

甲状腺功能亢进的药物治疗

在谈到甲状腺功能亢进（简称甲亢）的药物治疗之前，首先简单复习甲亢的发病机理，以便了解治疗的合理基础。

（一）甲亢的发病机理

关于甲亢的发病机理，过去多沿用大脑皮层——内脏相关学说。正常人在大脑皮层的控制和调节下，下视丘所分泌释放的促甲状腺激素释放因子（TRF）通过垂体门脉循环进入垂体，刺激垂体前叶嗜碱性细胞释放促甲状腺激素（TSH）进入血液循环，此激素刺激甲状腺使其组织增生和机能亢进。反之血中甲状腺激素水平增高，直接抑制垂体TSH的释放，可还能抑制下视丘TRF的释放，从而保持下视丘——垂体——甲状腺轴功能的动态平衡。如果在某些因素的影响下，下视丘——垂体——甲状腺轴功能失调，促甲状腺激素分泌过多，就可导致甲亢。近年的研究表明甲亢患者甚至在发病初期，血中TSH水平（生物测定及放射免疫测定）并不增高，相反多数患者TSH水平低到不可测出，其次也有垂体前叶功能减退症患者伴发甲亢的报告。虽然对于这些现象可以有不同的解释，但一般倾向于认为下视丘——垂体——甲状腺轴动态平衡只是正常甲状腺功能的主要生理调节，而不认为大脑皮层——内脏相关学说是甲亢的发病机理。

近年来对于甲亢的发病机理倾向于自身免疫学说。20年前在研究TSH生物测定的过程中，发现甲亢患者血清中存在一种与TSH作用相似但性质不同的物质，以后命名为长效甲状腺刺激素（LATS）。在多数（约2/3）甲亢患者，一些甲亢患者的亲属，及个别桥本氏甲状腺炎患者血清中可以分离出此物质，它能导致甲状腺组织增生，增强其聚碘功能和甲状腺素球蛋白的分解，这些作用与TSH相同，但LATS的作用较TSH缓慢；它的生物半寿期为25天，而TSH的半寿期为30分，它属于7S免疫球蛋白G，作为对甲状腺细胞的某些成分（？微粒体，作为抗原）的抗体而来源于患者的淋巴细胞，它的释放和作用不为

20985/10/0

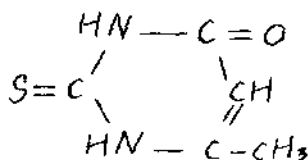
甲状腺激素所抑制，它能够通过胎盘从而解释出生于甲亢患母亲的新生儿甲亢。它没有导致突眼的作用。由于LATS的发现和研究从而提出自身免疫学说。但是这还不是结论，自身免疫作为甲亢的发病机理还没有完全肯定。

(二) 药物治疗

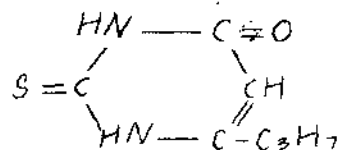
由于对甲亢的发病机理还没有明确的了解，目前对甲亢的治疗即不是抑制垂体的功能，也不是抑制免疫反应，而仅仅是针对甲状腺本身，因此也可以说是症状治疗。目前作为根治的方法有三种：1. 内科治疗，即用药物抑制甲状腺；2. 同位素治疗，用同位素碘的射线能破坏甲状腺组织；3. 外科治疗，用手术切除大部分甲状腺组织（次全切除）。

一、内科治疗

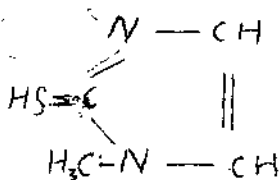
能抑制甲状腺的药物（除同位素外）有抗甲状腺药物，如硫脲类和咪唑类等；离子抑制剂，如过氧酸盐等，和碘化物，如碘化钠、钾。但作为内科治疗临床上主要使用抗甲状腺药物常用的药品有甲基和丙基硫氧嘧啶、他巴唑、甲亢平。它们的分子结构如下：



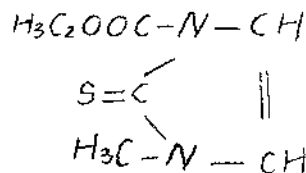
甲基硫氧嘧啶



丙基硫氧嘧啶



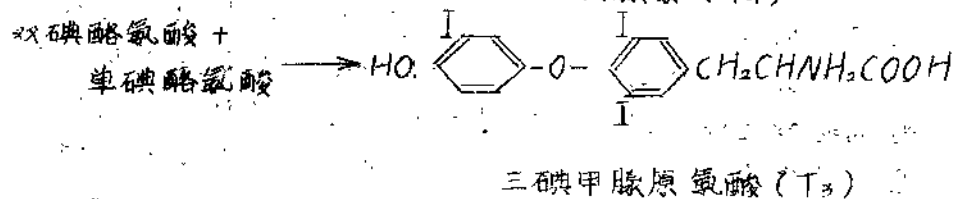
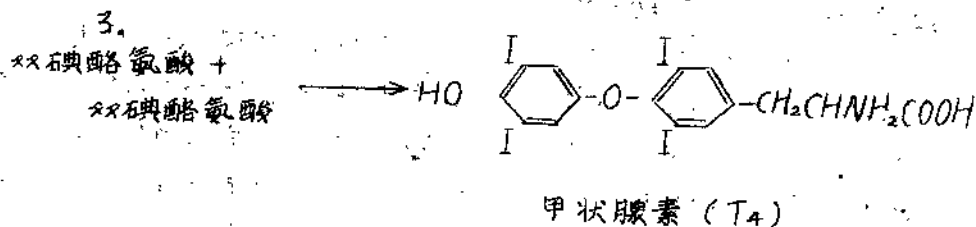
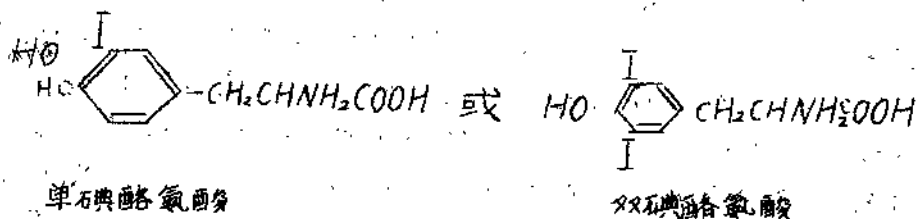
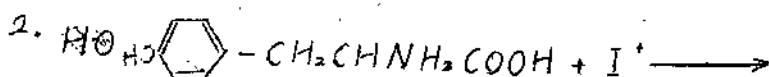
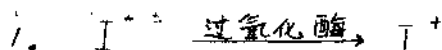
他巴唑



甲亢平

这些药物的胃肠道吸收和体内代谢均较快，口服后约20~30分钟即可达到有效血药浓度，口服他巴唑后约60分钟血药浓

度达最高值，约6小时血浆浓度降低一半，24小时后在血浆内已几乎不能测出，硫氧嘧啶的体内代谢要更快一些，因此服药的间隔时间宜均匀。这些药物能通过胎盘血循环和分泌到乳汁，因此妊娠期妇女患者宜给予尽可能小的维持量，以减少对胎儿甲状腺抑制，哺乳期妇女患者在服药期间不宜哺乳。这类药物的基本作用是在甲状腺内抑制甲状腺激素的合成，它的具体作用环节还不很清楚，可能主要是抑制过氧化酶，酪氨酸加碘和碘（单碘和双碘）酪氨酸的偶联。



但这类药物并不很少抑制甲状腺的聚碘功能，因此甲亢患者于药物治疗后虽已好转甚至完全缓解，仍可保持高吸碘率。同时也不或很少抑制已蓄存在甲状腺内激素的释放，因此在治疗后要经过一个“潜伏期”患者症状才开始好转。

治疗剂量：甲基及丙基硫氧嘧啶，开始剂量300~600毫克/天，维持剂量50~150毫克/天；他巴唑和甲亢平，开始剂量30~60毫克/天，维持剂量5~15毫克/天。个别患者，主要是重症甲亢和巨大甲状腺肿患者需要更大的剂量。

大多数患者于治疗后2~4周内开始好转，如在服抗甲状腺药物前曾用过碘剂，常延迟疗效。达到完全缓解的时限，则因甲亢毒性程度^{轻重}的不同、甲状腺肿大程度和类型的不同，药物抑制是否完全，以及个体差异等因素而不一致。病情完全缓解后即开始逐渐减少剂量，继续用维持量治疗，使患者保持正常功能状态。疗程约为1~2年。在病情完全缓解后如药物剂量过大，因对甲状腺的持续抑制而出现甲状腺功能低下（简称甲低），此时^因垂体促甲状腺激素释放增多，甲状腺肿较前增大，血管杂音增强或再次出现，如剂量过小或甲亢活跃程度增强，也可出现相同的甲状腺体^微改变，但临床表现不同。于维持量治疗期间可同时使用干燥甲状腺片（约60毫克/天）。

在治疗观察病情的过程中，应特别注意突眼^征和甲状腺肿的改变。在治疗过程中多数患者突眼^征无明显改变，少数有些好转，个别患者突眼^征加重甚至明显恶化。对于弥漫性甲状腺肿患者，在治疗初期甲状腺肿常有些增大，此后部分患者（约50%）甲状腺肿又逐渐缩小，血管杂音减弱以至消失；部分患者甲状腺肿无明显改变，个别患者甲状腺肿继续增大，甚至相当迅速增大，对于这些病人，如无禁忌，宜及时转用同位素或手术治疗。突眼和甲状腺肿的变化不一定有一致性关系。如在完全缓解后出现甲状腺肿增大，应考虑药物剂量是否适宜。

这类药物的毒性作用并不多见，主要是皮疹、药物热、粒细胞缺乏症。其中以粒细胞缺乏症最为严重，因此于治疗后应定期复查血常规（开始1~2月每周一次），如发现应立即停药并给予相应的治疗。粒细胞减少可能是粒细胞缺乏症的前驱，如治疗后不久即出现粒细胞减少常导致判断和治疗上的困难，因甲亢患者也可有轻度白细胞减少（4000~5000），粒细胞减少，及相对或绝对淋巴细胞增多（40%~50%）。如白细胞总数大于4000，粒细胞多于50%，一般的可继续用药，但应密切观察

毒性副作用的发生率，%

	总发生率	粒细胞缺乏症
他巴唑	7.1	0.1
甲亢平	1.9	0.8
甲基硫氧嘧啶	13.8	0.5
丙基硫氧嘧啶	3.3	0.4

血象变化的趋向，如低于此水平，宜暂行治疗，并密切观察血象变化的趋向。其他较少见的副作用有关节痛、肌痛、神经炎、黄疸等。

离子抑制剂过氯酸盐(ClO_4^-)、硫氰酸盐(SCN^-)等，其中过氯酸钾曾用于临床。因过氯酸(ClO_4^-)与碘(I^-)的竞争，抑制甲状腺的聚碘和促进甲状腺内碘离子的释出，从而抑制甲状腺功能。应用剂量为750~1000毫克/天，我们的初步印象是它疗效较抗甲状腺药物稍差。此药的临床使用很少，尤其在合併再生障碍性贫血的报道(1962年)后，通常不用于内科治疗。

此外碘化物(如碘化钠或钾)也能抑制甲亢患者的甲状腺功能，并且初期疗效较明显和迅速。以下几个事实——碘治疗后甲状腺内激素和有机碘化合物蓄量增加，疗效速率不能抑制激素合成所解释、动力学分析发现甲状腺 I_2 释放率延迟——说明碘化物主要作用于抑制激素的释放。据估计碘化物的有效剂量约为6毫克/天(不到一滴饱和碘化钾溶液)，临床习惯用量常大许多倍。予治疗后1~2天内病情开始好转，约于10~15天达到最大疗效，症状和体征均有所好转，甲状腺缩小变硬，充血减少，但常不能达到完全缓解，甲亢毒性约降低一半，继续用药往往也不再增强疗效，并可出现治疗“逸脱”。如于抗甲状腺药物前使用碘剂，常明显延长抗甲状腺药物疗效的“潜伏期”。对于病情危急患者，如甲亢合併心力衰竭，则需要使用碘剂治疗，同时使用大剂量抗甲状腺药物。此外碘剂还用于术前准备和治疗甲亢危象。

肾上腺素能神经阻断剂(如利血平、心得安，尤其是后者)

虽然並不影响甲状腺功能，却能减轻甲亢患者的症状，是治疗甲亢的一种主要辅助药物。因儿茶酚胺能增强甲状腺激素的多种作用，甲状腺激素增多又增加儿茶酚胺的产生和减少它在外周组织的分解，血中儿茶酚胺水平增高，促使甲亢症状加重。心得安可减轻由于这个因素的症状加重。在临床上心得安主要用于：1. 作为抗甲状腺药物及同位素治疗的辅助药物，以期较快减轻症状；2. 作为手术和同位素治疗前准备的辅助或主要药物；3. 甲亢危象治疗；4. 用于抑制试验期间，以期预防 T_3 可能导致的心脏并发症。

内科治疗的主要优点是比较安全和对甲状腺功能不造成不可逆转的损害。它的主要缺点是疗程长和复发率高，据一般统计达40—50%。多数复发出现于停药后一年之内。选择适当病例和注意观察治疗过程中某些改变可有助于降低复发率和预计复发的可能性。一般认为具有以下条件者复发率较低：患者年龄轻、病程短、甲状腺肿呈弥漫性且较小、用药后疗效好维持剂量小、在治疗过程中甲状腺肿逐渐缩小、兴奋逐渐减弱以至消失、在疗程中或疗程结束后甲状腺吸 I^{131} 率减为 T_4 （或 T_3 ）所抑制。对于不适宜内科治疗的患者，如果没有禁忌症，宜及时转用同位素或手术治疗。

二、同位素治疗

用同位素碘（ I^{131} ）治疗甲亢迄今已有十余年的历史。这种治疗方法系利用甲亢患者甲状腺的高聚碘功能，同位素碘所释放的 β 射线对甲状腺上皮细胞的破坏，同时 β 射线的穿透性弱，对甲状腺周围组织没有或很少损伤。这种治疗方法简便、安全、疗效也较迅速。当然对于重症患者应用抗甲状腺药物及/或心得安作治疗前准备，以避免诱发危象。因此同位素治疗特别适用于甲亢性心脏病、甲亢合并或伴有其他严重器质性疾患、老年人甲亢、手术后复发等情况患者。妊娠期妇女患者应作为治疗禁忌，因同位素将破坏胎儿甲状腺，也可导致流产。即使在妊娠开始三个月内胎儿甲状腺尚未形成或尚未具有聚碘功能时，同位素治疗也应作为禁忌。哺乳期妇女患者如接受同位素治疗，不应继续哺乳。对于青少年患者，同

位素治疗即使不作为绝对禁忌，也应作为相对禁忌，因同位素射线的致癌作用（甲状腺癌及其他）和导致遗传突变等可能的后果问题，尚未能有明确结论。

I^{131} 的剂量取决于甲状腺肿大的程度、甲状腺的吸碘 I^{131} 率和释放率，一般剂量是每克甲状腺组织接受80微居里 I^{131} ，由于对甲状腺重量的估计不易准确，以及个体对射线敏感性的差别，剂量估计可能不够准确。对于老年、合并甲亢心，较大甲状腺肿等情况的患者剂量可稍偏大，对于年轻、甲状腺肿较小、突眼征较明显等情况的患者剂量偏小。

I^{131} 治疗的疗效较快，于几天至1、2周内即开始好转，大多于1~2月内已有明显效果，不仅症状缓解，而且甲状腺肿也缩小。 I^{131} 的半衰期为8天，于56天内超过99%的射线被吸收，因此一次治疗全部射线吸收效果的时间约为3个月。同位素治疗也存在剂量不足和复发问题，有些患者仅得到暂时好转，尚未达到完全缓解，随后病情又加重；也有些患者虽已完全缓解，但以后又复发。对于这些情况可以保留第二次或多次治疗。

同位素治疗的副作用一般较轻。治疗后1~2周内可出现放射性甲状腺炎，患者感局部疼痛，轻度全身反应和低热。治疗后因甲状腺组织的破坏，大量甲状腺球蛋白及其分解产物进入血流，甲亢毒性可暂时加重，对于重症甲亢或伴有心功能不全患者可能诱发甲亢危象或心力衰竭，于治疗前用抗甲状腺药物治疗作准备可避免发生这种情况。由于 β 射线的穿透性弱，一般不造成甲状腺的损害。

同位素治疗的主要缺点是并发甲状腺功能低下。按一般统计在治疗后1~2年内甲低的发病率为5~15%，以后每年递增约3%，因此累积的发病率就很高，到10年以上甚至可达50%以上。同位素治疗导致远期甲低可能因以下几个原因：1. 遭受的受射线损伤的甲状腺上皮细胞逐渐丧失功能和再生能力。2. 诱发或促进甲状腺自身免疫反应。3. 受射线损伤后甲状腺血液供应逐渐减少。

(三) 治疗方法的选择

治疗甲亢的三种方法(内科、同位素、手术)各有其优缺点、适应症、禁忌症,因此选择治疗方法必须从患者年龄、性别、突眼的程度、甲状腺肿的类型和程度、合併症和併发病、过去治疗的效果以及全身情况等多方面因素来考虑。以下几个方面的条件可供选择时参考。

一、年龄

青春期:主要选择内科治疗,少选择手术,不考虑同位素治疗。

青年:主要选择内科治疗,少选择手术,一般不考虑同位素治疗。

中年:选择倾向性不强,或较多选择同位素治疗。

老年:较多选择同位素治疗,其次为内科治疗,少选择手术。

孕妇:内科治疗,产后再考虑治疗方法的选择。

二、甲状腺肿的类型和大小

结节性:多倾向于选择手术治疗,亦有主张首选同位素治疗。

弥漫性:倾向性不强,参考其他条件。

大:倾向于选择手术治疗。

中:倾向性不强,参考其他条件。

小:多首先选择内科治疗。

三、合併症或伴有其他严重器质性疾患

多选择同位素治疗,其次为内科治疗,包括手术后复发患者。