

碳酸锂对双相障碍患者甲状腺功能的影响

张继华 张 勇

【摘要】目的 探讨碳酸锂对双相障碍患者甲状腺功能的影响。**方法** 将符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)双相障碍诊断标准的 65 例双相障碍患者给予碳酸锂治疗 3 个月。分别在治疗前和治疗 3 个月检测血浆游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)和促甲状腺激素(TSH)水平。**结果** ①锂盐治疗后血浆 T3(1.62±0.34nmol/L)、T4(97.08±19.81)水平低于治疗前,TSH(2.77±1.27mIU/L)高于治疗前水平,差异有统计学意义($P<0.01$);②锂盐治疗后女性血浆 T3 水平(1.52±0.37 nmol/L)低于男性,TSH 水平(3.26±1.38 mIU/L)高于男性,差异有统计学意义($P<0.01$);③相关分析显示,在控制性别和病程的影响后,锂盐治疗剂量依然与血浆 T3 水平呈正相关($r=0.35, P=0.005$)。**结论** 锂盐可能对双相障碍患者甲状腺功能改变存在影响。

【关键词】 双相障碍; 锂盐; 甲状腺功能

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.03.020

Correlation of lithium treatment and thyroid function in patients with bipolar disorders

ZHANG Ji-hua, ZHANG Yong

Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

【Abstract】Objective To determine the correlation of lithium and thyroid function in patients with bipolar disorder. **Methods** 65 patients with lithium treatment were tested all plasma biomarkers of thyroid function respectively at the baseline and 3 months end-point. **Results** ①There were significantly lower T3 level(1.62±0.34nmol/L), T4 level(97.08±19.81) and higher TSH level(2.77±1.27mIU/L) after lithium treatment than at baseline($P<0.01$); ②There were significant difference between gender after lithium treatment, there were lower T3 level(1.52±0.37 nmol/L), and higher TSH level(3.26±1.38 mIU/L) in female patients than in male patients($P<0.01$); ③The correlation analysis showed the lithium treatment may be mainly correlated with T3 level($r=0.35, P=0.005$) after controlling gender and duration confounding. **Conclusion** Lithium treatment may be associated with changing thyroid function in patients with bipolar disorder.

【Key words】 Bipolar Disorder; Lithium; Thyroid Function

锂盐治疗双相障碍疗效显著,但长期使用可能影响甲状腺功能,常见为通过抑制甲状腺球蛋白的水解和甲状腺素的释放导致甲状腺功能减退^[1],即三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)水平下降,促甲状腺激素(TSH)水平升高。也可表现为亚临床甲状腺功能减退症,即血液内促甲状腺素(TSH)水平升高的同时,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及游离甲状腺素(FT4)水平保持在正常范围。最近的一篇报道显示,短期使用锂盐可导致儿童青少年 TSH 水平升高^[2]。Kleiner 等^[3]报道锂盐治疗情感性精神障碍具有抗甲状腺效应,3%~5%的患者出现临床型甲状腺功能减退,21%的患者为亚临床型。目

前锂盐对甲状腺功能影响的研究缺乏一致性,甚至有相反的结论^[4]。本研究通过比较碳酸锂治疗双相障碍患者前后甲状腺功能水平,探讨碳酸锂与双相障碍患者甲状腺功能可能的关联,为预防碳酸锂对甲状腺功能的影响提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 以天津市安定医院 2012 年 10 月 - 2013 年 11 月门诊及住院双相障碍患者为研究对象,入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)双相障碍诊断标准,目前躁狂或抑郁发作;②锂盐最近使用至少 3 个月;③既往没有甲状腺及其他内分泌疾病;④年龄 18~65 岁,知情同意。共 69 例,在检验过程中血样溶血和操作失误脱落 4

作者单位:300222 天津市安定医院

通信作者:张 勇 E-mail: zhyzhangyong003@163.com

例 最终完成研究 65 例,其中男性 32 例(49.2%),女性 33 例(50.8%),平均年龄(40.4 ± 12.4)岁,躁狂发作 46 例(70.8%),抑郁发作 19 例(29.2%),平均病程(173.8 ± 121.8)个月。碳酸锂治疗前男女性别间、躁狂抑郁发作间血浆 FT3、FT4、T3、T4 和 TSH 水平比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 所有患者给予心境稳定剂碳酸锂片(江苏联环药业股份有限公司 20131203)治疗,每片 250mg,治疗剂量为 500 ~ 2000mg/天,本研究从小剂量起始(250mg/天),逐步增量,连续使用 3 个月,平均剂量为(876 ± 235)mg/天,平均血锂浓度为(0.48 ± 0.27)mmol/L。其他合并用药主要为非典型抗精神病药物,包括利培酮 2 ~ 4mg/天、奥氮平 5 ~ 20 mg/天、喹硫平 100 ~ 400mg/天。

1.2.2 甲状腺激素测定 应用罗氏电化学发光免疫分析仪,采用电化学发光法测定血清甲状腺激素

水平。研究所用试剂盒为罗氏诊断产品(上海)有限公司提供。患者早晨 8 时抽取空腹静脉血 5mL,测定血浆 FT3、FT4、T3、T4、TSH 水平。各项指标参考范围: T3 1.3 ~ 3.1nmol/L, T4 66 ~ 181nmol/L, FT3 3.1 ~ 6.8 pmol/L, FT4 12 ~ 22 pmol/L, TSH 0.3 ~ 4.2mIU/L。甲状腺激素各指标分别在治疗前和治疗 3 月末检测。

1.2.3 统计方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。正态分布的连续型变量采用 t 检验,锂盐剂量、性别、病程与甲状腺激素指标的相关分析采用 spearman 相关分析,显著性水平为 $\alpha = 0.05$,双尾检验。

2 结 果

2.1 治疗前后血浆 FT3、FT4、T3、T4 和 TSH 水平比较 治疗后血浆 T3、T4 水平低于治疗前, TSH 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血浆 FT3、FT4、T3、T4 和 TSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	治疗前	治疗后	t	P
FT3(pmol/L)	4.73 ± 0.93	4.71 ± 0.94	1.438	0.153
FT4(pmol/L)	15.40 ± 3.23	15.36 ± 3.25	1.174	0.245
T3(nmol/L)	1.73 ± 0.40	1.62 ± 0.34	3.928	0.000
T4(nmol/L)	97.35 ± 19.72	97.08 ± 19.81	2.755	0.008
TSH(mIU/L)	2.60 ± 1.31	2.77 ± 1.27	-3.732	0.000

2.2 治疗后血浆 FT3、FT4、T3、T4 和 TSH 水平比较 治疗 3 个月后,女性血浆 T3 水平低于男性, TSH

高于男性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后血浆 FT3、FT4、T3、T4 和 TSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	性 别		临床相					
	男性($n=32$)	女性($n=33$)	t	P	躁狂($n=46$)	抑郁($n=19$)	t	P
FT3(pmol/L)	4.58 ± 0.73	4.82 ± 1.11	-1.05	0.29	4.73 ± 0.91	4.66 ± 1.03	0.28	0.78
FT4(pmol/L)	16.08 ± 2.53	14.66 ± 3.72	1.78	0.08	15.55 ± 3.02	14.90 ± 3.80	0.73	0.47
T3(nmol/L)	1.73 ± 0.27	1.52 ± 0.37	2.51	0.02	1.63 ± 0.33	1.61 ± 0.37	0.22	0.83
T4(nmol/L)	92.56 ± 16.92	101.47 ± 21.62	-1.85	0.07	97.89 ± 19.75	95.13 ± 20.35	0.51	0.61
TSH(mIU/L)	2.26 ± 0.94	3.26 ± 1.38	-3.42	0.001	2.82 ± 1.28	2.66 ± 1.32	0.44	0.66

2.3 相关分析 采用 spearman 相关分析法,分析甲状腺功能各指标治疗前后变化差值与性别、病程、年龄和锂盐剂量之间的相关性,由于治疗前后 T3 和 TSH 存在性别差异,故在控制性别影响后,发现剂量仍与 T3 差值呈正相关($r = 0.36, P = 0.004$),病程与 T3 差值呈正相关($r = 0.33, P = 0.007$),和 TSH 差值呈负相关($r = -0.34, P = 0.006$),在控制了病程的影响后,发现锂盐治疗剂量只与 T3 差值

呈正相关($r = 0.35, P = 0.005$)。

3 讨 论

本研究发现碳酸锂治疗 3 个月后血浆 T3、T4 水平低于治疗前, TSH 水平高于($P < 0.05$),提示锂盐可能导致 T3 降低和 TSH 升高,而 T3 降低、TSH 升高与甲减相关^[5]。有研究显示,碳酸锂更易导致甲状腺功能低下或亚临床症状,主要机制为碳酸锂可阻碍碘化物进入甲状腺,引起继发性甲状腺功能减

减退^[6-7]。本研究尽管在治疗前未发现甲状腺功能各指标存在性别差异,但治疗 3 月后,女性 T3 下降和 TSH 升高趋势更明显,可能是因为女性患者服用锂盐后,甲状腺功能减退或亚临床症状更敏感。有研究证实女性是甲减的易感人群,尤其是抑郁发作女性甲减或亚临床症状高于躁狂发作患者^[8-9]。本研究在控制了性别的影响后,相关分析显示锂盐治疗剂量与 T3 减退依然存在正相关关系,推测可能是高剂量的锂盐通过作用于 HPT 轴的复杂机制实现的^[10],但目前还缺乏充足的证据证实,需谨慎解释目前结果。

有研究发现锂盐导致的甲状腺功能减退与临床相存在关联,认为躁狂患者甲减程度更显著^[11],但也有研究证实抑郁相患者甲减可能更突出,甚至在使用锂盐时合并甲状腺素作为增效治疗^[12]。本研究未发现躁狂和抑郁相患者在锂盐治疗前后甲状腺功能的变化差异,一方面可能是因为与样本量较小导致这种差异性不显著,另一方面锂盐治疗时间较短,可能导致不同临床相的甲状腺功能差异不显著,而国内有研究证实锂盐服用时间至少在 6 个月以上时,不同临床相患者甲状腺功能变化才有显著性^[13]。长病程与甲状腺减退存在正关联^[14],本研究也证实病程与 T3 减退和 TSH 升高存在关联,而且在控制了性别因素之后,这种关联依然存在,提示病程越长,可能治疗期也较长,对患者甲状腺功能的影响也越显著。但进一步控制了病程的影响后,显示治疗剂量与 T3 减退关联依然显著,表明锂盐治疗对甲状腺功能影响更突出^[15]。

本研究未评估临床相的严重程度,没有分析病情严重程度与甲状腺改变的关联,有研究认为病情严重程度与治疗甲减存在关联^[16]。研究没有控制此混杂因素,可能是影响结论准确性的一个原因,今后继续扩大样本量,延长随访时限,充分考虑相关影响因素,进一步评估锂盐治疗与甲状腺功能改变的关系。

参 考 文 献

- [1] Sierra P, Cómara R, Tobella H, et al. What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients? [J]. Rev Psiquiatr Salud Ment 2014, 7(2): 88-95.
- [2] Amitai M, Zivony A, Kronenberg S, et al. Short-Term Effects of

- Lithium on White Blood Cell Counts and on Levels of Serum Thyroid-Stimulating Hormone and Creatinine in Adolescent Inpatients: A Retrospective Naturalistic Study [J/OL]. J Child Adolesc Psychopharmacol. [2014-05-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=>
- [3] Kleiner J, Ahshuler L, Hendrick V, et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment [J]. J Clin Psychiatry, 1999, 60(4): 249-255.
- [4] George, Kirov John, Tredget Rhys, et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients [J]. J Affect Disord 2005, 85(2-3): 313-317.
- [5] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9817): 721-728.
- [6] 梁月竹, 郑毅. 碳酸锂致甲状腺功能减退症一例 [J]. 中华内科杂志 2002, 41(7): 500.
- [7] Gau CS, Chang CJ, Tsai FJ, et al. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study [J]. Bipolar Disord 2010, 12(3): 253-263.
- [8] Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, et al. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment [J]. Bipolar Disord 2014, 16(1): 72-82.
- [9] Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, et al. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment [J]. Bipolar Disord 2014, 16(1): 58-71.
- [10] Toplan S, Dariyerli N, Ozdemir S, et al. Lithium-induced hypothyroidism: oxidative stress and osmotic fragility status in rats [J]. Biol Trace Elem Res 2013, 152(3): 373-378.
- [11] Khaldi S, Dan B, Basiaux P, et al. Manic episode precipitated by withdrawal of hormone replacement therapy in severe hypothyroidism [J]. J Psychiatr Pract 2006, 12(6): 409-411.
- [12] Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies [J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(12): 1483-1494.
- [13] 何玉琪, 潘名志. 锂盐服用时间对双相障碍患者甲状腺功能的影响 [J]. 医学检验与临床, 2013, 24(5): 20-21.
- [14] 李强, 张樟进, 亢万虎, 等. 锂盐对双相障碍患者甲状腺功能的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版) 2006, 27(2): 195-206.
- [15] Davis K, Kenneth L, Richard S. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective [J]. Thyroid Research, 2013, 6(3): 1-5.
- [16] Stowell CP, Barnhill JW. Acute mania in the setting of severe hypothyroidism [J]. Psychosomatics 2005, 46(3): 259-261.

(收稿日期: 2014-06-15)