

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

郑 亿*,王玉华,杨 姣(大庆油田总医院,黑龙江 大庆 163001)

中图分类号 R581;R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2250-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.14

摘要 目的:观察硒联合比索洛尔治疗自身免疫性甲状腺疾病(AITD)合并阵发性房颤的疗效。方法:将42例AITD合并阵发性房颤患者随机分为试验组(24例)与对照组(18例)。在服用华法林的基础上,试验组患者应用硒+比索洛尔治疗;对照组患者应用同等剂量安慰剂。经6个月治疗后,采用电化学发光免疫法对所有患者进行游离三碘甲状腺氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)含量检测以及甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)测定。应用24 h动态心电图检测进行心功能评价,并观察记录患者的不良反应情况。结果:与治疗前比较,对照组治疗后各指标均未见显著变化($P>0.05$);与对照组及同组治疗前比较,试验组FT3、FT4未见显著变化($P>0.05$),TSH则显著上升($P<0.05$),TGAb、TPOAb则较治疗前显著下降($P<0.05$),患者心率较治疗前显著下降,75%的患者房颤纠正、心脏左心室舒张功能明显改善。两组均未见明显不良反应发生。结论:硒联合比索洛尔治疗AITD合并阵发性房颤,可显著改善患者TSH、TGAb、TPOAb水平和左心室功能,且安全性较好。

关键词 硒;比索洛尔;自身免疫性甲状腺疾病;阵发性房颤

Clinical Observation of Selenium Combined with Bisoprol in the Treatment of Autoimmune Thyroid Disease (AITD) Complicating with Paroxysmal Atrial Fibrillation

ZHENG Yi, WANG Yu-hua, YANG Jiao(Daqing Oilfield General Hospital, Heilongjiang Daqing 163001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of selenium combined with bisoprol in the treatment of autoimmune thyroid disease (AITD) complicating with paroxysmal atrial fibrillation. METHODS: 42 patients with AITD complicating with paroxysmal atrial fibrillation were randomized into trial group (24 cases) and control group (18 cases). On the basis of warfarin treatment, trial group received selenium combined with bisoprol, and control group was given counterpart dose of placebo. The levels of FT3, FT4, TSH, TGAb and TPOAb were determined by electrochemiluminescence immunoassay after 6 months of treatment. 24 h dynamic electrocardiograms were applied to measure the function of heart, and ADR of patients were recorded. RESULTS: After 6 months of combination treatment, the index of control group had no significant change in control group compared to before treatment ($P>0.05$); compared with control group and before treatment, the levels of FT3 and FT4 in experiment group had no significant change ($P>0.05$); TSH level increased significantly ($P<0.05$), while TGAb and TPOAb decreased significantly ($P<0.05$); heart rate of patients decreased significantly compared to before treatment, and 75% patients with atrial fibrillation were corrected. Left ventricular diastolic function of heart improved obviously. No significant ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Selenium combined with bisoprol in the treatment of AITD complicating with paroxysmal atrial fibrillation can improve TSH, TGAb and TPOAb levels and left ventricular function with sound safety.

KEY WORDS Selenium; Bisoprol; Autoimmune thyroid disease; Paroxysmal atrial fibrillation

- chaemic stroke[J]. *Lancet*, 2007, 369(9 558):319.
- [4] Rubiera M, Alexandrov AV. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(1):5.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,急性缺血性脑卒中诊治指南编写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南:2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2):146.
- [6] 吴菁,张静.血栓通和疏血通注射液治疗急性脑梗死的成本-效果比较[J]. *中国药房*, 2011, 22(11):1 037.
- [7] Dominguez C, Delgado P, Vilches A, et al. Oxidative stress after thrombolysis-induced reperfusion in human stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(4):653.
- [8] Rui D, Yongjian Y. Aluminum chloride induced oxidative damage on cells derived from hippocampus and cortex of ICR mice[J]. *Brain Res*, 2010, 1 324:96.
- [9] 齐晓飞,李泽宇,贺娟,等.小剂量凝血酶抑制剂-疏血通注射液对脑出血急性期血肿体积及周围缺血影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(3):312.
- [10] 刘淑芬,刘淑叶.疏血通注射液治疗急性梗死患者的临床观察及其对血清C反应蛋白的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(6):619.
- [11] 李华建,王春芝,于新华.疏血通注射液对急性脑出血的疗效观察[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(11):1 058.

* 副主任药师。研究方向:药物的临床应用及药理、药效学。E-mail: zyyzhengyi@sina.com

(收稿日期:2012-11-17 修回日期:2013-01-30)

自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease, AITD)是由于自身免疫系统紊乱导致的甲状腺疾病。患者血液中可检出针对甲状腺抗原的自身抗体,包括甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TGAAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb)等。AITD临床最常见的是Graves病(Graves disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT),即甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症^[1]。由于许多AITD患者可长时间保持甲状腺功能正常或仅有亚临床甲状腺功能异常,容易被临床医师忽视。但近年来,由于激素测定技术的发展和人们健康意识的增强,更多的甲状腺疾病被人们所认识和了解,AITD检出率明显增高。该病易治愈但易复发,且易引起心血管疾病。众所周知,引起心房纤颤的一个主要原因便是甲状腺功能亢进,或者亚临床甲状腺功能亢进^[2]。近年来大量研究^[3-4]表明,微量元素硒参与甲状腺激素合成和代谢过程,严重持续的硒缺乏易损坏甲状腺激素生物合成并且加重甲状腺滤泡结构破坏及组织纤维化。本研究中,笔者通过对硒联合比索洛尔治疗的AITD亚临床甲状腺功能亢进期及合并阵发性房颤的患者进行疗效观察,为硒联合比索洛尔在临床的应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年6月—2011年12月在我院内分泌及心血管内科门诊及住院的患有AITD亚临床甲状腺功能亢进期合并阵发性房颤的患者42例。其中,男性16例,女性26例;平均年龄58岁。根据《中国甲状腺疾病诊治指南》进行AITD亚临床甲状腺功能亢进期评定,并根据心电图进行阵发性房颤评定。排除冠心病、心肌病、风湿性心脏病等心脏疾病患者和亚急性甲状腺炎患者。纳入病例均有不同程度心悸、胸闷及活动后气短,其中8例伴有多汗、乏力及食欲亢进,3例食欲减退,体格检查发现6例甲状腺不同程度肿大。本试验方案通过医院伦理委员会批准,均未在试验期间应用其他任何免疫药物,所有患者均同意参加试验并签署知情同意书。将入选患者根据分层随机化分组方法分为试验组与对照组。试验组24例,其中男性10例,女性14例,2例合并高血压,1例合并糖尿病;对照组18例,其中男性6例,女性12例,1例合并高血压,1例合并风湿。

1.2 分组及治疗方法

试验组给予硒200 μg/d,口服+比索洛尔5 mg/d,口服;对照组给予同等剂量的安慰剂。两组患者均口服华法林,根据国际标准化比值(INR)调整用量。所有患者治疗前及经过6个月治疗后进行游离三碘甲状腺氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)、TGAAb、TPOAb水平测定,并进行心功能检测。

1.3 观察指标及方法

采用电化学发光免疫法每2个月测定1次血清FT3、FT4、TSH、TGAAb、TPOAb水平。治疗前全部患者TGAAb及TPOAb均超过600 U/ml,FT3、FT4在正常范围,TSH均>0.01 mU/L,全部患者心电图检查均提示快速心房颤动,心率均超过100次/min。

1.4 统计学方法

采用SPSS 11.0统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

治疗前,两组患者年龄、空腹血糖、总胆固醇、血压及心率等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,详见表1(1 mm Hg=0.133 kPa)。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄,岁	空腹血糖,mmol/L	总胆固醇,mmol/L	收缩压,mm Hg	舒张压,mm Hg	心率,次/min
试验组	24	57±2.15	4.95±1.14	2.05±1.24	132±20	72±13	112.3±2.92
对照组	18	56±1.95	5.01±0.72	1.98±1.35	130±16	69±19	108.2±5.65

2.2 两组患者治疗前后甲状腺功能指标比较

治疗6个月后,两组患者FT3、FT4均在正常范围,其中试验组18例患者TSH恢复到正常范围,6例TSH低于正常范围;对照组患者TSH均未见显著变化。两组患者TSH变化情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后甲状腺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of thyroid function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FT3,pmol/L	FT4,pmol/L	TSH,mU/L
试验组	24			
治疗前		5.72±1.09	18.12±1.26	0.03±0.06
治疗后		5.59±1.59	16.05±1.89	1.92±0.75
对照组	18			
治疗前		5.68±0.84	17.89±1.56	0.05±0.02
治疗后		5.33±1.69	16.88±1.92	0.14±0.05

2.3 两组患者治疗前后TGAAb、TPOAb水平比较

治疗6个月后,试验组TGAAb、TPOAb水平显著低于治疗前及对照组治疗后($P < 0.01$);对照组治疗前、后TGAAb及TPOAb未见显著变化($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后TGAAb、TPOAb水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of TGAAb and TPOAb between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGAAb,U/ml	TPOAb,U/ml
试验组	24		
治疗前		890.87±1.56	1 024.32±0.23
治疗后		340.30±2.08	524.24±1.68
对照组	18		
治疗前		765.93±0.96	1 090.29±0.09
治疗后		834.28±1.30	1 109.02±1.48

2.4 两组患者治疗前后窦性心律维持率比较

试验组治疗后平均心率较治疗前显著下降($P < 0.05$),治疗后仅有6例患者房颤,窦性心律维持率为75%;对照组治疗后心率未见显著变化,窦性心律维持基本不变,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

试验组患者治疗后心悸、胸闷及活动后气短等症状均有不同程度的好转,且无其他不适;对照组患者上述症状较治疗

表4 两组患者治疗6个月后窦性心律维持率比较

Tab 4 Comparison of maintenance rate of sinus rhythm between 2 groups after 6 months of treatment

组别	n	心率,次/min	房颤例数
试验组	24		
治疗前		112.3±2.92	24
治疗后		72.8±19.30	6
对照组	18		
治疗前		108.2±5.65	18
治疗后		95.5±10.50	16

前有不同程度加重。所有患者未见肝肾功能异常、皮疹等不良反应发生。

3 讨论

研究^[1]表明,甲状腺是患自身免疫性疾病最常见的器官,AITD发生率逐年递增。目前尚无有效药物治疗AITD;适量补充硒制剂可显著改善AITD患者甲状腺抗体水平。大量研究^[9-11]证明,微量元素硒参与甲状腺激素生物合成过程,并且在AITD中扮演了重要角色,补充硒制剂可能对降低甲状腺抗体有一定的作用。有研究^[9]表明,应用比索洛尔治疗慢性充血性心力衰竭,可显著改善左室舒张功能,有效缓解心率缓慢,提高患者生存质量。故本试验采用硒联合比索洛尔治疗抗体明显增多的亚临床甲状腺功能亢进合并阵发性房颤的患者,而不给予抗甲状腺药物治疗。结果显示,治疗6个月后,硒联合比索洛尔可降低AITD患者的TGAb和TPOAb,并且可以改善患者的心率,减少房颤发生。

甲状腺功能亢进与甲状腺功能减退发生后,经过治疗虽然可能有较长时间的缓解,但由于甲状腺功能变化过程中可能存在左心室收缩和舒张功能的轻度异常以及代谢的改变,可能进一步导致发生心律失常的几率明显增加,以心房颤动较为常见。阵发性房颤临床表现多样,发作持续时间短,临床漏诊率也比较高,容易引起脑卒中,引发心力衰竭导致死亡;早期治疗可以改善患者的生存质量,避免持续甲状腺素升高造成的心血管系统损害^[6]。

AITD患者一般依赖实验室诊断结果,可定义为TGAb和TPOAb测定明显高于正常范围,而FT3、FT4及TSH含量可升高、降低或正常。本研究中,笔者在治疗前应用电化学发光免疫法对所有患者均进行FT3、FT4、TSH、TGAb和TPOAb含量检测,发现结果与报道一致^[1]。有文献^[7]报道,甲状腺抗体明显增多常常在风湿性疾病(风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等)患者中发现,其他多种自身免疫性疾病患者AITD发

生率也明显增高^[8-9]。此外,亚临床甲状腺功能亢进和亚临床甲状腺功能减退患者还可能存在血脂异常,更易引起心血管疾病,且对于妊娠期妇女可能会影响胎儿的智力发育和生长等。

本研究通过应用硒及β受体阻断药比索洛尔治疗后,发现多数AITD患者合并的房颤症状得到有效缓解,但其具体机制有待进一步研究。

综上所述,应用硒制剂联合比索洛尔治疗AITD亚临床甲状腺功能亢进期合并阵发性房颤患者,结果显示二者可协同作用改善AITD患者TGAb及TPOAb水平,改善心脏功能,有效缓解房颤的发生,提高患者的生存质量。但由于本研究纳入病例过少,结果尚需临床大样本、多中心试验进一步证实。

参考文献

- [1] McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity[J]. *Endocri*, 2012,42(2):252.
- [2] Bielecka-Dabrowa A, Mikailidid DP, Rysz J, et al. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism[J]. *Thyroid Res*, 2009,2(1):4.
- [3] Kohrle J, Gartner R. Selenium and thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009,23(6):815.
- [4] Duntas H. Selenium and the thyroid:a close-knit connection[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(12):5 180.
- [5] Di Stasi F, Scalone L, De Portu S, et al. Cost-effectiveness analysis of bisoprolol treatment for heart failure[J]. *Ital Heart J*, 2005,6(12):950.
- [6] 劳国娟,严励.亚临床甲状腺功能异常的治疗[J].中国实用内科杂志,2010,30(9):866.
- [7] Robazzi TC, Adan FF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2012,52(3):423.
- [8] Witek PR, Witek J, Pankowska E. Type 1 diabetes-associated autoimmune disease: screening, diagnostic principles and management[J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2012,16(1):23.
- [9] Saha A, Baqri N, Mehera N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune thyroiditis[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011,24(9/10):789.

(收稿日期:2012-08-16 修回日期:2013-04-08)

国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟会见国际扶轮社3450区总监一行

本刊讯 2013年5月22日,国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟在北京会见了国际扶轮3450区总监王国林先生一行。

马晓伟首先代表国家卫生和计划生育委员会感谢国际扶轮社3450地区多年来对内地公共卫生事业的关注和支持,充分肯定了国际扶轮社在内地重大疾病防控、器官捐献的宣传推广等方面所作的贡献。马晓伟介绍了内地医药卫生体制改

革的发展策略和器官移植的发展情况,欢迎国际扶轮社参与和推动内地公益事业和医学科学发展,加强两地卫生领域合作与交流,为两地繁荣做出积极贡献。国际扶轮社3450地区代表简要汇报了国际扶轮社在内地、香港宣传推广器官捐献的情况,以及下一步的推广计划和活动,希望继续得到国家卫生和计划生育委员会的鼓励和支持,共同推进内地器官捐献和移植工作,宣传在国际社会上的正面影响力。