

特点^[2]。哮喘是多种细胞及细胞因子参与的气道慢性炎症,病理基础为:气道粘膜水肿、炎性细胞浸润、平滑肌痉挛和气道内炎性分泌物阻塞;并且这种气道炎症在哮喘发作间期即缓解期仍存在,其特征为气道对多种刺激物有高反应性,并且有反复发作特点^[3]。故对 CVA 应依照哮喘的治疗方案进行。由于糖皮质激素具有许多重要的抗炎作用,通过抑制多种细胞因子等而抑制嗜酸性粒细胞的活性,抑制花生四烯酸代谢和血小板活化因子(PAF)释放,抑制某些炎症的酶(如 elastase、collagenase、NO 合成酶等),促使嗜酸性粒细胞凋亡。糖皮质激素和细胞因子有相互对抗作用,糖皮质激素预防哮喘以吸入小剂量疗效较好^[4]。远期哮喘转化率 K-A 组显著优于对照组。茶碱治疗哮喘近年来又重新为人们所重视,它除了具有抗炎和调节免疫功能外,最近证实它还有促进嗜酸性粒细胞凋亡的作用^[4]。吸入疗法具有以下特点:药物以气雾形式经气道直接到达肺部

病变部位,作用直接,起效迅速,避免了对非病变器官的影响;用药剂量小,大大减少不良反应;使用方便,年龄≤6岁患儿给予储雾罐辅助吸入依从性好。糖皮质激素不良反应低于茶碱,故吸入糖皮质激素是治疗 CVA 的首选方法之一。

[参考文献]

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规[J]. 中华儿科杂志,1998,36(2):747-748.
- [2] 陈育智. 小儿支气管哮喘的诊断及鉴别诊断[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(11):696-698.
- [3] 陈再历. 哮喘药物的应用技术[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(12):760-762.
- [4] 万莉雅,范永琛. 哮喘病慢性持续性气道阻塞发生机制和对策[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(2):110-111.

胺碘酮对老年人甲状腺功能的影响

张丽,陈勇驰

(广东省人民医院老年医学研究所心内科,广州 510080)

[摘要] 目的:研究广州长期口服胺碘酮的老年心律失常患者的甲状腺功能改变的临床特征。方法:20例在服药前、服药后和停药后6个月3个时间点,用放射免疫法采血测量甲状腺功能相关指标。结果:17例出现甲状腺功能减退(甲减)。3例出现甲状腺功能亢进(甲亢),结论:胺碘酮可能通过增加碘摄入以及其本身与甲状腺激素相似的化学结构而引起甲状腺功能异常;胺碘酮引起甲状腺功能异常的类型在食物富碘的广州地区以甲减为主;自身免疫在药物所致的甲状腺功能异常中不起主要作用。与一般老年人的甲减不同,胺碘酮引起甲减不需终身服药。

[关键词] 胺碘酮;甲状腺功能亢进;甲状腺功能减退

[中图分类号] R972.2;R581

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)08-0568-02

长期小剂量的使用胺碘酮虽能有效控制心律失常,降低病死率,但仍可引起相当大的副作用,有报道胺碘酮引起甲状腺功能异常者高达14.3%^[1]。胺碘酮在老年人心律失常的应用相当普遍。1997~2003年,笔者治疗并随访20例长期口服胺碘酮的老年心律失常患者,对引起甲状腺功能改变的临床特征进行了分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 住院及门诊老年心律失常并长期口服胺碘酮引起甲状腺功能改变的患者20例。男15例,女5例。年龄60~87岁,平均(73.5±9.3)岁。其中持续性心房颤动(房颤)9例,阵发性房颤7例,短阵室性心动过速和频发室性期前收缩各2例。病程2~365d,平均(4.2±1.5)个月,12例用过两种抗心律失常药物无效,所有患者服用胺碘酮前均无甲状腺功能异常,测定甲状腺素水平在正常范围内。既往无胺碘酮用药史。

1.2 方法 胺碘酮[商品名:可达龙,赛诺菲制药厂生产,批准文号:(98)卫药准字J-16(1)号]第1周0.2g,tid,第2周0.2g,bid,以后给予维持剂量0.2g,qd,平均服药时间(10.2±9.3)个月。服用前、服药过程中出现临床症状时(服药后)和停药6个月时(停药后)取血,采血测量甲状腺功能相关指标,用放射

免

[收稿日期] 2004-01-27

[修回日期] 2004-02-13

[作者简介] 张丽(1963-),女,广东广州人,副主任医师,学士,从事老年心血管临床工作。

疫法测定患者血清三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺球蛋白抗体(TGA)、甲状腺微粒体抗体(MCA)、甲状腺球蛋白(TG)。

1.3 统计学方法 采用配对t检验进行统计学检验。

2 结果

17例出现甲状腺功能减退(甲减)。服药至出现临床症状时间3周~2.5a。3例出现甲状腺功能亢进(甲亢)(因例数少未统计)。甲减临床症状多表现为疲乏、精神萎靡、表情淡漠、动作缓慢、反应迟钝、纳差,2例出现面部水肿,无一例出现突眼、心力衰竭、昏迷。甲亢临床症状多表现为易激动、手颤、失眠、多汗、心悸、消瘦、易疲劳。3例甲亢均表现为房颤反复发作,甲状腺无明显肿大,无一例出现突眼、心力衰竭。停药后T₃、FT₃、T₄、FT₄恢复相对较快,与服药前、服药后相比,差异均有显著性,而TSH在停药后6个月时的恢复没有显著性。3例甲亢患者服药后T₃、FT₃均降低,TSH升高,其中1例T₄、FT₄也

升高。所有患者服药前、服药后和停药后测定 TGA、MCA、TG 未发现显著改变,见表 1。甲状腺功能减退的病程特征:本组患者平均用药时间(23.3 ± 15.6)个月, T₄ 平均恢复时间(5.8 ± 3.

2)个月, TSH 平均恢复时间(12.5 ± 5.7)个月, 甲减症状平均消失时间(1.8 ± 0.7)个月。

表 1 17 例甲状腺功能减退患者测试指标统计学检验结果

| 测试指标 | 服药前 | 服药后 | 停药后 | t ^{*1} | P ^{*1} | t ^{*2} | P ^{*2} |
|---|----------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| T ₃ /nmol · L ⁻¹ | 1.60 ± 0.40 | 1.10 ± 0.38 | 1.54 ± 0.41 | 2.85 | <0.05 | 2.69 | <0.05 |
| T ₄ /nmol · L ⁻¹ | 112.51 ± 56.63 | 83.56 ± 51.06 | 105.28 ± 52.70 | 2.64 | <0.05 | 2.37 | <0.05 |
| TSH/mU · L ⁻¹ | 3.15 ± 1.90 | 19.95 ± 12.47 | 14.28 ± 11.48 | 2.93 | <0.05 | 1.29 | >0.05 |
| FT ₃ /pmol · L ⁻¹ | 3.37 ± 2.10 | 1.82 ± 1.71 | 3.09 ± 2.45 | 2.28 | <0.05 | 2.86 | <0.05 |
| FT ₄ /pmol · L ⁻¹ | 28.74 ± 16.33 | 12.25 ± 10.94 | 32.92 ± 20.23 | 2.16 | <0.05 | 2.93 | <0.05 |
| TGA/ng · mL ⁻¹ | 3.82 ± 2.46 | 4.22 ± 4.89 | 4.05 ± 3.93 | 1.13 | >0.05 | 1.27 | >0.05 |
| MCA/% | 6.37 ± 1.65 | 6.84 ± 2.47 | 7.02 ± 6.45 | 0.88 | >0.05 | 1.32 | >0.05 |
| TG/ng · mL ⁻¹ | 7.40 ± 6.50 | 8.13 ± 6.27 | 8.04 ± 7.12 | 1.29 | >0.05 | 1.14 | >0.05 |

注: *¹t、P 为服药后与服药前比较, *²t、P 为停药后与服药后比较

3 讨论

①1975 年 Pritchard 等^[2]发现服用胺碘酮的患者血清 T₄ 显著升高, T₃ 轻度降低。Lervasi 等^[3]研究也证实在用药后 5 d 即有 T₄ 增高, T₃ 降低, >3 个月的患者血清 TSH、RT₃ 水平显著高于基础值。所以胺碘酮对甲状腺的影响早已引起医生注意。而 Fogoros 等^[4]研究发现, 虽有甲状腺激素浓度的改变, 但其中多数甲状腺功能保持正常, 只有 14.3% 产生临床型甲状腺功能异常。而且出现症状时间各报道有较大差异。笔者观察到患者用药后出现临床型甲状腺功能异常显示出明显个体差异。17 例甲减患者用药后甲状腺激素改变均达到甲减诊断标准, 3 例甲亢患者用药后甲状腺激素改变均达到甲亢诊断标准^[5]。碘是合成甲状腺激素的主要原料, 碘缺乏和碘过量均会影响甲状腺的形态和功能。胺碘酮每分子药物含有两个碘原子, 碘占胺碘酮分子量的 37.2%, 200 mg 片剂含碘约 75 mg^[6], 胺碘酮可能通过代谢产生过量碘而造成甲状腺损伤^[7]。并且胺碘酮属于苯并咪唑衍生物, 其化学结构与甲状腺激素相似, 故而推断胺碘酮可能通过增加碘摄入和与甲状腺激素相似的化学结构而引起甲状腺功能异常。②关于胺碘酮既可引起甲亢又可引起甲减的机制目前尚未完全阐明。在含碘量不同地区服用胺碘酮造成甲状腺功能异常的类型有所不同^[5]。在食物含碘量充足美国麻萨诸塞州的 Worcester 地区服用胺碘酮者甲减发生率高达 22%, 甲亢发生率仅 2%, 而在食物含碘量中度减少 West Tuscany 地区甲减发生率 5%, 甲亢发生率 9.6%。由于碘缺乏病对人类生存质量带来的严重危害, 使得全世界大多数国家和地区从 20 世纪 30 年代起实行食盐加碘计划。随着碘摄入量增加, 各种甲状腺疾病的发病率呈现升高的趋势^[8]。Szaboles 等^[9]调查发现, 随着每克肌酐尿酸含量从 72 μg 肌酐升高到 100 和 513 μg, 老年人甲减的患病率则从 0.8% 增加至 1.5% 和 7.6%。广东较大规模的碘缺乏病防治工作始于 20 世纪 70 年代中期, 本研究患者均在广州, 食用海产品较多, 再加上食用加碘食盐, 造成食物富碘。20 例应用胺碘酮的老年患者, 引起甲状腺功能失调的类型以甲减为主(17 例), 甲亢 3 例。③本研究所有患者治疗前、治疗后测定 TGA、MCA、TG, 结果表明药物所致的甲减不伴有 TGA、MCA、TG 的增高, 说明自身免疫在药物所致的甲状腺功能异常中不起主要作用。④本研究观察甲亢患者 3 例, 经停药并

加服普萘洛尔和他巴唑后, 2~3 个月恢复正常。Singh 等^[10]主张对严重心律失常患者, 切除甲状腺后或在合用抗甲状腺药物时继续给予胺碘酮治疗。本组患者未再继续服用胺碘酮。与一般老年人甲减不同, 胺碘酮引起的甲减不需终身服药。停药胺碘酮后甲减症状不一定在短期内消失, 因该药所含的碘在体内保留时间很长。在老年人甲减的症状隐匿, 不典型, 易造成误诊、漏诊, 建议服胺碘酮的患者定期查甲状腺激素的水平。为避免造成甲状腺功能失调诊断的混乱, 除结合临床症状外, 甲亢以 T₃ 和 FT₃ 升高作为诊断标准, 甲减以 T₄ 降低, TSH 升高作为诊断标准为宜^[6]。

[参考文献]

[1] Vorperian V R, Havighurst T C, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(3):791-798.

[2] Pritchard D A, Singh B N, Hurley P J. Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease[J]. *Br Heart J*, 1975, 37(8):856-860.

[3] Lervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(1):275-280.

[4] Fogoros R N, Anderson K P, Winkle R A, et al. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmia[J]. *Circulation*, 1983, 68(1):88-94.

[5] Martino E, Safran M, Aghini L F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 101(1):28-34.

[6] Silva J E, Larsen P R. Contributions of triiodothyronine and local thyro-xine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver, and kidney of hypothyroid rats. further evidence relating saturation of pituitary nuclear triiodothyronine receptors and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release[J]. *J Clin Invest*, 1978, 61(5):1247-1259.

[7] Sheldon J. Effects of amiodarone in thyrotoxicosis[J]. *Br Med J*, 1983, 286(6361): 267-268.

[8] 腾卫平. 碘摄入量变化对甲状腺疾病的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(3):145-146.

- [9] Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, *et al.* Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997,47(1):87-92.
- [10] Singh B N, Nademanee K. Amiodarone and thyroid function: clinical implications during antiarrhythmic therapy[J]. *Am Heart J*, 1983, 106(4Pt 2):857-869.