

• 病例报道 •

甲状腺功能亢进症伴严重药物性胆汁郁积性肝炎 1 例并文献复习

曹雯 郑仁东 陈国芳 包薇萍 刘超

【摘要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)本身可导致肝功能损害,而抗甲状腺药物亦可引起肝功能损伤。但出现严重药物性胆汁郁积性肝炎的病例比较少见,临床治疗较为困难。本院收治 1 例,在治疗甲亢的基础上,采用甲强龙静脉冲击联合口服强的松的方案,降低患者胆红素水平,使肝功能恢复正常,甲亢亦得以控制。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;药物性胆汁郁积性肝炎;糖皮质激素

One case of hyperthyroidism with severe drug-induced cholestasis hepatitis and literature review

Cao Wen, Zheng Rendong, Chen Guofang, Bao Weiping, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Summary】 Hyperthyroidism can cause liver damage, while anti-thyroid drugs can also cause liver dysfunction. Severe case of drug-induced cholestasis hepatitis is rare, difficult to treat. Here we report a case with drug-induced cholestasis hepatitis. On the basis of the treatment of hyperthyroidism, intravenous methylprednisolone pulse therapy combined with oral prednisone was used to reduce bilirubin levels in patients, therefore the liver function of the patient returned back to normal, and the hyperthyroidism was controlled.

【Key words】 Hyperthyroidism; Drug-induced cholestasis hepatitis; Glucocorticoids

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 214-216)

甲状腺功能亢进症(甲亢)本身可存在肝功能损害,治疗甲亢的药物亦可引起肝功能异常。甲亢性肝损害在临床并不少,以往文献报道该病的发病率为 46%~88%,但严重的肝功能损害患者并不多见^[1-2]。本文报道 1 例抗甲状腺药物使用后出现的严重药物性胆汁郁积性肝炎。

1 病例介绍

患者女性,31 岁。因发现甲状腺功能异常伴皮肤黄染 2 月余,于 2012 年 1 月 18 日收入院。患者 2011 年 11 月 3 日因消瘦、多汗在当地医院就诊,查甲状腺功能显示:游离 T₃(FT₃)12.59 pmol/L,游离 T₄(FT₄)48.93 pmol/L,促甲状腺激素(TSH)0.001 μmol/L;肝功能显示:谷丙转氨酶(ALT)95 U/L,谷草转氨酶

(AST)62 U/L,血常规正常(未见报告)。诊断为:(1)甲亢。(2)肝功能损害。予“他巴唑 15 mg, qd”口服,并住院保肝治疗。1 周后复查血常规:白细胞 2.9×10⁹/L,停用他巴唑。此时患者逐渐出现皮肤黄染,小便量少,色如浓茶。12 月 2 日患者开始服用“丙基硫氧嘧啶(PTU) 50 mg, bid”。住院期间查腹部彩超提示胆囊体积缩小,慢性胆囊炎伴胆汁淤积可能。甲状腺彩超示双侧甲状腺弥漫性病变伴结节性病灶,右侧最大约 0.9 cm×0.5 cm。腹部 MRI 示右肾小囊肿可能性大,胆囊颈部低信号。促甲状腺激素受体抗体(TRA_b)4.16 IU/L。经对症治疗,肝功能仍未好转,遂停用 PTU。出院时皮肤黄染,肝功能显示:ALT 82 U/L, AST 58 U/L,碱性磷酸酶(AKP)294 U/L,谷氨酰转肽酶(GGT)62 U/L,总胆红素 390 μmol/L,直接胆红素(DB)214.5 μmol/L。后转至肝病专科医院继续治疗,查甲肝、乙肝、丙肝指标均为阴性,免疫指标均为阴性,腹部彩超提示肝区回声增粗,胆囊继发性改变。甲状腺功能显示:FT₃ 6.48 pmol/L, FT₄ 26.2 pmol/L,

TSH 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 。于 12 月 23 日至 12 月 31 日期间,予“甲强龙 80 mg 静滴,qd”3 d,后改为“美卓乐 4 mg,bid”口服,逐渐减量后停药。治疗期间患者胆红素有所下降,但停用激素后复查再次上升。1 月 13 日至 1 月 17 日再次予“甲强龙 80 mg 静滴,qd”治疗。1 月 16 日复查肝功能显示:ALT 97 U/L,AST 55 U/L,总胆红素 335.7 $\mu\text{mol/L}$,DB 277.3 $\mu\text{mol/L}$ 。血常规正常。1 月 18 日转我科住院治疗。患者病程中黄疸逐渐加重,尿色黄,大便色黄,治疗未见缓解,胆红素水平进一步上升,病情加重。

入院后体格检查:体温 36.4℃,脉搏 85 次/min,呼吸 18 次/min,血压 110/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清,全身皮肤及巩膜黄染,未见出血点,皮肤干燥,浅表淋巴结未及肿大。甲状腺 I° 肿大,质韧,局部无血管杂音。气管居中,两肺呼吸音清,未及罗音。心率 85 次/min,律齐。腹平软,无压痛,无反跳痛,肝脾肋下未及。双下肢无水肿。

实验室检查:血浆凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和血浆凝血酶时间(TT)均在正常范围。血常规:白细胞 $7.4 \times 10^9/\text{L}$,红细胞 $3.7 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $317 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 107 g/L。生化检查:ALT 101 U/L,AST 49 U/L,总胆红素 290.5 $\mu\text{mol/L}$,DB 195.8 $\mu\text{mol/L}$,钾 3.68 mmol/L。甲状腺功能:FT₃ 4.36 pmol/L,FT₄ 24.05 pmol/L,TSH 0.008 $\mu\text{mol/L}$,TRAb 1.50 IU/L。腹部彩超提示:餐后胆囊(5.9 cm × 1.9 cm),肝、胰、脾未见明显异常。

根据病史及相关检查结果,诊断为:(1)甲亢。(2)药物性胆汁郁积性肝炎。

治疗经过:入院后抗甲状腺药物治疗主要予“碳酸锂 0.25 g,tid”口服,保肝降酶予“强的松 15 mg,qd”口服,“多烯磷脂酰胆碱 456 mg,qd”静滴。1 月 20 日予“甲强龙 0.25 g + 生理盐水 250 ml”静滴 1 次,输液前奥美拉唑钠注射液静推,常规口服氯化钾缓释片补钾(治疗当天停服强的松,下同)。输液后患者自觉乏力感较前缓解,食欲有所增加。1 月 27 日再次予同等剂量甲强龙治疗 1 次。患者皮肤黄染逐渐变淡。2 月 3 日予“甲强龙 160 mg + 生理盐水 250 ml”静滴 1 次,强的松改为 7.5 mg,qd 口服。患者皮肤黄染较前明显减退,食欲增加。又分别于 2 月 10 日、2 月 17 日再次予“甲强龙 80 mg + 生理盐水 250 ml”静滴 1 次。2 月 22 日再次复查(表 1),各项指标明显好转,予以出院。出院后继服碳酸锂、强的松,并嘱其门诊随诊。此后门诊复查 2 次肝功能、胆红素均在正常范围,继续抗甲状腺药物治疗。

表 1 住院期间生化功能检查结果

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	DB($\mu\text{mol/L}$)
1 月 26 日	102	60	201.5	138.4
2 月 2 日	114	58	110.8	33.9
2 月 8 日	75	39	71.6	47.3
2 月 22 日	28	24	37.5	22.5

注:ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;DB:直接胆红素

2 讨论

甲亢是指在疾病状态下,甲状腺合成与分泌过量甲状腺激素(T₄及T₃)或甲状腺外的某些原因导致血甲状腺激素水平升高,引起一系列高代谢症候群。病情较重的甲亢患者,可引起肝功能损害,部分患者肝功能异常,包括血清 ALT、AST、AKP 及胆红素轻度升高。甲亢致肝功能损害一般不重,在甲亢控制后即可恢复^[3]。甲亢患者出现肝功能异常可能由多种原因造成:(1)甲亢本身所导致。(2)抗甲状腺药物引起。(3)合并存在自身免疫性肝胆疾病。(4)肝脏本身的疾病(如 Gilbert 综合征)而导致甲状腺激素的代谢异常。(5)甲亢合并其他疾病,如病毒性肝炎、酗酒、败血症、胆管炎和一些特殊的药物(如口服避孕药和对乙酰氨基酚等)^[4]。其中药物性肝损害为常见原因。当药物作用于机体后,由于药物本身(或代谢物)具有肝脏毒性造成肝损害。包括肝细胞损害型、胆汁郁积型和混合型^[5]。其机制主要包括非免疫机制和免疫过敏机制。肝内胆汁郁积指胆汁的生成和分泌减少,以及胆汁流瘀滞和浓缩,可单独出现或与肝实质损害同时存在,其产生机制复杂,目前尚不完全清楚。以胆汁郁积为主的药物性肝病主要表现为黄疸、血清 AKP 水平升高和瘙痒,一般于停药 3 个月到 3 年恢复,少数出现胆管消失伴慢性进展过程。偶尔出现胆管损害不可逆而进展为胆汁性肝硬化^[6]。

甲亢治疗药物包括他巴唑和 PTU,二者均可导致肝损害。PTU 引起的肝损害以肝细胞损害为主,无症状性肝损害的发生率为 15%~30%,需停药的重症肝损害发生率为 1%~2%,也有报道更低。其多发生于用药 4 个月以内,一般停药后可恢复正常^[7]。主要为变态反应性肝炎导致肝细胞损伤,临床主要表现为血清 ALT、AST 水平升高,而黄疸程度较轻,治疗主要为停用药物并保肝治疗。甲巯咪唑引起的肝损害相对少见,其发病率约为 PTU 的 50%,引起重症肝病的发生率也明显低于 PTU。甲巯咪唑相关性肝损害多发生于服药后 2 周左右,以 3 个月以内

为主,以黄疸为主要表现,可能与患者自身的高敏感性反应有关,通常出现胆汁郁积,肝组织活检可以看到胆汁郁积和汇管区单核细胞非特异性的浸润^[7-8]。甲巯咪唑引起的肝损害经停用药物后可完全恢复,但比较缓慢,一般停药 8~10 周方可改善。本例患者服用甲巯咪唑出现肝功能损害后,继续服用 PTU,使得损害程度进一步加深。

在本例患者的治疗过程中,采用甲强龙脉冲冲击联合口服强的松的治疗方案效果明显。因为糖皮质激素在机体的免疫应答中起重要作用。一旦内分泌系统的激素水平或反馈调节通路发生异常,就会增加自身免疫性疾病的易感性或使自身免疫性疾病加重^[9-10]。对于本病例,糖皮质激素既可抑制其自身免疫反应、抗过敏,又可减轻胆汁郁积。

综上所述,患者初期发现甲亢已有肝酶升高,乃由甲亢本身所致肝功能损害引起。服用他巴唑 1 周后出现周身皮肤黄染,巩膜黄染,尿色如浓茶,考虑由服用他巴唑引起的药物性肝脏损伤。后又换服 PTU,加重了肝脏的损害。该患者对他巴唑有严重过敏反应,黄疸严重,病情经多方治疗未见缓解。在我科治疗过程中调整了糖皮质激素治疗方案,患者肝酶及胆红素指标逐步好转,最终接近正常,治疗效果理想。

参 考 文 献

- [1] Aydemir S, Bayraktaroglu T, Demircan N, et al. Effect of hyperthyroidism and propylthiouracil treatment on liver biochemical tests[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(11): 1304-1308.
- [2] Narsing Rao L, Jacob JJ, Paul TV, et al. Effects of pioglitazone on menstrual frequency, hyperandrogenism and insulin resistance in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2009, 22(2): 91-95.
- [3] 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 337-346.
- [4] Ekpebegh CO, Levitt NS. A 40-year-old woman who developed jaundice during therapy for thyrotoxicosis[J]. PLoS Med, 2006, 3(1): e12.
- [5] 田丽艳, 陆伦根, 陈成伟. 药物性胆汁淤积[J]. 肝脏, 2012, 17(1): 41-43.
- [6] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 1825-2001.
- [7] 蔡晓波, 范建高. 常用内分泌疾病治疗药物对肝脏的影响[J]. 世界临床药物, 2011, 32(9): 518-520, 525.
- [8] Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity[J]. Endocr Pract, 2002, 8(3): 222-224.
- [9] Kusnecov AW, Rossi-George A. Potentiation of interleukin-1beta adjuvant effects on the humoral immune response to antigen in adrenalectomized mice[J]. Neuroimmunomodulation, 2001, 9(2): 109-118.
- [10] Turnbull AV, Prehar S, Kennedy AR, et al. Interleukin-6 is an afferent signal to the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during local inflammation in mice[J]. Endocrinology, 2003, 144(5): 1894-1906.

(收稿日期: 2013-12-09)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献著录的要求

本刊参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人者,全部著录;超过 3 人者,可以只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前,名字在后,国外作者的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用逗号隔开,不用“和”、“and”等连词。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊使用刊名全称。每条参考文献均须著录起止页。自 2014 年起,文献题名项后用中括号增加标注文献类型标志项目和期号。

示例如下:

- [1] 卢绮萍, 裘法祖, 吴在德, 等. 不同肝缺血时限肝硬变及非肝硬变肝组织基因差异表达及其意义[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(1): 50-53.
- [2] Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients[J]. N Engl J Med, 2002, 347(4): 284-287.
- [3] Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. Medical microbiology[M]. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
- [4] 褚骏仁. 昏厥与休克//董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠. 实用心脏病学[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济[N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-3-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部