

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0040-03

甲状腺激素的临床应用

【作者】 陈继英

天津市大港医院 (天津 300270)

【中图分类号】 R977.14

【文献标识码】 B

甲状腺是人的重要内分泌腺体之一,位于颈前部甲状软骨下,由左右叶和峡部构成。甲状腺分泌3种激素,即甲状腺激素(thyroid hormone, TH) 甲状旁腺激素和降钙素。TH不仅是一种重要的生理激素,也是一种重要的药物,本文就TH在临床应用的相关问题和进展作一复习。

1 TH的生理作用

1.1 TH的合成、释放、运输和代谢

TH包括 T_3 和 T_4 ,是由甲状腺球蛋白上的酪氨酸碘化形成3-碘酪氨酸和3,5-二碘酪氨酸在偶联酶的作用下形成,然后在蛋白水解酶的作用下水解,释放出 T_3 和 T_4 。TH是一种脂溶性激素,在血液中主要与甲状腺结合球蛋白结合。只有游离的激素才有生物活性。 T_4 的 $T_{1/2}$ 是6~7d,而 T_3 的 $T_{1/2}$ 为30h左右。

1.2 TH的作用机理

TH几乎作用于机体内所有的器官和组织,主要通过 T_3 与受体结合,调节基因的转录和蛋白的表达而实现。

1.3 TH的生理作用

1.3.1 维持正常的生长发育 脑的发育依赖于正常的 T_3 浓度,是神经细胞分化、增殖、移行和神经组织发育和生长的必需激素之一。骨的生长和发育也依赖于TH的刺激,长骨二次骨化中心的出现时间、骨化速度均受TH的调控;如果在出生后半年内缺乏TH,可出现智力和身高发育的障碍即呆小症。

1.3.2 促进物质和能量代谢 TH可提高大多数组织的耗氧量和产热,还可加速脂肪和蛋白质的合成

和降解,加速糖的吸收、利用和糖原分解,甚至可能升高血糖。

1.3.3 提高交感神经的感受性 可使肾上腺素能受体表达增加,交感神经的张力增加。对中枢神经系统有兴奋作用。

2 甲状腺激素的适应证

2.1 替代治疗

任何原因引起的甲状腺功能低下都是TH治疗的适应证,常见的甲低原因有桥本氏甲状腺炎、甲状腺手术切除或放射治疗后(^{131}I 治疗后)。亚临床甲低是否应该补充TH是一争论问题,应该权衡利弊确定是否应该治疗。

2.2 甲亢治疗的辅助用药

甲状腺机能亢进的患者使用抗甲状腺药物治疗的同时,可能需要补充TH,这主要用于甲亢合并严重突眼和甲状腺功能正常而需维持治疗时。前者因为在治疗甲亢的同时可能导致突眼的加重,补充TH可起到预防作用,后者甲亢得到控制后,由于需要用药物维持较长的疗程,容易发生甲低,此时需要补充TH,防止发生药物性甲低。

2.3 结节性甲状腺肿外科手术后

结节性甲状腺肿手术切除以后,如果存在过高的促甲状腺激素(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH),可能导致疾病复发。对于这些患者,可以考虑补充TH,将TSH抑制在正常低限水平。

2.4 甲状腺癌外科手术后

患者手术后,由于甲状腺被大部或全部切除,需要用TH替代。给TH的另一目的是,有些甲状

腺癌是 TSH 依赖性的, 给予足量的 TH 可以抑制 TSH 的分泌, 将其控制在 0.1 MU/L 以下可抑制肿瘤复发。

2.5 甲状腺激素抑制试验

部分甲状腺功能亢进患者, 由于临床表现不典型, 血 T_3 、 T_4 水平不高, 难以确诊, 可以通过甲状腺抑制试验来辅助诊断。在进行甲状腺吸碘率测定后, 口服甲状腺干制剂 (30 mg, 每日 3 次, 3d 后改为 60 mg, 每日 3 次) 或左甲状腺素钠 (200 $\mu\text{g/d}$, 14d), 重复测定吸碘率。如果吸碘率未被抑制在用药前的 50% 以下, 应考虑甲状腺功能亢进的诊断。

3 注意问题

3.1 老人

老年人对 TH 比较敏感, 所需剂量比年青人低 25%。开始的剂量应该比较小。左甲状腺素钠的剂量可从 12.5 $\mu\text{g/d}$ 开始, 逐渐加量。观察病情变化, 并根据血 FT_3 、 FT_4 和 TSH 的水平调药。

3.2 小儿

小儿处于生长发育期, 年龄不同剂量应有所差别。6 个月以内 6~8 $\mu\text{g/kg}$, 6~12 个月 6 $\mu\text{g/kg}$, 1~5 岁 5 $\mu\text{g/kg}$, 6~12 岁 6 $\mu\text{g/kg}$ 。开始应用完全替代量的 1/3~1/2, 以后每两周加量。

3.3 孕妇

甲状腺功能低下的妇女不易怀孕, 妊娠后易流产。所以, 甲状腺功能低下的妇女, 如果准备怀孕, 应该首先纠正甲低。妊娠期间补充 TH, 不宜过量。妊娠早期, 人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 等水平的增加可能抑制 TSH 的分泌, 检测游离 T_4 水平可了解体内的 TH 水平。应注意, 妊娠期由于血 TH 结合球蛋白升高, 总 T_3 、 T_4 水平可能增高。

3.4 心脏病患者

心肌缺血的患者或严重的甲低导致心肌水肿、心包积液给予 TH 时, 为避免因为 TH 水平升高导致心肌缺血加重, 应该从小剂量开始。如可从 12.5 $\mu\text{g/d}$ 开始, 治疗 1~2 周后逐渐加量。

3.5 垂体前叶功能低下

垂体前叶功能低下的患者常伴有肾上腺皮质功能低下, 补充肾上腺皮质激素和 TH 时, 应该有先后顺序。如果先补充 TH, 可能诱发肾上腺危象, 所以, 一定要先补充糖皮质激素。

3.6 粘液性水肿昏迷

可鼻饲左甲状腺素钠 300~500 $\mu\text{g/d}$, 维持量为 75~100 $\mu\text{g/d}$; 也可首次静脉注射 300~500 μg , 病情稳定后改为口服。

3.7 生理 T_4/T_3 比例的甲状腺素制剂

因为血液中的 T_4/T_3 有一定的比例, 将它们按一定的比例制成的药物, 理论上会有更好的效果。虽然动物实验的结果也证明了这一点, 但在临床应用中没有得到证实, 反而有可能增加甲亢的危险。

4 常用药物

各种常用甲状腺激素制剂的等效剂量为: 甲状腺粉 60mg, 左甲状腺素钠 50~60 μg , 碘塞罗宁钠 20~25 μg 。甲状腺粉中的 T_3 、 T_4 含量不恒定, 二者的比值也不定, 其实际效应一般为其标定剂量的 90%~110%。甲状腺替代治疗一般用甲状腺粉或左甲状腺素钠 (T_4), 碘塞罗宁钠 (T_3), 因其血药浓度不稳定, 仅用于甲状腺激素抵抗综合征或外周甲状腺激素代谢障碍者, 替代治疗开始时应首选左甲状腺素钠。

左甲状腺素钠是人工合成的 TH, 口服制剂有 25、50、100 μg 几种规格, 静脉注射剂有 100、200、500 μg 等。本品可由胃肠道吸收, 但吸收不完全, 吸收率不定, 特别是在与食物同服时。 T_4 吸收入血后, 绝大部分与血浆蛋白结合, 只有约 0.03% 以游离形式存在, 约 80% 与甲状腺素结合球蛋白结合, 少量与甲状腺素结合前蛋白或白蛋白结合。在甲状腺功能正常时, T_4 在血中 $T_{1/2}$ 约 6~7d, 甲状腺功能减退时 9~10d, 甲状腺功能亢进时约 3~4d。甲状腺素在周围组织中脱碘, 形成 T_3 与反 T_3 , 部分甲状腺素在肝脏中代谢, 代谢物由胆汁排泄。

三碘甲状腺原氨酸是甲状腺素的活性形式, 有

口服和静脉注射两种剂型，常用于各种原因引起的甲状腺功能减退症或粘液性水肿昏迷的抢救。 T_3 钠盐胃肠道吸收完全，与 T_4 相比， T_3 与血浆蛋白的结合程度较低，约0.3%以游离形式存在。在甲状腺功能正常情况下， T_3 在血中的 $T_{1/2}$ 约为1~2d，甲状腺功能减退时，略延长，甲状腺功能亢进时约为0.6d， T_3 主要用于治疗需要迅速见效的甲状腺功能减退病人，但在一般替代治疗中，应首选 T_4 。 T_3 作用快，用药后数小时即发挥效应，24~72h作用达高峰，停药后作用持续24~72h，每天剂量宜分2~3次口服。

【参考文献】

[1] 廖二元，超楚生主编. 内分泌学. 第一版. 北京：人民卫生出

版社，593~730

- [2] 张象麟主编. 药物临床信息参考. 国家药品监督管理局药品评审中心，2003. 1
- [3] Siegmund W, Spieker K, Weike AI, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60 (6) : 750~757
- [4] Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. Thyroid, 2004, 14 (suppl. 1) : S5~S15.
- [5] Lamonica D. Iodine 131 (^{131}I) as adjuvant therapy of differentiated thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am, 2004, 13 (1): 129~149.
- [6] Helling TJ. Thyroid-hormone-suppressive therapy in benign thyroid nodules. Lancet, 2003, 361 (9363) : 1137.
- [7] 临床用药须知. 中国药典2000版. 第二部. 2000: 525~526

文章编号：1672-3384 (2004) -05-0042-04

慢性胰腺炎药物治疗进展

【作者】 高炳霞 段丽萍

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R576; R453.9

【文献标识码】 B

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 为胰腺慢性、复发性炎症，是以胰腺结构和 (或) 功能的进行性损害最终导致胰腺内、外分泌功能丧失为特点的病变。本文就其病因 (发病机制)、临床特点、尤其是药物治疗进展综述如下。

1 病因 (发病机制)

我国目前尚无 CP 发病率的流行病学调查资料，在欧洲约 70%~80% 的 CP 由饮酒引起。少见原因有：①特发性 CP：占 10%~20%，其发病年龄呈双峰现象，少年组 10~20 岁，老年组 50~60 岁，男女发病率相等，内、外分泌功能不全出现得较晚。在某些特发性 CP 成人患者中发现囊性纤维化跨膜通道调节因子 (cystic-fibrosis transmembrane

conductance regulator, CFTR) 基因变异。②遗传性 CP：常染色体显性遗传，约 80% 的病人在 20 岁以前发病，有明显家族史，为 7 号染色体阳离子胰蛋白酶原 (cationic trypsinogen) 基因点突变，该突变干扰胰蛋白酶的失活机制，导致胰蛋白酶对胰腺的自身消化。该病不同于其他 CP，其发病年龄早，成人前即可进展为内、外分泌功能不全。③热带胰腺炎：是非洲及大多数亚洲地区 CP 最常见的原因，其病因不明，营养不良可能是其重要的原因。最近认为木薯与热带胰腺炎的发生有关。木薯含有某些毒苷，接触胃酸后可转换为氰根，后者可抑制多种抗氧化物酶。④梗阻性 CP：是一种特殊的类型，因管腔狭窄、结石或肿瘤引起胰管