

· 合理药物治疗 ·

甲状腺机能亢进的近代药物治疗

J. R. Stockigt等 (澳大利亚Monash大学医学系)

于 辉译 徐克意校 张紫洞审

提要：选择治疗甲状腺机能亢进前应考虑：(a) 诊断是否正确；(b) 甲亢的严重程度；(c) 甲状腺激素过多的原因；(d) 病人年龄、甲状腺肿的大小、并发症、以前的治疗等因素；(e) 病人喜好。根据临床而不是生化指标判断病情严重，一般说尚无安全的药物能替代甲亢平、他巴唑或丙基硫氧嘧啶等药物而使病人尽快恢复甲状腺机能正常。对于这些药物的应用有许多不同的给药方案，单用或同外科、放射性碘，或与 β -阻断剂、碘化物或甲状腺素等药物联合治疗。病人确实在甲状腺机能方获得一定的正常，但常存在一种潜在的异常。为了进行充分的随访，病人对其病情自然病史的了解是至关重要的。

甲状腺机能亢进是一种常见病，特别在年老的妇女中，即使在无地方性甲状腺肿的地区，该病的流行可能增加到约2%。甲状腺激素过多可能有许多原因，根据其原因不同，治疗可以显著不同。甲状腺机能紊乱有时仅引起轻微的症状，有时其严重程度可能威胁生命。

甲状腺机能亢进的诊断和治疗，通常在伴有格雷费氏征的眼病治疗的各种文献中综述过了。本文主要集中在评论治疗甲状腺机能亢进的药物(表1)。外科及放射性碘稍微提及以便指出它们在治疗选择中的地位。

表1 用于治疗甲状腺机能亢进的 药物

他巴唑 (Methimazole)	高氯酸钾b
甲亢平 (Carbimazole)	锂b
丙基硫氧嘧啶	糖皮质激素b
β -阻断剂	甲状腺激素c
碘化物	
胆囊造影剂a	

a价值是有争论的。

b非一般适应症

c与他巴唑、甲亢平或丙基硫氧嘧啶合用

一些权威人士将“甲状腺机能亢进”和“甲状腺毒症”两个概念相区别，认为前者真

正存在腺体的功能过高如格雷费氏征、中毒性结节性甲状腺肿和中毒性腺瘤。甲状腺毒症具有更广的含义，包括无激素产生过多的甲状腺激素增多，如明显的或隐密的甲状腺激素摄入过多和甲状腺炎，此时激素从腺体释放没有得到控制。

1. 诊断和治疗问题

甲状腺机能亢进开始治疗之前，应回答五个问题：

(1) 诊断被证实了吗？甲状腺机能亢进和甲状腺机能减退两者的特征是多种多样的，以至常常很难作出明确的临床诊断，特别是机能障碍轻微时更是如此。因此很大程度上依赖于实验室的试验，而这些试验没有一个是完美无缺的。激素水平可由于甲状腺激素与血浆蛋白结合的改变、药物对甲状腺激素的清除率和蛋白结合的影响以及在危重疾病的反应和甲状腺激素耐药症状中出现的改变等而受到明显的影响。因为此类变化可导致错误诊断，所以抗甲状腺治疗决不应该仅根据甲状腺激素水平异常就开始。如果诊断有怀疑，治疗应停止。特别当病因不太清楚时，轻微的甲亢不需要特殊治疗可安全地观察一段时期。

(2) 疾病有多严重？治疗选择常是根

据甲状腺机能亢进的严重程度,做出判断是根据临床表现而不是生化指标。心力衰竭和严重的近端肌病表明疾病严重,这些特征通常是适用抗甲状腺药开始治疗的明确指征。

3. 为什么病人是甲状腺毒症/甲状腺机能亢进?在临床上鉴别甲状腺激素过多的原因常常是可能的(表2)。放射性碘或碘摄入的抑制提示有甲状腺炎、外源性激素过多或异位性甲状腺组织。由于过多碘化物的接触加重了激素的过量合成,一般也导致碘摄入的抑制,这一发现可影响治疗的选择。最近一个有趣的甲状腺毒症的病例是由于摄入混有甲状腺组织的牛肉中的激素而引起的,从前曾将这种情况归于无痛性甲状腺炎。

(4) 哪些特殊情况可能影响治疗选择?如表3所列,选择甲亢疗法之前,需考虑许多因素,一些因素在下面将进一步讨论。

表2 甲状腺机能亢进/甲状腺毒症的病因

格雷费氏病
中毒性结节性甲状腺肿
中毒性单一性腺瘤
甲状腺炎
亚急性、巨细胞
暂时性淋巴细胞性
桥本氏甲状腺炎
人为的
甲状腺混杂在肉中
胎块妊娠
甲状腺癌
选择性垂体反馈对抗
垂体TSH-性瘤
甲状腺肿性卵巢瘤
缩写: TSH = 甲状腺刺激激素

(5) 什么是病人的喜好?在考虑表3所列诸因素后,满意的甲状腺机能亢进治疗的选择范围一般说仍然是很宽的,这些治疗选择足以适合一个见识广博的患者的喜好。

表3 修改甲状腺机能亢进疗法选择状况

大甲状腺肿: 阻塞
严重的心力衰竭、明显的肌病
以前的手术
妊娠、产褥期
新生儿
碘化物摄取
乙胺碘呋酮治疗
以前的药物副作用
遵从性较差
TSH分泌的存留

2. 治疗药物

(1) 抗甲状腺药物

五十多年前,曾注意到与硫脲有关的化合物在动物可引起甲状腺肿,导致今天的抗甲状腺药物G-丙基硫氧嘧啶、他巴唑和它的前体甲亢平的开发。在由于激素产生过多的严重甲状腺机能亢进,这些药物在开始治疗中是必不可少的。口服给予后药物很快被吸收,122小时内达到高峰血药浓度,这些药物选择性地被甲状腺所摄取,在此它们通过抑制过氧化物酶(该酶使碘化物氧化成碘)而减少甲状腺激素的合成。缺碘的病人对这些药物似乎更加敏感,而有碘者对这些药物可能反应差些。尽管各国间选择药物有很大的差异,但尚无研究表明他巴唑和甲亢平的临床效果和安全性有何差异。很明显,伴有亚急性甲状腺炎的甲状腺毒症即不应用这些药物治疗。

① 治疗选择

治疗通常开始用他巴唑或甲亢平20~45mg/日、分次给予,或丙基硫氧嘧啶300~600mg/日。偶尔两药的剂量可分别高达60mg/日和1200mg/日。3~6周后、当临床症状和生化指标改善后,抗甲状腺药物的剂量应减少大约一半,其后的剂量必须按病人的反应加以个体化。这类药物除抑制甲状腺激素的合成外,也可能有免疫抑制作用,后者可影响免疫介导性甲状腺机能亢进

的缓解,但是这种作用尚有争论。

虽然习惯上将抗甲状腺药物每日剂量分为3次或4次给予,但每天一次剂量常是满意的,尽管高峰血药浓度的间隔较长。因为丙基硫氧嘧啶也阻断甲状腺素(T_4)在外周脱碘成为3-碘甲状腺素(T_3),所以对于严重的甲状腺机能亢进,有些人喜欢用这种药物使血清 T_3 总量更快达到正常,但尚不能表明有特别肯定的优点。在治疗怀孕和产褥期甲状腺机能亢进时,丙基硫氧嘧啶通常也比甲亢平好,因为它的血浆蛋白结合量较大而使其转运到胎儿和母乳中较少。

②不良反应

抗甲状腺药物的主要不良反应包括胃肠道不能耐受、发热、疹、荨麻疹、关节痛、中毒性肝炎和伴有狼疮样综合症的脉管炎,通常停药后以上症状减轻。已有报告怀孕期间用他巴唑可致婴儿皮肤发育不全,但用丙基硫氧嘧啶没有发现这种异常。这些药物最重要的副作用是粒细胞缺乏症,通常表现为急性不适、发热和咽喉痛,通常出现在治疗后2~4周,而且老年病人更多见。粒细胞计数常低于 $400/mm^3$,而事实上可以接近零。对所有接受抗甲状腺药物治疗的病人,医生应将这种副作用警告病人,这是至关重要的。如果这一并发症立即认出则应停药,通常几天后白细胞计数可改善。一般不需住院治疗,如全面的细菌学检查未发现病原体,也不必用抗生素。虽然交叉反应性似乎并不常见,但发生粒细胞缺乏症后,通常应避免用其他亚硫酸盐类药物。粒细胞缺乏症是否为一剂量依赖性副作用尚不能肯定。一项研究已经提示他巴唑有剂量依赖性副作用而丙基硫氧嘧啶则无。

通常抗甲状腺药物治疗期间应测定血清中 T_4 浓度进行治疗监察,目的是使浓度达到中等正常水平。真正抗甲状腺药物耐药的病例是罕见的,而遵从性差则更普遍。有些病例病人同抗甲状腺药物极其敏感。如需选

择长期治疗,则应将甲亢平每日剂量在2.5及10mg之间进行仔细地调整。

③治疗计划

应用抗甲状腺药物的一般方案归纳如下:

a. 先用药物控制甲状腺机能亢进,待病人甲状腺机能正常时,接受外科治疗,此种方案适用于较年轻的甲状腺机能亢进病人和实体性甲状腺肿。

b. 先用药物控制,接着用放射性碘治疗,包括在放射性碘治疗开始前停用1~2周抗甲状腺药。碘治疗开始后5~7天抗甲状腺药物重新使用,然后逐渐减量应用3~4个月。需迅速控制严重甲状腺机能亢进,继之以维持治疗的老年病人常选用这种治疗方案。

c. 先用抗甲状腺药物控制,剂量减小到一种低个体化剂量,6~24个月以后如症状缓解即停止治疗;在有格雷费氏短期病史和小的甲状腺肿的年轻病人宜用这种治疗方案,但在预测病人是否将达到缓解,迄今尚无可靠的试验可应用。

d. 先控制症状,再用仔细调整的个体化剂量长期维持治疗。虚弱的、多结节性甲状腺肿并对常规剂量的 ^{131}I 治疗无反应的老年病人,常宜用此种治疗方案。

e. 用中等或高剂量的药物维持治疗,为防止药物引起的甲状腺机能减退和可能的甲状腺肿的扩大,可用甲状腺激素替代疗法,此种方案可作为上述3和4的替代方案。

(2) 其他药物

稳定性碘化物,不论给予碘化钾60mg的片剂、碘化钾的饱和溶液或卢戈氏碘每日5~15滴,可迅速抑制激素从甲状腺释放,稳定性碘之一可用于治疗甲状腺危象药。每种制剂每天能释放出10mg以上的碘化物。其他健康的甲亢病人可不用抗甲状腺药物,而将碘化物与 β -阻断剂合用作为术前的药剂。对格雷费氏病,碘化物在降低甲状腺多血管

状态有显著效果,但对多结节性甲状腺肿病人则应禁用,因它可加重甲状腺机能亢进。碘化物也可用于 ^{131}I 碘治疗后更快地控制甲状腺机能亢进。

口服胆囊造影剂为含碘的化合物,它们也可抑制 T_4 脱碘为 T_3 。有些人提倡将它们作为另外一类有效的抗甲状腺药物,但长时期应用时,从这些制剂释放的碘可能加重甲状腺机能亢进。

对于甲状腺激素过多伴有心悸、震颤和出汗等交感神经过度兴奋症状的患者, β -阻断剂有很快的效果。不过患者基本的代谢亢进却依然存在。为此 β -阻断剂单用或与碘化钾合用,都不宜推荐作为严重的甲状腺机能亢进病人的术前药剂。在无气喘等禁忌症时,应用 β -阻断剂低剂量(心得安 $10\sim 40\text{mg}$,每6到8小时1次),可很快缓解症状,但尚需等候抗甲状腺药的缓慢作用。选择性和非选择性 β -阻断剂在缓解症状方面均有效;微小的差别可能与它们的内在拟交感活性及穿透血脑屏障有关。

当甲亢伴有严重的心力衰竭时,应避免用 β -阻断剂,因为在这种情况下心输出量可突然下降,特别是由于利尿剂引起血管内容量耗竭时更是如此。治疗甲状腺危象时, β -阻断剂可与抗甲状腺药、碘化物、糖皮质激素及再水合剂合用。

高氯酸钾为一种竞争性碘化物摄取抑制剂。现在不用作第一线抗甲状腺药物。然而,在碘化物引起的甲状腺机能亢进,可用高氯酸钾治疗,剂量为 200mg ,每日3次。借以减低甲状腺中的碘化物,因而增加常用抗甲状腺药物的敏感性,有人提倡用于富碘的抗心律失常药乙胺碘呋酮促发的甲状腺机能亢进的治疗

锂 $600\sim 1200\text{mg}/\text{日}$ 可用于躁狂抑郁性精神病的治疗,它可减少激素生成和减慢甲

状腺激素从腺体的释放,可作为一种致甲状腺肿物。有限的经验表明它偶尔可用为一种辅助的抗甲状腺药,某些情况它与 ^{131}I 碘合用。

糖皮质激素如强的松 $20\sim 60\text{mg}/\text{日}$ 对甲状腺危象、难治的疼痛性亚急性甲状腺炎等甲状腺机能亢进类型有一定的用处;对乙胺碘呋酮治疗引起的难治性甲状腺机能亢进也可能有用。

应当指出,许多药物的清除率受甲状腺状态的影响。观察表明,甲状腺机能减退病人对洋地黄类药物可能更敏感而甲状腺机能亢进病人则不大敏感,这部分与改变药物代谢有关。因此剂量必须相应地调整。

3. 甲亢后随访:病人的教育

无论选择什么样的治疗都不可能保证病人甲状腺机能的正常。格雷费氏病的基本免疫异常通常是持续存在的,所以甲状腺机能亢进有可能复发或最终发展为甲状腺机能减退,对这点病人应该明瞭的。在40年代单用抗甲状腺药物治疗的病人中,随访35年后,大约三分之一的病人有甲状腺机能的减退,这一结果是该病本身的特征。治疗甲状腺机能亢进的病人应了解该病的自然病史和随访的需要,特别是未识别出的甲状腺机能减退和形成的高脂蛋白血症,所促发的缺血性心脏病更是如此。

停用抗甲状腺药疾病明显缓解后,在 $1\sim 2$ 年内应以每6个月的间隔对病人进行临床和生化方面的随访,其后每年随访一次。因为地理位置的变动和医疗方式的改变,超过五年的随访是困难的。一个见识广博的病人最好能分担这种随访的责任。

(参考文献28篇略)

[Drugs《药物》, 37(3): 375~381, 1989(英文)]