

• 甲状腺疾病专栏 •

碳酸锂对甲状腺功能和形态的影响

陈堃 陈国芳 郑仁东 刘超

【摘要】 碳酸锂是用于治疗急性躁狂症,单向或双向抑郁以及预防精神障碍的基础药物。治疗中发现碳酸锂可影响甲状腺激素水平及甲状腺大小,患者可出现临床或者亚临床甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症以及甲状腺肿大等不良反应,在长期使用过程中主要易造成甲状腺功能减退症及甲状腺肿大,其原理可能涉及锂抑制甲状腺激素的合成和释放等,但目前发病率和机制尚未完全明确,值得进一步研究和关注。

【关键词】 锂治疗;甲状腺异常;甲状腺功能减退症;甲状腺功能亢进症;甲状腺肿

Effects of carbonate lithium therapy on morphology and function of thyroid gland Chen Kun, Chen Guofang, Zheng Rendong, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Lithium is a fundamental drug used in the management of acute mania, unipolar and bipolar depression and prophylaxis of bipolar disorders. It has been proved that lithium treatment may affect thyroid hormone levels and thyroid size, resulting in clinical or subclinical hypothyroidism, hyperthyroidism, goiter and so on. Hypothyroidism and goiter are the major adverse effects in long-term use of lithium. The mechanism may involve the inhibition of lithium on the synthesis and release of thyroid hormone, but the precise prevalence and pathogenesis are not clear. More attention should be paid to the relationship between carbonate lithium therapy and thyroid disorders.

【Key words】 Lithium therapy; Thyroid abnormalities; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Goiter

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 248-249)

碳酸锂自 20 世纪 40 年代起被广泛用于治疗精神性疾病,主要用于躁狂症,对躁狂抑郁交替发作的双相情感精神障碍有很好的治疗和预防作用,对反复发作的抑郁症也有一定疗效^[1]。在治疗精神疾病的过程中,研究者发现该药能够影响甲状腺激素水平和甲状腺大小,造成患者临床或者亚临床甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺功能亢进症(甲亢)以及甲状腺肿大等不良反应^[2]。本文简要介绍碳酸锂对甲状腺功能和形态的影响及相应处理。

1 碳酸锂对甲状腺功能的影响

1.1 甲减和亚临床甲减 现有资料显示,甲减和亚临床甲减是碳酸锂治疗过程中最常见的不良反应,各家报道的发生率不尽相同(0~52%)。早在 1973 年,Emerson 等^[3]就观察到临床和亚临床甲减的发生

率为 14%。在包括 16 篇研究 4 681 例患者的综述中报道甲减发病率为 3.4%(0~23.3%)。近年来 Kirov 等^[4]对 115 名男性和 159 名女性进行长时间锂治疗的横断面研究显示,甲减的发病率为 10.3%,女性患者比男性患者发病率高(27.17% vs. 4.35%)。Johnston^[5]进行的包括 718 例患者的回顾性研究中也发现,临床甲减的发病率为 10.3%,女性患者明显高于男性患者(14% vs. 4.5%),女性甲减的年发病率为 2.17%,男性为 0.68%。不同的发病率可能与地区人群、检测指标定义以及基础甲状腺自身免疫状况的差异有关。

碳酸锂引起甲减的机制尚不明确,目前认为,锂可被甲状腺细胞浓聚,在多个环节中影响甲状腺激素的合成,且与锂离子抑制甲状腺释放甲状腺激素的作用有关^[2]。锂盐能降低甲状腺内腺苷酸环化酶的活性,抑制碘化酪氨酸的耦联,改变甲状腺球蛋白分子结构,阻断促甲状腺激素(TSH)经 cAMP 途径对甲状腺滤泡上皮细胞的兴奋作用,抑制环磷酸腺苷的效应,从而抑制甲状腺激素的合成。另外,这

类药物还可以阻止甲状腺释放碘化物和甲状腺激素,使血清甲状腺激素水平下降^[6]。

研究发现,锂引起的甲减在女性、年龄大于 50 岁、有甲状腺疾病家族史及存在甲状腺自身抗体患者中发病率较高,鉴于如此高的发生率,有必要在锂治疗前评估患者的甲状腺功能、大小、抗体情况及家族史。个别报道认为,在使用碳酸锂最初几个月即可发生甲减,但最常出现甲减的平均时间为 18 个月,故建议用药期间至少每 3 到 4 个月复查一次甲状腺功能,如出现甲减,左旋甲状腺素片替代治疗可取得较好疗效^[7]。

1.2 甲亢及甲状腺毒症 相对于甲减,长时间锂治疗引起的甲亢及甲状腺毒症发病率很低。Kirov^[8]在一项 209 例使用锂治疗精神障碍患者的回顾性研究中发现,治疗后只有 2 例患者出现甲状腺毒症症状。另一项横断面研究中,平均接受 80 个月锂治疗的 111 例男性中 2 例出现甲状腺毒症,平均接受 73.3 个月锂治疗的 152 例女性中 6 例出现甲状腺毒症^[4]。Bocchetta 等^[9]对 150 例长期锂治疗患者 15 年随访中只发现 1 例出现甲亢症状。这些都提示锂诱导甲亢发生率极低。

现认为锂诱导甲亢的主要原因是引起短暂的无痛性甲状腺炎。有研究表明,锂和肉芽肿性甲状腺炎、淋巴细胞性甲状腺炎及非特异性甲状腺炎相关^[10]。一个单中心报道其随访的长期锂治疗出现甲状腺毒症 23 例患者中,9 例伴有无痛性甲状腺炎^[11]。除认为无痛性甲状腺炎可能是锂对甲状腺的直接毒性作用,还有学者提出,甲亢与锂诱导产生甲状腺自身免疫反应和产生自身抗体相关。Wilson 等^[12]观察发现,锂治疗患者甲状腺自身抗体存在率为 20%,而非锂治疗只有 7.5%,基础研究表明,锂可以增加体内 B 淋巴细胞的活性,且降低对细胞毒性 T 淋巴细胞的抑制率,从而证明锂诱导了易感人群的甲状腺自身免疫反应。

2 碳酸锂对甲状腺形态的影响

2.1 甲状腺肿 在接受锂治疗的患者中甲状腺肿大较为常见,表现为弥漫性或者非柔软的颈部肿胀。因为所处地区环境,检测方法和其他因素,其报道的发生率并不相同,范围在 0~60%^[7]。Schou 等^[13]观察发现,330 例躁狂抑郁症长期接受锂治疗的患者中,12 例(3.6%)出现甲状腺肿,计算的年发病率为 4%,而正常健康人群为 1%。Bocchetta 等^[14]研究 150 例锂治疗患者,可看见及临床可触及的甲状腺肿发生率为 51%。多数研究报道甲状腺肿大是弥漫性

的,轻度增大,甲状腺超声显示是正常回声。超声检查对于筛查甲状腺肿和甲状腺功能异常是一个简单、便宜和敏感的方法。德国一项包括 96 例长期服锂制剂患者横断面研究显示,发生甲状腺肿者 53 例(55%),对照组为 19 例(20%)。在这项研究中,甲状腺超声筛查出甲状腺肿的发生率比临床触诊高很多($P < 0.01$)^[15]。

一般认为发生甲状腺肿的原因是锂抑制甲状腺激素的合成和释放,可能与 Wolff-Chaikoff 效应(碘阻断效应)类似。锂使甲状腺细胞内获得碘含量增加,细胞内高碘抑制甲状腺激素的释放,经过一段时间后,甲状腺滤泡高度扩张,滤泡腔明显肿大,滤泡内胶质明显增多,导致甲状腺肿大的发生^[16]。但是 Rao 等^[17]提出,锂具有直接刺激甲状腺细胞增殖的作用,从而导致甲状腺肿大。

甲状腺肿治疗和正常人群类似,常用左旋甲状腺素片抑制治疗,其适合剂量为血清 TSH 不被完全抑制且 T_3 和 T_4 在正常范围,血清 T_4 偶尔可超过正常上限但 T_3 不高。因为甲状腺组织纤维化的改变,甲状腺激素治疗对于长期的甲状腺肿通常效果不佳,当 T_4 治疗不能缩小甲状腺体积或者颈部压迫症状明显,即应行手术治疗^[15]。

2.2 甲状腺肿瘤 甲状腺恶性肿瘤发病率较低,不同地区、种族和性别其发病率不同。Bocchetta 等^[18]在一项使用锂治疗 6 年的随访研究中发现,女性甲状腺良性结节的比例为 47%,男性为 24%,未发现甲状腺癌患者,认为锂与甲状腺恶性肿瘤发生无关。目前也没有其他证据显示锂会使甲状腺癌发病率升高。

3 总结和展望

碳酸锂是治疗精神障碍患者一种有效和关键的药物,在长期使用过程中易出现甲减和甲状腺肿,甲亢症状罕见,甲状腺癌未见,伴随的甲状腺功能异常等临床问题提醒患者需定期监测甲状腺功能,发现不良反应应及时处理,酌情调整药物。另一方面,锂诱导甲减的作用使其在临床上可作为治疗甲亢的辅助药物,且已有报道联合 ^{131}I 治疗可减少放射碘的用量,增加甲亢的治愈率。目前,这方面的研究较少,其有效性和安全性值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71

- increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4464-4472.
- [15] 王增芳, 胡吉英, 王萍萍, 等. 甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的 meta 分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 5(5):257-261.
- [16] Cleary-Goldman JJ, McClain MR. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1):58-62.
- [17] 徐艳红, 吴艺捷, 罗越, 等. 孕妇血清甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5):377-381.
- [18] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5):605-619.
- [19] 李晨阳, 关海霞, 李玉妹, 等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(2):99-102.
- [20] Jaén Díaz JJ, López De Castro F, Cordero García B, et al. Incidence of postpartum thyroiditis and study of possible associated factors [J]. *Med Clin (Barc)*, 2009, 132(15):569-573.
- [21] Potluková E, Limanová Z. The rule of complement in autoimmune thyroid disorders [J]. *Cas lek Cesk*, 2007, 146:210-214.
- [22] Teng D, Li C, Teng Y, et al. Dynamic changes of IgG subtypes of thyroid peroxidase antibody in patients with postpartum thyroiditis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69(1):24-29.
- [23] Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(6):825-829.
- [24] 李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期妇女亚临床甲状腺异常对后代智力发育影响的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(6):601-604.
- [25] Wasserman EE, Pillion JP, Duggan A, et al. Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(5):525-530.
- [26] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study [J]. *Thyroid*, 2012, 22(2):178-186.
- [27] Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, et al. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74(4):265-273.
- [28] Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, et al. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(3):536-540.
- [29] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of Selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4):1263-1268.
- [30] Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of Selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2008, 18(1):7-12.

(收稿日期:2014-04-15)

(上接第 249 页)

- (8):1055-1060.
- [2] Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities [J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, 2:23.
- [3] Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving Lithium carbonate [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 36(2):338-346.
- [4] Kirov G, Tredget J, John R, et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients [J]. *J Affect Disord*, 2005, 87(2-3):313-317.
- [5] Johnston AE. Risk factors-lithium-associated clinical hypothyroidism [J]. *Br J Psychiatry*, 1999, 175:336-339.
- [6] Lazarus JH. Lithium and thyroid [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):723-733.
- [7] Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*, 2011, 2011:306367.
- [8] Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients [J]. *J Affect Disord*, 1998, 50(1):33-40.
- [9] Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in Lithium patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(5):363-366.
- [10] Miller KK, Daniels GH. Association between Lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(4):501-508.
- [11] Brownlie B, Turner J. Lithium associated thyrotoxicosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(3):402-403.
- [12] Wilson R, McKillop JH, Crockett GT, et al. The effect of Lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34(5):357-361.
- [13] Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, et al. Occurrence of goitre during Lithium treatment [J]. *Br Med J*, 1968, 3(5620):710-713.
- [14] Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, et al. Thyroid abnormalities during Lithium treatment [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 83:193-198.
- [15] Bauer M, Blumentritt H, Finke R, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders [J]. *J Affect Disord*, 2007, 104(1-3):45-51.
- [16] Barbesino G. Drugs affecting thyroid function [J]. *Thyroid*, 2010, 20(7):763-770.
- [17] Rao AS, Kremenevskaja N, Resch J, et al. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(6):929-938.
- [18] Bocchetta A, Cherchi A, Loviselli A, et al. Six-year follow-up of thyroid function during Lithium treatment [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 94(1):45-48.

(收稿日期:2014-02-10)