

病例报告

¹³¹I 治疗诱发甲状腺功能亢进症重度黄疸 3 例报告[▲]

郑琴芳 李金英 农 伟 陈兴洲 何志钧 张 国

(广西壮族自治区人民医院消化内科,南宁市 530021,电子邮箱:zqf63@sohu.com)

【摘要】 目的 总结¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症后出现重度黄疸的临床特征、治疗及其效果。方法 回顾性分析 3 例经¹³¹I 治疗后出现重度黄疸的甲状腺功能亢进症患者的临床资料,结合相关文献,分析其临床特征、治疗方法及预后。结果 3 例患者均表现为黄疸及明显的消化道症状,实验室检查以直接胆红素、转氨酶、总甲状腺素及游离甲状腺素明显增高为主,伴碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰基转氨酶轻度升高。经护肝等支持治疗以及加用丙硫氧嘧啶口服后,患者病情好转,均未再出现肝功能损害。结论 对¹³¹I 治疗后出现消化道症状、肝功能不全表现的患者,应警惕重度黄疸,在护肝基础上联用小剂量丙硫氧嘧啶可能是安全有效的。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;¹³¹I 治疗;黄疸;病例报告

【中图分类号】 R 581 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 0253-4304(2019)04-0514-03

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.04.30

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是一种可累及全身多系统的自身免疫性疾病。一般认为甲亢患者如出现转氨酶升高、黄疸及肝大等任何一种情况,并排除其他导致肝功能异常的原因后即可诊断甲亢性肝损害。研究表明,约 37% 的甲亢患者至少存在 1 项肝功能指标异常^[1]。对于甲亢性肝损害者,¹³¹I 治疗是最为主要的方法^[2]。虽然应用¹³¹I 治疗甲亢性肝损害相对安全有效,但有学者发现,¹³¹I 治疗甲亢后可引起重度黄疸^[3],危及生命。有关此类重度黄疸患者的临床特征与治疗鲜见研究报道。现就我院收治的 3 例¹³¹I 治疗诱发甲亢重度黄疸的病例资料进行分析,以提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2015 年 9 月至 2018 年 9 月在我院经¹³¹I 治疗后出现重度黄疸的甲亢患者的临床资料。3 例患者均无嗜肝病毒感染史及基础肝病史,确诊甲亢病史有 3~11 年,无甲亢性心脏病、浸润性突眼,均经抗甲亢药物(anti-thyroid drug, ATD)治疗后病情可以控制至停药,停药一段时间后因甲亢复发行¹³¹I 治疗。见表 1。

表 1 3 例患者的临床资料

患者编号	性别	年龄(岁)	甲亢病史(年)	甲亢的病因	ATD
1	女	40	3	Graves 病	甲巯咪唑
2	女	47	11	Graves 病	丙硫氧嘧啶
3	男	30	10	Graves 病	丙硫氧嘧啶

1.2 诊断标准 (1)甲亢诊断:①高代谢症状和体征;②甲状腺肿大;③血清总甲状腺素(total thyroxine, TT₄)及游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)增高,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)减低。(2)Graves 病的诊断:在确诊甲亢的基础上伴甲状腺弥漫性肿大。(3)¹³¹I 治疗诱发重度黄疸的诊断^[4]:①使用¹³¹I 治疗前肝功能正常;②使用¹³¹I 治疗后发生重度黄疸,重度黄疸指血总胆红素(total bilirubin, TBIL)浓度高于 342 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值:3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$ ^[5]);③除外导致急性肝损害的其他因素,如休克、中毒、感染、心功能不全等;④未同时使用其他已知肝毒性的药物;⑤肝脏影像学检查未见肝内外胆管扩张。

1.3 观察指标 总结 3 例甲亢重度黄疸患者经¹³¹I 治疗后出现黄疸的时间、辅助检查结果、临床表现、治疗及转归。

▲基金项目:广西科技计划(AD17129027)

作者简介:郑琴芳(1971~),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化内科危急重症。

通信作者:张国(1968~),男,博士,主任医师,研究方向:肝脏疾病,电子邮箱:zhangguogx@hotmail.com。

2 结果

2.1 临床表现 3例患者在行¹³¹I治疗前肝功能均正常,且¹³¹I治疗前停用ATD 2周以上,行¹³¹I治疗后

4~15 d开始出现黄疸,伴恶心、纳差、腹泻等消化道症状。见表2。

表2 3例患者的临床表现

患者编号	主要症状	出现不适症状至入院的间隔时间(d)	¹³¹ I治疗后出现黄疸的时间(d)
1	恶心、纳差、黄疸	20	15
2	乏力、纳差、低热、心悸、黄疸	10	4
3	恶心、纳差、乏力、黄疸	12	9

2.2 辅助检查结果 住院期间给予常规实验室检查以及肝炎病毒(甲肝及戊肝 IgM、乙肝表面抗原、丙肝核心抗原及丙肝抗体)、乙肝病毒 DNA 载量、自身免疫性肝炎、自身抗体谱、腹部 CT 等检查,均未见明显

异常。3例患者入院时胆红素及转氨酶明显升高,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰基转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)轻度升高,凝血酶原时间轻度延长。见表3。

表3 3例患者入院时的肝功能

患者编号	TBIL/DBIL/IBIL(μ mol/L)	ALT/AST(U/L)	ALP/GGT(U/L)	凝血酶原时间(s)
1	92/67/25	369/390	103/114	18.2
2	517/346/225	192/338	146/27	19.8
3	410/312/99	429/112	165/57	16.7

注:DBIL为直接胆红素,IBIL为间接胆红素。

2.3 治疗与预后 3例患者均视病情选择还原型谷胱甘肽、甘草酸类制剂、熊去氧胆酸等药物进行护肝治疗,辅以对症、营养支持治疗。动态监测肝功能,3例患者转氨酶有所下降,但部分患者的胆红素仍持续增高(见表4),且患者甲状腺激素呈高水平状态(见表5),考虑患者临床症状未见明显好转,遂于入院第8~12天给予口服丙硫氧嘧啶(德国露玛药厂,批号:H20130868;50 mg/次,2次/d)。治疗后患者症

状好转,胆红素及甲状腺激素水平呈下降趋势,4~8周后总胆红素下降至峰值的一半(见表4),考虑病情好转给予带药出院。出院前3例患者复查ALP及GGT,与入院时比较变化不大(见表4)。随访6~24个月,3例患者肝功能各指标基本恢复正常,无特殊不适主诉,1例出现甲状腺功能减退,1例的总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT₃)、TT₄仍轻度升高,另1例不同意复查甲状腺功能,情况不详。见表5。

表4 3例患者肝功能变化

患者编号	TBIL/DBIL/IBIL 峰值(μ mol/L)	TBIL下降至峰值一半所需时间(周)	出院前的ALP及GGT(U/L)
1	325/170/155(d15)	8	129/53
2	612/376/236(d13)	9	81/39
3	410/312/99(d1)	4	152/6

注:DBIL为直接胆红素,IBIL为间接胆红素;dx代表入院后第x日达到峰值。

表5 3例患者的甲状腺功能变化

编号	加用丙硫氧嘧啶前					加用丙硫氧嘧啶后(末次随访)				
	TT ₃ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	TT ₄ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(μ IU/ml)	TT ₃ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	TT ₄ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(μ IU/ml)
1	3.48	19.44	291.35	71.58	<0.02	2.66	6.94	152.91	16.22	<0.02
2	6.12	32.26	>392.59	>79.04	<0.02	—	2.89	—	5.46	5.63
3	5.59	20.6	275.10	82.47	<0.02	—	—	—	—	—

注:FT₃为游离三碘甲状腺原氨酸。“—”代表未检测。正常参考范围:TT₃为1.01~2.48 nmol/L,FT₃为3.28~6.47 pmol/L,TT₄为69.91~152.52 nmol/L,FT₄为7.64~16.03 pmol/L,TSH为0.49~4.91 μ IU/m。

3 讨论

甲亢以Graves病为最常见的原因,Graves病是一种甲状腺激素分泌增多的器官特异性自身免疫性疾病,其临床表现为甲状腺毒症如高代谢症状及累及消

化、心血管、神经、造血系统表现,37%~58%的甲亢患者可出现不同程度的肝损伤^[1,5],这可能与甲状腺激素的直接肝毒性、甲亢引起机体代谢增高、自身免疫损伤、甲亢相关并发症(心脏病变、感染等)、使用ATD等因素有关^[6]。但是对于无基础肝病的甲亢患

者,经¹³¹I治疗后出现重度黄疸的情况少见,黄疸可发生在¹³¹I治疗后5~14 d,并可伴低热、腹泻、心悸等高代谢表现^[3-4],具体机制不清,这可能与¹³¹I治疗导致大量甲状腺滤泡细胞破坏,一过性释放大量甲状腺激素,继而引起或加重肝功能损伤有关,而一般在治疗后2~4周¹³¹I对甲状腺滤泡细胞破坏最显著^[4]。本研究中,3例患者DBIL水平均超过TBIL水平的60%,但ALP及GGT升高不明显,且治疗前后ALP及GGT变化并不大,均未达到胆汁淤积性肝病诊断标准^[7],即胆汁其他成分如ALP、GGT分泌及排泄相对正常,因此我们推测本组病例在¹³¹I治疗后发生黄疸可能与胆红素代谢异常有关。但由于目前报道的病例数过少,仍有待更多的临床研究和循证医学进一步证实。

曾有文献报告0.32%的甲亢患者使用甲巯咪唑后出现明显肝功能损伤^[8],但本研究中3例患者曾长期服用ATD,且¹³¹I治疗前停用ATD 2周以上,在¹³¹I治疗前肝功能正常,因此不考虑口服ATD引起的肝损害。¹³¹I进入甲状腺后其能量几乎全部被甲状腺组织吸收,对肝脏细胞产生的辐射剂量小,在一般的情况下不足以损伤肝细胞^[9];但是¹³¹I是否会引药物性肝损伤,目前仍不清楚。¹³¹I治疗后数日部分患者可出现乏力、恶心、腹胀、纳差等表现^[10],本研究中3例患者在治疗4~15 d后出现黄疸,并伴有高代谢、肝功能不全症状,与文献报道相似。对于甲亢病程长、甲状腺体积大、营养不良的女性患者,可能更容易出现肝功能损伤^[3]。因此,对于此类患者需要密切评估肝功能、甲状腺功能、甲状腺影像学等以制定治疗方案,降低肝损伤发生率。

甲亢主要通过口服抗甲亢药物、¹³¹I、外科手术等治疗。当患者经¹³¹I治疗后,一次治疗剂量的¹³¹I可存留体内30~60 d,故对于治疗无效者,一般是3~6个月后再行¹³¹I治疗;对于重症或伴并发症的甲亢者,在¹³¹I治疗后3 d可考虑加用ATD治疗^[9]。对于本文的3例重度黄疸患者,显然不能进行外科手术或短期再行¹³¹I治疗,而重度黄疸患者使用ATD的安全性、有效性尚未完全明确。本文3例患者经常规治疗8 d以上肝功能无明显改善,且考虑到甲巯咪唑有引起胆汁淤积性黄疸或肝衰竭的风险,在知情同意下给予使用小剂量丙硫氧嘧啶治疗,从而协助患者度过甲状腺激素高水平状态高峰期,经检测其肝功能未见明显恶化,提示此类患者使用丙硫氧嘧啶治疗可能是有效和

相对安全的,当患者甲状腺功能恢复正常,丙硫氧嘧啶即可逐渐减量至停药。本文3例患者在随访中并未出现肝功能异常及症状的反复,肝功能和甲状腺功能得到改善,但远期效果仍需更长期的随访、观察以进一步证实。此外,有学者认为甲亢性肝损伤与免疫相关,对于重症Graves病或甲亢并胆汁淤积性黄疸的患者,联合糖皮质激素治疗是有效的^[10],但也有其他学者持相反观点^[4],联合糖皮质激素治疗目前仍缺乏有效临床证据支持。此外,在高代谢和纳差的情况下,营养支持十分重要,应在多学科协助下,加强患者的相关支持治疗和及时处理其他并发症。

综上所述,当患者经¹³¹I治疗后出现消化道症状、肝功能不全表现时需要警惕重度黄疸的出现,在护肝基础上联用小剂量丙硫氧嘧啶可能是安全有效的,但仍需要更多的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Biscoveanu M, Hasinski S. Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease [J]. *Endocr Pract*, 2000, 6(5): 367-369.
- [2] 赵蕾, 韦智晓, 李俊红, 等. 影响¹³¹I治疗Graves病疗效的多因素分析[J]. *广西医学*, 2012, 34(6): 702-705.
- [3] Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with Grave's disease [J]. *Thyroid Res*, 2013, 6:4.
- [4] 邓子杰, 刘丹, 严励, 等. 大剂量¹³¹I治疗Graves病后严重胆汁淤积性黄疸一例并文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(4): 369-371.
- [5] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 364.
- [6] 周涛, 李国熊, 侯连兵. 甲状腺功能亢进性肝损害326例相关因素分析[J]. *广东医学*, 2012, 33(9): 1259-1260.
- [7] 中华医学会肝病学会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(12): 39-51.
- [8] Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 619-629.
- [9] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗格雷夫斯甲亢指南(2013版)[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 33(2): 83-94.
- [10] Hasan MK, Tierney WM, Baker MZ. Severe cholestatic jaundice in hyperthyroidism after treatment with ¹³¹-iodine [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 328(6): 348-350.

(收稿日期: 2018-10-10 修回日期: 2018-12-13)