

初诊甲亢患者肝损害危险因素的研究进展

Research Progress on Risk Factors of Liver Damage in Newly Diagnosed Hyperthyroidism

王淑芳¹ 卢泽芬^{2*}

Shufang Wang¹ Zefen Lu^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要:目的: 系统理解初诊甲状腺功能亢进症(甲亢)患者肝损害的危险因素, 为甲亢肝损害的诊治提供临床依据。方法: 论文从甲亢肝损害诊断、危险因素及机制和治疗等方面阐述。结果: 年龄、病程、甲状腺重量、甲状腺激素、TRAb、TGAb 和 TPOAb 等均是初诊甲亢患者发生肝损害的危险因素。结论: 年龄、病程、甲状腺重量、甲状腺激素、TRAb、TGAb 和 TPOAb 等是初诊甲亢患者发生肝损害的危险因素, 而性别与甲亢肝损害的关系有待进一步研究。

Abstract: Objective: To systematically evaluate the risk factors of liver damage in newly diagnosed patients with hyperthyroidism and provide a clinical basis for the diagnosis and treatment of liver injury in hyperthyroidism. **Methods:** This paper expounded the diagnosis, risk factors, mechanism and treatment of hyperthyroidism liver damage. **Results:** Age, course of disease, thyroid weight, thyroid hormones, TRAb, TGAb and TPOAb are all risk factors for hepatic injury in newly diagnosed patients with hyperthyroidism. **Conclusion:** Age, course of disease, thyroid weight, thyroid hormone, TRAb, TGAb and TPOAb are risk factors for liver damage in newly diagnosed hyperthyroidism patients, while the relationship between gender and liver damage of hyperthyroidism needs further study.

关键词: 甲状腺功能亢进症; 肝损害; 危险因素

Keywords: hyperthyroidism; liver damage; risk factors

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6697

1 引言

甲状腺功能亢进症(Hyperthyroidism, 甲亢)是甲状腺在遗传、环境等多种因素作用下合成和释放过多的甲状腺激素, 造成机体代谢亢进和交感神经兴奋的一组临床综合征^[1]。其中 Graves 病(Graves' disease, GD)约占甲亢病因的 80% 以上^[2]。以往的文献报道甲亢合并肝损害的患病率在 37%~77.9%, 称为甲亢性肝损害^[3]。甲亢危象甚至可引起暴发性肝衰竭致死。按照肝脏受累的部位可将甲亢性肝损害分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型肝损害, 占比分别为 45.8%、32.4% 和 21.8%^[4]。其损伤机制包括: 甲状腺激素过多、抗甲状腺药物所致和伴随的肝脏疾病等^[5]。因患者的肝功能

状态对初诊甲亢患者能否采用抗甲亢药物治疗及评估预后至关重要, 故分析评价初诊甲亢患者肝损害的影响因素, 对甲亢的治疗和预后具有重要意义。本综述从甲亢肝损害的诊断、危险因素及治疗进行阐述, 以期对甲亢肝损害的管理提供依据。

2 甲亢肝损害的诊断

甲亢是一组临床综合征, 不仅可引起甲状腺功能的异常, 还可导致多个器官损伤, 常见的有: 甲状腺相关性眼病、甲亢性肝损害、甲亢性心血管和心肌疾病等。其中肝损害发生率高, 对患者的治疗影响大, 备受临床医生关注^[6]。其可表

【作者简介】王淑芳(1995-), 女, 中国河南濮阳人, 本科, 医师, 从事甲亢及并发症研究。

【通讯作者】卢泽芬(1981-), 女, 中国河北唐山人, 博士, 副主任医师, 从事内分泌与代谢疾病研究。

现为肝肿大,肝功能异常甚至发生黄疸、肝硬化等,统称为甲亢性肝损害^[7]。国际上报道甲亢性肝损害的患病率大小不等,可能与研究对象的选择、样本量和对肝损害的定义等的差异有关^[8]。

3 甲亢肝损害的危险因素及机制

3.1 甲状腺激素

多种因素可影响甲亢患者的肝功能。其中,一般认为甲状腺激素分泌过多是引起肝损害的主要因素^[8,9],其机制可能包括:①肝脏是重要的代谢器官,而甲亢引起的代谢亢进增加了肝脏降解甲状腺激素的负担,从而可导致肝损害;②肝脏接受过多的甲状腺激素直接刺激,可促进肝糖原分解,严重时也会有肝细胞变性、胆汁淤积的可能性;③同时肝细胞线粒体由过量的甲状腺激素产生直接毒性作用,抑制葡萄糖醛酸转移酶的作用,通过影响胆红素的排泄,导致血中胆红素升高^[10];④过量的甲状腺激素可通过引起机体的氧化应激反应而造成不同程度的肝损害^[11];⑤甲亢患者的高代谢率使肝脏的实际耗氧量增加,但肝脏的动脉血流可能并没有相应增多,导致肝脏长期处于相对缺氧的状态^[12]等。

3.2 甲状腺相关抗体

除甲状腺激素水平对甲亢患者的肝功能影响外,免疫因素为另一主要危险因素。研究^[4,13-15]表明甲亢伴肝损害患者的甲状腺相关抗体(TRAAb、TGAb、TPOAb)水平较单纯甲亢患者均明显升高。与TPO患者血清中抗体特征略有不同的是,既往研究表明TRAAb水平与TPO患者突眼活动度、严重度呈正相关^[16,17],而低水平的TPOAb、TgAb患者合并TPO的可能性更大^[18]。自身免疫反应造成甲亢肝损伤的机制包括:一方面细胞表面表达有促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR),可与循环中的TRAAb结合形成抗原-抗体复合物,通过自身免疫途径造成肝脏损害;另一方面有研究发现TRAAb可能是直接导致GD患者肝功能指标中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)变化的关键因素^[19]。而TPOAb、TGAb对肝功能的影响机制尚不十分明确。除了甲状腺相关性抗体对甲亢性肝损害的影响,任留梅^[13]等通过对GD患者按有无肝损害分为甲亢肝损害组和甲亢无肝损害组,发现甲亢肝损害组的IgA、IgG、循环免疫复合物(CIC)、球蛋白(GLO)均高于甲亢无肝损害组。该研究证明甲亢患者存在免疫系统异常,大量的CIC和GLO分布于全身各个器官和组织,而肝脏这个以代谢为主要功能的器官更易发生免疫损伤。

3.3 年龄、性别、病程、甲状腺重量等一般因素

对于该类因素对甲亢肝损害的影响,既往研究结果不尽相同。有资料^[5,20]显示患者年龄、病程、性别与甲亢肝损害有关,与此同时亦有研究^[8,21,22]结果与之相悖,即肝损害与甲亢的病程、性别无明显关系。考虑该结果差异可能与研究间的纳入标准及研究对象的病程不一致有关。我们认为甲

亢患者随着年龄增长、病程延长,肝脏相对缺氧加重,且肝脏耐受相对缺氧及修复能力下降,可出现肝功能异常。另外,对于甲状腺重量对肝功能的影响,已知甲亢可引起摄碘率增高,有报道^[20,23]显示当甲状腺摄碘率 $>500\text{g/d}$ 时会导致甲状腺的相应肿大,而甲状腺肿大(甲状腺重量 $>35\text{g}$)会导致肝损害的风险增加,其具体机制尚不明确,可能与甲亢时甲状腺激素合成的酶类增加等有关。同时,刘然等^[24]的研究提示女性甲亢患者更易发生肝损害,推测与雌激素、性染色体和微嵌合体有关。

3.4 其他少见因素

个别研究还报道了其他因素对甲亢患者肝功能的影响:如BMR、24h摄碘率、补体C3、C4、心率^[11]、PTPN22 rs3789604的C等位基因、GPR174 rs3827440的C等位基因和RNASET2 rs9355610的G等位基因^[25]、甲亢合并右心衰、感染、休克等。这些较少研究的影响因素均可在一定程度上对初诊甲亢患者的肝功能产生一定的影响。

总之,除甲状腺激素水平、甲状腺相关抗体水平及一些其他因素已证实对甲亢肝损害产生的影响外,相信更多的机制和影响因素会随着高质量研究的进行而不断被发现,为甲亢肝损害的预防和临床诊治提供更好的方向。

4 初诊甲亢患者肝损害的治疗

针对甲亢的治疗,有抗甲状腺药物治疗、¹³¹I治疗和手术治疗三种。其中,肝功能对治疗方案的选择有重大影响。首先,ATDs可造成肝功能异常^[26],甚至肝衰竭,故有肝功能异常的甲亢患者应谨慎使用。其次,虽然轻度肝损害不影响¹³¹I治疗,但重度肝损害时治疗也要谨慎;另外,严重肝损害是手术禁忌症。然而针对具有肝损害危险因素的甲亢及甲亢性肝损害尚无固定的治疗方法。有研究表明对于有肝损害危险因素的甲亢患者,应谨慎使用ATDs,如果必须使用,应从相对小剂量开始,逐渐增量,同时应密切监测肝功能指标^[27];亦有学者认为GD伴肝损害一经诊断应给予¹³¹I联合保肝药物治疗^[28];当ATDs和¹³¹I效果不佳时可手术治疗,而原位肝移植治疗是暴发性肝衰竭的唯一可行的方法。人工肝、血浆置换治疗可提高甲亢合并重度肝损伤患者¹³¹I治疗的安全性^[29,30]。总之,甲亢性肝损害的治疗原则不变:以控制甲亢为主,在此基础上予以保肝治疗。临床工作中,在我们识别出甲亢药物性肝损害的同时,对于轻度肝损害患者,可不停ATDs,加用保肝药物;对于重度肝损害患者,应及时停用ATDs,应用糖皮质激素进行治疗,监测肝功能指标,待肝功能正常后再用ATDs。

5 结论

甲亢合并肝损害的发生率较高,对临床医生选择治疗方案影响较大。多种因素可影响初诊甲亢患者的肝功能。其中,年龄、病程、甲状腺重量、甲状腺激素水平和甲状腺相关性

抗体 (TRAb、TGA、TPOAb) 水平等均为初诊甲亢患者发生肝损害的危险因素, 而性别的影响程度有待进一步研究。临床上对于初诊的甲亢患者应尽可能地完善相关检查评估患者的一般情况, 尽早识别危险人群, 制定个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] MCDERMOTT MT. Hyperthyroidism[J]. *Ann Intern Med*, 2020,172(7):49-64.
- [2] DE LS, LEE SY, BRAVERMAN LE. Hyperthyroidism[J]. *Lancet*, 2016,388(10047): 906-918.
- [3] ZHANG W, WANG X, LI P, et al. Evaluating Hyperthyroidism-Induced Liver Injury Based on In Situ Fluorescence Imaging of Glutathione and Phosphate via Nano-MOFs Sensor[J]. *Anal Chem*, 2020,92(13):8952-8958.
- [4] WANG R, TAN J, ZHANG G, et al. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment[J]. *Medicine*, 2017,96(5):6035.
- [5] DE CAMPOS MAZO DF, DE VASCONCELOS GB, PEREIRA MA, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013(6):9-17.
- [6] ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421.
- [7] Wafa B, Faten H, Mouna E, et al. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: Report of 17 cases[J]. *JGH open*, 2020,4(5):876-879.
- [8] Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020,43(7):885-899.
- [9] 景婧, 罗生强, 宫嫚, 等. 甲状腺功能亢进症致亚急性肝衰竭1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013,29(9):707-708.
- [10] 闫瑞红, 卢兰玉, 周振虎. ¹³¹I治疗Graves病合并中度肝损害的疗效观察[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2015,9(1):67-68.
- [11] LI C, TAN J, ZHANG G, et al. Risk factors of hyperthyroidism with hepatic function injury: a 4-year retrospective study[J]. *Horm Metab Res*, 2015,47(3):209-213.
- [12] 刘燕晶, 张帆. 甲状腺功能亢进症性肝损害的发生机制[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019,39(1):34-35+48.
- [13] 任留梅, 刘萍, 卫红艳, 等. Graves病甲亢肝损害与免疫因素关系的探讨[J]. *实用医学杂志*, 2011,27(3):463-468.
- [14] 朱萍, 卫红艳, 王坤玲, 等. Graves病甲状腺功能亢进症性肝损害的相关因素分析[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017,37(3):164-167+217.
- [15] HE K, HU Y, XU XH, et al. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014,122(6):368-372.
- [16] DIANA T, BROWN RS, BOSSOWSKI A, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease-a multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(5):1648-1655.
- [17] PONTO KA, KANITZ M, OLIVO PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy[J]. *Ophthalmology*, 2011,118(11):2279-2285.
- [18] GOH SY, HO SC, SEAH LL, et al. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004,60(5):600-607.
- [19] 董自蓬, 马玲, 陈钰琼, 等. Graves病患者促甲状腺激素受体抗体与肝功能指标的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2020,30(11):43-47.
- [20] 李承霞, 谭建, 张桂芝, 等. 回顾性研究: 甲状腺机能亢进症伴肝功能损害危险因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015,31(6):501-505.
- [21] 田竹芳, 施秉银, 赵新, 等. Graves病患者甲亢性肝损害及其相关因素分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2010,31(2):205-207+230.
- [22] ZHANG R, TIAN X, QIN L, et al. Factors predicting abnormal liver function tests induced by Graves' disease alone: a retrospective cohort study[J]. *Medicine*, 2015,94(19):839.
- [23] ZIMMERMANN MB, ITO Y, HESS SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005,81(4):840-844.
- [24] 刘然, 杨倩琳, 赵丽, 等. 1221例未治疗成年Graves病患者肝功能指标异常情况及相关因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015,31(6):497-500.
- [25] ZHANG Q, LIU SZ, GUAN YX, et al. RNASET2, GPR174, and PTPN22 gene polymorphisms are related to the risk of liver damage associated with the hyperthyroidism in patients with Graves' disease[J]. *Clin Lab Anal*, 2018,32(2):22258.
- [26] KAHALY GJ, BARTALENA L, HEGEDUS L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism[J]. *Eur Thyroid J*, 2018,7(4):167-186.
- [27] 武应芳, 郭进新, 王利兵, 等. 普萘洛尔联合甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症患者的心率及血清β₂-微球蛋白水平的影响[J]. *中国临床实用医学*, 2018,9(2):52-55.
- [28] 尹亮, 谭建, 王任飞. ¹³¹I治疗合并肝损害Graves甲亢840例疗效分析[J]. *中华核医学与分子影像学杂志*, 2012,32(6):426-429.
- [29] ZHANG Q, GUAN Y, XIANG T, et al. Combination of molecular adsorbent recirculating system and radioiodine for the treatment of concurrent hyperthyroidism and severe liver dysfunction:a retrospective cohort study[J]. *Endocr Pract*, 2017,23(2):141-148.
- [30] DING Y, XING J, FANG Y, et al. ¹³¹I therapy for 345 patients with refractory severe hyperthyroidism: Without antithyroid drug pretreatment[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2016,241(3):290-295.