

甲巯咪唑联合 PTU (丙硫氧嘧啶) 治疗妊娠合并甲状腺亢进的最佳剂量探究

林森淼¹ 谷丽丽² 张建平³ 谢少霞³

1. 新河县人民医院 妇产科 河北邢台 055650;

2. 石家庄市妇幼保健院新生儿科 河北石家庄 050000; 3. 隆尧县医院 河北邢台 055350

【摘要】目的 探讨甲巯咪唑联合 PTU (丙硫氧嘧啶) 治疗妊娠合并甲状腺亢进的最佳剂量。**方法** 选取 150 妊娠合并甲状腺功能亢进患者, 随机分为 A、B、C 三组, A 组采用 MMI 15mg + PTU 进行治疗, B 组采用 MMI 10mg + PTU 进行治疗, C 组采用 MMI 5mg + PTU 进行治疗, 另选取同期健康孕妇 50 例为对照组。**结果** A、B、C 各组 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 与 MMI 剂量差异不显著 ($P > 0.05$), TSH 与 MMI 剂量差异显著 ($P < 0.05$), 且随剂量增加 TSH 水平逐渐升高, 剂量越小越接近对照组水平。A、B、C 组畸形儿发生率与 MMI 剂量差异不显著 ($P > 0.05$), 均未出现皮肤发育不全, 只有低重儿的发生率与 MMI 剂量有显著差异 ($P < 0.05$), 且随着剂量增加, 低重儿发生率越高, 剂量越小越接近对照组。A、B、C 各组顺产、剖腹产、早产、引产、流产、新生儿窒息及小于胎龄儿的发生率与对照组相比差异显著 ($P < 0.05$), 且与 MMI 剂量有相关性, 随着剂量增加发生率逐渐升高, 剂量越小越发生率越低越接近对照组。**结论** 采用 MMI 与 PTU 联合是目前临床较为有效的治疗妊娠合并甲状腺功能亢进的药物, 但需要注意及时调整药物剂量, 小剂量的 MMI 与适当剂量的 PTU 联合, 能够明显改善患者的甲状腺功能, 降低不良妊娠结局的发生, 具有重要临床价值。

【关键词】 甲巯咪唑; PTU (丙硫氧嘧啶); 妊娠合并甲状腺亢进; 最佳剂量

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2015) 08-017-02

Methimazole combined with PTU (PTU) to explore the optimal dose and treatment of hyperthyroidism in pregnancy

【Abstract】Objective Study of methimazole combined with PTU (PTU) optimal dosage for the treatment of pregnancy and hyperthyroidism. **Methods** A total of 150 pregnancy with hyperthyroidism and randomly divided into a, B, C three groups, group A with MMI 15mgPTU treatment, group B with MMI 10mgPTU treatment and group C by MMI 5mgPTU treatment. Select another healthy pregnant women during the same period 50 cases as control group. **Results** A, B, TT₃, TT₄, FT₃, FT₄, C, MMI and MMI were not significantly different ($P > 0.05$), and TSH were significantly different ($P < 0.05$), and the level increased gradually with the increase of TSH level. A, B, C group malformation occurrence rate and MMI dose difference was not significant ($P > 0.05$). There were no aplasia cutis, only low weight infants occur rate and MMI dose had significant difference ($P < 0.05$), and with the increase of the dose, incidence of low birth weight rate is high, the smaller the dose closer to the controls. A, B and C each delivery, caesarean section, premature labor, induced labor, abortion, neonatal asphyxia and less than gestational age incidence and control group compared with significant difference ($P < 0.05$), and with the dose of MMI is associated, with the increase of the dose rate increased gradually, the smaller the dose more rate, the lower the closer control group. **Conclusion** MMI and PTU are effective in the treatment of pregnant women with hyperthyroidism, but need to pay attention to the timely adjustment of drug dosage, small dose of PTU combined with the appropriate dose of MMI, can significantly improve the patient's thyroid function, reduce the incidence of adverse pregnancy, has important clinical value.

【Key words】 Methimazole; PTU (PTU) complicated with hyperthyroidism; pregnancy; optimal dose

甲状腺功能亢进是临床常见的内分泌疾病^[1], 是因甲状腺激素分泌过多所致, 由于妊娠期女性甲状腺发生很大的生理改变发生, 因此, 较易诱发妊娠合并甲状腺亢进并发症。对于上述疾病, 如若不能得到有效的治疗, 不但会影响孕妇的健康, 还会给新生儿发育造成不良后果, 故此, 采取积极、有效、正确的治疗方法对妊娠期合并甲状腺亢进意义重大。目前, 甲巯咪唑 (MMI) 及丙硫氧嘧啶 (PTU) 是临床妊娠期常用的抗甲状腺药物^[2], 然而, 由于用药剂量的差异常对胎儿产生潜在的不利影响, 因此, 选择药物最佳剂量是临床治疗妊娠合并甲状腺亢进的关键。基于此, 笔者选取我院 2012 年 2 月至 2014 年 12 月 收治的 150 妊娠合并甲状腺功能亢进患者为研究对象, 探讨 MMI 联合 PTU 治疗妊娠合并甲状腺亢进的最佳剂量, 以期临床合理用药奠定基础。

1 资料和方法

1.1 基本资料 选取我院 2012 年 2 月至 2014 年 12 月 收治的 150 妊娠合并甲状腺功能亢进患者, 纳入标准: ①具有畏热、多汗、心悸、易激惹、易饿、体质量轻、体力下降、大便次数增多等高代谢症状; ②具有甲状腺功能亢进肿大、突眼、胫前黏液性水肿等临床特征; ③患者血清甲状腺激素水平高于正常。排除标准: 多次流产者、并发严重精神病患者、并发严重心脑血管患者、不配合治疗患者除外。采用随机数字分组法将上述 150 例患者分为 A (MMI 15mg + PTU)、B (MMI 10mg + PTU)、C (MMI 5mg + PTU) 三组。A 组 50 例, 年龄范围 21

~ 39 岁, 平均 (26.31 ± 3.36) 岁; 病程 1 ~ 14 年, 平均 (4.7 ± 1.3) 年; 入院时, 孕早期患者 12 例, 孕中期患者 16 例, 孕晚期患者 22 例; 初产妇 35 例, 经产妇 15 例。B 组 50 例, 年龄范围 22 ~ 41 岁, 平均 (25.46 ± 3.29) 岁; 病程 1.5 ~ 13 年, 平均 (4.3 ± 1.2) 年; 入院时, 孕早期患者 11 例, 孕中期患者 18 例, 孕晚期患者 21 例; 初产妇 37 例, 经产妇 13 例。C 组 50 例, 年龄范围 19 ~ 43 岁, 平均 (24.98 ± 3.43) 岁; 病程 1 ~ 15 年, 平均 (4.8 ± 1.4) 年; 入院时, 孕早期患者 15 例, 孕中期患者 15 例, 孕晚期患者 20 例; 初产妇 36 例, 经产妇 14 例。择同期健康孕妇 50 例为对照组。上述各组在性别、年龄、并发症等方面差异不显著 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 A 组患者采用大剂量的 MMI (生产厂家: 上海中西制药有限公司; 批准文号: 国药准字 H31021773) 与 PTU (生产厂家: 精华制药集团股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H32020795) 联合给药, 其中, MMI, 口服, 15mg/次, 1 次/日; PTU, 口服, 开始剂量一般为 150 mg/日, 根据患者病情适当调整剂量为 (100 ~ 150 mg)。B 组患者采用中剂量的 MMI (生产厂家: 上海中西制药有限公司; 批准文号: 国药准字 H31021773) 与 PTU (生产厂家: 精华制药集团股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H32020795) 联合给药, 其中, MMI, 口服, 10mg/次, 1 次/日; PTU, 口服, 开始剂量一般为 150 mg/日, 根据患者病情适当调整剂量为 (100 ~ 150 mg)。C 组患者采用小剂量的 MMI (生产厂家: 上海中西制药有限公司; 批准文号: 国药准字

H31021773)与PTU(生产厂家: 精华制药集团股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H32020795)联合给药, 其中, MMI, 口服, 5mg/次, 1次/日; PTU, 口服, 开始剂量一般为 150 mg/日, 根据患者病情适当调整剂量为 (100 ~ 150 mg)。对照组为健康患者, 不需要给予任何治疗。上述各组均维持相应剂量直至分娩, 分娩后对其指标水平进行评价。

1.3 观察指标 上述各组患者分娩后半小时内抽取脐带血, 分离其血清后, 以备测定血清总 T₃ (TT₃)、血清总 T₄ (TT₄)、游离三碘甲腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 及促甲状腺素 (TSH) 水平。上述 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 指标均采用 ELISA 法进行检测, 所需试剂盒试剂盒均上海双赢生物科技有限公司提供, 采用由北京中西远大科技有限公司提供的 BK26-全自动微粒子化学发光免疫分析仪进行检测。

表 1 各组分娩前新生儿脐带血甲状腺激素指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT ₃ (ng/ml)	TT ₄ (ng/ml)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (pg/ml)	TSH (U/ml)
A 组 (MMI15mg + PTU)	50	0.78±0.04	78.21±2.98	1.26±0.09	9.68±1.20	11.7±2.48
B 组 (MMI10mg + PTU)	50	0.73±0.06	79.54±5.87	1.30±0.15	10.01±0.79	10.32±2.57
C 组 (MMI5mg + PTU)	50	0.75±0.03	79.64±4.76	1.34±0.13	9.73±0.89	8.89±0.68
对照组	50	0.74±0.04	82.34±10.11	1.38±0.19	10.35±1.14	9.61±2.18

2.2 各组妊娠并发症发生率对比 A、B、C 组畸形儿发生率与 MMI 剂量无关且差异不大不具有统计学意义 ($P > 0.05$) ; A、B、C 三组均未出现皮肤发育不全; 只有低重儿的发生率 A、B、C 三组与 MMI 剂量有显著差异 ($P < 0.05$) , 且随着剂量增加, 低重儿发生率越高, 剂量越小越接近对照组。结果见表 2。

2.3 各组妊娠结局及胎儿情况对比 A、B、C 各组顺产、剖宫产、早产、引产、流产、新生儿窒息及小于胎龄儿的发生率与对照组相比差异显著具有统计学意义 ($P < 0.05$) , 且与 MMI 剂量有相关性, 随着剂量

表 3 各组妊娠结局及胎儿情况对比 (n, %)

组别	n	顺产	剖宫产	早产	引产	流产	新生儿窒息	小于胎龄儿
A 组 (MMI15mg + PTU)	50	20 (40) *	30 (60) *	12 (24) *	1 (2) *	2 (4) *	8 (16) *	6 (12) *
B 组 (MMI10mg + PTU)	50	28 (56) *	22 (44) *	9 (18) *	1 (2) *	1 (2) *	6 (12) *	3 (6) *
C 组 (MMI5mg + PTU)	50	32 (64) *	18 (36) *	6 (12) *	0	0	4 (8) *	1 (2) *
对照组	50	33 (66)	17 (34)	5 (10)	0	0	3 (6)	0

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$

3 讨论

妊娠合并甲状腺功能亢进是临床产科常见的妊娠并发症^[3], 由于其高代谢率使患者机体处于负氮平衡及交感神经兴奋性状态, 对母婴危害较大, 如果临床处理不当可导致胎儿出现甲亢、畸形、死胎及母亲出现甲亢危象等, 因此, 医学界提倡早期诊断、及早治疗^[4]。然而, 如何选择治疗药物, 对该病的治疗效果影响很大。有研究报道, 治疗甲状腺的药物大多数可经胎盘屏障进入胎儿体内, 对胎儿的甲状腺功能造成影响, 严重者可导致胎儿出现甲减或甲亢的发生。PTU 和 MMI 是目前临床用于治疗妊娠合并甲状腺功能亢进的常用药物, PTU 是一种硫脲类抗甲状腺药物^[5], 在临床治疗过程中, 可抑制在外周组织具有抑制 TT₄ 转化为 TT₃, 且该药不易通过胎盘屏障, 较少出现不良的妊娠结局, 是临床治疗甲状腺功能亢进的首选药物。MMI 是咪唑类抗甲状腺药物^[6], 其治疗甲状腺功能亢进的机制与 PTU 基本相同, 都可抑制甲状腺激素合成, 然其不良反应的发生率较前者高。研究认为^[7], MMI 的应用剂量对妊娠结果影响较大, 因此, 在临床治疗时需要调整 MMI 的用量, 以减少不良反应的发生。虽然目前没有实验证实显 PTU 用药剂量与不良妊娠结局的发生关系密切, 但需要定期检查甲状腺功能水平并对其剂量进行调整。本组研究结果显示, A、B、C 各组 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 与 MMI 剂量差异不大, 上述三组 TSH 与 MMI 剂量差异显著, 且随剂量增加 TSH 水平逐渐升高, 剂量越小越接近对照组水平。A、B、C 组畸形儿发生率与 MMI 剂量无关, A、B、C 三组均未出现皮肤发育不全等现象, 仅仅低重儿的发生率与 MMI 剂量有关, 且随着剂量增加, 低重儿发生率越高, 剂量越小越接近对照组。A、B、C 各组顺产、剖宫产、早产、引产、流产、新生儿窒息及小于胎龄儿的发生率与对照组相比差异显著, 且与 MMI 剂量有相关性, 随着剂量增加发生率逐渐升高, 剂量越小越发生率越低越接近对照组。上述结

测。上述操作步骤均严格按照试剂盒说明数进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 差异显著有统计学意义。

2 结果

2.1 各组分娩前新生儿脐带血甲状腺激素指标对比

A、B、C 各组 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 与 MMI 剂量差异不大不具有统计学意义 ($P > 0.05$) ; A、B、C 三组 TSH 与 MMI 剂量差异显著具有统计学意义 ($P < 0.05$) , 且随剂量增加 TSH 水平逐渐升高, 剂量越小越接近对照组水平。结果见表 1。

增加发生率逐渐升高, 剂量越小越发生率越低越接近对照组。结果见表 3。

表 2 各组妊娠并发症发生率对比 (n, %)

组别	n	低重儿	畸形儿	皮肤发育不全
A 组 (MMI15mg + PTU)	50	8 (16)	2 (4)	0
B 组 (MMI10mg + PTU)	50	5 (10)	1 (2)	0
C 组 (MMI5mg + PTU)	50	3 (6)	2 (4)	0
对照组	50	2 (4)	1 (2)	0

果提示, 采用小剂量的 MMI 及适当剂量的 PTU, 可以明显改善患者的甲状腺功能, 降低不良妊娠结局的发生。

综上述, 采用 MMI 与 PTU 联合是目前临床较为有效的治疗妊娠合并甲状腺功能亢进的药物, 但需要注意及时调整药物剂量, 小剂量的 MMI 与适当剂量的 PTU 联合, 能够明显改善患者的甲状腺功能, 降低不良妊娠结局的发生, 具有重要临床价值。然而, 由于本次研究样本量有限, 有望在后期做进一步深入研究。

参考文献:

- [1]Peter Laurberg1, Stine L. Andersen1, Inge B. Pedersen1, et al.Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests[J].Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(3): 297-304.
- [2]叶苑. 丙基硫氧嘧啶 (PTU) 对妊娠合并甲状腺功能亢进孕妇甲状腺功能及妊娠结局的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(7):947-948.
- [3]Männistö Tuija, Mendola Pauline, Reddy Uma, et al.Neonatal Outcomes and Birth Weight i-n Pregnancies Complicated by Maternal Thyroid Disease [J].American Journal of Epidemiology, 2013, 178(5):731-740.
- [4]施伟, 邱长莲. 抗甲状腺药物对妊娠合并甲状腺功能亢进患者的疗效及对胎儿的影响分析 [J]. 临床医药实践, 2015, 24(2):98-99.
- [5]魏立新. 丙基硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进症 96 例临床疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(3):170-171.
- [6]李雪松. 抗甲状腺药物治疗妊娠合并甲状腺功能亢进对胎儿的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(30):44-46.
- [7]蒋丽华. 甲疏咪唑治疗妊娠合并甲状腺功能亢进安全性分析 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(10):182-183.