



第三十七章 甲状腺激素及抗甲状腺药

THYROID HORMONE AND ANTITHYROID AGENTS

甲状腺激素 (thyroid hormone) 对维持机体正常代谢、促进生长发育十分重要。自从 1891 年 Murray 报道将绵羊甲状腺提取物用于粘液水肿病人的治疗, 甲状腺疗法即 thyroid hormone 分泌过少所致疾病的治疗便拉开了序幕。1914 年 Kendall 提得结晶化的甲状腺素 (thyroxine, T_4), 1926 年 Harington 确定了 T_4 的分子结构, 1952 年 Gross 和 Pitt-Rivers 报道了另一种活性更强的 thyroid hormone 三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T_3)。至此, thyroid hormone 的组成得到阐明。

甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism), 简称甲亢, 是指由于血液循环中 thyroid hormone 过多引发代谢紊乱为特征的一种综合征。典型病变为高代谢、弥漫性甲状腺肿、突眼以及神经、心血管、胃肠等系统受累, 其中以毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves 病) 最为常见。治疗甲亢主要用药物暂时或长期消除甲亢症状。这类药物统称抗甲状腺药 (antithyroid agents)。目前常用的有硫脲类 (thioureas)、碘化物 (iodide)、放射性碘 (radioiodine) 和 β -肾上腺素受体拮抗药 (β -adrenoceptor blockers) 等。

第一节 甲状腺激素

Thyroid Hormone

Thyroid hormone 是由甲状腺腺泡中的甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG) 经碘化、耦联而成的。其结构较为独特, 在其结构中均含有无机碘。以醚键或硫醚键相连的两个苯环相互垂直, 环 I 带羧基的侧链与环 II 的酚羟基是维持活性的基本结构; 环 I 的 3 位和 5 位的碘参与和受体的结合, 而 5' 位碘则妨碍和受体结合, 降低其活性, 例如, 3,3',5'-triiodothyronine (又叫反向 T_3 , reverse T_3 ; rT_3)。其结构如图 37-1。

【甲状腺激素的生物合成与调节】

1. Biosynthesis of Thyroid Hormone

(1) 碘的摄取: 甲状腺腺泡细胞膜上存在碘泵, 具有高度摄碘和浓集碘的能力, 其摄碘是一种主动转运过程。正常情况下, 甲状腺中碘化物的浓度达血浆浓度的 25 倍, 而在甲亢时可高达 250 倍。

(2) 碘的活化和酪氨酸碘化: 摄入的碘化物于腺泡上皮细胞顶端微绒毛处被过氧化物酶氧化成活化状态的碘, 活化碘再与 TG 分子中的酪氨酸残基结合, 生成一碘酪氨酸 (monoiodotyrosine, MIT) 和二碘酪氨酸 (diiodotyrosine, DIT)。



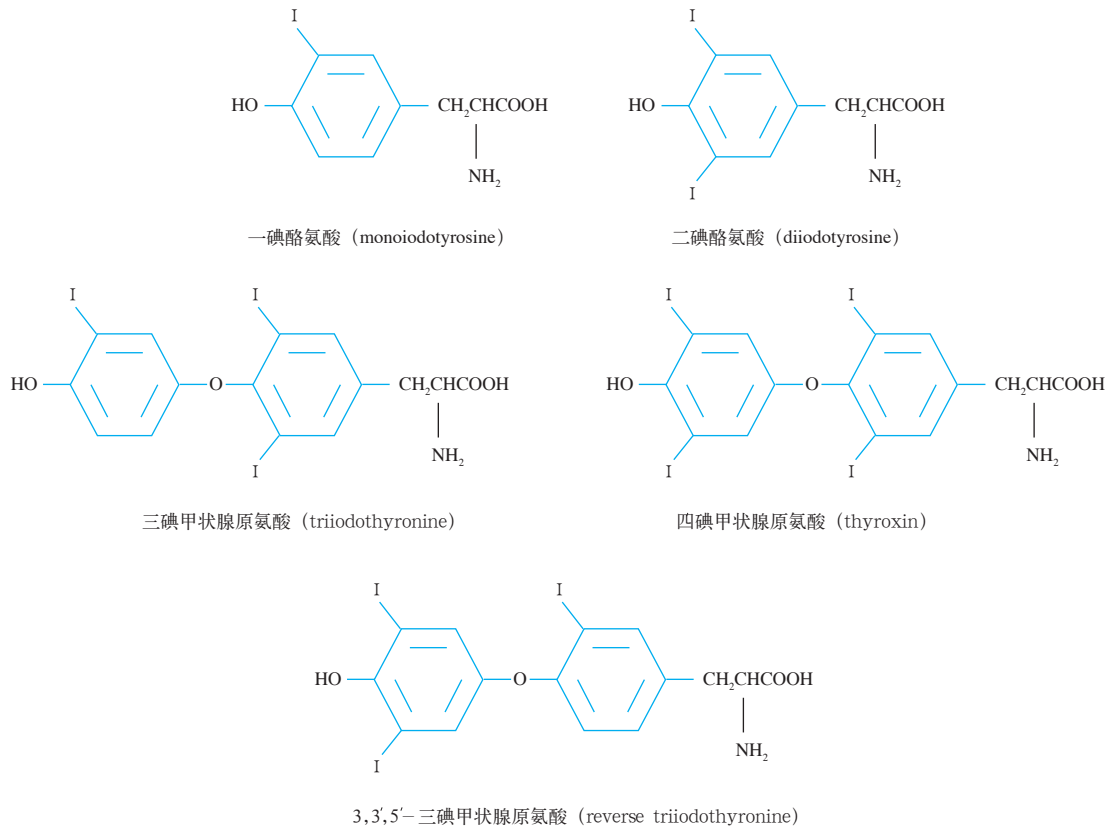


图 37-1 甲状腺激素类的化学结构

(3) 耦联: 在过氧化物酶作用下, 一分子MIT和一分子DIT耦联生成 T_3 , 或二分子的DIT耦联成 T_4 。合成的 T_4 和 T_3 仍在TG分子上, 贮存在腺泡腔内胶质中。 T_4 和 T_3 的比例视碘的供应情况而定, 缺碘时大鼠甲状腺中 T_4 : T_3 的比例可从正常时的4:1变为1:3, 这样可以更经济地利用碘。

(4) 释放: 在蛋白水解酶作用下, TG分解并释出 T_3 、 T_4 进入血液。正常人每日分泌 T_4 约75 μg , T_3 约25 μg 。

2. Regulation of Thyroid Hormone 下丘脑可分泌促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH), 能促进垂体前叶分泌促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH), TSH可促进甲状腺细胞增生及 T_3 、 T_4 的合成、释放。血中游离 T_3 、 T_4 的浓度过高时, 又可对下丘脑及垂体前叶产生负反馈调节作用 (图37-2)。食物含碘量

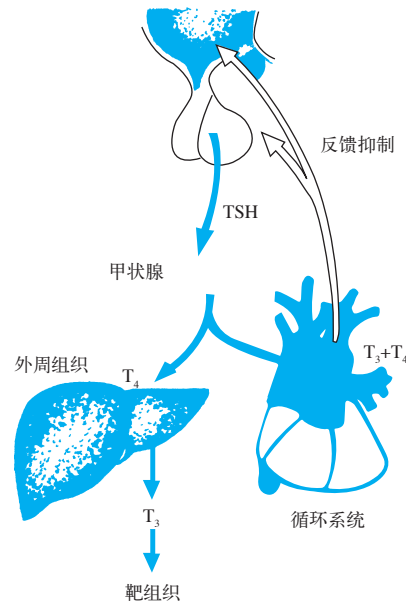


图 37-2 甲状腺激素分泌的调节



高时，甲状腺摄碘能力下降，缺碘时摄碘能力增高，从而影响 thyroid hormone 的合成与释放。

【体内过程】 T_4 口服后约 50%~75% 被吸收，吸收率因肠内容物等的影响而不恒定。 T_3 约有 90%~95% 被吸收，且吸收率较恒定。严重的粘液性水肿时口服吸收不良，须肠外给药。两者与血浆蛋白结合率均高，可达 99% 以上。但 T_3 与蛋白质的亲和力低于 T_4 ，其游离量可为 T_4 的 10 倍。 T_3 的 $t_{1/2}$ 为 2 天，用药后 6h 内起效，24h 左右作用达高峰。 T_4 的 $t_{1/2}$ 为 5 天，用药后 24h 内无明显作用，最大作用在用药后 7~10 天。因 T_4 和 T_3 $t_{1/2}$ 均超过 1 天，每天只须用药一次。主要在肝、肾线粒体内脱碘，并与葡萄糖醛酸或硫酸结合而经肾排泄。Thyroid hormone 可通过胎盘和进入乳汁，妊娠和哺乳期应予注意。

【药理作用及机制】

1. Pharmacological effects

(1)维持生长发育：分泌不足或过量都可引起疾病。在脑发育期间，如因缺碘、母体用抗甲状腺药或先天缺陷而致甲状腺功能不足，可使胚胎神经细胞轴突和树突形成发生障碍，神经髓鞘的形成延缓，由此产生智力低下，身材矮小的呆小病（cretinism）。Thyroid hormone 对胎儿肺脏的发育也很重要，实验发现切除动物胚胎的甲状腺则胎肺发育不全。

(2)促进代谢：促进物质氧化，增加氧耗，提高基础代谢率，使产热增多。成人甲状腺功能不全时，病人怕冷，其他代谢活动也低，严重时可引起粘液性水肿（myxedema）。

(3)提高交感神经系统的敏感性：甲状腺功能亢进时病人对交感神经递质及肾上腺髓质激素的敏感性增高，出现神经过敏、急躁、震颤、心率加快、心排出量增加及血压增高等现象。

2. Mechanisms of thyroid hormone

与 thyroid hormone 受体介导的效应有关。Thyroid hormone 受体是具有 DNA 结合能力的非组蛋白，分子量为 52kD，在胞膜、线粒体、核内等均有分布。受体对 T_3 的亲和力比 T_4 大 10 倍，因此又被称为 T_3 受体。 T_4 、 T_3 可被动进入胞内，与胞浆结合蛋白（cytosol binding protein, CBP）结合并与游离的 T_4 、 T_3 形成动态平衡状态。Thyroid hormone 通过调控由核内 T_3 受体所中介的基因表达，增加某些 mRNA 及蛋白质合成而发挥作用（图 37-3）。

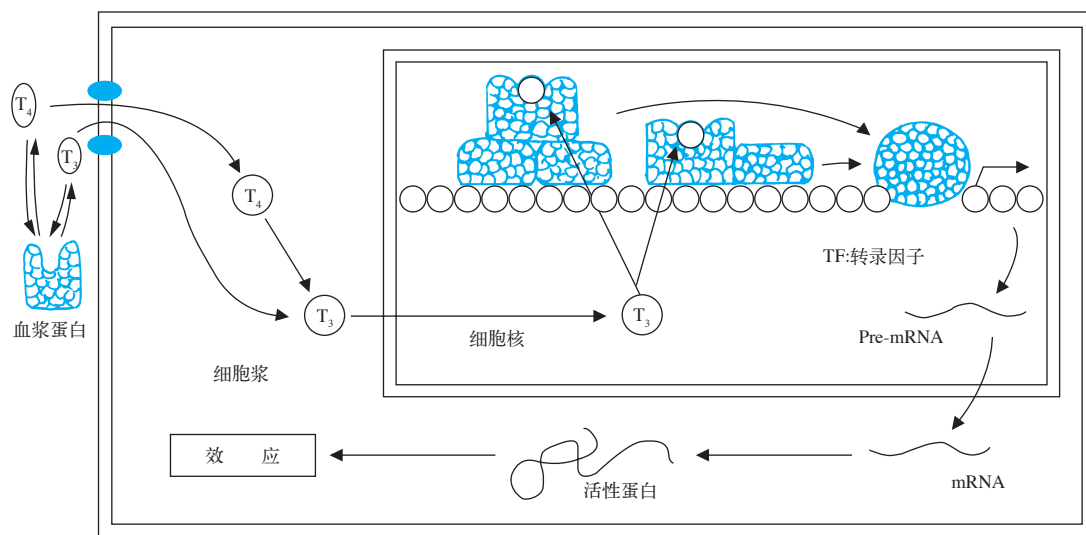


图 37-3 甲状腺激素作用机制示意图





【临床应用】

1. 甲状腺功能减退症 ①呆小病 功能减退始于胎儿或新生儿，应尽早诊治。常用甲状腺片口服，开始先用较小量，逐渐增加，至症状明显好转时即以此量维持，并随时调整剂量。若治疗过晚，则智力仍然低下。②粘液性水肿 一般服用甲状腺片，从小量开始，逐渐增大至足量。儿童和青年可迅即采用足量。而老年、循环系统严重疾病及垂体功能减退者则须谨慎小心，以防过量诱发或加重心脏病；垂体功能低下的病人宜先用皮质激素再给予 thyroid hormone，以防发生急性肾上腺皮质功能不全。

2. 单纯性甲状腺肿 其治疗取决于病因。由于缺碘所致者应补碘。临床上无明显原因者可给予适量 thyroid hormone，以补充内源性激素的不足，并可抑制促甲状腺激素过多分泌，以缓解甲状腺组织代偿性增生肥大。常用剂量为 60~120mg/d，疗程 3~6 个月。结节常不能消失，须进行手术。

【不良反应】 Thyroid hormone 过量时可出现心悸、手震颤、多汗、体重减轻、失眠等不良反应，重者可腹泻、呕吐、发热、脉搏快而不规则，甚至有心绞痛、心力衰竭、肌肉震颤或痉挛。一旦发现这些反应必须立即停药，用 β 受体拮抗药对抗。

第二节 抗甲状腺药

Antithyroid Agents

常用于治疗甲状腺功能亢进（甲亢）的药物有硫脲类、碘及碘化物、放射性碘及 β 受体拮抗药。

一、硫脲类 Thioureas

Thioureas 是最常用的 antithyroid agents。它又分为硫氧嘧啶类 (thiouracils) 和咪唑类 (imidazoles)。前者包括甲硫氧嘧啶 (methylthiouracil, MTU) 和丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil, PTU)，后者包括甲巯咪唑 (thiamazole, tapazole, 他巴唑) 和卡比马唑 (carbimazole, 甲亢平)。它们的化学结构见图 37-4。

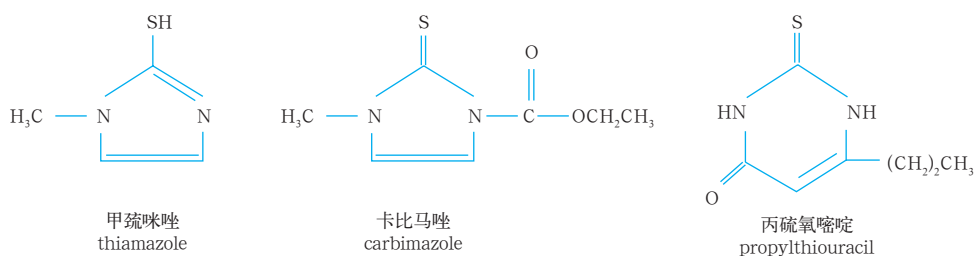


图 37-4 硫脲类抗甲状腺药的化学结构

【体内过程】 Thiouracils 口服后吸收迅速，20~30min 开始出现于血中，2h 达峰浓度。Bioavailability 约为 80%，血浆蛋白结合率约为 75%。在体内分布较广，但在甲状腺集中较多。





主要在肝脏代谢，约 60% 被破坏，部分结合葡萄糖醛酸后排出， $t_{1/2}$ 为 2h。

【药理作用与机制】

1. 抑制 thyroid hormone 的合成 Thioureas 的作用机制是通过抑制甲状腺过氧化物酶介导的酪氨酸的碘化及耦联，使氧化碘不能结合到甲状腺球蛋白上，从而抑制 thyroid hormone 的生物合成。但因不影响碘的摄取，也不影响已合成的激素释放和发挥作用，故须待体内储存的激素消耗后才能显效，症状改善常须用药后 2~3 周，基础代谢率恢复须 1~2 个月。

2. 减弱 β -受体介导的糖代谢活动 用 thiouracils 处理之大鼠，其心肌和骨骼肌内 β -肾上腺素受体数目减少，腺苷酸环化酶活性降低，故可使由 β -受体介导的糖代谢活动减弱。

3. 丙硫氧嘧啶还能抑制外周组织的 T_4 转化为 T_3 ，迅速控制血清中生物活性较强的 T_3 水平，因此在重症甲亢、甲亢危象时该药可列为首选。

4. Thioureas 尚有免疫抑制作用，能轻度抑制免疫球蛋白的生成，使血循环中甲状腺刺激性免疫球蛋白 (thyroid stimulating immunoglobulin, TSI) 下降，因此对甲亢患者除能控制高代谢症状外，也有一定的对因治疗作用。

Thiamazole 的血浆 $t_{1/2}$ 约为 4.7h，但在甲状腺组织中药物浓度可维持 16~24h，其疗效与甲状腺内药物浓度有关，而后者的 高低又与每日给药量呈正相关；每日给药一次，每次 30mg，与每日给药 3 次，每次 10mg 给药方案一样，都可发挥较好的疗效。Carbimazole 是 thiamazole 的衍化物，在体内转化成 thiamazole 而发挥作用。

【临床应用】

1. 甲亢的内科治疗 适用于轻症和不宜手术或 ^{131}I 治疗者，如儿童、青少年、术后复发及中、重度患者而年老体弱或兼有心、肝、肾、出血性疾病等病人。开始治疗给大剂量以对 thyroid hormone 合成产生最大抑制作用。经 1~3 个月后症状明显减轻，当基础代谢率接近正常时，药量即可递减，直至维持量，疗程 1~2 年。内科治疗可使约 40%~70% 患者获得痊愈。疗程过短则易复发。

2. 甲亢手术治疗的术前准备 为减少甲状腺次全切除手术病人在麻醉和手术后的合并症，防止术后发生甲状腺危象，在手术前应先用硫脲类药物，使甲状腺功能恢复或接近正常。用硫脲类后 TSH 分泌增多，致使腺体增生，组织脆而充血，须在手术前两周左右加服大量碘剂，使腺体坚实，减少充血，以利手术进行。

3. 甲状腺危象的治疗 甲状腺危象的患者可因高热、虚脱、心力衰竭、肺水肿、电解质紊乱而死亡。对此，除须消除诱因、对症治疗外，主要应给大剂量碘剂以抑制 thyroid hormone 释放，并同时应用硫脲类阻止新激素合成以作辅助，用量约为一般治疗量的加倍。

【不良反应与注意事项】

1. 过敏反应 最常见，多为瘙痒、药疹等，少数伴有发热，发生此类反应即应密切观察，多数情况下不需停药也可消失。

2. 消化道反应 有厌食、呕吐、腹痛、腹泻等。

3. 粒细胞缺乏症 为严重不良反应，发生率约 0.3%~0.6%。一般发生在治疗后的 2~3 个月内，故应定期检查血象，若用药后出现咽痛或发热，应立即停药进行相应检查。特别要注意与甲亢本身所引起的白细胞总数偏低相区别。

4. 甲状腺肿 本类药物长期应用后，可使血清 thyroid hormone 水平显著下降，反馈性增加 TSH 分泌而引起腺体代偿性增生，腺体增大、充血，重者可产生压迫症状。





因该类药物易进入乳汁和通过胎盘，妊娠时慎用或不用，哺乳妇女禁用；结节性甲状腺肿合并甲亢及甲状腺癌病人禁用。此外，磺胺类、对氨基水杨酸、对氨基苯甲酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、磺酰脲类等都能不同程度的抑制甲状腺功能，如与硫脲类同用，可能增强抗甲状腺效应，应予注意。另一方面，碘剂可明显延缓硫脲类起效时间，一般不应同用。

二、碘和碘化物 Iodine and Iodide

常用的有碘化钾、碘化钠和复方碘溶液等，都以碘化物形式从胃肠道吸收，以无机碘离子形式存在于血中，除为甲状腺摄取外也可见于胆汁、唾液、汗、泪及乳汁中。

【药理作用及机制】 Iodine 和 iodide 是治疗甲状腺病最古老的药物，不同剂量的碘化物对甲状腺功能可产生不同的作用。小剂量的碘用于治疗单纯性甲状腺肿。大剂量碘化物对甲亢患者和正常人都能产生抗甲状腺作用，主要是抑制 thyroid hormone 的释放，还可抑制 thyroid hormone 的合成，且作用迅速。用药 1~2 天起效，10~15 天达最大效应。此时若继续用药，反使碘的摄取受抑制、胞内碘离子浓度下降，因此失去抑制激素合成的效应，甲亢的症状又可复发。这就是碘化物不能单独用于甲亢内科治疗的原因。大剂量碘剂还能抑制 TSH 使腺体增生的作用，腺体缩小变硬，血管减少，对其机制了解尚少。

鉴于在 TG 水解时需要足够的还原型谷胱甘肽 (GSH) 使 TG 中的二硫键还原，大剂量碘剂能抑制谷胱甘肽还原酶，因而认为大剂量碘剂抑制 thyroid hormone 释放的机制与其减少 GSH，从而使 TG 对蛋白水解酶不敏感有关。此外，大量碘化物能抑制提纯的甲状腺过氧化物酶，进而抑制酪氨酸碘化和 T_3 、 T_4 合成，又称 Wolff-Chaikoff 效应。在动物和人类也都发现大剂量碘剂能抑制 thyroid hormone 合成。但长期使用大剂量碘剂时 Wolff-Chaikoff 效应发生“脱逸”而不再有效。

【临床应用】

1. 防治单纯性甲状腺肿 缺碘地区在食盐中按 1:100 000~1:10 000 的比例加入碘化钾或碘化钠，可取得满意效果。预防剂量应视缺碘情况决定，一般每日用 100mg 即可。早期患者用碘化钾 (10mg/d) 或复方碘溶液 (0.1~0.5ml/d) 疗效好，晚期病例疗效差。如腺体太大或已有压迫症状者应考虑手术治疗。

2. 大剂量碘的应用只限于以下情况：① 甲状腺机能亢进的手术前准备，一般在术前两周给予复方碘溶液 (卢戈液, Lugol's solution) 以使甲状腺组织退化、血管减少，腺体缩小，利于手术进行及减少出血；② 甲状腺危象的治疗，可将碘化物加到 10% 葡萄糖溶液中静脉滴注，也可服用复方碘溶液，并在二周内逐渐停药，需同时配合服用硫脲类药物。

【不良反应与注意事项】

1. 急性反应 可于用药后立即或几小时后发生，主要表现为血管神经性水肿，上呼吸道水肿及严重喉头水肿。

2. 慢性碘中毒 表现为口腔及咽喉烧灼感、唾液分泌增多，眼刺激症状等。

3. 诱发甲状腺功能紊乱 长期服用碘化物可诱发甲亢。碘还可进入乳汁并通过胎盘引起新生儿甲状腺肿，故孕妇及乳母应慎用。

碘化物有时可能对甲状腺功能产生严重影响。近年来几个国家相继报道了在不缺碘地区给甲状腺功能正常的人和非毒性结节性甲状腺肿患者应用碘化物后诱发甲亢的例子，引起了普遍重视。此外，在缺碘地区用碘化物治疗单纯性甲状腺肿患者，也可能诱发甲亢。应用抗甲状腺





药治疗的甲亢病人在甲状腺功能恢复正常后数月，投用少量碘化物有时也引起甲亢复发，值得注意。另一方面碘化物也可诱发甲状腺功能减退（甲减）和甲状腺肿大。慢性阻塞性肺病患者应用大剂量碘剂治疗时可发生伴有或不伴有甲减的甲状腺肿。这种病例以女性更多见。原有慢性淋巴细胞性甲状腺炎或其他甲状腺炎症者更易发生。

三、放射性碘 Radioiodine

碘的放射性同位素有¹³¹I、¹²⁵I、¹²³I等几种。¹²⁵I的 $t_{1/2}$ 太长（60天），¹²³I的 $t_{1/2}$ 太短（13h），均不便于应用。¹³¹I的 $t_{1/2}$ 约8天，用药后一个月可消除其放射性的90%，56天消除99%，因而比较适中。

【药理作用与作用机制】 利用甲状腺高度摄碘能力，¹³¹I可被甲状腺摄取，并可产生 β 射线（占99%），在组织内的射程0.5~2mm，因此其辐射作用只限于甲状腺内。因增生组织对射线的敏感性大，故 β 射线主要破坏甲状腺实质，而很少波及周围组织。¹³¹I还产生 γ 射线（占1%），可在体外测得，故可用作甲状腺摄碘功能的测定。

【临床应用】

1. 甲状腺机能亢进的治疗 放射性物质对人体的广泛影响使多数学者主张严格限制适应证，¹³¹I仅适用于不宜手术或手术后复发及硫脲类无效或过敏者。¹³¹I的剂量主要根据最高摄碘率、有效 $t_{1/2}$ 和甲状腺重量三个参数来计算。但个体对射线作用的敏感性有差异，故剂量不易准确掌握，相当数量的病人需作第二或第三次治疗，但每次治疗后至少观察半年才可考虑下一次治疗。一般用药后一个月见效，3~4个月后甲状腺功能恢复正常。

2. 甲状腺摄碘功能试验 试验前两周停用一切可能影响碘摄取和利用的药物和食物，试验当日空腹服小量¹³¹I，服药后1、3及24h（或2、4、24h）分别测定甲状腺的放射性，计算摄碘的百分率。甲状腺功能亢进时，3h摄碘率超过30%~50%，24h超过45%~50%，摄碘高峰前移。甲减病人相反，摄碘最高不超过15%，高峰在24h以后。

【不良反应与注意事项】 易致甲状腺功能低下，故应严格掌握剂量和密切观察有无不良反应，一旦发生甲状腺功能低下可补充thyroid hormone对抗。卵巢也是碘的集中场所，可能对遗传产生影响。用¹³¹I治疗后可能产生异常染色体。虽有报道认为，应用¹³¹I后甲状腺癌变和白血病的发生率与自然发生率比无明显升高，但仍宜慎重对待。

四、 β -肾上腺素受体拮抗药 β -Adrenoceptor Blockers

Propranolol等 β 肾上腺素受体拮抗药也是甲亢及甲状腺危象时有价值的辅助治疗药，用于不宜用抗甲状腺药、不宜手术及¹³¹I治疗的甲亢患者。 β 受体拮抗药不干扰硫脲类药物对甲状腺的作用，且作用迅速，对甲亢所致的心率加快、心收缩力增强等交感神经活动增强的表现很有效。但单用时其控制症状的作用有限。若与硫脲类药物合用则疗效迅速而显著。

β 肾上腺素受体拮抗药治疗作用机制与①拮抗 β_1 肾上腺素受体而降低心率，拮抗中枢 β 肾上腺素受体、减轻焦虑；②抑制外周 T_4 脱碘转变为 T_3 等有关。

Summary

The thyroid gland facilitates normal growth, development and maturation by maintaining the level of metabolism in the tissues that is optimal for their normal function. The principal thyroid hormones are





thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3 , the most active form). Thyroxine is formed from dietary iodine by iodination of tyrosine to mono- and diiodotyrosine and then two molecules of diiodotyrosine combine to form tetraiodothyronine (thyroxine), while, triiodothyronine is derived from T_4 by deiodination. Inadequate secretion of thyroid hormone (hypothyroidism) results in bradycardia, poor resistance to cold, and mental and physical slowing. If, however, an excess of thyroid hormones is secreted (hyperthyroidism), tachycardia and cardiac arrhythmias, body wasting, nervousness, tremor, and excess heat production can occur. It has been found that T_4 and T_3 enter the cell by diffusion or possibly by active transport, then, the T_3 enters the nucleus, where T_3 binds to a specific T_3 receptor that leads to increased formation of RNA and subsequent protein synthesis. Moreover, production of these two thyroid hormones is controlled by secretion of thyroid-stimulating hormone (TSH, thyrotropin) from the pituitary gland, again controlled by thyrotropin releasing hormone (TRH) from the hypothalamus. The hypothalamic-pituitary thyroid axis functions in a feedback-controlled manner.

Hypothyroidism is treated with levothyroxine (T_4), which is given once daily because of its long half-life, and the steady state is achieved at 6-8 weeks. Whereas, reduction of thyroid activity and hormone effects can only be accomplished by agents that interfere with the production of thyroid hormones, by agents that modify the tissue response to these hormones, or by glandular destruction with radiation. Some commonly used drugs for the treatment of hyperthyroidism include thioamides and iodine. The major action of thioamides is to block the synthesis of thyroid hormone by inhibiting both the oxidative processes required for iodination of tyrosyl groups and the coupling of iodotyrosines to form T_3 and T_4 . Propylthiouracil can also block the conversion of T_4 to T_3 . The thioamides are well absorbed from the gastrointestinal tract, but they have short half-lives, so several doses are required per day. The effects of these drugs are slow in onset and thus they are not effective in the treatment of thyroid storm and maximum effects are delayed until existing hormone stores are exhausted. A pharmacologic dose of iodide inhibits the iodination of tyrosines, thus decreasing the supply of stored thyroglobulin, and reduces the production of thyroid hormone temporarily. Besides, iodide also inhibits thyroid hormone release. But it is rarely used as sole therapy. However, it is employed to treat potentially fatal thyrotoxic crisis (thyroid storm), or prior to surgery, since it decreases the vascularity of the thyroid gland. Radioiodine (^{131}I) is concentrated in the thyroid gland when swallowed. It emits mainly β radiation (90%), which penetrates only 0.5 mm of tissue and thus allows therapeutic effect (destroying the cells making thyroid hormone) on the thyroid without damage to the surrounding structures, particularly the parathyroids. In addition, β adrenoceptor blockers are effective in blunting the widespread sympathetic stimulation that occurs in hyperthyroidism.

(李晓辉)

