

比索洛尔联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者糖脂代谢及血清 CysC、 β_2 -MG 的影响

林源, 于军, 高海燕, 郭亚菊, 宋书贤
西安医学院第二附属医院内分泌科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 比较比索洛尔和普萘洛尔分别联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症(甲亢)患者糖脂代谢及血清胱抑素 C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平变化的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2016 年 4 月收治的 78 例甲亢患者,通过随机数字表法分为对照组与研究组,各 39 例。对照组联合采用甲巯咪唑及普萘洛尔,研究组联合采用甲巯咪唑及比索洛尔,两组均持续治疗 14 d。疗程结束后统计对比两组临床疗效、入院时及疗程结束后糖脂代谢指标[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、空腹血糖(FPG)]、血清甲状腺素[高敏促甲状腺激素(S-TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)]水平与血清 CysC、 β_2 -MG 水平。**结果** 两组治疗总有效率比较,研究组为 92.31% (36/39) 高于对照组的 71.79% (28/39),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前研究组 LDL-C、TC、TG、2hPG、FPG 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 2hPG、FPG 较治疗前降低,组间对比差异无统计学意义($P > 0.05$); LDL-C、TC、TG 较治疗前增高,且对照组增高更加明显,与研究组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗前两组血清 S-TSH、 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 较治疗前降低,S-TSH 较治疗前增高,且研究组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗前两组血清 CysC、 β_2 -MG 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清 CysC、 β_2 -MG 水平较治疗前降低($P < 0.05$),且研究组降低更明显,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 联合应用甲巯咪唑及比索洛尔治疗甲状腺功能亢进症效果显著,可有效改善血清 CysC、 β_2 -MG 及甲状腺素水平,提高治疗效果,且对患者糖脂代谢影响较小。

关键词: 比索洛尔; 普萘洛尔; 甲巯咪唑; 甲状腺功能亢进症; 糖脂代谢; 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白; 甲状腺素
中图分类号: R 581.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1195-04

甲状腺功能亢进症为内分泌系统多发疾病,简称甲亢,受碘化食盐、生活节奏加快等因素影响,其发病率不断增高,在男性群体中约为 1.6%,而在女性中达 4.1%^[1]。目前,临床推荐服用甲巯咪唑等抗甲状腺药物对甲亢患者实施治疗,但仅采用此类药物较难及时控制临床症状,且用药时间较长,服用剂量较大,此外,裘佳音等^[2]认为停用抗甲状腺药物后疾病复发风险较大。因此,临床多建议联合采用 β 受体阻滞剂与抗甲状腺药物对甲亢实施治疗。同时,甲亢患者多伴有糖脂代谢紊乱,因此所选用的 β 受体阻滞剂应对患者糖脂代谢无影响。比索洛尔为非选择性 β_1 受体阻滞剂,在心血管疾病治疗中应用较为广泛,具有安全性高等优势。本研究选取我院 78 例甲亢患者,分组探讨比索洛尔联合甲巯咪唑对其糖脂代谢及血清胱抑素 C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平变化的影响。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2016 年 4 月我院 78 例甲亢患者,通过随机数字表法分为对照组与研究组,各 39 例。纳入标准:(1)符合甲状腺亢进症临床诊断标准^[3];(2)伴有畏热及多汗等高代谢体征与症状;(3)促甲状腺激素(TSH)水平降低、游离甲状腺素(FT_4)水平增高;(4)知晓本研究用药方案,并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)纳入研究前应用 β 受体阻滞剂治疗者;(2)并发糖尿病、肾肝等脏器病变、高脂血症者;(3)并发全身性感染性疾病者;(4)并发房室传导阻滞、严重心衰、支气管哮喘者;(5)哺乳期及妊娠期女性。研究组女 23 例,男 16 例;年龄 24~46(35.37 ± 10.89)岁;病程 0.3~1.9(1.14 ± 0.43)年。对照组女 25 例,男 14 例;年龄 22~49(35.51 ± 11.04)岁;病程 0.2~2.1(1.11 ± 0.39)年。对比两组年龄、性别、病程等基线资料无统计学差异($P > 0.05$),可进行对比研究,且本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 (1) 对照组联合采用甲硫咪唑(上海信谊天平药业有限公司, 国药准字 H31021440) 及普萘洛尔(无锡济民可信山禾药业股份有限公司, 国药准字 H32023951), 口服甲硫咪唑 20 ~ 45 mg/次, 1 次/d, 口服普萘洛尔 10 mg/次, 3 次/d。(2) 研究组联合采用甲硫咪唑及比索洛尔(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司, 国药准字 H19990049), 甲硫咪唑用量、用法同对照组; 口服比索洛尔 5 ~ 10 mg/次, 1 次/d。两组均持续治疗 14 d。

1.3 观察指标 (1) 入院时及疗程结束后抽取两组患者空腹静脉血 4 ml, 通过全自动生化仪(美国 Beckman 公司)测定两组糖脂代谢指标[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、空腹血糖(FPG)]。(2) 入院时及疗程结束后抽取两组患者空腹静脉血 4 ml, 离心取上清液, 以放射免疫法检测血清甲状腺素[高敏促甲状腺激素(S-TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、 FT_4 、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)]水平; 以酶联免疫吸附法测定血清 CysC、 β_2 -MG 水平, 试剂盒购于上海研谨生物科技有限公司。

1.4 疗效评定标准^[4] 临床症状基本消失, 脉率正常, 甲状腺素(FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4)恢复至正常水平为显效; 临床症状基本消失, 脉率正常, 甲状腺素有所改善但未至正常水平为有效; 未至上述标准为无效; 总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 \times 100%。

1.5 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检

验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组总有效率(92.31%)高于对照组(71.79%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后两组糖脂代谢指标比较 治疗前研究组 LDL-C、TC、TG、2hPG、FPG 与对照组比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后两组 2hPG、FPG 较治疗前降低(P 均 < 0.05), 组间对比差异无统计学意义(P 均 > 0.05); LDL-C、TC、TG 较治疗前增高(P 均 < 0.05), 且对照组增高更加明显, 与研究组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 治疗前后两组血清甲状腺素水平比较 治疗前两组血清 S-TSH、 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后两组 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 较治疗前降低(P 均 < 0.05), S-TSH 较治疗前增高($P < 0.05$), 且研究组与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	39	17(43.59)	19(48.72)	3(7.69)	36(92.31)
对照组	39	13(33.33)	15(38.46)	11(28.21)	28(71.79)
χ^2 值					5.571
P 值					0.018

表 2 治疗前后两组糖脂代谢指标比较 ($n = 39$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LDL-C	TC	TG	2hPG	FPG
研究组	治疗前	1.42 \pm 0.47	3.41 \pm 0.40	0.96 \pm 0.18	7.08 \pm 1.04	5.81 \pm 0.53
	治疗后	2.18 \pm 0.34 ^a	3.97 \pm 1.04 ^a	1.21 \pm 0.23 ^a	5.66 \pm 0.52 ^a	5.02 \pm 0.44 ^a
对照组	治疗前	1.39 \pm 0.45	3.43 \pm 0.43	1.02 \pm 0.24	7.11 \pm 1.01	5.78 \pm 0.51
	治疗后	3.14 \pm 0.32 ^a	4.78 \pm 0.62 ^a	1.51 \pm 0.32 ^a	5.70 \pm 0.49 ^a	4.96 \pm 0.47 ^a
t^1 值		0.288	0.213	1.249	0.129	0.255
P^1 值		0.773	0.832	0.212	0.897	0.799
t^2 值		12.840	4.178	4.754	0.350	0.582
P^2 值		0.000	0.000	0.000	0.728	0.561

注: 1 为两组治疗前比较, 2 为两组治疗后比较; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后血清甲状腺素水平比较 ($n = 39$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	S-TSH(UIU/ml)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TT_3 (nmol/L)	TT_4 (nmol/L)
研究组	治疗前	0.42 \pm 0.19	12.01 \pm 6.04	29.01 \pm 8.62	4.10 \pm 3.04	249.71 \pm 113.31
	治疗后	5.14 \pm 0.78 ^a	5.66 \pm 2.04 ^a	16.58 \pm 4.04 ^a	1.13 \pm 0.52 ^a	97.12 \pm 21.01 ^a
对照组	治疗前	0.39 \pm 0.20	11.97 \pm 5.96	28.81 \pm 7.87	3.96 \pm 3.09	250.41 \pm 112.46
	治疗后	3.78 \pm 1.10 ^a	7.17 \pm 1.06 ^a	18.79 \pm 3.51 ^a	2.35 \pm 0.76 ^a	113.10 \pm 20.13 ^a
t^1 值		0.679	0.029	0.107	0.202	0.027
P^1 值		0.499	0.977	0.915	0.840	0.978
t^2 值		6.298	4.102	2.579	8.274	3.430
P^2 值		0.000	0.000	0.010	0.000	0.001

注: 1 为两组治疗前比较, 2 为两组治疗后比较; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后两组血清 CysC、 β_2 -MG 水平比较 治疗前两组血清 CysC、 β_2 -MG 水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗后两组血清 CysC、 β_2 -MG 水平较治疗前降低(P 均 <0.05),且研究组降低更明显,与对照组比较,差异有统计学意义(P 均 <0.01)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 CysC、 β_2 -MG 水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CysC		β_2 -MG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	39	10.34 \pm 1.25	3.02 \pm 0.68 ^a	9.33 \pm 0.78	3.41 \pm 0.62 ^a
对照组	39	10.40 \pm 1.31	6.41 \pm 1.02 ^a	9.28 \pm 0.80	7.17 \pm 0.75 ^a
t 值		0.207	17.270	0.280	24.131
P 值		0.836	0.000	0.781	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

临床多认为甲亢主要是因多种因素致使甲状腺激素分泌过多并进入血液循环,作用于机体多个器官与组织,造成消化、循环、神经等系统兴奋性增高及代谢亢进。由于该病具体发病机制尚未明确,因此临床治疗甲亢目的在于改善临床症状,降低疾病复发率^[5-6]。目前,我国多通过联合应用 β 受体阻滞剂与抗甲状腺药物对甲亢患者实施治疗,两者分别通过阻止 β 肾上腺素能样作用及抑制甲状腺激素合成而发挥治疗目的。

传统采用的普萘洛尔属非选择性 β 受体阻滞剂,虽可在一定程度上缓解患者临床症状,但王晶、Wang 等^[7-8]研究表明,普萘洛尔半衰期较短,生物利用度较低,需多次用药,且用药后其血浆峰值浓度个体差异较大。同时,甲亢患者代谢能力较强,服用普萘洛尔后体内消除速度较快,血药峰值浓度不高,其有效血药浓度持续时间较短,服用常规剂量药物较难产生有效药理作用。而比索洛尔为选择性 β 受体阻滞剂,阻断 β 受体作用强,于不同年龄、性别患者中药物动力学差异小。此外,相关研究证实,服用小剂量比索洛尔即可发挥 β 受体阻滞效果^[9]。本研究结果显示,研究组临床疗效、血清甲状腺素水平优于对照组,表明在甲巯咪唑基础上加用比索洛尔治疗甲亢效果更佳,可有效改善患者血清甲状腺素水平,提高临床疗效。

近些年,相关研究指出,甲亢与糖代谢紊乱等具有密切相关性,2%~57% 甲亢患者可出现糖耐量降低,严重者可发生继发性糖尿病^[10]。理论而言,人体肌糖原分解主要通过 β_2 受体进行调节, β 受体阻滞

剂可降低糖尿病及非糖尿病患者糖耐量。 β 受体阻滞剂能通过抑制 β 细胞生成胰岛素而对机体糖代谢状态产生影响,可能是因 β 受体阻滞剂可改变人体细胞膜稳定性,降低其对胰岛素敏感度。而本研究中,两组治疗前后血糖水平均无差异,提示普萘洛尔与比索洛尔均不会对甲亢患者血糖代谢产生严重影响。此外,甲亢患者通常存在脂代谢紊乱,主要是因甲状腺激素过量可促使蛋白质与脂肪分解,而蛋白质与脂肪消耗增加是造成甲亢患者消瘦的重要原因^[11-12]。高水平甲状腺激素能强化腺苷环化酶系统作用,进而干扰组织对生长素、儿茶酚胺等脂肪动员激素作用而促使脂肪分解,增强骨骼肌内脂蛋白酯酶活性,进而影响血脂水平。临床公认 β 受体阻滞剂对脂代谢产生影响的作用机制是受肾上腺素能作用影响,脂蛋白代谢过程中有多种酶物质参与,其中卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)、脂蛋白酯酶(LPL)被抑制,导致脂蛋白代谢产生不利影响,LPL 可促使 TG 分解,而 LCAT 可促使卵磷脂 β 位脂酰基转移至胆固醇分子,产生溶血卵磷脂及胆固醇,活化机体 α 受体时对 LCAT 与 LPL 活性予以抑制,通过 β 受体阻滞剂可明显抑制 β 受体,而 α 受体活性相对提升,进而抑制 LCAT 与 LPL 活性,最终对脂代谢产生不利影响^[13-14]。本研究中,两组治疗后血脂指标均较治疗前有所波动,但研究组各指标波动范围较小,表明比索洛尔对甲亢患者血脂代谢影响小于普萘洛尔。

血清 β_2 -MG 及 CysC 浓度与细胞分泌程度密切相关,若机体发生甲状腺功能亢进,则血液内甲状腺激素水平增高,机体代谢速度增快,可对细胞代谢产生一定影响,进而造成血清 β_2 -MG 与 CysC 浓度上升。朱咏瑶等^[15]研究显示,甲亢患者血清 β_2 -MG 与 CysC 水平异常增高,且疾病越严重,增高越明显,表明可通过检测上述指标对甲亢病情进行评估。本研 究结果显示,两组治疗后血清 β_2 -MG 与 CysC 水平均降低,且研究组降低更为明显,提示比索洛尔可更有效降低血清 β_2 -MG 与 CysC 水平,对改善患者临床疗效意义重大。但由于本研究样本量选取较小,且缺乏随访资料,因此比索洛尔联合甲巯咪唑对甲亢患者糖脂代谢等长期影响仍需进一步探究证实。

综上所述,联合应用甲巯咪唑及比索洛尔治疗甲状腺功能亢进症效果显著,可有效改善血清 CysC、 β_2 -MG 及甲状腺素水平,提高治疗效果,且对患者糖脂代谢影响较小。

化发生风险,但目前已有证据支持外源性 TT 会促进前列腺癌的进展^[14],因此治疗前应综合分析,同时也在治疗过程中也必须进行前列腺癌以及其他相关不良反应的监测^[15]。

参考文献

- [1] Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, et al. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men [J]. *J Intern Med*, 2006, 259(6): 576 - 582.
- [2] Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men [J]. *Circulation*, 2004, 109(17): 2074 - 2079.
- [4] van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men [J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(1): 25 - 31.
- [5] 高鑫, 马琳, 杨华. 2 型糖尿病患者颈动脉斑块危险因素分析 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(4): 584 - 585, 601.
- [6] English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(11): 890 - 894.
- [7] 王新玲, 梁蒙, 邢淑清, 等. 维吾尔族男性血清性激素结合球蛋白与 2 型糖尿病及其危险因素的相关性分析 [J]. *标记免疫分*

析与临床, 2014, 21(6): 661 - 664, 667.

- [8] 李颖. 老年男性睾酮水平与冠心病发病危险因素的相关性分析 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(14): 3498 - 3499, 3502.
- [9] 沈洁, 张庆勇. 男性糖尿病患者血清睾酮水平与动脉粥样硬化的相关性 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(5): 138 - 141.
- [10] 范培云, 周环, 刘佳佳. 老年男性 2 型糖尿病合并冠心病患者血清睾酮和脂联素水平变化的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(11): 1469 - 1471.
- [11] 梁力晖, 刘翠中, 伍媛. 糖耐量异常男性老年患者睾酮水平相关性研究 [J]. *医学临床研究*, 2013, 30(3): 557 - 558, 561.
- [12] Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 232 - 236.
- [13] Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20 - 79 [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(12): 1494 - 1501.
- [14] 邓春华. 男性性功能减退症诊疗手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [15] 郑晓彬, 李芳萍, 林刁珠, 等. 中老年男性血清睾酮与动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(6): 536 - 540.

收稿日期: 2017 - 05 - 12 编辑: 王娜娜

(上接第 1197 页)

参考文献

- [1] Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with transient hyperthyroidism in an elderly patient [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(6): 927 - 932.
- [2] 裘佳音, 朱燕, 奚庆红. 小剂量碘 131 联合甲巯咪唑对甲亢患者甲状腺功能及血清 CT、PTH、BGP 的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(6): 555 - 557, 561.
- [3] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1 - 944.
- [4] 廖戮缪, 蒙碧辉, 陆丽莹. 甲巯咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症肝功能影响的比较 [J]. *广东医学*, 2014, 35(8): 1249 - 1251.
- [5] 陈海兰, 高宇. 甲状腺功能亢进症合并心血管疾病研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(16): 4122 - 4124.
- [6] Wu X, Liu H, Zhu X, et al. Efficacy and safety of methimazole ointment for patients with hyperthyroidism [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(3): 1109 - 1112.
- [7] 王晶, 刘哲. 碳酸锂联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(11): 1395 - 1397.
- [8] Wang CQ, Chen HY, Yan JJ, et al. Efficacy of 131I Combined with Prednisone Tablets in the Treatment of Patients with Graves' Disease [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2014, 21(1): 33

- 35.

- [9] 郑亿, 王玉华, 杨皎. 硒联合比索洛尔治疗自身免疫性甲状腺疾病合并阵发性房颤的临床观察 [J]. *中国药房*, 2013(24): 2250 - 2252.
- [10] 赵宏, 张宏宇. 小剂量丙基硫氧嘧啶联合普萘洛尔治疗亚临床甲亢合并阵发性房颤临床疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(11): 96 - 98.
- [11] 李会会, 姜涛. 初发甲状腺功能异常患者与血脂和肥胖的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23): 5849 - 5851.
- [12] Zelzer S, Mangge H, Pailer S, et al. Oxidized LDL is strictly limited to hyperthyroidism irrespective of fat feeding in female sprague dawley rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11689 - 11698.
- [13] 徐菱蔓. 比索洛尔联合甲巯咪唑在甲状腺功能亢进心动过速患者的应用及对糖脂代谢的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(19): 1628 - 1630.
- [14] Khorshidi-Behzadi M, Alimoradi H, Haghjoo-Javanmard S, et al. The effect of chronic hyperthyroidism and restored euthyroid state by methimazole therapy in rat small mesenteric arteries [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 701(1/3): 20 - 26.
- [15] 朱咏瑶, 叶衬华, 周昊, 等. 甲状腺功能亢进患者血清 CysC、 β_2 -MG、ALB 及纤维化相关指标的变化研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(16): 6 - 8.

收稿日期: 2017 - 03 - 20 编辑: 王娜娜