

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

符宝林¹, 符星²

1. 陕西省旬阳县医院 内分泌老年病科, 陕西 安康 725700

2. 陕西省安康市中心医院 肿瘤内科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 探讨甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能影响的疗效。**方法** 选取 80 例甲状腺功能亢进患者, 随机分为两组, 甲组 (41 例) 口服甲巯咪唑, 乙组 (39 例) 口服丙硫氧嘧啶片。观察并记录两组患者治疗前后甲状腺功能指标, 肝功能指标, 肝功能受损情况及治疗期间不良反应情况, 评价甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能的影响。**结果** 治疗前, 两组患者由于甲状腺功能亢进, 三碘甲腺原氨酸 (FT₃)、四碘甲腺原氨酸 (FT₄) 均处于高水平状态, 且差异无统计学意义。促甲状腺激素 (TSH) 分泌受到抑制, 处于较低水平。治疗后, 患者甲状腺功能亢进症状有所改善, 患者 FT₃、FT₄ 较治疗前降低, TSH 较治疗前升高 ($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义。治疗前, 两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT) 水平相比, 差异无统计学意义。治疗后乙组 ALT、AST、GGT 水平均有所升高, 并明显高于甲组 ($P < 0.05$), 其中, 以 ALT 变化最为明显; 甲组治疗前后无明显变化。治疗期间, 甲组患者出血 5 例肝损伤, 乙组 14 例肝损伤, 乙组患者肝损伤比例明显高于甲组 ($P < 0.05$), 乙组患者肝脏损伤发生时间明显晚于甲组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 两组不良反应发生率无统计学差异。**结论** 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进的疗效相当。与丙硫氧嘧啶相比, 甲巯咪唑对肝脏损伤程度较小, 但服药后较早引起肝脏损伤, 建议在甲状腺功能亢进治疗期间, 应定期复查患者肝功能。

关键词: 甲巯咪唑; 丙硫氧嘧啶; 甲状腺功能亢进; 肝脏损伤

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 04-0545-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.022

Clinical comparative study of methimazole and propylthiouracil affecting liver function by treating hyperthyroidism

FU Bao-lin¹, FU Xing²

1. Department of Geriatrics, Xunyang County Hospital, Ankang 725700, China

2. Department of Oncology, Ankang City Central Hospital, Ankang 725000, China

Abstract: Objective To compare methimazole and propylthiouracil affecting liver function by treating hyperthyroidism. **Methods** Total 80 patients with hyperthyroidism were randomly divided into two groups. Group A (41 cases) was given methimazole, group B (39 cases) was given propylthiouracil. The effect of methimazole and propylthiouracil affecting liver function by treating hyperthyroidism was evaluated by the indexes of thyroid function, liver function, liver damage, and adverse reaction during treatment. **Results** Before treatment, there were no statistical significance on FT₃ and FT₄ between two groups. After treatment, the FT₃ and FT₄ were decreased and TSH was increased in two groups ($P < 0.05$). But there were no statistical significance between two groups. Before treatment, there was no statistical significance on ALT, AST, and GGT between two groups. After treatment, the ALT, AST, and GGT increased in group B and higher than that of group A ($P < 0.05$). The ALT, AST, and GGT had no change before and after treatment in the group A. During treatment, there were five cases of liver injury in group A and 14 cases in group B. The liver injury rate of group B was higher than that of group A ($P < 0.05$) and injury time of group B was later than that of group A. During treatment, there was no statistical significance on adverse reaction rate between two groups. **Conclusion** The efficacy of methimazole was equal to propylthiouracil in treating hyperthyroidism. Compared with propylthiouracil, the methimazole had less injury on liver but induce the liver injury in earlier. It is suggested that the patients should check the liver function regularly during treatment.

Key words: methimazole; propylthiouracil; hyperthyroidism; liver injury

收稿日期: 2016-11-30

作者简介: 符宝林 (1962—), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向为内科学。Tel: 13571468187 E-mail: fubaolin_1962@medarticleonline.com

甲状腺功能亢进又称甲亢, 主要机制是甲状腺激素过度分泌及累积, 使机体整体处于高水平代谢状态, 患者出现心率加快, 进食增加, 体重减少的病症^[1]。多数患者有时还伴有突眼、眼睑水肿、视力减退等症状。临床治疗甲状腺功能亢进主要有抗甲状腺药物、放射性 ^{131}I 和甲状腺切除手术, 其中以抗甲状腺药物治疗为主, 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶为常用的两个药物, 疗效可靠, 但不良反应却不容忽视^[2]。少数病例在服用甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶会出现肝损伤, 但究竟哪种药物对肝脏损伤更大, 目前尚未有定论^[3]。为了探讨两种药物疗效及安全性, 回顾性分析了 80 例来旬阳县医院就诊的甲状腺功能亢进患者, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2014 年 3 月收治的甲状腺功能亢进患者 80 例, 入组标准: (1) 均符合甲状腺功能亢进的临床诊断标准^[4]; (2) 无肝脏损伤史, 服药前肝功能各指标表现正常; (3) 经本院伦理委员会同意, 治疗前患者签署书面知情同意书。排除标准: 对丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑过敏、妊娠及哺乳哺乳期妇女, 肝肾功能不全、甲状腺癌患者。按随机数字表法分为两组, 甲组 (41 例) 口服甲巯咪唑, 其中男性 14 例, 女性 27 例, 平均年龄 (44.5 ± 7.2) 岁, BMI $(24.6 \pm 2.6) \text{ kg/m}^2$; 乙组 (39 例) 口服丙硫氧嘧啶, 其中男性 13 例, 女性 26 例, 平均年龄 (46.1 ± 8.6) 岁, BMI $(25.1 \pm 2.2) \text{ kg/m}^2$; 两组资料具有可比性。

1.2 给药方法

甲组口服甲巯咪唑 (上海信谊天平药业有限公司, 规格 5 mg, 批号 110916), 初始计量 30 mg/d, 可按病情轻重调节为 15~40 mg, 每日最大量 60 mg, 分次口服; 临床症状明显改善后, 逐渐减量, 根据病情需要调整至 5~10 mg/d。

乙组口服丙硫氧嘧啶 (苏州东瑞制药有限公司, 规格 50 mg), 初始计量 300 mg/d, 视病情轻重调节为 150~400 mg/d, 分次口服, 每日最大量 600 mg。临床症状明显改善后, 逐渐减量, 根据病情需要调整至 50~150 mg/d。两组均以 12 个月为 1 个疗程, 连续治疗 1 个疗程。

1.3 观察指标

(1) 甲状腺功能情况: 观察两组治疗前后三碘甲腺原氨酸 (FT_3)、四碘甲腺原氨酸 (FT_4) 和促甲状腺激素 (TSH) 水平变化; (2) 肝功能指标: 观察两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转肽酶 (GGT); (3) 肝功能受损情况: 治疗期间, 观察出现肝功能损伤的患者, 记录肝功能出现损伤的时间。

1.4 不良反应

治疗期间, 两组不良反应发生情况。

1.5 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 甲状腺功能情况

治疗前, 两组患者由于甲状腺功能亢进, FT_3 、 FT_4 均处于高水平状态, 且差异无统计学意义。TSH 分泌受到抑制, 处于较低水平。治疗后, 患者甲状腺功能亢进症状有所改善, 患者 FT_3 、 FT_4 降低, TSH 升高 ($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 肝功能指标对比

治疗前, 两组 ALT、AST、GGT 水平相比, 差异无统计学意义。治疗后乙组 ALT、AST、GGT 水平均有所升高, 并明显高于甲组 ($P < 0.05$)。其中, 以 ALT 变化最为明显; 甲组治疗前后无明显变化, 见表 2。

表 1 治疗前后甲状腺功能比较

Table 1 Comparison of thyroid function before and after treatment

组别	n/例	观察时间	$\text{FT}_3/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\text{FT}_4/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\text{TSH}/(\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1})$
甲	41	治疗前	71.21 $\pm$ 13.61	18.42 $\pm$ 6.81	0.19 $\pm$ 0.07
		治疗后	11.20 $\pm$ 5.30*	4.31 $\pm$ 1.61*	2.73 $\pm$ 0.83*
乙	39	治疗前	70.70 $\pm$ 12.90	19.12 $\pm$ 7.35	0.20 $\pm$ 0.08
		治疗后	13.60 $\pm$ 6.60*	4.42 $\pm$ 1.24*	2.65 $\pm$ 0.74*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表2 治疗前后两组肝功能指标比较

Table 2 Comparison of liver function indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)
甲	41	治疗前	35.61±8.39	38.15±8.28	37.32±9.16
		治疗后	38.17±8.91	38.56±9.25	38.22±8.42
乙	39	治疗前	36.17±8.24	37.87±7.87	38.16±8.97
		治疗后	47.28±10.03 ^{*#}	40.14±9.66 ^{*#}	42.25±10.16 ^{*#}

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与甲组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs group A after treatment

2.3 肝功能受损情况

治疗期间, 甲组患者出血 5 例肝损伤, 乙组 14 例肝损伤, 乙组患者肝损伤比例明显高于甲组 ($P<0.05$), 乙组患者肝脏损伤发生时间明显晚于甲组 ($P<0.05$), 见表 3。

表3 治疗后两组肝功能受损情况比较

Table 3 Comparison of liver function damage after treatment between two groups

组别	n/例	肝损伤		肝损伤发生时间/d
		例	占比/%	
甲	41	5	12.2	19.8±7.5
乙	39	14	35.9 [*]	37.6±11.2 [*]

与乙组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs B group

2.4 其他不良反应情况

治疗期间, 甲组患者 3 例皮疹, 2 例皮肤瘙痒, 1 例白细胞减少, 2 例恶心呕吐, 不良反应率 19.5%; 乙组患者 2 例皮肤瘙痒, 2 例味觉减退, 1 例头晕, 不良反应率 12.8%, 两组不良反应率相比, 无统计学差异。

3 讨论

甲状腺功能亢进在内分泌疾病中具有较高的发病率, 发病机制目前尚不清楚, 有研究报道, 甲状腺功能亢进与原有遗传缺陷、感染、情绪创伤等因素有关^[5-6]。其病因主要是弥漫性毒性甲状腺肿、多结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤, 其中弥漫性毒性甲状腺肿占 80%~85%^[7-8]。甲状腺功能亢进将会分泌过多甲状腺激素进入血液循环, 作用于机体全身器官及组织, 使患者循环、消化、神经系统兴奋, 机体代谢速度加快, 使患者生理功能表现异常^[9]。

甲状腺功能亢进目前仍以药物治疗为主, 放射性 ¹³¹I 和手术治疗虽然具有较好的疗效, 但患者顺应性较差^[10]。丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑为一线治疗药

物, 作用机制均为抑制甲状腺过氧化物酶所介导的酪氨酸碘化及偶联, 使氧化碘不能结合到甲状腺球蛋白上。药动学方面, 甲巯咪唑起效快, 代谢慢, 维持时间较长, 药理作用较丙硫氧嘧啶强^[11-12]。两种药物轻度不良反应主要包括皮疹或皮肤瘙痒、轻度白细胞减少, 较严重不良反应有血液系统异常和肝功能受损。其中, 肝功能受损最为严重的不良反应。分析原因可能与如下因素有关: (1) 甲状腺激素分泌较多, 增加了肝脏负荷, 使肝脏耗氧量增大, 容易出现肝细胞供氧不足而坏死; (2) 高水平的甲状腺素可通过抑制相关代谢酶类阻碍胆红素从病患体内的排出, 加重肝脏的负担; (3) 药物本身经肝脏代谢后, 产生有毒代谢产物, 损伤肝实质^[13-14]。

本研究中, 治疗前, 两组患者由于甲状腺功能亢进, FT₃、FT₄ 均处于高水平状态, 且相比无统计学差异。TSH 分泌受到抑制, 处于较低水平。治疗后, 患者甲状腺功能亢进症状有所改善, 患者 FT₃、FT₄ 降低, TSH 升高 ($P<0.05$), 但组间比较差异无统计学意义。说明甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进均具有较好的治疗效果, 能促进 TSH 正常分泌, 使 FT₃、FT₄ 恢复正常。应爱华等^[15]采用丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进, 治疗期间所致肝损伤多数为轻度性肝损伤, 并且丙硫氧嘧啶所致肝脏损伤主要以 ALT 升高为主。本研究中, 治疗前, 两组 ALT、AST、GGT 水平相比, 差异无统计学意义。治疗后乙组 ALT、AST、GGT 水平均有所升高, 并明显高于甲组 ($P<0.05$)。其中, 以 ALT 变化最为明显; 甲组治疗前后无明显变化。提示丙硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进时对肝脏产生了一定的损伤, 主要反映在 ALT 异常升高, 与应爱华等研究一致。治疗期间, 甲组患者出血 5 例肝损伤, 乙组 14 例肝损伤, 乙组患者肝损伤比例明显高于甲组 ($P<0.05$), 提示丙硫氧嘧啶治疗期间对肝脏损伤程度较大; 乙组患者肝脏损伤发生时间明显

晚于甲组 ($P < 0.05$), 说明甲巯咪唑对肝脏产生损伤较早。除了肝损伤外, 治疗期间, 两组其他不良反应发生率相比, 无明显统计学差异。

综上所述, 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进的疗效相当。与丙硫氧嘧啶相比, 甲巯咪唑对肝脏损伤程度较小, 但服药后较早引起肝脏损伤, 建议在药物治疗期间, 定期检查患者肝功能。

参考文献

- [1] Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34(11): 1077-1086.
- [2] 谢华海, 陈卫, 段炼. 丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者肝功能的影响分析 [J]. 吉林医学, 2015, 36(4): 619-620
- [3] 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.
- [4] 熊珍贵, 徐春华, 宁淑贞, 等. 丙硫氧嘧啶与甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症肝功能的影响比较 [J]. 当代医学, 2015, 21(25): 145-146
- [5] Listewnik M H, Listewnik M J, Miazgowski T, et al. Thyroid peroxidase antibodies in non-autoimmune hyperthyroidism treated with radioactive iodine [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(9): 572-576.
- [6] Muthukumar S, Sadacharan D, Ravikumar K, et al. A prospective study on cardiovascular dysfunction in patients with hyperthyroidism and its reversal after surgical cure [J]. World J Surg, 2016, 40(3): 622-628.
- [7] 廖戮缪, 蒙碧辉, 陆丽莹. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症肝功能影响的比较 [J]. 广东医学, 2014, 35(8): 1249-1251.
- [8] 蒲慧然, 车秀英, 陈燕, 等. 妊娠合并甲状腺功能亢进症 110 例临床分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(10): 29-30.
- [9] Andersen S L, Olsen J, Carlé A, et al. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): 1164-1171.
- [10] Barbosa A P, Rui Mascarenhas M, Silva C F, et al. Prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment in young Portuguese men with hyperthyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(2): 189-194.
- [11] Zavala-Barrios B, García-Castaneda C, Viruez-Soto J A, et al. Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Patients With Hyperthyroidism [J]. Ginecol Obstet Mex, 2015, 83(10): 627-634.
- [12] Tonstad S, Nathan E, Oda K, et al. Prevalence of hyperthyroidism according to type of vegetarian diet [J]. Public Health Nutr, 2015, 18(8): 1482-1487.
- [13] 李少卿, 王坚. 甲状腺功能亢进患者胰岛素分泌功能和胰岛素抵抗的变化 [J]. 广东医学, 2014, 35(24): 3871-3872.
- [14] Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and subclinical hyperthyroidism [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(4): 205-208.
- [15] 应爱华, 高天舒. 丙硫氧嘧啶与甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症肝功能影响情况的对比研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(4): 71-73.