

• 甲状腺疾病专栏 •

药物对甲状腺功能及检测的影响

杨奕 章秋 邓大同

【摘要】 随着越来越多新型药物在临床上的相继应用,人们发现许多药物在治疗疾病的同时也对甲状腺功能或甲状腺激素的检测产生影响。其中引起甲状腺功能异常的药物种类繁多,影响机制不同,临床表现不一。某些药物会影响垂体-甲状腺轴的激素分泌,还有一些药物会直接导致甲状腺功能紊乱或诱发甲状腺自身免疫性疾病。所以在临床工作中遇到甲状腺功能异常,首先考虑是否有药物的干扰作用是很有必要的。

【关键词】 药物;甲状腺功能亢进;甲状腺功能减退;甲状腺功能检测

Effects of drugs on thyroid function and its detection Yang Yi, Zhang Qiu, Deng Datong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China
Corresponding author: Deng Datong, Email: dengdatong69@163.com

【Abstract】 With the widespread application of new drugs in the clinical practice, people have come to realize that these drugs not only are effective in the treatment of thyroid disorder but also can affect thyroid function or thyroid hormone testing. There are a great number of drugs that are able to cause thyroid diseases; however, the mechanisms and clinical features vary greatly. Some medicines influence the secretion of the hormones produced by pituitary-thyroid axis, and some other drugs can directly lead to thyroid dysfunction or induce autoimmune thyroid diseases. Therefore, during the clinical practice, it is a priority to consider whether there is interference from the drugs when we treat thyroid dysfunction.

【Key words】 Drug; Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Thyroid function tests

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 250-252)

在过去的几十年里,临床医生一直在探寻通过各种手段提高检测促甲状腺激素(TSH)、总甲状腺激素和游离 T_4 (FT_4)的准确性、可靠性以及敏感性,辅助性的检测手段诸如颈部超声以及放射性碘摄取率测定等,使得检测甲状腺功能障碍的解剖学和生理学改变成为可能。与此同时,随着临床新药的不断出现,有些药物在治疗疾病的同时也对甲状腺功能产生了副作用甚至影响甲状腺功能的检测,本文对上述两类药物综述如下。

1 影响甲状腺功能的药物

1.1 胺碘酮 胺碘酮是抗心律失常的有效药物,尤其适用于持续性室性心动过速、心室颤动、心房颤动的患者。胺碘酮的使用常常会引起潜在的全身多器官受损,如肺纤维化、胃肠道不适、眼部及皮肤疾病、神经系统紊乱以及甲状腺功能受累^[1]。胺碘酮被推出不久,就因其引起甲状腺功能异常而受到关注。甲状腺功能的异常往往会引起一系列临床症状及体征,但最具特点的是其对心脏及心血管系统的影响,虽然甲状腺功能亢进症(甲亢)引起的全身症状及

体征的变化较甲状腺功能减退症(甲减)明显,但如果两者长期未经正规治疗,均会导致心功能异常^[2]。

1.1.1 胺碘酮所致甲减(AIH) 对于合并有甲状腺结节及甲状腺自身抗体阳性的患者,发生 AIH 的风险明显上升,女性患者多于男性(女:男为 1.5:1)。有报道指出,有甲状腺自身抗体阳性的女性患者发生 AIH 的风险是甲状腺自身抗体阳性男性患者的 14 倍^[1]。在甲状腺激素生物合成过程中,碘被甲状腺滤泡上皮细胞摄取再被甲状腺过氧化物酶氧化成活性碘,随后被酪氨酸有机化。胺碘酮导致甲状腺滤泡上皮细胞中碘增加,从而抑制甲状腺的聚碘作用及甲状腺激素的合成、释放,即 Wolff-Chaikoff 效应,一般会持续 2~14 d,随后甲状腺滤泡上皮细胞摄取碘的过程恢复正常,即 Wolff-Chaikoff 效应的逃逸现象^[3]。对于具有潜在甲状腺疾病的患者,胺碘酮会干扰 Wolff-Chaikoff 效应逃逸现象,导致甲状腺激素合成及释放的减少,TSH 水平持续性升高,甲状腺体积发生代偿性增大,最终发展成 AIH^[4]。同时,碘也可以非特异性损害自身免疫性甲状腺疾病患者的甲状腺滤泡上皮细胞,导致 AIH 的加速发生。AIH 的临床症状与原发甲减类似,包括疲乏、精神不振、怕冷等。因为上述临床症状的细微性及非特异性,所以不能仅依据典型的甲减症状作出 AIH 的诊断^[5]。AIH 的

治疗同典型的甲减相似,但需要从小剂量的左旋-T₄ (L-T₄)起步(25~50 μg/d),每 6~12 周监测 TSH 水平以调整 L-T₄ 剂量,控制 TSH 在正常范围之内^[6]。另外,L-T₄ 替代治疗并不影响胺碘酮抗心律失常的药效。

1.1.2 胺碘酮所致甲亢(AIT) AIT 的发生率随着人群及基础疾病的变化波动在 5%~47%,不同于 AIH, AIT 相对多发于男性患者(男:女为 3:1)^[7]。通常 AIT 更易发生在碘相对缺乏的地区,而 AIH 往往发生在碘充足的区域。AIT 相关症状及体征的出现常提示心脏疾病的复发,如心律失常或心绞痛。AIT 一般可以分为两种类型,1 型 AIT 与碘诱导的甲亢相似,常发生在已知的或初治的甲状腺功能异常及甲状腺肿的患者中,2 型 AIT 发生在正常的甲状腺或者甲状腺炎破坏甲状腺组织的患者中,二者均由胺碘酮本身的药物作用引起^[8]。然而因为许多患者为混合型 AIT,所以 AIT 的分型存在诸多困难。但是由于治疗方式不同,所以临床上仍有必要区分这两种类型的 AIT。

1 型 AIT 是一种 Jod-Basedow 效应,即碘所致的甲亢,可以因吞服含碘的造影剂或者口服含碘的药物(胺碘酮)或是保健品引起^[8]。Jod-Basedow 效应是因为失去了甲状腺功能的正常调节机制从而导致甲状腺自主调节的紊乱,甲状腺产生及释放过量的甲状腺激素(T₃,T₄)。

2 型 AIT 的发病机制和亚急性甲状腺炎相似,甲状腺毒症的发生是由于甲状腺激素通过破损的甲状腺滤泡上皮细胞大量入血造成,有研究显示胺碘酮和去乙胺碘酮都对培养的人甲状腺细胞有直接的毒性作用(和含碘无关)^[9]。

24 h 甲状腺摄碘率的检查有助于区分这两种类型的 AIT。由于增加了全身“冷碘(即无放射性碘)”的含量,使用胺碘酮治疗的患者,甲状腺摄碘率普遍偏低。在 1 型 AIT 中,超过 10% 的患者甲状腺摄碘率降低,然而在 2 型 AIT 中不超过 1%。2 型 AIT 的甲状腺破坏过程与甲状腺滤泡的损害、纤维化、淋巴细胞浸润、炎性因子白细胞介素-6 有关。1 型 AIT 患者一般停药 6~9 个月后依然表现为 AIT,而 2 型患者停药 3~5 个月后可转为正常。2 型 AIT 患者,病程常呈自限性,只要症状较轻并且心血管状态较好,停药后无需特殊治疗^[5]。治疗同 Graves 病一样,1 型 AIT 患者需要使用硫脲类药物(甲巯咪唑 10~30 mg/d)抑制甲状腺激素的合成。对于硫脲类药物治疗无效的患者,可以选择使用手术或同位素治疗,而对于治疗之后继发性甲减,可以同时启用 L-T₄ 替代治疗。然而因为甲状腺激素合成过多和甲状腺破坏共同存在,混合型 AIT 的诊断及治疗具有巨大的挑战^[8]。

1.2 阿仑单抗克隆抗体(单抗) 阿仑单抗是一种人源化针对 CD52 细胞表面抗原的单体。研究者发现在使用阿仑单抗治疗的 216 例多发性硬化患者中,有 48 例患者发生了甲状腺功能异常,15 例患者发生自身免疫性甲减^[10]。阿仑单抗可导致 Graves 病,但机制仍不清楚,可能与大量 T 细胞凋亡及细胞周期有关^[11]。目前也有研究表明 Graves 病与基因多态性有关,如人白细胞抗原和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4^[12],但尚未被大规模理论研究所证实。

1.3 锂 锂是治疗双相性精神障碍最有效的药物,能够对抗忧郁和躁狂从而降低自杀风险和短期的死亡率^[13]。甲状腺能够浓缩锂,锂能引起甲减和甲状腺肿^[14]。主要通过以下机制对甲状腺功能产生影响:抑制碘摄取及酪氨酸的耦合,改变甲状腺球蛋白结构,抑制甲状腺激素的分泌,虽然锂相关性甲状腺毒症并不常见,但长期使用锂可使其发生风险明显增加^[15]。碳酸锂也可诱发亚临床甲减,这主要发生在患有自身免疫性甲状腺炎的患者中。但是锂是否可以诱发甲状腺自身免疫仍然是一个有争议的话题。治疗方面,应及时采用 L-T₄ 治疗,虽然锂会对甲状腺功能产生影响,但是应依据患者实际情况,必要时可以继续锂的治疗。

1.4 酪氨酸激酶抑制剂 2006 年酪氨酸激酶抑制剂引起的甲状腺功能异常被首度报道,即舒尼替尼在治疗伊马替尼耐药的胃肠道间质肿瘤患者的过程中诱发甲减^[16]。有研究证实,酪氨酸激酶抑制剂即索拉菲尼、帕唑帕尼、阿西替尼,均能引起甲状腺功能的异常^[17]。

1.5 干扰素 1985 年首次有报告称,在 1 例乳腺癌患者的治疗过程中,细胞因子引起甲状腺功能紊乱^[18]。干扰素 α 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎时,可引起各种常见甲状腺功能异常,如甲亢、甲减以及双相甲状腺炎,目前作用机制仍未有明确的阐述,但是有报道指出,甲减是由于自身的免疫反应所致,双相甲状腺炎则是由于药物本身的毒性作用^[19]。另外,在干扰素 α 引起的甲状腺功能异常中,甲亢及甲减的双相甲状腺炎占大多数^[20]。在干扰素 α 治疗丙型肝炎的过程中密切监测 TSH 在临界值的女性患者的甲状腺功能,从而迅速干预,改善预后。

2 影响甲状腺功能检测的药物

研究发现许多药物会影响甲状腺功能检测。已知在血液中 T₄ 及 T₃ 是由 3 种载体蛋白转运,以游离或非结合形式存在的 T₃ 只有 0.3%,而 T₄ 只有 0.03%,然而正是游离甲状腺激素才具有生物活性。临床上甲状腺功能检测主要是测定血浆总 T₃ 和 T₄、血浆 TSH 基础浓度以及游离 T₄ 的浓度^[21]。临床医

师必须认识到有些药物会对甲状腺功能检测造成影响,从而避免误诊以及不恰的治疗给患者带来生理上和经济上的负担,目前发现影响甲状腺功能检测的药物有以下几种。

2.1 雌激素 甲状腺结合球蛋白是由 4 个亚基构成的酸性糖蛋白,在肝内合成,而雌激素能增加肝脏 Tg 的合成,同时,雌激素所致的 Tg 糖基化可使其代谢清除率减慢、半衰期延长^[22]。孕妇、口服避孕药和急性肝炎患者血浆甲状腺结合球蛋白水平可增加,从而升高总 T₄ 的浓度,并且该作用与雌激素剂量呈正相关^[23]。

2.2 糖皮质激素 糖皮质激素是下丘脑-垂体-肾上腺轴激活的终产物,受应激作用的强烈影响,应激时糖皮质激素可在下丘脑和垂体水平抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,使 TSH 分泌减少。应用糖皮质激素治疗的患者,TSH 的分泌反应对促甲状腺激素释放激素的敏感性降低,导致甲状腺激素分泌减少,使暴露于寒冷环境中的机体基础代谢率降低,御寒能力随之下降,但一般不引起中枢性甲减。也有研究报道,糖皮质激素也可使 TSH 升高^[24]。

2.3 抗癫痫药物及利福平 一些具有肝酶诱导活性的抗癫痫药物如卡马西平、苯妥英钠,可诱导肝 P450 氧化酶而加速甲状腺激素的代谢,从而使甲状腺激素的水平降低^[25]。抗结核药物利福平也有类似的作用^[26]。卡马西平也可通过影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的激素合成,干扰甲状腺激素与甲状腺结合球蛋白的结合,亦或由于葡萄糖醛酸结合增加从而导致甲减的发生。

2.4 非甾体抗炎药和呋塞米 非甾体抗炎药和大剂量呋塞米(>80 mg)可以抑制 T₃、T₄ 与甲状腺结合球蛋白的结合,从而导致短暂的血浆 T₄ 及 FT₄ 水平升高,但若长期使用该药物,将导致总 T₄ 水平降低。

2.5 肝素 肝素使血浆中 FT₄ 短暂上升,这是由于肝素激活了脂蛋白脂肪酶,后者可抑制甘油三酯转化为游离脂肪酸,最终在体外抑制了 T₄ 与甲状腺结合球蛋白的结合。

总之,在临床工作中,医务人员需要对这些药物给予足够的重视,定期进行甲状腺功能监测,以便及时正确诊断以及合理治疗由药物引发的相关甲状腺疾病。同时通过了解可能影响甲状腺功能检测的药物,提高临床医生诊断的水平,避免误治的发生。

参 考 文 献

- [1] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 735-751.
- [2] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. Circulation, 2007, 116(15): 1725-1735.
- [3] Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A, et al. Inhibition of intrathyroidal dehalogenation by iodide[J]. J Endocrinol, 2011, 208(1): 89-96.
- [4] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(1): 34-41.
- [5] Mosher MC. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects[J]. Dimens Crit Care Nurs, 2011, 30(2): 87-93.
- [6] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults; cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association[J]. Endocr Pract, 2012, 22(12): 1200-1235.
- [7] Stan MN, Hess EP, Bahn RS, et al. A risk prediction index for amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease[J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 210529.
- [8] Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2529-2535.
- [9] Gassanov N, Dietlein M, Caglayan E, et al. Amiodarone-induced thyroid gland dysfunctions[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2010, 135(16): 807-811.
- [10] Lorenzi AR, Clarke AM, Wooldridge T, et al. Morbidity and mortality in rheumatoid arthritis patients with prolonged therapy-induced lymphopenia: twelve-year outcomes[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 370-375.
- [11] Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H)[J]. J Clin Invest, 2009, 119(7): 2052-2061.
- [12] Demko S, Summers J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. Oncologist, 2008, 13(2): 167-174.
- [13] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9817): 721-728.
- [14] Lazarus JH. Lithium and thyroid [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 723-733.
- [15] Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26: 431-446.
- [16] Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. Ann Intern Med, 2006, 145(9): 660-664.
- [17] Haraldsdottir S, Li Q, Villalona-Calero MA, et al. Case of sorafenib-induced thyroid storm[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16): e262-e264.
- [18] Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, et al. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer[J]. Lancet, 1985, 1(8438): 1166.
- [19] Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(1): 78-84.
- [20] Mammen JS, Ghazarian SR, Rosen A, et al. Patterns of interferon-alpha-induced thyroid dysfunction vary with ethnicity, sex, smoking status, and pretreatment thyrotropin in an international cohort of patients treated for hepatitis C[J]. Thyroid, 2013, 23(9): 1151-1158.
- [21] 李中东, 丁俊杰, 王大猷. 药物对甲状腺功能及检测的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(2): 92-95.
- [22] 单忠艳. 甲状腺疾病与妊娠[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(20): 1653-1655.
- [23] Gracia CR, Morse CB, Chan G, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2012, 97(3): 585-591.
- [24] Pishdad GR, Pishdad P, Pishdad R. The effect of glucocorticoid therapy on a falsely raised thyrotropin due to heterophilic antibodies[J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1657-1658.
- [25] 喻良, 黄雨兰, 孙红斌, 等. 托吡酯与卡马西平对成年癫痫患者甲状腺激素的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(3): 315-317.
- [26] Borodic G, Hinkle DM, Cia Y. Drug-induced graves disease from CTLA-4 receptor suppression[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011, 27(4): e87-e88.

(收稿日期: 2014-04-15)