

· 病例报告 ·

甲巯咪唑(赛治)致胆汁淤积性肝损伤 1 例并文献复习

罗伊丽 刘璐 张晓丽 徐建华 干冬梅 陈铭 徐璐 费张鹰 张曼娜 卜乐 李鸿

A case of Thiamazole (Thyrozol)-induced cholestatic liver injury and literatures review Luo Yili*, Liu Lu, Zhang Xiaoli, Xu Jianhua, Gan Dongmei, Chen Ming, Xu Lu, Fei Zhangying, Zhang Manna, Bu Le, Li Hong. * Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Li Hong, Email: lihong_endo@tongji.edu.cn

甲巯咪唑是治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的常用药,国内、外报道的不良中以转氨酶升高多见,而胆汁淤积性肝损伤少见,国外文献报道仅 30 余例,国内仅 10 余例,多为他巴唑。德国默克公司的甲巯咪唑(赛治)引起的胆汁淤积性肝损伤鲜有报道。本文报道 1 例赛治致胆汁淤积性肝损伤,并进行文献复习。

1 病例资料

患者女性,76 岁,于 2015 年 8 月 7 日因“消瘦、多汗 4 月余,肝功能异常 2 月余”入院。患者 4 个月前自觉消瘦、心慌、怕热、多汗、饭量增多,伴脾气改变、双下肢水肿、手抖。于同济大学附属上海市第十人民医院门诊查“FT₃22.48 pmol/L (3.5~6.5 pmol/L), FT₄61.64 pmol/L (10.2~31 pmol/L), 促甲状腺激素(TSH)0.008 mU/L (0.35~5.5 mU/L);甲状腺摄碘率:2 h 32.2%, 24 h 63.1%, 提示甲状腺摄碘功能增加”,诊断为“甲亢”,予赛治(10 mg, tid)治疗,服药 7 d 急诊查“非结合胆红素(干) 20.1 μmol/L (0~19 μmol/L)”,2 周后赛治减量(5 mg, tid),予保肝治疗;服用 2 周后急诊查“非结合胆红素(干) 25.7 μmol/L;碱性磷酸酶(ALP)(干) 178.8 U/L (38~126 U/L)”,停用赛治,于同济大学附属上海市第十人民医院内分泌科住院治疗。患者有恶心、厌食,皮肤瘙痒,大便发白,尿色加深,否认发热、白细胞降低、近期病毒感染。既往有高血压病史数年,口服“马来酸氨氯地平片(玄宁)2.5 mg, qd”;有胆囊结石病史,未予治疗;否认其他慢性病史,否认肝

炎、结核等传染病史。40 年前因甲状腺结节行手术治疗,无病理报告。否认甲亢家族史。查体:体温 36.5℃,脉搏 80 次/min,呼吸 20 次/min,血压 160/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神清,精神可。全身皮肤黄染,巩膜黄染。全身浅表淋巴结未及肿大。双眼球无明显突出,双手震颤阳性。甲状腺 II 度肿大,无压痛,未触及结节,未及血管杂音。心、肺、腹、四肢查体正常。

化验检查:肝功能检查结果见表 1。FT₃ 5.51 pmol/L, FT₄ 15.87 pmol/L, TT₃ 1.73 nmol/L (1.2~3.4 nmol/L), TT₄ 104.3 nmol/L (54~174 nmol/L), TSH 0.006 mU/L, 促甲状腺素受体抗体 17.83 IU/L (0~1.75 IU/L), 甲状腺球蛋白 64.37 μg/L (3.5~77 μg/L), 甲状腺球蛋白抗体 < 10 mIU/L (<110 mIU/L), 甲状腺微粒体抗体 4.63 mIU/L (0.16~10 mIU/L);空腹血糖 6.3 mmol/L (3.9~6.1 mmol/L), 餐后 2 h 血糖 10.1 mmol/L (<7.8 mmol/L), HbA1c 5.6% (<6.1%);甲胎蛋白 1.55 μg/L (<20 μg/L), 癌胚抗原 0.64 μg/L (<5 μg/L)。血常规、肾功能检查无明显异常;肝炎病毒系列及自身免疫性肝炎抗体谱阴性。

甲状腺摄碘率:2 h 26.3%, 24 h 75.7%。甲状腺 B 超:甲状腺左侧叶结节伴粗大钙化,甲状腺成像报告和数据系统(ti-rads):4a 类。上腹部 CT:肝 S8 段小钙化灶,脾脏小钙化灶,胆囊、胰腺未见肿大。心电图、胸片、心脏彩色超声、骨密度正常。

诊疗经过:入院后完善检查,既往无肝功能异常,排除胰腺占位、胆囊胆道疾病后考虑诊断为“毒性弥漫性甲状腺肿;胆汁淤积性肝损伤(药物性)”,予口服水飞蓟宾(水林佳)胶囊,静脉滴注还原型谷胱甘肽(阿拓莫兰)保肝;“甲强龙 80 mg, qd”连续静滴 5 d,胆红素稳定下降,恶心、厌食、皮肤瘙痒,大便

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.01.18

作者单位:200072 上海,同济大学附属上海市第十人民医院内分泌科(罗伊丽,刘璐,张晓丽,陈铭,徐璐,费张鹰,张曼娜,卜乐,李鸿);200072 上海,广中路社区卫生中心内分泌科(徐建华);315012 宁波市妇女儿童医院内分泌科(干冬梅)

通信作者:李鸿,Email:lihong_endo@tongji.edu.cn

发白、尿色加深这些症状明显改善,后减量为 40 mg,qd,治疗 7 d 后胆红素明显下降,转氨酶接近正常,行¹³¹I 治疗甲亢,10 d 后,胆红素降至正常上限 2 倍左右出院,予口服强的松 5 mg,qd。出院 1 周后复查胆红素正常,强的松减量至 2.5 mg,qd,1 周后停药;停药 2 周再复查,仍正常(表 1)。

2 讨论

赛治是德国默克雷兰诺有限公司生产的抗甲状腺药物,于 1999 年起在中国使用,在达到相同疗效下,赛治使用剂量相对国产甲巯咪唑片(他巴唑)较少,从而降低了不良反应。病例报道的不良反应该以粒细胞缺乏症为主,而关于赛治致胆汁淤积性肝损伤的报道仅数例。

国际医学组织理事会修订的判断标准,将药物性肝损伤分为肝细胞性、胆汁淤积性及混合性肝损伤^[1]。本患者既往肝功能正常,排除胰腺占位、胆囊胆道疾病,服用赛治(10 mg,tid) 5 周因肝功能检查异常,皮肤、巩膜黄染停药,入院后肝功能检查示结合胆红素和 ALP 均超过正常上限 2 倍,谷丙转氨酶/ALP 为 0.23(≤2),行保肝消胆红素、激素对症治疗,患者症状好转,黄疸消退,结合胆红素和总胆红素水平回落至正常,符合胆汁淤积性肝损伤(药物性)诊断。

甲巯咪唑引起胆汁淤积的具体机制目前也尚不明确,可能与特异体质反应、药物对胆小管的毒性作用及药物代谢因素损害有关。目前可能的机制有:(1)机体的变态反应。(2)甲巯咪唑代谢过程中多种活性产物通过各种机制损伤肝细胞器及基质。(3)个体潜在的胆汁流动障碍,用药后暴露,导致具有细胞毒性的胆汁酸在肝内淤积,进一步加重肝细胞损伤和胆管细胞损伤^[2]。

在中国期刊全文数据库以“甲巯咪唑”或“赛治”和“胆汁淤积”或“肝损伤”或“肝炎”检索,发现明确为赛治致胆汁淤积性肝损伤的仅 3 篇病例报

道,钱掩映等^[3]报道 2 例(2011 年),分别口服赛治(20 mg,qd)45 d、赛治(15 mg,qd)40 d 后出现巩膜黄染。孙耀丽^[4]报道 1 例(2014 年),口服赛治(10 mg,bid)21 d 后出现巩膜及全身皮肤发黄、食欲不振、小便颜色发黄、大便黄色稀糊状。杨金玲^[5]报道 1 例口服赛治(10 mg,tid)28 d 后出现全身皮肤、巩膜染黄,尿黄如茶色,伴乏力、纳差、恶心、腹部隐痛。4 例患者予停药、保肝治疗,其中 1 例联合糖皮质激素,肝功能好转后均行¹³¹I 治疗甲亢。

对于药物性胆汁淤积性肝损伤,目前尚无统一、特效的治疗指南。一旦发现,应立即停用药物,停药后约(6.6±4.2)周可自行恢复。重型患者可选用 N-乙酰半胱氨酸,成人一般用法 50~150 mg/(kg·d),总疗程不低于 3 d,临床越早应用效果越好。糖皮质激素适用于超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显甚至继续恶化的患者,患者在使用糖皮质激素后停用不易复发,但目前尚无标准的治疗方案。Abenavoli 等^[6]使用“泼尼松龙 60 mg/d,后减量至 20 mg/d”治愈 1 例药物性肝损伤。Ersöz 等^[7]予口服强的松 30 mg/d 联合硫唑嘌呤 50 mg/d 治愈 7 例药物性肝损伤。文献报道“静脉滴注腺苷蛋氨酸 1 000 mg,qd 联合口服糖皮质激素 30~60 mg,qd,7 d 后酌情减量”治疗胆汁淤积性肝损伤效果更为理想^[8]。本例患者入院后行保肝对症治疗,同时加用“甲强龙 80 mg/d”连续静脉滴注 5 d,减量为 40 mg/d,后口服强的松 5 mg/d,总疗程 20 d,预后良好。

甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损伤的治疗还应包括治疗甲状腺疾病本身,一般主张肝功能好转后行放射性碘或外科手术进一步治疗甲亢,不建议换用抗甲状腺药物继续治疗^[9]。本例患者即肝功能好转后行¹³¹I 治疗甲亢。

本例为赛治致胆汁淤积性肝损伤的报道,虽为罕见不良反应,但也提醒临床医生使用时密切关注患者的肝功能并及时处理。

表 1 患者入院后肝功能变化表

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	总胆红素 (μmol/L)	结合胆红素(μmol/L)	γ-谷氨酰转肽酶(U/L)
8 月 8 日	61.5	44.4	265.1	141.0	97.5	134.0
8 月 13 日	67.3	46.0	219.9	107.0	76.7	112.0
8 月 18 日	86.0	38.0	207.0	71.7	46.2	176.4
8 月 24 日(出院)	114.0	42.1	189.9	44.2	27.1	215.2
8 月 31 日	77.5	40.9	—	15.1	0.0	—
9 月 28 日	26.5	17.5	—	13.3	0.0	—
参考值	7~40	13~35	50~135	3.4~17.1	0~5.0	7~45

注:患者为 8 月 7 日入院;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;—:未检查

(下转第 70 页)

基丙二酸呈正相关,提示甲状腺毒症可导致高同型半胱氨酸血症,而高同型半胱氨酸血症被认为是动脉粥样硬化和脑梗死的潜在危险因素,因而推测 Graves 病与烟雾病关系密切^[12]。

目前针对 Graves 病合并烟雾病的治疗尚未规范,认为药物或手术治疗效果并没有明显差别,近 10 年文献报道多以手术治疗居多,有研究提出为远期改善相对年轻患者脑组织灌注,应将外科血管重建术作为优选^[2]。大部分研究指出,手术治疗应在采取药物或放射性碘治疗使甲状腺功能稳定后实施,在手术期间控制好 Graves 病症状及改善脑血流动力学改变是手术预后好坏的关键。一般在得到及时合理的治疗后,大多患者预后较好。

参 考 文 献

- [1] Chen JB, Lei D, He M, et al. Clinical features and disease progression in moyamoya disease patients with Graves' disease[J]. J Neurosurg, 2015, 123 (4): 848-855. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141140.
- [2] Li D, Yang W, Xian P, et al. Coexistence of moyamoya and Graves' diseases: the clinical characteristics and treatment effects of 21 Chinese patients [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115 (9): 1647-1652. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.018.
- [3] Hsu SW, Chaloupka JC, Fattal D. Rapidly progressive fatal bi-hemispheric infarction secondary to Moyamoya syndrome in association with Graves' thyrotoxicosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27 (3): 643-647.
- [4] Suzuki S, Mitsuyama T, Horiba A, et al. Moyamoya disease complicated by Graves' disease and type 2 diabetes mellitus: report of two cases[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113 (4): 325-329. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.11.022.
- [5] Lee R, Sung K, Park YM, et al. A case of Moyamoya disease in a girl with thyrotoxicosis[J]. Yonsei Med J, 2009, 50 (4): 594-598. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.4.594.
- [6] Kim JY, Kim BS, Kang JH. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis and Moyamoya disease[J]. Int J Cardiol, 2001, 80 (1): 101-103.
- [7] Ni J, Zhou LX, Wei YP, et al. Moyamoya syndrome associated with Graves' disease: a case series study[J]. Ann Transl Med, 2014, 2 (8): 77. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.03.
- [8] Tokimura H, Tajitsu K, Takashima H, et al. Familial moyamoya disease associated with Graves' disease in a mother and daughter. Two case reports[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010, 50 (8): 668-674.
- [9] Tanaka M, Sakaguchi M, Yagita Y, et al. Thyroid antibodies are associated with stenotic lesions in the terminal portion of the internal carotid artery[J]. Eur J Neurol, 2014, 21 (6): 867-873. DOI: 10.1111/ene.12397.
- [10] Jehangir W, Singh Z, Bhatt H, et al. A new early finding of moyamoya-like phenomena[J]. J Clin Med Res, 2015, 7 (8): 643-645. DOI: 10.14740/jocmr2193w.
- [11] Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, et al. Increased stiffness in common carotid artery in hyperthyroid Graves' disease patients[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56 (5): 241-246.
- [12] Collieran KM, Ratliff DM, Burge MR. Potential association of thyrotoxicosis with vitamin B and folate deficiencies, resulting in risk for hyperhomocysteinemia and subsequent thromboembolic events[J]. Endocr Pract, 2003, 9 (4): 290-295.

(收稿日期:2015-12-08)

(上接第 64 页)

参 考 文 献

- [1] Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014, 147 (1): 109-118. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050.
- [2] Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (23): 2817-2833.
- [3] 钱掩映, 杨升伟, 吴笑英, 等. 甲巯咪唑致肝内胆汁淤积性黄疸两例报道并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (1): 89-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.01.028.
- [4] 孙耀丽. 甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损害 1 例[J]. 中国临床研究, 2014, 27 (2): 255. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.02.127.
- [5] 杨金玲. 甲巯咪唑致肝损害 1 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13 (31): 195-196. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.31.157.
- [6] Abenavoli L, Milic N, Beaugrand M. Severe hepatitis induced by cyproterone acetate: role of corticosteroids. A case report[J]. Ann Hepatol, 2013, 12 (1): 152-155.
- [7] Ersöz G, Vardar R, Akarca US, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis[J]. Turk J Gastroenterol, 2011, 22 (5): 494-499.
- [8] 朱超慧, 董迎华, 艾正琳, 等. 药物性胆汁淤积型肝病的治疗研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23 (1): 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.01.026.
- [9] Williams KV, Nayak S, Becker D, et al. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82 (6): 1727-1733.

(收稿日期:2015-11-23)