

· 论 著 ·

口服甲状腺素联合甲状腺内注射地塞米松治疗伴临床甲减的桥本甲状腺炎

方 瑾, 顾明君*, 彭 丽, 刘 颖, 陈向芳, 李 翔

(第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**观察口服左旋甲状腺素(LT₄)联合甲状腺内注射地塞米松(Dex)治疗伴临床甲减(OH)的桥本甲状腺炎(HT)的疗效。**方法:**356例伴OH的HT患者随机分为2组,每组178例。左旋甲状腺素组(LT组):口服LT₄维持血清游离甲状腺素(FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)及超敏促甲状腺素(STSH)在正常范围共12个月;地塞米松组(DX组):除同LT组处理外,治疗第3个月加用甲状腺内注射Dex〔每次5mg;开始每周1次,8次,以后每2周1次,4次,最后每4周1次,4次〕。2组于治疗前、治疗12个月末分别检查血清FT₃、FT₄、STSH、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、皮质醇(cortisol)、促肾上腺皮质激素(ACTH),并检查症状、体征。研究期间定期检测FT₄、STSH。停止治疗后随访中OH重现为研究终点,恢复LT₄补充,否则继续停药观察,至16周末进行评定。**结果:**LT组178例中,4例退出,至停止治疗16周时垂体甲状腺功能正常12例(7%),亚临床甲减(SCH)21例(12%),OH 141例(81%);DX组178例中,3例退出,至停止治疗16周时正常35例(20%),SCH 32例(18%),OH 108例(62%)。与LT组比较,DX组HT患者由OH逆转至SCH或正常绝对获益增加率分别为6%和13%,逆转1例OH至SCH或正常需治疗人数分别为17和8。DX组在缩小甲状腺肿,降低甲状腺自身抗体滴度方面均优于LT组($P < 0.001$)。两组均未出现严重药物不良反应。**结论:**口服LT₄联合甲状腺内注射Dex治疗使HT患者由OH逆转至SCH或正常的效果优于单用LT₄。

[关键词] 甲状腺炎,自身免疫性;甲状腺功能减退症;甲状腺素;地塞米松

[中图分类号] R 581 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)12-1340-04

Oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone in conversion of overt hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis

FANG Jin, GU Ming-jun*, PENG Li, LIU Ying, CHEN Xiang-fang, LI Xiang (Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the clinical efficacy of oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone in conversion of overt hypothyroidism (OH) caused by Hashimoto' thyroiditis. **Methods:** Totally 356 patients with overt hypothyroidism caused by Hashimoto' thyroiditis were evenly randomized into 2 groups. Patients in levothyroxine group were treated with oral levothyroxine for 12 months to maintain the normal serum levels of free T₄, free T₃, and sensitive thyroid-stimulating hormone (TSH); patients in dexamethasone group were treated with oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone (5 mg each time, once a week for 8 times, followed by once in 2 weeks for 4 times, finally once in 4 weeks for another 4 times). Serum FT₄, FT₃, sensitive TSH, thyroglobulin antibody, thyroid peroxidase antibody, cortisol, and adrenocorticotrophic hormone were determined before and 12 months after treatment. FT₄ and sensitive TSH levels were regularly examined in patients. The recurrence of OH was deemed as the endpoint of the study and LT₄ treatment was restored; if OH did not recur the patients were reevaluated till the end of the 16th weeks. **Results:** Sixteen weeks after the treatment, 12 (7%) patients in levothyroxine group had normal thyroid function, 21 (12%) had subclinical hypothyroidism, 141 (81%) had OH, and 4 patients withdrew from the study; in dexamethasone group the numbers were 35 (20%), 32 (18%), 108 (62%), and 3, respectively. Compared with levothyroxine group, patients in dexamethasone group had an absolute benefit increase (ABI) of 6% from overt to subclinical hypothyroidism with a number need to treat (NNT) of 17, and had an ABI of 13% and an NNT of 8 from OH to normal thyroid function. Levothyroxine plus dexamethasone therapy was more effective in reducing goiter and lowering the levels of thyroid autoantibodies in serum. There were not serious side effects in both groups. **Conclusion:** Oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone therapy is superior to oral levothyroxine therapy in conversing OH to subclinical hypothyroidism or normal thyroid function.

[KEY WORDS] thyroiditis, autoimmune; hypothyroidism; thyroxine; dexamethasone

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(12):1340-1343]

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是一种常见的自身免疫病,当其发展至临床甲减(overt hypothyroidism, OH)阶段,一般采用口服左

[基金项目] 深圳中联制药厂部分资助. Partially supported by Shenzhen Zhonglian Pharmaceutic Company.

[作者简介] 方瑾, 硕士, 主治医师. E-mail: fj118@163.com

* Corresponding author. E-mail: gumj1234@yahoo.com.cn

旋甲状腺素(levothyroxine, LT_4)终身补充治疗,以维持下丘脑垂体甲状腺轴功能处于正常状态。但补充 LT_4 对于 HT 患者自身免疫致病过程的直接作用较小。以往研究^[1]发现甲状腺内注射地塞米松(dexamethasone, Dex)可抑制自身免疫致病过程,保护甲状腺滤泡,预防 HT 患者由亚临床甲减(sub-clinical hypothyroidism, SCH)进展为 OH,甚至能逆转为正常甲状腺功能状态。本研究采用随机对照试验比较单纯口服 LT_4 和联合甲状腺内注射 Dex 治疗伴 OH 的 HT 患者的疗效。

1 资料和方法

1.1 研究对象 第二军医大学长征医院 2000~2004 年内分泌科住院及门诊临床确诊且知情同意的 356 例伴 OH 的 HT 患者。入选标准为:女性,年龄 18~50 岁;体检甲状腺肿 \geq II 度,并经 B 超证实甲状腺肿为弥漫性肿大且无结节;2 周内不同日 2 次检测下列指标结果:血清甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)滴度分别 $>30\%$ 和 $>20\%$,血清游离甲状腺素(FT_4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)水平均小于正常低限值,超敏促甲状腺素(STSH)高于正常上限值;甲状腺细针抽吸细胞学检查符合 HT。排除标准包括:有精神或心理异常表现或病史者;妊娠或计划于 1 年半内妊娠者;产后 1 年内;有严重缺血性心脏病史或心电图有明显心肌缺血改变;有肾上腺皮质功能异常者;有严重肝、肾等脏器疾病者;对 LT_4 或 Dex 过敏或有其他禁忌证;研究医师认为不适合参加及不符合入选标准者。入选者随机分为左旋甲状腺素组(LT 组, $n=178$)和地塞米松组(DX 组, $n=178$)。

1.2 方法 所有受试者忌食高碘食物及含碘药物,其他饮食及生活习惯如常。两组均口服 LT_4 ,开始 25 $\mu\text{g}/\text{d}$,并根据血清 FT_4 及 STSH 结合临床表现(如心率)于 2 个月内调整剂量至维持 FT_4 、 FT_3 和 STSH 在正常范围内(如服药后有心动过速,口服倍他乐克 12.5~25 mg),服药 12 个月后停药并随访至 16 周。DX 组处理与 LT 组相同治疗外,于第 3 个月开始甲状腺内注射 Dex 每次 5 mg,每周 1 次;8 次后延长至每 2 周 1 次,共 4 次;最后,每 4 周 1 次,共 4 次。

受试者于治疗开始、治疗 12 个月及停止治疗后出现临床甲减或 16 周末进行全面临床检查,主要包括自身免疫甲状腺病家族史,甲状腺 B 超测量,血清

FT_4 、 FT_3 、STSH、TGAb、TPOAb、葡萄糖(glucose)、皮质醇(cortisol, F)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平、肝肾功能、血尿常规及心电图。过夜空腹(上午 8:00~9:00)采肘静脉血作血液各参数检测。研究期间定期检测 FT_4 、STSH:前 8 周,停止治疗后 16 周内每 2 周检测 1 次,其他时间每月检测 1 次。停止治疗后随访中 OH 重现为研究终点。恢复 LT_4 补充,否则继续停药观察,至 16 周末进行评定。 FT_4 (顺序饱和法)、 FT_3 (顺序饱和法)和 STSH(夹心法)采用 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测,正常参考值范围分别为 FT_4 7.5~21.1 pmol/L、 FT_3 3.67~10.34 pmol/L 和 STSH 0.34~5.00 mIU/L。TGAb、TPOAb、F 及 ACTH 采用放免法测定,正常参考值范围 TGAb $<30\%$ 、TPOAb $<20\%$ 、F 280~720 nmol/L, ACTH 3~12 pmol/L。甲状腺体积由专人应用同一台 B 超仪测量,甲状腺体积 = 0.52 \times 长(cm) \times 宽(cm) \times 厚(cm)。化验及检查人员采用盲法检测。

垂体甲状腺轴功能状态:正常指 FT_4 、 FT_3 、STSH 均在正常参考值范围内;SCH 指 STSH 高于正常范围上限,同时 FT_4 正常;OH 指 STSH 高于正常范围上限,同时 FT_4 低于正常范围下限。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验或方差分析,OH 的转归率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料 随访过程中 356 例中 7 例退出,占 2%。LT 组 178 例中 4 例因甲状腺肿无明显缩小退出,DX 组 178 例中 2 例因注射 Dex 后当晚失眠、烦躁,1 例因撤回知情同意书退出。共 349 例完成全程试验。未见明显不良反应,耐受性好。治疗前两组年龄(岁)[LT vs DX: (37 \pm 10) vs (37 \pm 11)]、自身免疫性甲状腺病阳性家族史(LT vs DX: 34% vs 36%)、甲状腺肿病程(年)[LT vs DX: (6.4 \pm 4.7) vs (6.4 \pm 5.0)]、甲状腺体积、血清 FT_4 、 FT_3 、STSH、TGAb、TPOAb、葡萄糖、F、ACTH 均可比。肝肾功能、血尿常规及心电图无明显异常。

2.2 两组治疗前及治疗 12 个月时各项指标的改变见表 1。两组经治疗甲减症状、体征明显改善或消失。两组治疗前血清 FT_3 、 FT_4 明显降低,STSH 明显升高,治疗 12 个月时恢复正常垂体甲状腺轴功能状态。两组治疗前血清 TGAb、TPOAb 水平均升高,12 个月时明显下降;DX 组下降更明显。两组治

疗后的甲状腺体积明显小于治疗前($P < 0.001$),DX 组缩小幅度大于 LT 组($P < 0.001$)。

表 1 两组治疗前及治疗 12 个月时垂体甲状腺轴激素和其他指标的变化

Tab 1 Changes of pituitary-thyroid axis hormones and other parameters before and 12 months after treatment in 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

Parameters	LT(N=174)		DX(N=175)	
	Before experiment	12 months later	Before experiment	12 months later
Thyroid volume(V/cm ³)	35.25±5.82	25.42±4.92**	35.68±6.7	17.28±5.34**△△
FT3 (c _B /pmol·L ⁻¹)	3.05±1.25	7.64±2.12**	3.14±1.30	7.60±2.22**
FT4(c _B /pmol·L ⁻¹)	5.40±1.23	15.88±3.69**	5.44±1.02	16.01±3.87**
STSH(ε _B /mIU·L ⁻¹)	37.28±8.29	3.27±1.42**	38.29±7.87	3.28±1.63**
TPOAb(%)	40.72±10.87	32.10±10.98**	41.62±12.94	21.31±8.24**△△
TGAb(%)	52.78±15.70	38.92±11.24**	52.61±14.28	25.67±7.42**△△
Glucose(c _B /mmol·L ⁻¹)	4.41±0.62	4.39±0.58	4.40±0.55	4.44±0.70
Cortisol(c _B /mmol·L ⁻¹)	600.14±84.82	612.53±88.71	605.42±88.71	608.93±72.45
ACTH(c _B /pmol·L ⁻¹)	5.82±3.91	5.90±3.20	5.91±3.62	6.05±4.13

** $P < 0.001$ vs before experiment in the same group ; △△ $P < 0.001$ vs LT after 12 months group; TPOAb: Thyroid peroxidase antibody; TGAb: Thyroglobulin antibody

两组治疗前及治疗 12 个月时血葡萄糖、F 和 ACTH 水平无明显变化。

治疗 12 个月时,维持垂体甲状腺轴功能正常状态所需 LT₄ 剂量 LT 组和 DX 组平均剂量分别为 (125±52) μg/d 和 (85±35) μg/d,DX 组明显低于 LT 组($P < 0.001$)。

2.3 临床甲减转归^[2] 至停止治疗 16 周,两组大部分病例临床甲减重现,小部分病例逆转至亚甲减或正常垂体甲状腺轴功能。LT 组垂体甲状腺轴功能正常 12 例(7%,95% CI 为 4%~13%),亚甲减 21 例(12%,95% CI 为 8%~17%),甲减 141 例(81%,95% CI 为 75%~86%);DX 组正常 35 例(20%,95% CI 为 14%~26%),亚甲减 32 例(18%,95% CI 为 13%~24%),甲减 108 例(62%,95% CI 为 55%~69%)。与 LT 组比较,DX 组 HT 患者由 OH 逆转至 SCH 或正常绝对获益增加率分别为 6%和 13%,逆转 1 例 OH 至 SCH 或正常需治疗人数分别为 17 和 8。

2.4 安全性评价 两组治疗前后血糖、皮质醇和促肾上腺皮质激素无明显变化。DX 组 9 例患者于注射地塞米松当日晚间失眠,6 例患者注射部位皮下淤血,无需特殊处理。

3 讨论

HT 是一种器官特异性自身免疫病,甲状腺是免疫损害的主要靶器官,基本特征为甲状腺组织内淋巴细胞的广泛浸润以及血循环中高滴度的自身抗

体,临床表现为甲状腺肿及甲状腺功能的逐渐减退^[3,4]。目前,对于进展至临床甲减阶段的 HT 患者一般认为甲减不可逆,通常采用 LT₄ 终身补充治疗,目的是使血清 STSH、FT₃、FT₄ 达到正常水平。因 LT₄ 补充治疗中 LT₄ 剂量过大可造成高 T₄ 血症,而高 T₄ 血症致使垂体内产生过多 T₃ 而抑制下丘脑-垂体功能^[5],故 LT₄ 补充治疗的原则是最小的剂量达到维持垂体甲状腺轴功能正常的效果。本研究维持垂体甲状腺轴功能正常状态所需 LT₄ 剂量 LT 组和 DX 组平均剂量分别为 (125±52) μg/d 和 (85±35) μg/d,DX 组明显低于 LT 组($P < 0.001$)。为了避免过度治疗带来的危险如医源性甲亢、骨量减少、心房纤颤,本研究在治疗 12 个月进行停药试验及随访,观察是否需要 LT₄ 长期补充治疗。结果显示 LT 组至停止治疗 16 周仍有 6.9%(12/174) 垂体甲状腺轴功能维持正常;DX 组有 20%(20/176),与 LT 组比较,DX 组 HT 患者由 OH 逆转至正常绝对获益增加率为 13%。

自身免疫是 HT 发生发展的中心环节,因此,HT 的治疗除应维持垂体甲状腺轴功能正常外,还应着眼于纠正免疫功能的紊乱。有必要深入研究免疫干预能否阻断自身免疫致病过程,延缓、阻止甚或逆转 HT 的自然病程。鉴于顾虑全身应用免疫抑制剂的风险^[6,7],故不推荐长期口服此类药物治疗 HT。在本研究中,我们在给予口服 LT₄ 补充治疗的同时,采用间断甲状腺内注射 Dex 期望能达到抗炎抑制自身免疫致病过程的作用。甲状腺内注射,局

部 Dex 浓度高、作用强,减轻了免疫炎症对甲状腺滤泡的损害,弥补了 LT₄ 对 HT 自身免疫致病过程抑制较弱的不足。地塞米松通过抗炎和免疫抑制作用,减轻了免疫炎症对甲状腺组织的损害,强化了 LT₄ 补充治疗对甲状腺滤泡的保护作用^[8~10]。根据预试验结果,每周 1 次甲状腺内注射 5 mg Dex 其疗效与每周 2 次相似,完成 8 次注射后甲状腺肿缩小至原体积的 30%~80%,逐渐延长注射间隔至 2~4 周,防止较快停用 Dex 引起甲状腺肿反跳性增大。本研究结果表明联合应用口服 LT₄ 和甲状腺内注射 Dex 治疗 HT,对于逆转 OH 明显优于单用 LT₄,DX 组血清 TGA_{Ab}、TPOAb 水平下降及甲状腺肿缩小也均明显优于单用 LT₄ 者。提示 HT 患者甲状腺肿大的原因不仅与 TSH 过度刺激甲状腺有关,还可能与甲状腺局部过度免疫性炎症反应有关。甲状腺内注射 Dex 虽然耐受性好,不良反应少,但仍应注意其安全性,尤其应逐渐延长给药间隔至停用,防止反跳性甲状腺肿大。停药反跳者仍可再次治疗。用药期间应监测血糖,防止诱发和加重潜在的糖尿病。

[参考文献]

[1] 顾明君,吴文雅,方 瑾,等. 甲状腺素及甲状腺内注射地塞米松治疗伴亚临床甲减的桥本甲状腺炎[J]. 第二军医大学学报, 2004,25: 977-980.

- [2] 刘关键. 临床科研中的统计学方法的正确应用[M]//史宗道主编. 循证口腔医学. 北京:人民卫生出版社,2003:144-154.
- [3] Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, et al. Hashimoto's thyroiditis[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*,2003,1(Suppl 2):205-211.
- [4] 白 耀. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎[M]//白 耀主编. 甲状腺病学. 北京:科学技术文献出版社,2003:308-317.
- [5] 杜建玲,李昌臣. L-甲状腺素和干甲状腺片在甲减替代治疗中的疗效比较[J]. *医师进修杂志*,2002,25: 18-20.
- [6] Garmash Iulu. [Side effects of corticosteroidal therapy in patients with chronic forms of sarcoidosis][J]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*,2006,(4):31-36.
- [7] Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids[J]. *Pharmacol Ther*,2002,96:23-43.
- [8] Amsterdam A, Sasson R. The anti-inflammatory action of glucocorticoids is mediated by cell type specific regulation of apoptosis[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2002,189:1-9.
- [9] Longui CA, Santos MC, Formiga CB, et al. Antiproliferative and apoptotic potencies of glucocorticoids: nonconcordance with their antiinflammatory and immunosuppressive properties[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*,2005,49:378-383.
- [10] 顾明君. 甲状腺内注射地塞米松治疗伴明显甲状腺肿的桥本甲状腺炎[M]//梅长林,李兆申,朱 主编. 内科学教程. 北京:人民卫生出版社,2003:1196.

[收稿日期] 2006-05-10

[修回日期] 2006-11-09

[本文编辑] 贾泽军

· 读者 作者 编者 ·

GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》规定的文献著录格式(V)

电子文献

著录格式:

[序号] 主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

示例:

[1] PACS-L: the public-access computer systems forum[EB/OL]. Houston, Tex: University of Houston Libraries, 1989 [1995-05-17]. <http://info.lib.uh.edu/pacsl.html>.

[2] Online Computer Library Center, Inc. History of OCLC[EB/OL]. [2000-01-08]. <http://www.oclc.org/about/history/default.htm>.

[3] HOPKINSON A. UNIMARC and metadata: Dublin Core[EB/OL]. [1999-12-08]. <http://www.ifla.org/IV/ifla64/138-161e.htm>.