

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.025

❖ 临床研究 ❖

硫辛酸联合甲巯咪唑片治疗甲亢的疗效及对患者骨代谢和氧化应激的影响

曹晓琳, 曾维新, 李大伟

(海南医学院第一附属医院内分泌科, 海南 海口 570102)

【摘要】目的: 探讨硫辛酸联合甲巯咪唑片治疗甲状腺功能亢进症的疗效及对患者骨代谢和氧化应激的影响。**方法:** 选取 103 例甲状腺功能亢进症患者研究对象, 根据治疗方法不同分为对照组 ($n=52$) 与硫辛酸组 ($n=51$)。对照组予以甲巯咪唑片治疗; 硫辛酸组予以硫辛酸联合甲巯咪唑片治疗, 两组均治疗 6 个月。评估两组治疗前后甲状腺功能、骨密度 (股骨颈、腰椎 $L_2 \sim L_4$)、骨代谢指标 [I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、骨钙素 (BGP)、 β 胶原蛋白 (β -CTx)] 和氧化应激指标 [丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)] 水平, 并比较两组不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 硫辛酸组患者血清 FT3、FT4、TT3 及 TT4 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), TSH 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 股骨颈和腰椎 $L_2 \sim L_4$ 的骨密度均高于对照组 ($P < 0.05$), PINP、 β -CTx 及 BGP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); MDA 水平低于对照组 ($P < 0.05$), GSH-Px 及 SOD 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 硫辛酸联合甲巯咪唑片治疗甲状腺功能亢进症疗效明显, 能够调节患者氧化应激状态, 改善甲状腺功能和骨代谢。

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 硫辛酸; 甲巯咪唑; 骨代谢; 氧化应激

【中图分类号】 R581.1 **【文献标志码】** A

Effect of lipoic acid combined with methimazole tablets on hyperthyroidism and its influence on bone metabolism and oxidative stress

CAO Xiao-lin, ZENG Wei-xin, LI Da-wei

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of lipoic acid combined with methimazole tablets in the treatment of hyperthyroidism and its influence on bone metabolism and oxidative stress. **Methods:** A total of 103 patients with hyperthyroidism were selected and divided into control group ($n=52$) and lipoic acid group ($n=51$) according to different treatment methods. The control group was treated with methimazole tablets, and the lipoic acid group was treated with lipoic acid combined with methimazole tablets. Both groups were treated continuously for 6 months. The levels of thyroid function, bone mineral density (femoral neck, lumbar spine $L_2 \sim L_4$), bone metabolism indexes [procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), osteocalcin (BGP), β -collagen β -CTx] and oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px)] were evaluated between the two groups before and after treatment, and the adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** After treatment, the serum levels of FT3, FT4, TT3 and TT4 in the lipoic acid group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the TSH level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The bone mineral density of femoral neck and lumbar spine $L_2 \sim L_4$ in the lipoic acid group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the levels of PINP, β -CTx and BGP were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of MDA in lipoic acid group was lower than that in control group ($P < 0.05$), and the levels of GSH-Px and SOD were higher than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Lipoic acid combined with methimazole tablets is effective in the treatment of hyperthyroidism, which can regulate the oxidative stress state of patients, improve thyroid function and bone metabolism.

【Key words】 Hyperthyroidism; Thiocetic acid; Methimazole; Bone metabolism; Oxidative stress

甲状腺功能亢进症 (简称甲亢) 是常见的内分泌疾病, 由机体甲状腺激素分泌过多所致, 以多系统兴奋性增高、代谢亢进为主要表现, 并可导致骨代谢

异常, 严重威胁患者健康^[1]。目前, 临床常规主要采取抗甲状腺药物治疗, 其中甲巯咪唑是首选药物, 能够有效减少甲状腺激素的分泌, 但疗效常不能达

到预期,停药后易出现复发^[2]。因此,探寻新的有效手段来治疗甲亢有着重要意义。研究^[3-4]表明,氧化应激与甲状腺功能异常密切相关,可能参与了甲亢的发生发展。另外,抗氧化剂的使用在甲亢治疗中呈现出有益作用^[5]。硫辛酸能够通过调节氧化应激而有效改善甲状腺激素的分泌,通过调节氧化抗氧化失衡而改善骨质疏松患者骨代谢^[6-7]。基于此,本研究欲探讨硫辛酸治疗甲亢的疗效及对患者骨代谢和氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 8 月至 2021 年 8 月海南医学院第一附属医院收治的 110 例甲亢患者为研究对象。纳

入标准:(1)参照《中国甲状腺疾病诊治指南》^[8]诊断为甲亢;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)近 3 个月内未使用抗甲状腺药物;(4)愿意配合研究。排除标准:(1)继发性甲亢;(2)有甲状腺危象倾向者;(3)严重肝肾功能障碍者;(4)伴有其他内分泌疾病者;(5)近 3 个月内有服用对骨代谢有影响的药物者;(6)孕妇或处于哺乳期者;(7)对甲巯咪唑片或硫辛酸过敏者。根据治疗方法不同将患者分为对照组与硫辛酸组,每组各 55 例。在研究过程中,对照组脱落 3 例(失访),最终完成 52 例,硫辛酸组脱落 4 例(1 例未按要求服药,3 例失访),最终完成 51 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究未违反伦理相关规定并获得审批,患者签署研究知情同意书。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	心率 (次/min)	病程 (月)
	男	女						
硫辛酸组 ($n=51$)	17(33.33)	34(66.67)	46.12 \pm 8.19	21.24 \pm 1.62	134.15 \pm 9.23	79.12 \pm 7.15	99.23 \pm 8.94	15.36 \pm 4.58
对照组 ($n=52$)	19(36.54)	33(63.46)	47.23 \pm 7.45	20.91 \pm 1.70	135.78 \pm 8.49	78.68 \pm 6.49	98.76 \pm 9.13	14.87 \pm 5.12
t/χ^2 值	0.116		0.767	1.079	0.933	0.327	0.264	0.512
P 值	0.733		0.445	0.283	0.353	0.744	0.792	0.610

1.2 治疗方法

对照组予以甲巯咪唑片(广东华南药业集团)治疗,起始剂量为 10 mg/次,3 次/d,在病情得到稳定后,予以 5~10 mg/d 维持剂量;在对照组基础上,观察组加服硫辛酸胶囊(江苏万禾制药),0.6 g/次,1 次/d。两组患者均治疗 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 甲状腺功能 于治疗前后采集患者空腹静脉血分离得到血清标本,利用化学发光法进行总甲状腺素(TT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺素(TSH)水平的测定。

1.3.2 骨密度 于治疗前后采用双能 X 线骨密度仪进行股骨颈和腰椎 L₂~L₄ 骨密度测定。

1.3.3 骨代谢指标 包括 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)和 β 胶原蛋白(β -CTx),其中 PINP、 β -CTx 的检测采用放射免疫分析法,BGP 的检测采用酶联免疫吸附法。治疗前后各进行 1 次。

1.3.4 氧化应激指标 采用放射免疫法测定丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。

1.3.5 不良反应 记录两组胃肠道不适、失眠等发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料(甲状腺功能指标、骨密度等)以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用成组 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料(性别构成、疗效分级等)用 [$n(\%)$]表示,组间比较用成组 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者甲状腺功能比较

治疗前,两组甲状腺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 FT3、FT4、TT3 及 TT4 水平均降低($P < 0.05$),且硫辛酸组低于对照组($P < 0.05$);TSH 水平均增高($P < 0.05$),且硫辛酸组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者骨密度比较

治疗前,两组股骨颈和腰椎 L₂~L₄ 的骨密度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组股骨颈和腰椎 L₂~L₄ 的骨密度均上升($P < 0.05$),且硫辛酸组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表2 两组患者甲状腺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TT3 ($\mu\text{g/L}$)	TT4 ($\mu\text{g/L}$)	TSH (mU/L)
硫辛酸组($n=51$)					
治疗前	12.34 ± 1.89	29.78 ± 2.35	3.42 ± 0.53	227.49 ± 23.45	0.29 ± 0.08
治疗后	6.57 ± 1.27*	16.76 ± 2.61*	1.85 ± 0.47*	108.41 ± 14.23*	2.24 ± 0.41*
对照组($n=52$)					
治疗前	12.19 ± 2.06	29.32 ± 2.29	3.49 ± 0.51	223.29 ± 21.89	0.32 ± 0.09
治疗后	7.42 ± 1.38*	18.45 ± 2.94*	2.43 ± 0.62*	128.45 ± 20.69*	1.46 ± 0.35*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	3.237	3.070	5.324	5.699	10.333
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.002	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。表3 两组患者骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	股骨颈		腰椎 L ₂ ~L ₄	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
硫辛酸组($n=51$)	0.70 ± 0.12	0.88 ± 0.10*	0.91 ± 0.11	1.02 ± 0.13*
对照组($n=52$)	0.71 ± 0.13	0.84 ± 0.09*	0.90 ± 0.10	0.97 ± 0.11*
t 值	0.405	2.123	0.483	2.097
P 值	0.686	0.036	0.630	0.039

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者骨代谢指标比较

治疗前,两组患者 PINP、 β -CTx 及 BGP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 PINP、 β -CTx 和 BGP 水平均降低($P < 0.05$),且硫辛

酸组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者氧化应激指标比较

治疗前,两组血清 MDA、GSH-Px 及 SOD 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 MDA 均降低($P < 0.05$),且硫辛酸组低于对照组($P < 0.05$);GSH-Px 及 SOD 水平均增高($P < 0.05$),且硫辛酸组高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组患者不良反应比较

两组不良反应率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.377, P = 0.539$)。见表6。

表4 两组患者骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PINP (mg/L)		BGP (ng/mL)		β -CTx ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
硫辛酸组($n=51$)	0.89 ± 0.16	0.34 ± 0.08*	12.57 ± 1.69	3.44 ± 0.91*	0.59 ± 0.09	0.35 ± 0.06*
对照组($n=52$)	0.87 ± 0.13	0.48 ± 0.10*	12.79 ± 1.73	4.65 ± 0.89*	0.57 ± 0.08	0.44 ± 0.07*
t 值	0.697	7.807	0.653	6.822	1.193	6.971
P 值	0.488	<0.001	0.515	<0.001	0.236	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。表5 两组患者血清 MDA、GSH-Px 和 SOD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA ($\mu\text{mol/L}$)		GSH-Px (U/mL)		SOD (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
硫辛酸组($n=51$)	8.12 ± 1.41	5.94 ± 1.24*	2.36 ± 0.68	3.22 ± 0.91*	100.54 ± 10.65	116.78 ± 12.34*
对照组($n=52$)	7.98 ± 1.36	6.77 ± 1.19*	2.32 ± 0.65	2.87 ± 0.52*	102.87 ± 9.41	111.69 ± 11.27*
t 值	0.513	3.449	0.305	2.385	1.177	2.175
P 值	0.609	0.001	0.761	0.019	0.242	0.032

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。表6 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	失眠	心悸	胃肠道不适	合计
硫辛酸组($n=51$)	3(5.88)	1(1.96)	4(7.84)	8(15.69)
对照组($n=52$)	1(1.96)	2(3.85)	3(5.77)	6(11.54)

3 讨论

研究^[9]表明,氧化应激失衡可能介导了甲状腺功能异常状态,参与了甲亢的发生发展。甲亢患者存在抗氧化能力下降,这种抗氧化能力的不足参与

了甲状腺功能的损害过程^[10]。抗氧化剂的使用有助于改善甲亢症状,可能对甲亢有辅助治疗作用。

硫辛酸能够促使机体内谷胱甘肽等内源性抗氧化剂水平的表达增高,清除脂质过氧化产物(丙烯醛),从而减轻氧化应激所致的机体损伤^[11]。研究^[12]发现,硫辛酸能够通过调节甲状腺功能异常大鼠的氧化应激状态而改善大鼠甲状腺功能。本研究显示,治疗后,硫辛酸组血清 FT3、FT4、TT3 和 TT4 水平均低于对照组,TSH 水平高于对照组,这表明硫

辛酸辅助甲硫咪唑治疗甲亢甲状腺功能,与先前报道^[5]一致。究其原因:甲硫咪唑作为基础抗甲状腺药物,可对甲状腺内过氧化物酶活性产生抑制,使得碘化酪氨酸偶联阻断,从而降低机体甲状腺激素水平,使 T₃、T₄ 合成减少,从而发挥甲亢治疗作用,而硫辛酸能够清除机体活性氧,增强机体抗氧化能力,减轻氧化应激,从而减轻甲状腺功能的损害,二者联合使用发挥协同作用,能更好地改善患者甲状腺功能。

甲状腺激素对骨骼生长发育有着重要作用,与机体骨代谢密切相关。甲亢时,血循环中甲状腺激素分泌过多,会使得骨正常代谢受到影响,促进骨吸收,引起骨量丢失,并导致矿物质代谢异常^[13]。既往研究^[14]表明,硫辛酸能够通过影响氧化应激状态,而对成骨细胞活性产生调控作用。还可通过介导 NF- κ B 信号通路而对大鼠骨密度有着保护作用^[15]。本研究表明,硫辛酸能够有效改善甲亢患者骨密度。本研究还监测了患者 PINP、BGP、 β -CTx 等骨代谢指标的变化,其中 PINP 为骨转换标志物,可反映骨形成状况,其分泌增多可导致骨密度降低^[16];BGP 主要由成骨细胞分泌,能够反映成骨细胞活跃状态,甲亢患者骨细胞活跃,骨形成与骨吸收处于高转换状态,血清 BGP 水平增高^[17]; β -CTx 作为一种胶原降解产物,能够反映骨吸收严重程度。本研究显示,治疗后,硫辛酸组血清 PINP、 β -CTx 和 BGP 水平均低于对照组,可见硫辛酸辅助治疗能够改善甲亢患者骨代谢水平。

甲亢患者存在氧化应激失衡,表现为脂质过氧化物 MDA 水平增高,而 GSH-Px 和 SOD 等具有清除氧自由基的抗氧化酶降低。本研究显示,治疗后,硫辛酸组血清 MDA 低于对照组,GSH-Px 及 SOD 高于对照组,表明硫辛酸能够改善甲亢患者氧化应激。此外,本研究还显示,两组不良反应发生率比较无统计学差异,说明硫辛酸辅助治疗具有较好安全性。

综上,硫辛酸辅助甲硫咪唑片治疗甲亢有确切效果,能够降低甲状腺激素水平,改善患者骨密度和骨代谢。

参考文献

[1] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会临床实用技术分会. 甲状腺功能亢进症外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志,2020,40(11):

1229 - 1233.
[2] 王冬冬,于晓华. 抗甲状腺药物治疗甲亢停药复发率与合理用药研究[J]. 中国药物滥用防治杂志,2021,27(4):502 - 504.
[3] 靳贝芳,卢钦镇,张妍,等. 氧化应激和炎症反应在甲状腺功能亢进小鼠肾损伤中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(9):1625 - 1630.
[4] Kale MK, Bhusari KP, Umathe SN. Relationship between the dynamics of oxidative stress and thyroid state[J]. Research Journal of Pharmacy and Technology,2008,12(1):14 - 17.
[5] 李娟. 硫辛酸对甲状腺功能亢进症的治疗效果[J]. 河南医学研究,2020,29(21):3953 - 3955.
[6] 汪善锋,史俊,杨剑波,等. α -硫辛酸对氧化应激育肥猪甲状腺激素、炎性细胞因子及抗氧化能力的影响[J]. 饲料研究,2020,43(9):56 - 60.
[7] 冯小凤,耿天勇,陈妹. 硫辛酸辅助治疗对绝经后骨质疏松女性骨密度、骨代谢指标和炎症因子的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(2):283 - 286.
[8] 单忠艳.《中国甲状腺疾病诊治指南》导读[J]. 中国实用内科学杂志,2008,28(4):260 - 261.
[9] Elnakish MT, Ahmed AA, Mohler PJ, et al. Role of oxidative stress in thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy and associated cardiac dysfunction: An undisclosed story[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2015,2015:854265.
[10] 王仙花,吕春雷,孔原. 甲状腺功能亢进症患者生长激素 - 胰岛素样生长因子 - 1 轴及抗氧化能力指标的研究[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(9):34 - 37.
[11] Ibrahim S, Abo-Kora SY. Evaluation of the protective effect of cinnamomum zeylanicum on cadmium testicular toxicity and Nrf 2 gene expression in albino rats[J]. International Journal of Pharmacology and Toxicology,2017,5(1):5.
[12] 吕珊珊,潘天荣,钟兴,等. 硫辛酸和左甲状腺素钠联合治疗对甲状腺功能减退大鼠认知功能和氧化应激的影响[J]. 军事医学,2014,38(5):360 - 364.
[13] 王凌,林洁欣,林武. 普萘洛尔联合甲硫咪唑对老年甲状腺功能亢进症患者血清促肾上腺皮质激素和皮质醇水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(11):2363 - 2365.
[14] Koh JM, Lee YS, Byun CH, et al. Alpha-lipoic acid suppresses osteoclastogenesis despite increasing the receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio in human bone marrow stromal cells[J]. The Journal of Endocrinology,2005,185(3):401 - 413.
[15] 刘伟,赵宝辉,刘晓峰. 硫辛酸通过抑制 NF- κ B 信号通路介导对老年大鼠骨量和骨密度保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(10):1436 - 1440.
[16] 姚颖,刘玮. 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折的关系[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(7):112 - 115.
[17] 吕品,薛源,王付强. 甲状腺功能亢进症患者血清 TSH、BGP、 β -CTx 水平的变化及其临床意义[J]. 中国实用医刊,2019,46(23):37 - 40.

(收稿日期:2022 - 12 - 05

修回日期:2023 - 01 - 09)