

• 临床检验研究论著 •

# 甲巯咪唑治疗 Graves 病的临床疗效及预后研究

卢洪文, 柳 林, 张银环, 孙丽萍, 沈守祥, 孟祥凤

(潍坊市人民医院内分泌科, 山东潍坊 261041)

**摘要:**目的 探讨甲巯咪唑治疗 Graves 病的临床疗效, 分析影响 Graves 病的复发因素。方法 选择 186 例 Graves 病患者为研究对象, 均予甲巯咪唑进行治疗, 根据用药后的治疗效果将患者分为缓解组、复发组和未停药组。采用化学发光法检测血清游离甲状腺素 3(FT3)、游离甲状腺素 4(FT4)、敏感促甲状腺激素(sTSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb), 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测抗促甲状腺素受体抗体(TRAb), 采用 ELISA 双抗体夹心法检测 CXCL10 趋化因子配体 10(CXCL10)。采用 Logistic 回归分析 Graves 病的复发因素。结果 缓解组患者血清 FT3、FT4、TgAb、TPOAb、TRAb 及 CXCL10 明显低于复发组和未停药组( $P < 0.05$ ), sTSH 明显高于复发组和未停药组( $P < 0.05$ )。甲状腺大小、TRAb 水平及 FT3/FT4 值为治疗后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 甲巯咪唑可在一定程度上缓解 Graves 病的症状, 但发病初甲状腺明显肿大、TRAb 水平高、FT3/FT4 比值高的患者, 停药后复发风险较大。

**关键词:** 甲巯咪唑; Graves 病; 治疗结果; 因素分析; 统计学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)23-3149-02

## Clinical efficacy of methimazole treatment for Graves' disease and its prognosis

Lu Hongwen, Liu Lin, Zhang Yinhan, Sun Liping, Shen Shouxiang, Meng Xiangfeng

(Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

**Abstract:** **Objective** To discuss clinical efficacy of methimazole treatment for Graves' disease and analyze the factors of Graves' disease recurrence. **Methods** 186 patients with Graves' disease were enrolled, treated with methimazole and divided into remission group, relapse group and non-withdrawal group according to therapeutic effect after treatment. Chemiluminescence was adopted to detect serum free thyroxine 3(FT3), free thyroxine 4(FT4), sensitive thyroid stimulating hormone(sTSH), anti-thyroglobulin antibodies(TgAb) and anti-thyroid peroxidase antibody(TPOAb). Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was employed to assay anti-TSH receptor antibody(TRAb) and ELISA double-antibody sandwich method was adopted to determine CXCL10 chemokine ligand 10(CXCL10). Logistic regression analysis was used to analyze the factors of Graves' disease recurrence. **Results** Serum FT3, FT4, TgAb, TPOAb, TRAb and CXCL10 of patients in remission group were significantly lower than those in relapse group and non-withdrawal group( $P < 0.05$ ), and their sTSH were significantly higher than those in relapse group and non-withdrawal group( $P < 0.05$ ). The thyroid gland size, TRAb level and FT3/FT4 ratio were risk factors for recurrence after treatment( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Methimazole may alleviate symptoms of Graves' disease to a certain extent. Patients with obvious enlargement of the thyroid gland, high-level of TRAb and FT3/FT4 ratio in the early onset suffer a high risk of relapse after drug withdrawal.

**Key words:** methimazole; Graves disease; treatment outcome; factor analysis; statistical

Graves 病是一种伴甲状腺激素分泌增多的特异性自身免疫病, 有显著的遗传倾向, 其发病率为 1%~2%, 近年来呈逐年增高趋势<sup>[1]</sup>。目前应用抗甲状腺药物治疗 Graves 病是公认的首选方法, 但是总体复发率较高<sup>[2]</sup>。因此, 积极探索 Graves 病用药后缓解和复发的较敏感指标及复发的影响因素尤为重要。甲巯咪唑是治疗 Graves 病的主要药物, 由于起效慢, 一般要长期服用<sup>[3]</sup>。本研究探索了甲巯咪唑治疗 Graves 病过程中, 患者体内相关细胞因子水平的变化及其复发的影响因素, 为临床用药提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 1 月至 2012 年 12 月本院内分泌科门诊确诊的 186 例 Graves 病患者为研究对象, 患者均为首诊初发病例, 均接受甲巯咪唑治疗。其中, 男 47 例、女 139 例; 发病年龄(43.22±12.01)岁。均符合实用内分泌学 Graves 病诊断标准<sup>[4]</sup>, 且抗促甲状腺素受体抗体(TRAb)阳性。排

除: (1) 接受过其他方法治疗的患者; (2) 治疗中因不良反应而改用其他治疗方案者; (3) 肝功损害者。

**1.2 治疗方法** 患者均服用甲巯咪唑进行治疗, 初始剂量 20~30 mg/d, 定期复诊, 行甲状腺功能、甲状腺彩色多普勒超声检查, 按常规调整甲巯咪唑剂量; 若患者出现敏感促甲状腺激素(sTSH)>10 mU/L 和(或)眼征加重, 则加用左旋甲状腺素以改善症状<sup>[5]</sup>。

**1.3 停药标准** 同时具备以下 3 个条件为停药指征: (1) 治疗时间 1.5 年; (2) 服用甲巯咪唑最小维持量 5 mg/d, 甲状腺功能正常半年以上; (3) TRAb 转为阴性<sup>[5]</sup>。

**1.4 治疗结局评定标准** 缓解: 停用抗甲状腺药物半年以上, 患者临床表现正常, 血清甲状腺激素及 TSH 在正常水平; 未缓解: 停药后甲状腺功能亢进复发或药物治疗超过 2 年不能停药者; 复发: 抗甲状腺药物治疗停药后, 再度发生甲状腺功能亢进者<sup>[5]</sup>。根据用药后的治疗效果将患者分为缓解组( $n=90$ )、

复发组( $n=64$ )和未停药组( $n=32$ )。

**1.5 观察指标** 甲状腺功能指标:血清游离甲状腺素 3(FT3)、游离甲状腺素 4(FT4)、sTSH,自身抗体指标:抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗促甲状腺素受体抗体(TRA b),干扰素诱导的 CXCL10 趋化因子配体 10(CXCL10)。

**1.6 检测方法** 患者取清晨空腹静脉血,分离血清后测定上述指标。FT3、FT4、sTSH、TPOAb、TgAb 采用化学发光法检测,试剂盒由意大利索灵公司提供;TRA b 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测;CXCL10 采用 ELISA 双抗体夹心法检测,试剂盒为美国 BioSource 公司产品。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,若方差不齐,采用  $t'$  检验;多组间比较采用  $F$  检验,相关分析采用 Pearson 线性相关法,采用 Logistic 回归分析治疗效果的影响因素,以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 缓解组、复发组及未停药组患者甲状腺功能、自身抗体及 CXCL10 水平的比较

组别	<i>n</i>	FT3(pmmol/L)	FT4(pmmol/L)	sTSH(mIU/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRA b(U/L)	CXCL10(ng/L)
缓解组	90	5.21±1.03	14.66±1.04	2.39±1.31	13.29±5.21	181.39±84.11	2.75±1.01	20.85±2.39
复发组	64	6.55±1.56	15.36±2.72	1.90±1.03	92.26±16.23	196.23±120.30	11.20±4.22	30.30±8.21
未停药组	32	6.87±1.69	16.20±2.21	0.55±0.23	103.37±14.20	268.33±153.60	13.53±4.89	40.19±8.00
<i>F</i>		5.236	4.369	6.287	21.039	18.267	9.214	7.144
<i>P</i>		0.001	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 缓解组及复发组的主要临床表现及治疗时间比较

组别	<i>n</i>	治疗前甲状腺肿大( <i>n</i> )		停药后甲状腺肿大( <i>n</i> )		治疗前眼征( <i>n</i> )		停药后眼征( <i>n</i> )		治疗时间(月)
		0~Ⅱ度	Ⅲ度	0~Ⅱ度	Ⅲ度	有	无	有	无	
缓解组	90	80	10	90	0	8	82	3	87	18.72±8.19
复发组	64	45	17	52	12	13	51	11	53	23.29±7.10
<i>F</i>		6.684		18.301		4.145		8.687		5.336
<i>P</i>		0.010		0.000		0.042		0.003		0.000

**2.4 治疗结局的影响因素分析** 以治疗结局为因变量,以人口学特征、甲状腺大小、眼征、FT3/FT4 比值为自变量,进行 Logistic 回归分析,甲状腺大小、TRA b 水平及 FT3/FT4 值为服药后复发的危险因素( $P<0.05$ )。

### 3 讨 论

随着现代社会的进步与医学技术的发展,Graves 病的发病率明显增高。现代医学将 Graves 病界定为一种以遗传易感为背景、感染和精神创伤为诱因的器官特异性自身免疫性疾病<sup>[4-5]</sup>。目前,该病的确切机制尚不十分清楚。实验结果证明,患者血清中大多存在多种自身抗体,特别是针对 TSH 受体的甲状腺刺激抗体,此类抗体与 Graves 病的甲状腺功能亢进密切相关<sup>[5]</sup>。Graves 病的典型临床症状包括高代谢症侯群、甲状腺肿大和眼症等。但少数老年患者高代谢的表现不明显,反而表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡等。近年来,由于临床检验技术和医疗诊断技术的提高,该病的轻症和不典型病例逐渐增多<sup>[2]</sup>。

### 2 结 果

**2.1 治疗情况** 186 例患者,缓解 90 例(48.39%);未缓解 96 例(51.61%),其中,64 例停药后复发,32 例未停药。缓解组及未缓解组患者的发病年龄、性别、家族史、病程、吸烟史的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 缓解组、复发组及未停药组患者甲状腺功能、自身抗体及 CXCL10 水平比较** 缓解组患者血清 FT3、FT4、TgAb、TPOAb、TRA b 及 CXCL10 明显低于复发组和未停药组,sTSH 明显高于复发组和未停药组( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.3 缓解组及复发组的主要临床表现及服药时间比较** 缓解组患者的甲状腺肿大的程度在治疗前、后均有统计学差异( $P<0.05$ ),经治疗,两组患者甲状腺肿大程度及眼征均有改善,但缓解组的改善更明显;缓解组患者的平均治疗时间为 18.72 个月,而复发组患者平均治疗时间为 23.29 个月,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

目前药物治疗仍是临床治疗 Graves 病的首选方法。现阶段,临床上常用药物主要有甲硫咪唑、丙硫氧嘧啶和卡比马唑等,以甲硫咪唑最为常用。上述抗甲状腺药物药物可抑制甲状腺内的过氧化物酶的活性,降低甲状腺激素的合成,使 Graves 病患者的症状得到缓解<sup>[6]</sup>;另一方面,抗甲状腺药物又具有免疫抑制和调解作用,引起抗甲状腺刺激激素抗体(TSAb)的生成,使 Graves 病患者达到免疫缓解。药物治疗 Graves 病的缺点是停药后容易复发。有报道称该复发率为 60%以上<sup>[2]</sup>;另有文献报道 Graves 病复发率随年龄增大逐渐降低,40 岁以上患者复发率为 47%,20 岁以下者为 76%。国外研究表明,年龄与复发率并无联系<sup>[5]</sup>。本组 186 例患者中的复发率为 34.41%,平均发病年龄为(43.22±12.01)岁。

研究发现,缓解组患者血清 FT3、FT4、TgAb、TPOAb、TRA b 及 CXCL10 明显低于复发组和未停药组,sTSH 明显高于复发组和未停药组,提示缓解组患者的甲状腺功能恢复较好,CXCL10 可能参与了甲状腺自身免疫过(下转第 3153 页)

为纳入指标,OR 为 1.310(95%CI:1.192~1.445),是属于脑出血预后的危险性因素。笔者将该结果做如下分析:脑出血属于应激性事件,患者一旦发生,机体将会启动应激系统<sup>[15]</sup>,导致肾上腺素分泌量增多,促进机体代谢速率加快,导致血糖水平增高。而脑出血又会导致脑细胞处于缺血缺氧状况,所以葡萄糖只能通过无氧代谢途径提供能量,进而导致大量乳酸生成,诱发代谢性酸中毒。酸中毒不仅会进一步损害脑细胞,更是会导致脑血管扩张,加重脑水肿,升高颅内压,最终引起颅脑损伤。

在回归方程中,年龄成为纳入指标,OR 为 1.543(95%CI:1.019~1.064),是属于脑出血预后的危险性因素。随着患者年龄的增长,老年人发生脑血管事件的概率明显高于青中年,因为老年人的基础疾病较多,高血压、糖尿病、高血脂等均易诱发或者加重脑出血。所以,针对老年人群应当重视相关指标的检测,及早采取干预手段。

综上所述,对于脑出血患者而言,年龄、HDL-C、血尿酸、血糖是该病不良预后的危险性因素,所以,在急性期时,应加强上述生化指标的检测,并及时进行干预,改善脑出血预后转归。

参考文献

[1] 李凤增,王永红,陈辉.脑出血急性期常规生化指标对脑出血预后的临床价值[J].重庆医学,2011,40(23):2297-2299.  
[2] 李凤增,王永红,陈辉.血常规参数在脑出血急性期预后判断中的价值[J].中国老年学杂志,2011,31(12):2168-2170.  
[3] 杨敏京,冯立群,张苗.脑出血患者阴离子间隙变化的临床意义分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(1):20-21.  
[4] 姬西团,费舟,章翔,等.高血压脑出血合并二次脑损伤预后因素

分析[J].中华神经外科疾病研究杂志,2011,10(3):204-207.  
[5] 宿跃田,肖志锁,刘军,等.高血压脑出血患者血气分析与临床治疗及预后关系的研究[J].中国美容医学,2010,19(4):86-88.  
[6] 呼铁民,孙璵贤,王维兴,等.青年与中老年急性脑出血的危险因素及预后比较[J].中国全科医学,2010,13(14):1537-1540.  
[7] 司马国忠,吴春晖,张小军,等.早期高血糖对原发性脑出血患者近期预后影响的汇总分析[J].国际脑血管病杂志,2010,18(6):411-416.  
[8] 衣服新,张建造,孔令常.高血压脑出血术后并发症对患者预后的影响[J].山东医药,2011,51(9):46-47.  
[9] 王建,徐文安,吴倩,等.脑白质疏松对自发性幕上脑出血患者预后的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(1):8-10.  
[10] 王建莉,金国良.颅脑损伤患者单侧去骨瓣减压术后挫伤性脑出血扩大的相关因素及与预后的关系[J].中华创伤杂志,2012,28(8):680-685.  
[11] 徐梦怡,周俊山.积极降压对脑出血预后及早期血肿增长的作用[J].中华急诊医学杂志,2010,19(12):1253-1257.  
[12] 谭光林,段文涛,杨思芸,等.463例脑出血患者的预后分析[J].中华医学杂志,2010,90(37):2640-2642.  
[13] 张金锋,陈金寿,陈建彬,等.微创理念对手术治疗高血压基底节脑出血预后的影响(附57例报道)[J].中华神经医学杂志,2012,11(4):401-404.  
[14] 李浩,张帆,刘文科,等.高血压脑出血手术适应证分析及疗效探讨[J].中华神经外科杂志,2011,27(3):240-243.  
[15] 陈红辉,缪心军,李勇,等.急性脑出血患者B型利钠肽浓度变化及临床意义[J].中华老年医学杂志,2011,30(6):449-451.

(收稿日期:2013-06-30)

(上接第 3150 页)  
程<sup>[7-8]</sup>。经线性相关分析,CXCL10 水平与 TRAb 无相关性,提示 CXCL10 可能通过 TRAb 以外途径参与 Graves 病的发病机制,因此,甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进之外,还可能具有免疫调节作用。

一般认为停药时 TRAb 阳性者复发率明显升高。有报道认为,发病初 TRAb 水平高者停药后复发率高<sup>[1]</sup>。本文经过 Logistic 回归分析后发现,甲状腺大小、TRAb 水平、FT3/FT4 均为 Graves 病复发的危险因素,即上述 3 项指标越高,Graves 病复发的危险就越高。以往的研究表明,吸烟、性别、病程、甲状腺疾病家族史等因素可能与 Graves 病的复发存在密切关系,但本研究中,上述结果未进入回归方程,提示上述因素独立预测抗甲状腺药物药物的疗效具有不确定性,仍需进一步开展更大样本含量的前瞻性研究进行确证。

综上所述,甲硫咪唑可在一定程度上缓解 Graves 病症状,改善甲状腺功能亢进的状态;但是发病初甲状腺明显肿大、TRAb 水平高、FT3/FT4 比值高的患者,停药后复发风险较大,提示采用抗甲状腺药物治疗 Graves 病时,对于具有以上特点的患者,应及时选择或加用其他药物,以改善疾病转归。

参考文献

[1] 刘泽林,王玉磷,徐丹,等.抗甲状腺药物对 Graves 病患者血中细

胞因子的影响[J].中国全科医学,2008,11(10):857-858.  
[2] 李敏,雷永富.长疗程使用甲硫咪唑治疗 Graves 病临床研究[J].临床合理用药杂志,2011,4(12):83-85.  
[3] 施秉银.更加合理规范地使用抗甲状腺药物[J].中华内分泌代谢杂志,2009,25(3):245-246.  
[4] 叶任高,陆再英.内科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2004:733-734.  
[5] 柳林,卢洪文,刘长山,等.抗甲状腺药物治疗格雷夫斯病复发情况及相关因素分析[J].中华全科医师杂志,2012,11(6):437-440.  
[6] Inukai Y,Momobayashi A,Sugawara N,et al.Changes in expression of T-helper (Th) 1- and Th2-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes and plasma concentrations of their ligands,interferon-inducible protein-10 and thymus and activation-regulated chemokine,after antithyroid drug administration in hyperthyroid patients with Graves' disease[J].Eur J Endocrinol,2007,156(6):623-630.  
[7] Crescioli C,Cosmi L,Borgogni E,et al.Methimazole inhibits CXC chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes[J].J Endocrinol,2007,195(1):145-155.  
[8] 李莉华,樊继援,李军,等.Graves 病患者在甲硫咪唑治疗前后血清 CXCL10 的变化[J].天津医药,2010,38(3):235-236.

(收稿日期:2013-06-19)