

· 短篇论著 ·

Graves 病甲状腺功能亢进症性肝损害的相关因素分析

朱萍 卫红艳 王坤玲 汤绍芳 马中书

【摘要】 目的 探讨影响 Graves 病甲状腺功能亢进症(甲亢)性肝损害的相关因素。**方法** 回顾性分析天津医科大学总医院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 Graves 病住院患者 254 例,根据肝功能将患者分为 Graves 病甲亢性肝损害组(A 组, $n=159$)和甲亢肝功能正常组(B 组, $n=95$),比较两组的基础代谢率(BMR)、甲状腺重量、 FT_3 、 FT_4 、促甲状腺激素(TSH)、TSH 受体抗体(TRA b)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。采用 Pearson 相关性分析甲状腺重量、BMR、 FT_3 、 FT_4 、TRA b 与甲亢性肝损害的相关性,应用 Logistic 回归分析甲亢性肝损害的独立危险因素。**结果** A 组的甲状腺重量、BMR、 FT_3 、 FT_4 、TRA b、TPOAb 均高于 B 组,而 TSH 低于 B 组(t 或 $z=-4.720 \sim -2.276$, P 均 <0.05)。Pearson 相关性分析显示,甲状腺重量、BMR、 FT_3 、 FT_4 、TRA b 与甲亢性肝损害的发生呈正相关($r=0.157 \sim 0.270$, P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示, FT_3 ($OR=1.052$, 95% $CI: 1.001 \sim 1.105$)、BMR ($OR=1.019$, 95% $CI: 1.006 \sim 1.033$) 是 Graves 病甲亢性肝损害发生的独立危险因素(P 均 <0.05)。**结论** Graves 病甲亢性肝损害与 FT_3 、 FT_4 、TRA b、BMR、甲状腺重量有关。其中 FT_3 、BMR 为甲亢性肝损害发生的独立危险因素。

【关键词】 Graves 病;甲状腺功能亢进症;肝损害;甲状腺激素

Related factors of hyperthyroidism-related liver dysfunction in Graves' disease Zhu Ping, Wei Hongyan, Wang Kunling, Tang Shaofang, Ma Zhongshu. Department of Endocrinology and Metabolism, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: Ma Zhongshu, Email: zhongshuma@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the related factors of hyperthyroidism-related liver dysfunction in Graves' disease. **Methods** A total of 254 patients with Graves' disease hospitalized in the General Hospital of Tianjin Medical University from January 2013 to December 2015 were enrolled and divided into two groups based on liver function: Graves' disease with abnormal liver function group (group A, $n=159$), and normal hepatic function group (group B, $n=95$). The basal metabolic rate (BMR), weight of thyroid gland, FT_3 , FT_4 , thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyrotrophin receptor antibody (TRA b), thyroglobulin antibody (TgAb), anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between thyroid weight, BMR, FT_3 , FT_4 , TRA b and hyperthyroidism-related liver dysfunction. Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of hyperthyroidism-related liver function. **Results** The weight of thyroid gland, BMR, FT_3 , FT_4 , TRA b and TPOAb in group A were higher than those in group B, while TSH in group A was lower than that in group B (t or $z=-4.720 \sim -2.276$, all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that hyperthyroidism-related liver dysfunction was positively related to the weight of thyroid gland, BMR, FT_3 , FT_4 and TRA b ($r=0.157 \sim 0.270$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that FT_3 ($OR=1.052$, 95% $CI: 1.001 \sim 1.105$) and BMR ($OR=1.019$, 95% $CI: 1.006 \sim 1.033$) were the independent risk factors for hyperthyroidism-related liver dysfunction in Graves' disease (all $P<0.05$). **Conclusion** The risk factors of hyperthyroidism-related liver dysfunction in Graves' disease include weight of thyroid gland, BMR, FT_3 , FT_4 and TRA b. BMR and FT_3 are the independent risk factors for hyperthyroidism-related liver dysfunction in

Graves' disease.

【Key words】 Graves' disease; Hyperthyroidism; Liver dysfunction; Thyroid hormone

Graves 病是甲状腺功能亢进症(甲亢)中最常见的一种自身免疫性疾病,临床表现为甲状腺激素合成和分泌过多而导致的一系列高代谢症候群。其可累及心血管、神经、消化、肌肉等多个系统,引起多种并发症,甲亢性肝损害就是其中之一,表现为肝功能异常、肝脏肿大,甚至发生黄疸、肝硬化等,统称为甲亢性肝损害。其病因包括 Graves 病甲亢、抗甲状腺药物以及合并肝脏疾病^[1]。甲亢性肝损害以肝损害的类型分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型^[2]。肝炎型肝损害和胆汁淤积型肝损害临床上均无明显表现,仅可见血清学方面的改变,前者谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)升高明显;后者以血清碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)及血胆红素升高为主。本研究将对 Graves 病患者甲亢性肝损害的影响因素进行评估。

1 对象和方法

1.1 研究对象 收集天津医科大学总医院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月内分泌代谢科住院 Graves 病患者 254 例。全部患者除 Graves 病甲亢外,无其他自身免疫性疾病,且为初发或停药 1 个月以上的患者。Graves 病的诊断标准(内科学第八版)为:(1)甲亢诊断确立。(2)甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实),少数病例可以无甲状腺肿大。(3)眼球突出和其他浸润性眼征。(4)胫前黏液性水肿。(5)促甲状腺激素(TSH)受体抗体(TRAb)、甲状腺刺激抗体(TSAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性^[3]。以上标准中,(1)、(2)项是诊断必备条件,而(3)、(4)、(5)项为诊断辅助条件。以上不包括亚临床甲亢。排除标准:非酒精性脂肪性肝病、酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎、药物等引起的肝功能损害,肝功能指标有以下一项或以上异常者均诊断为甲亢性肝损害:总胆红素、直接胆红素(DBIL)、AST、ALT、ALP、GGT。

根据肝功能情况,将 254 例甲亢患者分为两组: Graves 病甲亢性肝损害组(A 组)159 例,男 60 例,女 99 例,年龄 16~76 岁,平均(44.45±13.13)岁;甲亢肝功能正常组(B 组)95 例,男 28 例,女 67 例,年龄 16~77 岁,平均(47.41±15.66)岁。本研究已获得医院伦理委员会审批。

1.2 方法 所有患者于入院转天清晨空腹取静脉血测定肝功能、甲状腺功能(包括 FT₃、FT₄、TSH)、TRAb、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、TPOAb。肝功能生化指标包括 ALT、AST、ALP、GGT、总胆红素、DBIL

等,肝功能采用全自动生化检测仪测定,FT₃、FT₄采用直接化学发光法测定,TgAb、TPOAb 采用酶放大发光法测定,TRAb 采用 ELISA 测定。以上正常值为本院实验室检查正常参考范围。根据公式计算基础代谢率(BMR): $BMR\% = (\text{脉压差} + \text{脉率}) - 111$ 。根据甲状腺彩色超声的测量结果计算甲状腺重量,甲状腺体积(ml) = 长(cm) × 宽(cm) × 高(cm) × $\pi/6$,按比重 = 1,折算成甲状腺重量(g)^[4]。

1.3 统计学处理 统计分析应用 SPSS20.0 软件。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间分析采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 *M* (P25, P75) 表示,组间分析采用独立样本非参数秩和检验;采用 Pearson 相关性分析及 Logistic 回归等对甲状腺重量、BMR、FT₃、FT₄、TRAb 等进行统计学分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床指标比较 两组研究对象在年龄和性别上差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。A 组甲状腺重量、BMR、FT₃、FT₄、TRAb、TPOAb 水平均高于 B 组,而 TSH 低于 B 组(*P* 均 < 0.05),而两组 TgAb 差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 Pearson 相关性分析结果 患者的甲状腺重量、BMR、FT₃、FT₄、TRAb 与甲亢性肝损害的发生呈正相关性(*r* = 0.157、0.249、0.252、0.270、0.176, *P* 均 < 0.05)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 以是否发生甲亢性肝损害(是 = 1,否 = 0)为因变量,以甲状腺重量、BMR、FT₃、FT₄、TRAb 为自变量进行 Logistic 回归分析,进入标准为 $\alpha = 0.05$ (入),剔除标准为 $\alpha = 0.10$ (出)。结果显示,FT₃、BMR 是发生甲亢性肝损害的独立危险因素(*P* 均 < 0.05),见表 2。

3 讨论

对于初诊的甲亢患者,血清转氨酶水平升高很常见,其发生率为 45%~90%^[5-6]。且大部分患者的肝功能异常表现轻微或无临床症状,肝功能指标以轻度升高为主^[7-8]。但有个案报道以暴发性肝功能衰竭起病的甲亢^[9]。李承霞等^[10]研究发现,甲状腺重量与 Graves 病伴发肝功能损害有明显的相关性,尤其当甲状腺的重量大于 35 g 时,Graves 病伴发肝功能损害的风险增加。本文研究结果表明,Graves 病患者伴发肝功能损害与甲状腺激素水平、甲状腺相关抗体、甲状腺重量相关。这一结论与文献报道结果一致^[11-12]。

表 1 Graves 病甲亢性肝损害组与甲亢肝功能正常组临床指标比较 [($\bar{x} \pm s$, $M(P25, P75)$)]

组别	例数	甲状腺重量(g)	BMR(%)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
A 组	159	29.15 ± 19.68	41.11 ± 24.21	24.27 ± 15.79	70.15 ± 35.91
B 组	95	23.56 ± 12.55	28.93 ± 20.83	17.01 ± 8.53	51.04 ± 27.96
<i>t</i> 值		-2.500	-4.090	-4.130	-4.720
<i>P</i> 值		0.013	0.000	0.000	0.000
组别	例数	TSH(mIU/L)	TRAb(IU/ml)	TgAb(IU/ml)	TPOAb(IU/ml)
A 组	159	0.007(0.004,0.010)	17.56 ± 13.54	102.3(20.0,438.0)	409.0(92.7,1 000.0)
B 组	95	0.008(0.005,0.014)	12.76 ± 12.10	70.0(20.0,204.6)	196.3(20.0,917.5)
<i>t</i> 值或 <i>z</i> 值		-2.559 ^a	-2.840	-1.291 ^a	-2.276 ^a
<i>P</i> 值		0.010	0.005	0.197	0.018

注:A 组:Graves 病甲亢性肝损害组;B 组:甲亢肝功能正常组;BMR:基础代谢率;TSH:促甲状腺激素;TRAb:促甲状腺激素受体抗体;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;^a 为 *z* 值

表 2 254 例 Graves 病患者发生甲状腺功能亢进症性肝损害影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
常量	-1.557	0.387	16.170		0.000
BMR	0.019	0.007	8.119	1.019(1.006 ~ 1.033)	0.004
FT ₃	0.510	0.025	4.062	1.052(1.001 ~ 1.105)	0.044

注:BMR:基础代谢率

Graves 病甲亢性肝损害有以下几方面的原因:(1)过高浓度的甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用,通过抑制肝脏中葡萄糖醛酸基转移酶,影响胆红素和葡萄糖醛酸结合,使胆红素的排泄受阻,导致胆红素升高。另外,长期过多的甲状腺激素代谢增加了肝脏负担。本研究发现,Graves 病甲亢性肝损害组 FT₃、FT₄ 水平明显高于甲亢肝功能正常组 (P 均 <0.05),提示过量的甲状腺激素可能是导致甲亢性肝损害发生的原因之一,这与文献报道一致^[13]。(2)甲亢分解代谢亢进状态下,消耗必需氨基酸和维生素过多,造成负氮平衡,进而相对营养不足导致肝细胞变性,造成肝内胆淤积而引起 GGT 和 ALP 水平升高;高 BMR 使内脏组织耗氧量增加,而内脏血供未相应增加,造成相对缺氧,引起肝小叶中央区域坏死,导致肝功能异常^[14]。(3)Graves 病甲亢是一种自身免疫性疾病,存在针对自身组织的抗体。本研究发现,Graves 病甲亢性肝损害组的甲状腺相关抗体(TPOAb、TRAb)水平均明显高于甲亢肝功能正常组 (P 均 <0.05),提示自身免疫反应可能参与肝损害的发生。这与任留梅等^[11]研究结果一致。研究显示,人肝脏组织中不仅存在有功能的 TSH 受体基因,而且其在肝脏组织中的表达序列与在甲状腺组织中相同^[15]。Graves 病甲亢性肝损害可能是患者体内高水平的 TRAb 与肝组织表面的 TSH 受体结合形成自身免疫反应的结果,具体机制尚不明确。此外,升高的甲状腺自身抗体刺激甲状腺激素的分泌,加重肝损害。(4)甲亢并发症可增加肝脏的负担,在病程的不同阶段患者可能出现心力衰竭、休克、感染等,造成肝淤血、肝小叶中心坏死而导致不同程度的肝损伤。(5)甲亢性肝损害时,肝

细胞脂肪变性,合成的甲状腺激素球蛋白减少,使游离甲状腺激素水平升高,其生物活性增强,加重肝损害。

本研究通过分析 Graves 病甲亢性肝损害的相关临床指标,对引起 Graves 病患者发生甲亢性肝损害的影响因素进行评估,为预防和治疗 Graves 病甲亢性肝损害提供了依据。同时,本研究因样本量有限,未能将肝功能损害分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型,不能分析在不同类型的 Graves 病甲亢性肝损害中,各临床指标所起的作用。因此,有待今后的研究进一步探讨。

总之,Graves 病甲亢性肝损害是由多种危险因素造成的,主要由遗传背景和环境因素相互作用形成,各种危险因素在不同个体之间所起作用可能不同。因此,在临床上必须具体问题具体分析,充分体现个体化诊断和治疗的原则,对症下药,才能安全有效地治疗甲亢性肝损害。

参 考 文 献

- [1] Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism [J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2011, 7(5): 337-339.
- [2] Lo CM. Liver transplantation for acute liver failure: not too early but never too late [J]. Liver Transpl, 2008, 14(9): 1243-1244. DOI:10.1002/lt.21536.
- [3] 滕卫平. 甲状腺功能亢进症//葛均波,徐永健主编. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013. 685-692.
- [4] Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, et al. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 87(3): F209-F211.
- [5] Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders [J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(4): 879-889.

- [6] Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 283-287. DOI: 10.1089/thy.2007.0189.
- [7] 赵家军. 甲状腺疾病与肝脏[J]. *中华肝病杂志*, 2014, 22(3): 165-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.03.002.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.005.
- [9] Shen C, Zhao CY, Liu F, et al. Acute-on-chronic liver failure due to thiamazole in a patient with hyperthyroidism and trilogy of Fallot: case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 93. DOI: 10.1186/1471-230X-10-93.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.006.
- [11] 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): 436-438. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.03.029.
- [12] 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. DOI: 10.2147/CEG.S39358.
- [13] Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity[J]. *Endocr Pract*, 2002, 8(3): 222-224. DOI: 10.4158/EP.8.3.222.
- [14] Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver[J]. *QJM*, 2002, 95(9): 559-569.
- [15] Zhang W, Tian LM, Han Y, et al. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription[J]. *J Cell Mol Med*, 13(11-12): 4636-4642. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00670.x.

(收稿日期: 2016-05-15)

(上接第 148 页)

- [2] Sun X, Lin Y, Huang Q, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate-induced apoptosis in rat INS-1 cells is dependent on activation of endoplasmic reticulum stress and suppression of antioxidant protection[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(3): 581-594. DOI: 10.1111/jcmm.12409.
- [3] Škrbić BD, Ji Y, Đurišić-Mladenović N, et al. Occurrence of the phthalate esters in soil and street dust samples from the Novi Sad city area, Serbia, and the influence on the children's and adults' exposure[J]. *J Hazard Mater*, 2016, 312: 272-279. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.045.
- [4] Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, et al. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U. S. males[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(6): 876-882. DOI: 10.1289/ehp.9882.
- [5] Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, et al. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women[J]. *Environ Res*, 2011, 111(6): 792-796. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.015.
- [6] Rajesh P, Sathish S, Srinivasan C, et al. Phthalate is associated with insulin resistance in adipose tissue of male rat: role of antioxidant vitamins[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(3): 558-569. DOI: 10.1002/jcb.24399.
- [7] Hohmeier HE, Newgard CB. Cell lines derived from pancreatic islets[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 228(1-2): 121-128. DOI: 10.1016/j.mce.2004.04.017.
- [8] Abdel-Kawi SH, Hashem KS, Abd-Allah S. Mechanism of diethylhexylphthalate (DEHP) induced testicular damage and of grape seed extract-induced protection in the rat[J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 90: 64-75. DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.003.
- [9] Hannon PR, Niermann S, Flaws JA. Acute exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in adulthood causes adverse reproductive outcomes later in life and accelerates reproductive aging in female mice[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 150(1): 97-108. DOI: 10.1093/toxsci/kfv317.
- [10] Chen H, Zhang W, Rui BB, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate exacerbates non-alcoholic fatty liver in rats and its potential mechanisms[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 42: 38-44. DOI: 10.1016/j.etap.2015.12.016.
- [11] Attina TM, Trasande L. Association of exposure to Di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009-2012[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2640-2650. DOI: 10.1210/jc.2015-1686.
- [12] Voss C, Zerban H, Bannasch P, et al. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats[J]. *Toxicology*, 2005, 206(3): 359-371. DOI: 10.1016/j.tox.2004.07.016.
- [13] Srinivasan C, Khan AI, Balaji V, et al. Diethyl hexyl phthalate-induced changes in insulin signaling molecules and the protective role of antioxidant vitamins in gastrocnemius muscle of adult male rat[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 257(2): 155-164. DOI: 10.1016/j.taap.2011.08.022.
- [14] Rajesh P, Sathish S, Srinivasan C, et al. Phthalate is associated with insulin resistance in adipose tissue of male rat: role of antioxidant vitamins[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(3): 558-569. DOI: 10.1002/jcb.24399.
- [15] Rengarajan S, Parthasarathy C, Anitha M, et al. Diethylhexyl phthalate impairs insulin binding and glucose oxidation in Chang liver cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2007, 21(1): 99-102. DOI: 10.1016/j.tiv.2006.07.005.
- [16] Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell[J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 3): 343-347. DOI: 10.1042/BST0360343.
- [17] Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues[J]. *Free Radic Biol Med*, 1996, 20(3): 463-466.
- [18] Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2009, 49(Suppl 1): S3-S9. DOI: 10.1331/JAPhA.2009.09077.

(收稿日期: 2016-07-10)