

·药物与临床·

甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲亢患者甲状腺功能及肝功能指标的影响

徐晨曦

(天津市蓟州区人民医院综合内科,天津 301900)

摘要:目的 分析甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲亢患者甲状腺功能及肝功能指标的影响,为临床用药提供参考。方法 选取 2020 年 3 月-2021 年 3 月收治的 84 例甲亢患者,按照随机数字表法分为甲巯咪唑组与丙硫氧嘧啶组,各 42 例,分别给予甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶口服治疗。比较两组甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、四碘甲状腺原氨酸(FT_4)]、肝功能指标[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)]、肝功能受损情况及不良反应。结果 两组 FT_3 、 FT_4 低于治疗前, TSH 高于治疗前,且甲巯咪唑组 FT_3 、 FT_4 低于丙硫氧嘧啶组, TSH 高于丙硫氧嘧啶组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);丙硫氧嘧啶组 ALT、AST、GGT 高于治疗前,且高于甲巯咪唑组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);甲巯咪唑组治疗前后 ALT、AST、GGT 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);甲巯咪唑组肝损伤率为 4.76%,低于丙硫氧嘧啶组的 19.05%,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶均可有效改善甲亢患者的甲状腺功能,前者效果更佳,且肝损伤毒性更小。

关键词: 甲亢;甲巯咪唑;丙硫氧嘧啶;甲状腺功能;肝功能

中图分类号:R581.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.037

文章编号:1006-1959(2022)08-0147-03

Effect of Methimazole and Propylthiouracil on Thyroid Function and Liver Function in Patients with Hyperthyroidism

XU Chen-xi

(Department of General Medicine, Tianjin Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of methimazole and propylthiouracil on thyroid function and liver function indexes in patients with hyperthyroidism, and to provide reference for clinical medication. **Methods** A total of 84 patients with hyperthyroidism admitted to our hospital from March 2020 to March 2021 were selected and randomly divided into methimazole group and propylthiouracil group, with 42 cases in each group. The thyroid function indexes [thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (FT_3), tetraiodothyronine (FT_4)], liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamine transferase (GGT)], liver function damage and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The levels of FT_3 and FT_4 in the two groups were lower than those before treatment, the level of TSH was higher than that before treatment, the levels of FT_3 and FT_4 in the methimazole group were lower than those in the propylthiouracil group, the level of TSH was higher than that in the propylthiouracil group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT, AST and GGT in the propylthiouracil group were higher than those before treatment, and higher than those in the methimazole group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in ALT, AST and GGT before and after treatment in methimazole group ($P>0.05$). The liver injury rate of methimazole group was 4.76%, which was lower than 19.05% of the propylthiouracil group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Both methimazole and propylthiouracil can effectively improve thyroid function in patients with hyperthyroidism. The former has better effect and less liver injury toxicity. **Key words:** Hyperthyroidism; Methimazole; Propylthiouracil; Thyroid function; Liver function

甲状腺功能亢进(hyperthyroidism)简称甲亢,是由于甲状腺激素合成过多而引起的内分泌疾病,多伴有机体代谢亢进及交感神经兴奋等特点^[1,2],其病因尚不明确。目前,该病多以药物治疗为主,甲巯咪唑(methimazole, MMI)与丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)均是当前常用的抗甲状腺药物,其疗效可靠,药效机制相似^[3,4],但最终效果有所差异。此外,以上药物的毒副作用尚存在一定争议,部分患者在服用 MMI 或 PTU 后可出现一定的肝损伤情况,但关于其肝脏毒性的研究仍未有定论^[5]。本研究结合 2020 年 3 月-2021 年 3 月收治的 84 例甲亢患者临床资料,分析 MMI 与 PTU 对甲亢患者甲状腺功

能及肝功能指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月-2021 年 3 月天津蓟州区人民医院收治的 84 例甲亢患者,按照随机数字表法分为甲巯咪唑组与丙硫氧嘧啶组,各 42 例。甲巯咪唑组男 17 例,女 25 例;年龄 25~59 岁,平均年龄(42.35 ± 3.86)岁;病程 5 个月~3 年,平均病程(1.65 ± 0.75)年。丙硫氧嘧啶组男 19 例,女 23 例;年龄 24~59 岁,平均年龄(42.52 ± 3.79)岁;病程 6 个月~3 年,平均病程(1.57 ± 0.80)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),研究可行。本研究经医院伦理委员会批准,患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合 2016 年美国甲状腺学会制定的甲亢诊断标准^[6];②治疗前肝

作者简介:徐晨曦(1977.7-),女,天津人,本科,主治医师,主要从事糖尿病、甲状腺疾病等内分泌疾病的临床工作

功能正常;③无药物禁忌。排除标准:①存在肝炎病毒感染、自身免疫性肝炎及肝功不全者;②妊娠及哺乳期女性;③恶性肿瘤者;④已接受相关治疗者。

1.3 方法

1.3.1 甲巯咪唑组 给予甲巯咪唑片 [默克制药(江苏)有限公司,国药准字 J20171078,规格:10 mg/片]口服治疗,初始剂量 30 mg/d,后续依病情轻重进行调整,最大剂量 60 mg/d,分次口服,指标正常后减量至 5~10 mg/d,疗程 3 个月。

1.3.2 丙硫氧嘧啶组 采用丙硫氧嘧啶片(精华制药集团股份有限公司,国药准字 H32020795,规格:50 mg/片)口服治疗,初始剂量 300 mg/d,视病情轻重调整在 150~400 mg/d,分次口服,最大剂量 600 mg/d,指标正常后减量至 50~100 mg/d,疗程 3 个月。

1.4 观察指标 比较两组甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、三碘甲腺原氨酸(FT_3)、四碘甲腺原氨酸(FT_4)]、肝功能指标[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)]、肝功能受损情况、治疗期间的不良反应(白细胞减少、皮疹、恶心呕吐)。肝功能受损情况^[7]:①亚临床肝损伤:无肝炎、黄疸表现,ALT 上升 2~3 倍;②轻度肝

损伤:伴有不同程度的肝炎或黄疸表现,ALT 上升>3 倍;③显著肝损伤:伴有明显的肝炎或黄疸表现,ALT>200 U/L。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组甲状腺功能指标比较 两组 FT_3 、 FT_4 水平低于治疗前,TSH 水平高于治疗前,且甲巯咪唑组 FT_3 、 FT_4 水平低于丙硫氧嘧啶组,TSH 高于丙硫氧嘧啶组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较 丙硫氧嘧啶组 ALT、AST、GGT 水平高于治疗前,且高于甲巯咪唑组,差异有统计学意义($P<0.05$);甲巯咪唑组治疗前后 ALT、AST、GGT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组肝功能受损情况比较 甲巯咪唑组肝功能损伤率低于丙硫氧嘧啶组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组 TSH、 FT_3 、 FT_4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TSH(mIU/L)		FT_3 (pmol/L)		FT_4 (pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲巯咪唑组	42	0.20±0.08	2.76±0.54*	71.20±8.56	11.23±5.29*	18.45±6.79	4.35±1.60*
丙硫氧嘧啶组	42	0.22±0.10	2.54±0.42*	71.27±8.63	14.15±6.18*	19.02±6.81	5.46±1.72*
t		1.012	2.084	0.037	2.326	0.384	3.062
P		0.315	0.040	0.970	0.023	0.702	0.003

注:*与治疗前比较, $P<0.05$

表 2 两组 ALT、AST、GGT 水平比较($\bar{x}\pm s$,U/L)

组别	n	ALT		AST		GGT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲巯咪唑组	42	35.62±8.40	37.19±8.66	38.16±8.27	39.07±8.42	37.34±9.15	38.07±9.22
丙硫氧嘧啶组	42	35.65±8.36	45.72±10.04*	38.22±8.35	42.95±9.03*	37.46±9.06	42.45±10.17*
t		0.016	4.169	0.033	2.037	0.060	2.068
P		0.987	0.000	0.974	0.045	0.952	0.042

注:*与治疗前比较, $P<0.05$

表 3 两组肝功能受损情况比较 $[n(\%)]$

组别	n	亚临床肝损伤	轻度肝损伤	显著肝损伤	肝损伤率
甲巯咪唑组	42	2(4.76)	0	0	2(4.76)*
丙硫氧嘧啶组	42	5(11.90)	3(7.14)	0	8(19.05)

注:*与丙硫氧嘧啶组比较, $\chi^2=4.087$, $P<0.05$

表 4 两组不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	n	白细胞减少	皮疹	恶心呕吐	总发生率
甲巯咪唑组	42	1(2.38)	3(7.14)	2(4.76)	6(14.29)*
丙硫氧嘧啶组	42	0	2(4.76)	1(2.38)	3(7.14)

注:*与丙硫氧嘧啶组比较, $\chi^2=1.120$, $P>0.05$

3 讨论

甲亢是由于甲状腺激素分泌过量而导致的代谢亢进现象,目前仍以药物治疗为主,其中 MMI 与 PTU 均是一线治疗药物,其治疗机制基本一致。二者均可有效抑制体内甲状腺过氧化氢酶(TPO)活性,阻止碘离子氧化为活性碘,进而抑制酪氨酸的碘化与偶联,中断 FT_3 、 FT_4 的合成^[8]。此外,MMI 具有一定的免疫抑制作用,可抑制 B 淋巴细胞中抗体的合成,促进抑制性 T 细胞功能的恢复^[9,10]。该药起效快、代谢慢、维持时间长,多用于轻、中度甲亢疾病的治疗。而 PTU 则可阻止外周组织中 T_4 变为 T_3 ,促进血清中 T_3 含量的快速降低^[11,12],多用于重症甲亢及甲亢危象的治疗。以上药物均需长期服用,其疗效有所差别,但毒副作用存在一定争议^[13],其中以药物肝损伤反应最受关注。

本研究结果显示,两组治疗后 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平均有所改善,且甲硫咪唑组优于丙硫氧嘧啶组($P<0.05$),提示 MMI 与 PTU 均可有效改善甲状腺功能,且 MMI 疗效更为显著,这与既往报道^[14-16]一致。分析原因认为,MMI 半衰期及药效持续时间均长于 PTU,且 MMI 在甲状腺内的药物浓度高于 PTU,因而疗效更佳^[17,18]。60%的 PTU 在肝内代谢,其在体内形成的活性代谢产物具有一定的肝毒性,可能与反应代谢物及免疫介导的毒性作用有关,因此可导致肝细胞损伤;而 MMI 多以胆汁淤积为主,其代谢物的 75%~80% 可经尿液排出,肝损伤风险相对较低。另有报道显示^[19],口服 MMI 较 PTU 更易导致肝损伤。关于 MMI 与 PTU 对甲亢患者肝功能影响的结论尚未达成共识。本研究中丙硫氧嘧啶组治疗后 ALT、AST、GGT 明显上升,且高于甲硫咪唑组,差异有统计学意义($P<0.05$),而甲硫咪唑组治疗前后 ALT、AST、GGT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);同时,甲硫咪唑组肝功能损伤率为 4.76%,低于丙硫氧嘧啶组的 19.05%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 PTU 引起的肝损伤风险及肝受损程度大于 MMI,这与符宝林等^[20]的研究结果一致。目前关于此类药物肝损伤的作用机制仍不明确,有待进一步研究。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 MMI 与 PTU 在治疗期间的不良反应风险较为相似。

综上所述,甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶均可有效改善甲亢患者的甲状腺功能,前者效果更佳,且肝损伤毒性更小,临床需结合实际情况选择用药,同时加强患者肝功能的检测。

参考文献:

[1]段然,李静.甲状腺功能亢进症合并肝损害的鉴别诊断和处理[J].中国实用内科杂志,2018,38(10):971-973.

- [2]赵静,段莉莉,李超.甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素水平及肝功能的影响研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(3):282-286.
- [3]钱玉兰,高杰.我院甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶致不良反应 60 例分析[J].中国药房,2016,27(20):2783-2785,2786.
- [4]吴夏茹.甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶应用在甲状腺功能亢进症中的疗效及对肝功能的影响效果[J].吉林医学,2020,41(1):102-103.
- [5]潘春予,黄志荣,曾惠权.甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶治疗甲亢的疗效及安全性研究[J].江西医药,2019,54(11):1385-1387.
- [6]Ross DS,Burch HB,Cooper DS,et al.2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J].Thyroid,2016,26(10):1343-1421.
- [7]刘敏,苏娜,秦舟,等.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能影响的系统评价[J].医药导报,2019,38(7):940-946.
- [8]冯森.丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑在甲亢治疗中的临床疗效对比[J].基层医学论坛,2020,10(1):141-143.
- [9]钱晓娟,边德志,常丽,等.丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症患者肝功能的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(33):75-76.
- [10]张拴胜,李钊.丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进症的临床效果比较[J].吉林医学,2020,11(9):2075-2079.
- [11]刘敏,苏娜,秦舟,等.甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶对照治疗甲亢对血液系统影响的系统评价[J].中国药业,2018,27(19):22-27.
- [12]赖锦斌,邵光,罗毅平.丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑对妊娠合并甲状腺功能亢进症患者肝功能、妊娠结局及新生儿甲状腺功能的影响[J].中国医药科学,2018,15(4):169-172.
- [13]刘红.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶治疗甲亢的疗效及对肝功能影响研究[J].中外医学研究,2018,16(11):113-114.
- [14]Yang H,Cong Y,Wu T,et al.Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines[J].Pharmaceutical Biology,2017,55(1):258.
- [15]白小岗,鹿静,呼双琴,等.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶治疗甲亢的临床疗效和安全性对比研究[J].贵州医药,2017,41(9):945-946.
- [16]沈玉国,全森,王晓剑,等.甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症患者的疗效及对肝功能的影响[J].医学综述,2016,9(5):230-234.
- [17]李玥,刘湘茹,胡德龙.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶治疗甲状腺机能亢进症的疗效比较[J].实用临床医学,2017,18(2):23-24,30.
- [18]陈慧,华文进.甲硫咪唑对甲亢患者甲状腺功能指标及肝功能指标的影响[J].贵州医药,2018,26(10):104-106.
- [19]许杰艺,黎亮,卢雄伟.比较甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症患者肝功能的影响[J].河南外科学杂志,2017,23(6):99-100.
- [20]符宝林,符星.甲硫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[J].药物评价研究,2017,40(4):545-548.

收稿日期:2021-07-04;修回日期:2021-07-20

编辑/肖婷婷