>[4]</sup>，对黑舌或黑毛舌 ADR 与可疑抗菌药物的关联性进行评价，结果为可能相关以上的文献病例；③病例符合《药物不良反应报告和监测管理办法》<sup>[5]</sup>中 ADR 的判断标准；④抗菌药物致黑舌或黑毛舌的临床表现和转归等资料相对完整。

#### 1.1.2 排除标准

①综述类文献；②重复的文献；③临床研究文献；④资料不完整的病例报道文献。

### 1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、WanFang Data、CNKI 数据库，搜集抗菌药物导致黑毛舌相关的病例报告类文献，检索时限均为 2000 年 1 月—2022 年 10 月。中文检索词包括：黑舌、黑毛舌、不良反应、抗菌药物、副作用等；英文检索词包括：hairy tongue、black hairy tongue、drug reaction、antibacterial drugs、side effect 等。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 "antibacterial drugs" AND "hairy tongue"
#2 "antibacterial drugs" AND "black hairy tongue"
#3 "drug reaction" AND "hairy tongue"
#4 "drug reaction" AND "black hairy tongue"
#5 "side effect" AND "hairy tongue"
#6 "side effect" AND "black hairy tongue"
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者分别独立按“1.1”项下标准对文献进行初步筛选，再由小组讨论决定纳入分析的文献。针对未进行关联性评价的文献病例，两位研究者分别独立采用Naranjo评估量表<sup>[4]</sup>进行评分，当意见不同时，阅读原文并讨论解决分歧，仍不能解决的由第3位研究者进行判断和仲裁。

仔细阅读文献后，提取患者性别、年龄、基础疾病、感染部位、可疑抗菌药物、联用抗菌药物、ADR症状、ADR出现时间、处理措施、转归时间、不良生活习惯等信息。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用乔安娜·布里格斯研究所(JBI)的病例报告质量评价工具<sup>[6]</sup>对纳入文献进行偏倚风险评价，该质量评价工具包括8个条目，分别从患者的病史、临床表现、诊断、治疗等方面评价案例报告的质量，每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定，由两位研究者独立评价后交叉核对结果。

### 1.5 统计学分析

采用Microsoft Excel软件设计表格，对提取的基本信息进行录入、整理和统计分析。采用SPSS 26软件进行数据处理和分析，计数资料以 $n(\%)$ 表示，比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得57篇文献，经过逐层筛选后最终纳入26篇文献，其中英文文献20篇(包含28个病例)，中文文献6篇(包含10个病例)。文献检索流程见图1。

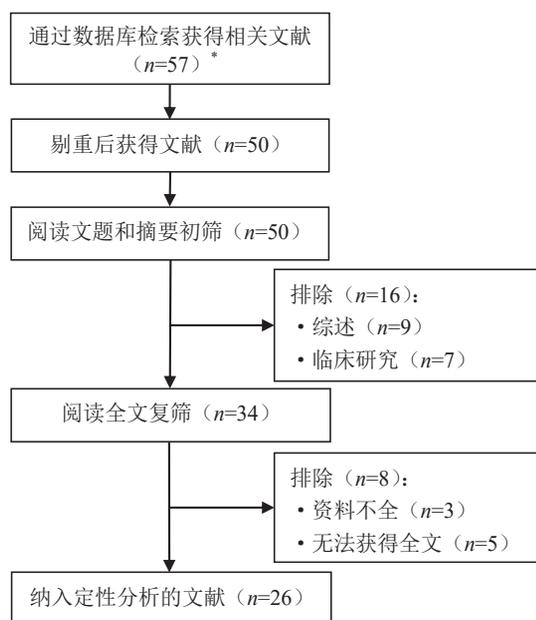


图1 文献检索流程图

Figure 1. Flow chart of literature retrieval

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed ( $n=24$ )，Web of Science ( $n=14$ )，WanFang Data ( $n=7$ )，CNKI ( $n=12$ )

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

本研究最终纳入26篇文献，共37名患者，38例病例(1例患者在不同时间段分别使用两种抗菌药物，均出现黑毛舌)，具体见表1。依据JBI关于病例报告的质量评价工具<sup>[6]</sup>，纳入的38例病例8个条目均判定为“是”，提示纳入文献的偏倚风险较低。

### 2.3 抗菌药物致黑毛舌相关ADR的关联性评价结果

38例抗菌药物致黑毛舌相关ADR病例中，关联性评价结果为“肯定”的1例(2.6%)，“很可能”的25例(65.8%)，“可能”的12例(31.6%)，具体见表1。

### 2.4 抗菌药物分布

38例病例中，怀疑引发黑毛舌的抗菌药物包括利奈唑胺24例(63.2%)，甲硝唑4例(10.5%)，阿莫西林克拉维酸钾3例(7.9%)，哌拉西林他唑巴坦2例(5.3%)，见图2。

### 2.5 患者性别与年龄分布

出现黑毛舌ADR的男性24例(64.9%)、女性13例(35.1%)，男性占比远高于女性。年龄最小5岁，最大83岁。50岁以上患者18例(48.6%)，见表2。

表1 抗菌药物致黑舌或黑毛舌病例报道的相关信息  
Table 1. Related information of reported cases of black tongue or black hairy tongue caused by antibiotics

纳入研究	年龄 (岁)	性别	基础疾病/ 原患疾病	用药原因	可疑抗 菌药物	联用抗菌药物	ADR表现	处理	出现时间	转归时间	不良生 活习惯	关联性评 价结果
胡学明 2003 <sup>[7]</sup>	32	男	-/牙周炎	牙周炎	甲硝唑	无	黑毛舌	停药,口服维生素 素、盐水含漱	3 d	1周	无	可能
Ramsakal 2007 <sup>[8]</sup>	36	女	-/牙周炎	牙周炎	甲硝唑	无	黑毛舌	停药,口服维生素 素、盐水含漱	3 d	1周	无	可能
Pigatto 2008 <sup>[9]</sup>	24	男	-/上呼吸道感染	上呼吸道感染	多西环素	环丙沙星	黑毛舌	停药、氟康唑短 期治疗	7 d	3 d	无	很可能
Refaat 2008 <sup>[10]</sup>	40	男	溃疡性结肠炎、抑 郁症/-	百日咳	红霉素	无	黑褐色毛舌、指 甲变色	停药	5个月	逐渐改善	吸烟、饮 酒、咖啡	很可能
Bozkurt 2012 <sup>[11]</sup>	74	男	-/B细胞淋巴瘤	葡萄球菌感染	利奈唑胺	无	黑毛舌	停药	2 d	3 d	无	很可能
Petropoulou 2013 <sup>[12]</sup>	40	女	系统性红斑狼疮/ 脑脓肿	脑脓肿、肺炎	利奈唑胺	头孢曲松	黑毛舌	刷牙并保持口腔 卫生	10 d	近1周	无	很可能
Khasawneh 2013 <sup>[3]</sup>	5	男	-/坏死性肺炎	肺脓肿	利奈唑胺	美罗培南	黑毛舌、牙齿变 黑	停药并刷牙及 舌苔 清洁	21 d	2个月	不清楚	可能
Balaji 2014 <sup>[4]</sup>	14	女	-/眼眶蜂窝织炎	蜂窝织炎	利奈唑胺	哌拉西林他唑 巴坦	舌部和牙齿变棕 色	停药并加强口腔 清洁	21 d	2个月	不清楚	可能
Jain 2017 <sup>[5]</sup>	56	男	-/肺部感染	肺炎进展	利奈唑胺	美罗培南	黑舌、味觉障碍	用至抗感染疗 程,用软牙刷和 含小苏打牙膏	18 d	4周	无牙、吸 烟、口腔 卫生差	很可能
Raj 2016 <sup>[6]</sup>	10	男	-/骨折	术后感染	利奈唑胺	无	黑棕色毛舌	停药,盐水清洗 舌部	14 d	11 d	无	可能
	25	男	-/肺结核	泛耐药肺结核	利奈唑胺	莫西沙星、环 丝氨酸等	黑毛舌	停药、清洗舌部	10~15 d	15 d	不清楚	很可能
	30	女	-/肺结核	耐药肺结核	利奈唑胺	卡那霉素、莫 西沙星等	黑毛舌	停药、软毛刷清 洁舌部	15 d	10 d	不清楚	很可能
	26	男	-/跟骨骨髓炎	骨髓炎	利奈唑胺	无	黄棕色毛舌	停药	10 d	7 d	无	肯定

续表1

纳入研究	年龄 (岁)	性别	基础疾病/ 原患疾病	用药原因	可疑抗 菌药物	联用抗菌药物	ADR表现	处理	出现时间	转归时间	不良生 活习惯	关联性评 价结果
Braga-Simões 2016 <sup>[17]</sup>	52	男	-/膝关节置换术后 感染	术后感染	利奈唑胺	无	舌部变深、口干 症、味觉障碍	停药	不清楚	3周	无	很可能
Kuo 2017 <sup>[18]</sup>	65	男	糖尿病、终末期肾 病/-	艰难梭菌腹泻	甲硝唑	无	舌背棕色斑块	制霉菌素口服, 局部涂抹维A酸 乳膏,刷舌部	14 d	1个月	不清楚	可能
Braggio 2018 <sup>[19]</sup>	80	男	慢性胸腔积液/慢 性胸壁感染	胸壁感染反复	利奈唑胺	无	舌部肿胀和变色	停药	14 d	2周	不清楚	很可能
Hamad 2018 <sup>[20]</sup>	55	女	-/双腿挤压伤	伤口感染	米诺环素	美罗培南	黑舌	停药、注意口腔 卫生	14 d	4周内	不清楚	很可能
Negri 2018 <sup>[21]</sup>	59	女	-/牙缺损	种植牙	阿莫西林克 拉维酸钾	无	舌部肥大和色素 增生	不清楚	3 d	5 d	吸烟	可能
	7	女	-/毛细支气管炎	毛细支气管炎	阿莫西林克 拉维酸钾	无	黑毛舌	停药	12 d	不清楚	不清楚	可能
	38	男	-/口腔感染	口腔感染	阿莫西林克 拉维酸钾	无	黑毛舌	停药	1 d	不清楚	不清楚	可能
Sakaguchi 2020 <sup>[22]</sup>	73	女	高血压/发热待查	疑似斑点热或 恙虫病	四环素	无	黑毛舌	停药	12 d	不清楚	无	很可能
Ren 2020 <sup>[2]</sup>	17	女	-/中央神经细胞瘤	术后颅内感染	哌拉西林他 唑巴坦	磺胺甲噁唑- 甲氧苄啶	黑棕色毛舌	停药、软毛刷清 洁舌部	12 d	8 d	无	很可能
	65 <sup>a</sup>	男	高血压/肺癌	粒缺伴发热	哌拉西林他 唑巴坦	左氧氟沙星	黑棕色毛舌	停药、软毛刷清 洁舌部	15 d	16 d	吸烟47年, 戒烟2年	可能
	65 <sup>a</sup>	男	高血压/肺癌	再次发热	利奈唑胺	哌拉西林他唑 巴坦	黑棕色毛舌	用至疗程结束, 牙刷刷舌部	6 d	10 d	吸烟47年, 戒烟2年	很可能
任静 2020 <sup>[23]</sup>	52	女	-/脑占位性病变	术后疑似颅内 感染	利奈唑胺	美罗培南	黑毛舌、恶心、 呕吐	至疗程结束,软 毛刷刷牙	2 d	17 d	无	可能
	36	男	-/腰椎间盘突出症 术后感染	术后感染	利奈唑胺	无	黑毛舌	制霉菌素、停药 和软毛刷舌部	11 d	7 d	无	很可能

续表1

纳入研究	年龄 (岁)	性别	基础疾病/ 原患疾病	用药原因	可疑抗 菌药物	联用抗菌药物	ADR表现	处理	出现时间	转归时间	不良生 活习惯	关联性评 价结果
王丽 2020 <sup>[24]</sup>	65	男	肺癌/化疗后骨髓 抑制、肺炎	肺炎	利奈唑胺	左氧氟沙星	黑毛舌	至疗程结束, 软 毛刷牙	7 d	1个月	无	很可能
	55	女	糖尿病、阑尾黏液 腺癌/腹腔术后感染	术后感染	利奈唑胺	哌拉西林他唑 巴坦	黑褐色舌	继续用药1周后 停药	12 d	2 d	不清楚	很可能
	15	男	-/左侧髂窝脓肿	脓毒血症	利奈唑胺	无	黑褐色舌	继续用药9 d后 停药	15 d	12 d	不清楚	很可能
Lou 2020 <sup>[25]</sup>	14	男	-/肺炎	肺炎	利奈唑胺	无	黑毛舌	用至疗程后停药	14 d	8 d	无	很可能
沈江华 2020 <sup>[26]</sup>	83	男	高血压/颈椎融合 术后感染	术后感染	利奈唑胺	无	黑毛舌、口干、 舌部异物感、牙 齿变黑	停药, 氟已定含 漱液漱口	18 d	12 d	无	可能
李媛 2021 <sup>[27]</sup>	10	男	支气管哮喘/左膝骨髓炎 外伤缝合术后感染	骨髓炎	利奈唑胺	无	黑毛舌	停药	21 d	18 d	无	很可能
Niyama 2021 <sup>[28]</sup>	82	女	高血压、脑梗死/ 脑脓肿	脑脓肿	甲硝唑	头孢曲松	黑舌、厌食、恶心	停药	28 d	14 d	无	很可能
程前 2022 <sup>[29]</sup>	55	男	脑出血/肺炎	肺炎	利奈唑胺	无	黑舌	停药	7 d	18 d	无	很可能
Shangguan 2022 <sup>[30]</sup>	74	男	肺腺癌/肺结核	肺结核	利奈唑胺	莫西沙星	黑毛舌	停药	12 d	17 d	吸烟史, 已戒烟4年	很可能
	67	男	结核性多发浆液 膜炎	结核性胸膜 炎、结核性缩 窄性心包炎	利奈唑胺	美罗培南、莫 西沙星、利福 平等	黑毛舌	继续用至2个月 疗程结束	13 d	10 d	无	很可能
	37	男	-/肺结核、结核性 脑膜炎	肺结核、结核 性脑膜炎	利奈唑胺	异烟肼、利福 平等	黑舌、味觉异常	停药	28 d	15 d	无	很可能
Kato 2022 <sup>[31]</sup>	69	女	高血压、糖尿病、 混合型结缔组织病 等/-	骨髓炎	莫西沙星	克拉霉素	黑棕毛舌	用药至疗程结 束、注意口腔 卫生、刮舌	10 d	2 d	无	很可能

注: \*同一患者在不同时段发生2次黑棕色毛舌

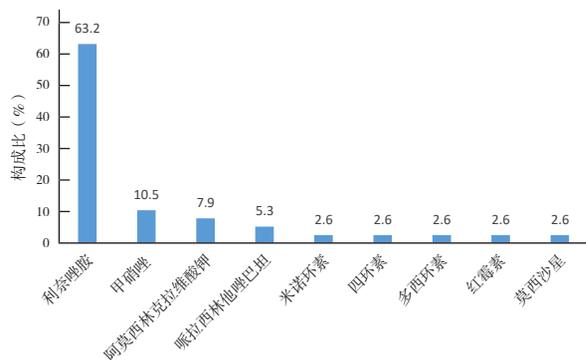


图2 诱导黑毛舌的不同抗菌药物构成比  
Figure 2. Composition ratio of black hairy tongue induced by different antibacterial drug

表2 患者性别与年龄分布

Table 2. Gender and age distribution of patients

年龄 (岁)	男	女	合计	构成比 (%)
5~≤10	3	1	4	10.8
>10~≤20	2	2	4	10.8
>20~≤30	3	1	4	10.8
>30~≤40	5	2	7	18.9
>40~≤50	0	0	0	0.0
>50~≤60	3	4	7	18.9
>60~≤70	4	1	5	13.5
>70~≤84	4	2	6	16.2
合计	24	13	37	100.0

## 2.6 用药原因及联合用药情况

38 例病例使用抗菌药物的原因: 37 例用于抗感染治疗, 其中肺部感染 5 例, 颅内感染 5 例, 结核感染 6 例, 骨系统感染 6 例, 上呼吸道感染 3 例, 口腔感染 3 例, 其他 (包括胸壁、腹腔、血液等) 感染 9 例; 1 例为种植牙预防感染。

19 例联合使用抗菌药物, 其中 15 例联合使用 2 种, 另 4 例联合使用多种抗菌药治疗结核感染。具体见表 1。

## 2.7 黑毛舌的诱发因素

38 例病例中仅 6 例明确有吸烟、过度饮酒和咖啡、口腔卫生差等诱发黑毛舌的不良生活习惯, 11 例无法明确, 21 例无不良生活习惯。

可疑为诱发因素的基础疾病/原患疾病统计如下: 口腔病变 3 例 (7.9%), 慢性基础疾病 22 例 (57.9%)。见表 3。

表3 可疑为诱发因素的基础疾病/原患疾病

Table 3. Underlying disease suspected as a predisposing factor

是否有可疑为诱发因素的基础疾病/ 原患疾病	例数	构成比 (%)
口腔病变	3	7.9
慢性基础疾病	22*	57.9
恶性肿瘤	8	21.1
自身免疫疾病	3	7.9
结核感染	5	13.2
糖尿病、慢性肾病	3	7.9
其他 (高血压、脑出血等)	8	21.1
无可疑诱发因素的疾病	13	34.2

注: 由于有部分患者涉及多个疾病, 故慢性基础疾病的各项分类总和大于慢性基础疾病总病例数; \*其中 2 例为肺癌合并高血压, 1 例为阑尾黏液腺癌合并糖尿病, 1 例为肺腺癌合并肺结核, 1 例为混合型结缔组织病合并高血压、糖尿病

## 2.8 黑毛舌的诱导时间和临床表现

38 例中仅有 1 例未记录黑毛舌诱导时间, 其余均有记录。诱导时间最短为用药后 1 d, 最长为 5 个月, 最长疗程患者无阵发性咳嗽等百日咳相关症状及体征, 仅德特菌 IgM 阳性, 自行口服红霉素长达 5 个月。因百日咳的抗感染疗程最长不超过 14 d, 该例患者用药不符合抗菌药物使用原则。黑毛舌诱导时间中位数为 12 d, 26 例 (68.4%) 在用药 2 周内出现, 31 例 (81.6%) 在用药 18 d 内出现。

使用利奈唑胺的 23 例病例中, 最短诱导时间为 2 d, 最长 28 d, 中位数 13 d。在 4 例使用甲硝唑的病例中, 诱导时间最短为 3 d, 最长 28 d, 中位数 8.5 d。利奈唑胺与甲硝唑的诱导时间比较, 差异无统计学意义 ( $Z=-0.411, P=0.681$ ), 具体见表 1。

26 例 (68.4%) 出现黑色或黑棕色毛舌, 12 例 (31.6%) 出现黑舌或舌色变深, 黑毛舌的构成比远高于黑舌。少数患者伴有牙齿或指甲变色、味觉障碍、口干、舌部肿胀、厌食、恶心、呕吐等症状, 具体见表 1。

## 2.9 黑毛舌的处理和转归时间

38 例中有 34 例记录黑毛舌转归时间, 最短为 2 d, 最长达 2 个月, 中位数 12 d。2 周内转归 20 例 (52.6%), 3 周内转归 28 例 (73.7%)。

出现黑毛舌后立即停药的病例 26 例, 其中记录了黑毛舌转归时间的有 22 例, 转归时间最

短3 d, 最长2个月, 中位数14 d。9例患者继续使用抗菌药物至疗程结束, 停药后转归时间最短为2 d, 最长30 d, 中位数10 d。立即停药与疗程结束后停药的病例转归时间差异无统计学意义 ( $Z=-0.567, P=0.571$ )。

16例患者出现黑毛舌后, 遵医嘱加强口腔卫生, 使用牙刷刷牙苔, 其转归时间中位数为15.5 d; 另有17例患者出现黑毛舌后, 未被要求加强口腔卫生, 其转归时间的中位数为10 d。与未被要求加强口腔卫生的患者相比, 加强口腔卫生的患者转归时间较长, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.132, P=0.033$ )。

### 3 讨论

#### 3.1 黑毛舌患者的性别、年龄分布

本组资料中, 男性24例, 50岁以上18例(48.6%), 提示部分抗菌药物导致黑毛舌发生于中老年人较多。上述结论与文献<sup>[32]</sup>报道的利奈唑胺导致黑毛舌人群的性别、年龄分布结论一致。这可能是因为男性吸烟比例较高, 且随着年龄增长, 患有慢性基础疾病的比例增加, 免疫力较前降低, 抗菌药物使用率及用药时长增加, 从而使得50岁以上男性患者更易发生黑毛舌ADR<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 诱发因素

黑毛舌的诱发因素包括饮酒、吸烟、过度饮茶或咖啡、口腔卫生差、使用氧化性漱口水、头颈部放射治疗, 既往有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、艾滋病等导致免疫力下降的基础疾病, 以及合用抗精神病药物等可以导致口干症的药物等<sup>[1,22,34]</sup>。部分患者因无牙或者三叉神经痛咀嚼时疼痛, 食用泥状或软性食物较多, 导致舌体角蛋白堆积, 也可能诱发黑毛舌<sup>[33,35]</sup>。本研究发现38例病例有1/2以上有恶性肿瘤、自身免疫性疾病等慢性基础疾病, 提示免疫功能低下可能是黑毛舌发生的内在诱发因素。本研究中抗菌药物引起黑毛舌的诱导时间中位数12 d, 19例(50%)联用抗菌药物, 且部分患者在前期还曾使用其他多种抗菌药物治疗, 导致总抗感染疗程更长, 提示长期、大量的使用抗菌药物可能为黑毛舌的诱发因素之一。本研究中3例(7.9%)患者存在口腔病变, 6例(15.8%)明确有吸烟、过量饮酒及咖啡、口腔卫生差等不良生活习惯, 这些可能并不是黑毛舌发生的主要诱发因素<sup>[36]</sup>。

#### 3.3 黑毛舌与抗菌药物

本研究发现引起黑毛舌的抗菌药物主要为利奈唑胺、甲硝唑、哌拉西林他唑巴坦、阿莫西林克拉维酸钾、米诺环素、四环素、多西环素、红霉素、莫西沙星等, 其中利奈唑胺及甲硝唑占比较高。这些抗菌药物包括有多个种类及作用机制, 且抗菌谱包括窄谱或广谱。38例病例中用于抗感染治疗的有37例, 1例用于预防术后感染。19例为联用抗菌药物, 联合使用抗菌药物多为高龄、糖尿病、高血压、癌症、免疫功能缺陷的患者, 部分特点与黑毛舌的诱发因素吻合。

#### 3.4 黑毛舌诱导时间及临床表现

本研究发现抗菌药物引起黑毛舌诱导期为1 d~5个月, 诱导时间中位数12 d, 26例(68.4%)用药2周内出现, 31例(81.6%)在18 d内出现, 时间与文献<sup>[37]</sup>报道的利奈唑胺致黑毛舌大部分(82.4%)发生在用药后2周内的结论大致相符。利奈唑胺与甲硝唑在黑毛舌的诱导时间上也无明显差异, 临床医生和药师在查房时应及时察觉黑毛舌ADR的发生。

本研究中约2/3的患者出现黑毛舌, 黑舌的比例仅为1/3。大部分患者无其他不适, 仅少数伴有牙齿或指甲变色、味觉障碍、厌食、恶心、呕吐、口干、舌部肿胀等症状, 这与文献<sup>[38]</sup>结果一致。临床工作中曾见到黑毛舌伴有恶心、呕吐的患者, 在住院过程中因担忧而产生了严重的焦虑情绪。因此, 对于抗菌药物引起黑毛舌的患者, 特别是因为治疗无法停药换药时, 药师需要更多的耐心和沟通技巧来缓解患者的紧张情绪, 使他们从抗感染治疗中受益。

#### 3.5 黑毛舌的处理和转归时间

目前, 黑毛舌没有明确的治疗方法, 部分研究认为停止使用可疑药物, 保持良好的口腔卫生, 轻刷牙齿和舌部, 并局部使用药物(如3%过氧化氢溶液、外用曲安奈德软膏、碳酸氢钠溶液、0.9%氯化钠溶液), 以及口服维生素A、抗真菌药物、益生菌等治疗<sup>[1,39-40]</sup>。本研究38例病例中, 仅2例口服氟康唑, 1例口服制霉菌素并局部涂抹维A酸乳膏, 1例使用氯己定含漱液漱口。

在本研究中, 出现黑毛舌后立即停药组与继续用药组的转归时间无差异性。被要求加强口腔卫生组与未干预组, 前者的转归时间更长, 这可能由于这组患者本身口腔健康状况较差, 或未遵

医嘱加强口腔卫生等原因导致。本研究中转归中位数 12 d, 2 周内转归 20 例 (52.6%), 3 周内转归 28 例 (73.7%), 提示黑毛舌一般在 2~3 周内可好转, 属于可逆性 ADR。患者使用抗菌药物后如出现黑毛舌需根据实际情况决定是否停药或换药, 如因病情无法调整抗感染方案, 可继续用药至疗程结束, 可能不会延长患者停药后的黑毛舌转归时间。此外, 保持良好的口腔习惯, 使用软毛刷刷舌部, 或许可使黑毛舌更快好转。

### 3.6 小结

综上所述, 黑毛舌是一种良性疾病, 其特征是舌背丝状乳头的肥大和延长, 除了影响美观外, 少数患者可伴发厌食、舌部肿胀、恶心、呕吐等症状, 从而延长住院时间, 影响生活质量。抗菌药物导致黑毛舌多见于 50 岁以上的男性患者, 恶性肿瘤、自身免疫疾病等基础疾病导致免疫功能低下以及长期、大量使用抗菌药物可能是黑毛舌发生的主要诱发因素。利奈唑胺、甲硝唑、阿莫西林拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦、米诺环素等抗菌药物可导致黑毛舌, 常见于用药后的 18 d 内, 出现症状后停药 2~3 周可自行消退。患者使用抗菌药物后, 临床医生和药师应做好用药监护, 若患者出现黑毛舌, 及时做好用药教育与解释工作, 消除紧张心理, 对疾病转归起到积极作用。可根据病情停用抗菌药物, 告知患者加强口腔卫生, 使用软毛刷清理舌苔, 戒烟, 停止大量饮用红茶、咖啡等有色饮料, 定期使用漱口水漱口, 或局部使用 3% 过氧化氢溶液、碳酸氢钠溶液、水杨酸等溶液清洗舌面, 可促进角化过度的丝状乳头脱落<sup>[41]</sup>, 有助于黑毛舌的消退。本研究收集的其他抗菌药物致黑毛舌与利奈唑胺相比, 诱导时间、性别、年龄组成、临床表现、转归时间上相似, 补充了其他抗菌药物致黑毛舌 ADR 的认识。但本研究存在样本量较小、部分病例诱发黑毛舌的不良生活习惯及转归时间等内容记录不全、不能排除其他联用药物等局限性。因此, 抗菌药物诱发黑毛舌的流行病学特点, 仍需开展大样本、前瞻性、随机对照研究来进一步证明。

### 参考文献

- Schlager E, St Claire C, Ashack K, et al. Black hairy tongue: predisposing factors, diagnosis, and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(4): 563–569. DOI: 10.1007/s40257-017-0268-y.
- Ren J, Zheng Y, Du H, et al. Antibiotic-induced black hairy tongue: Two case reports and a review of the literature[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 1–11. DOI: 10.1177/0300060520961279.
- 刘正, 主编. 口腔生物学, 第 3 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 70–82.
- 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. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 7–18. DOI: 10.1186/s40779-020-00238-8.
- 胡学明. 口服甲硝唑引起黑毛舌 2 例 [J]. *川北医学院学报*, 2003, 18(2): 153–154. [Hu XM. Two cases of black haired tongue caused by oral metronidazole[J]. *Journal of North Sichuan Medical College*, 2003, 18(2): 153–154.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2003.02.125.
- Ramsakal A, Mangat L. Images in clinical medicine. *Lingua villosa nigra*[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(23): 2388. DOI: 10.1056/NEJMicm065655.
- Pigatto PD, Spadari F, Meroni L, et al. Black hairy tongue associated with long-term oral erythromycin use[J]. *J Eur Acad Dermatol*, 2008, 22(10): 1269–1270. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02621.x.
- Refaat M, Hyle E, Malhotra R, et al. Linezolid-induced lingua villosa nigra[J]. *Am J Med*, 2008, 121(6): 1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.02.023.
- Bozkurt I, Yontar E, Doganay M, et al. Black hairy tongue: a rare side effect of linezolid[J]. *Our Dermatology Online*, 2012, 3(2): 136–137. DOI: 10.7241/ourd.20122.30.
- Petropoulou T, Lagona E, Syriopoulou V, et al. Teeth and tongue discoloration after linezolid treatment in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(11): 1284–1285. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a5c42b.
- Khasawneh FA, Moti DF, Zorek JA, et al. Linezolid-induced black hairy tongue: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2013, 7(1): 46. DOI: 10.1186/1752-1947-7-46.

- 14 Balaji G, Maharani B, Ravichandran V, et al. Linezolid induced black hairy tongue[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46: 653–654. DOI: 10.4103/0253-7613.144942.
- 15 Jain AK, Puri MM, Sarin R, et al. Black brown discoloration and hairy tongue – a rare linezolid side effect[J]. *Indian J Tuberc*, 2017, 64(1): 44–46. DOI: 10.1016/j.ijtb.2016.06.003.
- 16 Raj RT, Raj R, Nagpal J, et al. Linezolid induced black hairy tongue an uncommon phenomenon: a case report with update of review of literature[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 4(4): 71–76. DOI: 10.12691/ajmsm-4-4-1.
- 17 Braga-Simões J, Santos LA. Linezolid-induced hairy tongue[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2016, 2016(12): 295–296. DOI: 10.1093/omcr/omw088.
- 18 Kuo S, Fazel N. Black hairy tongue due to metronidazole[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(6): 56. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.235.
- 19 Braggio C, Bocchialini G, Ventura L, et al. Linezolid-induced black hairy tongue[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89: 408–410. DOI: 10.23750/abm.v89i3.7060.
- 20 Hamad Y, Warren DK. Black hairy tongue[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 16. DOI: 10.1056/NEJMicm1800351.
- 21 Negri A, Morina M, Celentano A, et al. Black hairy tongue (BHT) associated with use of amoxicillin: three case reports[J]. *Clin Toxicol*, 2018, 56(6): 116. [https://www.nstl.gov.cn/paper\\_detail.html?id=89c9f51b7256402455b6e965a0e50a50](https://www.nstl.gov.cn/paper_detail.html?id=89c9f51b7256402455b6e965a0e50a50).
- 22 Sakaguchi K, Watari T. Tetracycline-induced black hairy tongue[J]. *J Gen Fam Med*, 2020, 21(3): 80–81. DOI: 10.1002/jgf2.300.
- 23 任静, 杜暉, 郑瑶, 等. 利奈唑胺诱导黑毛舌3例[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(4): 291–292. [Ren J, Du H, Zheng Y, et al. Three cases of black haired tongue induced by linezolid[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(4): 291–292.] DOI: CNKI:SUN:YWLX.0.2020-04-016.
- 24 王丽, 马培志. 利奈唑胺致黑舌2例[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2020, 26(3): 161–162, 168. [Wang L, Ma PZ. Black tongue induced by linezolid: Report of two cases[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2020, 26(3): 161–162, 168.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2020.03.008.
- 25 Luo SH, Luo Q, Gao X, et al. Adverse reaction report and retrospective analysis of black hairy tongue caused by Linezolid[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101159. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101159.
- 26 沈江华, 于雅卉, 褚燕琦, 等. 利奈唑胺致黑毛舌[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(7): 432–434. [Shen JH, Yu YH, Chu YQ, et al. Linezolid causes black haired tongue[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2020, 22(7): 432–434.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20190121-00066.
- 27 李媛, 段紫云, 米洁, 等. 利奈唑胺致患儿黑毛舌1例[J]. *中南药学*, 2021, 19(1): 171–172. [Li Y, Duan ZY, Mi J, et al. A case of black haired tongue caused by linezolid in a child[J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 19(1): 171–172.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.01.034.
- 28 Niiyama Y, Hase R. Black hairy tongue caused by metronidazole[J]. *Braz J Infect Dis*, 2021, 25(5): 101633. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101633.
- 29 程前, 钟超, 林海洋, 等. 利奈唑胺致黑舌一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(5): 75–77. [Cheng Q, Zhong C, Lin HY, et al. Black tongue induced by Linezolid: a case report[J]. *Clinical Medication Journal*, 2022, 20(5): 75–77.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.015.
- 30 Shangguan YW, Ji ZK, Gou WR, et al. Oral bacteria dysbiosis in patients with linezolid-induced black hairy tongue: a case series[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5449–5454. DOI: 10.2147/IDR.S373266.
- 31 Kato M, Kobayashi T, Suzuki H. Case of moxifloxacin-induced black hairy tongue[J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: 936235. DOI: 10.12659/AJCR.936235.
- 32 张宝, 高冬林, 赵珊, 等. 对文献报道利奈唑胺致黑舌和黑毛舌病例的分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(3): 210–214. [Zhang B, Gao DL, Zhao S, et al. Analysis of linezolid-induced black tongue and black hairy tongue reported in the literature[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2021, 30(3): 210–214.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn 1005-0698. 2021.03.013.
- 33 Cheshire WP Jr. Unilateral black hairy tongue in trigeminal neuralgia[J]. *Headache*, 2004, 44(9): 908–910. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04173.x.
- 34 Jhaj R, Gour PR, Asati DP. Black hairy tongue with a fixed dose combination of olanzapine and fluoxetine[J]. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(3): 318. DOI: 10.4103/0253-7613.182894.
- 35 Kannan S, Muthusamy S, Chandrasekaran B, et al.

- Black hairy tongue in older edentulous individuals[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(5): 992-994. DOI: 10.1111/jgs.12813.
- 36 唐棠, 黄晓晖, 王瑞凤. 利奈唑胺致黑毛舌 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(5): 356-357. [Tang T, Huang XH, Wang RF. Black hair tongue induced by Linezolid[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2021, 30(5): 356-357.] DOI: 10.19960/j.cnki. Issn1005-0698.2021.05.014.
- 37 邓贵新, 刘锐锋, 刘峰. 25 例利奈唑胺致黑舌或黑毛舌不良反应文献分析 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(9): 6. [Deng GX, Liu RF, Liu F. Literature analysis of 25 cases of black tongue or black hairy tongue adverse reactions induced by linezolid[J]. *Drugs & Clinic*, 2021, 36(9): 6.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.035.
- 38 Tilak R, Raj R, Nagpal J, et al. Linezolid induced black hairy tongue an uncommon phenomenon: a case report with update of review of literature[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 4(4): 71-76.] DOI: 10.12691/ajmsm-4-4-1.
- 39 McGrath EE, Bardsley P, Basran G. Black hairy tongue: what is your call?[J]. *CMAJ*, 2008, 178(9): 1137-1138. DOI: 10.1503/cmaj.071611.
- 40 Mancano MA. High-dose loperamide abuse inducing life-threatening cardiac arrhythmias; Topiramate-induced diarrhea in a breastfed infant; Danazol-induced Stevens-Johnson syndrome; Asenapine-induced myasthenic syndrome; Black hairy tongue due to linezolid; Adalimumab-induced priapism[J]. *Hosp Pharm*, 2015, 50(5): 351-355. DOI: 10.1310/hpj5005-351.
- 41 Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31): 10845-10850. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10845.

收稿日期: 2023 年 04 月 21 日 修回日期: 2023 年 07 月 20 日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕