

· 综述 ·

甲状腺功能亢进症性肝损害的发生机制

刘燕晶 张帆

北京大学深圳医院内分泌科, 深圳 518000

通信作者: 张帆, Email: szneifenmi@sina.com

【摘要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)性肝损害是由甲状腺激素异常增高所引起肝脏损害的常见情况。对其发生机制研究众多,进展迅速,主要与肝细胞缺氧、氧化应激、酶活性、甲状腺激素、血流动力、并发心脏疾病、抗甲状腺药物相关。

【关键词】 甲状腺激素;甲状腺功能亢进症;肝损害

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.008

The pathogenesis of liver damage of hyperthyroidism Liu Yanjing, Zhang Fan. Department of Endocrinology, Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Zhang Fan, Email: szneifenmi@sina.com

【Abstract】 Liver damage hyperthyroidism of is a common case caused by abnormal increased thyroid hormone. There are many researches on its occurrence mechanism, and the progress is rapid. The mechanism is related to hepatocyte hypoxia, oxidative stress, enzyme activity, thyroid hormone, hemodynamics, combined with heart disease and antithyroid drugs.

【Key words】 Thyroid hormone; Hyperthyroidism; Liver damage

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.008

甲状腺功能亢进症(甲亢)是常见的内分泌疾病,是由多种原因导致的甲状腺激素水平升高所致的高代谢群,累及循环、神经、消化系统等。肝脏在甲状腺激素的分泌、贮存、运输和代谢途径中,均起着重要作用。首先,甲状腺球蛋白和甲状腺激素活性酶是由肝脏合成的;其次,肝脏也是甲状腺激素作用的靶器官;此外,肝脏还是甲状腺激素代谢的重要场所。因此,甲亢也会导致肝损害。甲亢导致肝损害的机制复杂,进展迅速,本文对其做如下综述。

1 肝细胞缺氧

在甲亢的高代谢状态下,虽然心输出量有所增加,但肝脏血流没有相应的增加,使得肝脏及其他内脏组织耗氧量明显增加,从而导致肝脏缺氧和自由基损伤^[1-3]。尤其是肝小叶中央区域细胞供氧相对不足,导致肝小叶中央区域肝细胞缺氧坏死^[4]。而且,增加的氧气消耗和减少的灌注会造成线粒体供能障碍。甲状腺激素通过促进肝细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及线粒体氧化磷酸化反应,使得线粒体代谢所需的耗氧量增加,从而导致肝细胞耗氧量增加,引起组织缺氧,造成甲亢患者肝功能异常^[1,5]。不仅如此,甲亢越重的患者肝细胞缺氧越明显,肝损害也更严重^[4]。

2 氧化应激

Pasyechko 等^[6]研究发现,过量的甲状腺激素对肝脏的浆细胞和胞内膜造成明显损害,进而影响肝功能。超微结构受损的主要表现为细胞核呈波浪形,核周空间增大,细胞核密度改变,内质网和高尔基体分裂、真空化,毛细血管扩张,微绒毛消失,线粒体呈现多样性,溶解酶数量显著增加,细胞质中出现自噬体。不仅如此,甲状腺毒症的持续时间越久,肝细胞的超微结构损害越严重。病理机制与脂质过氧化的激活、抗氧化防御活性的降低相关。Videla 等^[7]研究发现,L-3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸可以诱导蛋白质反应,在肝脏氧化应激过程中起着重要作用。

3 酶活性改变

血循环中过多的甲状腺激素显著降低细胞色素 P450(CYP450)、谷胱甘肽水平及谷胱甘肽-S-转移酶活性,从而改变肝内相关酶的活性。研究发现,甲亢时胆汁的流速增加30%~40%,胆汁中胆红素的最大浓度减少23%~28%^[8]。因为甲亢会降低胆红素的葡萄糖醛酸转移酶活性,导致胆汁和血浆中双结合胆红素与单结合胆红素的比值减少,造成肝脏和血浆中结合胆红素与总胆红素的比值降低。

Videla等^[7]认为,甲亢状态下库普弗细胞(Kuffer cell)增生,会增加血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,使得肝内还原型谷胱甘肽(GSH)耗竭,显著促进硫代巴比妥酸反应物(TBARS)形成,从而增加标志着肝脏氧化应激反应程度的TBARS/GSH比值,导致肝内酵母多糖介导的化学荧光反应增强。

4 甲状腺激素

甲亢时,过多的甲状腺激素直接对肝脏产生毒性作用,增加肝脏对缺氧、感染的敏感性,造成肝损害^[3,6]。也有研究表明,甲亢时,异常增多的甲状腺激素经肝脏降解,从而增加了肝脏负担,引起肝细胞变性和坏死,导致肝损害。甲亢性肝损害时,尤其是脂肪变性的肝细胞,使得甲状腺球蛋白合成减少,导致游离甲状腺激素增加,促进甲状腺激素生物活性增强,进一步加剧肝损害。甲亢危象时,由于机体代谢急剧增加,甲状腺激素对肝脏的损害更加显著。

5 血流动力学

甲亢患者肝动脉、肝静脉、门静脉的血流动力学异常。甲亢时,过量的甲状腺激素提高了机体的基础代谢率,兴奋了交感神经,造成心脏收缩力增强、心率增快,从而促使心排量增加,直接导致肝动脉血流速度增快^[8,9]。不仅如此,异常增多的甲状腺激素使得机体处于高分解代谢状态,造成体内新陈代谢产物蓄积,导致周围血管平滑肌松弛,促使周围血管舒张,引起全身血管阻力降低,间接导致动脉血流速度增快^[9]。因为直接和间接原因导致了甲亢患者动脉流速增快、血流量增加,破坏了肝动脉分支与门静脉分支的压力调节机制,造成肝内压力过高,促使肝血窦充血、扩张、出血,从而压迫了周围的肝细胞,最终导致肝损害。

6 并发心脏疾病

Vargas-Uricoechea等^[8]发现, T_3 直接刺激了肝脏血管紧张素原的合成,增强了心脏肾素mRNA的表达,从而提高了心脏中肾素和血管紧张素Ⅱ的水平。研究认为,甲亢时 β 肾上腺素能受体密度增加,从而提高了机体对儿茶酚胺的敏感性^[10]。当甲亢患者合并心脏病、心力衰竭等并发症时,会增加肝脏负担和引起循环障碍,导致肝静脉淤血,诱发肝细胞缺氧,出现肝细胞变性坏死,造成肝损害^[11]。

7 抗甲状腺药物

7.1 药物代谢 研究发现,丙基硫氧嘧啶通过葡萄糖醛酸反应进行代谢,体内的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)会促进葡萄糖醛酸反应,但人体的UGTs活性具有多态性,不同人之间UGTs活性的差异会造成抗甲状腺药物的药物动力学变化,从而导致肝损害。甲巯咪唑主要依靠CYP450和黄素蛋白混合功能氧化酶进行代谢,甲巯咪唑通过CYP450代

谢成为N-甲基硫脲和乙二醛两个主要产物,N-甲基硫脲进一步被黄素蛋白混合功能氧化酶所氧化,代谢成为亚硫酸和亚磺酸。N-甲基硫脲是甲巯咪唑引起肝功能异常的主要活性代谢物;而亚磺酸通过高亲电性和细胞亲核位点进行不可逆的结合,也可能导致肝损害;此外,在小鼠肝细胞的体外模型中,发现乙二醛和肝损害有关。

7.2 细胞内目标 抗甲状腺药物通过攻击细胞内目标从而诱导细胞毒性,线粒体和蛋白是其主要攻击目标。

对丙基硫氧嘧啶诱导肝损害的研究发现,线粒体的大小和形状发生改变,诱发了巨大线粒体。另外,丙基硫氧嘧啶所致肝损害的线粒体内膜、外膜及其基质均破裂。因为线粒体在调节细胞功能、细胞凋亡和细胞死亡中起关键作用,丙基硫氧嘧啶通过损害细胞线粒体进而导致肝损害。甲巯咪唑通过其活性代谢产物乙二醛引起线粒体膜电位衰竭,从而造成肝损害^[11]。

不同的酶等关键蛋白被外源物质攻击时会导致细胞毒性。过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽转移酶(GST)和过氧化物歧化酶是抗甲状腺药物的主要目标,它们可以诱导细胞功能衰竭和细胞毒性。丙基硫氧嘧啶及其硫酸盐结合物抑制了GST/GPx的水平。外源性物质的抗氧化酶活性可能导致活性氧簇的增加,活性氧簇的产生与许多化学物质引起的肝损害有关,细胞活性氧簇的增加会导致氧化应激状态,从而损害细胞,尤其是防御机制薄弱的细胞,脂质过氧化是活性氧簇或活性代谢物形成的结果。许多研究表明,甲巯咪唑引起的细胞毒性伴随着活性氧簇的形成、脂质过氧化和谷胱甘肽的耗竭^[12]。

8 小结

甲亢性肝损害的发生影响因素较多且复杂,主要与肝细胞缺氧、氧化应激、酶活性、甲状腺激素、血流动力学、并发心脏疾病、抗甲状腺药物相关。针对上述发生机制,及时发现、诊断和积极控制甲亢,是治疗甲亢性肝损害的关键。相信随着甲亢性肝损害发生机制的研究深入,现有的治疗方案将不断完善,整体治疗效果会有很大提高。

参 考 文 献

- [1] 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.

- [16] Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6):581-589. DOI:10.1111/dom.12651.
- [17] Raun K, von Voss P, Gotfredsen CF, et al. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not[J]. *Diabetes*, 2007, 56(1):8-15. DOI:10.2337/db06-0565.
- [18] Guo H, Wang B, Li H, et al. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting excessive autophagy in podocytes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(2):F181-F189. DOI:10.1152/ajprenal.00302.2017.
- [19] Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193473. DOI:10.1371/journal.pone.0193473.
- [20] Glaszra SJ, Chen H, McGrath RT, et al. Effect of GLP-1 receptor activation on offspring kidney health in a rat model of maternal obesity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23525. DOI:10.1038/srep23525.
- [21] Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study[J]. *Endocrine*, 2015, 50(3):620-626. DOI:10.1007/s12020-014-0519-0.
- [22] Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function[J]. *Biochimie*, 2013, 95(11):1971-1979. DOI:10.1016/j.biochi.2013.07.017.
- [23] 吴晓静. 高脂喂养大鼠肾脏 NF- κ B 及炎症因子表达变化及利拉鲁肽的干预研究[D]. 承德医学院, 2017.
- [24] Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3):579-589. DOI:10.1038/ki.2013.427.
- [25] Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cells by repressing nuclear factor-kappa B activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5):371-380. DOI:10.1007/s10557-013-6463-z.
- [26] Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2):375-382. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039.
- [27] Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3):395-398. DOI:10.1016/j.mvr.2012.06.008.
- [28] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. *Metabolism*, 2012, 61(10):1422-1434. DOI:10.1016/j.metabol.2012.03.002.
- [29] 索琳娜, 王薇. 利拉鲁肽对高脂饮食诱导的肥胖大鼠血清网膜素 1 及胰岛素抵抗的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(12):1129-1131. DOI:10.3969/j.issn.0258-4646.2015.12.018.
- [30] Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes[J]. *Acta Biomed*, 2008, 79(3):184-191.
- [31] Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1):9-21. DOI:10.1111/dom.12119.

(收稿日期:2018-05-17)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 35 页)

- [2] Kibirige D, Kiggundu DS, Sanya R, et al. Cholestatic hepatic injury due to a thyroid storm: a case report from a resource limited setting[J]. *Thyroid Res*, 2012, 5(1):6. DOI:10.1186/1756-6614-5-6.
- [3] 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 (Baltimore)*, 2017, 96(5):e6035. DOI:10.1097/MD.0000000000006035.
- [4] Antón Aranda E. Intrahepatic cholestasis in untreated hyperthyroidism[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2000, 92(1):49-50.
- [5] Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2011, 7(5):337-339.
- [6] Pasyechko NV, Kuleshko II, Kulchinska VM, et al. Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis[J]. *Pol J Pathol*, 2017, 68(2):144-147. DOI:10.5114/pjp.2017.69690.
- [7] Videla LA, Fernández V, Cornejo P, et al. Causal role of oxidative stress in unfolded protein response development in the hyperthyroid state[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:401-408. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.004.
- [8] Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2014, 26(6):296-309. DOI:10.1016/j.arteri.2014.07.003.
- [9] Osuna PM, Udovcic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(2):60-63. DOI:10.14797/mdcj-13-2-60.
- [10] Hui TY, Bruyette DS, Moore GE, et al. Effect of feeding an iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism[J]. *J Vet Intern Med*, 2015, 29(4):1063-1068. DOI:10.1111/jvim.13368.
- [11] Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury[J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(1):1-11. DOI:10.5681/apb.2015.001.
- [12] Van Steenberghe W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat[J]. *J Hepatol*, 1988, 7(2):229-238.

(收稿日期:2018-04-17)

(本文编辑:饶颖)