

- 血管病杂志, 2021, 18 (8): 546-574.
- [6] 施磊, 陈赞东, 冷硕, 等. 支架辅助弹簧圈栓塞颅内破裂动脉瘤疗效及安全性分析 [J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19 (1): 22-28.
- [7] 蒋宽, 许文辉, 周志平, 等. 支架辅助栓塞与单纯栓塞治疗颅内动脉瘤的安全性和有效性对比分析 [J]. 中国现代手术学杂志, 2022, 26 (3): 205-210.
- [8] 陈唯实, 徐建基, 邓智峰. 超早期 Neuroform 支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤的疗效及安全性研究 [J]. 海南医学, 2022, 33 (23): 3017-3019.
- [9] 李芳英, 高军, 陈笛, 等. 法舒地尔用于支架辅助弹簧圈栓塞术后治疗脑动脉瘤对患者的恢复效果及血清 Caspase-3、ET-1 水平的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37 (6): 1011-1015.
- [10] 龙建武, 陈金龙, 何雪阳, 等. 超早期支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤的疗效观察 [J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13 (2): 95-99.
- [11] 黄德俊, 孙阳阳, 万定, 等. 颅内破裂动脉瘤血管内介入治疗时机的选择及其对患者预后的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27 (8): 637-639.
- [12] 张亮, 吕明, 李佑祥, 等. 支架辅助栓塞颅内宽颈动脉瘤手术相关出血性与缺血性并发症的危险因素分析 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21 (2): 49-52.
- [13] 陈泽鑫, 蔡洁波, 黄广俊. 不同介入手术治疗时机对颅内动脉瘤患者完全栓塞率和预后的效果评价 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (4): 240-242, 246.
- [14] 曾光, 洪明, 徐岩, 等. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血不同时机开颅手术及血管内治疗的疗效及预后因素分析 [J]. 河北医学, 2017, 23 (1): 63-65.
- [15] 张淇, 胡志源. 不同手术时机血管内介入栓塞治疗颅内动脉瘤临床疗效及预后相关因素分析 [J]. 临床荟萃, 2016, 31 (9): 990-993.

[文章编号] 1007-0893(2023)20-0085-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.20.026

甲硫咪唑联合低剂量地塞米松对甲状腺功能亢进合并肝功能损伤的疗效

黄晓燕 吴焱晖 林巧明

(泉州市第一医院, 福建 泉州 362000)

[摘要] 目的: 比较甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者行甲硫咪唑联合常规剂量与低剂量地塞米松的治疗效果及对肝功能影响。方法: 选取 2021 年 5 月至 2023 年 4 月于泉州市第一医院治疗的 79 例甲状腺功能亢进患者, 随机将患者分为对照组 (40 例) 和观察组 (39 例)。对照组患者采用常规剂量地塞米松+甲硫咪唑治疗, 观察组采用低剂量地塞米松+甲硫咪唑治疗, 两组患者均持续治疗 12 周。比较两组患者的甲状腺激素水平、肝功能指标、临床疗效、肝功能损伤进展发生率。结果: 治疗后, 两组患者血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺素原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者的血清碱性磷酸酶 (ALP)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 水平均显著低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组患者治疗后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者的临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间, 观察组患者的肝功能损伤进展发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 相较常规剂量地塞米松, 小剂量地塞米松联合甲硫咪唑对甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者的肝功能影响较小, 可保障患者临床治疗有效性, 可酌情选择应用。

[关键词] 甲状腺功能亢进; 肝功能损伤; 甲硫咪唑; 低剂量地塞米松

[中图分类号] R 581.1 **[文献标识码]** B

甲状腺功能亢进是临床常见内分泌系统疾病, 以女性为主要发病人群^[1], 可由甲状腺激素分泌水平亢进诱发全身性症状表现, 以血液系统、肝脏为主要累及系统^[2]。受甲状腺功能亢进治疗难度大、病程迁延因素影响, 患

[收稿日期] 2023-08-21

[作者简介] 黄晓燕, 女, 住院医师, 主要研究方向是内分泌疾病。

者发病期间可由周身病理损伤累积出现多类合并症，如肝功能损伤、心脏病、肢体麻痹、高血压等，损害患者临床基础健康^[3]。肝功能损伤作为甲状腺功能亢进患者常见的合并症，会增加不良预后的风险，威胁患者生命安全^[4]。相关临床研究^[5]指出，常规甲状腺功能亢进治疗、保肝治疗的联合应用虽可起到一定的病情缓解作用，但疗效有限，或可联合免疫抑制剂优化临床肝功能的疗效，而受免疫抑制剂长期用药的毒副反应风险影响，临床中对免疫抑制剂联合治疗时的剂量存在较多争议，应兼顾患者临床治疗的有效性和安全性，合理选择治疗剂量^[6]。基于此，本研究旨在比较甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者行甲硫咪唑联合常规剂量与低剂量地塞米松的治疗效果及对肝功能影响，详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2023 年 4 月于泉州市第一医院治疗的 79 例甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者，随机将患者分为对照组（40 例）和观察组（39 例）。对照组患者中，男性 11 例，女性 29 例，平均年龄 (42.36 ± 7.52) 岁，甲状腺功能亢进病程平均 (3.64 ± 1.05) 年；观察组患者中，男性 10 例，女性 29 例，平均年龄 (42.35 ± 7.58) 岁，甲状腺功能亢进病程平均 (3.62 ± 1.07) 年。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 $(P > 0.05)$ ，具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 患者均符合《甲状腺功能亢进基层诊疗指南（2019 版）》^[7]中甲状腺功能亢进以及合并肝功能损伤诊断标准；(2) 患者年龄 ≥ 18 岁；(3) 患者认知功能健全，能配合本研究；(4) 患者对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 重度甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者；(2) 合并多类甲状腺功能亢进合并症或原发性肝病、免疫系统疾病患者；(3) 确认行甲状腺亢进手术治疗患者；(4) 临床资料缺损者、脱退研究或失访患者。

1.3 方法

两组患者均接受保肝治疗、 β 受体阻滞剂等基础治疗，在此基础上配合本研究的用药方案。

1.3.1 甲硫咪唑 甲硫咪唑（德国 Merck KGaA，批准文号 H20120405）的用法用量为：餐后口服，起始剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第 5 周起下调治疗剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第 9 周起下调治疗剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗 4 周为 1 个疗程，共治疗 3 个疗程。

1.3.2 地塞米松 地塞米松（天津太平洋制药有限公

司，国药准字 H12020293）的用法用量为：(1) 对照组患者起始剂量为 $0.75 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续治疗 4 周后依据复查情况下调至维持剂量 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ；(2) 观察组患者起始剂量为 $0.75 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续治疗 4 周后依据复查情况下调至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗 4 周为 1 个疗程，共治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标

比较两组患者治疗前后的甲状腺激素水平、肝功能指标、治疗效果、肝功能损伤进展发生率。

1.4.1 甲状腺激素水平 比较两组患者治疗前后甲状腺激素水平，分别于治疗前及治疗 12 周后抽取患者晨间空腹外周静脉血送实验室，采用放射免疫法进行血清游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）检测，采用酶联免疫法进行促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）检测。

1.4.2 肝功能指标 比较两组患者治疗前后的肝功能指标，分别于治疗前及治疗 12 周后抽取患者晨间空腹外周静脉血送实验室，采用全自动生化分析仪及配套试剂盒进行血清谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）及碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）检测。

1.4.3 临床疗效 评价标准如下，显效：持续治疗 12 周后，患者 FT3、FT4 比治疗前下降 $\geq 30\%$ ，TSH 比治疗前升高 $\geq 30\%$ ，且 AST、ALT、ALP 改善 $\geq 40\%$ ；有效：持续治疗 12 周后，患者 FT3、FT4 比治疗前下降 $10\% \sim 29\%$ ，TSH 比治疗前升高 $10\% \sim 29\%$ ，且 AST、ALT、ALP 改善 $20\% \sim 39\%$ ；无效：未达上述疗效评价标准者。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 肝功能损伤进展发生率 评价标准如下，轻度：持续治疗 12 周后，患者 AST、ALT、ALP 比治疗前升高 $5\% \sim 15\%$ ；中度：持续治疗 12 周后，患者的 AST、ALT、ALP 比治疗前升高 $16\% \sim 30\%$ ；重度：持续治疗 12 周后，患者 AST、ALT、ALP 比治疗前升高 $> 30\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的甲状腺激素水平比较 治疗后，两组患者血清 TSH 水平均较治疗前升高，FT3、FT4 水平均较治疗前下降，差异均具有统计学意义 $(P < 0.05)$ ；两组患者治疗前后血清 TSH、FT3、FT4 水平比较，差异均无统计学意义 $(P > 0.05)$ ，见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的 TSH、FT3、FT4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TSH /mIU·L ⁻¹	FT3 /pmol·L ⁻¹	FT4 /pmol·L ⁻¹
对照组	40	治疗前	1.63 ± 0.72	8.74 ± 1.39	19.84 ± 1.39
		治疗后	2.74 ± 0.65 ^a	6.21 ± 1.36 ^a	16.12 ± 1.21 ^a
观察组	39	治疗前	1.65 ± 0.73	8.75 ± 1.45	19.85 ± 1.35
		治疗后	2.68 ± 0.74 ^a	6.32 ± 1.41 ^a	16.27 ± 1.39 ^a

注: TSH 一促甲状腺激素、FT3 一游离三碘甲状腺素原氨酸、FT4 一游离甲状腺素。

注: 与同组治疗前比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后的肝功能指标比较

两组患者治疗前的血清 ALP、ALT、AST 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 两组患者的血清 ALP、ALT、AST 水平较治疗前均降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 较同期对照组差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的 ALP、ALT、AST 比较

($\bar{x} \pm s$, IU·L⁻¹)

组别	n	时间	ALP	ALT	AST
对照组	40	治疗前	128.54 ± 16.32	51.35 ± 9.42	59.51 ± 11.36
		治疗后	118.45 ± 16.32 ^b	38.72 ± 7.25 ^b	45.08 ± 10.14 ^b
观察组	39	治疗前	128.52 ± 17.31	51.32 ± 9.45	59.38 ± 11.44
		治疗后	113.41 ± 16.32 ^b	36.29 ± 6.48 ^b	41.89 ± 10.25 ^b

注: ALP 一血清碱性磷酸酶、ALT 一谷丙转氨酶、AST 一谷草转氨酶。

注: 与同组治疗前比较, ^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者的临床疗效比较

对照组患者临床总有效率为 95.00%, 观察组为 94.87%, 组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者的临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	19(47.50)	19(47.50)	2(5.00)	38(95.00)
观察组	39	17(43.59)	20(51.28)	2(5.13)	37(94.87)

2.4 两组患者肝功能损伤进展发生率比较

治疗期间, 观察组患者肝功能损伤进展发生率为 5.13%, 低于对照组的 20.00%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 4。

表 4 两组患者肝功能损伤进展发生率比较 [n(%)]

组别	n	轻度	中度	重度	总发生
对照组	40	6(15.00)	1(2.50)	1(2.50)	8(20.00)
观察组	39	2(5.13)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.13) ^c

注: 与对照组比较, ^c*P* < 0.05。

3 讨论

甲状腺功能亢进作为临床常见内分泌系统疾病, 发病机制复杂, 患者可出现明显甲状腺激素分泌亢进表现, 并可在甲状腺激素作用于全身后引发临床综合征表现,

如周围神经、消化系统功能亢进, 代谢亢进等表现^[8], 且可对上述器官系统功能产生病理性损害, 影响患者基础健康。而相关病理性损害进展后可导致远期甲状腺功能亢进性高血压、肝功能损伤等合并症的出现, 严重者可发生甲状腺功能亢进危象, 威胁生命安全, 故需要在临床治疗中积极采取措施控制患者病情进展, 改善临床预后^[9]。

肝功能损伤是常见甲状腺功能亢进的合并症, 临床表现多样, 患者起病早期多无明显症状, 实验室检查仅可检出转氨酶的异常升高, 肝功能损伤的病情随甲状腺功能亢进病情的延续呈持续性进展趋势, 患者晚期可见严重肝功能异常、胆汁淤积性黄疸等表现, 部分患者可发生急性肝衰竭。相关临床研究^[10]指出, 甲状腺功能亢进合并肝功能损伤发病机制复杂, 以甲状腺功能亢进所致机体高代谢状态下肝脏组织缺氧、功能障碍, 甲状腺激素水平高所致肝细胞直接损伤、肝内多类代谢酶活性影响, 免疫介导所致肝细胞损伤或(和)甲状腺功能亢进治疗药物的药物性肝功能损伤为主要发病机制, 应在甲状腺功能亢进患者早期肝功能异常检出时积极开展保肝治疗, 以改善患者临床预后。

甲硫咪唑是临床主要抗甲状腺药物, 可在服药后由作用成分在甲状腺内抑制过氧化物酶活性后, 阻断活性碘形成机制, 经阻断酪氨酸碘化过程及缩合反应后, 抑制甲状腺内 FT3、FT4 合成, 从而纠正甲状腺分泌功能^[11]。而对于合并甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者而言, 单一抗甲状腺治疗的实施, 虽可有效延缓患者肝功能损伤进展, 但护肝效果有限, 应积极开展临床联合治疗, 完善临床治疗效果。相关研究^[12]指出, 免疫抑制剂的联合治疗对甲状腺功能亢进合并症肝功能损伤患者的肝功能维护、改善作用显著, 可在常规甲状腺功能亢进药物治疗基础上, 选择适宜免疫抑制剂治疗, 但应确保在安全基础上实现对患者病情的积极联合治疗。且临床研究指出^[13], 患者自身免疫机制与甲状腺功能亢进的产生或存在密切相关性, 且可诱导甲状腺功能亢进状进展, 在甲状腺功能亢进合并肝功能损伤发生机制中具有参与性, 故实施免疫抑制剂治疗可在调节患者免疫系统功能后, 辅助控制甲状腺功能亢进、肝功能损伤合并症进展, 积极维护肝功能, 优化临床预后质量。

本研究结果表明: 治疗 12 周后, 两组患者的血清 TSH、FT3、FT4 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 该结果与甲硫咪唑的效果相关, 患者均接受甲硫咪唑甲状腺功能亢进抑制治疗, 故均可在治疗周期内起到较好甲状腺激素水平调节作用; 观察组患者的血清 ALP、ALT、AST 水平较治疗前明显降低, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 与同期对照组比较, 差异无统计学意义

($P > 0.05$)。免疫抑制剂是甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者临床主要联合治疗药物,可起到一定肝功能损伤纠正作用,优化保肝效果,在地塞米松临床联合用药中,其可在用药后积极释放甾体激素,发挥快速、非特异性抗炎作用,并可与细胞内糖皮质激素诱导的热休克蛋白结合形成相关复合物进入细胞核,加强人体抗炎细胞因子基因转录水平,诱发炎症细胞凋亡,以实现对患者肝细胞损害的积极纠正,维持肝实质健康质量。但在地塞米松临床用药中发现,药物成分需在经肝脏转化为氢化可的松后,发挥临床治疗效果,且长期用药同样存在一定药物毒副作用风险,或可在长期用药后加重患者肝功能损伤进展^[14]。本研究结果还表明:两组患者临床总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗期间,观察组患者肝功能损伤进展发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。基于此,笔者认为低剂量地塞米松的联合应用对甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者病情同样具有确切缓解效果,且对肝功能影响性较低,但对甲状腺功能亢进辅助控制效果有限,或可在经常规剂量治疗确认患者病情稳定后,在维持治疗剂量基础上,依据患者肝功能损伤进展个体化调整治疗剂量,保障治疗有效性、安全性。除上述药物治疗措施外,对已合并严重肝功能异常、胆汁淤积性黄疸表现者,应积极介入人工肝支持系统治疗,综合调节患者机体血清胆红素、黄疸症状及机体高代谢状态,降低肝功能衰竭风险^[15]。

综上所述,相较常规剂量地塞米松,小剂量地塞米松联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进合并肝功能损伤患者的肝功能影响较小,可保障患者临床治疗有效性,可酌情选择应用。

[参考文献]

[1] 高利. 甲巯咪唑联合地塞米松对甲亢合并症患者甲状腺素及肝功能的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(10): 1236-1237.
 [2] 凡中霞, 范若鑫, 杨春兴, 等. 地塞米松联合用药方案在原发性甲状腺功能亢进患者术前准备中的临床实践经验[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(3): 345-347.

[3] 李岩, 程时武, 李爽. 甲巯咪唑诱发粒细胞缺乏及噬血细胞综合征一例报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(11): 1017-1019.
 [4] POLAMAUNG W, KONGKIT J, YIMNOI P, et al. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis triggered by dexamethasone administration [J]. Acta Medica, 2020, 63(2): 91-93.
 [5] 张晓懿, 朱静, 张子文, 等. 传统中药联合 131I 治疗 Graves 甲亢疗效评价[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 360-364.
 [6] 曹真虎, 陈青. 甲亢与血皮质醇和促肾上腺皮质激素含量水平的研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 24-27.
 [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1129-1135.
 [8] 曹晓琳, 曾维新, 李大伟. 硫辛酸联合甲巯咪唑片治疗甲亢的疗效及对患者骨代谢和氧化应激的影响[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(6): 831-834.
 [9] 裴薇, 丁娇. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲亢患者 TSH、FT4、FT3 水平的影响及安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(4): 220-222.
 [10] BODE H, IVENS B, BSCHOR T, et al. Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis [J]. Translational Psychiatry, 2022, 12(1): 362.
 [11] 茅江峰, 伍学焱. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症的临床问题探讨[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(5): 311-314.
 [12] DESHMUKH H, PAPAGEORGIOU M, AYE M, et al. Hyperthyroidism and bone mineral density: Dissecting the causal association with Mendelian randomization analysis [J]. Clinical endocrinology, 2021, 94(1): 119-127.
 [13] 智冰清, 赵秋菊, 侯杰军, 等. 甲亢平消丸联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(14): 1571-1574.
 [14] 李妮滕, 叶茂, 张金红. 疏肝益气养营汤辅助西药治疗肝郁阴虚型甲亢伴失眠临床疗效及对中医证候积分和甲状腺激素的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 144-146.
 [15] 王笑雄, 王小霞, 郭镡, 等. 醋酸泼尼松+环磷酰胺治疗甲亢合并突眼的临床疗效及血清 TRAb、IL-1 变化研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 187-190.