

甲巯咪唑联合 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进的疗效及安全性分析

熊慧丽, 周庆元, 赵晓宏, 杨 柳

西安交通大学附属三二〇一医院内分泌科, 陕西 汉中 723000

摘要: 目的 探讨甲巯咪唑联合 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进的疗效及安全性。方法 收取 2012 年 6 月—2015 年 6 月西安交通大学附属三二〇一医院收治的甲状腺功能亢进患者 83 例作为研究对象, 根据随机数字表法将其分为观察组 42 例及对照组 41 例, 观察组予以甲巯咪唑联合 ^{131}I 治疗, 对照组予以丙硫氧嘧啶联合 ^{131}I 治疗。对两组患者临床疗效、用药前后甲状腺血清学指标、不良反应以及复发率进行考察与对比。结果 观察组患者临床治疗总有效率为 95.24%, 远远高于对照组的 70.73%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清促甲状腺素 (TSH) 较治疗前升高, 三碘甲腺原氨酸 (T_3)、甲状腺素 (T_4)、游离三碘甲腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)、促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 以及甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 均较治疗前下降; 且观察组 TSH 明显高于对照组, T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者总不良反应发生率 (14.29%) 显著低于对照组 (46.34%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组复发率 (4.76%) 明显低于对照组 (26.83%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 甲巯咪唑联合 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进患者疗效及安全性好, 值得临床推广应用。

关键词: 甲状腺功能亢进; 甲巯咪唑; 丙硫氧嘧啶; ^{131}I

中图分类号: R977.14 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)02-0245-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.021

Clinical effect and safety of methimazole or PTU combined with ^{131}I in treatment of hyperthyroidism

XIONG Hui-li, ZHOU Qing-yuan, ZHAO Xiao-hong, YANG Liu

Endocrinology Department, Xi'an Jiaotong University Affiliated San Er Ling Yi Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect and safety of methimazole combined with ^{131}I in treatment of hyperthyroidism. **Methods** Patients (83 cases) with hyperthyroidism accepted in Xi'an Jiaotong University Affiliated San Er Ling Yi Hospital from June 2012 to June 2015 were selected and divided into observation group with 42 cases and control group with 41 cases. Patients in observation group were given methimazole combined with ^{131}I , and patients in control group were given PTU combined with ^{131}I . Then the clinical effect, thyroid gland serological indexes, adverse reactions, and reoccurrence rates of two groups were observed and compared. **Results** The total clinical efficacy of observation group was 95.24%, which was obviously higher than 70.73% of control group with statistically significance ($P < 0.05$). TSH was getting higher after treatment of two groups, and T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 , TRAb, and TPOAb were getting lower after treatment of two groups. And TSH in the observation group was significantly higher than that in the control group, T_3 , T_4 , FT_3 , and FT_4 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The adverse reaction rate of observation group (14.29%) was obviously lower than that of control group (46.34%) with statistically significance ($P < 0.05$). The reoccurrence rate of observation group (4.76%) was obviously lower than that of control group (26.83%) with statistically significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Methimazole combined with ^{131}I has good effect and safety in treatment of hyperthyroidism, which is worth of clinical application.

Key words: hyperthyroidism; methimazole; PTU; ^{131}I

甲状腺功能亢进是一种临床常见的内分泌系统器官的兴奋性增高、代谢亢进的一种疾病, 在我国疾病, 其发病原因是由于甲状腺病变引起全身组织具有较高的发病率^[1]。甲状腺功能亢进可引起甲亢

收稿日期: 2016-08-23

作者简介: 熊慧丽 (1979—) 陕西商南人, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为甲状腺疾病。

Tel: 13892669622 E-mail: xionghuili_197910@medicine360.net

心脏病、甲状腺眼病等一系列并发症,严重影响患者预后^[2]。目前甲状腺功能亢进最主要的治疗方法包括常规药物治疗、放射性碘治疗以及手术治疗,如何为患者选择适宜的治疗方案对于患者恢复意义重大^[3]。本研究以西安交通大学附属三二〇一医院收治的甲状腺功能亢进患者作为研究对象,分别采用甲巯咪唑及丙硫氧嘧啶联合¹³¹I治疗,并对其疗效及安全性进行评价,以期为临床合理治疗方案的选择提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收取 2012 年 6 月—2015 年 6 月西安交通大学附属三二〇一医院收治的甲状腺功能亢进患者 83 例作为研究对象,纳入及排除标准如下:(1)所有患者均符合《内科学》中关于甲状腺功能亢进的诊断标准^[4];(2)治疗前白细胞计数及肝功能检测指标均处于正常范围内;(3)排除合并其他系统严重疾病的患者;(4)排除对研究药物使用禁忌的患者。本研究首先通过本院医学伦理委员会的批准同意,之后获得了 83 名患者及其家属签名的知情同意书。将 83 例患者按照随机数字表法进行分组,分为观察组 42 例及对照组 41 例。观察组 42 例患者中男性 15 例,女性 27 例,年龄 23~64 岁,平均年龄 (38.9±12.6) 岁;对照组 41 例患者中男性 16 例,女性 25 例,年龄 25~62 岁,平均年龄 (40.0±11.7) 岁。两组患者在性别、年龄等基线资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均给予¹³¹I(原子高科股份有限公司)进行治疗,治疗前需经过甲状腺核素扫描、彩色多普勒超声等影像学手段测量甲状腺质量,按照以下公式计算¹³¹I治疗剂量: ^{131}I 治疗剂量(MBq)=每克甲状腺实际摄取¹³¹I计划量(MBq/g)×甲状腺质量(g)÷甲状腺最高摄碘率(%)。其中每克甲状腺组织实际摄取的¹³¹I为 2.59~3.70 MBq。¹³¹I使用方法均为一次性空腹口服。在此基础上,观察组患者加用甲巯咪唑片(德国默克公司,规格 10 mg,生产批号 111006、130521) 10 mg/次,3 次/d,以此剂量治疗 30 d,之后减少剂量至 10 mg/次,2 次/d,以此剂量治疗 15 d,然后减少剂量至 10 mg/次,1 次/d,以此剂量维持治疗。对照组患者加用丙硫氧嘧啶片(德国赫尔布兰德制药有限公司,规格 50 mg,生产批号 110912、130830) 100 mg/次,

3 次/d,以此剂量治疗 30 d,之后减少剂量至 100 mg/次,2 次/d,以此剂量治疗 15 d,然后减少剂量至 100 mg/次,1 次/d,以此剂量维持治疗。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

对两组患者临床疗效、治疗前后甲状腺血清学指标、不良反应以及复发率进行考察与对比,具体指标如下:(1)临床疗效:根据文献所述的疗效判断标准,将治疗效果分为显效(患者症状消失,甲状腺血清学指标恢复正常)、缓解(患者症状得到有效控制,甲状腺血清学指标趋于正常,可存在轻微并发症,但经积极治疗后可控制)以及无效(患者症状无明显缓解,甲状腺血清学指标持续异常,伴有较为严重的并发症)。以显效+缓解计算总有效率;(2)治疗前后甲状腺血清学指标:在治疗前、治疗第 45 天及治疗结束时采集患者静脉血送至本院检验科进行甲状腺血清学指标检测,主要检测内容包括血清促甲状腺素(TSH)、三碘甲腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)以及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb);(3)复发率:治疗结束后继续对患者进行为期 6 个月的随访观察,此过程中在此出现甲状腺功能亢进症状则为复发,计算两组患者复发情况。

1.4 不良反应

对治疗过程中患者出现的白细胞减少、甲状腺功能减退、胃肠道反应、肝功能损害以及皮疹的发生情况进行比较。

1.5 统计学方法

本研究采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据,对于临床疗效、不良反应及复发情况等计数数据以百分比表示,行 χ^2 检验;对于甲状腺血清学指标等计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。假设检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组患者临床治疗总有效率为 95.24%,远远高于对照组患者的 70.73%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后甲状腺血清学指标比较

治疗前两组患者甲状腺血清学指标无显著差异,治疗后两组患者 TSH 较治疗前升高,T₃、T₄、FT₃、FT₄、TRAb 以及 TPOAb 均较治疗前下降,且

随治疗时间延长变化更明显。且观察组 TSH 明显高于对照组, T₃、T₄、FT₃、FT₄ 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组不良反应比较

观察组患者总不良反应发生率为 14.29%, 对照组总不良反应发生率为 46.34%, 观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	13	16	12	70.73
观察	42	28	12	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后甲状腺血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on thyroid index between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	TSH/($\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	T ₃ /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	T ₄ /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	FT ₃ /($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	41	治疗前	0.10±0.02	8.16±2.40	280.93±66.12	21.06±10.04
		治疗 45 d	0.12±0.09	7.04±1.96*	260.47±58.04	17.64±8.23
		治疗 90 d	0.54±0.27*	5.83±1.64*	227.66±43.42*	13.15±5.61*
观察	42	治疗前	0.12±0.03	8.11±2.36	272.68±65.44	22.18±9.71
		治疗 45 d	0.38±0.16*#	5.93±1.67*#	210.82±42.13*#	11.06±4.20*#
		治疗 90 d	1.40±0.49*#	2.61±1.02*#	153.54±28.87*#	4.12±1.04*#

组别	n/例	时间	FT ₄ /($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TRAb/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TPOAb/($\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	41	治疗前	38.86±13.42	106.17±30.52	530.09±160.92
		治疗 45 d	28.22±9.94*	80.06±19.71*	440.87±142.67*
		治疗 90 d	24.31±8.06*	36.22±10.43*	380.11±126.48*
观察	42	治疗前	39.24±12.57	104.83±31.47	523.67±163.58
		治疗 45 d	24.11±10.96*#	75.44±21.66*	447.12±140.39*
		治疗 90 d	18.62±7.65*#	34.17±9.61*	362.23±108.82*

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at same time

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	甲状腺功能减退/例	胃肠道反应/例	肝功能损害/例	皮疹/例	不良反应发生率/%
对照	41	5	5	3	2	4	46.36
观察	42	1	1	2	1	1	14.28*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组患者复发率比较

随访期间, 观察组共有 2 例复发, 复发率为 4.76%; 对照组共有 11 例复发, 复发率为 26.83%。观察组复发率明显较对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者复发率比较

Table 4 Comparison on recurrence rates between two groups

组别	n/例	复发/例	复发率/%
对照	41	11	26.83
观察	42	2	4.76*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

甲状腺功能亢进症是指甲状腺增生及功能亢进, 产生和分泌甲状腺激素过多而引起的一组临床综合征, 以高代谢为主要临床表现, 其中以自身免疫紊乱所致的弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进 (Graves 病) 最为常见^[5]。目前针对甲状腺功能亢进的常见治疗方法包括药物治疗、放射性碘治疗以及手术治疗^[6]。尽管放射性碘治疗存在破坏甲状腺功能的的风险, 但国内外多个研究报道显示, 小剂量 ¹³¹I 具有治疗简单、疗效好、安全性高等优势, 近年来已成为甲亢治疗的首选方案之一^[7]。为提高其治疗效果, 本研究使用两种不同的甲状腺药物联合放射

性碘治疗, 对其疗效及安全性进行评价, 从而选定最为适宜的治疗方案。

本研究所选用的两种药物分别为甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶。其中, 甲巯咪唑是一种咪唑类抗甲状腺药物, 具有甲状腺内过氧化物酶抑制功能, 通过抑制过氧化物酶活性而阻碍甲状腺内碘化物氧化及酪氨酸偶联, 从而发挥抑制 T_3 、 T_4 合成的作用, 阻止机体高甲状腺素水平的表达。此外, 甲巯咪唑也具有有良好的免疫调节作用, 可抑制 B 淋巴细胞合成分泌抗体, 从而降低甲状腺刺激性抗体的表达水平, 从免疫水平的调节来预防自身免疫紊乱可能引起的甲状腺功能亢进^[8]。丙硫氧嘧啶是一种嘧啶类抗甲状腺药物, 与甲巯咪唑作用机制相似, 同样通过甲状腺内过氧化物酶抑制作用而降低甲状腺激素的合成与分泌^[9]。

本研究结果显示, 使用甲巯咪唑的患者治疗效果、甲状腺血清学指标、不良反应及复发率均显著优于使用丙硫氧嘧啶的患者。该结果提示甲巯咪唑较丙硫氧嘧啶具有更好的疗效及安全性, 与两种药物单用的文献报道相似。对甲巯咪唑具有更佳疗效及安全性的治疗原因进行分析, 可能与两种药物不同的药动学有关: 甲巯咪唑吸收部位为胃肠道, 吸收率可达 70%~80%, 具有起效快、代谢慢、血浆半衰期较长等显著优点, 可在患者体内持续作用超过 24 h; 而丙硫氧嘧啶多在肝脏部位进行代谢, 血浆半衰期明显短于甲巯咪唑 (2 h vs 12 h), 可在患者体内持续作用不超过 8 h^[10]。此项结果说明甲巯咪唑在患者体内持续作用更久, 因此发挥疗效显著优于丙硫氧嘧啶。且由于不同的药物吸收部位, 患者使用丙硫氧嘧啶后可能又更大的肝功能损害风

险, 因此不良反应明显高于使用甲巯咪唑的患者。

综上所述, 甲巯咪唑联合 I^{131} 治疗甲状腺功能亢进患者疗效及安全性好, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李锦华, 邱宁. ^{131}I 与他巴唑治疗甲状腺功能亢进的临床疗效比较 [J]. 医学综述, 2016, 22(10): 1967-1969.
- [2] 王睿, 孙萌, 吕吉元, 等. 甲状腺功能亢进致可逆性完全性房室阻滞一例 [J]. 中华心律失常学杂志, 2016, 20(1): 77-77.
- [3] 杨建勇, 曹润林, 付松海. ^{131}I 治疗 Graves 病 64 例疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(4): 521-522.
- [4] 贾爱华, 刘新艳, 王荣, 等. 甲状腺功能亢进危象 49 例分析 [J]. 延安大学学报 (医学科学版), 2014, 12(2): 18-20.
- [5] 杨菁, 倪媛, 孙伟. 甲状腺功能及其相关疾病与女性生殖关系的研究进展 [J]. 中国性科学, 2016, 25(4): 141-144.
- [6] 曾晓凡, 徐芬, 李曦洲. 抗甲状腺药物治疗原发性甲状腺功能亢进症的临床疗效及超声学评价 [J]. 中国药业, 2016, 25(13): 30-33.
- [7] 董怀玉, 张军, 张冬冬, 等. I^{131} 小剂量及计算剂量治疗甲状腺机能亢进伴白细胞减少 64 例疗效观察 [J]. 吉林医学, 2013, 34(28): 5843-5844.
- [8] 王璐璐. 甲巯咪唑联合左甲状腺素治疗儿童甲状腺功能亢进症的临床效果分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(7): 110-111.
- [9] 顾红霞, 石群, 杨婕, 等. 丙基硫氧嘧啶所致抗中性粒细胞胞浆抗体阳性小血管炎患者的临床应对 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 242-244.
- [10] 吴强, 穆丽华. 药物治疗甲状腺功能亢进症的应用及分析 [J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(7): 878-879.