

甲巯咪唑联合糖皮质激素对甲状腺功能亢进合并症患者的临床疗效及安全性观察

胡雅婷,汪亚军,杨阿莉

(咸阳市第一人民医院内分泌科,陕西 咸阳 712000)

摘要:**目的** 研究甲巯咪唑联合地塞米松治疗甲状腺功能亢进合并症的临床疗效及安全性。**方法** 选取2015年2月至2016年2月间,在咸阳市第一人民医院内分泌科接受治疗的甲状腺功能亢进合并症患者94例。根据简单随机数字表法分为观察组和对照组各47例。两组均给予常规的甲状腺功能亢进对症药物及护肝等治疗,其中对照组给予口服比索洛尔治疗,观察组则给予口服甲巯咪唑联合地塞米松治疗。分别对比两组临床疗效、治疗前后甲状腺素水平与肝功能变化、不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗总有效率为91.49% (43/47),显著高于对照组的72.34% (34/47),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)水平均显著低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后观察组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平均显著低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后两组头痛、头晕、白细胞减少以及皮疹发生率均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 甲巯咪唑联合地塞米松治疗甲状腺功能亢进合并症的临床疗效显著,可显著改善患者甲状腺素水平以及肝功能,具有较好的安全性。

关键词: 甲状腺功能亢进症;甲巯咪唑;地塞米松;比索洛尔;三碘甲状腺原氨酸;甲状腺素;治疗结果

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.039

Clinical efficacy and safety of methimazole combined with glucocorticoids in the treatment of hyperthyroidism complications

HU Yating, WANG Yajun, YANG Ali

(Department of Endocrine, The First People's Hospital of Xianyang City, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

Abstract:**Objective** To study the clinical efficacy and safety of methimazole combined with dexamethasone in the treatment of hyperthyroidism complications. **Methods** Ninety-four patients with hyperthyroidism complications treated in the Department of Endocrine, the First People's Hospital of Xianyang City from February 2015 to February 2016 were selected and assigned into two groups according to the simple random number method, each with 47 cases. The two groups were given conventional symptomatic hyperthyroidism drugs and other treatments such as liver protection. Based on this, the control group was additionally given the bisoprolol therapy, while the observation group was given methimazole with dexamethasone therapy. Then various indicators were compared between the two groups, including clinical curative effect, thyroid hormone levels and liver function changes, and adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [91.49% (43/47) vs. 72.34% (34/47)]; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FT3, FT4 levels of the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). ALT, AST levels of the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). After treatment, the incidences of headache, dizziness, leukopenia and rash contrast of both groups were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The application of methimazole combined with dexamethasone is an effective and safe way to ameliorate the thyroid hormone levels and liver function for patients with hyperthyroidism complications.

Key words: Hyperthyroidism; Methimazole; Dexamethasone; Bisoprolol; Triiodothyronine; Thyroxine; Treatment outcome

甲状腺功能亢进属于临床上较为常见的一种内分泌系统疾病,亦称为甲亢^[1]。其主要是由多种因素共同作用所导致的甲状腺激素分泌过多引发的一类疾病^[2]。且有研究报道显示,随着人们生活水平的不断提升以及饮食习惯的逐渐改变,该病的

发病率正呈逐年上升趋势^[3]。而甲状腺功能亢进患者多合并肝功能及血液系统损害,对患者的生命健康安全具有极大的威胁。因此,寻找一种有效的治疗方式显得尤为重要。鉴于此,笔者通过研究甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症的临床疗效及安全性,目的在于为临床有效治疗甲状腺功能亢进合并症提供参考依据,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2016年2月,在咸阳市第一人民医院接受治疗的甲状腺功能亢进合并肝损害患者94例。纳入标准:(1)所有患者均由临床症状及实验室指标检测确诊;(2)排除甲状腺肿瘤以及甲状腺炎者;(3)对相应治疗药物无过敏反应者;(4)不伴有自身免疫性肝炎及病毒性肝炎者;(5)近期内未接受免疫抑制剂治疗者;(6)所有患者均签署了知情同意书。根据简单随机数字表法分为观察组及对照组各47例。其中观察组男27例,女20例,年龄范围41~74岁,年龄(60.4±5.2)岁;病程范围3~29个月,病程(15.2±2.8)个月。对照组男28例,女19例,年龄范围42~74岁,年龄(60.5±5.3)岁;病程范围3~28个月,病程(15.0±2.6)个月。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经咸阳市第一人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 两组均给予常规的甲亢对症药物及护肝等治疗措施,对照组另给予比索洛尔(北京华素制药股份有限公司,药品批号1503143)治疗,具体方法如下:口服2.5~5毫克/次,1次/天。观察组则给予甲疏咪唑(北京市燕京药业有限公司,药品批号150202)联合糖皮质激素治疗,具体方法如下:其中甲疏咪唑第1个月口服剂量为30毫克/次,1次/天;第2个月口服剂量为20毫克/次,1次/天;第3个月口服剂量为10毫克/次,1次/天。地塞米松口服,10毫克/次,3次/天。

1.3 观察指标 分别对比两组临床疗效、治疗前后甲状腺素水平与肝功能指标、不良反应发生情况,甲状腺素水平主要包括血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及血清游离甲状腺素(FT4)水平,肝功能检测主要包括谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)水平。其中疗效判定根据每项症状的评分进行评价,将患者的甲亢症状及恶心、乏力、纳差、肝区不适等症状每项给予0~2分的评分,计算治疗前后的评分值。疗效评价标准如下^[4]:(1)痊愈:患者临床甲亢症状及恶心、乏力、纳差、肝区不适等症状完全消失,甲状腺素水平及肝功能指标恢复正常水平;(2)显效:患者临床甲亢症状及恶心、乏力、纳差、肝区不适等症状显著消失,甲状腺及肝功能指标的平均水平趋于正常,症状评分较治疗前提升80%以上;(3)有效:患者临床甲亢症状及恶心、乏力、纳差、肝区不适等症状有所缓解,甲状腺及肝功能指标的平均水平较治疗前有所缓解,症状评分较

治疗前提升50%以上;(4)无效:患者临床症状无好转,甚至加重。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。上述指标均采用ADVIA centaur XP全自动分析仪以及分析液进行检测(德国西门子公司生产)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,组内前后比较为配对 t 检验,两组比较为成组 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 观察组治疗总有效率为91.49%(43/47),显著高于对照组的72.34%(34/47),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效对比/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	47	6	8	20	13	34
		(12.77)	(17.02)	(42.55)	(27.66)	(72.34)
观察组	47	7	10	26	4	43
		(14.89)	(21.28)	(55.32)	(8.51)	(91.49)
χ^2 值						5.817
P 值						0.016

2.2 治疗前后两组甲状腺素水平对比 治疗后观察组FT3、FT4水平均显著低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

表2 治疗前后两组甲状腺素水平对比/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FT3	FT4
对照组	47		
治疗前		11.7 ± 2.3	23.3 ± 2.2
治疗后		8.5 ± 1.3	19.8 ± 1.6
差值检验 <i>t</i> / <i>P</i> 值		8.304/0.000	8.821/0.000
观察组	47		
治疗前		11.6 ± 2.4	23.5 ± 2.1
治疗后		6.3 ± 1.1	16.1 ± 1.4
差值检验 <i>t</i> / <i>P</i> 值		13.763/0.000	20.101/0.000
组间对应比较			
治疗前成组检验 <i>t</i> / <i>P</i> 值		1.213/0.837	1.322/0.653
治疗后成组检验 <i>t</i> / <i>P</i> 值		6.453/0.000	7.445/0.000

2.3 治疗前后两组肝功能指标对比 治疗后观察组ALT、AST水平均显著低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 治疗后两组不良反应发生情况对比 治疗后两组头痛、头晕、白细胞减少以及皮疹发生率情况对比均不明显,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4。

表 3 治疗前后两组肝功能指标对比/(U·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	ALT	AST
对照组	47		
治疗前		85.2±15.1	88.1±9.6
治疗后		47.8±9.7	58.6±11.2
差值检验 t/P 值		14.287/0.000	13.710/0.000
观察组	47		
治疗前		85.5±15.4	88.4±9.3
治疗后		36.7±7.2	42.5±10.1
差值检验 t/P 值		19.680/0.000	22.920/0.000
组间对应比较			
治疗前成组检验 t/P 值		1.233/0.924	1.275/0.878
治疗后成组检验 t/P 值		9.343/0.000	8.443/0.000

表 4 治疗后两组不良反应发生情况对比/例(%)					
组别	例数	头痛	头晕	白细胞减少	皮疹
对照组	47	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)
观察组	47	1(2.13)	0(0.00) ^a	2(4.26)	3(6.38)
χ ² 值		0.344		0.344	0.211
P 值		0.557		0.557	0.646

注:采用 Fisher 确切概率法,与对照组比较,^aP=0.337

3 讨论

目前,甲状腺功能亢进合并症的治疗手段包括药物治疗、手术治疗以及甲状腺介入治疗^[5-6]。而药物治疗通常为首选方案。但药物治疗会导致患者出现一系列的不良反应,其中抗甲状腺药物导致的粒细胞缺失、黄疸、败血症以及肝坏死等不良反应屡有报道,患者常因肝功能受损、白细胞水平下降以及皮疹而不得已中断治疗,对患者的临床治疗效果以及生活质量产生严重影响^[7-8]。特别是甲状腺功能亢进合并症患者,病情相对而言更加复杂,给临床治疗增加了一定难度,预后效果不佳。由此,针对该类患者寻找有效的治疗手段显得至关重要。而在临床治疗方案选择中,是单用抗甲状腺药物治疗还是与糖皮质激素联合治疗更有利于患者病情的恢复,值得我们做进一步研究。国内外有研究报道表明,甲状腺功能亢进合并肝功能、血液系统损害与患者自身免疫存在密切相关^[9-10]。而糖皮质激素是目前临床上广泛应用于自身免疫性疾病的免疫抑制药物。因此,在使用甲巯咪唑的基础上联合糖皮质激素治疗,或许可作为治疗甲状腺功能亢进合并症的有效手段。

本研究结果发现:观察组治疗总有效率为 91.49%(43/47),显著高于对照组的 72.34%(34/47)。这与徐刚林等^[11]的研究报道相似,说明了甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症的临床疗效更加显著。同时,本研究还发

现,治疗后观察组 FT3、FT4 水平均显著低于对照组。这符合卢艳慧^[12]的研究报道,提示了甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症可显著改善患者甲状腺素水平。其中甲巯咪唑属于咪唑类硫脲药物,对甲状腺素的合成具有长时间抑制效果,从而减少 FT3 与 FT4 的水平。其主要作用机制是通过对甲状腺内过氧化物酶进行抑制,同时干扰吸聚于甲状腺内络氨酸以及碘化物的氧化偶联,进一步降低了 FT3 以及甲状腺素的生成。治疗后观察组 ALT、AST 水平均显著低于对照组。这表明了甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症可在一定程度上改善患者肝功能,促进其早日恢复^[13]。究其原因,笔者认为糖皮质激素的主要作用是有效抑制巨噬细胞对抗原的吞噬以及处理能力;同时对淋巴细胞的破坏以及解体产生一定的促进作用,从而有效降低了循环中的淋巴细胞数量。张威^[14]的报道显示,糖皮质激素的主要机制表现为大剂量时可对浆细胞以及抗体的生成产生抑制作用,进一步对体液免疫功能产生抑制;小剂量时则主要对细胞免疫进行有效抑制,因此可显著改善患者肝功能。此外,本研究结果还显示治疗后两组头痛、头晕、白细胞减少以及皮疹发生率对比均差异无统计学意义。这表明了甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症不会增加患者发生不良反应的风险,具有较好的安全性及可行性。其中主要原因可能是糖皮质激素能加快碘经由肾被清除,同时对丘脑中的促甲状腺激素释放激素的生成以及分泌产生抑制作用,从而降低了垂体对促甲状腺激素释放激素的反应^[15]。

综上所述,甲巯咪唑联合糖皮质激素治疗甲状腺功能亢进合并症的临床疗效显著,可有效改善患者甲状腺素水平以及肝功能,具有较好的安全性,值得临床推广应用。另外,本研究存在样本量较小、观察时间较短的缺陷,可能对实验数据造成影响。

参考文献

[1] 张庆,张伦理,向天新,等. 人工肝系统联合¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症合并肝衰竭研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(10):778-782.

[2] MA G, MAO R, ZHAI H. Hyperthyroidism secondary to hysterosalpingography: an extremely rare complication: A case repor[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (49): e5588. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000005588.

[3] 马晓丹,毛晓健,刘丽,等. 甲状腺功能亢进症患儿 393 例肝损害相关因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8): 597-599.