

胺碘酮致甲状腺功能异常的诊治进展

许宇静 洪侃[△]

(南京医科大学附属无锡人民医院内分泌代谢科 江苏 无锡 214023)

摘要 胺碘酮是治疗心律失常的常用药物。但由于其富含碘及自身固有的特性,可导致一系列甲状腺功能的紊乱,甚至引发明显的甲状腺功能减退(甲减)或甲状腺功能亢进(甲亢)。对于胺碘酮所致甲减(AIH)的诊断和治疗目前比较清晰,但对胺碘酮所致甲亢(AIT)的诊断、鉴别其亚型及治疗有一定的难度。

关键词 胺碘酮;甲状腺功能;诊断;治疗

中图分类号 R581 R972.2 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)05-968-04

The progress on the diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction

XU Yu-jing, HONG Kan[△]

(Department of Endocrinology & Metabolism, People's Hospital of Wuxi City, Jiangsu Province 214023, China)

ABSTRACT: Amiodarone is an effective medication approved for the treatment of cardiac arrhythmias. However, this drug has high iodine content, and this feature plus the intrinsic effects on the body which make amiodarone toxic to the thyroid gland would induce a series of dysfunction, even result in overt hypothyroidism or thyrotoxicosis. So far, the diagnosis and treatment of amiodarone-induced hypothyroidism(AIH) is clear and definite, whereas that of amiodarone-induced thyrotoxicosis(AIT) and the ability to distinguish between the subtypes of the disease have much more challenge. And confirming the subtype of AIT is instructive to the treatment.

Key words: Amiodarone; thyroid function; diagnosis; treatment

Chinese Library Classification(CLC): R581 R972.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)05-968-04

胺碘酮在1985年始即被美国批准用于抗心律失常治疗^[1],在传统上被归类为III类抗心律失常药物。它可广泛分布于肝、肺、心肌、肌肉、甲状腺及脂肪组织^[2],既有相应的治疗作用,但也随之产生许多不良反应,如肺纤维化、Q-T间期延长、胃肠道反应、神经系统、皮肤及眼睛也会受到一定的影响,但最常见也最易忽视的就是甲状腺功能的异常^[3]。本文重点回顾近几年来胺碘酮引起甲状腺功能异常的诊治进展。

1 胺碘酮

胺碘酮是一种苯丙咪唑衍生物,其每个分子含两个碘原子(含碘量约37%)。由于碘的存在及其分子结构与甲状腺素相似,其可视为甲状腺素类似物作用于肝脏及垂体^[4]。在我国,胺碘酮的常规剂量为100-600mg/d,按10%的脱碘作用计算,患者每日需负荷3-22mg的碘。这对于国际卫生组织推荐的全球每日150ug的最佳摄碘量高出20-145倍^[5]。

2 胺碘酮引起甲状腺功能异常的原因

胺碘酮对甲状腺功能的影响主要是由于碘的作用及药物本身固有的作用。表现为两方面:阻断甲状腺激素合成和释放及对甲状腺细胞直接的损害。而造成甲状腺功能异常出现不同

表现的主要影响因素包括环境(如饮食中含碘量)及自身(如潜在的甲状腺情况)。

2.1 过量碘的影响

①AIH是由于Wolff-Chaikoff效应,即体内过多的碘使甲状腺内储存过量的碘化物,抑制了甲状腺的聚碘作用,同时抑制了甲状腺激素的合成及释放。但对于正常人,即使血浆中含大量的碘,这种Wolff-Chaikoff效应只会持续约2-14天,接着甲状腺滤泡摄取碘的过程即被恢复,即所谓的Wolff-Chaikoff效应的逃逸现象^[5]。但存在潜在甲状腺疾病(如甲状腺自身免疫性疾病或goitrous)的患者,常不能成功逃逸Wolff-Chaikoff效应^[6],导致血中甲状腺素水平降低,TSH持续的升高,甲状腺体积代偿性的增大。另一方面,碘可非特异性的损害存在自身免疫性甲状腺疾病的甲状腺滤泡,从而加速AIH的发生^[7]。②AIT是由于甲状腺内过量碘的自身调节机制紊乱,不受血中大剂量碘的反馈抑制而引起的自主分泌增多,即Jod-Basedow效应^[8]。这种效应多发生于碘缺乏的地区或存在潜在结节或甲状腺自身免疫紊乱的患者。

2.2 胺碘酮自身的影响

除了碘的作用外,胺碘酮自身能改变脱碘酶的活性。目前通过体内外试验发现胺碘酮的主要代谢物脱乙基胺碘酮(DEA)不仅抑制细胞内T₄的转运^[9],还在外周组织和垂体,通过抑制酪氨酸脱碘酶的活性使T₄转化为T₃减少,同时抑制反T₃的清除^[3]。使T₃下降,总T₄和反T₃升高。另一方面,DEA可与垂体细胞内T₃受体结合,为T₃激动受体拮抗剂,所以在治疗初,由于T₃的下降及垂体内T₃激动受体的拮抗,反

作者简介:许宇静(1985-),女,硕士生,主要研究方向:内分泌代谢,电子邮箱:xuyujing.8523@yahoo.com.cn

[△]通讯作者:洪侃,电子邮箱:hongkai@wuxiph.com

(收稿日期:2010-11-03 接受日期:2010-11-28)

促进 TSH 升高^[4,9]。观察发现,在治疗 >3 个月后,由于总 T4 快速足量的增加,克服局部 T3 合成的抑制,TSH 恢复至基线水平,而总 T4、FT4 及反 T3 都有轻度升高^[2]。由于胺碘酮对甲状腺球蛋白无明显影响,FT4/总 T4 在正常范围^[4]。而且胺碘酮及 DEA 对甲状腺滤泡细胞的细胞毒作用是直接且呈剂量依赖性的,不但阻断 T4、T3 的摄取,更加速甲状腺功能异常的发生^[3]。

另一研究发现,胺碘酮还可导致类甲减的状态。如在肝脏,其可抑制 T3 引起的低密度脂蛋白(LDL)受体基因的表达,从而使血脂升高^[9]。

胺碘酮所致甲状腺功能异常与潜在的心血管情况及每日剂量、累积剂量无关^[19]。

3 胺碘酮致甲状腺功能异常的诊疗

3.1 AIH

约 10%-20% 的患者在胺碘酮治疗初的短时间内即已发生 AIH^[2]。AIH 常发生于含碘丰富的地区,男:女为 1:1.5^[3]。一项对长期应用胺碘酮治疗后(≥1 年)AIH 的发生率减少至 5%-10%^[10]的研究表明甲状腺对高碘环境的适应性调节。胺碘酮的停用、应用胺碘酮前 TSH 的基础值及甲状腺相关抗体的出现都会影响 AIH 的发生率^[4,6]。有研究显示对于存在甲状腺抗体的女性患者比无抗体的男性患者发展为 AIH 的风险高 14 倍^[3]。有桥本甲状腺炎病史的患者由于甲状腺受到破坏,甲状腺激素合成往往存在代谢缺陷,发生甲减的风险最高^[6]。而由于碘对甲状腺细胞的破坏,可加速桥本甲状腺炎的自然进程^[4]。另一方面,逃逸 Wolff-Chaikoff 效应存在缺陷的患者最终可发展为永久的甲减^[11]。此病的临床表现与原发性甲减相似。如病情持续或加重,心室的兴奋性会增加,可引起如尖端扭转性室速等心律失常^[3]。AIH 合并急性肾衰竭也较常见^[12]。

3.1.2 诊断及治疗 ①诊断:血清 FT4 下降,TSH 常略高。Gheri^[13]通过临床观察发现,对于老年患者,不能通过临床表现及血 FT3 水平来诊断,只能根据 TSH 水平来诊断 AIH。②治疗:主要用左旋 T4(L-T4)替代治疗,并需定期监测甲状腺功能以评估疗效及时调整用量。对于轻度或亚临床甲减,TSH>10mIU/l,甚至在无症状时,须考虑用 L-T4 治疗^[14]。治疗目的是使甲状腺功能不恶化,更进一步是使其能维持正常。由于甲减可能会自发缓解,所以在发现甲减后是否继续应用胺碘酮仍未定论。对于停用胺碘酮治疗的患者,由于胺碘酮对甲状腺的毒性作用消失,需根据甲状腺功能情况决定是否予 L-T4 治疗。另外,L-T4 替代治疗并不影响胺碘酮抗心律失常的药效^[4]。Luciani 也报道了一病例在停药及予 L-T4 治疗后 AIH 合并急性肾衰竭的情况可完全逆转^[12]。研究已证实对于无潜在甲状腺疾病的患者在停用胺碘酮后,在短时间内应用高氯酸钾可加速甲状腺功能的恢复。Bogazzi 等^[15]进行的开放性、前瞻性的研究中发现对于继续应用胺碘酮的患者,加用高氯酸钾只能暂时性的恢复甲状腺功能,在停用高氯酸钾后仍会复发。应此高氯酸钾不作为一线用药应用于 AIH。

3.2 AIT

3.2.1 病因 主要发生于碘缺乏地区,发生率在 5%-10%,男:女

为 3:1。由于其半衰期长,在治疗的任何阶段,甚至在停药后 6-9 个月内都可发生^[6]。根据发病机制可分为三种类型:①1 型 AIT:Jod-Basedow 现象,即碘致甲亢。主要发生在存在潜在甲状腺功能异常的患者^[16]。②2 型 AIT:主要为胺碘酮自身所致的破坏性甲状腺炎^[17]。在被破坏的炎症甲状腺中,随着滤泡细胞的破坏,预先合成的激素漏出进入血循环中^[3]。③混合型:考虑上述两种发病机制均存在,为甲状腺激素过多的合成和甲状腺破坏共同存在和影响^[17]。由于 T4 向 T3 转换的减少,及胺碘酮的抗肾上腺素能作用,其临床表现常不典型^[3]。在加用华法林的过程中出现不能解释的需改变原剂量的现象^[18],或原本心功能处于稳定状态,在长期应用胺碘酮后,潜在的心脏病复发或加重,心律失常发生频率增加或程度加重,植入式心脏除颤仪(ICD)的除颤阈值下降,促发或增加其放电^[3,6],须警惕 AIT。3.2.2 诊断 血清 TSH<0.1uU/ml,总 T3 升高。在胺碘酮治疗初期,甲状腺毒症未出现前,T4 向 T3 的转换已减少^[6]。且 Yiu 通过研究发现存在重要心血管不良事件(MACE)(包括需住院治疗的心衰、心律失常、心肌梗死等)的 AIT 相对于无 MACE 的 AIT 血 FT4 水平更高^[19]。T4 在胺碘酮治疗的过程中受到较多因素影响,因此,T4 比 T3 的诊断意义相对较小。对于两种类型的 AIT 可通过各种表现加以鉴别(见表 1)

在临床,24 小时摄碘率对鉴别 1 型和 2 型 AIT 意义不大。MIBI 对于 2 型 AIT 的诊断准确率更高^[22]。而白介素-6(IL-6)被认为是甲状腺破坏的有效标志物,Zonenberg 等^[20]研究发现碘致甲亢与血中 IL-6 升高有关。Bartalena 通过观察发现 IL-6 在 1 型 AIT 中轻度升高,而在 2 型 AIT 中显著升高^[3]。但 IL-6 及 CRP 对鉴别 AIT 类型的特异性仍存在争议^[21,22]。

对于混合型 AIT 通过以上诊断方法,仍有部分患者的临床特点存在交叉,未能很好的鉴别 2 种亚型,因此目前较多学者认为存在混合型 AIT。但此类型的诊断存在挑战。Piga 等人认为对疑为此型的患者,^{99m}Tc 吸收闪烁扫描法(^{99m}TcMIBI 闪烁扫描)是一有用的鉴别方法,表现为微弱而持续的吸收^{99m}Tc-MIBI 或快速的一闪而过的显像。Tanda,M.R.等人发现此方法对于从 2 型 AIT 中分辨出混合型 AIT 比从 1 型 AIT 中去鉴别更有效。同时也指出了此法在从 1 型 AIT 中区别出混合型的局限性。运用此方法可在病初即确立诊断,及时、恰当的治疗从而避免耽误病程。但这一研究的局限在于数据样本较小,在以后的研究中需在大量样本中继续探讨此方法对诊断的准确率^[22]。

3.2.3 治疗 大约 20% 的患者可自行恢复,其中大多数为 2 型 AIT^[6]。与应用胺碘酮后甲状腺功能仍正常的患者相比,AIT 发生心血管不良反应的风险较大,必须及时治疗^[19]。相对 AIH,AIT 治疗是颇具挑战性的。明确 AIT 的类型对于选择治疗方案尤为关键。

3.2.3.1 1 型 AIT ①抗甲状腺药物治疗(如甲硫咪唑 40-60mg/d),由于碘过多的环境下可能会产生耐药性,视情况增加药物剂量^[6]。②最终仍需手术或放射性碘治疗(须在甲状腺功能恢复正常后 24h 摄碘率>10%的情况下)^[3]。③关于高氯酸钾^[3,4]:可通过竞争性抑制碘的摄取,并使碘从甲状腺内释出而干扰碘的氧化,从另一方面抑制甲状腺激素的合成。但疗效具个体差异性。近几年在临床上作为抗甲状腺药治疗 2-3 个月后

效果不佳的辅助用药被再次兴起。因长期应用会出现粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血等不良反应，需监测血常规^[3]。

表 1 两种类型 AIT 的鉴别^[6]：
Table 1 The difference from type 1 AIT to type 2 AIT

	甲状腺触诊	病理表现	甲状腺相关免疫指标	器械检查		
				多普勒超声血流显像 ^[21]	24 小时摄碘率	^{99m} TcMIBI 闪烁扫描 ^[22]
1 型 AIT	异常 ^[4] (弥漫性或多结节性甲状腺肿)	正常	部分升高 ^[8]	斑片状或弥漫分布 (1-3 级)	升高、正常或降低，但均可检测到碘缺乏地区，尽管碘过量，但摄碘率仍>10% ^[3] (环境因素致减少摄碘的自身调节机制异常)	广泛的滞留在组织内
2 型 AIT	正常或轻微甲状腺肿 ^[8] (甲状腺炎性过程)	滤泡破坏、纤维化， 上皮增生，淋巴细胞浸润	阴性	无血流供应 (0 级)	持续低下或几乎测不到，往往<1% ^[3]	未见明显吸收、显像

注：甲状腺相关免疫指标：指甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体、TSH 受体抗体及辅助性 T 细胞数等。多普勒超声血流显像按 Alder 分级。
Note:①thyroid gland interrelated immune index: such as thyroid globulin antibody, thyroid peroxidase antibody, TSH receptor antibody assistant specified T cell amount of Graves diseases and so on.②Color-flow Doppler sonography is graded by Alder.

3.2.3.2 2 型 AIT 抗甲状腺药物对于此型基本无效，糖皮质激素为首选^[17]，如初始剂量为 30-40mg/d 的泼尼松(或剂量相当的其他药物)持续治疗 1-3 个月^[3]。对于心功能稳定的患者，可优先考虑此方法，可使预期治疗时间缩短，但须严格控制心功能；对于心功能不稳定的患者，基于治愈的可能性及治疗所需时间考虑，如果激素治疗不能在一个月内把甲状腺毒症控制，则须考虑其他方法。较为推荐的是在短期应用抗甲状腺药物把甲状腺毒症稍控制后再在局麻下行甲状腺切除^[17]。而另一研究^[23]认为对于合并较严重疾病(T4 水平较高)的患者建议使用泼尼松治疗。但相对于不用泼尼松治疗的患者此方法并不能缩短 FT4 及 TSH 恢复的时间。临床研究表明，可以通过对泼尼松短程治疗的早期是否有较好疗效的临床观察来衡量病人是否适用持续类固醇治疗直到甲状腺激素恢复正常的疗法。如何预测机体对激素的敏感度、激素对个体的疗效及评估预期的治疗时间，Fausto Bogazzi 等人认为^[17]血 FT4 的基础水平及甲状腺的标准化体积是两个主要及独立的评估标准，并以此根据实验数据推导出以下公式：30 天内糖皮质激素治疗的治愈率=1/[1+exp(-Sum)]，Sum=(4.218-0.060× 血 FT4 基础水平-0.159× 甲状腺的标准化体积)。治愈时间=exp(Sum)，Sum=(1.396+0.023× 血 FT4 基础水平+0.143× 甲状腺的标准化体积)。此方法仍需大量实验数据以证明其可行性。

3.2.3.3 混合型 AIT 糖皮质激素与抗甲状腺药物联合应用^[4]。但有研究表明后者作用甚微^[3,10]。

如果身体情况较差且药物治疗效果差的患者，早期手术治疗对于甲状腺毒症是一种及时迅速的治疗方法，特别是由于心血管并发症或太虚弱的患者不能等待药物的长期治疗要求快速干预时^[3,10]，此方法十分有效，且能继续安全持久地应用胺碘

酮，还可避免许多不良反应的发生^[23]。在以前，外科治疗不被推崇，因这类患者手术和麻醉的风险颇高。但现在多中心研究表明与长期不能控制的 AIT 相比，甲状腺切除是比较理想的选择^[24]。另一研究认为在药物、手术等其他治疗方法都不适用时，放射性碘治疗对于摄碘率低的 AIT 患者仍是一个较安全、有效的方法^[25]。

胺碘酮在停用后其生物效应所致甲亢仍能持续较长时间，且在分子水平上，在胺碘酮大量使用时，DEA 作为一较弱的甲状腺激素受体激动剂，起到类甲减的作用可阻止甲状腺毒症对心脏的局部影响，所以中断胺碘酮的使用实际上可能会加重甲状腺毒症对心脏的影响^[4]。因此，是否停用胺碘酮取决于治疗前的心功能情况、甲状腺功能、患者对此药的反应程度及对其他可替代药物的反应情况^[4]。也有学者认为对于 1 型 AIT 需停用胺碘酮，而对于 2 型 AIT，中断胺碘酮的治疗不是必需的。

在一项对亚洲人的临床研究中发现^[19]，在诊断 AIT 后的三个月内有大于 70%的人发生 MACE。因为 AIT 和受损的左室射血分数(LVEF)对于 MACE 的发展是两个独立的危险因素。而需要重视的是两个因素的叠加更提高了发病的风险(HR=3.18，P<0.01)。所以胺碘酮在用药时需谨慎，特别是在 LVEF 受损的情况下。因此对所有应用胺碘酮治疗的患者须定期监测 TSH、T3、T4 及 24 小时摄碘率以筛查 AIT，及早治疗。

4 总结及展望

胺碘酮由于碘负荷较大及自身对甲状腺的作用使其在治疗心律失常时较易随之产生甲状腺功能的改变，包括 AIH 和 AIT。对于 AIH 目前已一致认为予 L-T4 替代治疗。但对于 AIT 的治疗需根据其亚型的确定来决定治疗方案。而目前，根据

AIT 的发病机制、临床表现及实验室检查分为 1 型、2 型及混合型。早期正确的诊断鉴别可使心功能受损的患者受益非浅。但现在发现混合型 AIT 的检出率逐年增加,对于此型的早期诊断仍需探索更简便、特异性强的方法,并制定一套规范化的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Fuster, V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation [J]. Circulation, 2006,114: 700-52
- [2] Basaria, S., Cooper, D. S. Amiodarone and the thyroid [J]. Am J Med, 2005,118:706-14
- [3] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009,23(6):735-51
- [4] Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction [J]. South Med J, 2010,103(9):922-30
- [5] Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A, et al. Inhibition of intrathyroidal dehalogenation by iodide and its implications for the escape phenomenon from the Wolff-Chaikoff effect [J]. J Endocrinol, 2010, 25
- [6] Cohen-Lehman, J, Dahl,P, Danzi, S,et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function [J]. Endocrinol,2010,6:34-41
- [7] 邬月琴,何岚.乙胺碘呋酮对甲状腺的作用 [J].国外医学内分泌学分册, 2003,23(6):408-10
- [8] Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(6):2529-35
- [9] Bogazzi, F. et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level [J]. Eur. J. Endocrinol, 2001,145: 59-64
- [10] Han,T.S.,Williams,G.R.,Vanderpump,M.P,J. Benzofuran derivatives and the thyroid [J]. Clin.Endocrinol.(Oxf.)2009,70:2-13
- [11] Tedelind, S. et al. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5' monophosphate and iodine-independent mechanism [J]. Endocrinology, 2006,147:2936-43
- [12] Luciani, R., Falcone, C., Principe, F., Punzo, G. & Menè, P. Acute renal failure due to amiodarone-induced hypothyroidism [J]. Clin. Nephrol,2009,72(1):79-80
- [13] Gheri RG, Pucci P, Falsetti C,et al. Clinical, biochemical and therapeutic aspects of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) in geriatric patients with cardiac arrhythmias [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2004,38(1):27-36
- [14] Kessenich CR, Higgs DA. Understanding amiodarone-induced hypothyroidism [J]. Nurse Pract, 2010,35(6):14-5
- [15] Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L,et al. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy [J]. J Endocrinol Invest, 2008,31(6):515-9
- [16] Bogazzi, F. et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy [J]. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2007,67: 533-37
- [17] Bogazzi, F., Bartalena,L.,Tomisti,L.,et al.Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations [J]. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(2):556-62
- [18] Punnam SR, Goyal SK, Kotaru VP, et al. Amiodarone - a 'broad spectrum' antiarrhythmic drug [J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets,2010,10(1):73-81
- [19] Yiu, K. H. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome [J]. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2009,94: 109-14
- [20] Zonenberg A, Telejko B, Szelachowska M,et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with iodine induced hyperthyroidism [J]. Endokrynol Pol,2006,57(3):210-7
- [21] Loy M, Perra E, Melis A, et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis [J]. Acta Radiol,2007,48(6):628-34
- [22] Tanda, M. L., Bogazzi, F., Martino, E. & Bartalena, L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis [J]& Eur. J. Endocrinol,2008,159: 359-61
- [23] Conen,D.,Melly,L.,Kaufmann,C.,et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis clinical course and predictors of outcome [J]. The American College of Cardiology, 2007, 49:2350-55
- [24] Gough, J. & Gough, I. R. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease [J]. World J. Surg,2006,30: 1957-61
- [25] Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) [J]. Neuro Endocrinol Lett,2009,30(2):209-14