

应用含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸方案治疗耐多药肺结核致甲状腺功能减退分析

周美兰 张和武 王卫华 陈梓 陈聪 王坚杰 潘宏
王风华 梁军 焦新光

【摘要】 目的 分析含丙硫异烟胺(Pto)和对氨基水杨酸(PAS)方案治疗耐多药肺结核(MDR-TB)致甲状腺功能减退(甲减)的发生情况,探讨应用 Pto 和 PAS 导致药物性甲减的处理方法和措施。**方法** 对 2008 年 8 月 1 日至 2010 年 4 月 1 日武汉市第五轮中国全球基金耐多药结核病防治项目确诊的 106 例 MDR-TB 患者,采取含 Pto 和 PAS 的标准方案 6 PZA Km(Cm) Lfx (Mfx) Pto PAS/18 PZA Lfx(Mfx) Pto PAS 进行治疗,疗程中监测甲状腺功能,共 32 例出现甲减。分析 32 例发生甲减[19 例进行左旋甲状腺素(L-T₄)替代治疗,13 例未进行 L-T₄ 替代治疗]和 74 例未发生甲减患者的治疗转归情况。**结果** 治疗 106 例 MDR-TB 患者,发生甲减 32 例(30.2%, 32/106);31 例患者抗结核疗程结束,停用 Pto 及 PAS 后甲状腺功能恢复正常,1 例患者治疗过程中因呼吸功能衰竭死亡。甲减患者与未发生甲减患者 MDR-TB 治愈率分别为 68.8%(22/32)和 68.9%(51/74),差异无统计学意义($\chi^2=0.19, P=0.66$);甲减患者中 L-T₄ 替代治疗者与未替代治疗者 MDR-TB 治愈率分别为 68.4%(13/19)和 76.9%(10/13),差异无统计学意义($\chi^2=0.28, P=0.60$)。**结论** 应用含 Pto 及 PAS 方案治疗 MDR-TB,甲减的发生率较高;使用 L-T₄ 替代治疗能控制甲减;停用 Pto 及 PAS 后甲状腺功能可以恢复正常。

【关键词】 结核,肺/药物疗法; 结核,抗多种药物性/药物疗法; 甲状腺功能减退症; 丙硫异烟胺; 对氨基水杨酸; 临床方案

Analysis of the clinical characteristics of hypothyroidism caused by anti-MDR-TB regimen containing prothionamide (Pto) and p-aminosalicylic acid granule (PAS) ZHOU Mei-lan, ZHANG He-wu, WANG Wei-hua, CHEN Zi, CHEN Cong, WANG Jian-jie, PAN Hong, WANG Feng-hua, LIANG Jun, JIAO Xin-guang. Office of the Global Fund MDR-TB Project, Wuhan Institute for Tuberculosis Control, Wuhan 430030, China
Corresponding author: JIAO Xin-guang, Email: jiaoxinguangzhou@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the incidence and the clinical characteristics induced by chemotherapy regimen containing prothionamide (Pto) and p-aminosalicylic acid granule (PAS) in anti-multi drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment and to develop preventive measures and treatment methods for hypothyroidism induced by Pto and PAS. **Methods** We analyzed 106 cases with MDR-TB who received standard chemotherapy regimen containing Pto and PAS(6 PZA Km(Cm) Lfx (Mfx) Pto PAS/18 PZA Lfx(Mfx) Pto PAS) from the research project supported by the 5th round of the global funds projects during August 1, 2008 and April 1, 2010 in Wuhan city. Thirty two cases experienced hypothyroidism were monitored by thyroid functions during treatment. The treatment outcomes were analyzed in 106 cases. There were 32 cases with hypothyroidism treated with levothyrocine(L-T₄) in 19 cases and without levothyrocine in 13 cases and 74 cases without hypothyroidism. **Results** There were 32 cases experienced hypothyroidism in 106 cases. Thirty one cases with hypothyroidism were recovered after treatment and 1 cases died due to respiratory failure. The cure rates for MDR-TB with and without hypothyroidism were 68.8%(22/32) and 68.9%(51/74) respectively. The difference was insignificant statistically($\chi^2=0.19, P=0.66$). The cure rates for MDR-TB with hypothyroidism treated with L-T₄ and without L-T₄ were 68.4%(13/19) and 76.9%(10/13) respectively. The difference was insignificant statistically ($\chi^2=0.28, P=0.60$). **Conclusion** The incidence of hypothyroidism tends to increase in MDR-TB patients treated with chemotherapy regimen containing Pto and PAS. Hypothyroidism can be controlled by taking the drug of L-T₄. The thyroid functions can be recovered after chemotherapy treatment.

基金项目:第五轮中国全球基金耐多药肺结核防治项目(CHN-S10-G14-T);“十一五”国家重大科技专项(2009ZX10003-019)
作者单位:430030 武汉市结核病防治所全球基金项目办公室(周美兰、张和武、王卫华、陈梓、陈聪、王坚杰、潘宏、王风华),药剂科(梁军);
武汉市医疗救治中心放射科(焦新光)
通信作者:焦新光,Email:jiaoxinguangzhou@163.com

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary/drug therapy; Tuberculosis, multidrug-resistant/drug therapy; Hypothyroidism; Prothionamide; p-Aminosalicylic acid; Clinical protocols

根据 WHO《耐药结核病规划管理指南》^[1] 及《第五轮中国全球基金结核病项目(二期)耐多药肺结核防治实施方案》(简称“项目实施方案”)^[2],耐多药肺结核需要至少 4 种有效抗结核药物方案治疗。除了选用敏感的一线口服药物、1 种注射药物(氨基糖苷类及多肽类)和 1 种氟喹诺酮类药物外,常选用二线口服药物丙硫异烟胺(Pto)及对氨基水杨酸(PAS)组成治疗方案。但后 2 种药物可导致甲状腺功能减退(简称“甲减”)^[3-4]。笔者对 2008 年 8 月 1 日至 2010 年 4 月 1 日期间,武汉市结核病防治所应用含 PAS 及 Pto 标准方案治疗的 106 例 MDR-TB 患者甲状腺功能检测结果进行了分析。

资料和方法

一、病例选择
纳入第五轮中国全球基金耐多药结核病防治项目(以下简称“项目”)的患者中符合以下条件:(1)耐多药结核病患者;(2)接受耐多药结核病专家组制定的含 Pto 及 PAS 方案治疗;(3)排除甲状腺疾病、垂体或下丘脑性甲减者,以及因妊娠、糖尿病、应用糖皮质激素和胺碘酮、干扰素、保泰松等药物所致的甲减患者。2008 年 8 月 1 日至 2010 年 4 月 1 日期间,

武汉市结核病防治所应用含 PAS 及 Pto 标准方案治疗的 MDR-TB 患者 106 例,其中男 80 例,女 26 例,年龄 16~67 岁,平均年龄(44.2±12.9)岁。根据甲减发生情况,分为甲减组(32 例)和无甲减组(74 例),其中甲减组根据是否进行左旋甲状腺素(L-T₄)替代治疗,分为替代治疗组(19 例)和未替代治疗组(13 例)。

二、治疗方案

采取项目标准化治疗方案 6 PZA Km(Cm) Lfx(Mfx) Pto PAS/18 PZA Lfx(Mfx) Pto PAS 治疗^[2],疗程为 24 个月。对患者均采用全程督导管理。

三、药品来源

全球基金耐多药结核病项目提供的药物。其剂型、生产厂家见表 1。

四、药物剂量

药物剂量根据患者体质量测算,见表 2。

五、甲状腺功能检测主要指标及监测频率

用罗氏化学发光仪及配套试剂检测促甲状腺激素(TSH,正常值 0.3~4.4 mU/L)、血清游离甲状腺素(FT₄,正常值 8.07~26.27 pmol/L)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃,正常值 3.09~9.83 pmol/L)。

表 1 全球基金耐多药结核病项目抗结核药物剂型和生产厂家

药品	剂型	保存温度	生产厂家
PAS 颗粒剂	4 g/包×30 包/盒	15℃以下	Jacobus 制药有限公司,纽约普林斯顿
Pto	0.25 g/片×100 片/瓶	25℃以下	RIEMSER 制药有限公司,德国
PZA	0.4 g/片×1000 片/瓶	30℃以下	Macleods 制药有限公司,印度达曼
Km	1 g/支×50 支/盒	25℃以下	PANPHARMA 公司,法国
Cm	1 g/支×10 支/盒	15~30℃	礼来公司,美国印第安纳波利斯
Lfx	0.25 g/片×100 片/盒	30℃以下	Macleods 制药有限公司,印度达曼
Mfx ^a	0.4 g/片×3 片/盒	25℃以下	拜耳医药保健股份公司,德国

注^a:莫西沙星为地方配套经费购买

表 2 项目标准方案抗结核药物剂量

药品	剂量(体质量分级)				用法
	<33 kg	33~kg	51~kg	>70 kg	
PAS 颗粒剂	4 g/d	8 g/d	8 g/d	8 g/d	1~2 次/d,酸性饮料送服
Pto	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	500 mg/d	750 mg/d	750~1000 mg/d	2~3 次/d
PZA	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	750~1250 mg/d	1250~1750 mg/d	1750~2000 mg/d	1 次/d,顿服
Km	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	500~750 mg/d	750~1000 mg/d	1000 mg/d	1 次/d,肌内或静脉注射
Cm	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	500~750 mg/d	1000 mg/d	1000 mg/d	1 次/d,肌内或静脉注射
Lfx	750 mg/d	750 mg/d	750 mg/d	750~1000 mg/d	1 次/d,顿服
Mfx ^a	400 mg/d	400 mg/d	400 mg/d	400 mg/d	1 次/d,顿服

注^a:莫西沙星为地方配套经费购买

按照《项目实施方案》^[2],甲状腺功能检测频率为治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月,随后每 6 个月 1 次,出现甲减征象及时监测。血清 TSH 异常者每月复查 1 次。

六、药物性甲减的临床表现及诊断标准

各种原因导致甲减的典型临床表现有易疲劳、怕冷、嗜睡、腹胀、便秘、表情淡漠、颜面浮肿、心动过缓、黏液性水肿和乏力等。

治疗前血清 TSH、FT₄ 及 FT₃ 正常,治疗后血清 TSH>4.4 mU/L,FT₄ 及 FT₃ 正常或降低。

七、左旋甲状腺素替代治疗对象及方法

血清 TSH 水平升高,伴有下列 3 种情况之一:(1)有临床症状;(2)FT₄ 降低;(3)FT₃ 降低。

FT₄ 或 FT₃ 下降或有临床症状者给予 L-T₄ 替代治疗,平均剂量 58 μg/d(12.5~125 μg/d);初始剂量为 25~50 μg/d,每 2~3 周增加 12.5 μg/d。TSH 控制在正常范围后,L-T₄ 逐步减至维持量 12.5~25 μg/d。替代治疗的疗程与抗结核治疗同步。完成抗结核治疗停药后,L-T₄ 每 2 周按原剂量的 1/4 逐渐减量直至停药。

八、未替代治疗患者处理

单纯血清 TSH 增高、FT₄ 及 FT₃ 正常、且无临床表现者,不予 L-T₄ 替代治疗,继续原抗结核方案治疗,每月监测甲状腺功能。

九、统计学处理

采用 Excel 表格建立数据库,SPSS 16.0 软件进行统计分析。率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、甲减发生率

106 例 MDR-TB 患者发生甲减 32 例(30.2%,32/106),男性患者甲减发生率为 27.5%(22/80),女性患者为 38.5%(10/26),男女之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。甲减患者各年龄组之间比较,差异也无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

表 3 不同性别患者甲减发生情况

性别	总例数	发生甲减 [例数,发生率(%)]	χ^2 值	P 值
男	80	22(27.5)	1.12	0.29
女	26	10(38.5)		
合计	106	32(30.2)		

二、甲减临床表现情况

有临床症状 5 例(15.6%),其中黏液性水肿 4 例、

表 4 不同年龄组患者甲减发生情况

年龄组 (岁)	总例数	发生甲减 [例数,发生率(%)]	χ^2 值	P 值
16~	32	11(34.4)	0.591	0.744
40~	61	18(29.5)		
60~67	13	3(23.1)		
合计	106	32(30.2)		

乏力 2 例。用药后出现症状的时间平均为 5.2 个月(3~8 个月),无临床症状 27 例(84.4%)。

三、甲减发生时间类型

治疗 6 个月检测血清 TSH 诊断甲减 29 例(90.6%),治疗 3 个月、8 个月和 12 个月各诊断 1 例(均占 3.1%)。

四、血清 TSH 水平

32 例患者血清 TSH 平均水平 50.2 mU/L(6.4~160.0 mU/L),其中 TSH 超过正常值上限且小于 2 倍者 8 例(25.0%)、2~倍者 5 例(15.6%)、4 倍及以上者 19 例(59.4%);32 例中 FT₄ 降低者 17 例(53.1%),FT₃ 降低者 12 例(37.5%)。

五、替代治疗

19 例(59.4%)患者血清 TSH 平均水平 70.8 mU/L(6.4~160.0 mU/L),经过替代治疗以后,5 例有症状患者均得到缓解;18 例患者甲状腺功能检测恢复正常,1 例患者治疗过程中因呼吸功能衰竭死亡。

六、未替代治疗患者

13 例(40.6%)患者无甲减症状,血清 TSH 平均水平 19.9 mU/L(6.6~34.7 mU/L),FT₄ 及 FT₃ 正常,不需要 L-T₄ 替代治疗。每月监测甲状腺功能,继续原抗结核方案治疗,疗程结束时停止 Pto、PAS 及其他抗结核药,复查血清 TSH,1~3 个月内恢复正常(中位数 2.6 个月)。

七、结核病治疗转归

106 例 MDR-TB 患者治愈 73 例(68.9%),其中甲减组治愈 22 例(68.8%,22/32),无甲减组治愈 51 例(68.9%,51/74),两组治愈率差异无统计学意义($\chi^2=0.19,P=0.66$)。32 例甲减患者中 L-T₄ 替代治疗组治愈 13 例(68.4%,13/19),未 L-T₄ 替代治疗组治愈 10 例(76.9%,10/13),两组治愈率差异无统计学意义($\chi^2=0.28,P=0.60$)。106 例 MDR-TB 患者结核病治疗转归见表 5。

讨 论

Pto 和 PAS 作为二线口服抗结核药物,常用于 MDR-TB 标准化疗方案,需全疗程使用。两药联合

表 5 106 例 MDR-TB 患者治疗转归

患者分组	例数	MDR-TB 治疗转归(例)			
		治愈	失败	中断治疗	死亡
无甲减组	74	50	16	8	0
甲减组					
替代治疗组	19	13	3	2	1
未替代治疗组	13	10	2	1	0
合计	106	73	21	11	1

应用时,早期不良反应多为食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应,及肝毒性转氨酶升高,神经、精神不良反应等,Pto 和 PAS 联合应用导致的甲减因起病隐匿、症状不明显常被忽视。国外文献报道 PAS 和(或)Pto 导致药物性甲减发生率高达 10%~40%^[4-6]。其中 Pto 和 PAS 联合应用比单独应用其中任何一种药物引起的甲减的危险性大,发生率高达 40%甚至更高^[4]。国内尚未见相关文献报道。笔者分析 2008 年 8 月至 2010 年 4 月期间,应用含 Pto 及 PAS 标准方案治疗的 106 例 MDR-TB 患者中,32 例发生甲减,发生率为 30.2%。

一、Pto 及 PAS 导致甲减的发生机理

合成甲状腺激素的原料有碘和甲状腺球蛋白,合成过程包括 3 个步骤:甲状腺腺泡聚碘、碘的活化、酪氨酸碘化与甲状腺激素的合成,在此过程中甲状腺过氧化酶促使碘活化。Pto 及 PAS 两种药物抑制了甲状腺过氧化酶,影响碘的活化,导致甲状腺激素 T₃、T₄ 合成障碍,分泌减少。T₃、T₄ 分别以两种形式存在:结合型甲状腺素(T₃、T₄)和游离型甲状腺素(FT₃、FT₄),两型可以相互转化。血液中 FT₃、FT₄ 浓度过低时,通过下丘脑-垂体-甲状腺轴的生理反馈,促使垂体分泌 TSH 增多;同时作用下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyroid-stimulating hormone releasing hormone, TRH),使垂体分泌更多的 TSH。血清 TSH 浓度增加,发生在 FT₃、FT₄ 水平改变之前,当血清 TSH>4.4 mU/L 时,即可诊断甲减。

二、Pto 及 PAS 用药剂量与甲减的关系

本研究中患者按体质量计算抗结核药物的剂量,对于体质量 33~70 kg 患者,Pto 500~750 mg/d, PAS 8 g/d,与国内药典^[3]规定的药物剂量大致相同(Pto 600~1000 mg/d, PAS 8~12 g/d),提示 Pto 及 PAS 正常剂量使用下可发生甲减,应该引起重视。

三、Pto 及 PAS 导致药物性甲减的临床表现

有易疲劳、怕冷、嗜睡、腹胀、便秘、表情淡漠、颜面水肿、心动过缓、黏液性水肿、乏力等。本组 32 例

甲减患者中 5 例(15.6%)有症状,其中黏液性水肿 4 例、乏力 2 例;黏液性水肿例数相对较多。27 例(84.4%)患者无临床表现,通过主动监测血清 TSH 诊断药物性甲减;本组患者甲减发病时间为 3~12 个月,与 Chhabra 等^[7]报道的 3~13 个月相近。

四、Pto 及 PAS 导致药物性甲减的处理方法

1. 动态监测甲状腺功能:本研究发现多数患者(90.6%)甲减发病于抗结核治疗后 6 个月,结合 WHO《耐药结核病规划管理指南(2008 年紧急修订版)》^[1],建议在使用 Pto 和(或)PAS 治疗 MDR-TB 时,每 6 个月检测甲状腺功能;出现甲减症状后及时检测血清 TSH、FT₄ 及 FT₃ 水平。

2. L-T₄ 替代治疗:根据患者临床症状,血清 TSH、FT₄ 及 FT₃ 水平,由内分泌专科医生确定是否替代治疗,原则为血清 TSH 水平升高,伴有临床症状和(或)FT₄、FT₃ 降低。本研究中替代治疗组 TSH(平均 70.8 mU/L)明显高于未替代治疗组 TSH(平均 19.9 mU/L)。19 例(59.4%)患者进行 L-T₄ 治疗,剂量 12.5~125 μg/d,平均剂量 58 μg/d。当血清 TSH 降至正常范围时,L-T₄ 逐步减至维持量(12.5~25 μg/d)。替代治疗对本组所有患者有效,均能保持甲状腺功能正常,并且能继续 Pto 及 PAS 进行抗结核治疗。抗结核治疗疗程结束后,停用 L-T₄,所有患者的甲状腺功能均恢复正常(1 例死亡患者除外)。13 例未替代治疗者,停止 Pto 及 PAS 抗结核治疗,3 个月内甲状腺功能均恢复正常。

五、减少 Pto 及 PAS 治疗致甲减发生的措施

Pto 及 PAS 联合用药,甲减发生率高^[4]。在二线抗结核药源充足及患者身体条件允许时,尽量避免 Pto 及 PAS 联合应用,可选择环丝氨酸(Cs)替代 PAS^[8]。

综上所述,应用含 Pto 及 PAS 标准方案治疗 MDR-TB,甲减的发生率较高;使用 L-T₄ 治疗能控制甲减,不影响 MDR-TB 抗结核治疗;停用 Pto 及 PAS 后甲状腺功能均恢复正常。相关文献报道不

多见,随机对照研究更少。今后随着全球基金项目结束,可继续观察国内同类药品治疗 MDR-TB 患者甲减的发生情况。

参 考 文 献

[1] 世界卫生组织. 耐药结核病规划管理指南(2008 年紧急修订版). 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,世界卫生组织结核病研究培训合作中心,中华医学会结核病学分会,译. 北京:中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,2008: 60-111.

[2] 中国全球基金结核病项目办公室. 第五轮中国全球基金结核病项目(二期)耐多药肺结核防治实施方案. 北京:中国全球基金结核病项目办公室,2008:30-31.

[3] 中华人民共和国国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京:中国医药科技出版社,2010:781-792.

[4] Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis,

2001,5(7):648-655.

[5] Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. Int J Tuberc Lung Dis.2007,11(12):1314-1320.

[6] Francis J. curry national tuberculosis center and california department of public health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. 2nd Ed. San Francisco: Francis J. curry national tuberculosis center,2008:146-167.

[7] Chhabra N, Gupta N, Aseri ML, et al. Analysis of thyroid function tests in patients of multidrug resistance tuberculosis undergoing treatment. J Pharmacol Pharmacother, 2011, 2 (4):282-285.

[8] 中国全球基金结核病项目办公室. 中国全球基金结核病项目(一期)实施细则. 北京:中国全球基金结核病项目办公室, 2012:41-42.

(收稿日期:2012-12-07)
(本文编辑:郭萌)

· 通知 ·

关于举办“现代结核病控制理论与实践培训研讨班”的通知

为了满足各级防痨人员,尤其是基层防痨人员学习现代结核病控制新知识、新技术的需要,经研究,中国防痨协会、中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心、结核病防治临床中心联合举办 2013 年“现代结核病控制理论与实践培训研讨班”。本次培训使用 2013 年新修订出版的教材,将邀请我国结核病及相关领域著名专家、教授授课。每位参加培训者可获得继续医学教育 I 类学分 10 分。请各地防痨协会、结核病控制中心、有关单位积极组织有关人员参加培训。

- 一、培训对象
从事结核病防治、临床工作的各级医务人员。
- 二、培训日期
2013 年 5 月 13 日报到,5 月 14 日—18 日学习,19 日撤离。
- 三、培训地点
解放军总装备部工程设计研究总院招待所(北京市朝阳区香河园路左家庄 12 号院)。电话:010-66358546、66359177。

- 四、培训费用
培训费(含资料费)1000 元/人。交通费、食宿费用自理(食宿统一安排)。
- 五、乘车路线
1. 由北京西站:从北广场乘 52 路公交车至王府井站,换乘 120 路公交车到左家庄站下车。
2. 由北京站:从北京站前街乘 24 路公交车直达左家庄站下车;或乘地铁 2 号线到东直门,换乘 18 路公交车到左家庄站下车。
3. 由首都机场:乘机场大巴或快轨到三元桥,换乘 18 路公交车到左家庄站下车。
- 六、联系人
蒋建英、朱桂林
联系电话:010-65257475
手 机:13683368336(蒋)、13520348637(朱)
电子邮箱:zglxnyx@163. com

二〇一三年一月十五日