

药品不良反应与合理用药系列丛书

内分泌疾病专辑

主编 许樟荣 莫朝晖



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药品不良反应与合理用药系列丛书

内分泌疾病专辑

主 编 许樟荣 莫朝晖

副主编 谢艳红 金 萍 何红晖

编 者 (以姓氏笔画为序)

王玉珍 (解放军第 306 医院)

王爱红 (解放军第 306 医院)

王普艳 (解放军第 306 医院)

牛文芳 (解放军第 306 医院)

田 慧 (解放军总医院)

刑家骝 (解放军 307 医院)

刘 敏 (中南大学湘雅三医院)

刘江华 (南华大学附属第一医院)

刘建琴 (解放军第 306 医院)

刘彦君 (解放军第 306 医院)

许樟荣 (解放军第 306 医院)

李 翔 (解放军第 306 医院)

杨小平 (解放军第 306 医院)

肖新华 (南华大学附属第一医院)

何红晖 (中南大学湘雅三医院)

张 红 (中南大学湘雅二医院)

陆祖谦 (解放军第 306 医院)

陈 科 (中南大学湘雅三医院)

金 萍 (中南大学湘雅三医院)

赵立玲 (中南大学湘雅三医院)

莫朝晖 (中南大学湘雅三医院)

梁凌云 (中南大学湘雅二医院)

程玉霞 (解放军第 306 医院)

谢艳红 (中南大学湘雅三医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品不良反应与合理用药系列丛书. 内分泌疾病专辑 /
许樟荣, 莫朝晖主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013.5
ISBN 978-7-117-16992-9

I. ①药… II. ①许…②莫… III. ①药物副作用
②用药法③内分泌病-药物副作用④内分泌病-用药法
IV. ①R961 ②R452 ③R580.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 066589 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药品不良反应与合理用药系列丛书 内分泌疾病专辑

主 编: 许樟荣 莫朝晖

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市双峰印刷装订有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 10

字 数: 185千字

版 次: 2013年5月第1版 2013年5月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16992-9/R · 16993

定 价: 26.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

《药品不良反应与合理用药系列丛书》

编辑委员会

主任委员：陈方平 王 辰

副主任委员：袁 洪 赵永强 许樟荣 胡成平 李焕德

编辑委员会成员（以姓氏笔画为序）：

王 辰	王家双	文爱东	方 翼	邓云龙
左笑丛	冉志华	刘世坤	刘梅林	刘笑春
许韩师	许樟荣	阳国平	李焕德	杨作成
沈守荣	张 浩	张毕奎	陈 翔	陈方平
赵 敏	赵永强	赵志刚	胡成平	袁 洪
莫朝晖	高志良	黄志军	龚环宇	廖 琴

坚持以合理用药为己任

从长期的社会生活实践中，人们逐渐认识到：药物的确是一把“双刃剑”。一方面，它可以治疗人体的伤痛，使人们从中受益；另一方面，它又会给人体带来不适，引发各种不良反应，甚至危及人的生命。据世界卫生组织（WHO）报告，在全球死亡人数中有近 1/7 的患者是死于不合理用药，即药物对人体的毒副作用。其实，人们对药物功能的认识有一个逐步深入的过程。我们的先人早有“神农尝百草”以及药物配伍“七情”、“十八反”等研究理论，至今国内外各级政府及组织更加关注规范合理用药，出台了相关法规和条例，同时要求临床医师密切观察药品不良反应，加强合理用药意识和执行力。

随着社会的发展，如何安全、有效、合理用药已成为当今社会关注的热点。临床上对药品的要求不仅局限于对疾病的治疗作用，同时也要求在治疗疾病的同时，所用药品的不良反应尽可能少。目前公认的合理用药的基本要素：就是以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础，实施安全、有效、经济及适当地使用药物。其实，确保科学、合理用药，除了医师和药师的职能外，每一个患者、每一个家庭都应该尽可能了解和掌握合理用药的基本知识。虽然大部分人都懂得“是药三分毒”的道理，但依然还存在一些认识上的误区，并缺少实际操作技能。药物进入人体后，不仅受到人体遗传因素药物代谢酶系的调控，直接影响药物代谢过程和血药浓度的动态变化，同时还与人的年龄、性别、生活环境、饮食习惯、人体生物钟密切相关；并且在药物与食物、化学药品与化学药品之间，以及西药与中药之间，都会发生不同的相互作用，不仅会影响药物疗效，还会给人体带来各种不良反应，危害人的健康与生命。

我们编写临床用药丛书的初衷，即每一分册针对一个特定系统疾病为主题，邀请医学、药学等各方面专家共同撰稿，并设置了“药品不良反应”、“名医谈病和选药指南”、“特殊人群用药”、“药物联用利弊”、“用药宝典”、“医疗保健”等专题，尽可能为读者提供各种药物不良反应与合理用药的信息，深入浅出、通俗易懂地普及疾病治疗、科学用药知识，倡导科学生活方式，以提高合理用药水平、降低用药风险，达到安全、合理用药的目的。

《药品不良反应与合理用药系列丛书》编辑委员会

2013 年 1 月

前言

随着医药事业的迅速发展，药品的使用越来越广泛。很多患者，尤其是一些老年病友，可能患有多种疾病，每天需要服用多种药品，由于联合用药引起的问题日益突出。同时，其他不合理用药带来的惨痛教训比比皆是，因此，如何合理使用药物，避免药物之间疗效的影响和不良反应的发生，显得尤为重要，需要引起广大医务工作者和患者的重视。

本书主要介绍常见内分泌科疾病的临床特点和治疗药物的选择，以及一些特殊群体，比如老年人、儿童、妊娠妇女的用药原则。由于在我国糖尿病发病率居高不下，骨质疏松症的发病率也呈日益增高的趋势，因此，本书对糖尿病及骨质疏松症合理用药进行了较为详尽的讲述，希望对大家能有所帮助。对于日常生活中一些常见的、大家都很关心的健康问题，如怎样补钙才能做到合理有效，是很多人都可能面临的问题；全球食盐加碘，我国也不例外，对甲状腺疾病的发生有怎样的影响；还有青春期发育中要注意的一些问题，在书中都有相关的论述。

应该说，《药品不良反应与合理用药系列丛书——内分泌疾病专辑》是一本适合于初级医务工作者和普通大众阅读的书籍，因此我们在编写的过程中更多的关注于临床实用，通俗易懂，尤其适合于全科医生和社区医生，通过本书可以对内分泌常见疾病有一个基本的了解，对临床工作有一定的帮助，也可作为家庭保健书籍予以惠存。

在此，非常感谢为本书编写辛勤付出的各位编者。

书中错误恳请广大读者批评指正。

许樟荣 莫朝晖

2013年3月

目 录

药品不良反应

备受争议的胰岛素增敏剂·····	1
谈谈 ^{131}I 治疗甲亢的安全性和有效性·····	4
抗甲状腺药物的不良反应及监测处理·····	6
药物不良反应案例报道·····	9
糖皮质激素应用的不良反应及用药中的注意事项·····	10

名医谈病和选药指南

内分泌代谢疾病常见的临床表现及治疗原则·····	13
糖尿病的慢性并发症及其防治·····	16
治疗糖尿病的新方法·····	24
糖尿病急性并发症的诊断与抢救措施·····	27
糖尿病合并高血压的降压治疗·····	32
甲状腺功能亢进症的治疗方法·····	34
围绝经期综合征的临床特点和治疗对策·····	37
肥胖症的危害及治疗·····	40
无声无息的疾病“骨质疏松症”·····	45
痛风的预防与治疗·····	53
合并肾脏损害的糖尿病患者如何选择降糖药物·····	57
糖尿病患者围手术期的治疗·····	60

特殊人群用药

妊娠期甲减对后代的影响与治疗原则·····	63
甲亢患者妊娠期的合理用药·····	65
老年糖尿病的药物选择及治疗目标·····	68
儿童及青少年糖尿病的治疗·····	74
妊娠糖尿病的治疗·····	78

药物联用利弊

口服降糖药的种类及联合使用·····	83
胰岛素和口服降糖药物的联合使用·····	87
降糖药和调脂药的合理选用及联合使用·····	89
抗骨质疏松药物的合理选用及联合使用·····	93

用药宝典

腺垂体功能减退的激素替代治疗·····	97
怎样补钙才能安全有效·····	101
阿司匹林在糖尿病患者中的应用·····	104
胰岛素的种类及皮下注射方法·····	106
谈谈中药的降糖作用·····	114
“物美价廉”的口服降糖药物——二甲双胍·····	116
“无糖”食品的误区·····	118

医疗保健

糖尿病与肿瘤·····	121
关注青春发育中的问题·····	122
糖尿病患者的饮食与运动治疗·····	126
重视糖尿病患者的心理问题·····	132
糖尿病足病的自我预防·····	135
食盐加碘与甲状腺疾病·····	137
糖尿病患者如何应对“感冒”的侵袭?·····	140
低血糖的识辨与自我血糖监测·····	141
糖尿病患者的“便利贴”·····	146

肪细胞的分化、脂类代谢的调控。PPAR- γ 被激活则可以调节机体的多种生物学效应，如脂肪细胞分化、糖脂代谢、动脉粥样硬化形成、炎症反应、免疫反应等。

噻唑烷二酮类药物可显著改善胰岛素抵抗。它与 PPAR- γ 结合，激活该受体，增加肌细胞中胰岛素介导的葡萄糖摄取过程，从而改善葡萄糖的代谢；它与脂肪细胞上的 PPAR- γ 具有较高的亲和力，进而增加脂联素水平、减小脂肪细胞体积，因而具有改善胰岛素抵抗的作用性。因此，噻唑烷二酮类药物具有改善肌细胞和脂肪细胞等外周组织胰岛素抵抗的作用。

噻唑烷二酮类药物具有保护胰岛 β 细胞功能。越来越多的基础和临床研究显示，在 2 型糖尿病患者中，保护胰岛 β 细胞功能可以减慢和阻止胰岛 β 细胞衰竭的速度。动物实验资料显示：噻唑烷二酮类药物可降低肥胖 ZDF 大鼠的胰岛 β 细胞凋亡，维持 β 细胞的新生。人胰岛的研究资料表明，吡格列酮通过阻断核转录因子 κB (NF- κB) 的激活，预防 β 细胞的凋亡和功能损伤。噻唑烷二酮类药物通过改善胰岛素敏感性的间接作用及激活胰岛内 PPAR- γ 的直接作用来保护胰岛 β 细胞。

噻唑烷二酮类药物可改善血管内皮细胞功能，改善内皮依赖性的血管舒张和收缩功能。一氧化氮 (NO) 和内皮素 (ET) 是血管内皮细胞分泌的相互拮抗的调节血管活性物质，NO 松弛血管平滑肌，抑制内皮细胞增殖，而 ET 则收缩血管，促进内皮细胞增殖，两者的平衡失调可引起血管舒缩功能紊乱。体外实验显示，噻唑烷二酮类药物能增加内皮细胞分泌 NO 改善心肌血流量，提示它可改善内皮依赖性的血管舒张功能。

噻唑烷二酮类药物具有抗动脉粥样硬化作用。血管内皮细胞功能的损害是动脉粥样硬化形成的早期变化。噻唑烷二酮类药物能改善内皮细胞功能，抑制黏附分子的表达和白细胞的黏附；增加单核及巨噬细胞 PPAR- γ 的表达，减少肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、白介素等的表达；可抑制泡沫细胞的形成，抑制动脉粥样硬化斑块的破裂；抑制内皮细胞迁移和凋亡；抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移；延缓动脉粥样硬化的形成。

噻唑烷二酮类药物能抑制炎症反应，改善脂代谢。在肥胖、动脉粥样硬化等病理状态时，炎症标志物如 C-反应蛋白 (CRP)、TNF- α 等炎症介质分泌增加。临床研究显示，经噻唑烷二酮类药物治疗的患者血清炎症标志物 (如 CRP) 显著降低。其机制为噻唑烷二酮类药物激活 PPAR- β ，后者通过 NF- κB 而抑制炎症因子的表达，从而达到抑制炎症反应的作用。

噻唑烷二酮类药物因发现其具有显著改善胰岛素抵抗 (增加胰岛素敏感性)、保护胰岛 β 细胞功能、改善脂代谢等作用而在临床实践中迅速获得了广泛的应用，特别是欧美国家。然而，随着对其应用的逐步增多和多项临床

试验的完成，发现了噻唑烷二酮类药物具有增加心血管不良事件发生的风险。如 1997 年上市的曲格列酮开启了噻唑烷二酮类药物治疗 2 型糖尿病的先河，随后发现其具有严重的肝脏毒性作用而于 2000 年被 FDA 禁用而退出市场。早在曲格列酮退市之前，研究者就发现它可能具有肝脏毒性作用时，另一种噻唑烷二酮类药物，罗格列酮（文迪雅）于 1999 年经 FDA 批准而上市。自从罗格列酮上市后，不断有与其相关的心血管不良事件的报道。2007 年 Nissen 发表了一篇关于罗格列酮的荟萃分析文章，称文迪雅能提高患者心血管方面的风险（显著增加心梗和心血管死亡的风险），迅速引起轩然大波。然而，以心血管事件为终点的 RECORD 临床试验未能证实罗格列酮增加心梗和心血管死亡的风险。2007 年 11 月 27 日美国糖尿病学会和欧洲糖尿病学会联合发表共识声明，噻唑烷二酮类药物具有增加体液潴留、充血性心力衰竭和骨折的危险，其中罗格列酮可能增加心梗风险。在 2010 年美国糖尿病学会的年会上，BARI-2D 临床试验结果公布，罗格列酮可增加骨折的风险，但是它与死亡、卒中和冠心病风险的增加无关。2010 年欧洲 EMA 决定暂停所有含有罗格列酮成分的药品上市销售；但是美国 FDA 建议所有含罗格列酮成分的药物仍然可继续使用，但需要增加新的安全信息和使用限制。

虽然噻唑烷二酮类药物因其具有显著增加胰岛素敏感性、保护胰岛 β 细胞功能、改善脂代谢等作用而受到临床医生的青睐，因为许多 2 型糖尿病患者存在不同程度的胰岛素抵抗状态，但是其增加体重和水钠潴留、肝毒性作用、发生心血管事件的危险以及增加骨折风险的不良反应限制了它在临床实践中的广泛应用。

我国 2 型糖尿病患者绝大多数以胰岛 β 细胞分泌功能降低为主，在少数以严重胰岛素抵抗为主的患者中，如果没有心肌缺血和心力衰竭者，可以应用噻唑烷二酮类药物。然而我国 2 型糖尿病患者存在严重胰岛素抵抗者，大多为肥胖患者，应用该类物质不仅不能减轻体重，反而增加体重，从而限制了该类药物的临床应用。另外，噻唑烷二酮类药物所致的骨折风险增加应该引起关注，特别是绝经后女性患者，因此在绝经后女性患者中，该类药物的应用也受到限制。

综上所述，噻唑烷二酮类药物因其具有增加胰岛素敏感性、保护胰岛 β 细胞功能、改善脂代谢等方面的显著作用而增加了该类物质在临床应用的频率。但是其增加心血管事件发生风险、增加骨折风险以及肝毒性作用而限制了其在临床实践中的广泛应用。在选择该类物质治疗 2 型糖尿病之前，应该充分考虑患者是否存在心肌梗死、心力衰竭、骨折等风险，从而对患者进行严格的遴选，以提高应用该类物质治疗所带来的益处，避免其严重不良反应的发生。

谈谈 ^{131}I 治疗甲亢的安全性和有效性

解放军 307 医院 邢家骝

一位 15 岁女孩武 ××，7 岁时诊断为甲亢，用中西药物治疗无效，9 岁时病情加重。1993 年她的父母带来我院核医学科就诊。当时脉搏每分钟 120 次，眼球突出，甲状腺明显肿大。我们给病人喝了半杯含有 ^{131}I 的温开水治疗，半年后甲亢痊愈，病人突眼消失，甲状腺不大，甲状腺功能正常。3 年后诊断为亚临床甲减，用甲状腺素治疗后甲状腺功能恢复正常。12 年后（2005 年，27 岁）结婚，婚后 2 年正常产一女婴。

为什么 ^{131}I 治疗甲亢有这么好的效果？因为它有两个特点：① ^{131}I 进入人体后大部分都蓄积在甲状腺里面；② ^{131}I 自动释放出乙种射线和丙种射线，它们对甲状腺产生电离作用，特别是乙种射线，它占 ^{131}I 释放出的射线总量的 99%，对组织的电离作用很强，就像手术刀一样，可以“切除”功能亢进的甲状腺组织，治好甲亢。因此，人们将 ^{131}I 治疗甲亢形象地比喻为“不流血的手术”。

1942 年，美国医生首先报告用 ^{131}I 治疗甲亢，我国从 1958 年开始用 ^{131}I 治疗甲亢。早期许多人曾经担心用 ^{131}I 治疗后会增加甲状腺癌和白血病等癌症的发生率。为了弄清楚这个问题，国内外专家进行了大量调查研究。美国专家报告，他们在 30 多年内跟踪调查了 1946—1964 年用 ^{131}I 治疗的 23 000 名甲亢病人。结果证明，在这些病人中甲状腺癌、白血病等癌症的发生率没有增加。瑞典、英国等国的专家发表了同样的结果。在我国用 ^{131}I 治疗的甲亢病人早已超过百万，至今也没有报告这些病人中癌症发生率增加。

^{131}I 治疗甲亢会不会影响生育和增加遗传损害，是未婚或已婚但还没有生过小孩的女病人及家属普遍关心的另一个问题。国内外从开始使用 ^{131}I 治疗甲亢就注意研究这个问题。美国专家综合了约 1000 名儿童青少年甲亢病人用 ^{131}I 治疗 5~15 年以后的结果。他们比较了抗甲状腺药、手术和 ^{131}I 的治疗效果后，特别强调 ^{131}I 治疗甲亢患儿安全有效。不仅这些患儿中的癌症发生率没有增高，他们结婚后生育的后代中先天畸形的发生率与普通人群比较也没有明显差异。我国的研究也证明，甲亢病人用 ^{131}I 治疗以后生育能力正常，他们的后代也是正常的。

我国现在多数甲亢病人使用抗甲状腺药物治疗，效果很好。但是，复发率高，而且临床上还常常遇到不能用抗甲状腺药物治疗的重度甲亢、甲亢性心脏病、甲亢并有肝功能明显异常和 / 或黄疸、甲亢并有白细胞、血小板减

少或明显贫血等的病人，我们称他们为难治性重度甲亢病人。这些病人往往病情危重，不能用抗甲状腺药物或手术治疗，我们的实践证明，在综合治疗的基础上及时用 ^{131}I 治疗甲亢也是安全有效的，对某些危重甲亢病人甚至是唯一挽救生命的疗法。

现在，国内外已经公认 ^{131}I 是治疗甲亢的良药，既安全有效，又简便经济，不仅适用于绝大多数成年中度以上甲亢和合并心脏病等重度甲亢病人，对于青少年甲亢、甲状腺极度肿大的甲亢病人，当药物治疗无效或手术治疗有困难时，也可以用 ^{131}I 治疗。在美国，大多数甲亢病人，包括前总统老布什患了甲亢后都选用 ^{131}I 治疗。老布什总统用 ^{131}I 后很快治好了甲亢性心脏病，虽然合并了甲减，但用甲状腺素治疗后甲功正常，健康状况良好，没有耽误总统的工作，并在 2004 年和 2009 年分别以高空跳伞的方式庆祝自己 80 岁和 85 岁寿辰。2003 年，英国报告 1 名 3 岁女孩，因为用抗甲状腺药以后白细胞降得很低，改用 ^{131}I 治疗以后，甲亢很快治愈，伴有的心脏病也同时恢复正常。 ^{131}I 治疗甲亢的总有效率在 95% 以上，多数病人在服用 ^{131}I 后 3~6 个月内逐渐治愈，复发率小于 5%。需要时可在 3~6 个月后做第 2 次治疗。治疗的效果和医师的经验有直接关系。

需要注意的是，用 ^{131}I 检查治疗前，必须要做一些准备工作，包括：① 1 个月内不吃含碘的食物，特别是海产品，如海带、紫菜、虾米及海鲜饺子、海鲜方便面等，同时忌用含碘的药物，如含碘喉片、华素片、碘酒等；② 根据甲亢程度停用抗甲状腺药甲巯咪唑（他巴唑）、丙硫氧嘧啶等 7 天以上，停用含碘中药 1 个月以上。如果心慌等症状明显，可用比索洛尔或普萘洛尔等药对症治疗；③ 用 ^{131}I 检查前 1 周停用镇静安眠药；④ 对食用的碘盐，可以在锅内先炒一遍，使其中的碘挥发后再用。

^{131}I 治疗甲亢的主要缺点是相当一部分病人服用 ^{131}I 后早期（1 年内）或晚期（1 年后）发生甲状腺功能减退（甲减）。早期甲减病人用甲状腺素治疗一段时间后多数可能恢复正常，可以停用甲状腺素，但晚期甲减病人可能需要终生服用甲状腺素替代治疗。这种治疗是补充病人生理需要的甲状腺素，只要治疗剂量适当，对人体是无害的，治疗效果是肯定的，病人可以保持正常的生活质量和工作能力，育龄妇女在医师指导下可以怀孕生小孩。现在已经有越来越多的医生和病人选择 ^{131}I 治疗甲亢。有些计划要小孩的女性甲亢病人主动来医院要求用 ^{131}I 治疗。但是，也有一部分病人害怕甲减，嫌每天吃药麻烦，对用 ^{131}I 治疗心有顾虑，因而久治不愈，拖出了心脏病，有的引起中风，甚至突然死亡，这实在是认识上的误区造成的苦果。

中华医学会内分泌学会于 2008 年发表《中国甲状腺疾病防治指南》，建议以下情况作为 ^{131}I 治疗甲亢的适应证、相对适应证和禁忌证。

1. 适应证：① 25 岁以上，Graves 甲亢伴甲状腺肿大Ⅱ度以上；②抗甲状腺药治疗失败或过敏；③甲亢手术后复发；④甲亢性心脏病或甲亢伴其他病因的心脏病；⑤甲亢合并白细胞和（或）血小板减少或全血细胞减少；⑥甲亢合并肝、肾等脏器功能损害；⑦老年甲亢；⑧甲亢合并糖尿病；⑨毒性多结节性甲状腺肿；⑩自主功能性甲状腺结节合并甲亢。

2. 相对适应证：①青少年和儿童甲亢，用抗甲状腺药治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证；②浸润性突眼。对轻度和稳定期的中、重度浸润性突眼可单用 ^{131}I 治疗甲亢，对进展期患者，可在 ^{131}I 治疗前后加用泼尼松。

3. 禁忌证：妊娠，哺乳。

^{131}I 治疗甲亢是医学上和平利用原子能最重要的成果之一。我们殷切地希望有更多的甲亢病人能够了解 ^{131}I 治疗甲亢既安全又有效，能够及时地利用 ^{131}I 这把无形的“手术刀”，尽快治好自已的甲亢。

抗甲状腺药物的不良反应及监测处理

中南大学湘雅三医院 谢艳红

甲状腺功能亢进症（甲亢）是一个古老的疾病，其发病率近年来有升高的趋势。甲亢的病因很多，临床上以弥漫性毒性甲状腺肿（Graves 病）最常见，约占所有甲亢患者的 85%。甲亢可对机体精神神经、心血管、皮肤、血液、消化、骨骼肌肉等多个系统造成危害，严重状态下可导致甲状腺危象，危及生命。因此，医学工作者在不断地探索更好更安全的治疗方法，以减少各种不良后果的发生。

甲亢的治疗有三种方法，即药物、 ^{131}I 和手术治疗，三种方法各有优缺点。一般根据年龄、性别、病情、病程、并发症、合并症以及患者的意愿和医疗条件，由经验丰富的内分泌科医师选择适当的方法。抗甲状腺药物（ATD）已经经历了 60 年的历程，目前仍然是治疗甲状腺功能亢进症，尤其是治疗 Graves 病的主要手段。抗甲状腺药物适用于所有甲亢患者的初始治疗，尤其是年龄较小、病情轻、甲状腺轻度肿大者的首选。

常用的抗甲状腺药物为丙硫氧嘧啶（PTU）和甲巯咪唑（MMI），两类药物的作用机制基本相同，都可抑制甲状腺过氧化物酶活性，抑制碘化物形成活性酶，影响酪氨酸残基碘化，抑制单碘酪氨酸碘化为双碘酪氨酸及酪氨酸偶联形成碘甲腺原氨酸。近年发现此组药物可轻度抑制免疫球蛋白生成，使甲状腺淋巴细胞减少，血甲状腺刺激抗体（TSA_b）下降。其中丙硫氧嘧啶还可阻抑 T_4 转换成 T_3 。

抗甲状腺药物的优点是疗效肯定，不导致永久性甲减。但其疗程长，一般要维持治疗 1.5~2 年。总体而言，抗甲状腺药物治疗是安全的，虽然不良反应较常见，但一般程度较轻，如能及时停用则能够自行恢复。但治疗过程中亦可出现少见的、严重的副作用，可能存在潜在致命的危险，需引起临床医师的重视，以避免严重的恶性事件发生。

1. 药疹和过敏性皮肤病 轻者可以用抗组胺药物控制，不必停药，但应严密观察；如皮疹加重，应立即停药，以免发生剥脱性皮炎。

2. 对血液系统的毒性作用 包括白细胞减少、贫血、血小板减少，严重时出现粒细胞缺乏甚至严重的骨髓抑制，导致再生障碍性贫血，危及生命。其机制尚未完全明确，目前认为主要与药物对骨髓的毒性作用和免疫机制有关。临床上粒细胞减少或粒细胞缺乏症多见，粒细胞缺乏（外周白细胞绝对计数 $<0.5\times10^9/L$ ）发生率约为 0.3%~0.6%。通常发生在抗甲状腺药物最初大剂量治疗的 2~3 个月内或再次用药的 1~2 个月内，但也可发生在服药的任何时间。因此服药期间应定期监测白细胞。如外周白细胞 $<3\times10^9/L$ 或中性粒细胞 $<1.5\times10^9/L$ ，应考虑停药，并严密观察病情变化。可用升白细胞药物，如维生素 B₄、鲨肝醇、利血生等。此外，需提醒患者如果出现咽痛、发热、全身不适等症状应迅速到医院检查。值得注意的是，有些患者初次使用抗甲状腺药物没有影响白细胞数量，甲亢复发再次用药时，可以出现粒细胞缺乏。一旦发生粒细胞缺乏应立即停用抗甲状腺药物，并禁止使用其他抗甲状腺药物，采取消毒隔离措施，使用广谱抗生素。与此同时，给予糖皮质激素，对大部分患者有明确疗效。必要时每日皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）2~5mg/kg（按体重），或重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（rhGM-CSF）3~10μg/kg（按体重），白细胞正常后停用。

3. 肝脏的毒性作用 抗甲状腺药物引起的肝脏损害并不少见，但一般程度较轻，停用药物后多能自行恢复。甲巯咪唑引起的肝损害多与药物剂量相关，而丙硫氧嘧啶则与剂量无明显相关，肝损害可发生在服药的任何阶段，多见于用药后 3 个月内，最早可在服药后 1 天内发生，最长者在 1 年后发生。甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶引起的致命性肝细胞损害显著不同，甲巯咪唑通常导致胆汁淤积性肝病，到目前为止没有致命性肝炎、肝衰竭的报道。丙硫氧嘧啶肝毒性发生率显著高于甲巯咪唑，可导致致命性的肝损害。据 FDA 报道，32 例与使用丙硫氧嘧啶有关的严重肝损害中，22 例发生于成人，包括 12 例死亡和 5 例肝移植；另外 10 例为儿童，包括 1 例死亡和 6 例肝移植。

药物性肝损害的诊断通常采用排除法，用药与肝损害的时序性进行诊断。肝功能轻度异常，多无临床症状，一般不需停药，可减少药物剂量或加用护肝药物，但需密切监测肝功能变化；肝功能明显损害，需立即停药，停药后

多数患者肝功能可以恢复正常；显著肝损害发生率低，一般为 0.5%~1%，患者常有厌食、恶心、呕吐、黄疸等，需要停药并予以护肝治疗。少数患者可能由于停药太晚或肝损害过重，停药后病情仍持续进展，最终死于肝衰竭。

4. 抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性小血管炎 丙硫氧嘧啶可诱导产生 ANCA，多数患者无临床表现，仅部分呈 ANCA 相关性血管炎，多系统受累，如发热、肌肉关节疼痛及肺和肾损害，多见于中青年女性。当使用抗甲状腺药物（PTU/MMI）后新出现以下临床表现 5 条中的任意 3 条：①非特异性症状：发热、乏力及体重下降等；②关节痛、肌肉痛；③皮肤损害：皮疹、皮肤溃疡；④五官损害：口腔溃疡、巩膜炎、耳鸣耳聋、鼻炎；⑤单神经炎。或仅累及肺脏表现为咯血、呼吸衰竭；或仅累及肾脏表现为血尿、蛋白尿及肾功能受损，即诊断患者出现 ANCA 相关血管炎的临床表现。

大部分患者经停用抗甲状腺药物及使用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后症状很快缓解，预后良好。极少数患者可发展为肾功能衰竭。故使用丙硫氧嘧啶前，应检查尿常规，有条件者可常规检查 ANCA。

5. 低血糖症 抗甲状腺药物可引起低血糖症，又称胰岛素自身免疫综合征。临床特点为自发性低血糖、高水平胰岛素和高滴度的胰岛素自身抗体。多见于使用甲硫咪唑者。其发生机制目前认为与遗传免疫缺陷有关。发生这种情况后，停用甲硫咪唑后数月内症状消失，必要时加用糖皮质激素。

6. 肌肉损伤 多见于使用丙硫氧嘧啶患者。表现为在服药期间渐次出现不同程度的肌肉、关节疼痛及肌酸磷酸激酶（CK）升高，重者可出现肌肉痉挛抽搐。其机制不明，可能与抗甲状腺药物抑制甲状腺激素合成，甲状腺激素水平下降过快有关。一旦发生，可予抗甲状腺药物减量，并加用甲状腺素，并辅以果糖、肌苷、三磷酸腺苷及辅酶 A 等治疗，症状可逐渐缓解并消失，肌酸磷酸激酶恢复正常。

7. 消化道反应 部分患者服药后可出现胃肠不适，轻度腹痛，极少数出现口腔异味、味觉减退等。

鉴于目前对丙硫氧嘧啶和甲硫咪唑两个药物的安全性较为明确和公认的结论：甲硫咪唑的不良反应显著低于丙硫氧嘧啶，而且，甲硫咪唑的不良反应大多具有剂量依赖性特征，而丙硫氧嘧啶则与药物剂量没有明显关系。美国甲状腺学会（ATA）与美国临床内分泌医师协会（AACE）近期联合公布的《甲亢和其他病因甲状腺毒症诊治指南》中强烈推荐：所有选择抗甲状腺药物治疗的 Graves 病患者（包括儿童）都应选用甲硫咪唑，除外：妊娠前 3 个月；甲亢危象；患者对甲硫咪唑反应较差且拒绝 ^{131}I 治疗或手术治疗。

药物不良反应案例报道

中南大学湘雅三医院 谢艳红

“是药三分毒”，是中国老百姓的口头禅，说明了大家对药物副作用的担心和害怕。以下是两个真实的案例。

案例 1：患者，女，32 岁。因怕热、多汗、心悸、消瘦 2 个月来我院就诊。查体：体温 37.2℃，心率 96 次/分，呼吸 22 次/分，血压 110/70mmHg。实验室检查：白细胞 $6.8 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $4.4 \times 10^9/L$ ；肝功能：ALT 26U/L，AST 28U/L 等均正常；尿常规正常；甲状腺功能检测：总三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素均升高，促甲状腺激素 0.01U/L，甲状腺超声显示：甲状腺弥漫性病变，血流丰富。临床诊断：甲状腺功能亢进症：Grave 病。给予甲巯咪唑片 10mg，每日 3 次，普萘洛尔片 10mg，每日 3 次。用药 15 天后患者躯干、四肢及面部出现红色皮疹，高出皮面，刺痒，并有食欲下降、恶心等不适。查体：体温 37.1℃，心率 86 次/分。复查血常规及生化：白细胞 $2.8 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $1.3 \times 10^9/L$ ，ALT 175U/L，AST 67U/L。考虑为甲巯咪唑引起的白细胞减少、肝功能异常及皮疹，遂停用甲巯咪唑，其他治疗不变。同时予以护肝及抗过敏治疗。6d 后复查血白细胞 $4.2 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $2.9 \times 10^9/L$ ，皮疹逐渐消失。继续给予保肝治疗，1 周后复查肝功能：ALT 24U/L，AST 8U/L。分析：此患者因甲亢使用甲巯咪唑治疗，服药 15 天后出现血白细胞、粒细胞计数减少，肝功能损害及皮疹。停用甲巯咪唑，给予相关治疗后，皮疹消失，血常规及肝功能恢复正常。基本可以确定患者的粒细胞减少、肝损害和皮疹是由于甲巯咪唑的不良反应所致。甲巯咪唑为目前首选的抗甲状腺药物，作用机制为抑制甲状腺过氧化物酶，阻止碘离子氧化，从而抑制甲状腺激素的生物合成。该药导致的白细胞减少不良反应较多见，本患者在服药期间同时发生血液、肝脏及皮肤不良反应较少见。提示临床医师在应用甲巯咪唑治疗期间应注意对患者全面观察，定期复查血常规和肝、肾功能，注意多系统不良反应的发生。有文献报道甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶在粒细胞缺乏症这一不良反应上存在交叉反应，因此不主张两者替换使用，可考虑其他方法治疗。

案例 2：患者，男，72 岁，因神志不清 2 小时急诊入院。入院前 2 小时，家属晨起时发现患者大汗淋漓，呼之不醒，遂急送我院。询问家属发现，患者 2 月前开始出现多尿，多饮，多食，体重下降。1 周前到附近诊所测餐后血糖为 17.9mmol/L，诊所医生建议服用中成药“消渴丸”，每天 3 次，每次 10

粒，饭前服用。患者遵医嘱服用药物，上述症状缓解，有夜间饥饿现象，未予重视。既往有高血压病史5年，间断服用降压药物。入院后，急查血糖值为1.9mmol/L。立即予50%葡萄糖60ml静脉推注，并予10%的葡萄糖持续静脉滴注，30分钟后复测血糖8.8mmol/L，患者神志逐渐恢复，能回答简单问题，但感乏力明显，不愿进食，继续卧床休息。每1小时监测血糖。3小时后患者诉头昏，心悸，伴大汗，测末梢血糖值为1.6mmol/L，立即予50%葡萄糖60ml静脉推注，30分钟后上述症状缓解，再次测血糖值为7.7mmol/L。患者反复出现头昏、心悸、大汗等症状，在持续50%葡萄糖60ml+10%葡萄糖250ml静滴及反复50%葡萄糖静推下，每小时监测患者血糖1次，血糖波动在1.2~10.7mmol/L。逐渐恢复饮食，3天后未再出现低血糖症状。以后监测血糖波动在7.8~14.5之间，服用阿卡波糖50mg，每日2次，血糖控制良好出院。

分析：中国老百姓对中成药情有独钟，认为中药的副作用少，安全放心。本例患者服用的“消渴丸”，其主要成分是格列苯脲，每10粒含有2.5mg格列苯脲。格列苯脲属第二代磺脲类药物，为临床上常用的降糖药。据报道，磺脲类药物导致低血糖的发生率为5%~20%，格列苯脲是作用最强、半衰期最长的磺脲类降糖药，其导致低血糖的特点是发生率高、持续时间长、反复发作。本例患者应用格列苯脲后1周出现严重低血糖。因此临床上一一定要从“个体化”的原则出发，合理选择药物，避免严重不良反应的发生。以下几点需引起注意：①加强糖尿病健康宣教，密切观察病情，对老年患者应适当增加监测血糖的次数及时发现病情；②老年患者选用磺脲类降糖药尽量选择半衰期短、蓄积较少的药物。瑞典一项历时12年累计对30345例患者的随访结果表明，在老年人服用长效磺脲类降糖药导致的严重低血糖发生率是2.24/(1000例/年)。而短效制剂是0.75/(1000例/年)；③充分考虑药物间的相互作用，积极预防低血糖的发生；④低血糖一旦确诊，出现昏迷将立即给予静脉推注50%葡萄糖20~40ml。并尽早恢复进食。由于格列本脲的半衰期长达24小时，因此1周内需严密观察以防病情反复。临床上需注意降糖药作用维持时间，以药物的半衰期作为参考，结合病人身体各脏器情况，综合判断。

从以上的案例我们了解到，药物不良反应有些是很难杜绝和预料的，有些是可以避免的。因此，临床上注意合理用药显得尤为重要。

糖皮质激素应用的不良反应及用药中的注意事项

中南大学湘雅三医院 金 萍 莫朝晖

自1948年糖皮质激素首次应用于临床以来，随着其抗炎、免疫抑制等作